

# Роль цитиколіну в корекції порушень церебрального кровотоку у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з COVID-19

В.З. Нетяженко<sup>1</sup>, С.Є. Мостовий<sup>1, 2</sup>

1. Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

2. Медичний центр «Медбуд», м. Київ, Україна

**Конфлікт інтересів:** відсутній

**МЕТА.** Оцінити вплив цитиколіну на активність церебрального кровотоку й утворення мікроемболічних сигналів (МЕС) через 6 місяців лікування в пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) і коронавірусною хворобою (COVID-19).

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Проведено проспективне дослідження за участю 68 хворих на ІХС із підтвердженою ПЛР-тестом COVID-19. До групи I (n=35) увійшли пацієнти з ІХС у поєднанні з COVID-19, які додатково до стандартної терапії цереброваскулярної хвороби отримували цитиколін (500 мг двічі на добу) протягом 6 місяців після виписки зі стаціонара. Групу порівняння (група II; n=33) становили пацієнти, які не отримували цитиколін. Визначали церебральний кровоток, пікову систолічну швидкість в екстракраніальних та інтракраніальних судинах, а також виконували 1-годинний транскраніальний моніторинг для виявлення МЕС. Повторне обстеження проводили через 6 місяців.

**РЕЗУЛЬТАТИ.** При первинному обстеженні пацієнтів церебральний кровоток і кількість МЕС не мали достовірних відмінностей. Через 6 місяців відзначено збільшення пікової систолічної швидкості в мозкових артеріях, а також зниження МЕС у пацієнтів, які приймали цитиколін, тоді як у II групі позитивної динаміки цього співвідношення не було. Виявлено прямий зв'язок між С-реактивним білком плазми крові, D-димером і МЕС у пацієнтів обох груп. Через 6 місяців лікування рівні С-реактивного білка та D-димеру знизилися в обох групах однаково.

**ВИСНОВКИ.** Отримані результати покращення мозкової перфузії, стану реології крові завдяки протизапальному ефекту, стабілізуючій функції цитиколіну щодо фосфоліпідних мембран ендотелію мозкових судин, нейронів і гліальних елементів дають змогу використовувати цей препарат у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19 для зменшення негативного впливу останньої на центральну нервову систему.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ішемічна хвороба серця, COVID-19, церебральний кровоток, цитиколін.

## The role of citicoline in the correction of cerebral blood flow disorders in patients with coronary artery disease in combination with COVID-19

V.Z. Netiazhenko<sup>1</sup>, S.Ye. Mostovyi<sup>1, 2</sup>

1. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

2. Medical Centre "Medbud", Kyiv, Ukraine

**Conflict of interest:** none

**OBJECTIVE.** To evaluate the effect of citicoline on cerebral blood flow and microembolic signals (MES) after 6 months of treatment in patients with coronary artery disease combined with coronavirus disease (COVID-19).

**MATERIALS AND METHODS.** A prospective study of 68 patients with coronary artery disease with confirmed COVID-19 by PCR was conducted. Group I (n=35) included patients with coronary artery disease in combination with COVID-19, who, in addition to standard therapy of cerebrovascular disease, received citicoline (500 mg twice daily) for 6 months after discharge from the hospital. The comparison group (group II; n=33) consisted of patients who did not receive citicoline. Cerebral blood flow, peak systolic velocity in extracranial and intracranial vessels were determined, and 1-hour transcranial monitoring to detect MES were performed. Patients were re-examined in 6 months.

**RESULTS.** At the initial examination of patients, cerebral blood flow and the number of MES did not differ significantly. After 6 months, there was an increase in cerebral blood flow in the cerebral arteries, as well as a decrease in MES in patients taking citicoline, whereas in group II there was no positive dynamics of this ratio. A direct correlation between plasma C-reactive protein, D-dimer and MES was found in patients of both groups. After 6 months of treatment, C-reactive protein and D-dimer decreased in both groups equally.

**CONCLUSIONS.** The obtained results of improvement of cerebral perfusion, blood rheology, due to the anti-inflammatory effect, stabilising function of citicoline on phospholipid membranes of cerebral vascular endothelium, neurons and glial elements allow the use of citicoline in patients with coronary artery disease in combination with COVID-19 to reduce the negative impact of COVID-19 on the central nervous system.

