

Влияние цитиколина на когнитивные функции у пациентов, перенесших COVID-19

Д.м.н. И.Б. Зуева¹, Ю.В. Ким², М.Ю. Суслова¹

¹ЧОУВО «СПБМСИ», Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Введение: появляется все больше свидетельств того, что коронавирусы могут поражать не только легкие, но и другие органы и системы, в частности центральную нервную систему. Однако в настоящее время мало что известно о долгосрочном воздействии коронавирусной инфекции на головной мозг и о его последствиях с точки зрения когнитивного функционирования.

Цель исследования: изучить влияние терапии цитиколином на когнитивные функции и эмоциональный статус пациентов, перенесших COVID-19.

Материал и методы: в исследование были включены 48 человек. Основную группу составили пациенты, перенесшие COVID-19 ($n=24$, средний возраст $43,72 \pm 5,21$ года), контрольную группу — здоровые добровольцы ($n=24$, средний возраст $44,18 \pm 5,32$ года). Пациенты основной группы были рандомизированы на две подгруппы по 12 человек: пациенты подгруппы А получали цитиколин внутрь по 1000 мг/сут (100 мг в 1 мл), пациенты подгруппы Б лечения не получали. Длительность исследования составила 14 дней. Исходно и после окончания исследования проводилось нейропсихологическое тестирование.

Результаты исследования: большинство пациентов, перенесших COVID-19, предъявляли жалобы на сохраняющуюся усталость — 24 (100%), плохой сон — 20 (83,3%), сердцебиение — 20 (83,3%), снижение памяти — 18 (75%). В основной группе по сравнению с контрольной отмечалось снижение показателя краткосрочной памяти ($6,45 \pm 1,14$ и $8,97 \pm 1,51$ балла соответственно, $p < 0,05$), результата теста MMSE ($27,26 \pm 2,10$ и $29,81 \pm 2,93$ балла, $p < 0,05$), теста «Шифровка» ($40,37 \pm 9,64$ и $48,91 \pm 9,86$ с, $p < 0,05$), увеличение уровня тревоги ($9,34 \pm 0,45$ и $4,12 \pm 0,21$ балла, $p < 0,05$). В подгруппе А на фоне терапии цитиколином по сравнению с подгруппой Б отмечалось улучшение памяти ($6,48 \pm 1,15$ и $8,32 \pm 1,49$ балла соответственно, $p < 0,05$; $6,53 \pm 1,18$ и $7,34 \pm 1,25$ балла соответственно, $p > 0,05$), когнитивных функций в целом ($27,51 \pm 2,13$ и $28,89 \pm 2,41$ балла, $p < 0,05$; $27,62 \pm 2,29$ и $27,95 \pm 2,36$ балла, $p > 0,05$), результата теста «Шифровка» ($40,34 \pm 9,61$ и $46,72 \pm 9,83$ с, $p < 0,05$; $41,56 \pm 9,62$ и $42,28 \pm 9,75$ с, $p > 0,05$), улучшение сна ($19,38 \pm 0,61$ и $21,64 \pm 0,74$ балла, $p < 0,05$; $19,20 \pm 0,58$ и $19,82 \pm 0,63$ балла, $p > 0,05$), уменьшение уровня тревоги ($9,27 \pm 0,47$ и $7,14 \pm 0,31$ балла, $p < 0,05$; $9,35 \pm 0,46$ и $8,81 \pm 0,44$ балла, $p > 0,05$).

Заключение: использование в терапии пациентов, перенесших COVID-19, цитиколина обеспечивает улучшение когнитивных функций, снижение уровня тревоги и нормализацию сна.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, память, внимание, тревога, COVID-19, цитиколин.

Для цитирования: Зуева И.Б., Ким Ю.В., Суслова М.Ю. Влияние цитиколина на когнитивные функции у пациентов, перенесших COVID-19. PMЖ. 2021;5:2–6.

ABSTRACT

Citicoline effect on cognitive function in COVID-19 patients

I.B. Zueva¹, Yu.V. Kim², M.Yu. Suslova¹

¹Saint Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg

Background: there is growing evidence that coronaviruses can affect not only the lungs but also other organs and systems, in particular, the central nervous system. However, little is currently known about the coronavirus infection long-term effects on the brain and its consequences in terms of cognitive functioning.

Aim: to study the effect of citicoline therapy on the cognitive functions and emotional status of patients who experienced COVID-19.

