

ISSN 2658-6843

Том 4, № 1
МАРТ 2022



ФНКЦ РР

**ФИЗИЧЕСКАЯ
И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ
МЕДИЦИНА,
МЕДИЦИНСКАЯ
РЕАБИЛИТАЦИЯ**

PHYSICAL AND REHABILITATION
MEDICINE, MEDICAL REHABILITATION

Официальное научное издание
специализированной медицинской прессы для врачей

Подписной индекс 71395

**«ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА,
МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ»**

Том 4, № 1, 2022

Издается с 2019 г. Выходит раз в три месяца

**Учредитель и издатель:
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный научно-клинический центр
реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР)**

**При поддержке
Общероссийской общественной организации содействия развитию
медицинской реабилитологии «Союз реабилитологов России»**

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Регистрационный номер № ФС77-74092 от 19 октября 2018 г.

Ответственность за достоверность сведений, содержащихся в рекламных объявлениях, несут рекламодатели.

Все права данного издания защищены. Ни одна из частей журнала не может быть воспроизведена или передана ни в обычной форме, ни с помощью любых средств, включая электронные и механические, а также фотокопирование, без предварительного письменного разрешения его учредителей.

Формат 60 x 84 1/8. Бумага мелованная. Печать офсетная. Объем 8,5 п. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 22-014-8.

Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель»
119501, г. Москва, ул. Веерная, 22-3-48

**PHYSICAL AND REHABILITATION MEDICINE, MEDICAL REHABILITATION
Peer-review medical journal**

Vol 4, № 1 (2022)

Published since 2019. Issued once in three months

**Editorial office and founder
Federal Research and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation**

**Sources of Support :
«Union of rehabilitation specialists of Russia»
25 bld 2, Petrovka street, 107031, Moscow, Russia**

The journal is registered with Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media and Federal Service for Monitoring Compliance with Cultural Heritage Protection Law № FS77-74092 October, 19, 2018.

© Any unauthorized use or copying is strictly prohibited by the law of the Russian Federation.

Edition 1000 copies

**Состав редколлегии журнала
«Физическая и реабилитационная медицина,
медицинская реабилитация»:**

Главный редактор:

Председатель Общероссийской общественной организации содействия развитию медицинской реабилитологии «Союз реабилитологов России», главный специалист по медицинской реабилитации Минздрава России, заведующая отделом медико-социальной реабилитации инсульта НИИ ЦВПИИ, заведующая кафедрой медицинской реабилитации ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, д.м.н., профессор Иванова Галина Евгеньевна

Первый заместитель главного редактора:

д.м.н., проф., академик РАН Пузин С.Н.

**Зам. главного редактора по направлению
«Медицинская реабилитация в анестезиологии
и реаниматологии»:**

д.м.н., проф. Белкин А.А.

Зам. главного редактора по направлению

**«Медицинская реабилитация в неврологии
(нервные болезни)»:**

д.м.н., проф. Прокопенко С.В.

Зам. главного редактора по направлению

**«Медицинская реабилитация в травматологии
и ортопедии»:**

д.м.н., проф. Цыкунов М.Б.

Зам. главного редактора по направлению

«Медицинская реабилитация в кардиологии»:

д.м.н., проф. Мишина И.Е.

Зам. главного редактора по направлению

«Медицинская реабилитация в онкологии»:

д.м.н., проф. Семиглазова Т.Ю.

Зам. главного редактора по направлению

«Медицинская реабилитация в педиатрии»:

д.м.н., проф. Валиуллина С.А.

Зам. главного редактора по направлению

**«Медицинская реабилитация в геронтологии
и гериатрии»:**

д.м.н., проф. Маличенко С.В.

Зам. главного редактора по направлению

**«Эстетическая реабилитация – регенеративно-
активные и реконструктивные технологии»:**

д.б.н. Труханов А.И.

Ответственный секретарь:

Пугачева Ульяна Григорьевна

**Члены редколлегии и редакционного совета журнала
«Физическая и реабилитационная медицина,
медицинская реабилитация»:**

Аронов Давид Меерович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Батышева Татьяна Тимофеевна, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Бердникович Елена Семёновна, к.п.н., доц. (Россия, Москва)
Бойцов Сергей Анатольевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН (Россия, Москва)
Бубнова Марина Геннадьевна, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Буйлова Татьяна Валентиновна, д.м.н., проф. (Россия, Нижний Новгород)
Герасименко Марина Юрьевна, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Гречко Андрей Вячеславович, д.м.н., проф., член-корр. РАН (Россия, Москва)
Даминов Вадим Дамирович, д.м.н. (Россия, Москва)
Данилов Алексей Борисович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Дымочка Михаил Анатольевич, д.м.н., доц. (Россия, Москва)
Zampolini Mauro, Professor, MD (Италия, Фолиньо, Перуджа)
Звоников Вячеслав Михайлович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Зельман Владимир Лазаревич, д.м.н., проф., академик РАН (США, Санта-Моника)
Зилов Вадим Георгиевич, д.м.н., проф., академик РАН (Россия, Москва)
Кадыков Альберт Серафимович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Касаткин Владимир Николаевич, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Корчажкина Наталья Борисовна, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Кузовлев Артём Николаевич, д.м.н., доц. (Россия, Москва)
Лебединский Константин Михайлович, д.м.н., проф. (Россия, Санкт-Петербург)
Левин Олег Семёнович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Лайшева Ольга Арленовна, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Мельникова Елена Валентиновна, д.м.н., доц. (Россия, Санкт-Петербург)
Молчанов Игорь Владимирович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Никитин Игорь Геннадьевич, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Николаев Николай Станиславович, д.м.н., проф. (Россия, Чебоксары)
Огай Дмитрий Сергеевич, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Олескин Александр Владимирович, д.б.н., проф. (Россия, Москва)
Перепелица Светлана Александровна, д.м.н., проф. (Россия, Калининград)
Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН (Россия, Москва)
Петрова Марина Владимировна, д.м.н. (Россия, Москва)
Пирадов Михаил Александрович, д.м.н., проф., академик РАН (Россия, Москва)
Полетаев Александр Борисович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Поляев Борис Александрович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Румянцев Александр Григорьевич, д.м.н., проф., академик РАН (Россия, Москва)
Саидбегов Джалалутдин Гаджиевич, д.м.н., проф. (Италия, Рим)
Сарана Андрей Михайлович, к.м.н. (Россия, Санкт-Петербург)
Сергеев Сергей Васильевич, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Carmelo Rizzo, Professor, MD (Италия, Рим)
Sobotka Lubos, Professor, MD, PhD (Чешская Республика, Градец-Кралове)
Суворов Андрей Юрьевич, к.м.н. (Россия, Москва)
Супонева Наталья Александровна, д.м.н., проф., член-корр. РАН (Россия, Москва)
Weerkamp-Bartholomeus Paula, Professor, MD (Нидерланды, Вурендал)
Филоненко Елена Вячеславовна, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Хасанова Дина Рустемовна, д.м.н., проф. (Россия, Казань)
Хатькова Светлана Евгеньевна, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Чичановская Леся Васильевна, д.м.н., доц. (Россия, Тверь)
Шамалов Николай Анатольевич, д.м.н. (Россия, Москва)
Шакула Александр Васильевич, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Шестопалов Александр Ефимович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Щегольков Александр Михайлович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Juosevicius Alvydas, PhD, Doctor of science, Professor Academician EARM
(Больница Вильнюсского университета Santaros Klinikos, Литва, Вильнюс)

Адрес редакции:

107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Тел.: +7 (926) 001-43-85, +7 (925) 083-89-48; e-mail: prm-journal@fnkcr.ru

<https://journals.eco-vector.com/2658-6843>

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обзоры

- О.А. Шевелев, А.В. Смоленский, М.В. Петрова, М.Ю. Юрьев,
М.А. Жданова, Э.М. Менгисту, И.З. Костенкова
**Механизмы низкотемпературных реабилитационных
технологий. Спортивная черепно-мозговая травма** 4
- С.Г. Щербак, Т.А. Камилова, А.С. Голота, Д.А. Вологжанин
**Факторы риска тяжелого течения
и летального исхода COVID-19** 14

