

Профилактическая медицина
2020, Т. 23, №6, с. 86-92
<https://doi.org/10.17116/profmed20202306286>

The Russian Journal of Preventive Medicine
2020, vol. 23, no 6, pp. 86-92
<https://doi.org/10.17116/profmed20202306286>

Перспективы применения натриевой соли фосфокреатина в комплексной терапии при реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

© С.А. БОНДАРЕВ, К.С. ТЕРНОВОЙ, Е.Е. АЧКАСОВ, Л.А. ГРИДИН, А.Д. ФЕСЮН, Д.Ю. БУТКО, А.Т. БЫКОВ, С.В. ПЕТУХОВА

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Пациенты, перенесшие внебольничную пневмонию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, отмечают выраженное снижение работоспособности, повышенную утомляемость и нуждаются в длительном периоде реабилитации. Перед врачами стоит важная задача повышения эффективности реабилитации и сокращения ее сроков. В статье представлен обзор литературы, рассматривающей COVID-19 с позиции патофизиологии и клиники, высказано мнение о возможностях использования натриевой соли фосфокреатина с целью повышения эффективности и сокращения сроков реабилитации пациентов, перенесших COVID-19 различной степени тяжести. Позиция авторов иллюстрирована клиническим примером, свидетельствующим о повышении работоспособности, улучшении переносимости нагрузок на фоне применения натриевой соли фосфокреатина в сочетании с лечебной физической культурой, дыхательной гимнастикой и использованием аппаратной гипоксии-гиперокситерапии.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, миокардит, внебольничная пневмония, миастения, реабилитация.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бондарев С.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3912-4003>
Терновой К.С. — <https://orcid.org/0000-0003-2378-8163>
Ачкасов Е.Е. — <https://orcid.org/0000-0001-9964-5199>
Гридин Л.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4941-8876>
Фесюн А.Д. — <https://orcid.org/0000-0003-3097-8889>
Бутко Д.Ю. — <https://orcid.org/0000-0001-6284-0943>
Быков А.Т. — <https://orcid.org/0000-0002-2851-5968>
Петухова С.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1256-8050>

Автор, ответственный за переписку: Бондарев С.А. — e-mail: sabondarev@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Бондарев С.А., Терновой К.С., Ачкасов Е.Е., Гридин Л.А., Фесюн А.Д., Бутко Д.Ю., Быков А.Т., Петухова С.В. Перспективы применения натриевой соли фосфокреатина в комплексной терапии при реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Профилактическая медицина*. 2020;23(6):Вып.2:86–92. <https://doi.org/10.17116/profmed20202306286>

Prospects for the use of phosphocreatine sodium salt in complex therapy in the rehabilitation of patients who have undergone a new coronavirus infection

© S.A. BONDAREV, K.S. TERNOVOY, E.E. ACHKASOV, L.A. GRIDIN, A.D. FESYUN, D.YU. BUTKO, A.T. BYKOV, S.V. PETUKHOVA

Sechenov University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Patients who have experienced community-acquired pneumonia caused by SARS-CoV-2 have a marked decrease in work capacity, increased fatigue and a long rehabilitation period. Doctors are faced with the important task of increasing efficiency and shortening the rehabilitation period. The article presents a literary review of the problem of SARS-CoV-2 from the standpoint of pathophysiology and clinic, an opinion is expressed about the possibilities of using the sodium salt of phosphocreatine in order to increase the effectiveness and reduce the rehabilitation period for patients of varying severity who have undergone SARS-CoV-2. The authors' position is illustrated by clinical examples showing an increase in performance, an improvement in exercise tolerance in response to the use of sodium phosphocreatine in combination with physiotherapy exercises, respiratory gymnastics and the use of apparatus hypoxo-hyperoxytherapy.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, myocarditis, community-acquired pneumonia, myasthenia gravis, rehabilitation.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Bondarev S.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3912-4003>
Ternovoy K.S. — <https://orcid.org/0000-0003-2378-8163>

Achkasov E.E. — <https://orcid.org/0000-0001-9964-5199>

Gridin L.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4941-8876>

Fesyun A.D. — <https://orcid.org/0000-0003-3097-8889>

Butko D.Yu. — <https://orcid.org/0000-0001-6284-0943>

Bykov A.T. — <https://orcid.org/0000-0002-2851-5968>

Petukhova S.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1256-8050>

Corresponding author: Bondarev S.A. — e-mail: sabondarev@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Bondarev SA, Ternovoy KS, Achkasov EE, Gridin LA, Fesyun AD, Butko DYU, Bykov AT, Petukhova SV. Prospects for the use of phosphocreatine sodium salt in complex therapy in the rehabilitation of patients who have undergone a new coronavirus infection. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(6):Issue 2:86–92. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20202306286>

Введение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (от англ. COronaVIrus Disease 2019), согласно имеющимся данным, приводит к тканевой гипоксии на фоне нарушения мембран альвеол и пневмонической инфильтрации, локального и ДВС-синдрома в системе легочной артерии, а также выраженной интоксикации. Это сопровождается развитием миопатии, нейропатии, энцефалопатии на фоне гипоксии, а также развитием энергодефицита с гипоксическим распадом глюкозы, жиров и даже мышечной ткани. В ряде случаев развивается полиорганная недостаточность, одним из проявлений которой является также глубокий энергетический дефицит. Кроме того, для пациентов характерно развитие миокардита (до 25% случаев заболевания).