Patients and methods: 48 subjects were included in the study. The main group consisted of patients who experienced COVID-19 ($n=24$, mean age 43.72 ± 5.21 years), the control group — healthy subjects ($n=24$, mean age 44.18 ± 5.32 years). Patients of the main group were randomized into two subgroups of 12 patients: subgroup A received citicoline orally at a dose of 1000 mg/day (100 mg in 1 ml), subgroup B did not receive treatment. The study duration was 14 days. Neuropsychological test was performed initially and after the end of the study.

Results: the majority of patients who experienced COVID-19 reported the following: persistent fatigue — 24 (100%), poor sleep — 20 (83.3%), palpitations — 20 (83.3%), memory loss — 18 (75%). The main group of patients showed a decrease in the short-term memory index (6.45 ± 1.14 and 8.97 ± 1.51 points, $p < 0.05$), the MMSE test result (27.26 ± 2.10 and 29.81 ± 2.93 points, $p < 0.05$), encryption test (40.37 ± 9.64 and 48.91 ± 9.86 seconds, $p < 0.05$), and increase in the anxiety level (9.34 ± 0.45 and 4.12 ± 0.21 points, $p < 0.05$) versus the control group. In the subgroup A, during citicoline therapy, there was an improvement in memory index (6.48 ± 1.15 and 8.32 ± 1.49 points, $p < 0.05$; 6.53 ± 1.18 and 7.34 ± 1.25 points, respectively, $p > 0.05$), general cognitive functions (27.51 ± 2.13 and 28.89 ± 2.41 points, $p < 0.05$; 27.62 ± 2.29 and 27.95 ± 2.36 points, respectively, $p > 0.05$), encryption test results (40.34 ± 9.61 and 46.72 ± 9.83 seconds, $p < 0.05$; 41.56 ± 9.62 and 42.28 ± 9.75 seconds, respectively, $p > 0.05$), improved sleeping (19.38 ± 0.61 and 21.64 ± 0.74 points, $p < 0.05$; 19.20 ± 0.58 and 19.82 ± 0.63 points, respectively, $p > 0.05$), a decrease in the anxiety level (9.27 ± 0.47 and 7.14 ± 0.31 points, $p < 0.05$; 9.35 ± 0.46 and 8.81 ± 0.44 points, respectively, $p > 0.05$) versus the subgroup B.

Conclusion: *there was an improvement in cognitive functions in general, a decrease in anxiety level and normalization of sleep during citicoline treatment of patients who have suffered from COVID-19.*

Keywords: *cognitive disorders, memory, attention, anxiety, COVID-19, citicoline.*

For citation: *Zueva I.B., Kim Yu.V., Suslova M.Yu. Citicoline effect on cognitive function in COVID-19 patients. RMJ. 2021;5:2–6.*

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что действие SARS-CoV-2 в основном проявляется поражением дыхательных путей и гриппоподобными симптомами, COVID-19 в настоящее время признан мультиорганным заболеванием, часто затрагивающим нервную систему [1–3]. Неврологические проявления различной степени выраженности были зарегистрированы у 36,4–82,3% госпитализированных с COVID-19 во всем мире [4, 5]. Неврологическая, легочная, сердечная и желудочно-кишечная дисфункции могут сохраняться после перенесенного заболевания [6, 7]. В ряде исследований было показано значимое ухудшение рабочей памяти и внимания после COVID-19 [8, 9].

Такие симптомы, как усталость, депрессия или тревога, могут влиять на восприятие пациентами своих когнитивных функций. В связи с этим представляется важным оценить роль тревоги и депрессии, а также качество сна у пациентов, перенесших COVID-19.

Цель исследования: изучить влияние терапии цитиколином на когнитивные функции и эмоциональный статус пациентов, перенесших COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 48 человек, составившие 2 группы наблюдения. В основную группу вошли 24 пациента (средний возраст $43,72 \pm 5,21$ года), перенесшие COVID-19, в контрольную — 24 здоровых добровольца (средний возраст $44,18 \pm 5,32$ года). **Критерии включения в основную группу:** перенесенный в течение 1 мес. COVID-19, не требовавший госпитализации в стационар (во всех случаях диагноз был подтвержден результатами ПЦР). **Критерии исключения в исследование:** сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия), аритмии, сердечная и дыхательная недостаточность, использование антидепрессантов, выраженные эмоциональные и поведенческие расстройства, употребление психоактивных веществ. Пациенты основной группы были рандомизированы в 2 подгруппы по 12 человек: пациенты подгруппы А получали цитиколин (Энцетрон-СОЛОфарм, ООО «Гротекс», Россия), пациенты подгруппы Б лечения цитиколином не получали. Длительность исследования составила 14 дней.

