

Возможности персонализированной фармакотерапии и медицинской реабилитации пациентов с long COVID с позиции клинической метаболомики

И.В. Кукус^{1✉}, ilyakukes@gmail.com, В.Г. Лим², К.А. Иванцов², Э.Ю. Соловьева³, Л.П. Соколова³, И.Р. Гильмутдинова⁴, П.Б. Глаговский⁵, М.С. Птицын⁵

¹ Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 109240, Россия, Москва, ул. Яузская, д. 11, корп. 10

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 9

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32

⁵ ООО «ХромсистемсЛаб»; 117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 2

Резюме

Введение. В работе представлены результаты исследования эффективности применения препарата этилметилгидроксипиридина малат у пациентов с long COVID с основой на динамике клинических проявлений и метаболомных показателей, ответственных за уровень оксидативного стресса.

Цель. Оценить эффективность и выявить нежелательные реакции при применении препарата этилметилгидроксипиридина малат для снижения уровня окислительного стресса и уменьшения симптомов астении и когнитивных нарушений у пациентов с long COVID.

Материалы и методы. В нерандомизированное контролируемое проспективное исследование включены 24 пациента с диагнозом U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное» по МКБ-10. Пациенты были разделены на две группы по 12 чел. Экспериментальная группа получала этилметилгидроксипиридина малат таблетки жевательные 100 мг в дозировке 400 мг/сут. Клиническая оценка по шкалам (шкала одышки mMRC, тест 6-минутной ходьбы (6MWT), субъективная шкала оценки астении MFI-20, Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), шкала оценки базовой функциональной активности Бартел) и определение метаболомных показателей проводились на 1-й и 14–18-й день исследования.

Результаты. Применение препарата этилметилгидроксипиридина малат у пациентов с long COVID привело к снижению уровня оксидативного стресса и нормализации функции митохондрий, а также более выраженным улучшениям клинической картины. По шкале оценки астении (MFI-20) в группе пациентов, получавших этилметилгидроксипиридина малат, отмечается улучшение на 21%, в группе контроля – на 13%. По шкале оценки когнитивных нарушений (MoCA) в группе препарата показатели улучшаются на 20%, в группе контроля – на 12,5%.

Заключение. Препарат этилметилгидроксипиридина малат таблетки жевательные 100 мг в дозировке 400 мг/сут демонстрирует клиническую эффективность, характеризующуюся в том числе снижением уровня оксидативного стресса, а также клиническую безопасность ввиду отсутствия развития нежелательных реакций у пациентов с long COVID.

Ключевые слова: постковидный синдром, астения, когнитивные нарушения, метаболомные нарушения, этилметилгидроксипиридина малат, персонализированная фармакотерапия

Для цитирования: Кукус И.В., Лим В.Г., Иванцов К.А., Соловьева Э.Ю., Соколова Л.П., Гильмутдинова И.Р., Глаговский П.Б., Птицын М.С. Возможности персонализированной фармакотерапии и медицинской реабилитации пациентов с long COVID с позиции клинической метаболомики. *Медицинский совет.* 2023;17(6):57–64. <https://doi.org/10.21518/ms2023-111>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of personalized pharmacotherapy and medical rehabilitation of patients with long COVID from the perspective of clinical metabolomics

Ilya V. Kukes^{1✉}, ilyakukes@gmail.com, Vladimir G. Lim², Konstantin A. Ivantsov², Ella Yu. Solovyeva³, Lyubov P. Sokolova³, Ilimira R. Gilmutdinova⁴, Pavel B. Glagovskiy⁵, Maksim S. Ptitsyn⁵

¹ International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; 11, Bldg. 10, Yauzskaya St., Moscow, 109240, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 9, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁴ National Medical Research Centre for Rehabilitation and Balneology; 32, Novyy Arbat St., Moscow, 121099, Russia

⁵ ChromsystemsLab LLC; 20, Bldg. 2, Nauchnyy Proezd, Moscow, 117246, Russia

Abstract

Introduction. The material presents the results of the study of the effectiveness of the drug Ethylmethylhydroxypyridine malate in patients with long COVID, based on the dynamics of clinical manifestations and metabolomic parameters responsible for the level of oxidative stress.

Aim. Evaluation of efficacy and registration of adverse reactions of ethylmethylhydroxypyridine malate administration to decrease oxidative stress level and reduce symptoms of asthenia and cognitive disorders in patients with long COVID.

Materials and methods. 24 patients diagnosed with U09.9 "Condition after COVID-19 unspecified" were included in a non-randomized controlled prospective study. Patients were divided into 2 groups of 12 each. The experimental group received Ethylmethylhydroxypyridine malate tablets chewable 100 mg in a dosage of 400 mg/day. Clinical assessment by scales (mMRC dyspnea scale; 6-minute walk test (6MWT); MFI-20 subjective asthenia assessment scale; Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA); Barthel Baseline Functional Activity Rating Scale), and determination of metabolomic parameters were performed on days 1 and 14–18 of the study.

Results. Use of the drug ethylmethylhydroxypyridine malate in patients with long COVID, led to a decrease in the level of oxidative stress, and normalization of mitochondrial function, as well as more pronounced improvements of the clinical picture. According to the scale of evaluation of asthenia (MFI-20) in the group of patients who received ethylmethylhydroxypyridine malate improvement of 21% was noted, in the control group improvement of 13% was noted. According to cognitive impairment assessment scale (MoCA), the drug group showed 20% improvement, while the control group showed 12,5% improvement.

