

## Особенности лечения и реабилитация больных, перенесших COVID-19, с ишемическим инсультом

© Г.С. РАХИМБАЕВА, Ш.Р. ГАЗИЕВА, М.К. АТАНИЯЗОВ, Ф.Х. МУРАТОВ, Д.С. ТОЛИПОВ, У.Д. ШОДИЕВ

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Республика Узбекистан

### Резюме

Развитие COVID-19 ассоциировано с поражением различных органов и систем организма, в том числе с развитием острого ишемического инсульта (ИИ). В статье рассматриваются современные представления о патогенезе ИИ при COVID-19. Анализируются данные о выборе оптимальной терапии больных COVID-19 и с острым ИИ, а также о возможности повышения эффективности реабилитационных мероприятий. Приводятся сведения об эффективности применения препарата Мексидол у пациентов с COVID-19 и с ИИ.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, COVID-19, лечение, реабилитация, Мексидол.

### Информация об авторах:

Рахимбаева Г.С. — <https://orcid.org/0000-0002-5547-7610>

Газиева Ш.Р. — <https://orcid.org/0000-0003-1996-9324>

Атаниязов М.К. — <https://orcid.org/0000-0003-0850-2235>

**Автор, ответственный за переписку:** Рахимбаева Г.С. — e-mail: [gulnora.rakhimbaeva@mail.ru](mailto:gulnora.rakhimbaeva@mail.ru)

Муратов Ф.Х. — <https://orcid.org/0000-0003-4587-0301>

Толипов Д.С. — <https://orcid.org/0000-0002-4283-2628>

Шодиев У.Д. — <https://orcid.org/0000-0001-6691-6722>

### Как цитировать:

Рахимбаева Г.С., Газиева Ш.Р., Атаниязов М.К., Муратов Ф.Х., Толипов Д.С., Шодиев У.Д. Особенности лечения и реабилитация больных, перенесших COVID-19, с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(3 вып. 2):76–84. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312303276>

## Features of treatment and rehabilitation of COVID-19 patients with ischemic stroke

© G.S. RAKHIMBAYEVA, SH.R. GAZIEVA, M.K. ATANIYAZOV, F.H. MURATOV, D.S. TOLIPOV, U.D. SHODIEV

Tashkent Medical Academy, Tashkent, Republic of Uzbekistan

### Abstract

The development of COVID-19 is associated with damage to various organs and organ systems, including the development of acute ischemic stroke (AI). The article examines modern ideas about the pathogenesis of AI in COVID-19. The data on the choice of optimal therapy for patients with acute AI and COVID-19, as well as on the possibility of improving the effectiveness of rehabilitation measures, are analyzed. Information is provided on the efficacy of the drug Mexidol in patients with AI and COVID-19.

**Keywords:** ischemic stroke, COVID-19, treatment, rehabilitation, Mexidol.

### Information about the authors:

Rakhimbayeva G.S. — <https://orcid.org/0000-0002-5547-7610>

Gazieva Sh.R. — <https://orcid.org/0000-0003-1996-9324>

Ataniyazov M.K. — <https://orcid.org/0000-0003-0850-2235>

**Corresponding author:** G.S. Rakhimbayeva — e-mail: [gulnora.rakhimbaeva@mail.ru](mailto:gulnora.rakhimbaeva@mail.ru)

Muratov F.H. — <https://orcid.org/0000-0003-4587-0301>

Tolipov D.S. — <https://orcid.org/0000-0002-4283-2628>

Shodiev U.D. — <https://orcid.org/0000-0001-6691-6722>

### To cite this article:

Rakhimbayeva GS, Gazieva ShR, Ataniyazov MK, Muratov FH, Tolipov DS, Shodiev UD. Features of treatment and rehabilitation of COVID-19 patients with ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(3 вып 2):76–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312303276>

Проведенный анализ литературы последних лет свидетельствует о неуклонном росте распространенности сосудистых заболеваний ЦНС, среди которых инсульт занимает особое место. По данным Всемирной организации здравоохранения, инсульт находится на втором месте в мире среди причин смертности. В 2020 г. инсульт явился причиной смерти 6,7 млн человек в мире [1]. Заболеваемость инсультом значительно варьирует в различных регионах — от 1 до 5—8 случаев на 1000 населения в год.

Охватившая население планеты пандемия новой коронавирусной инфекции привела к росту заболеваемости инсультом и другими цереброваскулярными заболеваниями. Многочисленные наблюдения показывают, что пациенты с COVID-19 чаще всего переносят системную гипоксию, которая приводит к снижению церебральной оксигенации, повышает риск развития инсульта, в первую очередь у пациентов с предшествующими цереброваскулярными заболеваниями. Соответственно, перенесенный COVID-19 повышает вероятность развития ишемического инсульта (ИИ), увеличивая показатели инвалидизации и летальности населения. Установлено, что COVID-19 является фактором риска развития инсульта даже у ранее здоровых молодых людей, ИИ протекает тяжелее и повышает вероятность наступления летального исхода. Так, если смертность от инсульта обычно составляет в среднем 5—10%, то у пациентов с COVID-19 достигает 42% [2].

#### Патогенетические механизмы ИИ при COVID-19

Пандемия COVID-19 существенно повлияла на процессы оказания медицинской помощи больным с ИИ. Помимо того, что пациенты с ИИ более восприимчивы к инфекции, пандемия создает новые сложности в оказании помощи при инсульте, способствует возникновению серьезных как прямых, так и косвенных затруднений при лечении больных с ИИ. Пациентов с ИИ характеризуют повышенный риск развития осложнений и наступления смерти при COVID-19, поэтому они должны быть защищены от контакта с инфицированными людьми. Пандемия оказала серьезное влияние на характер патогенетических механизмов развития ИИ.

ИИ может быть первым клиническим проявлением новой коронавирусной инфекции даже при отсутствии установленных факторов сердечно-сосудистого риска, а также без выраженных клинических проявлений инфекционного заболевания, в связи с чем важно рассматривать пациентов, поступающих с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), как потенциально болеющих или инфицированных COVID-19 для правильной и своевременной организации оказания им медицинской помощи [3]. Риск развития ИИ у пациентов с COVID-19 составляет 2,8—8,7% в ранние сроки после появления симптомов респираторного заболевания и через 1 нед после появления симптомов COVID-19 [4, 5]. Смертность от инсульта у пациентов с COVID-19 в 5—6 раз выше, чем у пациентов без COVID-19 [6, 7].

