



Оценка клинической эффективности применения препарата Лаеннек в комплексной реабилитации пациентов с постковидным синдромом: рандомизированное исследование

Юрова О.В.¹, Кончугова Т.В.¹, Апханова Т.В.^{1*}, Гильмутдинова И.Р.¹,
Васильева В.А.¹, Кульчицкая Д.Б.¹, Марченкова Л.А.¹, Глазачев О.С.²,
Дудник Е.Н.², Ансокова М.А.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Развитие постковидного синдрома после перенесенной инфекции COVID-19 часто сопровождается повышением маркеров системного воспаления, нарушением детоксикационной функции печени, обусловленным как прямым вирусным повреждением гепатоцитов, так и повышенной ятрогенной нагрузкой на гепатобилиарную систему за счет полипрагмазии.

ЦЕЛЬ. Изучение применения лекарственного препарата — гидролизата плаценты человека Лаеннек в реабилитационном периоде в качестве гепатопротектора и иммуномодулятора у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование включало 40 пациентов с постковидным синдромом в сроки от 1 до 6 месяцев до начала курса реабилитации, в возрасте от 30 до 60 лет, с наличием стеатоза и стеатогепатита (повышенным уровнем печеночных ферментов). Проведена оценка клинической эффективности препарата Лаеннек на основании изучения динамики показателей провоспалительных биомаркеров, показателей печеночного обмена, а также функциональных тестов, субъективных самоотчетов и психологических опросников.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Включение препарата Лаеннек в программу комплексной реабилитации пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, приводит к более выраженному, чем в группе контроля, улучшению показателей липидного обмена, коррекции показателей печеночного обмена, снижению уровня провоспалительных биомаркеров, улучшению качества жизни пациентов (снижению показателей тревоги по шкале GAD-7 и выраженности депрессии по шкале PHQ-9).

ОБСУЖДЕНИЕ. Существенно значимая положительная динамика выраженности жалоб на общую слабость и нарушение сна, а также показатель нарушения памяти и нарушения концентрации внимания в основной группе могли свидетельствовать о достижении анаболических, нейротрофических и биоэнергетических эффектов препарата Лаеннек. Существенно значимое снижение уровня печеночных ферментов в основной группе свидетельствует о гепатопротекторном эффекте препарата Лаеннек, обусловленном входящими в состав препарата аминокислотами, витаминами и микроэлементами, которые поддерживают реакции 1-й и 2-й фазы детоксикации печени. Нормализация же повышенных провоспалительных маркеров (ферритин, интерлейкин-6, С-реактивный белок) у пациентов основной группы может свидетельствовать о наличии противовоспалительного и иммунорегуляторного действия исследуемого пептидного плацентарного препарата Лаеннек.

ВЫВОДЫ. Курсовое назначение препарата Лаеннек с целью коррекции провоспалительных маркеров и гепатопротекции может быть рекомендовано к применению в комплексной немедикаментозной реабилитации для повышения ее клинической эффективности, а также улучшения субъективных индикаторов качества жизни пациентов, перенесших инфекцию COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гидролизат плаценты человека Лаеннек, плацентарная терапия, постковидный синдром, медицинская реабилитация.

Для цитирования / For citation: Юрова О.В., Кончугова Т.В., Апханова Т.В., Гильмутдинова И.Р., Васильева В.А., Кульчицкая Д.Б., Марченкова Л.А., Глазачев О.С., Дудник Е.Н., Ансокова М.А. Оценка клинической эффективности применения препарата Лаеннек в комплексной реабилитации пациентов с постковидным синдромом: рандомизированное исследование. Вестник восстановительной медицины. 2024; 23(1):38-48. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2024-23-1-38-48> [Yurova O.V., Konchugova T.V., Apkhanova T.V., Gilmutdinova I.R., Vasilyeva V.A., Kulchitskaya D.B., Marchenkova L.A., Glazachev O.S., Dudnik E.N., Ansokova M.A. Evaluation of the Clinical Effectiveness of the Drug Laennec in Complex Rehabilitation of Patients with Post-COVID Syndrome: a Randomized Trial. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2024; 23(1):38-48. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2024-23-1-38-48> (In Russ.).]

* Для корреспонденции: Апханова Татьяна Валерьевна, E-mail: apkhanovatv@nmicrk.ru

Статья получена: 12.01.2024
Статья принята к печати: 13.02.2024
Статья опубликована: 15.02.2024

Evaluation of the Clinical Effectiveness of the Drug Laennec in Complex Rehabilitation of Patients with Post-COVID Syndrome: a Randomized Trial

 Olga V. Yurova¹,  Tatiana V. Konchugova¹,  Tatiana V. Apkhanova^{1,*},
 Ilmira R. Gilmudinova¹,  Valeriia A. Vasileva¹,  Detelina B. Kulchitskaya¹,
 Larisa A. Marchenkova¹,  Oleg S. Glazachev²,  Elena N. Dudnik²,  Maryana A. Ansokova¹

¹ National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

INTRODUCTION. The development of post-COVID syndrome is accompanied by an increase in markers of systemic inflammation, a violation of the detoxification function of the liver, caused by both direct viral damage to hepatocytes and an increased iatrogenic load on the hepatobiliary system due to polypharmacy.

AIM. Studying the use of the drug Laennec in the rehabilitation period as a hepatoprotector and immunomodulator in patients with post-COVID syndrome.

MATERIALS AND METHODS. The study included 40 patients with post-COVID syndrome aged 30 to 60 years, with steatosis and steatohepatitis (increased levels of liver transaminases). The clinical effectiveness of Laennec was assessed based on the dynamics of pro-inflammatory biomarkers, liver metabolism indicators, as well as functional tests and psychological questionnaires.

RESULTS. The inclusion of Laennec in the rehabilitation program for patients with post-COVID syndrome leads to a more pronounced improvement in lipid metabolism parameters, correction of liver metabolism parameters, a decrease in the level of pro-inflammatory biomarkers, and an improvement in the quality of life of patients than in the control group.

DISCUSSION. Significantly significant positive dynamics in the severity of complaints of general weakness and sleep disturbance, as well as indicators of memory impairment and impaired concentration in the main group could indicate the achievement of anabolic, neurotrophic and bioenergetic effects of the Laennec drug. A significantly significant decrease in the level of liver transaminases in the main group indicates the hepatoprotective effect of the drug Laennec, due to the amino acids, vitamins and microelements included in the drug, which support the reactions of phases 1 and 2 of liver detoxification. Normalization of elevated pro-inflammatory markers (ferritin, IL-6, CRP) in patients of the main group may indicate the presence of anti-inflammatory and immunoregulatory effects of the Laennec drug.

CONCLUSIONS. A course prescription of the drug Laennec for the purpose of correcting pro-inflammatory markers and hepatoprotection can be recommended for use in complex non-drug rehabilitation to increase its clinical effectiveness, as well as improve subjective indicators of the quality of life of patients with post-COVID syndrome.