Conclusion. The drug ethylmethylhydroxypyridine malate tablets chewable 100 mg in a dosage of 400 mg/day demonstrates clinical efficacy characterized by, among other things, a decrease in oxidative stress, as well as clinical safety due to the absence of development of adverse reactions in patients with long COVID.

Keywords: post-COVID syndrome, asthenia, cognitive impairment, metabolomic disorders, ethylmethylhydroxypyridine malate, personalized pharmacotherapy

For citation: Kukes I.V., Lim V.G., Ivantsov K.A., Solovyeva E.Yu., Sokolova L.P., Gilmutdinova I.R., Glagovskiy P.B., Ptitsyn M.S. Possibilities of personalized pharmacotherapy and medical rehabilitation of patients with long COVID from the perspective of clinical metabolomics. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):57–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-111>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее актуальных проблем мирового здравоохранения является long COVID [1]. Данное состояние определяется как признаки и симптомы, которые развиваются во время и (или) после заражения COVID-19 и сохраняются более 4 нед. и не могут быть объяснены каким-либо другим диагнозом [2]. Наиболее распространенными симптомами являются усталость, когнитивные нарушения и мозговой туман (brain fog) [3]. Огромное количество пациентов, переболевших новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, и высокая распространенность отсроченных симптомов диктуют необходимость создания эффективных концепций управления long COVID [4, 5]. Ситуация осложняется отсутствием понимания патофизиологических механизмов, участвующих в формировании данного состояния.

Несомненно, окислительный стресс является одним из ключевых моментов в патогенезе COVID-19 и, вероятно, long COVID. Воспаление и окислительный стресс взаимно усиливают друг друга, способствуя тем самым хроническому провоспалительному состоянию [6]. В таких условиях антиоксидантные системы находятся в состоянии перманентно повышенной нагрузки, что в конечном счете приводит к их истощению [7, 8]. Открытым остается вопрос рациональных методов лабораторной диагностики, способных оптимально оценить ресурсы и функциональное состояние естественных механизмов, направ-

ленных на снижение уровня окислительного стресса. Одним из перспективных способов является прицельный метаболомный скрининг с определением концентрации показателей, косвенно или прямо указывающих на статус систем антиоксидантной защиты [9, 10]. Вместе с тем применение препаратов из группы антиоксидантов может способствовать восстановлению ресурсов организма, снижению окислительного стресса и сопутствующего провоспалительного фона и впоследствии приводить к регрессу симптомов long COVID.

Этилметилгидроксипиридина малат является антиоксидантным лекарственным средством, действие которого направлено на снижение свободнорадикальных процессов в организме, улучшение метаболических процессов в центральной нервной системе (ЦНС), повышение резистентности организма к гипоксии и ишемии [11–13]. В данной статье приведены результаты исследования, посвященного изучению эффективности применения препарата этилметилгидроксипиридина малат у пациентов с long COVID с основой на данных клинической картины и уровня окислительного стресса, оцениваемого по метаболомным показателям.

Цель исследования – оценка эффективности и регистрация нежелательных реакций (явлений – НЯ) применения препарата этилметилгидроксипиридина малат (таблетки жевательные 100 мг) с целью снижения уровня окислительного стресса и уменьшения симптомов астении и когнитивных нарушений у пациентов с long COVID.

Задачи исследования:

- 1) определение ключевых метаболомных изменений, ассоциированных с повышенным уровнем оксидативного стресса у пациентов с long COVID;
- 2) оценка эффективности терапии препаратом этилметилгидроксипиридина малат (таблетки жевательные 100 мг) в терапии long COVID на основании клинических проявлений (оценки по шкалам) и изменений метаболомного профиля в динамике;
- 3) регистрация НЯ при применении препарата этилметилгидроксипиридина малат (таблетки жевательные 100 мг) в терапии long COVID.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нерандомизированное контролируемое проспективное исследование были включены 24 пациента, которые были разделены на две группы по 12 чел. в соотношении между мужчинами и женщинами 1 : 1. Пациенты включались в исследование с диагнозом U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное» по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в период от 1 до 3 мес. после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Критерии включения:

- 1) наличие документально подтвержденной перенесенной инфекции COVID-19;
- 2) с момента начала заболевания новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (положительного ПЦР-теста (полимеразная цепная реакция) SARS-CoV-2) прошло не менее 4 и не более 12 нед.;
- 3) возраст 18–69 лет;
- 4) симптомы, связанные с астенией, нарушением когнитивной сферы (концентрации внимания и памяти), повышенной физической утомляемостью, одышкой, тяжелым психологическим состоянием.

Критерии исключения:

- 1) возраст младше 18 и старше 69 лет;
- 2) беременность, кормление грудью;
- 3) наличие сопутствующей патологии:
 - онкологические заболевания;
 - системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, дерматомиозит, системная склеродермия и др.);
 - системные васкулиты (тромбогеморрагический васкулит, тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Вегнера, синдром Гудпасчера и др.);
 - любые иные неинфекционные хронические заболевания в стадии декомпенсации, требующие дополнительной терапии.
- 4) противопоказания к применению препарата этилметилгидроксипиридина малат таблетки жевательные 100 мг и аллергическая реакция на препарат.