Факторами риска тяжелого течения ИИ и наступления смерти при COVID-19 являются мужской пол, возраст >65 лет, курение, ожирение, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета (СД) и сердечно-сосудистых заболеваний [8]. Установлено, что при COVID-19 значительно чаще развивается ИИ [6], который в 65—70% случаев имеет

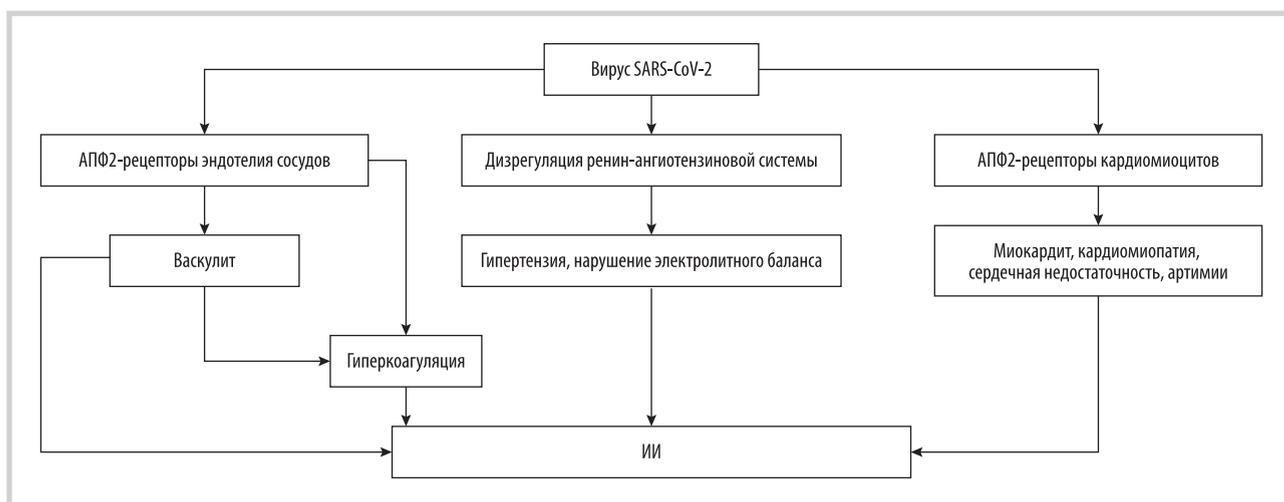
неуточненную этиологию [9, 10], а в 9,9—22% случаев его причиной является кардиоэмболия [10, 11]. Вероятность поражения крупных сосудов головы у пациентов с COVID-19 в 2,4 раза выше, чем у пациентов без COVID-19 [11, 12]. Чаще всего при ИИ на фоне COVID-19 поражаются лобные и височно-теменные отделы, что может быть связано с большим объемом указанных структур и характером их кровоснабжения [6, 11, 13]. Мультифокальный ИИ наблюдается у 10—28% больных [6, 11].

Основными причинами развития ИИ при COVID-19 являются артериальная гипотензия, ишемия, поражение миокарда, нарушения сердечного ритма, реологических и свертывающих свойств крови, которые возникают у больных тяжелой пневмонией и/или острым респираторным дистресс-синдромом. Предрасполагающими факторами являются пожилой и старческий возраст, патология сердца (миокардит, инфаркт миокарда, кардиомиопатия), фибрилляция предсердий (ФП), необходимость в интубации и проведении искусственной вентиляции легких, нестабильность системной гемодинамики, эндотелиальная дисфункция, прокоагулянтная активность, резкое возрастание концентрации в крови мозгового натрийуретического пептида В (NT-BNP), его предшественника NT-proBNP, сердечной фракции тропонина, D-димера, фибрина, наличие атеросклеротических бляшек, наличие локального или тандемного стеноза экстра- и интракраниальных артерий [14].

Основными патогенетическими механизмами развития ИИ при COVID-19 могут быть васкулит, повреждение эндотелия сосудов, обусловленное иммунным дисбалансом, коагулопатия, развивающаяся в процессе воспаления и запуска каскада реакций, приводящих к повышению свертываемости крови [15—17]. COVID-19 ассоциирован с повышением риска развития кардиоэмболического синдрома, связанного в том числе с гиперкоагуляцией, даже у пациентов со средней степенью тяжести инфекции. В случае тяжелого течения инфекционного процесса провоспалительные цитокины индуцируют гиперкоагуляцию за счет усиления синтеза тромбина, который в свою очередь способен активировать тромбоциты, вызывать дисфункцию эндотелия, создавая условия для артериального тромбоза [18]. Точное установление патогенетического подтипа ИИ у пациентов с COVID-19 не всегда представляется возможным, хотя чаще наблюдается атеротромботический его подтип [19]. Основные механизмы развития ИИ при COVID-19 представлены на **рисунке** [17].

В патогенезе кардиоэмболического ИИ ведущую роль играет поступление в сосудистое русло головного мозга эмболического материала из камер сердца при эндотелиальном воспалении, нарушении сократительной способности миокарда, тахисистолической форме мерцательной аритмии, обусловленной ишемической болезнью сердца или его воспалительным поражением [20, 21]. Окклюзия крупных экстра- или интракраниальных артерий происходит на фоне тяжелой пневмонии, гиперкоагуляции, активации процесса тромбообразования, резистентности к антитромботической терапии [22, 23].

Риск возникновения ИИ, транзиторных ишемических атак, тромбоза синусов и вен головного мозга значительно возрастает при респираторных инфекциях [24, 25]. О наличии гиперкоагуляции свидетельствуют снижение активированного частичного тромбопластинового времени крови, увеличение протромбинового индекса, значительное возрастание уровня D-димера, фибрина — наиболее зна-



**Патогенез ИИ при COVID-19.**  
**Pathogenesis of AI in COVID-19.**

чимого маркера локального и системного тромбоза, которые являются маркерами риска развития ИИ [23, 26]. Кроме того, увеличение концентрации в крови D-димера, фибриногена и продуктов деградации фибрина, наряду со значительно пониженным уровнем антитромбина, является важным маркером неблагоприятного прогноза у пациентов с COVID-19 и ИИ [27, 28].