Клинические случаи

- Г.Е. Иванова, Р.А. Бодрова, Т.В. Буйлова, Г.М. Каримова,
В.С. Комарницкий
**Алгоритм формулирования реабилитационного
диагноза с помощью Международной классификации
функционирования пациента, перенесшему инсульт:
клинический случай** 37

Новые методы и технологии, дискуссии

- Т.А. Новикова, Е.А. Попов, Т.В. Рубаник, Н.В. Шапиро,
Н.Л. Шапорова, А.В. Тишков
**Комплексная реабилитация пациентов,
перенесших коронавирусную пневмонию,
на амбулаторном этапе** 55
- О.Э. Фатуев
**Реабилитация пациентов после перенесенной
новой коронавирусной инфекции COVID-19
в условиях санаторно-курортного учреждения
(пилотное исследование)** 63

Reviews

- O.A. Shevelev, A.V. Smolensky, M.V. Petrova, M.Yu. Yuriev,
M.A. Zhdanova, E.M. Mengistu, I.Z. Kostenkova
**Mechanisms of low-temperature rehabilitation
technologies. Sports traumatic brain injury** 4
- S.G. Sherbak, T.A. Kamilova, A.S. Golota, D.A. Vologzhanin
**Risk factors of the severe course and fatal outcome
in COVID-19** 14

Case reports

- G.E. Ivanova, R.A. Bodrova, T.V. Builova, G.M. Karimova,
V.S. Komarnitsky
**Algorithm for formulation a rehabilitation
diagnosis using the international
classification of functioning in a patient
with a stroke: clinical case** 37

New methods and technologies, disussions

- T.A. Novikova, E.A. Popov, T.V. Rubanik, N.V. Shapiro,
N.L. Shaporova, A.V. Tishkov
**Comprehensive rehabilitation of patients
with pneumonia caused by COVID-19
at the ambulatory stage** 55
- O.E. Fatuev
**Rehabilitation of patients
after a new coronavirus infection
COVID-19 in a sanatorium-resort
institution** 63

Механизмы низкотемпературных реабилитационных технологий. Спортивная черепно-мозговая травма

О.А. Шевелев^{1, 2}, А.В. Смоленский³, М.В. Петрова^{1, 2}, М.Ю. Юрьев¹, М.А. Жданова¹,
Э.М. Менгисту^{1, 2}, И.З. Костенкова¹

- ¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Российская Федерация
- ² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация
- ³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма», Москва, Российская Федерация

По разным данным, спортивная черепно-мозговая травма (ЧМТ) составляет до 20% всех травм у спортсменов, а число случаев травматизации год от года прогрессивно растет в связи с увеличением числа людей, занимающихся спортом, ростом популярности экстремальных и контактных видов, а также высоким уровнем мотивации достижения рекордных результатов. В структуре спортивных ЧМТ доминирует легкая форма, способная спровоцировать развитие весьма широкого круга осложнений и негативных последствий, влияющих не только на результат, но, что самое главное, на качество жизни атлетов. Патогенез легкой ЧМТ изучен; разработаны программы терапии и реабилитации. В то же время недостаточно учтены особенности спортивной ЧМТ, существенно отличающие ее от бытовой, дорожной или криминальной травмы: повторные частые ЧМТ; повышенная температура тела и головного мозга; периферическое перераспределение кровотока и гипокания, связанные с физическими нагрузками и существенно влияющие на церебральный кровоток. Спортсмен получает ЧМТ в наиболее уязвимый период для головного мозга. В большей степени именно с этими особенностями связана высокая частота встречаемости различного рода неврологических осложнений спортивной ЧМТ (когнитивные расстройства, ухудшение памяти, нарушения сна, мигрени и т. п.). Специальные методики, способные предупредить осложнения спортивной ЧМТ, не разработаны. Травма мозга является самостоятельной причиной развития церебральной гипертермии, существенно ухудшающей течение и последствия ЧМТ. Известная технология краниocereбральной гипотермии позволяет понизить физическую общую и церебральную гипертермию, повысить устойчивость нейронов коры мозга к гипоксии и травме. Однако данная технология применяется эпизодически, что, по-видимому, связано с недостаточной информированностью тренеров и врачей спортивных команд, специализирующихся в области спортивной медицины и реабилитации. В работе проанализированы особенности действия селективной гипотермии коры больших полушарий, применяемой с целью предупреждения осложнений спортивной легкой ЧМТ.

Ключевые слова: гипотермия; спорт; черепно-мозговая травма; механизмы нейропротекции; реабилитация.

Для цитирования: Шевелев О.А., Смоленский А.В., Петрова М.В., Юрьев М.Ю., Жданова М.А., Менгисту Э.М., Костенкова И.З. Механизмы низкотемпературных реабилитационных технологий. Спортивная черепно-мозговая травма. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2022;4(1):4–13. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab88833>

Поступила: 22.11.2021 **Принята:** 19.01.2022 **Опубликована:** 05.02.2022

Список сокращений

КЦГ — краниocereбральная гипотермия
ЛЧМТ — легкая черепно-мозговая травма
СВЧ — сверхвысокочастотное излучение
СГКМ — селективная гипотермия коры мозга
ЧМТ — черепно-мозговая травма

Введение

В структуре спортивного травматизма черепно-мозговые травмы (ЧМТ) составляют до 20% всех видов травм [1]. Около 97% спортивных ЧМТ относятся к легким формам ЧМТ (ЛЧМТ), неврологические симптомы которых часто оказываются невыраженными, а получившие травму молодые, сильные, высокомотивированные атлеты склонны приуменьшать ее значение. Это может стать причиной недооценки тяжести и объема полученных повреждений

Mechanisms of low-temperature rehabilitation technologies. Sports traumatic brain injury

O.A. Shevelev^{1,2}, A.V. Smolensky³, M.V. Petrova^{1,2}, M.Yu. Yuriev¹, M.A. Zhdanova¹, E.M. Mengistu^{1,2}, I.Z. Kostenkova¹

¹ Federal Scientific and Clinical Center of Reanimatology and Reabilitology, Moscow, Russian Federation

² Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

³ Russian State University of Physical Education, Sport, Youth and Tourism, Moscow, Russian Federation

According to various data, sports traumatic brain injury (TBI) accounts for up to 20% of all injuries in athletes, and the number of cases of traumatization is progressively increasing year by year due to an increase in the number of people involved in sports, the growing popularity of extreme and contact sports, as well as a high level of motivation to achieve record results. The structure of sports TBI is dominated by mild TBI, which can provoke the development of a very wide range of complications and negative consequences that affect not only the result, but, most importantly, the quality of life of athletes. The pathogenesis of mild TBI has been studied, therapy and rehabilitation programs have been developed. At the same time, the features of sports TBI that significantly distinguish it from domestic, road or criminal injuries are not sufficiently taken into account: repeated frequent TBI, increased body and brain temperature, peripheral redistribution of blood flow and hypocapnia associated with physical exertion and significantly affecting cerebral blood flow. An athlete receives a TBI during the most vulnerable period for the brain. To a large extent, these features are associated with the high incidence of various kinds of neurological complications of sports TBI (cognitive disorders, memory impairment, sleep disorders, migraines, etc.). Special techniques that can prevent complications of sports TBI have not been developed. Brain injury is an independent cause of the development of cerebral hyperthermia, which significantly worsens the course and consequences of TBI. The well-known technology of craniocerebral hypothermia (CCG) allows to reduce physical general and cerebral hyperthermia, to increase the resistance of neurons of the cerebral cortex to hypoxia and trauma. However, this technology is used sporadically, which, apparently, is due to the lack of awareness of coaches and doctors of sports teams specializing in sports medicine and rehabilitation. The purpose of the review is to analyze the features of the action of selective hypothermia of the cerebral cortex, used to prevent complications of mild sports TBI.

Keywords: hyperthermia; sports; traumatic brain injury; neuroprotection mechanisms; rehabilitation.

For citation: Shevelev OA, Smolensky AV, Petrova MV, Yuriev MYu, Zhdanova MA, Mengistu EM, Kostenkova IZ. Mechanisms of low-temperature rehabilitation technologies. Sports traumatic brain injury. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2022;4(1):4–13. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab88833>

Received: 22.11.2021 **Accepted:** 19.01.2022 **Published:** 05.02.2022

врачом или тренером [2]. Понимая особенности спортивного травматизма, следует рассмотреть дефиницию «легкая черепно-мозговая травма» применительно к спортивной ЧМТ.