KEYWORDS: human placenta hydrolyzate Laennec, placental therapy, post-COVID syndrome, medical rehabilitation.

For citation: Yurova O.V., Konchugova T.V., Apkhanova T.V., Gilmudinova I.R., Vasilyeva V.A., Kulchitskaya D.B., Marchenkova L.A., Glazachev O.S., Dudnik E.N., Ansokova M.A. Evaluation of the Clinical Effectiveness of the Drug Laennec in Complex Rehabilitation of Patients with Post-COVID Syndrome: a Randomized Trial. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2024; 23(1):38-48. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2024-23-1-38-48> (In Russ.).

* **For correspondence:** Tatiana V. Apkhanova, E-mail: apkhanovatv@nmickr.ru

Received: 12.01.2024

Accepted: 13.02.2024

Published: 15.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Эффективные программы медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения играют ключевую роль в процессах оптимизации результатов оказанной специализированной медицинской помощи пациентам после перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 [1]. При этом период нетрудоспособности и процесс реабилитации пациентов с постковидным синдромом занимает довольно продолжительное время, что до сих пор представляет одну из важнейших социально-экономических проблем во всем мировом сообществе [2].

На июнь 2023 г. в Российской Федерации было зарегистрировано более 22 млн случаев заболевания COVID-19 [3]. По имеющимся в различных источниках дан-

ным, от 13 % (в случае легкого течения болезни) до 95 % (в случаях тяжелого течения) пациентов отмечают симптомы состояния, ассоциированного с перенесенной НКИ, также известного как «постковидный синдром» [4, 5].

У пациентов с постковидным синдромом развивается дисфункциональный иммунный ответ с повышением уровня интерферона- γ , интерлейкина (ИЛ)-2, В-клеток и CD4⁺, CD8⁺, а также активация эффекторных Т-клеток с провоспалительными характеристиками [6, 7]. SARS-CoV-2 вызывает грубые нарушения регуляции иммунного ответа — ингибирование синтеза интерферонов, истощение Т-лимфоцитов и выработки провоспалительных цитокинов, лежащих в основе массивной неконтролируемой активации врожденного иммунитета — гиперцитокинемии [8, 9].

В случае клинической манифестации инфекции COVID-19 типичные проявления носят преимущественно респираторный характер, вызывая в наиболее тяжелых случаях интерстициальную пневмонию (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией), которая может осложниться развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и/или полиорганной дисфункции. Исходом пневмонии может быть формирование фиброза легких и развитие дыхательной недостаточности.

Такие неврологические симптомы, как головная боль, потеря обоняния, нарушение зрения и головокружение испытывает треть заболевших, причем даже те, кто переносит болезнь в легкой форме. Известно, что некоторые из этих симптомов сохраняются достаточно долго и требуют коррекции.

Типичным проявлением COVID-19 является высокая частота гастроэнтерологических симптомов, обусловленная поражением органов пищеварения коронавирусом SARS-CoV-2 и агрессивной терапией. Нарушения печеночных показателей в виде транзиторного подъема активности трансаминаз, уровня билирубина определяются у 15–65 % пациентов с тяжелым проявлением COVID-19 и обусловлены иммуноопосредованной воспалительной реакцией, лекарственным повреждением печени, застоем в печени и внепеченочным высвобождением трансаминаз, а также возможной прямой инфекцией гепатоцитов [10].

Хроническая усталость, астенизация, слабость, головная боль, одышка и сниженный психоэмоциональный фон также являются наиболее часто описываемыми симптомами после перенесенной инфекции COVID-19.

Реабилитационные мероприятия позволяют значительно восстановить дыхательную функцию у пациентов, улучшить психоэмоциональное состояние и качество жизни, сократить сроки временной нетрудоспособности [2]. Пациенты, перенесшие среднетяжелую и тяжелую формы НКИ COVID-19, нуждаются в обязательной комплексной реабилитации, включая ее санаторно-курортный этап.

Развитие постковидного синдрома после перенесенной тяжелой формы COVID-19 часто требует применения медикаментозной терапии, что может приводить к полипрагмазии и увеличению ятрогенной нагрузки на гепатобилиарную систему. При этом, поскольку коморбидная патология — фактор риска тяжелого течения инфекции COVID-19, оптимизация лекарственной терапии также является приоритетным направлением на этапе медицинской реабилитации данной категории пациентов [11].

Целесообразным считается использование препаратов, оказывающих мультитаргетное воздействие на организм. Одним из таких препаратов является пептидный препарат — гидролизат плаценты человека Лаеннек, который имеет противовоспалительный, иммуномодулирующий, регенеративный, гепатопротекторный эффекты, а также оказывает общетонизирующее, адаптогенное воздействие на организм [12–14].

Препарат Лаеннек зарегистрирован в России в качестве гепатопротектора и иммуномодулятора, повышающего функциональную активность фагоцитов

и Т-клеток, предотвращающего гибель гепатоцитов и других паренхимальных клеток. Он характеризуется высокой степенью фармацевтической стандартизации и разнонаправленностью терапевтического действия. Соответственно, Лаеннек обладает потенциалом для компенсации полиорганной патологии, характерной для COVID-19. В недавно завершеном исследовании применения этого препарата при неалкогольной жировой болезни печени показана его высокая эффективность в снижении показателей системного воспаления, в том числе уровня ферритина [15].

ЦЕЛЬ

Изучение клинической эффективности применения лекарственного препарата Лаеннек в реабилитационном периоде в качестве гепатопротектора и иммуномодулятора у мультиморбидных пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое проспективное исследование проводилось на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский Центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации с апреля по декабрь 2022 г. Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России. После подписания добровольного информированного согласия пациенты включались в исследование методом простой рандомизации.

В исследование были включены 40 пациентов в возрасте от 30 до 60 лет, мужчин — 23, женщин — 17, перенесших НКИ средней или тяжелой степени тяжести давностью от 1 до 6 месяцев, с наличием стеатоза и/или стеатогепатита (повышение печеночных ферментов и/или изменения структуры печени по данным УЗИ), рандомизированных на 2 сопоставимые группы.

Основная группа — 20 пациентов, из них 9 мужчин и 11 женщин, в возрасте от 30–59 лет, которые в рамках дневного стационара получали комплексную программу медицинской реабилитации после COVID-19, включающую 8 групповых занятий лечебной физкультурой в зале; 8 процедур медицинского массажа спины; 8 процедур спелеовоздействия; 8 процедур лазеротерапии низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) длиной волны 890 нм на область грудной клетки; 8 процедур общей магнитотерапии индукцией 10 мТл, а также 8 процедур суховоздушных углекислых ванн (СУВ). Всем пациентам также проводилась медикаментозная терапия лекарственным препаратом Лаеннек внутривенно капельно по 10,0 мл (5 ампул) на 300–500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида 3 раза в неделю, на курс — 6 внутривенных капельных вливаний.