Таким образом, широкий спектр синдромов поражения различных органов при COVID-19 создает высокий риск вторичного развития тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. По данным ранних исследований, в которых был проведен анализ представленности неврологических осложнений COVID-19, отмечена высокая частота ОНМК [4]. Высокая летальность у пожилых больных COVID-19 в значительной степени обусловлена развитием фатальных сердечно-сосудистых осложнений, среди которых одним из наиболее тяжелых является ИИ [29, 30]. Анализ результатов лечения больных COVID-19 показал высокий риск развития у них ИИ, при этом течение ИИ у пациентов с COVID-19, ранее перенесших ОНМК, носит более тяжелый характер [31–33].

Результаты ряда исследователей показали, что новая коронавирусная инфекция, наряду с более тяжелым течением ОНМК, чаще приводит к летальному исходу. Летальность оказалась выше у больных молодого и среднего возраста. Среди изменений показателей крови отметили выраженное повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), особенно высокое в группе умерших пациентов [34].

Отмечается, что уровень СРБ был повышен у 60,7% пациентов, повышенный уровень прокальцитонина (маркер вторичной бактериальной инфекции, осложняющей течение COVID-19) был обнаружен у 23,5% [35]. Также была показана статистически значимая связь между повышенными уровнями креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспаргин- и аланинаминотрансферазы и внутрибольничной смертностью у пациентов с COVID-19 [36, 37]. При этом уровень КФК был значительно выше у пациентов с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с пациентами с легким течением заболевания ( $p=0,0016$ ). Биохимические маркеры состояния функции печени могут быть использованы в качестве прогностического критерия ис-

хода заболевания у пациентов с COVID-19, поэтому соответствующие показатели должны тщательно контролироваться во время госпитализации [37–39]. В исследовании W. Guan и соавт. [35], объединившем данные из различных провинций Китая, было установлено, что повышенный уровень ЛДГ был выявлен у 41% умерших пациентов, а среди пациентов с тяжелым и легким течением высокие показатели ЛДГ выявлены у 81,5 и 56,4% соответственно. В группе умерших пациентов имело место относительно нетяжелое поражение легких, таким образом, поражение легочной ткани не явилось ведущей причиной внутрибольничной летальности от инсульта на фоне COVID-19.

#### **Ведение пациента с ИИ в период пандемии COVID-19**

У всех пациентов молодого и среднего возраста в числе сопутствующих хронических заболеваний, связанных с риском развития ИИ, наиболее часто выявлялась артериальная гипертензия, относительно реже — СД, нарушение ритма сердца, стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий [34]. В то же время обследование и ведение больных с инсультом с COVID-19 в непрофильных медицинских учреждениях (инфекционные больницы и др.) осуществлялись с максимальным использованием возможностей телемедицины и других способов удаленных консультаций с привлечением профильных специалистов из закрепленных региональных сосудистых центров/первичных сосудистых отделений (РСЦ/ПСО). Пациентам с COVID-19 и с ИИ, поступившим в пределах «терапевтического окна» в непрофильный медицинский стационар, при отсутствии противопоказаний рекомендуется проведение внутривенной тромболитической терапии под дистанционным/телемедицинским контролем невролога из закрепленного РСЦ/ПСО [40].

Тромболитическую терапию следует выполнить в соответствии с существующим порядком оказания медицинской помощи, дозировка алтеплазы должна соответствовать указанному в клинических рекомендациях. При наличии показаний для эндоваскулярного вмешательства необходимо соблюдение всех требований к проведению данного вмеша-

тельства, наряду с осуществлением предусмотренных регламентом для данного стационара противоэпидемических мероприятий [41]. Особое внимание при ведении больных COVID-19 и с ИИ, в том числе после выписки из стационара, должно уделяться коррекции факторов риска повторного ОНМК, приверженности применению назначенных для этих целей препаратов с учетом их возможного взаимодействия с препаратами для лечения COVID-19 [42].

Исключительно важна коррекция имеющихся факторов сердечно-сосудистого риска. При госпитализации больного с ОНМК и COVID-19 наличие артериальной гипертензии должно рассматриваться как фактор, значительно осложняющий течение COVID-19. У больных с ОНМК и COVID-19 при стабильном уровне артериального давления не рекомендуется изменять схему антигипертензивной терапии. На текущий момент отсутствуют убедительные сведения, что прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторов ангиотензиновых рецепторов (АР) утяжеляет течение COVID-19 или способствует его развитию [43, 44]. Напротив, преимущества продолжения их приема пациентами, получавшими эти препараты ранее, обеспечивает адекватный контроль артериального давления и снижение риска осложнений COVID-19. В частности, показано, что применение ингибиторов АПФ или блокаторов АР у больных COVID-19 в условиях стационара, включая отделения реанимации и интенсивной терапии, сопровождается меньшей летальностью, чем у больных, принимающих иные группы антигипертензивных препаратов [45]. Назначение новых антигипертензивных препаратов у больного COVID-19 должно проводиться с учетом возможного их взаимодействия с препаратами для лечения COVID-19.

На текущий момент отсутствуют данные, что наличие ФП у больных с ОНМК и COVID-19 является фактором риска, потенциально осложняющим течение COVID-19, хотя существует риск ухудшения течения нарушений сердечного ритма на фоне тяжелого инфекционного заболевания. Больные с ОНМК с ФП должны получать назначенные ранее антикоагулянты для профилактики кардиоэмболического синдрома, в том числе ИИ. У больных с ОНМК и COVID-19 с ФП подбор антикоагулянтов должен проводиться с учетом возможного их взаимодействия с препаратами для лечения COVID-19 [42].