Легкая травма головного мозга — остро развившееся нарушение функции мозга вследствие тупого удара с внезапным ускорением, торможением или ротацией головы, при которых пациент находится в ясном сознании, или уровень бодрствования снижен до умеренного оглушения, при этом может отмечаться кратковременная потеря сознания (до 30 мин) и/или амнезия (до 24 ч) [3, 4]. У большинства пациентов восстановление после ЛЧМТ происходит в короткие сроки (в течение 1–2 нед), а у 5–20% пострадавших длительное время отмечаются симптомы постконтузионного синдрома (когнитивные, эмоциональные и поведенческие расстройства). Степень тяжести

ЧМТ чаще всего оценивается при помощи шкалы комы Глазго, а ЛЧМТ соответствует оценке 13–15 баллов в остром периоде после травмы. ЛЧМТ включает в себя сотрясение и ушиб мозга легкой степени.

При сотрясении мозга развиваются метаболические, ионные, нейротрансмиттерные нарушения и нейровоспаление. Изменения на компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии отсутствуют. При ушибе мозга легкой степени могут развиваться структурные изменения (мелкие геморрагии, локальный отек мозга), обнаруживаемые на КТ или при использовании соответствующих режимов МРТ. Последствиями ЛЧМТ могут быть инсульты, внутричерепные кровоизлияния, структурные изменения вещества головного мозга (вентрикуломегалия, расширение полости прозрачной перегородки и конвексимальных пространств). Повторные сотря-

сения головного мозга существенно повышают риск развития бокового амиотрофического склероза, паркинсонизма, деменции альцгеймеровского типа.

Большое значение в ухудшении прогноза течения травмы имеет синдром повторного повреждения, т. е. получение очередной ЛЧМТ после первого травмирующего воздействия, т. е. в период особой уязвимости мозга, который может длиться от нескольких минут до нескольких дней после травмы и характеризуется тем, что головной мозг в это время особенно восприимчив к изменениям внутричерепного давления, кровотока и гипоксии.

Методы индукции искусственной гипотермии ранее широко применялись только в терапии тяжелой ЧМТ [5]. В настоящее время при спортивной ЛЧМТ с неврологическими проявлениями обычно проводят симптоматическую фармакотерапию, а в качестве рекомендаций предлагают сокращение физических нагрузок в реабилитационном периоде. Арсенал реабилитационных технологий при ЛЧМТ оказывается ограниченным. В то же время известно, что понижение температуры головного мозга обеспечивает развитие выраженных эффектов нейропротекции: повышение устойчивости клеток мозга к ишемии, гипоксии, реперфузии и травме; ограничение глутаматопосредованных реакций эксайтотоксичности; торможение воспалительного ответа на повреждение и развитие отека, а также ограничение апоптотических и некробиотических каскадов [6–8]. Использовать этот колоссальный потенциал защиты мозга при ЛЧМТ кажется очень заманчивым.

Терапевтическая гипотермия, применяемая в целях церебропротекции при нарушениях мозгового кровообращения и травме, известна давно. Весьма полно изучены механизмы ее действия, включая срочные эффекты, развивающиеся в период гипотермии, и отсроченные — молекулярные механизмы, основанные на инициации сниженными температурами экспрессии генов раннего реагирования, кодирующих стресс-протекторные белки [9]. Накопление стресс-белков пролонгирует действие гипотермии, с чем связаны эффекты превентивного охлаждения, а повышение устойчивости клеток и тканей к действию повреждающих факторов обусловлено широким кругом цитопротекторных реакций, развивающихся при их участии.

К низкотемпературным технологиям церебропротекторной защиты относят различные методики гипотермии, которые применяются при сердечно-легочной реанимации и в остром периоде поражений головного мозга (инсульты, нейротравма). В клинике наиболее часто используют методику общей гипотермии путем охлаждения тела пациента

с помощью накожных аппликаторов (неинвазивная общая гипотермия) или охлаждения крови с помощью внутривенных катетеров (инвазивная гипотермия), добиваясь понижения температуры тела до 32–33°C [10]. Столь низкие температуры требуют тщательного соблюдения протокола и сопровождаются значительным числом побочных эффектов и осложнений. Более ограниченно применяют назофарингеальную гипотермию, суть которой составляет охлаждение слизистых оболочек носоглотки потоком легко испаряемого спрея или охлажденными баллонами [11, 12]. Очевидно, что эти подходы неприменимы в спортивной медицине.

Известна также методика краниocereбральной гипотермии (КЦГ), основанная на понижении температуры кожи головы в краниocereбральной области, применяемая в спортивной медицине при ЛЧМТ в сочетании с охлаждением шеи [13]. Возможно селективное применение КЦГ без охлаждения шеи, которая позитивно зарекомендовала себя в терапии острейшего периода ишемического инсульта и при ряде заболеваний, сопровождающихся церебральной и общей гипертермией (синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности, делириозный и абстинентный синдромы, пиретическая лихорадка) [14]. Селективная КЦГ не влияет на базальную температуру и другие показатели гомеостаза при длительности сеанса теплоотведения до 6 ч и является наилучшим кандидатом в лечении спортивных ЛЧМТ.

Следует отметить, что при рассмотрении различных методик терапевтической гипотермии, применяемых в целях церебропротекции, доминирует мнение, что понизить температуру головного мозга возможно только при охлаждении притекающей крови, т. е. только при индукции общей гипотермии или при КЦГ в сочетании с охлаждением шеи в области проекций сонных артерий. Однако имеются достаточные основания полагать, что селективное охлаждение краниocereбральной области кожи головы оказывается достаточным для понижения температуры поверхности мозга. Дискуссионность указанных вопросов подчеркивает целесообразность изучения особенностей КЦГ в качестве технологии, основанной на индукции гипотермии коры больших полушарий, способной предупредить развитие осложнений спортивных ЛЧМТ. В этой связи рассматриваются два основных вопроса:

- возможно ли понизить температуру головного мозга или его отделов при локальном краниocereбральном охлаждении, т. е. при использовании КЦГ;
- способна ли КЦГ оказать позитивное влияние при получении спортивной ЛЧМТ.

Температурный баланс головного мозга и краниocereбральная гипотермия

Для головного мозга характерна высочайшая метаболическая активность, сопровождаемая мощным тепловыделением (20% всей теплоты организма в покое), что требует для своего обеспечения не менее 20% всего утилизируемого организмом кислорода, 25% глюкозы и минутного объема кровообращения при массе головного мозга не более 2% [15].

Практически все процессы, протекающие в центральной нервной системе, чувствительны к температурным колебаниям: потенциал покоя и потенциал действия; скорость проведения возбуждения; эффективность синаптических взаимодействий; продукция и высвобождение сигнальных молекул и пр. [16, 17]. Температура внутренне влияет на эффективность и скорость метаболизма в мозге, а температурные флуктуации внутренне модулируют поведенческие и вегетативные реакции, влияют на когнитивные функции [18–20].

В условиях покоя и нормы головной мозг умеренно термогетерогенен, а уровень функциональной и температурной гетерогенности нарастает при возбуждении (эмоция, аффект) и различных патологических процессах (нарушения мозгового кровообращения, травма), сопровождаясь развитием фокальной церебральной гипертермии.

При прямом инвазивном измерении температуры в пищеводе, слуховом проходе, артериальной крови в аорте и венозной крови в луковице яремной вены у спортсменов было показано, что при физических нагрузках, вызывающих повышение температуры в пищеводе до 37,8°C, температура крови в аорте повышалась до 38°C, в яремной вене — до 38,5°C, тогда как тимпаническая температура не превышала 37,5°C. Повышение температуры оттекающей от головного мозга крови подчеркивает факт накопления церебральной теплоты при рабочей гипертермии [21].

Мозг человека имеет шарообразную форму, способствующую удержанию теплоты за счет эффективного соотношения площади поверхности к его массе, а удаление избытка теплоты оказывается ограниченным в связи с тем, что головной мозг заключен в жесткий костный «футляр» черепа, затрудняющий теплопередачу наружу.