Цитиколин назначали в виде раствора для приема внутрь по 1000 мг/сут (100 мг в 1 мл) во время еды или между приемами пищи. При приеме внутрь препарат хорошо абсорбируется. Цитиколин распределяется в структурах головного мозга с внедрением фракций холина в структурные фосфолипиды и фракции цитидина (нуклеиновые кислоты и цитидиновые нуклеотиды). В головном мозге цитиколин встраивается в клеточные, цитоплазматические и митохондриальные мембраны и принимает участие в построении фракции фосфолипидов.

Всем пациентам проводилось клиническое обследование с определением антропометрических показателей.

Уровень глюкозы плазмы и показатели липидного спектра определялись с помощью реактивов фирмы Abbott (Германия) на биохимическом анализаторе ARCHITECT C8000 (Германия).

Исходно и после проведения исследования в основной и контрольной группах когнитивные функции оценивали с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), батареи тестов на лобную дисфункцию, теста рисования часов, тестов «10 слов по Лурии», «Шифровка» (способность концентрировать внимание).

Для оценки уровня тревоги и депрессии использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Оценивали в баллах субъективные характеристики сна [10].

Результаты обследования обрабатывали с помощью компьютерной программы Statistica 6.0. Для сравнения выборок, удовлетворяющих критериям нормального распределения, использовали t-критерий Стьюдента для независимых или зависимых выборок и дисперсионный анализ (ANOVA). Показатели представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При систематизации и статистической обработке данных различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты основной и контрольной групп достоверно не различались по полу, возрасту, уровню артериального давления, липидному и углеводному профилю (табл. 1). Группы были сопоставимы по числу курящих пациентов и людей с высшим образованием.

Большинство пациентов, перенесших COVID-19, предъявляли жалобы на сохраняющуюся усталость, плохой сон, сердцебиение, снижение памяти (табл. 2).

В основной группе по сравнению с контрольной группой исходно отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение показателя краткосрочной памяти, результата теста MMSE, теста «Шифровка», увеличение уровня тревоги.

На фоне терапии цитиколином отмечалось значимое улучшение результатов нейропсихологического тестирования (табл. 3). В подгруппе А по сравнению с подгруппой Б выявлено достоверное ($p < 0,05$) повышение показателя краткосрочной памяти, когнитивных функций в целом, результата теста «Шифровка», улучшение сна, уменьшение уровня тревоги по шкале HADS (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

В то время как по результатам проведенных ранее исследований среди пациентов после COVID-19 неврологические симптомы (головная боль, головокружение, когнитивные нарушения) чаще встречались у пожилых пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемиче-

Таблица 1. Характеристика обследованных групп

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Возраст, лет	43,72±5,21	44,18±5,32
Пол, жен.	13 (54,2%)	12 (50%)
ИМТ, кг/м ²	23,86±2,14	23,56±2,12
САД, мм рт. ст.	118,37±8,63	120,61±8,75
ДАД, мм рт. ст.	79,46±7,21	81,54±7,49
Глюкоза плазмы, ммоль/л	4,82±0,47	4,69±0,44
Триглицериды, ммоль/л	1,43±0,87	1,40±0,85
ОХс, ммоль/л	4,87±0,94	5,01±0,98
Хс ЛПВП, ммоль/л	1,52±0,40	1,50±0,38
Хс ЛПНП, ммоль/л	2,30±0,41	2,32±0,42
Высшее образование	18 (75,0%)	20 (83,3%)
Курение	5 (20,8%)	6 (25,0%)
MMSE, баллов	27,26±2,10*	29,81±2,93
Часы, баллов	8,53±0,82*	9,68±0,91
10 слов, баллов	6,45±1,14*	8,97±1,51
Шифровка, с	40,37±9,64*	48,91±9,86
HADS, баллов: тревога	9,34±0,45*	4,12±0,21
депрессия	5,31±0,29	4,36±0,24

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, САД — офисное систолическое артериальное давление, ДАД — офисное диастолическое артериальное давление, ОХс — общий холестерин, Хс ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, Хс ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, часы — тест рисования часов, 10 слов — тест «10 слов по Лурии». * — $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

ская болезнь сердца [11, 12], в нашей работе когнитивный дефицит отмечался у пациентов среднего возраста без значимого коморбидного фона. Согласно полученным нами данным у 75% пациентов среднего возраста без значимой сопутствующей патологии, перенесших COVID-19, были жалобы на ухудшение когни-

Таблица 2. Частота встречаемости различных симптомов у пациентов, перенесших COVID-19

Симптом	Количество пациентов
Головные боли	14 (58,3%)
Усталость	24 (100%)
Плохой сон	20 (83,3%)
Раздражительность	15 (62,5%)
Снижение памяти	18 (75%)
Сердцебиение	20 (83,3%)
Потливость	20 (83,3%)
Одышка	12 (50%)
Чувство тревоги	14 (58,3%)

тивных функций, в частности снижение памяти. По сравнению с контрольной группой у пациентов, перенесших COVID-19, выявлено снижение когнитивных функций, ухудшение памяти и внимания.