Программа комплексной реабилитации пациентов включала:

- 1) у пациентов контрольной группы (группа 1):
 - физическую активность (умеренные аэробные нагрузки в течение 30 мин в день 3 дня в неделю);

- отсутствие приема лекарственных препаратов, биологически активных добавок (БАД), витаминов, способных повлиять на метаболический профиль;
- 2) у пациентов, которым назначался этилметилгидроксипиридина малат (группа 2):
 - прием этилметилгидроксипиридина малата таблеток жевательных 100 мг по 1 таблетке 4 раза в сутки (утром 100 мг, днем в 12:00–13:00 100 мг и в 16:00–17:00 100 мг, вечером 100 мг, всего 400 мг/сут), курс лечения не менее 14 дней;
 - физическую активность (умеренные аэробные нагрузки в течение 30 мин в день 3 дня в неделю);
 - отсутствие приема других лекарственных препаратов, БАД, витаминов, способных повлиять на метаболический профиль.

Методы клинической оценки состояния пациентов и их интерпретация:

■ Шкала одышки mMRC (Modified Medical Research Council) применяется в течение многих лет для оценки влияния одышки на повседневную активность. Она проста в использовании и позволяет определить, в какой степени одышка ограничивает активность пациента. Пациент отмечает уровень одышки по 4-балльной шкале, где 0 соответствует отсутствию одышки за исключением интенсивной физической нагрузки, 4 – выраженной одышке при минимальных физических усилиях, делающей невозможным выход пациента из дома.

■ Определение сатурации кислорода (SaPO_2) – показатель насыщения крови кислородом с целью исключения сохраняющихся повреждений легких.

■ Тест 6-минутной ходьбы (6MWT – 6 Minutes Walking Test) – наиболее распространенный нагрузочный тест, используемый для определения функционального статуса пациентов с патологией органов дыхания, в процессе которого фиксируется дистанция, пройденная пациентом (без вынужденных остановок) за 6 мин.

■ Шкала оценки базовой функциональной активности Бартел (индекс Бартел, Barthel Activities of daily living Index – ADL Barthel Index) используется для определения изначального уровня активности пациента, а также для проведения мониторинга с целью определения самостоятельности пациента. Суммарный балл – 100. Показатели от 0 до 20 баллов соответствуют полной зависимости от посторонней помощи, от 21 до 60 баллов – выраженной зависимости, от 61 до 90 баллов – умеренной, от 91 до 99 баллов – легкой зависимости в повседневной жизни.

■ Субъективная шкала оценки астении (MFI-20 – Multidimensional Fatigue Inventory) предназначена для экспресс-диагностики астенического состояния. Если суммарный балл превышает 20–30, результат соответствует астеническому состоянию.

■ Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA – The Montreal Cognitive Assessment) разработана для быстрого скрининга мягких когнитивных нарушений. Она оценивает различные когнитивные функции: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, речь, оптико-пространственную деятельность, концептуальное

мышление, счет и ориентированность. Обследование пациента при помощи MoCA занимает приблизительно 10 мин. Максимальное количество баллов – 30.

■ Регистрация НЯ по форме учета нежелательных реакций.

Методы лабораторной диагностики для определения уровня окислительного стресса для всех пациентов вне зависимости от распределения группы:

■ органические кислоты в моче – выявление функциональных метаболических изменений (60 показателей):

- маркеры уровня окислительного стресса;
- маркеры метаболизма в цикле трикарбоновых кислот (в цикле Кребса), энергообеспечения клеток, митохондриальной дисфункции;
- маркеры кетогенеза, дисрегуляции обмена углеводов и бета-окисления жирных кислот;
- маркеры метаболизма разветвленных аминокислот;
- маркеры метаболизма триптофана;
- маркеры метаболизма щавелевой кислоты (оксалатов);
- маркеры достаточности витаминов;
- маркеры кофакторного метилирования;
- маркеры детоксикации и эндогенной интоксикации;
- маркеры интоксикации производными бензола;

■ коэнзим Q_{10} общий (убихинон) в крови.

Для интерпретации значения уровней органических и аминокислот использовалась электронная база данных Healthmatters¹.

Статистический анализ

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 24 пациента с диагнозом U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное» по МКБ-10 в период от 1 до 3 мес. после перенесенной новой коронавирусной инфекции. В среднем пациенты включались в исследование на $58\text{-й} \pm 6$ дней после отрицательного ПЦР-результата на COVID-19 в группе контроля и на $56\text{-й} \pm 5$ дней в группе препарата этилметилгидроксипиридина малат.

Группа 1 – контроль (пациенты без терапии препаратом этилметилгидроксипиридина малат) – 12 чел., из них 7 мужчин (58%), 5 женщин (42%). Ме возраста составила 62 года (Q_1 – Q_3 – 54–67 лет).

Группа 2 – группа пациентов на терапии препаратом этилметилгидроксипиридина малат – включала 12 чел.: 6 мужчин (50%), 6 женщин (50%). Ме возраста составила 56 лет (Q_1 – Q_3 – 46–60 лет).

Был выполнен анализ показателя «возраст» в зависимости от показателя «группа». При сравнении показателя «возраст» в зависимости от показателя «группа» не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,580$) (используемый метод – критерий Краскела – Уоллиса).

Продолжительность наблюдения в исследовании составляла 18 дней, за которые у пациентов контролировались клинические и метаболические показатели в двух точках – на 1-й день включения в исследование (до терапии этилметилгидроксипиридина малатом) и повторно на Ме 16-й (Q_1 – Q_3 – 15–17-й) день в группе контроля и на Ме 16-й (Q_1 – Q_3 – 14–17-й) день в группе препарата этилметилгидроксипиридина малат.