Головной мозг имеет определенные пассивные пути отведения теплоты. Основной путь отведения избытка теплоты от головного мозга обеспечивается мощным притоком артериальной крови [22]. Оттекающая от поверхности кожи головы, лица, слизистых оболочек верхних дыхательных путей и носоглотки охлажденная во внешней среде венозная кровь со-

бирается в систему яремных венозных сосудов, тесно контактирующих с внутренней сонной артерией. В области контакта сосудов происходит перенос теплоты от горячего носителя к холодному. В результате теплообмена температура притекающей к мозгу крови оказывается на ~0,2°C ниже, чем в аорте, а оттекающей от мозга — на ~0,2°C выше, что достаточно для поддержания нормального церебрального теплового баланса в покое [23]. Однако при повышении температуры тела приток теплой крови ухудшает условия удаления избытка теплоты от мозга, и она начинает накапливаться. Снижение церебральной перфузии при отеке и повышении внутричерепного давления также ухудшает теплоотведение.

Еще один конвекционный механизм регуляции температуры мозга формируется за счет охлаждения коры больших полушарий венозной кровью, оттекающей от кожи головы по эмиссарным венам и достигающей венозных синусов твердой мозговой оболочки через перфорантные отверстия [23]. Этот очень короткий транзитный путь охлажденной во внешней среде венозной крови к коре больших полушарий кажется весьма эффективным, однако его вклад в поддержание термогомеостаза мозга недостаточно изучен. В то же время ясно, что чем холоднее кожа головы и оттекающая от нее венозная кровь, тем эффективней будет охлаждение коры больших полушарий.

Следует учитывать, что головной мозг — единственный орган, кровоснабжение которого осуществляется с поверхности, поэтому кора больших полушарий в норме и покое оказывается несколько холоднее базальных структур. Таким образом, физиологические механизмы и анатомическая обеспеченность поддержания теплового баланса мозга направлены в первую очередь на охлаждение коры больших полушарий. Малозначимо участвует в удалении избытка теплоты от мозга прямая теплопередача от поверхности мозга наружу через плоские кости черепа и мягкие ткани головы в связи с их низкой теплопроводностью.

Описанные пути отведения избытка церебральной теплоты позволяют понять механизмы индукции гипотермии при краниocereбральном охлаждении, что требует фактических доказательств.

При КЦГ температуру кожи головы можно понизить до 5–8°C. Оттекающая венозная кровь в этих условиях усиливает теплообмен между яремными сосудами и внутренними сонными артериями, и температура крови, притекающей к мозгу, понижается. Кровоток в коже головы при пониженных температурах полностью не блокируется вследствие начальной вазоконстрикции и через 15–20 мин вос-

становивается [24]. Оттекающая от кожи головы холодная кровь усиливает конвекционное теплоотведение и способствует понижению температуры коры мозга. При КЦГ формируется значительная (до 25–30°C) разность температур между поверхностью мозга и кожей головы, обеспечивая увеличение потока теплоты наружу путем теплопроводности.

Имеются расчетные и экспериментальные обоснования эффективности индуцируемой гипотермии мозга при краниocereбральном охлаждении. В частности, представлено аналитическое решение теплопередачи при целевой гипотермии головного мозга, подтвержденное экспериментами, где показано, что охлаждение кожи головы значительно влияет на температуру в поверхностной зоне головного мозга, обеспечивая ее понижение, не влияя на температуру базальных структур [25].

Характер распределения температуры в головном мозге человека исследовали с применением спектроскопии ядерного магнитного резонанса: выявлено, что при понижении температуры кожи головы формируется гипотермия коры головного мозга, однако температура подкорковых структур остается на уровне 37°C [26].

При моделировании процесса охлаждения мозга показано, что четырехчасовое охлаждение кожи головы при температуре около 10°C способно понизить температуру поверхностных областей головного мозга до 33,2°C на глубине до 25 мм [27].

Эти расчетные данные точно совпадают с моделью теплового баланса биологических тканей, приведенной в другом исследовании [28]. В экспериментах с имплантированными в мозг термодатчиками показано, что селективная церебральная гипотермия у обезьян воспроизводится при охлаждении кожи головы [29].

Очевидно, что результаты экспериментов и расчетные модели могут отличаться от реальных результатов применения КЦГ у человека. В целях контроля температуры мозга возможно использование неинвазивной сверхвысокочастотной (СВЧ) радиотермометрии (микроволновая радиотермометрия).

Измерения мощности собственного электромагнитного излучения тканей человека, зарегистрированные в микроволновом диапазоне, позволяют расчетным путем определить температуру коры мозга на глубине 4–6 см от поверхности кожи [30].

При использовании СВЧ-радиотермометрии было показано, что 30–45 мин индукции КЦГ у здоровых лиц обеспечивает понижение температуры по всей поверхности мозга на 1,5–2°C. Удлинение периода охлаждения до 4 ч позволяло снизить усредненную температуру коры мозга на 2,5–4°C. Через

20–25 мин после прекращения охлаждения значения температуры мозга достигали исходных. Базальная температура при такой длительности охлаждения значимо не менялась, как и артериальное давление и частота сердечных сокращений.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что КЦГ может быть использована для понижения температуры по крайней мере коры больших полушарий. В этой связи данную технологию целесообразно рассматривать как селективную гипотермию коры мозга (СГКМ).

Особенности спортивной легкой черепно-мозговой травмы и применение селективной гипотермии коры мозга

Повышение температуры при перегревании в связи с физическими нагрузками способно привести к значительным расстройствам мозгового кровообращения, способствует развитию отека мозга, повышению внутричерепного давления, нарушениям межнейронных отношений, снижению уровня сознания и когнитивным нарушениям [31].

Гипервентиляция и снижение парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови (PCO₂) сопровождается уменьшением церебральной перфузии в связи с закономерными реакциями ауторегуляции мозгового кровотока. Кроме того, развивается периферическое перераспределение кровотока в пользу рабочей мускулатуры и кожи для повышения теплоотдачи при потении; нарастают дегидратация и гиповолемия. В совокупности эти явления приводят к значительному снижению церебральной перфузии и оксигенации, формируя своеобразный синдром «обкрадывания» головного мозга, который в это период становится особенно уязвимым для травматического повреждения [32].

Повышение температуры головного мозга на фоне сниженной перфузии и оксигенации, по-видимому, лежит в основе центральных механизмов утомления, нарушении скоростных, силовых и координационных функций, что также способствует риску получения спортивных ЧМТ [33].

Развитие церебральной гипертермии формирует каскад реакций, свойственных повреждению нейронов при ишемии, гипоксии, реперфузии и нейротравме: увеличивается высвобождение глутамата, накапливаются провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6), нарастают свободнорадикальные процессы [34]. Церебральная гипертермия формирует порочные круги повреждения нейронов даже в тех случаях, когда первичное повреждение мозга отсутствует, а при его наличии — усугубляет патологический процесс.

Для спортивных ЧМТ, особенно в единоборствах, характерно получение повторных травм в короткие промежутки времени.

Таким образом, специфичными чертами спортивной ЧМТ являются повторные частые ЧМТ, высокая температура тела и головного мозга и снижение церебральной перфузии. Посттравматические изменения формируются в условиях высокого напряжения кардиоваскулярной системы. Своевременная объективная оценка ЛЧМТ весьма часто затруднена стертостью симптоматики и антиагравационным поведением спортсменов, стремящихся скрыть симптомы травмы и продолжить участие в тренировочных и соревновательных циклах, что может стать причиной недооценки тяжести травмы. После спортивных ЛЧМТ, в частности полученных боксерами в спарринге и не сопровождающихся формированием неврологических симптомов, развивается фокальная гипертермия мозга с очагами повышения температуры до 38–40°C [35]. Локализация очагов индивидуальна и часто проявляется в определенной проекции коры мозга, что свидетельствует о формировании слабого места, которое может стать со временем основой структурных нарушений головного мозга (лат. *lokus minoris resistentia*). Измерение температуры коры мозга с применением