С целью восполнения энергодефицита, борьбы с гипоксией и восстановления клеточных органелл и клеточных мембран целесообразно использование соответствующих препаратов. На фоне выраженной интоксикации, нарушения транспорта жирных кислот применение таких препаратов, как милдронат, триметазидин малоцелесообразно. Оптимальным является использование прямого энергоносителя — фосфокреатина, обладающего также антиоксидантными свойствами, что особо актуально не только на фоне гипоксии, но на фоне выраженной интоксикации и мембранопатии.

Патофизиологические процессы, развивающиеся на фоне COVID-19

Возбудитель новой коронавирусной инфекции COVID-19 — вирус SARS-CoV-2, который относится к широко распространенному семейству коронавирусов, вызывающих острые респираторные заболевания. Однако с 2002 г. этот тип вирусов известен как возможная причина развития вирусных пневмоний, которыми могут болеть животные и люди. Коронавирус SARS-CoV-2 предположительно является РНК-содержащим рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом. Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным (при кашле, чихании, разговоре), воздушно-пылевым и контактным путями. Факторами передачи являются воздух, пищевые продукты и предметы обихода, контаминированные SARS-CoV-2.

При SARS-CoV-2 отмечается поражение миокарда, проявляющееся увеличением уровня тропонинов I или T выше 99 перцентилля и ростом уровня протеинов BNP и proBNP [1]. Такие изменения объясняются выраженной картиной MASType, а также увеличением маркеров воспаления и концентрации ферритина, которые, несомненно, приво-

дят к местным активациям эндотелиальных клеток легочной сосудистой системы.

Интерлейкин (IL) 1, IL-6 и фактор некроза опухоли вызывают острую активацию эндотелиоцитов. Локальная дисфункция эндотелиальных клеток в микроциркуляторном русле, в легочной и кардиальной системах в частности, играет важную роль в тромбовоспалительных процессах, которые приводят к васкулопатии, несоответствию вентиляционной перфузии, и клинически — рефрактерному острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС).

Пневмония, ассоциированная с COVID-19, обуславливает проявление активного тканевого фактора как на эндотелиальных клетках, так и на активированных инфильтрирующих макрофагах и нейтрофилах. В легких переносимый кровью тканевой фактор усиливает каскад коагуляции. Эти процессы будут постепенно усугубляться развитием местной гипоксии, создавая тромбовоспалительную обратную связь в мелких сосудах легких с тромбозом и кровотечением [2].

Пневмония и ОРДС, развивающиеся при SARS-CoV-2, связаны с усилением образования тромбина и отложения фибрина в бронхоальвеолярной системе. Эти изменения коррелируют с тяжестью воспаления и обусловлены повышенной регуляцией экспрессии тканевого фактора в альвеолах в сочетании со снижением фибринолиза, вызванного ингибитором активации плазминогена 1. Биологические механизмы, ответственные за чрезвычайно повышенную концентрацию D-димера у пациентов с тяжелой формой COVID-19, как и природа отмеченных изменений, не ясны. Эти данные позволяют считать, что повышение плазмينا (и плазминогена) является важным фактором риска вторичной гипоксемии. Сама гипоксемия способна запускать коагуляционный каскад и определять развитие эндотелиальной дисфункции за пределами пораженной капиллярной сети [1]. В связи с этим 2/3 пациентам, инфицированным SARS-CoV-2, необходима легочная, сердечно-сосудистая и психологическая реабилитация [3]

Особенности повреждения органов и систем при SARS-CoV-2

Для поражения сердечно-сосудистой системы при SARS-CoV-2 характерны неспецифичные симптомы — одышка, стеснение или боль в груди, возможен обморок. Типично развитие гипотонии.

По данным наблюдения за пациентами в китайском городе Ухань, острый миокардит встречается у больных в 12%, аритмии возникают у 16,7%, у 7,2% пациентов отмечается острое повреждение миокарда.

При COVID-19 у больных тахикардия (т.е. увеличение частоты сердечных сокращений — ЧСС) несоразмерна по-

вышению температуры тела (>10 ударов/ $^{\circ}\text{C}$) и может быть использована в качестве важного ключа в диагностике.

У некоторых пациентов быстро развивается острая левая сердечная недостаточность или кардиогенный шок со стазом легочного кровообращения или шоком. Аномальное артериальное давление, дыхание, ЧСС и другие показатели свидетельствуют о нестабильности гемодинамики и тяжести заболевания [4].

По данным китайских неврологов, у 36% пациентов с диагностированным COVID-19 могут наблюдаться: головокружение (16,8%), головные боли (13,1%) и симптомы энцефалопатии — проявления повреждения мозга при гипоксии (2%). Среди других проявлений упоминаются (5,1%), дисгевзия (5,6%), повреждения мышц (10,1%), развивающиеся на фоне повышенного уровня фермента креатинкиназы, а также ишемический инсульт (5,9%) [5, 6].

Основным проявлением COVID-19 является гипоксия вследствие поражения легких. Возможно развитие ОРДС с участием цитокинов человека, имеющего летальность до 60%, который встречается в 8% случаев. При COVID-19 могут развиваться инсульт (6%), расстройства сознания (15%) и повреждения скелетной мускулатуры (19%). У пожилых пациентов нередко наблюдается изменение психического статуса на фоне развития энцефалопатий, что мы нередко видим в виде гипоксических осложнений и при других заболеваниях [6–8]. Повреждение почек может встречаться у 40% пациентов [9], поражения печени отмечаются в 58–78% случаев [10]. Несколько реже, но в значительном проценте случаев зафиксировано поражение сердца в виде воспаления сердечной мышцы (7,2%), аритмий (16,7%) и острой сердечной недостаточности (8,7%) [11]. Высокую частоту поражения не только легких, но и других органов, в частности сердца связывают с наличием рецепторов АТ 2-го типа, являющихся мишенью для новой вирусной инфекции.