Релевантные метаболические параметры

Оксидативный стресс и митохондриальная дисфункция

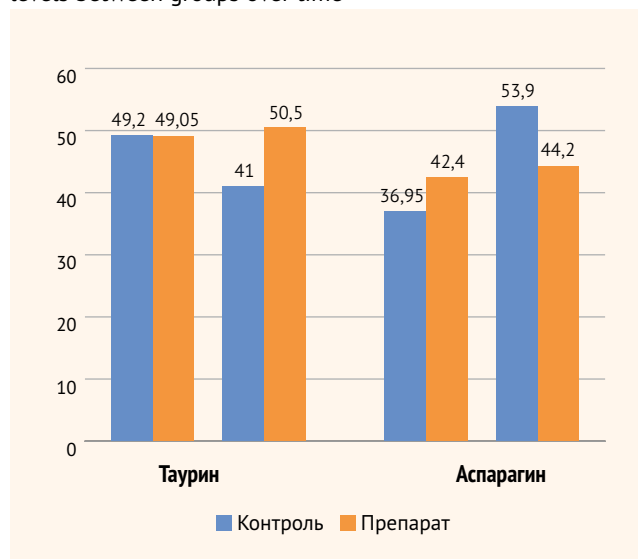
Показатель «таурин» снижается в группе контроля от значений Ме 49,20 (Q_1 – Q_3 – 33,95–59,25) до Ме 41,00 (Q_1 – Q_3 – 37,77–57,88). В группе препарата показатель существенно не меняется, визуализируется тенденция к повышению от Ме 49,05 (Q_1 – Q_3 – 43,25–53,67) до Ме 50,50 (Q_1 – Q_3 – 48,00–61,77) во второй точке (рис. 1).

Аспарагин демонстрирует повышение в группе контроля от показателя Ме 36,95 в первой точке до Ме 53,90 во второй точке ($p = 0,042$, используемый метод – критерий Уилкоксона). В группе препарата отмечается незначительный рост от уровня Ме 42,40 (Q_1 – Q_3 – 36,02–46,68) до Ме 44,20 (Q_1 – Q_3 – 36,28–47,62) (рис. 1).

Коэнзим Q_{10} в группе контроля не демонстрирует значительных изменений: в первой точке Ме 1117 (Q_1 – Q_3 – 727–1409), во второй точке Ме 1134 (Q_1 – Q_3 – 635–1252).

● **Рисунок 1.** Сравнение показателей таурин и аспарагин между группами в динамике

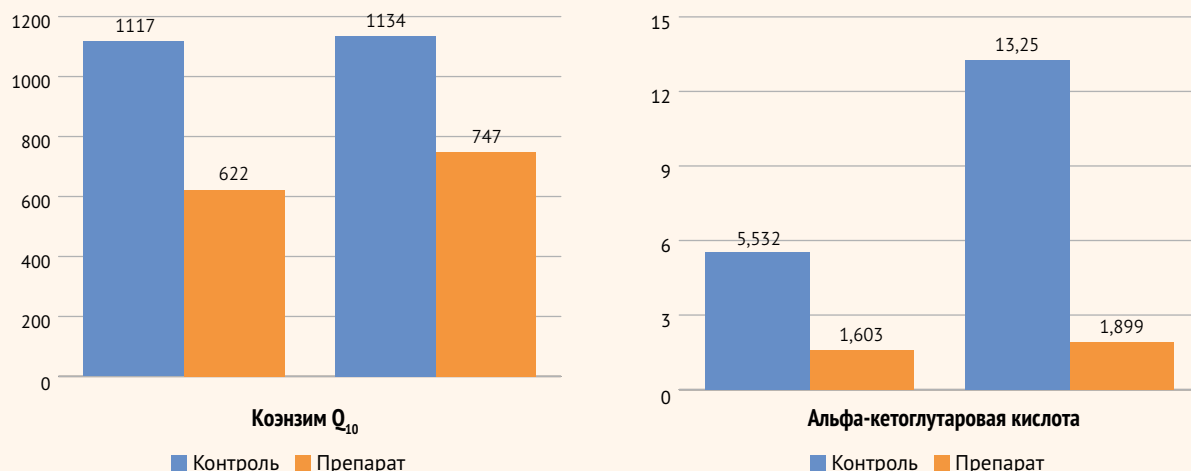
● **Figure 1.** Comparison of changes in taurine and asparagine levels between groups over time



Референсные значения: таурин – 35,9–227,9 мкмоль/л, аспарагин – 27,9–67,6 мкмоль/л.

¹ Healthmatters. Available at: <https://www.healthmatters.io/>.

● **Рисунок 2.** Сравнение показателей коэнзим Q_{10} и альфа-кетоглутаровая кислота между группами в динамике
 ● **Figure 2.** Comparison of changes in coenzyme Q_{10} and alpha-ketoglutaric acid levels between groups over time



Референсные значения: коэнзим Q_{10} – 400–1900 мкг/л, этилметилгидроксипиридина малат – 0,153–1,721 ммоль/моль креатинина, альфа-кетоглутаровая – 0,681–4,493 ммоль/моль креатинина.

В группе препарата отмечается рост показателя от уровня Ме 622 до уровня Ме 747 ($p = 0,005$) (используемый метод – критерий Уилкоксона) (рис. 2).