**KEY WORDS:** coronary artery disease, COVID-19, cerebral blood flow, citicoline.

### Вступ

Профілактика та лікування коронавірусної хвороби (COVID-19), спричиненої вірусом SARS-CoV-2, залишаються одними з найактуальніших питань сучасної медицини. Аналіз чинників, пов'язаних із тяжким перебігом COVID-19, указує на важливу роль коморбідної патології [1]. Пацієнти з цереброваскулярною хворобою (ЦВХ) становлять групу високого ризику несприятливого прогнозу при COVID-19. Смертність від COVID-19 серед пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця (ІХС) і порушеннями мозкового кровообігу в кілька разів вища, ніж у пацієнтів без стенозуювального атеросклерозу брахіоцефальних судин. Ризик ішемічного інсульту в цієї когорти хворих істотно вища, ніж у хворих без COVID-19.

До найбільш значущих механізмів декомпенсації ЦВХ у хворих на ІХС при інфікуванні вірусом SARS-CoV-2 відносять: дестабілізацію бляшок, порушення мікроциркуляції, ураження нейронів, ендотеліоцитів, гліальних клітин через рецептори ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2) та CD209L вірусом SARS-CoV-2, а також опосередковано, через моноцити й лімфоцити, гематогенний і трансинаптичний шлях інвазії вірусом центральної нервової системи (ЦНС), цитокиновий шторм, транзиторні порушення мозкового кровообігу, ішемічні інсульти, ураження периферичної нервової системи (синдром Гієна – Барре), енцефаліти тощо [2].

Значущість внеску наявної органічної патології ЦНС у разі ЦВХ у контексті позалегенових ускладнень COVID-19 варіює від класичної транзиторної ішемічної атаки (ТІА) до розвитку гострого ішемічного інсульту різноманітної локалізації як патологічної відповіді на цитокинову фазу перебігу COVID-19. Після перенесеної COVID-19 у третини пацієнтів може бути декомпенсація ЦВХ, що пов'язують із виникненням ендотеліїту церебральних артерій, порушенням цілісності покриття бляшки, виникненням венозної дисциркуляції та підвищенням тромбогенного потенціалу крові зі спонтанним утворенням мікроемболів [2].

Одним із перспективних напрямів у лікуванні хворих на ІХС із ЦВХ, які перенесли COVID-19, вважають раннє призначення цитиколіну [3-6]. Цитиколін є інгібітором фосфоліпаз (A1, A2, C і D), що здатний зменшувати утворення вільних радикалів і запобігає руйнуванню мембранних систем, а також зберігає антиоксидантні захисні системи –

глутатіон. Цитиколін зберігає запас аденозинтрифосфату (АТФ) нейронів завдяки мітохондріальнопротекторному ефекту, інгібує апоптоз нейронів і стимулює синтез ацетилхоліну [7-9], має протизапальний, антиішемічний ефекти, а також противірусну дію щодо COVID-19.

Є гіпотеза, що патогенез гіпоксемії при COVID-19 пояснюється особливостями структури самого вірусу. Білок вірусу ORF8 може зв'язуватися з порфірином, а білок ORF10 здатний уразити 1 $\beta$ -ланцюг гемоглобіну та зв'язуватися з гемом. Це діє на механізм контамінації вірусу, а також на різноманітний перебіг хвороби в дорослих і дітей через іншу будову гемоглобіну [10]. Гіперкоагуляція у хворих на COVID-19 часто розвивається на тлі тяжкого перебігу. У хворих на COVID-19 зростають рівні фібриногену, С-реактивного білка (СРБ) та D-димеру [11], що призводить до розвитку тромботичних ускладнень (ішемічний інсульт, тромбоемболія легеневої артерії).

У разі COVID-19 збільшується ендотеліальна дисфункція, що спричиняє її системні прояви – гіперкоагуляцію та тромботичні ускладнення; це є причиною цереброваскулярних ускладнень, особливо у хворих на ІХС, гіпертонічну хворобу та цукровий діабет [12].

Призначення цитиколіну пацієнтам із ЦВХ супроводжувалося покращенням кровотоку в інтра- й екстракраніальних артеріях і поліпшувало стан когнітивної функції [13].

Автори роблять висновок, що прийом цитиколіну у пацієнтів із ЦВХ у поєднанні з ендотеліопротекторами (статинами, інгібіторами АПФ, сартанами), а також антитромботичними препаратами сприяв зменшенню утворення мікроемболічних сигналів (МЕС) у середній мозковій артерії (СМА), ендотеліальної дисфункції та ступеня ішемії головного мозку [11-15]. Нечисленні й неоднозначні результати досліджень про вплив цитиколіну на стан церебрального кровотоку в осіб із COVID-19 свідчать про необхідність подальшого вивчення, що може мати велике науково-практичне значення.

**Мета дослідження** – оцінити вплив цитиколіну на активність церебрального кровотоку й утворення МЕС через 6 місяців лікування у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19.