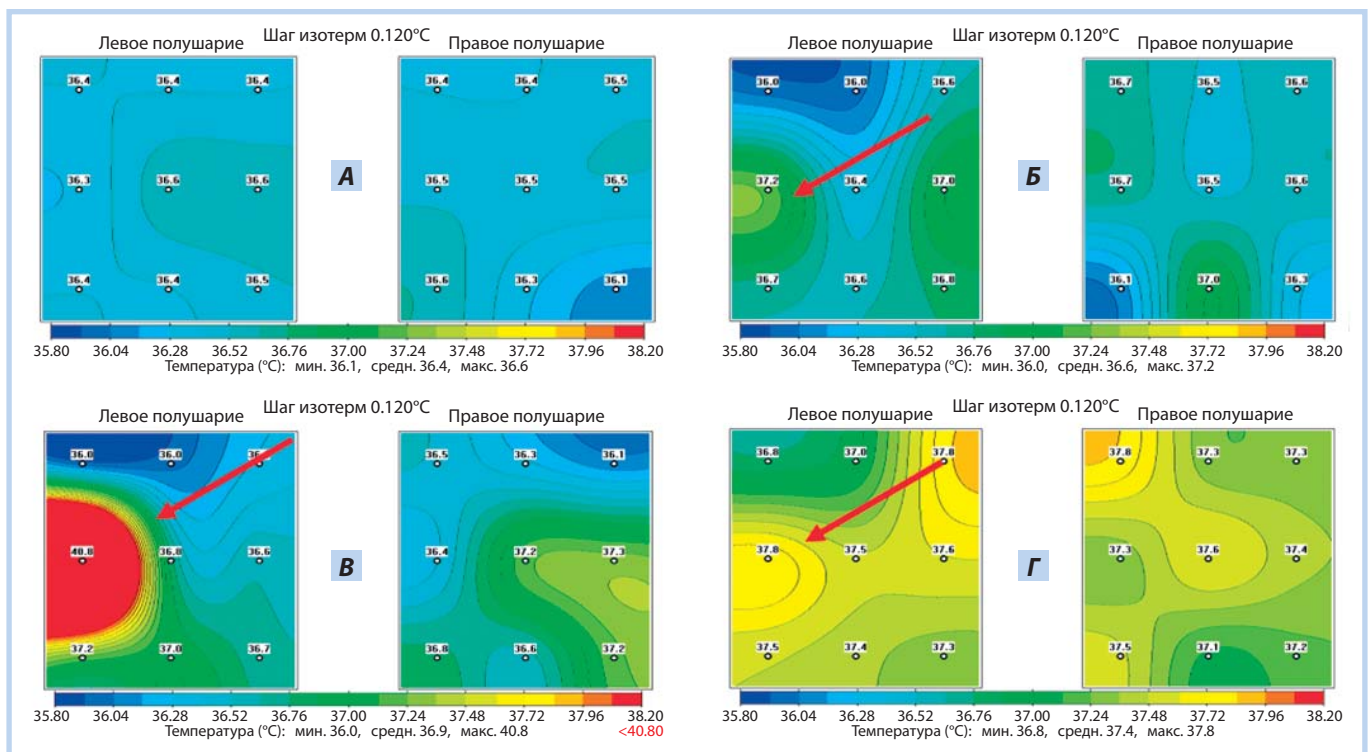
СВЧ-радиотермометрии в 9 симметричных областях левого и правого полушария позволяет построить термокарту, демонстрирующую распределение температуры до и после ЛЧМТ (рис. 1).

Учитывая нейропротекторный потенциал гипотермии, патогенетическую роль церебральной гипертермии и доказанную возможность достижения СГКМ при краниocereбральном охлаждении, представляется целесообразным привести результаты практического применения гипотермии при физических нагрузках и ЛЧМТ [37–40].

У спортсменов циклических видов спорта проводили регистрацию аксиальной температуры и температуры коры больших полушарий методом СВЧ-радиотермометрии. Спортсмены выполняли тест на физическую работоспособность при пульсе 170 уд./мин (PWC-170). Измерения показали, что аксиальная температура после теста повысилась с 36,21±0,07 до 37,67±0,06°C, а температура мозга — с 36,58±0,07 до 38,17±0,08°C, т.е. выше температуры тела.

С интервалом в сутки у этих же спортсменов проводили повторное исследование, а проведению нагрузочного теста предшествовал 60-минутный сеанс КЦГ. Спустя 20–30 мин (период спонтанного согревания мозга) после сеанса гипотермии спортсменам предлагали выполнить тест PWC-170:

Рис. 1. Температура левого и правого полушария коры головного мозга у спортсмена-боксера: А — перед тренировкой; Б — после 20-минутной разогревающей тренировки; В — после спарринга; Г — через час после спарринга (по [36])



Примечание. Стрелкой отмечена область гипертермии, типичная для данного спортсмена.

после нагрузки аксиальная температура повысилась до $37,23 \pm 0,03^\circ\text{C}$, мозга — до $37,60 \pm 0,07^\circ\text{C}$.

Приведенные данные демонстрируют, что превентивный сеанс КЦГ позволил понизить выраженность общей и церебральной гипотермии, обусловленной тестовой нагрузкой. Кроме того, сеанс КЦГ, предшествующий проведению теста PWC-170, обеспечил достоверное увеличение максимального потребления кислорода на 9,5%, мощности выполняемой работы на аэробном пороге на 13,5%, а на анаэробном пороге — на 5,6% по сравнению с результатами, полученными при проведении теста без превентивного сеанса гипотермии.

Факты того, что превентивная гипотермия мозга позволяет уменьшить степень развития физической общей и церебральной гипертермии, а также повысить аэробную и анаэробную производительность, оказываются чрезвычайно важными в плане оптимизации подготовки и в восстановительном периоде спортсменов.

Введение в программы подготовки спортсменов однократных сеансов и курсового применения КЦГ позволит уменьшить риски, связанные с рабочей гипертермией и перегреванием, улучшить спортивные показатели, а также защитить головной мозг спортсменов от развития негативных последствий случайных и «планируемых» (единоборства) спортивных ЧМТ разной степени тяжести. В частности, после спаррингов, в которых были зарегистрированы пропущенные удары в голову, температура мозга спортсменов в очаге гипертермии достигала $38,1 \pm 0,13^\circ\text{C}$, а после сеанса КЦГ — $35,8 \pm 0,25^\circ\text{C}$. Данные факты весьма примечательны, поскольку демонстрируют возможность купирования очаговой гипертермии, что является основой предупреждения осложнений спортивной ЧМТ.

Пример температурной карты мозга спортсмена приведен на рис. 2.

Существенно, что именно в спорте при планировании тренировочных и соревновательных циклов

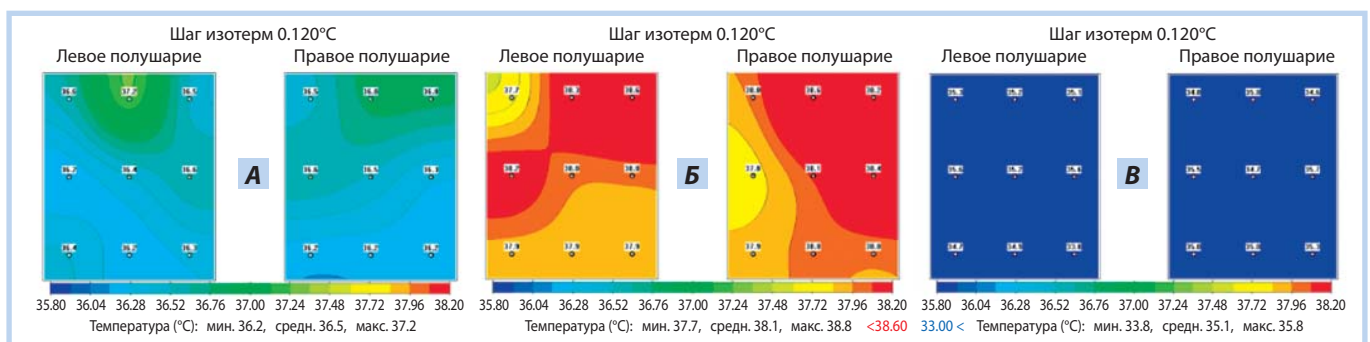
возможно максимально приблизить время проведения КЦГ к моменту получения травмы, что принципиально важно: чем раньше начата процедура гипотермии, тем лучше клинические эффекты ее применения.