Обменные нарушения при SARS-CoV-2

По мнению авторов, основной причиной развития полиорганной недостаточности является выраженный энергодефицит, возникающий вследствие тяжелой эндотелиальной дисфункции малых сосудов не только в легких, но во всем организме [4].

Интоксикация, гипоксия, эндотелиальная дисфункция являются основой развития мембранопатий и, как следствие, электрической нестабильности кардиомиоцитов. Основным препаратом для лечения аритмий считают амиодарон. Однако этот препарат, особенно в сочетании **хлорохином, гидроксихлорохином, азитромицином**, вызывает увеличение продолжительности интервала QT , что само по себе может служить причиной внезапной смерти. В связи с этим возникает огромная необходимость применения средств, приводящих к восполнению энергетического дефицита, стабилизации клеточных мембран, антиоксидантному эффекту.

В связи с вышеизложенным, пациентам после перенесенной инфекции COVID-19 необходима трехэтапная реабилитация. Такая реабилитация состоит из фармакологической поддержки, комплекса лечебной физкультуры и физиотерапевтических воздействий на этапе интенсивной терапии, специализированного стационара, санаторного или реабилитационного отделения и на этапе домашнего восстановления. Длительность терапии таких пациентов может колебаться от 15 сут и более на стационарном этапе,

реабилитация занимает от 20 сут. Большинство пациентов продолжает жаловаться на сохранение выраженной слабости и сниженную работоспособность [12, 13].

Длительное нахождение на искусственной вентиляции легких, постельный режим сопровождаются выраженной мышечной атрофией как дыхательной, так и всей остальной скелетной мускулатуры [5, 12]. С позиции динамики состояния, по мнению Международной специализированной целевой группы AD HOC International task force (2020), после перенесенной новой коронавирусной инфекции у всех пациентов различается траектория восстановления физической функции через 6 мес после постановки диагноза: 1-я группа — пациенты, выписанные с инвалидностью по физической функции, которая не улучшилась через 6 мес; 2-я группа — пациенты, выписанные с ограниченными физическими возможностями и первоначально продемонстрировавшие минимальное улучшение, однако оставшиеся функциональными инвалидами через 6 мес; 3-я группа — пациенты с низкой физической функцией при выписке и улучшенной до промежуточной физической функции; 4-я группа — пациенты с промежуточной физической функцией при выписке с быстрым улучшением до высокой физической функции через 2 мес, которая сохранялась в течение 6 мес. Наибольшее изменение физической функции после диагностики острой дыхательной недостаточности при COVID-19, по-видимому, происходит в первые 2 мес после выписки [12]. По опыту лечения пациентов с другими вирусными пневмониями общие симптомы, отмеченные через год выжившими в отделении интенсивной терапии, включая пациентов с ОРДС, включают тревожность (34%), депрессию (33%) и посттравматическое стрессовое расстройство (19%). У таких пациентов встречаются существенные когнитивные нарушения, особенно касающиеся памяти и исполнительной функции. Нарушения в познании, по-видимому, связаны со значительно повышенной тревожностью и ухудшением качества жизни. Ментальные проблемы (например, беспокойство, депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство) могут возникать не только у пациентов, перенесших COVID-19, но и у членов их семьи [12].

При наличии возможности пациентам должна выполняться спирометрическая и спироэргометрическая нагрузочные пробы для оценки реабилитационного потенциала. Поскольку современное оборудование для оценки функциональных возможностей пациентов может быть недоступно, необходимо использовать легко применимые тесты, такие как: короткая физическая нагрузка, тест с 6-минутной ходьбой, 30-секундный тест с приседанием, динамометрический ручной или становой тест. Должны быть оценены утрата массы тела и мышечной массы, степень нарушения координации, постоянных физиологических ограничений (функция легких, психологическое состояние, физиологические и физические возможности, мышечная функцию, баланс) и жалобы, о которых сообщают пациенты (например, симптомы и качество жизни, связанное со здоровьем). После выписки из стационара или реабилитационного отделения, согласно *международным рекомендациям по реабилитации пациентов с SARS-CoV-2* от 03.04.2020, в течение первых 6–8 нед в домашней обстановке рекомендуется выполнять только физические упражнения с низкой интенсивностью (≤ 3 баллов по степени возникновения одышки, согласно шкале Борга 1, если иные тесты не выполнялись).

Медикаментозный реабилитационный потенциал

Вследствие вышеизложенного возникает важная задача по снижению степени проявления последствий перенесенной инфекции и ускорению процессов реабилитации. В связи с этим к терапии пациентов рекомендуется присоединять средства с антиоксидантным, антигипоксическим эффектами и с возможностью восполнения энергодефицита.

Для эффективного восстановления требуются препараты, способные напрямую восстановить энергопотребление, и следующий за этим каскад восстановительных процессов в отношении репарации мембран, процессов синтеза, электролитного баланса. Среди таких препаратов заслуживает внимания ряд препаратов. Один из них — кофермент Q, являющийся звеном в цепи переноса электронов, принимающий участие в переносе электронов с NADH-дегидрогеназного комплекса (комплекс I) и сукцинатдегидрогеназного комплекса (II) на комплекс III и участвующий, таким образом, в синтезе аденозинтрифосфата (АТФ). Кофермент Q является антиоксидантом и, в отличие от других антиоксидантов, регенерируется организмом [13–20].