Группа сравнения включала 20 пациентов в возрасте 33–60 лет, 14 мужчин и 6 женщин, проходящих аналогичную комплексную программу медицинской реабилитации, но без инфузий препарата Лаеннек. Медицинская реабилитация проводилась в рамках круглосуточного стационара.

Длительность клинического вмешательства в обеих исследуемых группах составила 12 дней.

Методы исследования

Для оценки эффективности комплексной медицинской реабилитации применялись клинические, лабораторные, функциональные методы исследования, а также субъективные исследования на основе психологических шкал и опросников.

Лабораторные исследования включали в себя оценку показателей развернутого общего (клинического) анализа крови, показателей печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), липидограммы (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды), биохимических показателей (креатинина, глюкозы, ГГТ, общего билирубина, щелочной фосфатазы, общего белка, альбумина), а также провоспалительных биомаркеров (С-реактивный белок [СРБ], ферритин, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α).

Клинические методы исследования включали анализ выраженности жалоб, данных анамнеза (наличие коморбидной патологии, лекарственная терапия по поводу коморбидной патологии), антропометрические показатели (масса тела, индекс массы тела [ИМТ]) до и после лечения.

Применялись субъективные исследования на основе оценки астении по данным субъективной шкалы оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory — MFI-20); оценки депрессивного расстройства по опроснику самодиагностики депрессии пациента (Patient Health Questionnaire-9 — PHQ-9); оценки тревожного расстройства по данным опросника (Generalized Anxiety Disorder-7 — GAD-7); оценки качества жизни по данным опросника SF-12 (Medical Outcomes Study Short Form — 12; MOS — SF-12).

Переносимость лечения оценивалась в соответствии с зарегистрированными побочными эффектами, вызванными лечением/курсом реабилитации на протяжении всего исследования, и фиксировались в первичной документации пациента. Оценка выраженности жалоб пациентов проводили по 4-балльной системе, где: 1 балл — отсутствие жалоб; 2 — жалобы возникают иногда, 3 — жалобы возникают часто, 4 балла — жалобы присутствуют постоянно.

Статистическая обработка результатов проводилась в программе Microsoft Statistica 10.0 (StatSoft, США) с использованием непараметрических методов. Значения показателей в группах представлены в виде медианы и 25-го/75-го квартилей — Me [Q1; Q3]. Сравнительный анализ данных осуществляли с использованием критерия Вилкоксона (для определения различий внутри исследуемых групп). Разница между исследуемыми группами рассчитывалась по критерию Манна — Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходно пациенты двух групп были сопоставимы по возрасту, росту, а также массе тела и ИМТ ($p > 0,05$). Значения ИМТ пациентов основной группы составляли 28,3 [24,8; 30,6], в группе сравнения — 28,1 [26,45; 30,89] ($p > 0,05$). У пациентов обеих исследуемых групп выявлена следующая коморбидная патология: артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, заболевания органов пищеварения, включая заболевания печени и желчного пузыря. При этом в целом частота той или

иной патологии не имела межгрупповых различий ($p > 0,05$ по критерию χ^2).

Пациенты, включенные в исследование, продолжали прием фармацевтических препаратов, ранее назначенных лечащим врачом по поводу имеющейся коморбидной патологии: гипогликемические и гиполлипидемические средства, гипотензивные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, антиагреганты, гастропротекторы и противоязвенные препараты.

При анализе проявлений постковидного синдрома у пациентов анализируемых групп были выявлены жалобы на быструю утомляемость, общую слабость, одышку, нарушение памяти и внимания, головную боль, нарушение сна и повышенную тревожность, отсутствующие в большинстве случаев до заболевания COVID-19.

После проведенного курса реабилитации в основной группе и группе сравнения отмечено существенное снижение количества жалоб на быструю утомляемость, одышку, головную боль, тревожность и учащенное сердцебиение ($p < 0,05$). Кроме того, в основной группе отмечалось существенное снижение жалоб на общую слабость и нарушение сна ($p < 0,05$). Субъективные оценки жалоб на нарушение памяти и концентрации внимания в основной группе после курса реабилитации были значимо ($p < 0,05$) ниже, чем в группе сравнения (табл. 1).

В ходе проведенного вербально-коммуникативного обследования с применением шкалы оценки астении MFI-20 в основной группе, пациенты которой получали на фоне проводимой немедикаментозной реабилитации курс лечения препаратом Лаеннек, отмечена выраженная положительная динамика по показателю «Пониженная активность» ($p < 0,05$) без значимых межгрупповых различий (табл. 2).

При анализе результатов опросников депрессивного расстройства PHQ-9 и тревожного расстройства GAD-7 у пациентов основной группы отмечалось значимое снижение значений выраженности депрессии и тревоги ($p < 0,05$). Умеренная и тяжелая депрессия в основной группе наблюдалась (общий балл > 10): до — у 8 пациентов (40 %), после — у 2 пациентов (10 %). Умеренная тревога (5–9 баллов): исходно — у 7 пациентов (35 %), после — у 1 (5 %). Повышенный и высокий уровень тревоги (15–21 балл): до — у 5 пациентов (25 %), после — у 1 (5 %) (табл. 3).

В группе сравнения также отмечалось снижение значений выраженности депрессии и тревоги, но в меньшей степени. Умеренная и тяжелая депрессия в группе сравнения наблюдалась (общий балл > 10): до — у 6 пациентов (30 %), после — у 4 пациентов (20 %). Умеренная тревога (5–9 баллов): исходно — у 6 пациентов (30 %), после — у 6 пациентов (30 %). Повышенный и высокий уровень тревоги (15–21 балл): до — у 4 пациентов (20 %), после — у 1 пациента (5 %).

При сравнительном анализе показателей физического и психического здоровья по шкале SF-12 отмечено существенно значимое улучшение значений общего физического здоровья (PCS-12) в основной группе после проведенного лечения по сравнению с группой сравнения (табл. 4).