При ведении больного с ОНМК и COVID-19 наличие СД также должно рассматриваться как фактор риска, значительно ухудшающий состояние пациента [46]. Такие больные нуждаются в регулярном контроле уровня глюкозы в крови, поддержании его в оптимальных пределах и строго придерживаться подобранной схемы лечения СД. Тяжелое течение COVID-19 у больных с ОНМК и СД может вести к нестабильности уровня глюкозы и потребовать изменения схемы лечения СД, которое проводится только эндокринологом. При сочетании ОНМК и COVID-19 с СД гипогликемическая терапия должна проводиться с учетом возможного взаимодействия препаратов для лечения основного заболевания и его осложнений [42].

Имеющийся на сегодняшний день объем информации о спектре поражения органов и систем в виде осложнений COVID-19 предполагает разработку мультифакторных реабилитационных мероприятий. Индивидуальный подход к адекватной медикаментозной и немедикаментозной терапии позволяет значительно улучшить исход заболевания [47]. Принимая во внимание, что у больных, перенесших ОНМК, уже

имеются заболевания, приводящие к более тяжелому течению COVID-19, целесообразно проводить комплексное лечение, направленное на коррекцию дыхательной недостаточности и системной гипоксии, также следует включать в программу лечения антиоксиданты и антигипоксанты [48].

Медикаментозная терапия при таких состояниях проводится исключительно в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и включает коррекцию водно-электролитного дисбаланса, поддержание оксигенации, поддержание нормогликемии, профилактику гипертермии и судорог, устранение внутричерепной гипертензии. Также желательно обеспечить мероприятия нейропротективной и антиоксидантной терапии, назначение антитромбоцитарных препаратов, обеспечение нутритивной поддержки. Важным при наличии соответствующих показаний является проведение системной тромболитической терапии, механической тромбэктомии, а также соблюдение мер предупреждения заражения медицинского персонала [30, 47].

### **Возможности применения Мексидола у пациентов с COVID-19 и ИИ**

Широко применяемые на сегодняшний день антиоксиданты и антигипоксанты могут быть использованы в комплексной терапии и реабилитации больных после COVID-19. Среди них вызывает интерес оригинальный препарат с антиоксидантным и антигипоксантным действием — Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат), который широко применяется в лечении ишемических и гипоксических состояний: при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения, черепно-мозговой травме, различных сердечно-сосудистых заболеваниях, состояниях, сопровождающихся гипоксией и оксидативным стрессом.

Мексидол улучшает процессы митохондриального дыхания и энергетический статус клетки, активирует реакции цикла Кребса, повышает интенсивность окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ, подавляет НАДФН<sub>2</sub>-зависимое (ферментативное) железо-индуцируемое и аскорбатзависимое (неферментативное) перекисное окисление липидов и значительно повышает активность Se-зависимой глутатионпероксидазы, снижает активность индуцибельной NO-синтазы, способен связывать супероксидный анион-радикал, уменьшать глутаматную эксайтотоксичность [49]. Так как при многих патологических состояниях повышается активность в основном индуцибельной изоформы NO-синтазы, данный эффект может играть существенную роль в повышении резистентности клеток к гипоксии. Также Мексидол обладает выраженным мембранопротективным эффектом, что проявляется в способности стабилизировать мембраны клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов), снижая вероятность развития гемолиза [50—52]. Важный компонент лекарственного средства — 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин — обладает прямой антиоксидантной активностью за счет наличия в его молекуле подвижного атома водорода, связанного с кислородом [53]. Другая его часть — сукцинат — оказывает антигипоксический эффект за счет поддержания в условиях гипоксии активности сукцинатоксидазного звена метаболизма и способности оказывать влияние на специфические рецепторы GPR91, запускающая каскад биохимических реакций адаптации к гипоксии [54]. Мексидол, обладаю-

ший антигипоксическим и антиоксидантным эффектами, способностью восстанавливать функции митохондрий, оказывает влияние на ключевые процессы, участвующие в повреждающем действии на клеточные структуры при старении. Показано, что препарат уменьшает выраженность когнитивных нарушений и неврологического дефицита при старении и увеличивает продолжительность жизни [55].

Анализ результатов изучения клинической эффективности Мексидола показал, что в базах данных eLibrary и PubMed имеется 3624 публикации, обнаруженные по ключевым словам «этилметилгидроксипиридина сукцинат», и 507 — «Мексидол». Из них были отобраны 52 репрезентативных исследования применения Мексидола в неврологической практике у взрослых. Результаты систематизированного обзора свидетельствуют о высокой эффективности Мексидола при лечении и реабилитации пациентов с ишемией головного мозга, дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника, нейродегенеративными заболеваниями, нейропатиями, а также в сосудистой хирургии [56]. За долгие годы клинического применения Мексидол получил признание как врачебного сообщества, так и пациентов, обеспечивая восстановление нарушенных неврологических функций после сосудистых катастроф.

Доказана безопасность и высокая эффективность длительной последовательной терапии Мексидолом у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ИИ [57]. Показано, что благодаря мультимодальному механизму действия терапия Мексидолом оказывает мощный терапевтический эффект на основные звенья патогенеза COVID-19. Так, в группе больных COVID-19, принимавших Мексидол, концентрация супероксиддисмутазы практически не изменилась, в то время как в группе сравнения (не получала Мексидол) имело место ее снижение, концентрация СРБ снизилась в 2,2 раза больше, чем в группе сравнения ( $p=0,09$ ) [58]. Выявлена тенденция к более быстрому снижению уровня ферритина при назначении Мексидола. Терапия Мексидолом также положительно влияла на клинические проявления COVID-19.

По данным исследования, целью которого было изучение динамики неврологического дефицита и когнитивных функций в раннем восстановительном периоде ИИ после перенесенного COVID-19, было показано, что такие пациенты характеризовались худшими показателями восстановления когнитивного и неврологического дефицита по сравнению с пациентами с ИИ без COVID-19 [31]. Исходная концентрация нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) больных COVID-19 была достоверно ниже, чем у больных без COVID-19 в анамнезе (740,6 и 932,2 пг/мл соответственно,  $p<0,01$ ). Установлена средней силы отрицательная корреляционная связь между концентрациями в крови BDNF и кортизола ( $r=-0,476$ ,  $p<0,01$ ), которые свидетельствуют, что чем выше уровень кортизола, тем ниже содержание BDNF, уровень которого тесно связан с результатами выполнения тестов MoCA ( $r=0,71$ ,  $p<0,01$ ).