### Матеріали та методи

Проведено проспективне дослідження за участю 68 пацієнтів з ІХС і лабораторно підтверженою COVID-19 (згідно

## ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

з позитивним ПЛР-тестом на РНК SARS-CoV-2) – код U07.1 за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду. ІХС підтверджували за критеріями Європейського товариства кардіологів: перенесений інфаркт міокарда, інтервенційні процедури на коронарних артеріях (стентування або аортокоронарне шунтування), позитивний стрес-тест (тест із фізичним навантаженням або добутамінова стрес-ехокардіографія). Дослідження проводили при надходженні пацієнтів до стаціонара та через 6 місяців після виписки на базі Київської міської клінічної лікарні № 18 і дочірнього підприємства «Медбуд» ДП «Київміськбуд» (м. Київ) із грудня 2019 року по грудень 2023 року.

Критерії включення: вік 50-80 років, наявна ІХС, позитивний тест на COVID-19, ЦВХ: стенозуювальний атеросклероз прецеребральних (брахіоцефальних) артерій (I65), перенесені ТІА (G45.9) або ішемічний інсульт (I63.5), серцева недостатність (СН) зі збереженою чи незначно зниженою фракцією викиду (фенотипи В та С за класифікацією Європейського товариства кардіологів, 2020). Критерії виключення: гострий інфаркт міокарда, гостра кровотеча, термінальна стадія онкології, тяжка анемія, вагітність, відсутність інформованої згоди, алергічна реакція. Алергічну реакцію на цитиколін було відзначено у 3 хворих.

Пацієнти були розподілені на дві групи: I група (n=35) – пацієнти з ІХС, поєднаною з COVID-19, які додатково до стандартної медикаментозної терапії ЦВХ (ТІА в СМА чи вертебро-базиллярному басейні) отримували ступінчасту терапію цитиколіном: перші 5-7 діб внутрішньовенно по 1 ампулі (Цераксон 500 мг / 4 мл, «Такеда») на 100,0 фізіологічного розчину, далі Цераксон 500 мг, таблетки, двічі на добу протягом 6 місяців після виписки зі стаціонара. Групу порівняння (група II; n=33) становили пацієнти, які отримували стандартну медикаментозну терапію без додаткового призначення цитиколіну.

Дослідження було схвалено локальним комітетом із питань етики Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (протокол № 163 від 07.11.2022). Усі пацієнти надали інформовану згоду перед участю в дослідженні. Клінічні характеристики пацієнтів представлено в таблиці 1.

Досліджувані групи були подібні за віком, статтю, ступенем ураження легеневої тканини, рівнем сатурації кисню, наявністю артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, ожиріння та ступенем тяжкості СН.

Ступінь підвищення артеріального тиску суттєво не відрізнявся між групами: гіпертонічну хворобу 1-го ступеня

**Таблиця 1.** Клінічні характеристики пацієнтів

Клінічні характеристики	I група, n=35	II група, n=33	p
Вік, роки	62 (53-80)	61 (45-74)	0,079
Стать, чоловіча	25 (71 %)	22 (66 %)	0,058
<i>Рівень ураження легень</i>			
МСКТ-1	17 (48 %)	19 (58 %)	0,160
МСКТ-2	12 (35 %)	10 (30 %)	0,081
МСКТ-3	6 (17 %)	4 (12 %)	0,182
Рівень сатурації	91±14	93±14	0,087
Артеріальна гіпертензія	35 (100 %)	33 (100 %)	0,081
Перенесений інфаркт міокарда	15 (42 %)	11 (33 %)	0,064
СН I функціонального класу за NYHA	5 (14 %)	6 (18 %)	0,142
СН II функціонального класу за NYHA	19 (54 %)	20 (60 %)	0,093
СН III функціонального класу за NYHA	11 (31 %)	7 (21 %)	0,061
Цукровий діабет	14 (40 %)	8 (24 %)	0,067
Порушення нюху	35 (100 %)	32 (96 %)	0,105
Порушення сну	25 (71 %)	21 (64 %)	0,062
Порушення смаку	22 (63 %)	23 (69 %)	0,093
Порушення слуху	5 (14 %)	6 (18 %)	0,084
Головні болі	19 (54 %)	17 (52 %)	0,071
Погіршення пам'яті	28 (80 %)	29 (87 %)	0,085
Вертиго	21 (60 %)	22 (67 %)	0,092
Синдром Гієна – Барре	1 (2,8 %)	1 (3 %)	0,126
<i>ЦВХ</i>			
ТІА	27 (77 %)	22 (66 %)	0,064
Ішемічний інсульт	8 (23 %)	6 (18 %)	0,076

Примітка: МСКТ – мультиспіральна комп'ютерна томографія.

## ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

(140-159/90-99 мм рт. ст.) було діагностовано в 10 (28 %) пацієнтів у I групі й 11 (33 %) пацієнтів у II групі, гіпертонічну хворобу 2-го ступеня (160-179/100-109 мм рт. ст.) – у 13 (37 %) і 13 (39 %) пацієнтів, гіпертонічну хворобу 3-го ступеня (>180/110 мм рт. ст.) – у 12 (34 %) та 9 (27 %) пацієнтів відповідно.

Лікування, призначене хворим, істотно не відрізнялося: інгібітори АПФ (раміприл, периндоприл, лізиноприл) отримували 22 пацієнти (63 %) в I групі та 20 пацієнтів (67 %) у II групі, блокатори ангіотензинових рецепторів (валсартан, телмісартан, азилсартан) – 13 (37 %) і 10 (33 %) пацієнтів, β-блокатори (бісопролол, карведилол, небіволол) – 31 (88 %) і 24 (80 %), низькомолекулярні гепарини (еноксапарин, фондапаринукс натрію), антитромбоцитарні препарати (ацетилсаліцилову кислоту чи клопідогрель) і статини (аторвастатин або розувастатин) – 35 (100 %) і 30 (100 %) пацієнтів відповідно. Після виписки зі стаціонара всі пацієнти отримували антитромботичні засоби (нові антикоагулянти або аспірин) протягом 30 днів у межах лікування COVID-19 і профілактики тромбоемболічних ускладнень.

Дуплексне сканування екстракраніальних сонних артерій виконували за допомогою датчика з лінійною матрицею L5 (5-17 МГц) відповідно до стандартної практики, з використанням ультразвукової системи (HD11XE, Philips, США; мультифазний датчик S4-2 [2-4 МГц]). Оцінювали такі параметри: товщину комплексу інтима-медіа (КІМ) загальної сонної артерії (ЗСА) двобічно; пікову систолічну швидкість (ПСШ) у ЗСА та внутрішній сонній артерії (ВСА) двобічно. Серед двосторонніх значень КІМ на одного пацієнта для подальшого аналізу брали максимальне значення.

Транскраніальну доплерографію (ТКД) виконували за допомогою датчика з фазованою решіткою S4-2 (2-4 МГц) за стандартною процедурою. Оцінювали такі параметри: ПСШ у СМА (сегмент M1, двобічно), в задній мозковій артерії – ЗМА (сегмент P2, двобічно), в базилярній артерії (БА); максимальну швидкість кровотоку ( $V_{max}$ ) у вені Розенталя – ВР (двобічно).

Усім пацієнтам проводили 1-годинний двосторонній ТКД-моніторинг для виявлення МЕС за допомогою

портативного доплерівського пристрою (система «Ангіодіп-плюс» ТОВ «Віос») із порогом 7 дБ. ЗСА (сегмент M1) інсонували білатерально за допомогою низькочастотного датчика (2-4 МГц) відповідно до стандартного протоколу [16]. Сума МЕС, отриманих білатерально на одного пацієнта, розглядалася як загальний показник МЕС.

Повторне обстеження проводили через 6 місяців лікування для всіх пацієнтів, включених у дослідження. Концентрацію СРБ визначали методом імуноферментного аналізу з використанням реактивів Biomerica (США), D-димер визначали імунотурбідиметричним методом за допомогою діагностичного набору Dia-D-Dimer B 07912 (Угорщина). Результати дослідження заносили в електронну базу даних для статистичної обробки за допомогою програми Statistica v. 7.0 і v. 14.0 (TIBCO Software Inc., США). У разі нормального гаусівського розподілу кількісні показники представлено у вигляді M (середнє) ± SD (стандартне відхилення); у разі розподілу, відмінного від нормального, – у вигляді медіани (Me) й інтерквартильного розмаху (Q25; Q75). Змінні порівнювали за допомогою критеріїв Фішера чи Манна – Вітні. Кореляційний аналіз використовувався для вивчення зв'язку між двома змінними з використанням коефіцієнта кореляції Спірмена чи Пірсона. Статистичну значущість відмінностей між якісними показниками оцінювали за допомогою критерію  $\chi^2$ . Результати вважали достовірними, якщо ймовірність помилки становила <0,05, що відповідає критеріям, прийнятим у медико-біологічних дослідженнях.