Однако на фоне выраженной эндотелиальной дисфункции, нарушения митохондриального синтеза, повреждения и нарушения функции клеточных мембран особый интерес представляют препараты, непосредственно восполняющие энергодефицит. К таким веществам относится фосфокреатин (ФК), существующий в синтетическом виде натриевой соли ФК.

В тканях с высокой потребностью в энергии, например миокарде, скелетных мышцах и головном мозге, ФК играет важнейшую роль. Хотя первичным источником энергии для сокращения скелетных мышц и миокарда служит АТФ, основным переносчиком энергии в поперечнополосатой мышечной ткани является ФК [21–26]. Макроэргические фосфаты переносятся из мест образования (митохондрии) к местам утилизации посредством ряда метаболических изменений в виде фосфотрансферных реакций, катализируемых креатинкиназой «фосфокреатинового челнока» [26]. Под действием АТФазы происходит отщепление фосфата от молекулы АТФ с высвобождением химической энергии, которая используется для сократительной функции, транспорта ионов, синтеза и расщепления больших и малых молекул и молекулярного транспорта, т.е. для всех клеточных функций [27–29]. Поскольку содержание АТФ в миокарде недостаточное для обеспечения его потребностей, кардиомиоциты нуждаются в постоянном ресинтезе АТФ для поддержания насосной функции и жизнеобеспечения клеток. По мнению большинства авторов, изменение соотношения ФК и АТФ ведет к выраженному энергетическому дефициту [30, 31]. Таким образом, крайне важно восполнение потерь ФК.

Применение экзогенного фосфокреатина для укрепления скелетной мускулатуры, лечения мышечной гипотрофии и реабилитации

Установлена корреляция между дефицитом ФК и нарушением функции скелетной мышечной ткани. Ранее проведен ряд исследований, в которых изучалось применение ФК у пациентов с гипотрофией и гипотонией, а также у здоровых лиц с интенсивными физическими нагрузками. Это является важным основанием для использования этих препаратов в лечении и реабилитации пациентов с вирусом SARS-CoV-2. Установлено, что ФК у здоровых повышает способность мышц развивать усилие и замедляет развитие

мышечной усталости. У пациентов с гипотонией и гипотрофией мускулатуры ФК позволяет эффективнее восстанавливать их трофику и функцию. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном A. Dal Monte и соавт. [30], оценивали влияние ФК на максимальную аэробную силу у здоровых добровольцев. ФК вводили в дозе 200 мг внутримышечно 2 раза в сутки в течение 10 сут подряд. По сравнению с плацебо, ФК существенно повышал способность мышц к ударной нагрузке. При максимальной нагрузке, например езде на велосипеде в гору, ФК усиливал выносливость спортсменов [31]. D. Vorobiev и соавт. [32] подтвердили эти данные в исследовании у здоровых лиц при максимальной и продленной субмаксимальной физической активности. По сравнению с плацебо, ФК повышал общий и анаэробный порог выносливости, а также увеличивал выносливость при субмаксимальной продленной активности (70% максимального поглощения O_2).

ФК ускоряет восстановление неврологической симптоматики у пациентов с выраженными когнитивными расстройствами на фоне кардиальной патологии, а также при реабилитации пациентов с последствиями ишемического инсульта [33,34].

В саркомерме экзогенный ФК может внести значительный вклад в поддержание содержания ФК и АТФ и при невысокой скорости внутриклеточного проникновения. Кроме того, при наличии достаточного уровня ФК может существенным образом влиять на метаболизм адениннуклеотидов, ингибируя их катаболизм или активируя синтез *de novo* и резервные пути [35]. Известно, что ФК ингибирует ферменты катаболизма аденозинмонофосфата — аденозинмонофосфатдеаминазу [36] и 5'-нуклеотидазу [37, 38]. По данным ряда исследований, ФК способен защищать от окислительного стресса [38–40]. Кроме того, ФК уменьшает разрушение мембранных фосфолипидов и замедляет образование лизофосфолипидов (ЛФЛ) [37]. Накопление ЛФЛ в зоне ишемии из-за разрушения фосфолипидов — основной фактор электрической нестабильности ишемизированного миокарда [38–40]. Согласно исследованию V. Saks и соавт. [41], мембраностабилизирующий эффект ФК может объясняться его цвиттер-ионной молекулой [41]. Молекула ФК имеет и положительные, и отрицательные заряды и может взаимодействовать с полюсами фосфолипидов мембранной поверхности, имеющими противоположный заряд. Это приводит к переходу мобильного домена мембраны (жидкая фаза) в структурированный домен (гелевая фаза), что обеспечивает снижение скорости распада фосфолипидов на лизофосфолипиды, а также перекисного окисления липидов.

Эти факты позволяют применять ФК у пациентов с последствиями тяжелой интоксикации, после ОРДС

В ряде исследований получены достоверные результаты по повышению сократительной способности длительно ишемизированного миокарда и по отчетливому антиаритмическому эффекту в отношении остро и хронически ишемизированного миокарда. При этом, по данным ряда исследователей, эти положения относятся как к больным с острым инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью при ишемической кардиомиопатии, так и к пациентам, подвергающимся аортокоронарному шунтированию [42–47].