Было проведено исследование, в ходе которого пациентам с ИИ и COVID-19 в анамнезе на фоне базисной терапии, включающей применение антикоагулянтной терапии ривароксабаном и лечебную физкультуру (ЛФК), назначали Мексидол [59]. Назначение антикоагулянтов снижало риск наступления смерти у пациентов с высоким уровнем D-димеров — смертность у пациентов с ИИ и COVID-19, получавших антикоагулянты, оказалась в 2 раза ниже, чем у не получавших профилактические дозы антикоа-

гулянтов [60]. В связи с тем, что исходная концентрация D-димера была высокой, пациентам, ранее перенесшим COVID-19, ривароксабан назначался по 20 мг 1 раз в сутки на протяжении 3 мес [32]. Параллельно была назначена специальная ЛФК с различной степенью интенсивности и частотой выполнения в зависимости от степени тяжести инсульта. Физические упражнения начинали от умеренной (от 45 до 55% резерва частоты пульса участника) до высокой интенсивности. Эффективность терапии оценивалась с помощью использования шкал Рэнкина, Ривермид, MoCA, шкалы инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) [32]. Терапию Мексидолом начинали с парентерального введения 5 мл препарата на физиологическом растворе в/в капельно утром и вечером (фаза насыщения терапевтического эффекта) на протяжении 10 дней, затем переходили на пероральный прием (фаза максимизации терапевтического эффекта) — по 250 мг 3 раза в сутки — 2,5 мес. По окончании исследования был сделан вывод, что на фоне проведенной медикаментозной и немедикаментозной коррекции у больных с ИИ и COVID-19 ускоряются сроки реабилитации, которые подтверждаются достоверным улучшением показателей шкал Рэнкина, Ривермид, MoCA и NIHSS, увеличением концентрации BDNF [32, 33]. Было показано, что BDNF индуцирует антиапоптотические механизмы после инсульта, уменьшает размер инфаркта за счет уменьшения вторичной гибели нервных клеток.

Многие исследования подтверждают, что в течение 1-й недели после ИИ (острейший период) уровень BDNF меняется в тканях, окружающих зону инфаркта [28]. Изучение роли BDNF в процессе постинсультной реабилитации показало, что вмешательства, которые повышают уровень BDNF, приводят к более полному восстановлению моторных и когнитивных функций больных, перенесших ИИ [61]. Также показано, что содержание BDNF в сыворотке крови свидетельствует о потребности в интенсивной терапии и может служить инструментом для прогнозирования ухудшения исхода при COVID-19. В связи с этим именно концентрации BDNF и кортизола в крови были выбраны в качестве прогностических маркеров и показателей эффективности проводимой терапии. Контроль динамики концентрации BDNF в периферической крови у пациентов, получавших Мексидол и ривароксабан, подтвердил выраженное влияние препаратов на функциональную активность нейротрофина, регулирующего выживаемость нейронов ЦНС. Через 3 мес после лечения Мексидолом выявлены достоверное увеличение концентрации в крови BDNF (с  $740,6\pm 54,5$  до  $1097,8\pm 42,1$  пг/мл,  $p<0,001$ ) и снижение уровня кортизола. Также отмечалась положительная динамика неврологического статуса в виде уменьшения интенсивности головной боли, головокружения, двигательных нарушений, уменьшились другие жалобы. Улучшение основных показателей неврологического статуса и повседневной активности спустя 3 мес оказалось значительно более выраженным при применении Мексидола.

По прошествии 3 мес исследования оказалось, что имела место статистически значимая динамика всех изучавшихся показателей на фоне применения Мексидола. Наиболее выраженная динамика изменений регистрировалась у пациентов с исходно наиболее выраженным неврологическим дефицитом. Проведенный корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Пирсона позволил установить, что у пациентов с ИИ и с COVID-19

имели место статистически значимые умеренные положительные связи между показателями концентрации BDNF, MoCA и шкалой Ривермид и отрицательные — между содержанием в крови кортизола, D-димера, значениями по шкалам Рэнкина и NIHSS. Более высокие показатели по шкале MoCA наблюдались у пациентов с минимальными значениями по шкале NIHSS. Восстановление неврологических и когнитивных функций у пациентов с ИИ, перенесших COVID-19, протекает медленнее на фоне стандартной терапии, что может быть обусловлено относительно низкой концентрацией BDNF и высокой — кортизола. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности включения дополнительных лекарственных препаратов, в частности Мексидола, и немедикаментозной терапии в схему лечения пациентов с ИИ, перенесших COVID-19.

Полученные результаты позволили скорректировать схему ведения таких пациентов путем внесения дополнительных лечебных мероприятий медикаментозного и немедикаментозного характера, в результате чего был сформулирован «Алгоритм ведения больных с ИИ в раннем восстановительном периоде» [28]. В частности, в нем предлагается параллельное определение в крови концентраций BDNF, кортизола, D-димера, величины частичного активированного тромбопластинового времени и других показателей гемостаза, которые могут иметь диагностическую ценность в отношении определения объема требуемых реабилитационных мероприятий.

В условиях пандемии высококонтагиозной инфекции изменяются алгоритмы оказания реабилитационной помощи пациентам с ИИ. Высокий риск заражения наблюдается у логопедов, врачей физической реабилитации при общении с пациентами. Современное понимание проблемы защиты персонала в инфекционном отделении диктует сокращение времени непосредственного общения с пациентом, поэтому особое внимание уделяется разработкам реабилитационных комплексов, которые могут выполняться пациентом самостоятельно после разъяснения задания [32].

Немедикаментозные методы реабилитации у больных COVID-19 и с ИИ желательно проводить в два этапа. Для каждого пациента надо составить индивидуальную программу реабилитации. На первом этапе проводят сбор анамнеза пациента, исследование состояния органов и систем, анализ жалоб, а на втором — на основании проведенного обследования разрабатывается комплекс реабилитационных процедур, которые могут включать ЛФК, в том числе дыхательную, а также мимические, артикуляционные упражнения и др. [47]. В комплекс реабилитационных мероприятий были включены специальные упражнения для восстановления нарушенных функций в постинсультном периоде. Большое значение придавалось характеру упражнений — физические упражнения применялись систематически и дозированно; повторение и постепенное наращивание нагрузки позволяет оптимальным образом восстанавливать нарушенные функции, развивать моторные навыки, укреплять организм.