### Результати

Дуплексне сканування екстра- й інтракраніальних артерій на момент включення в дослідження показало, що 32 (96 %) пацієнтів у I групі та 29 (88 %) пацієнтів у II групі мали знижені значення ПСШ в обох СМА – від 40 до 80 см/с, в обох ЗМА – від 38 до 45 см/с, в обох ВСА – від 40 до 50 см/с, а також в обох ЗСА – від 61 до 70 см/с. Через 6 місяців лікування цитиколіном у пацієнтів групи I відзначено покращення церебрального кровотоку в обох СМА, ЗМА, ВСА та зменшення у ВР, а також МЕС. Вірогідних відмінностей між групами на момент включення

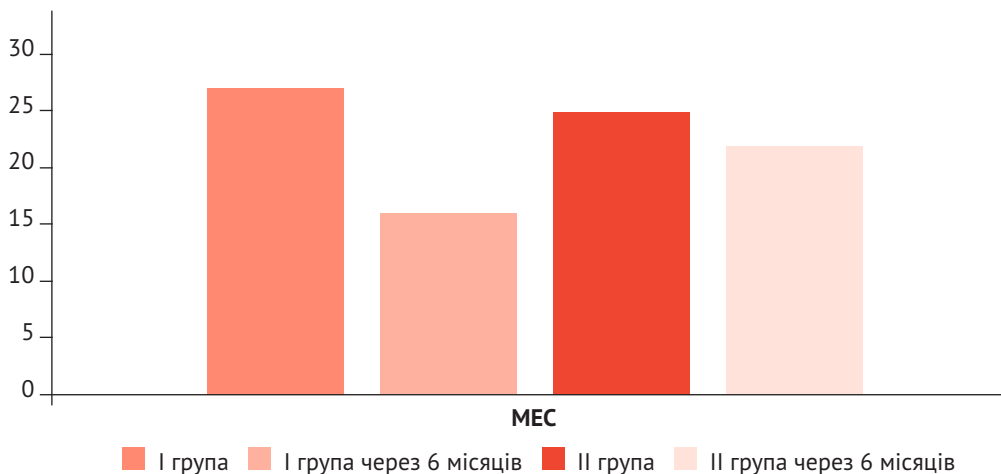


Рис. Кількість МЕС у пацієнтів з ІХС і супутньою COVID-19

**Таблиця 2.** Динаміка показників церебрального кровотоку у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19

Значення M, Q25-75	I група початково	I група через 6 місяців	P	II група початково	II група через 6 місяців	P
МЕС за 1 годину	27 (14; 40)	16 (10; 32)*	0,015	25 (12; 47)	22 (11; 34)	0,068
КІМ, мм	1,31 (0,82; 1,54)	1,33 (0,85; 1,60)	0,073	1,29 (0,85; 1,51)	1,30 (0,90; 1,62)	0,063
ПСШ у СМАп, см/с	67,5 (41,0; 100)	72,1 (47; 109)*	0,041	68,1 (46,8; 101)	71,6 (47,8; 102)	0,071
ПСШ у СМАл, см/с	69,3 (43,2; 102)	75,5 (49; 115)*	0,040	71,3 (48,5; 104)	72,1 (49,2; 106)	0,085
ПСШ у ЗМАп, см/с	49,1 (38,5; 57,3)	52,7 (39,1; 66,8)*	0,043	51,4 (39,0; 63,5)	53,3 (40,5; 65,2)	0,059
ПСШ у ЗМАл, см/с	50,7 (40,3; 63,5)	54,6 (42,9; 67,2)	0,051	50,3 (38,4; 62,1)	52,0 (39,8; 64,0)	0,063
ПСШ у БА, см/с	49,2 (39,4; 68,1)	51 (41,7; 72,5)	0,056	48,6 (40,1; 67,2)	50,4 (43,5; 68,3)	0,059
Швидкість кровотоку у ВРп, см/с	14,1 (10,2; 16,1)	13,7 (9,1; 15,8)	0,052	14,3 (11,0; 16,0)	14,0 (10,5; 15,8)	0,072
Швидкість кровотоку у ВРл, см/с	13,8 (11,0; 15,4)	13,5 (9,5; 15,0)	0,062	13,1 (10,4; 15,8)	13,0 (10,1; 15,3)	0,084
ПСШ у ЗСАп, см/с	71,5 (64,0; 80,6)	74,1 (65,5; 87,5)*	0,036	71,3 (62,1; 82,4)	72,9 (64,5; 84,6)	0,063
ПСШ у ЗСАл, см/с	70,6 (61,8; 82,9)	75,9 (67,8; 90,4)*	0,045	69,5 (60,2; 81,9)	71,4 (61,2; 83,0)	0,059
ПСШ у ВСАп, см/с	53,5 (40,2; 64,7)	57,1 (42,5; 68,5)*	0,044	51,9 (41,3; 64,8)	52,1 (42,4; 65,6)	0,083
ПСШ у ВСАл, см/с	54,1 (41,3; 69,2)	59,9 (45,6; 72,7)*	0,037	53,8 (42,9; 62,5)	55,2 (40,5; 69,2)	0,077

Примітки: п – права, л – ліва.