Ярким примером является исследование I. Grazioli и соавт. [42], которое было проведено в 58 кардиологических

и терапевтических отделениях, где отслеживались клинические симптомы, класс NYHA, признаки ишемии на ЭКГ, применение нитроглицерина сублингвально. Из 1007 участников исследования 508 были рандомизированы в группу терапии ФК. Пациенты этой группы получали 1 г внутривенно 2 раза в сутки в течение 2 нед с последующим введением внутримышечно ФК 500 мг/сут в течение 1 мес. За исследуемый период в группе ФК число пациентов с сердечной недостаточностью III–IV класса NYHA достоверно уменьшилось по сравнению с контрольной группой и через 15 сут составило 17 и 26% в обеих группах соответственно, а через 45 сут — 9 и 24% соответственно ($p < 0,001$) [42]. В период между 15 и 45 сут разница частоты классов NYHA в группе ФК также была статистически значимой ($p < 0,001$), тогда как в контрольной группе динамики за указанный период практически не было. Основные симптомы и признаки ишемии (стенокардия, потребность в сублингвальном нитроглицерине, инверсия зубца T), а также частота желудочковых экстрасистол в группе ФК имели существенную положительную динамику.

С учетом замедленного восстановления пациентов после инфицирования SARS-CoV-2, выраженной потери массы тела, выраженной мышечной гипотрофии и атрофии актуальна возможность ускорения реабилитационных мероприятий и устранения данных проявлений. В этой связи особый интерес представляют 3 опубликованных исследования, в которых принимали участие 159 пациентов с гипотрофией и гипотрофией мышц бедра вследствие длительной посттравматической иммобилизации. В этих исследованиях эффективность лечения экзогенным ФК (0,5 г/сут внутримышечно или 1 г/сут внутривенно в течение в среднем 20–30 сут) в сочетании с физиокинезотерапией сравнивалась с эффективностью одной только физиокинезотерапии. Применение ФК для восстановления функции скелетной мускулатуры после операции и гипсовой иммобилизации изучалось F. Satolli и G. Marchesi [48]. В их исследовании участвовали 69 пациентов с гипотрофией мышц бедра вследствие костно-суставных повреждений коленного сустава, которые проходили реабилитационную терапию в сочетании с лечением ФК или без него. На фоне физиокинезотерапии у 38 пациентов, получавших ФК, восстановление мышечной силы и мощности происходило существенно быстрее и лучше, чем у 31 пациента контрольной группы (только физиокинезотерапия). Через 30 сут лечения разница между группами составила 12% по силе сгибания и 16% по силе разгибания, 14% по мощности сгибания и 19% по мощности разгибания [48].

L. Agnese и соавт. [49] оценивали восстановление пациентов при гипотрофии четырехглавой и трехглавой мышц, обусловленной иммобилизацией гипсовой повязкой после хирургической пластики коленного сустава. После операции и иммобилизации 60 пациентов проходили физиотерапию, из них 30 получали ФК 500 мг/сут внутримышечно в течение 25 сут, а остальные 30 больных составили контрольную группу. Измерение окружности бедра на уровне 18 и 10 см выше верхнего полюса коленной чашечки и окружности голени на уровне 15 см от нижнего края коленной чашечки показало существенное увеличение мышечной массы в группе ФК по сравнению с контрольной группой и улучшение восстановления конечности. Также было установлено, что ФК существенно улучшает восстановление мышечной массы у пожилых пациентов с гипотрофией нижней конечности после перелома шейки бедра.

V. Pirola и соавт. [50] провели исследование с участием 30 пациентов с аналогичной патологией (возраст старше 60 лет), которые проходили физиокинезотерапию: из них 15 пациентов также получали ФК (500 мг/сут внутримышечно) в течение 20 сут, а 15 — составляли контрольную группу. К концу лечения эхотомография показала существенную разницу между группами по общему восстановлению мышечной массы (4,4 мм в группе ФК и 1,5 мм в контрольной группе, $p < 0,01$).

Клинический случай

В рамках реабилитации пациентов после перенесенной SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии представляем собственный клинический случай.

Мужчина, 67 лет, перенес внебольничную двустороннюю многоочаговую пневмонию. Пациент находился на лечении в специализированном пульмонологическом отделении в течение 21 сут. Диагноз COVID-19 был подтвержден положительным ПЦР-тестом на SARS-CoV-2, значимым повышением уровня иммуноглобулинов типа M с выявлением, в дальнейшем, иммуноглобулинов типа G к антигенам S1/S2. У пациента имелись типичные для COVID-19 жалобы на повышение температуры свыше 38 °C, выраженную слабость, прогрессирующую одышку. Показатель сатурации гемоглобина снижался до 92% на 1-й неделе заболевания. По результатам компьютерной томографии грудной клетки подтверждена двусторонняя многоочаговая пневмония с поражением 35% легких. Пациент получил терапию азитромицином, интерфероном бета-1b и рабаверином. Выписан с клиническим улучшением, нормализацией показателя сатурации гемоглобина до 97% в покое, положительными результатами по данным компьютерной томографии с картиной разрешения пневмонической инфильтрации. Степень пневмонической инфильтрации по типу «матового стекла» уменьшена до 8%. Согласно временным Российским рекомендациям по ведению пациентов с коронавирусной инфекцией, для прохождения 3-го этапа лечения мужчина был направлен в реабилитационную клинику Сеченовского Университета. На 2-й неделе пребывания в специализированной клинике пациенту проводилась ЛФК по методике, описанной Chen J.-M., Wang Z.-Y., Chen Y.-J., Ni J. [51] для улучшения дренажных возможностей бронхолегочной системы, сохранения эластичности ткани легких, укрепления вспомогательной дыхательной мускулатуры, мышц конечностей, спины и пресса, улучшения крово- и лимфотока, восстановление дыхательного объема. Кроме того, пациент проходил аппаратную нормобарическую гипоксическо-гипероксическую тренировку, согласно стандартным алгоритмам, с максимальным снижением сатурации кислорода в период гипоксии до 88%. Длительность периода гипоксии от 30 с в начале реабилитации была увеличена до 1 мин ко 2-й неделе работы. Общая длительность тренировки составляла 20 мин. Пациент был обследован перед началом реабилитации (21-е сутки от начала заболевания), на 2-й и 4-й неделях реабилитации. Мужчины были выполнены спирометрия и спирозометрия. Исходно показатель жизненной емкости легких (ЖЕЛ) был равен 2,8 л, на 2-й и 4-й неделях — 3,1 и 3,5 л соответственно. Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду составил 65 и 68% соответственно на 1-й и 2-й неделях пребывания в клинике (75% от должного). По данным компьютерной томографии, на начало