Анализ динамики неврологического и когнитивного дефицита у пациентов с COVID-19 и с ИИ показал более быстрое восстановление нарушенных функций у пациентов, получавших комплексное лечение, включавшее Мексидол. Его назначение в комплексе с ЛФК и мероприятиями, направленными на вторичную профилактику ИИ, в том числе с применением ривароксабана, позволяет активировать процессы нейропластичности, сокращая реабилита-

ционный период. Положительные эффекты в значительной степени обусловлены регенерацией и восстановлением функций холинергических нейронов ЦНС [32]. Таким образом, Мексидол, обладающий выраженным антигипоксическим, антиоксидантным, мембранопротективным действием, способствующий восстановлению нарушенных процессов в клеточных структурах при различных гипоксических состояниях, представляет важный компонент комплексной терапии больных COVID-19.

Реабилитация пациентов с ИИ должна начинаться в максимально ранние сроки, особенности ее проведения в каждом конкретном случае должны обсуждаться с момента госпитализации пациента. При отсутствии противопоказаний реабилитационные мероприятия, в том числе активизацию и вертикализацию пациента, необходимо проводить в максимально ранние сроки [47]. Существуют убедительные доказательства эффективности ранней реабилитации пациентов, перенесших ИИ. Так, результаты рандомизированного многоцентрового исследования AVERT, проведенного в соответствии с принципами доказательной медицины, показали, что ранняя реабилитация снижает показатели смертности и инвалидизации пациентов после ИИ, их зависимости от окружающих лиц, уменьшает частоту и выраженность осложнений инсульта, существенно повышает качество жизни пациентов [62—64]. Можно выделить следующие преимущества ранней реабилитации: профилактика развития возможных осложнений (пролежни, контрактуры, боль в плече, аспирационная пневмония, тромбоэмболия, нарушения стула, падения); более быстрое и более полное восстановление нарушенных функций; нормализация психоэмоционального состояния пациента и его родственников; повышение мотивации пациента к лечению [65—68]. Ключевыми принципами реабилитации при ИИ являются раннее начало и достаточная длительность реабилитационных мероприятий, соблюдение этапности и комплексности реабилитации, участие близких и родственников больного в процессе реабилитации. Активная реабилитация наиболее эффективна в первые 12 мес после ИИ, причем в первые 6 мес восстановление протекает наиболее выраженно. Комплексная реабилитация эффективна в отношении снижения смертности и повышения уровня социально-бытовой независимости больного [66]. Восстановление речи возможно в значительно более расширенные сроки, в частности на протяжении первых 2 лет [69].