в дослідження за показниками церебрального кровотоку не виявлено. Повторне дослідження кількості МЕС виявило достовірне зменшення тільки в групі I. У пацієнтів групи II достовірних змін рівнів МЕС не виявлено (табл. 2).

Під час включення пацієнтів у дослідження було виявлено прямий зв'язок між рівнем СРБ плазми крові, D-димером і кількістю МЕС у пацієнтів I групи ( $r=0,51$ ;  $p<0,05$ ), а також II групи ( $r=0,64$ ;  $p<0,05$ ).

Через 6 місяців лікування плазмові концентрації СРБ вірогідно знизилися: з 18,2 (1,5; 48,3) до 6,4 (1,2; 13,9) мг/л у групі I ( $p=0,01$ ) та з 15,7 (1,4; 31,2) до 5,8 (1,2; 11,6) мг/л у групі II ( $p=0,01$ ). Через 6 місяців лікування достовірних кореляційних зв'язків між рівнем СРБ та МЕС не виявлено.

Через 6 місяців лікування плазмові концентрації D-димеру вірогідно знизилися: з 1,76 (0,60; 3,50) до 0,68 (0,2; 2,9) мг/л у групі I ( $p=0,03$ ) та з 1,71 (0,34; 3,82) до 0,58 (1,2; 2,3) мг/л у групі II ( $p=0,04$ ). Через 6 місяців лікування достовірних кореляційних зв'язків між рівнем D-димеру та МЕС не виявлено.

Спостерігалися помірні кореляційні зв'язки між МЕС і D-димером, а також зворотні кореляційні зв'язки з кровотоком у СМА з обох боків, а також із ПСШ у БА. У групі I, де застосовували цитиколін, спостерігалася тенденція до покращення кровотоку у ВР, тоді як у групі II достовірних змін внутрішньокраніальної гемодинаміки не спостерігалася.

Одними з найважливіших показників, за якими можна судити про активність метаболічних процесів ЦНС, у тому числі функціональний потенціал фосфоліпаз ендотелію, гліальних клітин і нейронів (A1, A2, C і D), а також антиоксидантної системи клітин головного мозку – глутатіону, є стан церебральної перфузії (ПСШ у СМА, ЗМА, БА) та продукція МЕС на тлі ушкодження фосфоліпідних мембран ендотелію церебральних судин вірусом SARS-CoV-2. При первинному обстеженні пацієнтів церебральний кровоток і кількість МЕС не мали достовірних відмінностей. Через 6 місяців лікування достовірне збільшення ПСШ у мозкових артеріях, а також зниження МЕС спостерігалися лише в пацієнтів, які приймали цитиколін, тоді як у групі порівняння позитивної динаміки цього співвідношення не було (рис.).

### Обговорення

На сьогодні не впроваджено ефективного протоколу лікування когнітивних, неврологічних симптомів і порушень мозкової перфузії у хворих із гострою COVID-19 або постковідним синдромом.

Цитидин-5'-дифосфохолін, відомий як цитиколін, є хімічною речовиною, ідентичною природному метаболіту фосфоліпідів фосфоліпідилхоліну – попереднику, який працює на внутрішньоклітинному шарі фосфоліпідів, а також є екзогенним джерелом холіну та цитидину [17, 18].

**Таблиця 3.** Кореляція між рівнями D-димеру, СРБ та показниками церебрального кровотоку

Дані	КІМ	СМАп	СМАл	ЗМАп	ЗМАл	БА	ВРп	ВРл	ЗСАп	ЗСАл	ВСАп	ВСАл	МЕС
МЕС	0,65	-0,78	-0,79	-0,64	-0,62	-0,82	0,45	0,49	-0,67	-0,68	-0,65	-0,66	1,0
D-димер	0,38	-0,56	-0,52	-0,38	-0,44	-0,51	0,37	0,41	-0,39	-0,37	-0,43	-0,45	0,71
СРБ	0,42	-0,46	-0,49	-0,37	-0,51	-0,56	0,48	0,50	-0,42	-0,45	-0,53	-0,51	0,53

Примітки: п – права, л – ліва.

## ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Цитиколін має сприятливі побічні ефекти та низький рівень токсичності в організмі людини [19, 20]. Докладніше про це можна дізнатися з нашої статті, опублікованої у попередньому номері журналу.

Проведені клінічні дослідження доводять, що за тяжкого перебігу COVID-19 у хворих на ІХС виникають оксидантний стрес, гіпоксія, гіперкоагуляція, запалення й ендотеліальна дисфункція; це впливає на клітинну фізіологію нейронів, гліальних клітин ЦНС, передусім гіпокампа та кори головного мозку (неокортексту). Зміни, що запускаються інвазією вірусу SARS-CoV-2, спричиняють значні нейродегенеративні зміни [21-23].