Таблица 1. Динамика выраженности жалоб пациентов до и после программы реабилитации (по 4-балльной шкале)
Table 1. Dynamics of the severity of patient complaints before and after the rehabilitation program (on a 4-point scale)

Параметр / Parameter	Основная группа / Main group		Группа сравнения / Comparison group	
	До / Before	После / After	До / Before	После / After
Быстрая утомляемость / Rapid fatigue	[2; 3]	2 [1,25; 3]*	3 [2; 3,75]	2 [1,25; 3]*
Одышка / Shortness of breath	2 [1; 2,75]	2 [1; 2]*	2 [1,25; 3]	1,5 [1; 2]*
Нарушение памяти / Memory impairment	2 [2; 3]	2 [1; 2]**	3 [2; 3]	2 [1; 3]
Нарушение концентрации внимания / Impaired concentration	2 [1,25; 3]	2 [1; 2]**	2 [2; 3]	2 [1; 3]
Боль в груди / Chest pain	1 [1; 1]	1 [1; 1]	2 [1,25; 3]	2 [1; 2]
Боль в суставах / Joint pain	2 [1; 2,75]	1,5 [1; 2]	2 [1; 2]	2 [1; 2]
Боль в мышцах / Muscle pain	1,5 [1; 2]	1 [1; 2]	2 [1; 2]	2 [1; 2]
Головная боль / Headache	2 [2; 3]	2 [1; 2]*	2 [1; 3]	2 [1; 2]*
Нарушение обоняния / Olfactory disturbance	1 [1; 2]	1 [1; 1]	1 [1; 2]	1 [1; 1,75]
Нарушение вкуса / Taste disturbance	1 [1; 2]	1 [1; 1]	1 [1; 2]	1 [1; 1,75]
Нарушения со стороны ЖКТ / Gastrointestinal disorders	2 [1; 3]	1 [1; 2]	2 [1; 3]	2 [1; 2]
Нарушение сна / Sleep disturbance	3 [2; 3]	2 [1; 2,75]*	3 [2; 3]	2,5 [1; 3]
Общая слабость / General weakness	3 [2; 3,75]	2 [1; 2,75]*	3 [2; 4]	2 [1; 3]
Кашель / Cough	1,5 [1; 2]	1 [1; 1]	1 [1; 2]	1 [1; 1]
Тревожность / Anxiety	2 [2; 3]	1,5 [1; 2]*	2 [1,25; 3]	2 [1; 2]*
Учащенное сердцебиение / Heart palpitations	2 [2; 2]	1,5 [1; 2]*	2 [1; 2]	1 [1; 2]*

Примечание: * $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с исходными показателями (критерий Вилкоксона); ** $p < 0,05$ — достоверность различия между группами (критерий Манна — Уитни).

Note: * $p < 0.05$ — significance of differences compared to baseline indicators (Wilcoxon test); ** $p < 0.05$ — significance of differences between groups (Mann-Whitney test).

Таблица 2. Изменения данных пациентов до и после программы лечения согласно субъективной шкале оценки астении MFI-20 (баллы)

Table 2. Changes in patient data before and after the treatment program according to the subjective asthenia rating scale MFI-20 (points)

Признак / Sign	Основная группа / Main group		Группа сравнения / Comparison group	
	До / Before	После / After	До / Before	После / After
Общая астения / General asthenia	11,5 [10; 13,75]	12 [10; 12,75]	11 [10,25; 13]	11 [10,25; 11,75]
Пониженная активность / Decreased activity	13 [11; 14]	12 [10; 12,75]*	12,5 [11,25; 14,75]	12 [11; 14,75]
Снижение мотивации / Decreased motivation	12 [11; 14]	12 [11,25; 13,75]	12 [11; 12,75]	12 [11; 13]
Физическая астения / Physical asthenia	13 [11,25; 14]	12 [12; 14]	12 [12; 12]	12 [12; 12]
Психическая астения / Mental asthenia	12 [12; 13,75]	12 [11,25; 13]	12 [12; 12]	11,5 [10; 12]
Общий балл / Total score	61 [59; 65]	56,5 [53,25; 60,75]	61,5 [59,25; 63,5]	58 [58; 62]

Примечание: * $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с исходными показателями (критерий Вилкоксона).

Note: * $p < 0.05$ — significance of differences compared with initial indicators (Wilcoxon test).

Таблица 3. Динамика уровня депрессивного расстройства PHQ-9 и диагностики тревожного расстройства GAD-7
Table 3. Dynamics of the level of depressive disorder PHQ-9 and diagnosis of anxiety disorder GAD-7

Признак / Sign	Основная группа / Main group		Группа сравнения / Comparison group	
	До / Before	После / After	До / Before	После / After
Выраженность депрессии / Depression severity	8 [7; 13]	2 [1; 4,75]*	5 [3; 13,75]	3,5 [2; 9,5]*
Выраженность тревоги / Anxiety severity	7 [4; 11,75]	1 [1; 3,75]*	7,5 [4; 13]	4,5 [2; 8]*

Примечание: * $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с исходными показателями (критерий Вилкоксона).
Note: * $p < 0.05$ — significance of differences compared with initial indicators (Wilcoxon test).

Таблица 4. Динамика показателей субъективной оценки качества жизни у пациентов до и после комплексной реабилитации по шкале SF-12
Table 4. Dynamics of indicators of subjective assessment of quality of life in patients before and after complex rehabilitation on the SF-12 scale

Показатели / Indicators	Основная группа / Main group		Группа сравнения / Comparison group	
	До / Before	После / After	До / Before	После / After
Физическое здоровье / Physical Score PCS-12	38,02 [35,03; 46,66]	52,50 [47,97; 55,37]**	39,91 [34,61; 46,33]	49,23 [42,59; 54,38]*
Психическое здоровье / Mental Score MCS-12	48,14 [38,47; 55,29]	45,80 [38,10; 54,22]	48,28 [38,55; 52,88]	48,06 [55,56; 35,62]

Примечание: * $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с исходными показателями (критерий Вилкоксона); ** $p < 0,05$ — достоверность различия между группами (критерий Манна — Уитни).
Note: * $p < 0.05$ — significance of differences compared to baseline indicators (Wilcoxon test); ** $p < 0.05$ — significance of differences between groups (Mann-Whitney test)

При анализе исходных уровней лабораторных показателей не было выявлено существенных различий между основной группой и группой сравнения ($p > 0,05$).

После проведенного курса реабилитации с применением препарата Лаеннек отмечено снижение показателей липидного профиля: общего холестерина, триглицеридов плазмы крови, что может свидетельствовать о снижении накопления липидов (триглицеридов) в печени за счет репаративного действия препарата Лаеннек на функцию гепатоцитов. У пациентов группы сравнения отмечено достоверно значимое снижение только уровня общего холестерина, что может быть обусловлено воздействием на липидный обмен гипокалорийной диеты, применяемой в стационаре, и лечебной гимнастики в зале (табл. 5).

Важным представляется факт положительной динамики показателей печеночных трансаминаз сыворотки крови, являющихся маркерами токсического повреждения гепатоцитов у пациентов обеих групп. Так, у пациентов основной группы (с применением препарата Лаеннек) отмечено снижение АЛТ после лечения с 48,3 [37,7; 59,3] ЕД/л до 23,3 [13,8; 45,5] ЕД/л ($p < 0,05$), АСТ — с 34,9 [18,0; 65,2] ЕД/л до 21,6 [17,5; 33,6] ЕД/л ($p < 0,05$). В группе сравнения также отмечена положительная динамика

показателей АЛТ и АСТ, однако снижение уровня печеночных ферментов в основной группе существенно значимо ($p < 0,05$) превышало снижение данных показателей в группе сравнения, что свидетельствовало о более выраженном улучшении детоксикационной функции гепатоцитов при включении препарата Лаеннек в программу реабилитации (табл. 5).