## Заключение

Результаты исследований, посвященных изучению вопросов лечения и реабилитации больных COVID-19 и с ИИ, свидетельствуют об успехах в понимании патогенеза заболевания, установлении многочисленных механизмов раннего и отсроченного поражения головного мозга. Оптимизация терапии и реабилитации больных COVID-19 и с ИИ является актуальной проблемой клинической неврологии. Предлагаемые и апробированные модифицированные реабилитационные мероприятия, широкое применение нейрометаболической терапии, в частности препарата Мексидол, позволяют добиться хороших результатов лечения с минимизацией рисков осложнений.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interests.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mao L, Wang M, Chen S, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *JAMA Neurology*. 2021:e201127. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020;87:18-22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
- Голохвастов С.Ю., Литвиненко И.В., Янишевский С.Н. и др. Ишемический мозговой инсульт как первое клиническое проявление новой коронавирусной инфекции. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2020;39(S3-2):35-38. Golokhvastov SYu, Litvinenko IV, Yanishevsky SN, et al. Ischemic cerebral stroke as the first clinical manifestation of a new coronavirus infection. *News of the Russian Military Medical Academy*. 2020;39(S3-2):35-38. (In Russ.).
- Mao L, Jin H, Wang H, Hu Y, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- Qureshi AI, Abd-Allah F, Al-Senani F, et al. Management of Acute Ischemic Stroke in Patients with COVID-19 Infection: Report of an International Panel. *Int J Stroke*. 2020;15(5):540-554. <https://doi.org/10.1177/1747493020923234>
- Lee KW, Khan AHKY, Ching SM et al. Stroke and Novel Coronavirus Infection in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2020;11:45-51. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.579070>
- Dries DJ, Hussein HM. Coronavirus Disease 2019 and Stroke. *Air Med J*. 2021;45:56-61. <https://doi.org/10.1016/j.amj.2020.12.003>
- Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk Factors of Critical & Mortal COVID-19 Cases: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):16-25. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>
- Jillella DV, Janocko NJ, Nahab F, et al. An Urgent Need for Early Identification and Management. *Plos One*. 2020;15(9):0239443. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239443>
- Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. 2020;51(7):2002-2011. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030335>
- Kihira S, Schefflein J, Mahmoudi K, et al. Association of Coronavirus Disease (COVID-19) with Large Vessel Occlusion Strokes: a Case-Control Study. *Am J Roentgenol*. 2021;216(1):150-156. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23847>
- Beyrouiti R, Adams ME, Benjamin L, et al. Characteristics of Ischaemic Stroke Associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(8):889-891. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323586>
- Ntaios G, Michel P, Georgiopoulos G, et al. Characteristics and Outcomes in Patients with COVID-19 and Acute Ischemic Stroke: the Global COVID-19 Stroke Registry. *Stroke*. 2020;51(9):254-258. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031208>
- Lai C-C, Liu YH, Wang C-Yi, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(3):404-412. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012>
- Sellner J, Taba P, Öztürk S, Helbok R. The need for neurologists in the care of COVID-19 patients. *Eur J Neurol*. 2020;10.1111/ene.14257. <https://doi.org/10.1111/ene.14257>
- Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1618-1620. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200445>
- Román GC, Spencer PS, Reis J, et al. The neurology of COVID-19 revisited: a proposal from the environmental neurology specialty group of the world federation of neurology to implement international neurological registries. *J Neurol Sci*. 2020;414:116884. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116884>
- Tang N, Li D, Wang X. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
- Шукин И.А., Фидлер М.С., Кольцов И.А., Суворов А.Ю. Инсульт, ассоциированный с COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(12-2):69-76. Shchukin IA, Fidler MS, Koltsov IA, Suvorov AYU. COVID-19 related stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(12-2):69-76. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112112269>
- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol*. 2020;34(8):45-49. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>
- Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the heart. *Circ Res*. 2020;126(10):1443-1455. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317055>
- Aggarwal G, Lippi G, Henry BM. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis of published literature. *Int J Stroke*. 2020;15(4):385-389. <https://doi.org/10.1177/1747493020921664>
- Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-related stroke. *Transl Stroke Res*. 2020;11(3):322-325. <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00818-9>
- Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci*. 2020;77(7):8-12. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.017>
- Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Левин О.С. и др. Актуальные вопросы реабилитации пациентов с инсультом на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Резолюция Совета экспертов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спец выпуск*. 2020;120(8 вып. 2):81-87. Ivanova GE, Melnikova EV, Levin OS, et al. Current issues in the rehabilitation of stroke patients against the background of a new coronavirus infection (COVID-19). Resolution of the Council of Experts. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(8-2):81-87. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008281>
- Violi F, Pastori D, Cangemi R, et al. Hypercoagulation and antithrombotic treatment in Coronavirus 2019: a new challenge. *Thromb Haemost*. 2020;120(6):949-956. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710317>
- Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol*. 2020;41(12):1100-1115. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>
- Туйчиев Л.Н., Рахимбаева Г.С., Газиева Ш.Р., Атаиязов М.К. Новая коронавирусная инфекция и постковидные неврологические последствия заболевания. *Вестник Ташкентской Медицинской Академии*. 2021;3:45-50. Tuichiev LN, Rakhimbayeva GS, Gazieva ShR, Ataniyazov MK. New coronavirus infection and postcovid neurological consequences of the disease. *Bulletin of the Tashkent Medical Academy*. 2021;3:45-50. (In Russ.).
- Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol*. 2020;189(5):45-49. <https://doi.org/10.1111/bjh.16727>
- Belopasov VV, Yachou Y, Samoilova EM, Baklaushev VP. The Nervous System Damage in COVID-19. *J Clin Pract*. 2020;11(2):60-80. <https://doi.org/10.17816/clinpract34851>
- Rakhimbaeva GS, Gazieva ShR, Akramova DT, et al. Some aspects of rehabilitation of post-covid patients with ischemic stroke. *J Pharm Neg Res*. 2022;13(7):3262-3270.
- Газиева Ш.Р. Модифицированная реабилитация постковидных больных с ишемическим инсультом. *Журнал Неврология (Ташкент)*. 2021;4:14-17. Gazieva ShR. Modified rehabilitation of postcovid patients with ischemic stroke. *Journal of Neurology (Tashkent)*. 2021;4:14-17. (In Russ.).
- Газиева Ш.Р. Особенности динамики неврологического дефицита и когнитивных функций в раннем восстановительном периоде ковид-инсульта. оптимизация реабилитационной терапии: Дис. ... д-ра филос. (PhD), Ташкент. 2022. Gazieva ShR. Features of the dynamics of neurological deficits and cognitive functions in the early recovery period of covid-stroke. optimization of rehabilitation therapy: Dis. ... d-ra philos. (PhD). Tashkent. 2022. (In Russ.).
- Левин О.С., Комарова А.Г., Плоскирева А.А. и др. Особенности течения острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов,