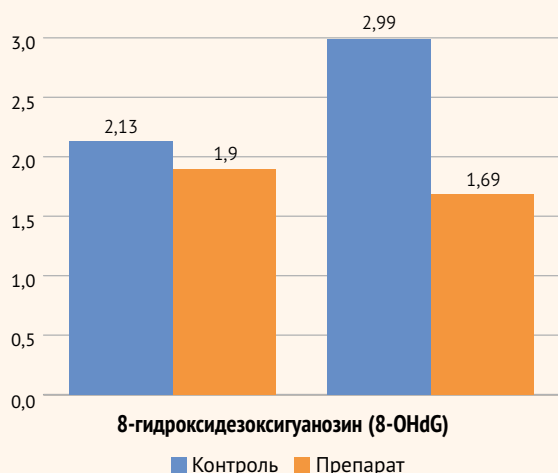
Альфа-кетоглутаровая кислота демонстрирует рост в группе контроля от Ме 5,532 (Q_1-Q_3 – 3,829–9,950) до Ме 13,250 (Q_1-Q_3 – 3,836–28,950). В группе препарата значительного роста не наблюдается: в первой точке Ме 1,603 (Q_1-Q_3 – 0,977–3,601), во второй точке Ме 1,899 (Q_1-Q_3 – 1,666–3,705) (рис. 2).

Побочные продукты окислительного повреждения ДНК

В группе контроля происходит рост показателя 8-гидроксидезоксигуанозин (8-OHdG) от Ме 2,13 ± 1,04 (95% ДИ 1,47–2,79) до Ме 2,99 ± 1,83 (95% ДИ 1,82–4,15) за период наблюдения. В группе препарата обратная тенденция: значения снижаются от Ме 1,90 ± 0,77 (95% ДИ 1,40–2,39) до Ме 1,69 ± 0,72 (95% ДИ 1,23–2,14) (рис. 3).

● **Рисунок 3.** Сравнение показателя 8-гидроксидезоксигуанозин между группами в динамике

● **Figure 3.** Comparison of changes in 8-hydroxydeoxyguanosine level between groups over time



Референсные значения: 8-гидроксидезоксигуанозин 0,85–3,6 нмоль/ммоль креатинина.

Результаты оценки по шкалам

Шкала одышки mMRC

По шкале одышки mMRC в начальной точке в обеих группах Ме составляла 2 балла. Во второй точке в группе контроля показатель был равен Ме 1 балл ($p < 0,001$, используемый метод – критерий Краскела – Уоллиса), в группе препарата во второй точке Ме 0 баллов ($p < 0,001$, используемый метод – критерий Краскела – Уоллиса) (таблица).

Тест 6-минутной ходьбы

Показатели 6MWT в группе контроля в первой точке $M \pm SD$ – 378 ± 29 (95% ДИ 360–397), во второй точке $M \pm SD$ – 402 ± 19 (95% ДИ 390–414). В группе этилметилгидроксипиридина малата в первой точке $M \pm SD$ – 372 ± 34 (95% ДИ 350–393), во второй $M \pm SD$ – 404 ± 18 (95% ДИ 393–416) (таблица).

Субъективная шкала оценки астении MFI-20

Общий балл по шкале астении MFI-20 в первой точке в группе контроля составил $M \pm SD$ – 75 ± 6 (95% ДИ 71–79), во второй точке $M \pm SD$ – 67 ± 7 (95% ДИ 63–72). В группе препарата в первой точке $M \pm SD$ – 77 ± 7 (95% ДИ 73–82), во второй точке $M \pm SD$ – 61 ± 8 (95% ДИ 56–66) (таблица).

Монреальская шкала оценки когнитивных функций

При оценке когнитивных функций по шкале MoCA на начальном этапе не было выявлено статистически значимых изменений: Ме в группе контроля 24 (Q_1-Q_3 – 24–24), Ме в группе препарата 24 (Q_1-Q_3 – 24–24). Во второй точке Ме в группе контроля составила 27 (Q_1-Q_3 – 24–24), в группе препарата баллы были выше и составили Ме 29 (Q_1-Q_3 – 28–29) (таблица).

Шкала оценки базовой функциональной активности Бартел

При оценке по шкале Бартел в группе контроля в первой точке Ме 86 (Q_1-Q_3 – 84–88), во второй точке Ме 88 (Q_1-Q_3 – 85–92). В группе препарата в первой точке Ме 88 (Q_1-Q_3 – 86–90), во второй точке Ме 94 (Q_1-Q_3 – 92–96) (таблица).

- **Таблица.** Сравнение показателей различных шкал между группами в динамике
 ● **Table.** Comparison of changes in different scale scores between groups over time

Шкала	Группа	1-я точка (1-й день исследования)	2-я точка (14–18-й день исследования)
Шкала одышки mMRC, Me (Q_1-Q_3), баллы	Контроля	2 (1–2)	1 (1–2)*
	Этилметилгидроксипиридина малат	2 (1–2)	0 (0–1)*
Тест 6-минутной ходьбы, M $\pm$ SD, метры	Контроля	378 $\pm$ 29	402 $\pm$ 19**
	Этилметилгидроксипиридина малат	372 $\pm$ 34	404 $\pm$ 18**
Субъективная шкала оценки астении MFI-20, M $\pm$ SD, баллы	Контроля	75 $\pm$ 6	67 $\pm$ 7**
	Этилметилгидроксипиридина малат	77 $\pm$ 7	61 $\pm$ 8**
Монреальская шкала оценки когнитивных функций, Me (Q_1-Q_3), баллы	Контроля	24 (24–24)	27 (27–27)**.#
	Этилметилгидроксипиридина малат	24 (23–24)	29 (28–29)**.#
Шкала оценки базовой функциональной активности Бартел, Me (Q_1-Q_3), баллы	Контроля	86 (84–88)	88 (85–92)*
	Этилметилгидроксипиридина малат	88 (86–90)	94 (92–96)*

Примечание. Отличия статистически значимы по сравнению с исходным уровнем.