В литературе активно обсуждаются механизмы развития когнитивных нарушений у пациентов после COVID-19. Среди возможных называются: развитие дисфункции эндотелия сосудов; активация калликреин-брадикининовой системы, приводящая к снижению кровотока; иммунные нарушения, связанные с перенесенным заболеванием [13, 14]. При тяжелом течении COVID-19 возможно прямое поражение вирусом головного мозга. Так, SARS-CoV-2 был обнаружен в спинномозговой жидкости у пациента с вирусным энцефалитом и наблюдался при аутопсии в нервных и капиллярных эндотелиальных клетках ткани головного мозга [15, 16]. Ни у одного из включенных в наше исследование пациентов тяжелого течения COVID-19 не было, как и выраженных неврологических проявлений.

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ-2), основной рецептор SARS-CoV-2, обильно экспрессируется эндотелиальными клетками и перичитами в организме [17, 18]. Установлено, что АПФ-2 также экспрессируется в головном мозге (височной доле, гиппокампе), тех областях мозга, которые участвуют в процессе познания

Таблица 3. Когнитивные функции, показатели эмоционального статуса и качества сна у пациентов, перенесших COVID-19

Показатель	Подгруппа А		Подгруппа Б	
	Исходно	Через 2 нед.	Исходно	Через 2 нед.
MMSE, баллов	27,51±2,13	28,89±2,41***	27,62±2,29	27,95±2,36
Часы, баллов	8,74±0,85	8,93±0,87	8,57±0,81	8,71±0,83
10 слов, баллов	6,48±1,15	8,32±1,49***	6,53±1,18	7,34±1,25
Шифровка, с	40,34±9,61	46,72±9,83***	41,56±9,62	42,28±9,75
Оценка сна, баллов	19,38±0,61	21,64±0,74***	19,20±0,58	19,82±0,63
HADS, баллов: тревога	9,27±0,47	7,14±0,31***	9,35±0,46	8,81±0,44
депрессия	6,52±0,28	5,87±0,26	6,74±0,29	6,27±0,23

Примечание. Часы — тест рисования часов; 10 слов — тест «10 слов по Лурии». Статистическая значимость различий при $p < 0,05$: * — по сравнению с исходными данными, ** — по сравнению с подгруппой Б.

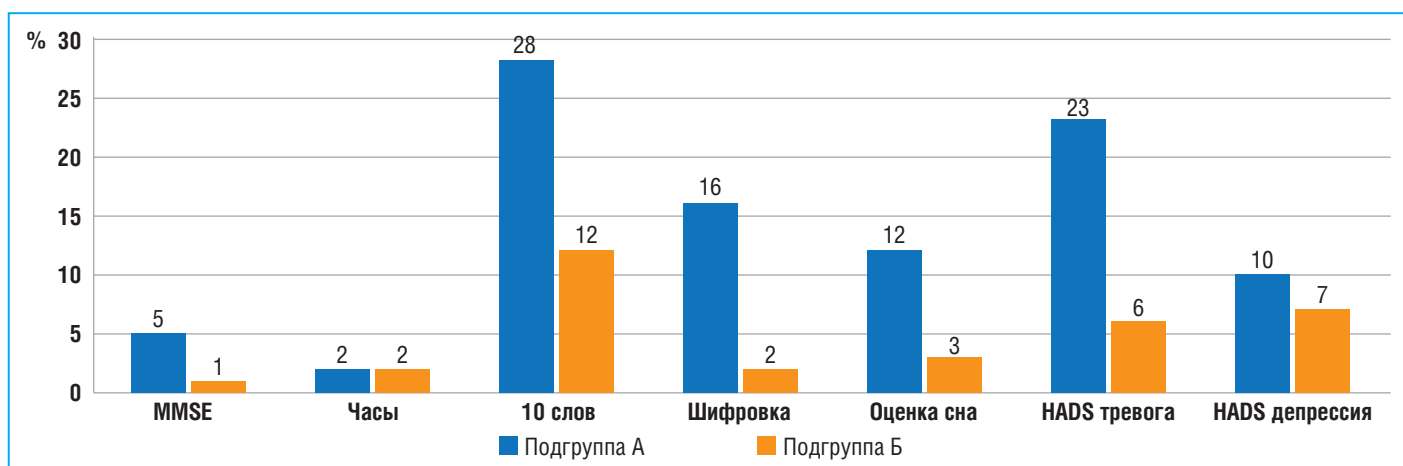


Рис. 1. Выраженность улучшения когнитивных функций, эмоционального статуса и качества сна в подгруппах А и Б по прошествии 2 нед. наблюдения