- перенесших новую коронавирусную инфекцию, по данным COVID-центра ГКБ им. С.П. Боткина. *PMЖ*. 2022;5:7-11.
- Levin OS, Komarova AG, Ploskireva AA, et al. Patterns of acute cerebrovascular accident in patients who suffered COVID-19, according to the COVID Center of the S.P. Botkin City Clinical Hospital. *RMJ*. 2022;5:7-11. (In Russ.).
35. Guan W, Zheng-Yi N, Yu H, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
  36. Zhou F, Xia J, Yuan HX, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3)
  37. Zhou F, Xia J, Yuan HX, et al. Liver injury in COVID-19: Known and unknown. *World J Clin Cases*. 2021;9(19):4980-4989. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i19.4980>
  38. Wang H, Qiu P, Liu J, et al. The liver injury and gastrointestinal symptoms in patients with Coronavirus Disease 19: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020;44(5):653-661. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.04.012>
  39. Da BL, Mitchell RA, Lee BT, et al. Kinetic patterns of liver enzyme elevation with COVID-19 in the USA. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32(11):1466-1469. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000001792>
  40. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):7-16. Gusev EI, Martynov MYu, Boyko AN, et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) and nervous system involvement: pathogenesis, clinical manifestations, organization of neurological care. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(6):7-16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200617>
  41. Янишевский С.Н. Изменения процесса оказания помощи пациентам с инсультом в условиях эпидемии COVID-19. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(3):263-269. Yanishevsky SN. Changes in the process of providing care to stroke patients in the context of the COVID 19 epidemic. *Arterial hypertension*. 2020;26(3):263-269. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-263-269>
  42. COVID-19 Drug Interactions. <https://www.covid19-druginteractions.org/>
  43. European Society of Cardiology. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. 2020. <https://www.escardio.org/Councils/>
  44. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns reusing RAAS antagonists in COVID-19. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>
  45. Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res*. 2020;126(12):1671-1681. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>
  46. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, et al. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with Coronavirus disease 2019 — United States, February 12 — March 28. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(13):382-386. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2>
  47. Рахимбаева Г.С., Газиева Ш.Р., Атаниязов М.К. Неврологические осложнения после Covid-19. *Неврология. (Ташкент)*. 2021;3:45-51. Rakhimbayeva GS, Gazieva ShR, Ataniyazov MK. Neurological complications after Covid-19. *Neurology. (Tashkent)*. 2021;3:45-51. (In Russ.).
  48. Воронина Т.А. Антиоксиданты/антигипоксанты — недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19. *Инфекционные болезни*. 2020;18(2):97-102. Voronina TA. Antioxidants/antihypoxants — the missing puzzle of effective pathogenetic therapy of patients with COVID-19. *Infectious diseases*. 2020;18(2):97-102. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-2-97-102>
  49. Шулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов in vitro. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(2):35-39. Shchulkin AV. Effect of Mexidol on the development of the phenomenon of the neuronal excitotoxicity in vitro. *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(2):35-39. (In Russ.).
  50. Журавлева М.В., Васюкова Н.С., Архипов В.В. и др. Результаты клинических исследований эффективности и безопасности применения препаратов Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(11):34-39. Zhuravleva MV, Vasyukova NS, Arkhipov VV, et al. Results of clinical studies of the efficacy and safety of the use of Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(11):34-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20221221111>
  51. Федин А.И., Захаров В.В., Танашиан М.М. и др. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование MEMO). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):7-16. Fedin AI, Zakharov VV, Tanashyan MM, et al. Results of an international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO). *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(11):7-16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211117>
  52. Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Сереброва С.Ю. и др. Эффективность и безопасность применения этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):119-124. Zhuravleva MV, Prokofiev AB, Serebrova SYu, et al. Efficacy and safety of ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(6):119-124. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120061119>
  53. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3-2):55-65. Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. Results of a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy and safety of mexidol in long-term sequential therapy in patients in acute and early recovery period. *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(3-2):55-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>
  54. Шулькин А.В., Филимонова А.А. Роль свободнорадикального окисления, гипоксии и их коррекции в патогенезе COVID-19. *Терапия*. 2020;5:187-194. Shchulkin AV, Filimonova AA. The role of free radical oxidation, hypoxia and their correction in the pathogenesis of COVID-19. *Therapy*. 2020;5:187-194. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.187-194>
  55. Шулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах Мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;12(2):87-93. Shchulkin AV. Modern ideas about the antihypoxic and antioxidant effects of Mexidol. *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;12(2):87-93. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812287>
  56. Воронина Т.А. Геропротективные эффекты этилметилгидроксипиридина сукцината в экспериментальном исследовании. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(4):81-87. Voronina TA. Geroprotective effects of ethylmethylhydroxypyridine succinate in an experimental study. *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(4):81-87. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200481>
  57. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стаховская Л.В. и др. Опыт применения Мексидола в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(10):94-104. Gromova OA, Torshin IYu, Stakhovskaya LV, et al. The experience of using Mexidol in neurological practice. *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(10):94-104. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811810197>

58. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение Инсульт*. 2006;118(18):47-54. Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Narcissov YaR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of mexidol in the complex therapy of ischemic stroke in the acute period. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. The Stroke*. 2006;118(18):47-54. (In Russ.).
59. Шаварова Е.К., Казахмедов Э.Р., Алексеева М.В. и др. Роль антиоксидантной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения. *Инфекционные болезни*. 2021;19(1):159-164. Shavarova EK, Kazakhmedov ER, Alekseeva MV, et al. The role of antioxidant therapy in patients with the new coronavirus infection COVID-19 of moderate and severe course. *Infectious Diseases*. 2021;19(1):159-164. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-1-159-164>
60. Thachil J. The Versatile Heparin in COVID-19. *J Thromb Haemostasis*. 2020;18(5):1020-1022. <https://doi.org/10.1111/jth.14821>
61. Diener H-C, Berlit P, Masjuan J. COVID-19: Patients with Stroke or Risk of Stroke. *Eur Heart J*. 2020;22(suppl P):25-28. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa174>
62. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). U.S. Centers for Disease Control and Prevention (11 February 2020). <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/89980>
63. Рахимбаева Г.С., Газиева Ш.Р. Особенности реабилитации постковидных больных с ишемическим инсультом. *Неврология. Ташкент*. 2022;4:3-7. Rakhimbayeva GS, Gazieva ShR. Features of rehabilitation of postcovid patients with ischemic stroke. *Neurology. Tashkent*. 2022;4:3-7. (In Russ.).
64. Рахимбаева Г.С., Газиева Ш.Р., Муратов Ф.Х. Постинсультная реабилитация — методы и методики. *Неврология. Ташкент*. 2020;3:85-91. Rakhimbayeva GS, Gazieva ShR, Muratov FH. Post-stroke rehabilitation — methods and techniques. *Neurology. Tashkent*. 2020;3:85-91. (In Russ.).
65. Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, et al. A very early rehabilitation trial for stroke (AVERT): phase II safety and feasibility. *Clin Trial Stroke*. 2008;39(2):390-396. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.492363>
66. Ковальчук В.В., Гусев А.О., Миннуллин Т.И. Реабилитация пациентов после инсульта. Критерии эффективности и факторы успеха: роль физической, нейропсихологической и медикаментозной терапии. *Эффективная фармакотерапия. Неврология. Спецвыпуск. Мысли, знания и опыт ведущих ученых-неврологов Санкт-Петербурга*. 2017;19:34-39. Kovalchuk VV, Gusev AO, Minnullin TI. Rehabilitation of patients after stroke. Effectiveness criteria and success factors: the role of physical, neuropsychological and drug therapy. *Effective pharmacotherapy. Neurology. Special issue. Thoughts, knowledge and experience of leading neurologists of St. Petersburg*. 2017;19:34-39. (In Russ.).
67. Langhorne P, Dey P, Woodman M, Kalra L, Wood-Dauphinee S, Patel N, Hamrin E. Is stroke unit care portable? A systematic review of the clinical trials. *Age Ageing*. 2005;34(4):324-330.
68. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Нарушения памяти и внимания в пожилом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(2):58-62. Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB. Memory and attention disorders in old age. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2006;106(2):58-62. (In Russ.).
69. Sheinberg DL, Logothetis NK. *Perceptual learning and the development of complex visual representations in temporal cortical neurons*. In Fahle M., Poggio T. (Eds.). *Perceptual learning*. MIT Press. 2002;95-124.

Поступила 19.02.2023  
 Received 19.02.2023  
 Принята к печати 21.02.2023  
 Accepted 21.02.2023