реабилитационных мероприятий на томограммах отмечалось поражение легких 8%, ко 2-й недели реабилитации признаков поражения легочной ткани не регистрировалось. Однако интенсивность реабилитационных мероприятий была признана не высокой, что определялось сохранением у пациента жалоб на быструю утомляемость — по шкале Борга при выполнении бытовых нагрузок по самообслуживанию оценка в 5 баллов [52]. Данные спироэргометрии также не показывали желаемого прироста показателей. Порог анаэробного обмена до начала активной реабилитации отмечался на 6-й минуте, ко 2-й неделе — на 7-й минуте ($RQ=1,2$, $V_e/VO_2=34$ и 36 соответственно).

В связи с этим было принято решение к лечению добавить метаболическую терапию, которая, согласно имеющимся данным литературы, показала эффективность при реабилитации пациентов с гипоксией, энергетическим дефицитом после инфекционных заболеваний, после длительного оперативного лечения и вынужденной постравматической гиподинамии.

Порог анаэробного обмена до начала активной реабилитации отмечался на 6-й минуте, при повторных контрольных исследованиях — на 7-й и 11-й минутах соответственно. С 3-й недели реабилитации пациент получал в качестве метаболической терапии внутривенно капельно 4 г натриевой соли ФК (Неотон) ежедневно в течение 14 сут.

При продолжении комплекса немедикаментозной и медикаментозной восстановительной терапии были получены значимые положительные результаты. Они выражались в восстановлении общей переносимости нагрузок и исчезновении усталости при бытовом самообслуживании. На фоне ежедневных стандартных занятий ЛФК и дыхательной гимнастикой было отмечено снижение оценки переносимости физической нагрузки до 3 баллов по шкале Борга.

ЖЕЛ за период реабилитации была увеличена до 3,5 л. Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду составил 75% от должного. Порог анаэробного обмена регистрировался на 10-й минуте ($RQ=1,2$, $V_e/VO_2=39$). Полученные результаты были признаны эффективными, пациент был выписан на амбулаторную реабилитацию в поликлинических условиях с online-контролем реабилитолога.

Таким образом, было отмечено отчетливое увеличение реабилитационного потенциала при применении сочетания ЛФК, аппаратной тренировки и применения натриевой соли ФК.

Обсуждение

Потенциальные возможности применения ФК нашли отражение в Российских методических рекомендации по «Анестезиолого-реанимационному обеспечению пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19», где рассматривается возможность применения в комплексной терапии миокардитов и/или повреждения миокарда, ассоциированного с вирусной инфекцией, натриевой соли ФК из расчета 1 г 2 раза в сутки внутривенно в течение 7—10 сут [53]. Такой вывод в комментариях сделан на основании мнения экспертов об эффективности использования адъювантной кардиопротекции в комплексе интенсивной терапии различных вариантов острой сердечной недостаточности, прежде всего в отношении острого миокардита вирусной этиологии и повреждения миокарда, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией, представленной в описании серии случаев и без проведения рандомизированных контролируемых исследований, а также на основании метанализов по эффективности и безопасности применения препарата у пациентов после кардиохирургических операций, стентирований коронарных артерий [54].

Заключение

Таким образом, применение экзогенного ФК в виде его натриевой соли целесообразно в ряду комплексной терапии и реабилитационных мероприятий для пациентов, перенесших COVID-19 разной степени тяжести, вызванный вирусом SARS-CoV-2, на всех этапах реабилитации для повышения эффективности и ускорения реабилитационных процессов.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mc Gonagle D., O'Donnell J.S., Sharif K., Emery P., Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol.* Published Online May 7, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30121-1)
- Fujun PF, Lei TL, Yang Y, Hu P. Management and Treatment of COVID-19: The Chinese Experience. *Can J Cardiol.* 2020;36(6):915-930.
- Thornton J. Covid-19: the challenge of patient rehabilitation after intensive care. *BMJ.* 2020;369. Published Online 06 May 2020. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1787>
- Chinese guidelines on Novel Coronavirus (COVID-19). Created on 9 February 2020. Last updated 23 Aug 2020. EvidenceAid-2019nCoV@lzu.edu.cn
- Cascella M, Rajnik M, Arturo C, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). *National Institutes of Health.* 2020. Accessed October 09, 2020. <https://www.nih.gov/coronavirus>
- Mao L, Wang M, Chen S. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690.
- Временные методические рекомендации Минздрава РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 от 03.06.20. Ссылка активна на 09.10.20.
- Vremennye metodicheskie rekomendacii Ministerstva Zdravoohraneniya RF. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 7 ot 03.06.20. Accessed October 09, 2020. (In Russ.). <https://www.provrach.ru/article/11825-20-m06-03-vremennye-metodicheskie-rekomendatsii-po-koronavirusu-versiya-7>
- Lyden P. AHA/ASA Stroke Council Leadership. Temporary emergency guidance to US stroke centers during the COVID-19 pandemic. *Stroke.* 2020.
- Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver Injury During Highly Pathogenic Human Coronavirus Infections. *Liver Int.* 2020;40(5):998-1004. <https://doi.org/10.1111/liv.14435>
- Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic injury patterns in patients with COVID-19 pneumonia. *Gastroenterology.* 2020;159(1):367-370. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.055>
- Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J.* 2020; 41(19):1798-1800. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231>
- Jin H, Hong C, Chen S, Zhou Y, Wang Y, Mao L, Li Y, He Q, Li M, Su Y, Wang D, Hu B. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke Vasc Neurol.* 2020. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000382>