Результаты исследований, приведенные выше, получены с использованием аппарата терапевтической гипотермии «АТГ-01» (производство группы компаний «Калашников», Россия). Методически процедура легко воспроизводима и безопасна: на голову пациента надевают гипотермический шлем, контролируют равномерность и плотность прилегания внутренней поверхности шлема к поверхности головы; поверх гипотермического шлема надевают термоизолирующий шлем, уменьшающий потери холода во внешнюю среду. Охлаждение гипотермического шлема позволяет понизить температуру кожи головы до $5-7^\circ\text{C}$ и поддерживать ее на данном уровне в течение всей процедуры. Длительность процедуры определяется тяжестью травмы и клиническими задачами (острый период, превентивная гипотермия, реабилитация).

Заключение

Клинический опыт применения краниocereбрального охлаждения у пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга (инсульты, нейротравма, СПГА) позволяет экстраполировать целесообразность применения данной технологии при спортивной ЛЧМТ. Получение спортивной травмы в большой степени прогнозируемо для определенных видов спорта, в первую очередь для контактных единоборств, что позволяет сократить период от момента травматизации до начала оказания помощи, включающей процедуру СГКМ. Это важно, так как эффективность гипотермической нейропротекции тем выше, чем раньше начато охлаждение. СГКМ позволяет уменьшить выраженность церебральной гипертермии после физических нагрузок и купировать очаги повышенной температуры, манифести-

Рис. 2. Температурные карты больших полушарий спортсмена-боксера: А — перед спаррингом; Б — после спарринга (3 раунда по 3 мин); В — через 60 мин после селективной гипотермии коры мозга, проведенной сразу после спарринга (по [36])



рующие получение травмы мозга. Существенно, что селективная гипотермия способна повлиять на процессы восстановления спортсменов и оказать положительное влияние на уровень работоспособности. Также представляется целесообразным применение СВЧ-радиотермометрии мозга для диагностики факта получения травмы и определения достаточности реабилитационных мероприятий.

Для более полной оценки позитивных эффектов SGKМ при ЛЧМТ с учетом длительности занятий травмоопасными видами спорта, ретроспективной оценки влияния на частоту встречаемости структурных изменений головного мозга и неврологических последствий требуется проведение специальных исследований. Тем не менее, учитывая потенциальные риски последствий травмы мозга, простоту и безопасность процедур гипотермии, а также имеющийся опыт клинического применения данной технологии, целесообразно рекомендовать ее к более широкому применению в спортивной медицине и реабилитации.

Дополнительная информация

Источник финансирования

Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Список литературы / References

1. Theadom A, Mahon S, Hume P, et al. Incidence of sports-related traumatic brain injury of all severities: a systematic review. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):192–199. doi: 10.1159/000505424
2. Brazinova A, Rehorcikova V, Taylor MS, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in europe: a living systematic review. *Neurotrauma*. 2021;38(10):1411–1440. doi: 10.1089/neu.2015.4126
3. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д. Легкая черепно-мозговая травма: клинические рекомендации. Москва: Ассоциации нейрохирургов России, 2016. 23 с. [Potapov AA, Lichterman LB, Kravchuk AD. Mild traumatic brain injury: clinical recommendations. Moscow: Association of Neurosurgeons of Russia; 2016. 23 p. (In Russ).]
4. Ассоциация нейрохирургов России. Сотрясение головного мозга. Клинические рекомендации (Утв. МЗ РФ, пересмотр 2021 г.). [Association of Neurosurgeons of Russia. Concussion of the brain. Clinical recommendations (Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, revision 2021). (In Russ).] <https://ruans.org/Text/Guidelines/concussion-2021.pdf>. Дата обращения: 15.12.2021.
5. Угрюмов В.М. Тяжелая закрытая травма черепа и головного мозга. Ленинград: Медицина, 1974. 318 с. [Ugryumov VM. Severe closed injury of the skull and brain. Leningrad: Medicine; 1974. 318 p. (In Russ).]
6. Sun YJ, Zhang ZY, Fan B, Li GY. Neuroprotection by therapeutic hypothermia. *Front Neurosci*. 2019;13:586. doi: 10.3389/fnins.2019.00586
7. Dietrich WD, Bramlett HM. Therapeutic hypothermia and targeted temperature management for traumatic brain injury: Experimental and clinical experience. *Brain Circ*. 2017;3(4):186–198. doi: 10.4103/bc.bc_28_17
8. Lee JH, Zhang J, Yu SP. Neuroprotective mechanisms and translational potential of therapeutic hypothermia in the treatment of ischemic stroke. *Neural Regen Res*. 2017;12(3):341–350. doi: 10.4103/1673-5374.202915
9. Jackson TC, Kochanek PM. A new vision for therapeutic hypothermia in the era of targeted temperature management: a speculative synthesis. *Ther Hypotherm Temp Manag*. 2019;9(1):13–47. doi: 10.1089/ther.2019.0001

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов

О. А. Шевелев, А. В. Смоленский, М. Ю. Юрьев, М. А. Жданова, Э. М. Менгисту, И. З. Костенкова — анализ данных, написание статьи; М. В. Петрова — кураторство работы, рецензирование и одобрение статьи для публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution

О. А. Shevelev, A. V. Smolensky, M. Yu. Yuriev, M. A. Zhdanova, E. M. Mengistu, I. Z. Kostenkova — data analysis, writing an article; M. V. Petrova — curating the work, reviewing and approving the article for publication. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