Відомо, що надмірне підвищення концентрації МЕС і дефіцит церебрального кровотоку призводять до ішемічного інсульту або ТІА. Цитиколін як мембранопротектор стабілізує вміст кардіоліпіну – основного компонента внутрішніх мітохондріальних мембран, на який не впливають будь-які інші нейропротектори. Саме завдяки цьому ефекту нормалізується енергетичний потенціал нейронів [14].

Цитиколін поліпшує синтез АТФ у нейрональних мітохондріях, відновлює іонний баланс нейронів шляхом стимуляції активності  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФази, а також може відновлювати цілісність мембран, запобігаючи втраті нейрональних рівнів АТФ [15]. Цитиколін зменшує відтік глутамату з нейронів шляхом затримки зворотного ходу нейрональних глутаматних транспортерів і збільшує поглинання глутамату астроцитами завдяки збільшенню збудливого амінокислотного транспортера-2 [14, 15, 19]. В окислювальному каскаді цитиколін може запобігати активації фосфоліпази А2, стимулювати синтез глутатіону шляхом індукції глутатіонредуктази та послаблювати перекисне окислення ліпідів [15, 17]. Завдяки збільшенню експресії регулятора апоптозу BCL-2 разом із регулятором прихованої інформації-1 (SIRT1) цитиколін може відігравати роль в антиапоптозі, зменшуючи експресію прокаспази та каспази, має антиагрегантний

ефект [15, 18, 19]. Цитиколін може впливати на порушення ендотеліального бар'єра, регулюючи щільність з'єднання білків, що зменшує набряк мозку та покращує стан мікроциркуляції [20].

Поряд із нейропротекторною дією на нервову систему цитиколін також позитивно впливає на нейрогенезу, підтримуючи функції нейрогенезу, синаптогенезу, гліогенезу, ангиогенезу та збереження структури морфології нейронів [15].

У фундаментальному дослідженні І.С. Зозулі було переконливо продемонстровано значення цитиколіну в зменшенні ішемії, запалення, його потужні антиоксидантні та цитопротекторні ефекти на ЦНС завдяки інгібуванню фосфоліпаз (А1, А2, С і D) у хворих на COVID-19 з ішемічним інсультом [14].

Корекцію ураження ЦНС і зниження мозкової перфузії у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19 ми проводили за допомогою ендотеліопротекторів, як-от статини (аторвастатин, розувастатин),  $\beta$ -блокатори (небіволлол, бісопролол), інгібітори АПФ (периндоприл, еналаприл, раміприл), блокатори рецепторів ангіотензину (валсартан, азилсартан, олмесартан), антитромботичні засоби (клопідогрель, ацетилсаліцилова кислота), нові антикоагулянтні препарати (апіксабан, ривароксабан) у комбінації з цитиколіном.

### Висновок

Отримані результати підтверджують покращення церебрального кровотоку, а також зменшення кількості МЕС через 6 місяців лікування цитиколіном у хворих на ІХС із ЦВХ, які перенесли COVID-19. Описані ефекти посилення мозкової перфузії, а також зменшення мікроемболічного навантаження на головний мозок дають можливість рекомендувати застосування цього препарату в зазначеній категорії пацієнтів для зменшення негативного впливу COVID-19 на ЦНС.



## ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

### Література/References

1. Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L., et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19 (4): 2630. (In Russian). doi: 10.15829/1728-8800-2020-2630.
2. Li Y.C., et al. Neurotropic virus tracing suggests a membranous-coating-mediated mechanism for transsynaptic communication. *J. Comp. Neurol.* 2013; 521 (1): 203-212. doi: 10.1002/cne.23171.
3. Mao L., et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (6): 683.
4. Helms J., et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *Engl. J. Med.* 2020; 382 (23): 2268.
5. Montalvan V., et al. Neurologic manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: a systematic review. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020; 194: 105921. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105921.
6. Romero-Sánchez C.M., et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry. *Neurology*. 2020; 95 (8): e1060.
7. Hemalika D.V.D. Phospholipase enzymes as potential biomarker for SARS-CoV-2 virus. *Int. J. Sci. Res. Publ.* 2020; 11: 189-197. doi: 10.29322/IJSRP.11.01.2021.p10919.
8. Longhitano L., Tibullo D., Giallongo C., Lazzarino G., Tartaglia N., Galimberti S., Li Volti G., Palumbo G.A., Liso A. Proteasome inhibitors as a possible therapy for SARS-CoV-2. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 3622. doi: 10.3390/ijms21103622.
9. Abu-Farha M., Thanaraj T.A., Qaddoumi M.G., Hashem A., Abubaker J., Al-Mulla F. The role of lipid metabolism in COVID-19 virus infection and as a drug target. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 3544.
10. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18: 844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
11. Lionetti V., Bollini S., Coppini R., et al. Understanding the heart-brain axis response in COVID-19 patients: a suggestive perspective for therapeutic development. *Pharmacol. Res.* 2021; 168: 105581. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105581.
12. Ogoh S., Sugawara J., Shibata S. Does cardiac function affect cerebral blood flow regulation? *J. Clin. Med.* 2022; 11 (20): 6043. doi: 10.3390/jcm11206043.
13. Li Y., et al. Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children. *Intervirology*. 2016; 59 (3): 163-169. doi: 10.1159/000453066.
14. Zozulya I.S., Mardzvik V.M., Mardzvik M.V. Vascular neurological complications in patients with COVID-19. *Uk. Med. J.* 2021; 2 (142). doi: 10.32471/umj.1680-3051.142.204731.
15. Turana Y., Nathaniel M., Shen R., Ali S., Aparasu R.R. Citicoline and COVID-19-related cognitive and other neurologic complications. *Brain Sci.* 2022; 12: 59. doi: 10.3390/brainsci12010059.
16. Ringelstein E., Droste D., Babikian V., et al. Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke*. 1998; 29 (3): 725-729. doi: 10.1161/01.str.29.3.725.
17. Rao A.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Lipid alterations in transient forebrain ischemia: possible new mechanisms of CDP-choline neuroprotection. *J. Neurochem.* 2008; 75: 2528-2535. doi: 10.1046/j.1471-4159.2000.0752528.x.
18. Herskovits A.Z., Guarente L. SIRT1 in neurodevelopment and brain senescence. *Neuron*. 2014; 81: 471-483. doi: 10.1016/j.neuron.2014.01.028.
19. Krupinski J., Ferrer I., Barrachina M., Secades J., Mercadal J., Lozano R. CDP-choline reduces pro-caspase and cleaved caspase-3 expression, nuclear DNA fragmentation, and specific PARP-cleaved products of caspase activation following middle cerebral artery occlusion in the rat. *Neuropharmacology*. 2002; 42: 846-854. doi: 10.1016/s0028-3908(02)00032-1.
20. Zazueta C., Buelna-Chontal M., Macías-López A., Román-Anguiano N.G., Gonzalez-Pacheco H., Pavon N., Springall R., Aranda-Frausto A., Bojalil R., Silva-Palacios A., et al. Cytidine-5'-diphosphocholine protects the liver from ischemia/reperfusion injury preserving mitochondrial function and reducing oxidative stress. *Liver Transplant*. 2018; 24: 1070-1083. doi: 10.1002/lt.25179.
21. Chernii V.I., Chernii T.V., Fokina D.O. Neurological manifestations of long-COVID. Principles of treatment. Methodological recommendations. DNU "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" DUS. Kyiv, 2021. 43 p. doi: 10.31612/guidelines-2022-5.
22. Xiong W., et al. New onset neurologic events in people with COVID-19 in 3 regions in China. *Neurology*. 2020; 95 (11): e1479.
23. Machado C., Gutierrez J. Brainstem dysfunction SARS-CoV-2 infection can be a potential cause of respiratory distress (review article). *Preprint*. April 2020. doi: 10.20944/preprints202004.0330.v1.

### ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

#### Нетяженко Василь Захарович

Завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Чл.-кор. НАМН України, д-р мед. наук, професор.

13, бул. Тараса Шевченка, м. Київ, 01601, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-9697-4421

#### Мостовий Сергій Євгенійович

Докторант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; лікар-кардіолог Медичного центру «Медбуд».

17, пр-т Валерія Лобановського, м. Київ, 03037, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-8783-3819

#### Netiazhenko Vasyl Zakharyovych

Head of the department of propedeutics of internal medicine No. 1, Bogomolets National Medical University.

Corresponding member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, MD, professor.

13, Taras Shevchenko blvd., Kyiv, 01601, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-9697-4421

#### Mostovyi Serhii Yevheniiiovych

Doctoral student of the department of propedeutics of internal medicine No. 1, Bogomolets National Medical University; cardiologist of the Medical centre "Medbud".

13, Valerii Lobanovskiyi ave., Kyiv, 01601, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-8783-3819

### КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

#### Мостовий Сергій Євгенійович

17, пр-т Валерія Лобановського, м. Київ, 03037, Україна.

E-mail: semostowoy@ukr.net

DOI: 10.32902/2663-0338-2024-2-19-25