* $p < 0,05$, используемый метод – критерий Уилкоксона.

** $p < 0,001$, используемый метод – парный t-критерий Стьюдента.

Отличия статистически значимы во 2-й точке (14–18-й день) между группой контроля и группой терапии этилметилгидроксипиридина малатом.

$p < 0,001$, используемый метод – критерий Краскела – Уоллиса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таурин в разных изоформах действует как антиоксидант, стабилизатор мембран и нейротрансмиттер, по распространенности участия в регуляции и цитопротекции в ЦНС уступает только глутамату (глутаминовой кислоте). Снижение показателя в группе контроля свидетельствует о повышенном уровне окислительного стресса и общего воспалительного фона. Это сопряжено с цитотоксичным состоянием для тканей ЦНС. В группе препарата этилметилгидроксипиридина малат за период наблюдения не отмечается снижение таурина – наоборот, определяется динамика роста данного показателя, что говорит о снижении уровня окислительного стресса и общего воспалительного фона [14].

Аминокислота **аспарагин** помогает поддерживать баланс в ЦНС, а также является барьером для формирования состояния хронической усталости. При необходимости аспарагин может быть преобразован в аспарат (активный участник цикла Кребса) с целью выработки дополнительной энергии. Однако повышение данного показателя и приближение его к верхним границам нормы в группе контроля могут говорить о токсическом поражении клеток АФК (активными формами кислорода) на фоне воспаления, повышенной активации апоптоза, а значит, нарастании дисфункции тканей. В группе препарата отмечается незначительный рост, что свидетельствует о снижении воспалительного фона и токсического повреждения (АФК) клеток [15].

Коэнзим Q_{10} в группе контроля не демонстрирует выраженных изменений, в то время как в группе препарата этилметилгидроксипиридина малат происходит значительный рост. Он синтезируется почти во всех клетках и мембранах, играет активную роль при переносе электронов в митохондриальной дыхательной цепи и синтезе АТФ. Статистически значимый рост в группе этилметилги-

дроксипиридина малата свидетельствует о снижении энергетического кризиса и нормализации митохондриальной функции.

Альфа-кетоглутаровая кислота – это органическая кислота, которая важна для правильного метаболизма всех незаменимых аминокислот. Кроме того, это важный участник нейротрансмиттерной сети, с которой связаны когнитивные функции человека. Он образуется в процессе обмена энергии в цикле Кребса. Выраженное повышение показателя в группе контроля отражает нарастающие нарушения окислительного фосфорилирования и митохондриальную дисфункцию. В группе препарата значительного роста не наблюдается, что говорит о нормализации митохондриальной функции в группе этилметилгидроксипиридина малата [16].

8-гидроксидезоксигуанозин, уровень которого растет в группе контроля, является еще одним маркером окислительного стресса, в том числе окислительного повреждения ДНК. Имеющийся ускоренный процесс апоптоза затем требует образования новых клеток вместо погибших, таким образом, нарушения данного этапа метаболизма могут говорить о проблемах не только с процессом апоптоза, но и образования новых клеток. Снижение уровня данного показателя в группе препарата говорит о снижении уровня окислительного стресса, нормализации процесса образования новых клеток на фоне приема этилметилгидроксипиридина малата.

В группе препарата отмечается более выраженное улучшение по шкале оценки одышки mMRC, однако дистанция ходьбы улучшалась в обеих группах. Вероятно, вследствие выполнения рекомендаций по физической активности толерантность к физическим нагрузкам возрастает в обеих группах. Тем не менее субъективно пациенты в группе этилметилгидроксипиридина малата лучше переносили физические нагрузки (согласно шкале одышки mMRC).

Проведенный анализ субшкал и общего балла шкалы оценки астении MFI-20 позволил выявить статистически значимое снижение баллов по всем показателям в группе препарата. В группе контроля происходит снижение показателей астении, но менее значимое, чем в группе препарата этилметилгидроксипиридина малат. Положительная динамика в группе контроля составила 13%, в группе препарата показатели улучшились на 21%.

При оценке по шкале когнитивных нарушений MoCa группа этилметилгидроксипиридина малата демонстрирует динамику роста Me на 5 баллов (20,1%), что свидетельствует о достоверном улучшении когнитивных функций, в отличие от группы контроля, в которой улучшение Me показателей произошло на 3 балла (12,5%).

По шкале Бартел также отмечаются более выраженные улучшения в группе препарата этилметилгидроксипиридина малат, что отражает более выраженное улучшение функциональной повседневной активности, а также повышение качества жизни, однако статистически значимой разницы между группами во второй точке не наблюдается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования были выявлены основные метаболические нарушения, говорящие о повышенном оксидативном стрессе, в том числе с увеличением оксидативного повреждения ДНК у пациентов с long COVID, проявляющимся выраженной астенией и снижением когнитивных функций. Применение препарата этилметилгидроксипиридина малат у пациентов с long COVID, проявляющимся выраженной астенией и снижением ко-