10. Vaity C, Al-Subaie N, Cecconi M. Cooling techniques for targeted temperature management post-cardiac arrest. *Crit Care*. 2015;19(1):103. doi: 10.1186/s13054-015-0804-1
11. Hine K, Hosono S, Kawabata K, et al. Nasopharynx is well-suited for core temperature measurement during hypothermia therapy. *Pediatr Int*. 2017;59(1):29–33. doi: 10.1111/ped.13046
12. Ibragimov NK. Craniocerebral hypothermia + nasopharyngeal cooling: effects on cerebral blood flow, intracranial pressure, cerebral perfusion pressure in patients with craniocerebral trauma. *Cen Asian J Med*. 2018;4:47–56.
13. Gard A, Tegner Y, Bakhsheshi MF, Marklund N. Selective head-neck cooling after concussion shortens return-to-play in ice hockey players. *Concussionvol*. 2021; 6(2):CNC90. doi: 10.2217/cnc-2021-0002
14. Шевелев О.А., Саидов Ш.Х., Петрова М.В., и др. Краниocereбральная гипотермия как метод терапии нарушений температурного баланса головного мозга у пациентов в посткоматозном периоде // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020. Т. 2, № 1. С. 11–19. [Shevelev OA, Saidov SK, Petrova MV, et al. Craniocerebral hypothermia as a method of therapy of disorders of the temperature balance of the brain in patients in the postcomatous period. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2020;2(1):11–19. (In Russ).] doi: 10.17816/rehab20411
15. Mrozek S, Vardon F, Geeraerts T. Brain temperature: physiology and pathophysiology after brain injury. *Anesthesiol Res Pract*. 2012;2012:989487. doi: 10.1155/2012/989487
16. Guatteo E, Chung KK, Bowala TK. Temperature sensitivity of dopaminergic neurons of the substantia nigra pars compacta: involvement of transient receptor potential channels. *Neurophysiol*. 2005;94(5):3069–3080. doi: 10.1152/jn.00066.2005
17. Fohlmeister JF, Cohen ED, Newman EA. Mechanisms and distribution of ion channels in retinal ganglion cells: using temperature as an independent variable. *Neurophysiol*. 2010;103(3):1357–1374. doi: 10.1152/jn.00123.2009
18. Yu Y, Hill AP, McCormick DA. Warm body temperature facilitates energy efficient cortical action potentials. *PLoS Comput Biol*. 2012;8(4):e1002456. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002456
19. Graig AD, Chen K, Bandy D, Reiman EM. Thermosensory activation of insular cortex. *Nat Neurosci*. 2000;3(2):184–190. doi: 10.1038/72131
20. Kiyatkin EA. Brain temperature homeostasis: physiological fluctuations and pathological shifts. *Front Biosci*. 2010;15:73–92. doi: 10.2741/3608
21. Nybo L. Brain temperature and exercise performance. *Exp Physiol*. 2012;97(3):333–339. doi: 10.1113/expphysiol.2011.062273
22. Hayward JN, Baker MA. Role of cerebral arterial blood in the regulation of brain temperature in the monkey. *Am J Physiol*. 1968;215(2):389–403. doi: 10.1152/ajplegacy.1968.215.2.389
23. Cabanac M, Brinnet H. Blood flow in the emissary veins of the human head during hyperthermia. *Eur J Applied Physiol Occupat Physiol*. 1985;54(2):172–176. doi: 10.1007/BF02335925
24. Janssen FE, Van Leeuwen GM, Van Steenhoven AA. Modelling of temperature and perfusion during scalp cooling. *Phys Med Biol*. 2005;50(17):4065–4073. doi: 10.1088/0031-9155/50/17/010
25. Ma W, Liu W, Li M. Analytical heat transfer model for targeted brain hypothermia. *Int J Thermal Sci*. 2016;100:66–74. doi: 10.1016/j.ijthermalsci.2015.09.014
26. Uyğun U, Küçüka S, Çolpan CO. 3B modeling and temperature distribution of human brain. 20th National Biomedical Engineering Meeting. 2016. doi: 10.1109/BIYOMUT.2016.7849378
27. Веснин С.Г. Седанкин М.К. Разработка серии антенно-аппликаторов для неинвазивного измерения температуры тканей организма человека при различных патологиях // Вестник МГТУ им Н.Э. Баумана. 2012. № 11. С. 43–61. [Vesnin SG, Sedankin MK. Development of a series of antenna applicators for non-invasive measurement of the temperature of human body tissues in various pathologies. *Bulletin Bauman Moscow State Tech Univer*. 2012;(11):43–61. (In Russ).]
28. Поляков М.В., Хоперсков А.В. Математическое моделирование пространственного распределения радиационного поля в биоткани: определение яркостной температуры для диагностики // Вестник Волгоградского гос. ун-та. 2016. № 5. С. 73–84. [Polyakov MV, Khoperskov AV. Mathematical modeling of the spatial distribution of the radiation field in biological tissue: determination of the brightness temperature for diagnostics. *Herald Volgogr State Univer*. 2016;(5):73–84. (In Russ).] doi: 10.15688/jvolsu1.2016.5.7
29. Maloney SK, Mitchell D, Mitchell G, Fuller A. Absence of selective brain cooling in unrestrained baboons exposed to heat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292(5):2059–2067. doi: 10.1152/ajpregu.00809.2006
30. Шевелев О.А., Бутров А.В., Чебоксаров Д.В., и др. Патогенетическая роль церебральной гипертермии при поражениях головного мозга // Клиническая медицина. 2017. Т. 95, № 4. С. 302–309. [Shevelev OA, Butrov AV, Cheboksary DV, et al. Pathogenetic role of cerebral hyperthermia in brain lesions. *Clin Med*. 2017;95(4):302–309. (In Russ).] doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-4-302-309
31. Sharma HS. Hyperthermia induced brain oedema: Current status and future Perspectives. *Indian J Med Res*. 2006;123(5):629–652.
32. Bain AR, Morrison SA, Ainslie PN. Cerebral oxygenation and hyperthermia. *Front Physiol*. 2014;5:92. doi: 10.3389/fphys.2014.00092
33. Nybo L, Nielsen B. Middle cerebral artery blood flow velocity is reduced with hyperthermia during prolonged exercise in humans. *Physiol*. 2001;534(Pt 1):279–286. doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.t01-1-00279.x
34. Campos F, Pérez-Mato M, Agulla J, et al. Glutamate excitotoxicity is the key molecular mechanism which is influenced by body temperature during the acute phase of brain stroke. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e44191. doi: 10.1371/journal.pone.0044191

35. Конов А.В., Шевелев О.А., Смоленский А.В., и др. Использование локальной терапевтической краниоцеребральной гипотермии для профилактики осложнений легкой черепно-мозговой травмы в спорте // *Терапевт.* 2015. № 11. С. 21–28. [Konov AV, Shevelev OA, Smolensky AV, et al. The use of local therapeutic craniocerebral hypothermia for the prevention of complications of mild traumatic brain injury in sports. *Therapist.* 2015;(11):21–28. (In Russ).]
36. Шевелев О.А., Гречко А.В., Петрова М.В. Терапевтическая гипотермия. Москва, 2020. 265 с. [Shevelev OA, Grechko AV, Petrova MV. Therapeutic hypothermia. Moscow; 2020. 265 p. (In Russ).]
37. Смоленский А.В., Шевелев О.А. Подходы к профилактике мягких черепно-мозговых травм в баскетболе // III Международная научно-практическая конференция «Интеграционные процессы науки и практики», 25 ноября: сборник статей. Москва, 2020. [Smolensky AV, Shevelev OA. Approaches to the prevention of mild traumatic brain injuries in basketball. Collection of articles based on the materials of the III International Scientific and Practical Conference «Integration processes of Science and practice», November 25. Moscow; 2020. (In Russ).]
38. Шевелев О.А., Смоленский А.В., Тарасов А.В., и др. Температурный баланс коры головного мозга у спортсменов-боксеров во время тренировок и соревнований // *Спортивно-педагогическое образование.* 2020. № 4. С. 59–63. [Shevelev OA, Smolensky AV, Tarasov AV, et al. Temperature balance of the cerebral cortex in athletes boxers during training and competitions. *Sports Pedagogic Education.* 2020;(4):59–63 (In Russ).]
39. Смоленский А.В., Шевелев О.А., Тарасов А.В., и др. Оптимизация постнагрузочного восстановления и подходы к профилактике осложнений легкой черепно-мозговой травмы в боксе // Альманах «Спорт». 2020. С. 32–34. [Smolensky AV, Shevelev OA, Tarasov AV, et al. Optimization of post-exercise recovery and approaches to the prevention of complications of mild traumatic brain injury in boxing. *Almanac "Sport"*. 2020. P. 32–34. (In Russ).]
40. Смоленский А.В., Шевелев О.А., Тарасов А.В., и др. Оптимизация постнагрузочного восстановления в боксе. Теория и методика ударных видов спорта спортивных единоборств // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием: сборник статей. Москва, 2021. [Smolensky AV, Shevelev OA, Tarasov AV, et al. Optimization of post-loading recovery in boxing. Theory and methodology of impact sports of martial arts. Collection of articles based on the materials of the «All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation». Moscow; 2021. (In Russ).]

Информация об авторах

Шевелев Олег Алексеевич, д.м.н., профессор [Oleg A. Shevelev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor]; адрес: Россия, 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2 [address: 25-2, Petrovka street, Moscow, 107031, Russia]; e-mail: shevelev_o@mail.ru; eLibrary SPIN: 9845-2960
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6204-1110>

Смоленский Андрей Вадимович, д.м.н. [Andrey V. Smolensky, MD, Dr. Sci. (Med.)]; e-mail: smolensky52@mail.ru; eLibrary SPIN: 4514-3020
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5663-9936>

Петрова Марина Владимировна, д.м.н. [Marina V. Petrova, MD, Dr. Sci. (Med.)]; e-mail: mpetrova@fnkrr.ru; eLibrary SPIN: 9132-4190
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>

Юрьев Михаил Юрьевич, к.м.н. [Mikhail Yu. Yuriev, MD, Cand. Sci. (Med.)]; e-mail: myurev@fnkrr.ru; eLibrary SPIN: 9437-0360

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0284-8913>

Жданова Мария Александровна [Maria A. Zhdanova]; e-mail: mchubarova@fnkrr.ru; eLibrary SPIN: 4406-7802

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6550-4777>

Менгисту Эльяс Месфин [Elias M. Mengistu]; e-mail: drmengistu@mail.ru; eLibrary SPIN: 1387-7508

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6928-2320>

Костенкова Инна Зеликовна [Inna Z. Kostenkova]; e-mail: kostenkovaie@mail.ru

<https://doi.org/10.36425/rehab104997>

Факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19

С.Г. Щербак^{1,2}, Т.А. Камилова¹, А.С. Голота¹, Д.А. Вологжанин^{1,2}

¹ Городская больница № 40 Курортного административного района, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