и памяти и поражаются при болезни Альцгеймера [19, 20]. АПФ-2 уменьшает риск развития инсульта и деменции [21–24]. Если SARS-CoV-2 приводит к потере АПФ-2, это может способствовать увеличению риска цереброваскулярных и неврологических нарушений у пациентов с COVID-19 и приводить к когнитивному дефициту. Однако этот механизм требует дальнейшего изучения.

Одним из ключевых механизмов развития когнитивных нарушений после перенесенного COVID-19 может быть гипоксия головного мозга. Известно, что белое вещество головного мозга особенно уязвимо к изменениям мозгового кровотока, который снижается в связи с развитием диффузной дисфункции мелких сосудов при COVID-19 [25–27]. Повреждение белого вещества головного мозга может привести к развитию когнитивных нарушений [28, 29]. Нарушение функциональной целостности в таких областях мозга, как гиппокамп, при трехмесячном наблюдении у выздоровевших после COVID-19 пациентов было связано с потерей памяти [30].

Пандемии могут спровоцировать высокий уровень стресса, а меры, принимаемые для борьбы с инфекцией, такие как карантин и социальное дистанцирование, могут еще больше навредить психическому здоровью. Наблюдения других эпидемий и пандемий (например, тяжелого острого респираторного синдрома (2003 г.), пандемии H1N1 (2009 г.), эпидемии лихорадки Эбола (2014 г.)) показали значительное неблагоприятное влияние на психическое здоровье популяции [31–34]. Вспышка COVID-19 также ассоциируется с повышением уровня тревоги [35–37]. Это нашло отражение и в нашем исследовании (58,3% пациентов после COVID-19 жаловались на тревогу).

На фоне терапии цитиколином отмечалось улучшение когнитивных функций, уменьшение тревоги и восстановление сна. Известно, что цитиколин является природным эндогенным соединением и промежуточным метаболитом в синтезе фосфатидилхолина, способствует восстановлению поврежденных мембран клеток, ингибирует действие фосфолипаз, препятствует избыточному образованию свободных радикалов, при хронической гипоксии улучшает память и внимание, что было показано в многочисленных исследованиях. В экспериментальной модели ишемии головного мозга у гипертензивных крыс, которая вызывалась перевязкой средней мозговой артерии, цитиколин способствовал снижению повреждения клеточных мембран

нейронов, уменьшал поведенческие расстройства [38]. Отмечалось улучшение когнитивных функций (памяти, внимания) у пациентов пожилого возраста с хронической ишемией головного мозга [39]. По-видимому, положительный эффект, оказываемый на когнитивные функции и эмоционально-поведенческие расстройства при приеме цитиколина, обусловлен тем, что одним из основных механизмов, посредством которого у пациентов, перенесших COVID-19, реализуется влияние на центральную нервную систему, является гипоксия.

Выводы

1. У пациентов, перенесших COVID-19, отмечается ухудшение когнитивных функций, снижение памяти и внимания, повышение уровня тревоги.
2. На фоне терапии цитиколином зарегистрировано уменьшение уровня тревоги и улучшение качества сна.
3. В результате терапии цитиколином у пациентов, перенесших COVID-19, отмечается улучшение когнитивных функций, особенно памяти и внимания.

Благодарность

Автор и редакция благодарят ООО «Гротекс» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки обзорной части данной публикации.

Литература

1. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767–783. DOI: 10.1016/S1474-4422 (20) 30221-0.
2. Korolnik I.J., Tyler K.L. COVID-19: A global threat to the nervous system. *Ann Neurol.* 2020;88(1):1–11. DOI: 10.1002/ana.25807.
3. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.
4. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
5. Romero-Sanchez C.M., Diaz-Maroto I., Fernandez-Diaz E. et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19. *Neurology.* 2020;95(8):e1060–e1070. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009937.
6. Ladds E., Rushforth A., Wieringa S. et al. Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 "long Covid" patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv Res.* 2020;20(1):1144. DOI: 10.1186/s12913-020-06001-y.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>