13. Martijn A. Report of an AD-HOC International task force to develop an EXPERT-BASED opinion on early and short-term rehabilitative interventions (after the acute hospital setting) in COVID-19 survivors (version April 3, 2020). <https://ers.app.box.com/s/npzkvigt14w3pb0vbsth4y0fxc7ae9z9>
14. Cheng RZ, Kogan M, Davis D. Ascorbate as Prophylaxis and Therapy for COVID-19 — Update From Shanghai and U.S. *Medical Institutions Glob Adv Health Med.* 2020;9:2164956120934768. Published online 2020 Jul 20. <https://doi.org/10.1177/2164956120934768>
15. Russo V, Bottino R, Carbone A, Rago A, Papa AA, Golino P, Nigro G. COVID-19 and Heart: From Clinical Features to Pharmacological Implications. *J Clin Med.* 2020;9(6):1944. Published online 2020 Jun 22. <https://doi.org/10.3390/jcm9061944>
16. Wu Y-C, Chen C-S, Chan Y-J. The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chin Med Assoc.* 2020;83(3):217-220. Published online 2020 Feb 12. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000270>
17. Wenhui L, Zhizhi W, Bailin L. Coenzyme Q10, creatine phosphate, and salvia injection combined to treat patients with viral myocarditis Observation of clinical effect. *J Drugs and Clinics.* 2019;1:71-72.
18. Dezhi Y, Hui H, Gui C. Clinical effect observation of coenzyme I in the treatment of children with viral myocarditis. *Internal Medicine.* 2018;13(04):568-570.
18. Khan M, Meduru S, Mostafa M, Khan S, Hideg K, Kuppusamy P. Trimetazidine, administered at the onset of reperfusion, ameliorates myocardial dysfunction and injury by activation of p38 mitogen-activated protein kinase and akt signaling. *JPET.* 2010;333(2):421-429.
19. Suzuki T, Nozawa T, Sobajima M, Igarashi N, Matsuki A, Fujii N, Inoue H. Atorvastatin-induced changes in plasma coenzyme q10 and brain natriuretic peptide in patients with coronary artery disease. *International heart journal.* 2008;49(4):423-433.
20. Временные методические рекомендации Минздрава РФ. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID 19) Версия 1 от 21.05.20. Ссылка активна на 09.10.20. Temporary guidelines. Medical rehabilitation for new coronavirus infection (COVID 19) Version 1 May 21, 2020. Accessed October 09, 2020. (In Russ.). www.edu.rosminzdrav.ru
21. Mancini DM, Walter G, Reichek N, Lenkinski R, McCully KK, Mullen JL, Wilson JR. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation.* 1992;85:1364-1373.
22. Mancini DM, Wilson JR, Bolinger L, Li H, Kendrick K, Chance B, Leigh JS. In vivo magnetic resonance spectroscopy measurement of deoxymyoglobin during exercise in patients with heart failure. Demonstration of abnormal muscle metabolism despite adequate oxygenation. *Circulation.* 1994;90:500-508.
23. Lunde PK, Sjaastad I, Schiøtz Thorud HM, Sejersted OM. Skeletal muscle disorders in heart failure. *Acta Physiol Scand.* 2001;171:277-294.
24. Bessman SP, Geiger PJ. Transport of energy in muscle: the phosphorylcreatine shuttle. *Science.* 1981;211:448-452.
25. Bessman SP, Mohan C. Phosphocreatine, exercise, protein synthesis, and insulin. In: De Deyn P.P., Marescau B., Stalon V., Qureshi I.A. *Guanidino Compounds in Biology and Medicine.* London: John Libbey and Company; 1992.
26. Ingwall JS, Weiss RG. Is the failing heart energy starved? On using chemical energy to support cardiac function. *Circ Res.* 2004;95:135-145.
27. Taegtmeier H, Wilson CR, Razeghi P, Sharma S. Metabolic energetics and genetics in the heart. *Ann NY Acad Sci.* 2005;1047:208-218.
28. Ingwall JS. Energy metabolism in heart failure and remodelling. *Cardiovasc Res.* 2009;81:412-419.
29. Dal Monte A, Leonardi LM, Figura F. Effects of the exogenous intake of phosphocreatine on human muscle power. *Gazz Med Ital.* 1976;135:1-11.
30. Tegazzin V, Rossi M, Schiavon R. Investigation of the performance of cyclists treated and not treated with phosphocreatine. *Biol Med.* 1991;13:121-135. <https://www.researchgate.net/publication/243537463>
31. Vorobiev DV, Vetrova EG, Larina IM, Popova IA, Grigoriev AI. Energy substrates, hormone responses and glucocorticoid binding in lymphocytes during intense physical exercise in humans following phosphocreatine administration. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1996;74:534-540.
32. Gaddi AV, Galuppo P, Yang J. Creatine phosphate in the treatment of acute ischaemic stroke. *Heart, Lung and Circulation.* 2017;26:1026-1035 1443-9506/04/\$36.00 <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2016.12.020>