При анализе динамики маркеров системного воспаления в сыворотке крови после проведенного курса реабилитации только у пациентов основной группы выявлено снижение уровня таких прогностически неблагоприятных при COVID-19 повышенных провоспалительных маркеров, как ферритин — с 89,89 [30,3; 154,37] до 75,91 [36,2; 111,2] нг/мл ($p < 0,05$), и ИЛ-6 — с 8 [3,3; 19,3] до 3,4 [2,6; 17,3] ($p < 0,05$), что может быть обусловлено противовоспалительной активностью ряда пептидов, входящих в состав препарата Лаеннек.

У пациентов группы сравнения не было отмечено достоверной положительной динамики показателей маркеров системного воспаления: СРБ, ферритина, ИЛ-6.

В ходе проведения исследования в основной группе с применением препарата Лаеннек установлено, что все 20 (100 %) пациентов удовлетворительно перенесли процедуры, нежелательных реакций на внутривенные вливания не выявлено.

Таблица 5. Динамика показателей липидограммы, печеночных ферментов, уровня глюкозы и провоспалительных цитокинов в крови пациентов с постковидным синдромом до и после лечения

Table 5. Dynamics of lipid profile parameters, liver enzymes, glucose levels and pro-inflammatory cytokines in the blood of patients with post-COVID syndrome before and after treatment

Показатели / Indicators	Основная группа / Main group		Группа сравнения / Comparison group	
	До / Before	После / After	До / Before	После / After
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L	5,28 [4,94; 5,7]	5,08 [4,85; 5,58]	5,36 [4,92; 6,35]	5,69 [5,2; 5,8]
Белок общий, г/л / Total protein, g/L	78,5 [75; 80,6]	78,1 [74,1; 80,6]	76,25 [68,73; 78,7]	77,35 [68,6; 79,3]
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/L	87,7 [78; 99]	83,1 [69,2; 97]	84,45 [78,62; 93,85]	82,7 [73,42; 86]
Билирубин общий, мкмоль/л / Total bilirubin, μmol/L	13,1 [9,4; 20,1]	13 [10,1; 19,3]	14,8 [8,86; 24,8]	13,15 [11,92; 22,1]
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L	2,01 [0,98; 2,58]	1,2 [0,63; 2,04]*	1,81 [1,21; 2,74]	1,74 [1,27; 2,45]
Холестерин, ммоль/л / Cholesterol, mmol/L	6,13 [4,57; 6,82]	5,57 [4,48; 6,33]*	5,7 [4,55; 7,1]	4,52 [3,6; 6,02]*
Холестерин ЛПВП, ммоль/л / HDL cholesterol, mmol/L	1,06 [0,93; 1,36]	1,1 [0,99; 1,36]	1,05 [0,89; 1,23]	1,03 [0,81; 1,2]
Холестерин ЛПНП, ммоль/л / LDL cholesterol, mmol/L	2,5 [1,36; 3,34]	2,2 [1,3; 2,8]	2,63 [1,93; 3,25]	2,31 [1,87; 2,3]
С-реактивный белок высокочувствительный, мг/мл / High-sensitivity C-reactive protein, mg/mL	0,1 [0,1; 0,2]	0,1 [0,1; 0,1]	0,1 [0,1; 0,2]	0,1 [0,1; 0,2]
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h	8 [4; 12]	7 [4; 10]	6,5 [4,75; 18,75]	5,5 [4,75; 19]
Ферритин, нг/мл / Ferritin, ng/mL	89,89 [30,3; 154,37]	75,91 [36,2; 111,2]***	116,5 [74,3; 186,5]	133,04 [100,3; 263,8]
АЛТ, ЕД/л / ALT, U/L	48,3 [37,7; 59,3]	23,3 [13,8; 45,5]***	47,5 [43,5; 63,9]	35,7 [27,65; 55,77]*
АСТ, ЕД/л / AST, U/L	34,9 [18,65; 2]	21,6 [17,5; 33,6]***	35,35 [27,6; 67,27]	27,8 [24; 33,3]*
ИЛ-1, пг/мл / IL-1, pg/mL	5 [5,0; 8,7]	5 [5,0; 5,9]	5 [5; 5]	5 [5; 5]
ИЛ-6, пг/мл / IL-6, pg/mL	10,4 [4,5; 42,3]	6,5 [3,2; 27,3]*	7,67 [1,5; 12]	5,18 [1,5; 7,07]
ФНО, пг/мл / TNF, pg/mL	7,0 [5,5; 45,5]	5,9 [5,1; 13,30]	9,75 [8,82; 12,9]	11,25 [9,77; 14,37]

Примечание: * $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с исходными показателями (критерий Вилкоксона); ** $p < 0,05$ — достоверность различия между группами (критерий Манна — Уитни).

Note: * $p < 0.05$ — significance of differences compared to baseline indicators (Wilcoxon test); ** $p < 0.05$ — significance of differences between groups (Mann-Whitney test).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранняя медицинская реабилитация и последующее санаторно-курортное лечение пациентов после перенесенного заболевания COVID-19 позволяют добиться эффективного клинического восстановления пациентов и не допустить развития длительного постковидного синдрома.

Включение в программу медицинской реабилитации, а также в программу санаторно-курортного лечения пациентов с постковидным синдромом базовых физиотерапевтических методик, таких как лазерная терапия, спелеотерапия, методов ЛФК и медицинского

массажа (согласно Временным методическим рекомендациям «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 3 (01.11.2022)», утв. Минздравом России), приводит к активации функциональных систем организма в физиологических пределах. При этом стимулируются биоэнергетические и регенераторные процессы, оказывая на организм противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, активируются процессы микро- и лимфоциркуляции, что может приводить к нивелированию постковидных симптомов и повышению качества жизни.

Эффективность использования указанных методов и технологий в программах медицинской реабилитации пациентов после инфекционных заболеваний, включая COVID-19, подтверждается проведенными на базе ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России исследованиями [1, 16, 17].

В то же время на настоящий момент не существует данных о прямом влиянии методов медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения на жировой и углеводный обмен, а также купирование воспалительного процесса и коррекцию биомаркеров воспаления (СРБ, ИЛ-6, ферритина) у таких пациентов. Кроме того, важным аспектом эффективности проводимой комплексной медицинской реабилитации служит наличие достаточного уровня защитных ресурсов организма, а также реабилитационного потенциала, зависящих от эффективного расходования экзогенных и эндогенных макро- и микронутриентов, обусловленных митохондриальной дисфункцией.

Несмотря на эффективность отработанных схем и программ с применением методов физической реабилитации и физиотерапевтических методик, ведется поиск новых подходов и технологий, повышающих результативность лечебно-реабилитационных программ у мультиморбидных пациентов после перенесенных в тяжелой форме инфекционных заболеваний. В качестве дополнения к основным методикам медицинской реабилитации может выступать лекарственный препарат Лаеннек, оказывающий за счет своего комплексного состава широкий спектр терапевтических эффектов, в частности у пациентов с метаболическим синдромом и заболеваниями печени, в том числе перенесших COVID-19.