гнитивных функций, привело к снижению уровня оксидативного стресса и нормализации функции митохондрий (согласно показателям таурина, аспарагина, коэнзима Q₁₀, альфа-кетоглутаровой кислоты, 8-гидроксидезоксигуанидина). Результаты клинической оценки по шкалам демонстрируют более выраженное улучшение в группе пациентов, принимавших этилметилгидроксипиридина малат наряду с улучшением метаболических параметров. По шкале оценки астении (MFI-20) в группе пациентов, получавших этилметилгидроксипиридина малат, отмечается улучшение на 21%, в то время как в группе контроля происходит улучшение на 13%. По шкале оценки когнитивных нарушений (MoCA) в группе препарата показатели улучшаются на 20,1%, в группе контроля прирост составил 12,5%. Таким образом, использование метаболического скрининга у пациентов с long COVID не только помогает определить задействованные патогенетические механизмы, но также служит методом оценки эффективности специфической патогенетической терапии. По результатам проведенного нами исследования препарат этилметилгидроксипиридина малат таблетки жевательные 100 мг в дозировке 400 мг/сут (по 1 таблетке 4 р/сут) при добавлении в программу комплексной реабилитации пациентов с long COVID показал клиническую эффективность, характеризующуюся в том числе улучшением показателей, ответственных за уровень оксидативного стресса, а также клиническую безопасность ввиду отсутствия развития НЯ.

Поступила / Received 02.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 28.02.2023
Принята в печать / Accepted 10.03.2023

Список литературы / References

- Han Q., Zheng B., Daines L., Sheikh A. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. *Pathogens*. 2022;11(2):269. <https://doi.org/10.3390/pathogens11020269>.
- Lechner-Scott J., Levy M., Hawkes C., Yeh A., Giovannoni G. Long COVID or post COVID-19 syndrome. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;55:103268. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103268>.
- Fugazzaro S., Contri A., Esseroukh O., Kaleci S., Croci S., Massari M. et al. Rehabilitation Interventions for Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(9):5185. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095185>.
- Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., Sepulveda R., Rebolledo P.A., Cuapio A., Villapol S. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>.
- Xu E., Xie Y., Al-Aly Z. Long-term neurologic outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(11):2406–2415. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02001-z>.
- Vollbracht C., Kraft K. Oxidative Stress and Hyper-Inflammation as Major Drivers of Severe COVID-19 and Long COVID: Implications for the Benefit of High-Dose Intravenous Vitamin C. *Front Pharmacol*. 2022;13:899198. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.899198>.
- Черняк Б.В., Попова Е.Н., Приходько А.С., Гребенчиков О.А., Зиновкина Л.А., Зиновкин Р.А. COVID-19 и окислительный стресс. *Биохимия*. 2020;85(12):1816–1828. <https://doi.org/10.31857/S0320972520120064>.
- Chernyak B.V., Popova E.N., Prikhodko A.S., Grebenchikov O.A., Zinovkina L.A., Zinovkin R.A. COVID-19 and Oxidative Stress. *Biochemistry (Moscow)*. 2020;85(12):1543–1553. <https://doi.org/10.1134/S0006297920120068>.
- Montiel V., Lobysheva I., Gérard L., Vermeersch M., Perez-Morga D., Castelein T. et al. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction and decreased vascular nitric oxide in COVID-19 patients. *EBioMedicine*. 2022;77:103893. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103893>.
- Wu J., Zhao M., Li C., Zhang Y., Wang D.W. The SARS-CoV-2 induced targeted amino acid profiling in patients at hospitalized and convalescent stage. *Biosci Rep*. 2021;41(3):BSR20204201. <https://doi.org/10.1042/BSR20204201>.
- Pan Y., Cheng J.H., Sun D.W. Metabolomic analyses on microbial primary and secondary oxidative stress responses. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2021;20(6):5675–5697. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12835>.
- Арчаков А.И., Кукес В.Г., Дмитриев Д.А. (ред.). *Итоги исследования отечественного препарата, антиоксиданта II поколения – этоксидола*. М.: МАКФИФ; 2014. 90 с.
- Archakov A.I., Kukes V.G., Dmitriev D.A. (eds.). *The results of the study of the domestic drug, the 2nd generation antioxidant – ethoxidol*. Moscow: MAKFI; 2014. 90 p. (In Russ.)
- Кукес В.Г., Парфенова О.К., Сидоров Н.Г., Олефир Ю.В., Газданова А.А. Окислительный стресс и воспаление в патогенезе COVID-19. *Российский медицинский журнал*. 2020;26(4):244–247. <https://doi.org/10.17816/0869-2106-2020-26-4-244-247>.
- Kukes V.G., Parfenova O.K., Sidorov N.G., Olefir Yu.V., Gazdanova A.A. Oxidative stress and inflammation in COVID-19 pathogenesis. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2020;26(4):244–247. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/0869-2106-2020-26-4-244-247>.
- Горошко О.А., Новиков К.Н., Кукес В.Г., Воейков В.Л., Архипов В.В., Буравлева Е.В. и др. Коррекция окислительного стресса у больных хронической ишемией головного мозга. *Клиническая медицина*. 2016;94(7):549–553. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-7-549-553>.
- Goroshko O.A., Novikov K.N., Kukes V.G., Voeikov V.L., Arkhipov V.V., Buravleva E.V. et al. Correction of oxidative stress in patients with chronic cerebral ischemia. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2016;94(7):549–553. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-7-549-553>.
- Wójcik O.P., Koenig K.L., Zeleniuch-Jacquotte A., Costa M., Chen Y. The potential protective effects of taurine on coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2010;208(1):19–25. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.002>.
- Garg U., Smith L.D. *Biomarkers Inborn Errors of Metabolism: Clinical Aspects and Laboratory Determination*. Elsevier; 2017. 476 p. <https://doi.org/10.1016/C2014-0-03841-5>.
- Wu N., Yang M., Gaur U., Xu H., Yao Y., Li D. Alpha-Ketoglutarate: Physiological Functions and Applications. *Biomol Ther (Seoul)*. 2016;24(1):1–8. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2015.078>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Иванцов К.А., Кукус И.В.**