33. Bakala J, Kalita Z. SPECT findings in patients with acute stroke treated with NEOTON. Zlin: 13th International Czech and Slovak Neurovascular Symposium; 1995.
34. Saks VA, Strumia E. Phosphocreatine: Molecular and cellular aspects of the mechanism of cardioprotective action. *Curr Ther Res.* 1993;53:565-598. 55.
35. Saks VA, Javadov SA, Pozin E, Preobrazhensky AN. Biochemical basis of the protective action of phosphocreatine on the ischemic myocardium. In: Saks V.A., Strumia E. *Proceedings of the Symposium Creatine phosphate-biochemistry, pharmacology and clinical efficiency.* Torino: Edizioni Minerva Medica; 1987;57:95-111.
36. Rubio R, Belardinelli L, Thompson CI, Berne RM. Cardiac adenosine: Electrophysiological effects, possible significance in cell function and mechanism controlling its release. In: Baer H.P., Drummond G.I. *Physiological and Regulatory Functions of Adenosine and Adenine Nucleotides.* New York: Raven Press; 1979.
37. Ronca G, Ronca-Testoni S, Conte A. *Creatine phosphate and protection from peroxidative damage. Proceedings of the International Meeting Cardioprotection with phosphocreatine in cardiology and cardiac surgery.* Italy: Università-degliStudi; 1989.
38. Zucchi R, Poddighe R, Limbruno U, Mariani M, Ronca-Testoni S, Ronca G. Protection of isolated rat heart from oxidative stress by exogenous phosphocreatine. *J Mol Cell Cardiol.* 1989;21:67-73.
39. Konorev EA, Sharov VG, Saks VA. Improvement in contractile recovery of isolated rat heart after cardioplegic ischemic arrest with endogenous phosphocreatine: Involvement of antiperoxidative effect. *Cardiovasc Res.* 1991;25:164-171.
40. Sobel BE, Corr PB. Accumulation of lysophosphoglycerides with arrhythmogenic properties in ischemic myocardium. *J Clin Invest.* 1978;62:546-553. <https://doi.org/10.1172/JCI109159>
41. Saks VA, Kapelko VI, Ruda MY, Semenovskii ML, Strumia E. Phosphocreatine as effective drug in clinical cardiology. In: De Deyn P.P., Marescau B., Stalon V., Qureshi I.A. *Guanidino Compounds in Biology and Medicine.* London: John Libbey & Company; 1992.
42. Grazioli I, Melzi G, Strumia E. Multicentre controlled study of creatine phosphate in the treatment of heart failure. *Curr Ther Res.* 1992;52:271-280.
43. Grazioli I, Strumia E. Creatine phosphate therapy in patients with heart failure in decompensation: a polycentric study. *G Ital Ric Clin Ter.* 1989;10:39-45.
44. Grazioli I, Melzi G, Strumia E. Multicentre controlled study of creatine phosphate in the treatment of heart failure. *Curr Ther Res.* 1992;52:271-280.
45. Andreev NA, Andreeva TN, Bichkov IV. Effect of creatine phosphate in congestive heart failure. *Curr Ther Res.* 1992;51:649-660.
46. Yang W, Tang L. Clinical analysis on the treatment of pediatric myocarditis by neoton. *Beijing Med J.* 2001;23:19-20.
47. Satolli F, Marchesi G. Creatine phosphate in the rehabilitation of patients with muscle hypotonotrophy of the lower extremity. *Curr Ther Res.* 1989;46:67-73.
48. Conway MA, Clark J. *Creatine and Creatine Phosphate: Scientific and Clinical Perspectives* Academic Press. London. UK. 1996;230.
49. Gaddi AV, Galuppo P, Yang J. Creatine Phosphate Administration in Cell Energy Impairment Conditions: A Summary of Past and Present Research Heart, Lung and Circulation. 2017;26:1026-1035 1443-9506/04/\$36.00 <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2016.12.020>
50. Chen J-M, Wang Z-Y, Chen Y-J, Ni J. The Application of Eight-Segment Pulmonary Rehabilitation Exercise in People With Coronavirus Disease 2019 Front. Physiol., 29 May 2020. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00646>
51. Borg A.V. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exercise.* 1982;14(5):377-381.
52. Landoni G, Zangrillo A, Lomivorotov VV, Likhvantsev V, Ma J, De Simone F, Fominskiy E. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;23(4):637-646. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw171>
53. Российские методические рекомендации. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. 2020. Ссылка активна на 09.10.20. Russian Methodological Recommendations. Anesthetic and resuscitation support for patients with new coronavirus infection COVID-19. 2020. (In Russ.). Accessed October 09, 2020. (In Russ.). www.edu.rosminzdrav.ru

Поступила 21.09.2020

Received 21.09.2020

Принята к печати 07.10.2020

Accepted 07.10.2020