В выполненном исследовании после проведенного курса реабилитации достигнута положительная динамика клинического статуса, проявляющаяся в снижении выраженности жалоб на быструю утомляемость, одышку, головную боль, тревожность и учащенное сердцебиение у пациентов обеих исследуемых групп, что свидетельствовало об эффективности комплексной реабилитации, включающей преформированные и природные физические факторы. Существенно значимая положительная динамика выраженности жалоб на общую слабость и нарушение сна, а также показателей нарушения памяти и нарушения концентрации внимания в основной группе могут свидетельствовать о достижении анаболических, нейротрофических и биоэнергетических эффектов биологически активных компонентов (пептидов, аминокислот) препарата Лаеннек [18–20]. Анаболические эффекты, сопровождающиеся повышением эффективности метаболизма биосубстратов и энергопродукции у пациентов с синдромом хронической усталости, были установлены в проведенном ранее исследовании за счет коррекции митохондриальных дисфункций, о чем свидетельствовало значимое повышение концентрации в крови общего и свободного L-карнитина после курсового воздействия препарата Лаеннек у данных пациентов [21, 22].

Так как постковидное состояние в большинстве случаев сопровождается синдромом хронической усталости, снижение проявлений физической и психической астении после курса реабилитации, а также улучшение показателя «пониженной активности» по шкале астении MFI-20 нашло свое отражение и в повышении качества жизни (согласно опроснику SF-12). Данный эф-

фект связан, очевидно, с модуляцией функции митохондрий и активацией функций надпочечников благодаря дотации витаминами и аминокислотами, входящими в состав препарата Лаеннек. Так, например, аминокислоты аланин, глицин, серин, цистеин, треонин, лейцин и триптофан подвергаются окислительному расщеплению и, вовлекаясь в цикл Кребса, служат источником образования энергии [23]. Такая активация митохондрий позволяет пациенту более продуктивно проходить программу медицинской реабилитации, с более выраженной клинической эффективностью. Нельзя исключить и значимые эффекты, связанные с наличием витаминов и ростовых факторов, обеспечивающих активацию процессов нейро- и синаптогенеза, оптимизацию мозгового кровотока [24–26].

Параллельно со снижением значений показателей хронической усталости у пациентов после применения препарата Лаеннек в комплексе с массажем спины, дыхательной гимнастикой и сеансами спелеотерапии отмечалось значимое снижение выраженности депрессивных и тревожных расстройств, что можно связать с дотацией аминокислот и пептидов, уровни которых снижаются у пациентов после перенесенных острых заболеваний, а также нормализацией гормонального гомеостаза и активацией работы гипоталамо-гипофизарной системы посредством воздействия биорегуляторными пептидами и ростовыми факторами.

Важным представляется факт значимого улучшения показателей липидного обмена у пациентов с постковидным синдромом со стеатозом и стеатогепатитом после курса реабилитации с включением курса инфузий препарата Лаеннек: снижение показателей общего холестерина и триглицеридов плазмы крови может свидетельствовать о снижении накопления липидов (триглицеридов) в печени за счет репаративного действия препарата Лаеннек на функцию гепатоцитов.

Отмеченная положительная динамика показателей печеночных трансаминаз сыворотки крови, являющихся маркерами токсического повреждения гепатоцитов, у пациентов обеих исследуемых групп свидетельствовала об улучшении детоксикационной активности гепатоцитов на фоне немедикаментозного лечения. Однако снижение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) в основной группе существенно значимо превышало снижение данных показателей в группе сравнения, что могло свидетельствовать о гепатопротекторном эффекте препарата Лаеннек, обусловленном входящими в состав препарата аминокислотами (глицин, цистеин, таурин и т. д.), витаминами (витамины группы В, витамин С) и микроэлементами (цинк, магний, медь, селен, молибден и т. д.), которые поддерживают реакции 1-й и 2-й фазы детоксикации печени, выступая в качестве кофакторов и способствуя выведению экзо- и эндотоксинов [27]. Тем самым нивелируется негативное влияние на печень и организм в целом токсических лекарственных препаратов, используемых в процессе лечения COVID-19 и в процессе коррекции постковидного состояния.

Нормализация же повышенных провоспалительных маркеров, таких как ферритин ($p < 0,05$) и ИЛ-6 ($p < 0,05$), а также снижение скорости оседания эритроцитов и уровня СРБ в крови через месяц после окончания лечения ($p < 0,05$) у пациентов основной группы может

свидетельствовать о наличии противовоспалительного и иммунорегуляторного действия исследуемого пептидного плацентарного препарата Лаеннек, что подтверждается отсутствием такового эффекта в группе сравнения. Данный факт говорит о препарате Лаеннек как о перспективном дополнении к комплексной немедикаментозной реабилитации пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 с целью коррекции маркеров воспаления и иммунокоррекции [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование по изучению эффективности применения лекарственного препарата Лаеннек в комплексной медицинской реабилитации пациентов, перенесших НКИ COVID-19, установило значимую клиническую эффективность и безопасность применения данного препарата.

Установлено, что включение препарата Лаеннек в комплексную реабилитацию пациентов, перенесших НКИ COVID-19, улучшает показатели качества жизни, физического здоровья, а также существенно снижает выраженность жалоб на нарушение памяти, концентрации внимания, общую слабость и нарушение сна, что обусловлено, по-видимому, анаболическим, нейротрофическим и биоэнергетическим эффектами биологически активных компонентов (пептидов, аминокислот) препарата Лаеннек.

Достигнутое существенно более значимое снижение показателей содержания в крови триглицеридов, пече-

ночных трансаминаз обусловлено гепатопротекторным эффектом препарата Лаеннек за счет входящих в состав препарата аминокислот (глицин, цистеин, таурин и т. д.), витаминов (витамины группы В, витамин С), микроэлементов (цинк, магний, медь, селен, молибден и т. д.) и ростовых факторов, которые поддерживают реакции 1-й и 2-й фазы детоксикации печени, выступая в качестве кофакторов и способствуя выведению экзо- и эндотоксинов.

Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие препарата Лаеннек подтверждалось нормализацией повышенных провоспалительных маркеров, таких как ферритин и ИЛ-6, а также снижением уровня СРБ в крови непосредственно после лечения и через месяц после окончания лечения у пациентов основной группы.