Концепция и дизайн исследования – **Кукус И.В., Лим В.Г., Иванцов К.А., Соловьева Э.Ю., Соколова Л.П., Гильмутдинова И.Р., Глаговский П.Б., Птицын М.С.**

Написание текста – **Иванцов К.А., Кукус И.В.**

Сбор и обработка материала – **Иванцов К.А., Кукус И.В., Соловьева Э.Ю., Соколова Л.П., Гильмутдинова И.Р.**

Обзор литературы – **Кукус И.В., Лим В.Г., Иванцов К.А.**

Перевод на английский язык – **Глаговский П.Б., Птицын М.С.**

Анализ материала – **Кукус И.В., Иванцов К.А.**

Статистическая обработка – **Иванцов К.А., Кукус И.В.**

Редактирование – **Кукус И.В., Соловьева Э.Ю., Соколова Л.П., Лим В.Г.**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Кукус И.В.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Konstantin A. Ivantsov, Ilya V. Kukes**

Study concept and design – **Ilya V. Kukes, Vladimir G. Lim, Konstantin A. Ivantsov, Ella Yu. Solovyeva, Lyubov P. Sokolova, Ilmira R. Gilmutdinova, Pavel B. Glagovskiy, Maksim S. Ptitsyn**

Text development – **Konstantin A. Ivantsov, Ilya V. Kukes**

Collection and processing of material – **Konstantin A. Ivantsov, Ilya V. Kukes, Ella Yu. Solovyeva, Lyubov P. Sokolova, Ilmira R. Gilmutdinova**

Literature review – **Ilya V. Kukes, Vladimir G. Lim, Konstantin A. Ivantsov**

Translation into English – **Pavel B. Glagovskiy, Maksim S. Ptitsyn**

Material analysis – **Ilya V. Kukes, Konstantin A. Ivantsov**

Statistical processing – **Konstantin A. Ivantsov, Ilya V. Kukes**

Editing – **Ilya V. Kukes, Ella Yu. Solovyeva, Lyubov P. Sokolova, Vladimir G. Lim**

Approval of the final version of the article – **Ilya V. Kukes**

Информация об авторах:

Кукус Илья Владимирович, к.м.н., лауреат гранта Президента РФ, врач – клинический фармаколог, врач-иммунолог, руководитель научно-клинического отдела, Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 109240, Россия, Москва, ул. Яузская, д. 11, корп. 10; <https://orcid.org/0000-0003-1449-8711>; ilyakukes@gmail.com

Лим Владимир Григорьевич, д.м.н., профессор кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 9; <https://orcid.org/0000-0001-7134-5370>; lim_vg@yahoo.com

Иванцов Константин Андреевич, врач-невролог, аспирант кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 9; <https://orcid.org/0000-0001-9968-258X>; drkonst95@gmail.com

Соловьева Элла Юрьевна, д.м.н., доцент кафедры неврологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1256-2695>; ellasolovieva@ya.ru

Соколова Любовь Петровна, д.м.н., профессор кафедры неврологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8526-6988>; isokolova@yandex.ru

Гильмутдинова Ильмира Ринатовна, к.м.н., врач-трансфузиолог, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; <https://orcid.org/0000-0001-6743-2615>; orenttransf@mail.ru

Глаговский Павел Борисович, генеральный директор, ООО «ХромсистемсЛаб»; 117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-8622-7008>; glagovsky@chromolab.ru

Птицын Максим Сергеевич, директор по развитию, ООО «ХромсистемсЛаб»; 117246, Россия, Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9446-5332>; m.ptitsyn@chromolab.ru

Information about the authors:

Ilya V. Kukes, Cand. Sci. (Med.), Laureate of the Grant of the President of the Russian Federation, Clinical Pharmacologist, Immunologist, Head of the Scientific and Clinical Department, International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; 11, Bldg. 10, Yauzskaya St., Moscow, 109240, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1449-8711>; ilyakukes@gmail.com

Vladimir G. Lim, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 9, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7134-5370>; lim_vg@yahoo.com

Konstantin A. Ivantsov, Neurologist, Postgraduate Student of the Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 9, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9968-258X>; drkonst95@gmail.com

Ella Yu. Solovyeva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Neurology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1256-2695>; ellasolovieva@ya.ru

Lyubov P. Sokolova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Neurology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8526-6988>; isokolova@yandex.ru

Ilmira R. Gilmutdinova, Cand. Sci. (Med.), Transfusiologist, National Medical Research Centre for Rehabilitation and Balneology; 32, Novyy Arbat St., Moscow, 121099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6743-2615>; orenttransf@mail.ru

Pavel B. Glagovskiy, General Director, ChromsystemsLab LLC; 20, Bldg. 2, Nauchnyy Proezd, Moscow, 117246, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8622-7008>; glagovsky@chromolab.ru

Maksim S. Ptitsyn, Development Director, ChromsystemsLab LLC; 20, Bldg. 2, Nauchnyy Proezd, Moscow, 117246, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9446-5332>; m.ptitsyn@chromolab.ru