Таким образом, включение препарата Лаеннек в программы медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения позволяет повысить эффективность лечения, а также качество жизни мультиморбидных пациентов, перенесших НКИ, за счет мультитаргетного влияния полипептидного состава гидролизата плаценты на митохондриальную дисфункцию, провоспалительный каскад, а также гепатоцеллюлярный обмен. При этом применение препарата Лаеннек за счет поливалентного действия на разные патогенетические мишени при постковидном синдроме позволяет также снизить общую лекарственную нагрузку на организм, что в определенной степени позволяет избежать побочных эффектов полипрагмазии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Юрова Ольга Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и образовательной деятельности, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7626-5521>

Кончугова Татьяна Венедиктовна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела физиотерапии и рефлексотерапии, заведующая кафедрой восстановительной медицины, физической терапии и медицинской реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0991-8988>

Апханова Татьяна Валерьевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела физиотерапии и рефлексотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

E-mail: apkhanovatv@nmicrk.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3852-2050>

Гильмутдинова Ильмира Ренатовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела биомедицинских технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6743-2615>

Васильева Валерия Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и ак-

тивного долголетия, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6526-4512>

Кульчицкая Детелина Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела физиотерапии и рефлексотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7785-9767>

Марченкова Лариса Александровна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и активного долголетия, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1886-124X>

Глазачев Олег Станиславович, доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9960-6608>

Дудник Елена Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4571-1781>

Ансокова Марьяна Аркадьевна, младший научный сотрудник отдела соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и активного долголетия, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8888-6149>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают свое авторство в соответствии с международными критериями ICMJE (все авторы внесли значительный вклад в концепцию, дизайн исследования и подготовку статьи, прочитали и одобрили окончательный вариант до публикации). Наибольший вклад распределен следующим образом: Юрова О.В., Кончугова Т.В., Апханова Т.В. — концепция, дизайн, анализ источников, подготовка текста, редакция; Юрова О.В. — заключение, участие в одобрении окончательной версии статьи; Кульчицкая Д.Б., Марченкова Л.А. — анализ источников, подготовка текста; Гильмутдинова И.Р., Васильева В.А., Ансокова М.А. — набор клинического материала, ведение пациентов; Глазачев О.С., Дудник Е.Н. — статистическая обработка психологических тестов.

Источники финансирования. Данное исследование было выполнено по договору № 22-18-КИ от 05.04.2022 между ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России и ООО «Фармацевтическая корпорация «РАНА».

Конфликт интересов. Кончугова Т.В. — председатель редакционного совета журнала «Вестник восстановительной медицины», Юрова О.В. — заместитель главного редактора журнала «Вестник восстановительной медицины». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Доступ к данным. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить по обоснованному запросу у корреспондирующего автора.

ADDITIONAL INFORMATION

Olga V. Yurova, Dr.Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Science and Professional Education, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7626-5521>

Tatiana V. Konchugova, Dr.Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Department of Physiotherapy and Reflexology, Head of the Department of Rehabilitation Medicine, Physical Therapy and Medical Rehabilitation, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0991-8988>

Tatiana V. Apkhanova, Dr.Sci. (Med.), Chief Researcher of the Department of Physiotherapy and Reflexology, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

E-mail: apkhanovatv@nmicrk.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3852-2050>

Ilmira R. Gilmutdinova, Ph.D. (Med.), Leading Researcher of the Department of Biomedical Technologies, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6743-2615>

Valeriia A. Vasileva, Ph.D. (Med.), Senior Researcher, Department of Somatic Rehabilitation, Reproductive Health and Active Longevity, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6526-4512>

Detelina B. Kulchitskaya, Dr.Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Department of Physiotherapy and Reflexology, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7785-9767>

Larisa A. Marchenkova, Dr.Sci. (Med.), Chief Researcher of the Department of Somatic Rehabilitation, Reproductive Health and Active Longevity, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1886-124X>

Oleg S. Glazachev, Dr.Sci. (Med.), Professor of the Department of Normal Physiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9960-6608>

Elena N. Dudnik, Ph.D. (Med.), Associate Professor of the Department of Normal Physiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4571-1781>

Maryana A. Ansokova, Junior Researcher, Department of Somatic Rehabilitation, Reproductive Health and Active Longevity, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8888-6149>

Author Contributions. All authors confirm their authorship in accordance with the international ICMJE criteria (all authors made significant contributions to the concept, study design and preparation of the article, read and approved the final version before publication). The largest contribution is distributed as follows: Yurova O.V., Konchugova T.V., Apkhanova T.V. — concept, design, analysis of sources, text preparation, editing; Yurova O.V. — conclusion, participation in approval of the final version of the article; Kulchitskaya D.B., Marchenkova L.A. — analysis of sources, preparation of text; Gilmutdinova I.R., Vasilyeva V.A., Ansokova M.A. — collection of clinical material, patient management; Glazachev O.S., Dudnik E.N. — statistical processing of psychological tests.

Funding. This study was carried out under agreement No. 22-18-KI dated 04.05.2022 between the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology" of the Ministry of Health of Russia and LLC Pharmaceutical Corporation "RANA".

Disclosure. Konchugova T.V. — Chairman of the Editorial Board of the journal "Bulletin of Restorative Medicine", Yurova O.V. — Deputy Editor-in-Chief of the journal "Bulletin of Restorative Medicine". The remaining authors declare no conflict of interest.

Data Access Statement. The data supporting the conclusions of this study are available upon reasonable request from the corresponding author.

Список литературы / References

1. Марченкова Л.А., Гильмутдинова И.Р. Тяжесть, особенности течения и принципы реабилитации COVID-19 у пациентов с отягощенным соматическим анамнезом. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2022; 99(3–2): 133–4. [Marchenkova L.A., Gilmutdinova I.R. Severity, features of the course and principles of rehabilitation of COVID-19 in patients with a burdened somatic history. Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy. 2022; 99(3–2): 133–4. (In Russ.)]
2. Вербова Д.Н., Петрова М.С., Бояринцев В.В. и др. Учебно-методическое пособие «Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение пациентов, перенесших COVID-19». ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации. 2021; 96 с. [Verbova D.N., Petrova M.S., Boyarincev V.V. i dr. Uchebno-metodicheskoe posobie «Medicinskaya

- reabilitaciya i sanatorno-kurortnoe lechenie pacientov, perenessih COVID-19». FGBU DPO «Central'naya gosudarstvennaya medicinskaya akademiya» Upravleniya delami Prezidenta Rossijskoj Federacii. 2021; 96 p. (In Russ..)]
3. Коронавирус COVID-19: Официальная информация о коронавирусе в России. Доступно на: <https://объясняем.рф/stopkoronavirus/> (дата обращения: 20.12.2023) [Koronavirus COVID-19: Oficial'naya informaciya o koronavirusе v Rossii. Available at: <https://объясняем.рф/stopkoronavirus/> (Accessed December 20, 2023) (In Russ..)]
 4. Carod-Artal F.J. [Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados]. *Revista de neurologia*. 2021; 72(11): 384–96. <https://doi.org/10.33588/rn.7211.2021230>
 5. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). London, 2020.
 6. Shi Y., Zhou G., Li Q. Asynchronous actions of immune responses in COVID-19 patients. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020; 5(1): 284. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00424-z>
 7. Zhou T., Su T.T., Mudianto T., Wang J. Immune asynchrony in COVID-19 pathogenesis and potential immunotherapies. *Journal of Experimental Medicine*. 2020; 217(10): e20200674. <https://doi.org/10.1084/jem.20200674>
 8. Li H., Liu S.M., Yu X.H., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020; 55(5): 105951. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105951>
 9. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M., et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 383(4): 334–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>
 10. Youssef M., Hussein M., Attia A.S., et al. COVID-19 and liver dysfunction: A systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *Journal of Medical Virology*. 2020; 92(10): 1825–33. <https://doi.org/10.1002/jmv.26055>
 11. Максимов В.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г. и др. Эффективность и безопасность полипептидного препарата Лаеннек в терапии COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020; 178(6): 55–63. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-178-6-55-63> [Maksimov V.A., Torshin I.Yu., Chuchalin A.G., et al. The effectiveness and safety of a polypeptide drug (Laennec) for the treatment of COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020; 178(6): 55–63. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-178-6-55-63> (In Russ..)]
 12. Громова О.А., Гилельс А.В., Торшин И.Ю. и др. Пептидный состав препаратов из плаценты человека Лаеннек и молекулярные механизмы его воздействия на организм человека. *Эстетическая медицина*. 2010; 4: 7–11. [Gromova O.A., Gilel's A.V., Torshin I.Yu. i dr. Peptidnyj sostav preparatov iz placenty cheloveka Laennec i molekulyarnye mekhanizmy ego vozdejstviya na organizm cheloveka. *Esteticheskaya medicina*. 2010; 4: 7–11. (In Russ..)]
 13. Гилельс А.В., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Экспериментальный анализ витаминного состава препарата Лаеннек. *Вестник эстетической медицины*. 2013; 12(3): 5–7. [Gilel's A.V., Gromova O.A., Torshin I.Yu., et al. Experimental analysis of vitamin composition of the drug Laennec. *Vestnik esteticheskoy mediciny*. 2013; 12(3): 5–7. (In Russ..)]
 14. Кукес И.В. *Методическое пособие для врачей. Вселенная Лаеннек: Глобальный поиск. Тинкомаркетинг*. 2023; 1. 90 с. [Kukes I.V. *Metodicheskoe posobie dlya vrachej. Vselennaya Laennec: Global'nyj poisk. Tinkomarketing*. 2023; 1. 90 p. (In Russ..)]
 15. Максимов В.А., Ткачева О.Н., Стражеско И.Д. и др. Гидролизат плаценты человека как препарат, способствующий снижению уровня маркеров воспаления у больных с тяжелыми формами COVID-19. *Терапия*. 2020; 5: 56–68. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.56-68> [Maksimov V.A., Tkacheva O.N., Strazhesko I.D., et al. Human placenta hydrolysate as a drug to reduces markers of inflammation in patients with severe COVID-19. *Therapy*. 2020; 5: 56–68. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.56-68> (In Russ..)]
 16. Тутельян В.А., Никитин М.В. *Методические рекомендации. «Санаторно-курортное лечение пациентов, перенесших COVID-19»*. Москва. 2021; 2021. 40 с. [Tutel'yan V.A., Nikitin M.V. *Metodicheskie rekomendacii "Sanatorno-kurortnoe lechenie pacientov, perenessih COVID-19"*. Moscow. 2021; 2021. 40 p. (In Russ..)]
 17. Марченкова Л.А., Чесникова Е.И., Ансокова М.А. и др. Способ реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Патент RU 2782499 C1, 28.10.2022. [Marchenkova L.A., Chesnikova E.I., Ansokova M.A. i dr. Sposob reabilitacii pacientov, perenessih novuyu koronavirusnuyu infekciyu COVID-19. Patent RU 2782499 C1, 28.10.2022. (In Russ..)]
 18. Глазачев О.С., Дудник Е.Н., Загайная Е.Э. Медикаментозная терапия пациентов с синдромом хронической усталости. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117(4): 40–4. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174140-44> [Glazachev O.S., Dudnik E.N., Zagaynaya E.E. Pharmacological treatment of patients with chronic fatigue syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017; 117(4): 40–4. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174140-44> (In Russ..)]
 19. Torjesen I. Tackling fear about exercise produces long term benefit in chronic fatigue syndrome. *British Medical Journal*. 2015; 351: h5771. <https://doi.org/10.1136/bmj.h5771>
 20. Sur T.K., Biswas T.K., Ali L., Mukherjee B. Anti-inflammatory and antiplatelet aggregation activity of human placental extract. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2003; 2(24): 187–92.
 21. Kong M.H., Lee E.J., Lee S.Y., et al. Effect of human placental extract on menopausal symptoms, fatigue, and risk factors for cardiovascular disease in middle-aged Korean women. *Menopause*. 2008; 15(2): 296–303. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181405b74>
 22. Kuratsune H., Yamaguti K., Takahashi M., et al. Acylcarnitine Deficiency in Chronic Fatigue Syndrome. *Clinical Infectious Diseases*. 1994; 18: 62–7. https://doi.org/10.1093/clinids/18.supplement_1.s62
 23. Торшин И.Ю., Громова О.А., Диброва Е.А. и др. Пептиды в составе препарата Лаеннек, потенцирующие его противовирусные эффекты в лечении атопического дерматита герпетической инфекции. *Российский аллергологический журнал*. 2018; 1(1): 11–8. [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Dibrova E.A., et al. Peptides in the composition of the drug Laennec, potentiating its antiviral effects in the treatment of atopic dermatitis and herpetic infection. *Russian allergological journal*. 2018; 1(1): 11–8. (In Russ..)]
 24. Торшин И. Ю., Громова О.А. *Мировой опыт использования гидролизатов плаценты человека в терапии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; 170(10): 79–89. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-170-10-79-89> [Torshin I.Yu., Gromova O.A. World experience in the use of human placenta hydrolysates in therapy. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2019; 1(10): 79–89. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-170-10-79-89> (In Russ..)]
 25. Nair B., Elmore A.R. *Cosmetic Ingredient Review Expert panel. Final report on the safety assessment of human placental protein, hydrolyzed human placental protein, human placental enzymes, human placental lipids, human umbilical extract, placental protein, hydrolyzed placental protein, placental enzymes, placental lipids, and umbilical extract*. *International Journal of Toxicology*. 2002; 21(1): 81–91. <https://doi.org/10.1080/10915810290096405>
 26. Biswas T.K., Auddy B., Bhattacharya N.P., et al. Wound healing activity of human placental extracts in rats. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2001; 22(12): 1113–6.
 27. Yamauchi A., Kamiyoshi A., Sakurai T., et al. Placental extract suppresses cardiac hypertrophy and fibrosis in an angiotensin II-induced cachexia model in mice. *Heliyon*. 2019; 5(10): e02655. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02655>