С момента своего первого обнаружения коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19), вызванная инфекцией коронавируса SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), быстро распространилась по всему миру. Хотя коронавирус SARS-CoV-2 поражает в первую очередь дыхательную систему, сердечно-сосудистые, неврологические и почечные осложнения повышают риск смерти от этого заболевания. К настоящему времени клинический опыт показал существенную неоднородность траектории заражения SARS-CoV-2 — от бессимптомных до легкой, средней и тяжелой форм заболевания с низкой выживаемостью. Точный прогноз смертности от COVID-19 и выявление факторов, способствующих этому, позволит разработать целевые стратегии для пациентов с высоким риском смерти. Мы стремились определить клинические и лабораторные особенности, которые больше всего влияют на этот прогноз. Лучшее понимание факторов прогнозирования COVID-19 имеет решающее значение для выявления лиц с повышенным риском смертности и принятия клинических решений для снижения риска смерти. К основным факторам риска тяжелого течения COVID-19, развития осложнений и смерти относятся пожилой возраст, сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые, хронические заболевания легких, сахарный диабет и гипертензия), температура тела $\geq 37,8^\circ\text{C}$, сатурация $< 92\%$, количественное и функциональное истощение врожденного иммунитета, двусторонние легочные инфильтраты, повышенные уровни лабораторных показателей системного воспаления, дыхательной, сердечной, почечной и/или печеночной недостаточности. Надлежащая оценка прогностических факторов и тщательный мониторинг для обеспечения необходимых вмешательств в подходящее время у пациентов с высоким риском могут снизить уровень летальности от COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; коронавирус; SARS-CoV-2; прогноз смертности от COVID-19; факторы риска клинического ухудшения, тяжелого течения и смерти от COVID-19; сопутствующие заболевания; иммунитет при COVID-19.

Для цитирования: Щербак С.Г., Камилова Т.А., Голота А.С., Вологжанин Д.А. Факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2022;4(1):14–36. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab104997>

Поступила: 16.02.2022 **Принята:** 16.03.2022 **Опубликована:** 26.03.2022

Список сокращений

АЛТ — аланинаминотрансфераза
 АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
 АСТ — аспартатаминотрансфераза
 ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
 ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
 ДК — дендритные клетки
 ИВЛ — искусственная вентиляция легких
 КТ — компьютерная томография
 ЛДГ — лактатдегидрогеназа
 ОИТ — отделение интенсивной терапии
 ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром

СРБ — С-реактивный белок
 ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание
 ЦТЛ — цитотоксические Т-лимфоциты
 ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) — ангиотензинпревращающий фермент 2
 cTnI/cTnT (cardiac troponin I/cardiac troponin T) — сердечные тропонины
 HLA (human leucocyte antigens) — лейкоцитарные антигены человека (антигены тканевой совместимости)
 NK (natural killer) — естественные клетки-киллеры
 NLR (neutrophil to lymphocyte ratio) — соотношение нейтрофилов к лимфоцитам
 OR (odds ratio) — отношение рисков

Risk factors of the severe course and fatal outcome in COVID-19

S.G. Sherbak^{1,2}, T.A. Kamilova¹, A.S. Golota¹, D.A. Vologzhanin^{1,2}

¹ Saint Petersburg City Hospital No 40, Saint Petersburg, Russian Federation

² Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

Since its first detection, coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by coronavirus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) infection has spread rapidly around the world. Although coronavirus SARS-CoV-2 primarily targets the respiratory system, complications in other organ systems (cardiovascular, neurological, and renal) can also contribute to death from the disease. Clinical experience thus far has shown substantial heterogeneity in the trajectory of SARS-CoV-2 infection, spanning from asymptomatic to mild, moderate, and severe disease forms with low survival rates. Accurate prediction of COVID-19 mortality and the identification of contributing factors would allow for targeted strategies in patients with the high risk of death. We aimed to identify clinical and laboratory features that contributed the most to this prediction. An improved understanding of predictive factors for COVID-19 is crucial for identify those with higher risk of mortality and for clinical decision making to reduce the risk of death. The main risk factors for the severe course of COVID-19, the development of complications and death include old age, concomitant diseases (cardiovascular diseases, chronic lung diseases, diabetes mellitus and hypertension), body temperature $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$, oxygen saturation $< 92\%$, quantitative and functional depletion of innate immunity, bilateral pulmonary infiltrates, increased levels of laboratory parameters of systemic inflammation, respiratory, cardiac, renal and/or hepatic failure. Proper assessment of prognostic factors and careful monitoring to ensure the necessary interventions at the appropriate time in high-risk patients can reduce the fatality rate from COVID-19.

Keywords: COVID-19; coronavirus; SARS-CoV-2; prediction of COVID-19 mortality; risk factors for clinical deterioration; severe course and death from COVID-19; concomitant diseases; immunity in COVID-19.

For citation: Sherbak SG, Kamilova TA, Golota AS, Vologzhanin DA. Risk factors of the severe course and fatal outcome in COVID-19. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2022;4(1):14–36. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab104997>

Received: 16.02.2022 **Accepted:** 16.03.2022 **Published:** 26.03.2022

Введение

Новый бета-коронавирус из семейства Coronaviridae рода Betacoronavirus отряда Nidovirales идентифицирован как возбудитель тяжелого острого респираторного заболевания. 11 февраля 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила новой коронавирусной инфекции официальное название COVID-19 (COroNaVIrus Disease 2019), а Международный комитет по таксономии вирусов (International Committee of Taxonomy of Viruses, ICTV) присвоил официальное название возбудителю этой инфекции — SARSCoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) [1]. Это третье заболевание человека, вызываемое коронавирусом, после тяжелого острого респираторного синдрома (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS), известного как атипичная пневмония, и ближневосточного респираторного синдрома (Middle-East respiratory syndrome, MERS). 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила распространение коронавируса SARS-COV-2, вызывающего болезнь COVID-19, глобальной пандемией.

Клинические проявления

COVID-19 характеризуется широким спектром клинических проявлений — от бессимптомного до быстрого прогрессирования в дыхательную недостаточность. В начале пандемии стало ясно, что пожилой возраст, мужской пол и некоторые сопутствующие заболевания являются основными факторами риска. Они, однако, не в полной мере объясняют, почему у одних инфицированных коронавирусом SARS-COV-2 симптомы слабые или их нет вообще, в то время как другие болеют тяжело. Крайне тяжелое течение заболевания у пациентов, госпитализированных с COVID-19, ассоциировано прежде всего с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и потребностью в инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), дисфункцией внелегочных органов и значительной внутрибольничной смертностью [2]. Наиболее распространенными симптомами с начала заболевания были повышение температуры (~90%), кашель (60–77%), одышка (30–74%) и утомляемость (40–50%). Частота одышки в смертельных случаях достоверно выше,

чем в нефатальных [3–7]. В фатальных случаях резко возрастает частота наиболее распространенных осложнений, ассоциированных со смертью: вторичной инфекции (90 против 40%), ОРДС (40–90 против 4%), септического шока (45 против 0%), острой почечной недостаточности (10–20%), острой сердечной недостаточности (20 против 2%) и диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС; >20 против 0%) [3, 4]. Респираторные симптомы (дыхательная недостаточность и низкая сатурация) в момент госпитализации — самый прогностически сильный предиктор крайне тяжелого течения заболевания и смерти пациентов при COVID-19 [5, 7]. Пациенты с одышкой с большей вероятностью перешли в критическое состояние и/или умерли, но пациенты с лихорадкой прогрессировали к выздоровлению лучше, чем пациенты без лихорадки. Отсутствие лихорадки у пациента является признаком низкого иммунитета, поэтому необходимо быть готовыми к дальнейшему ухудшению его состояния [8]. Симптом «матового стекла» (80,0%) и двусторонняя пневмония (73,2%) были наиболее часто обнаруживаемыми данными компьютерной томографии (КТ) легких у больных в тяжелом состоянии. Общая распространенность тяжелых случаев и смерти составила 25,6% (17,4–34,9) и 3,6% (1,1–7,2) соответственно [4].

Тяжелое состояние больного определяется как наличие одного из следующих критериев: затрудненное дыхание, частота дыхания ≥ 30 уд/мин; сатурация $\leq 93\%$ в покое; PaO_2 (напряжение кислорода в артериальной крови)/ FiO_2 (концентрация O_2 во вдыхаемом воздухе) ≤ 300 мм рт.ст. Крайне тяжелое состояние определяется как наличие одного из следующих критериев: дыхательная недостаточность, потребность в ИВЛ; шок; полиорганная недостаточность, необходимость интенсивной терапии [9].

По сравнению с выжившими умершие пациенты были старше (64,6 против 51,9 года), с большей вероятностью развития ОРДС (81 против 45%), им чаще требовалась инвазивная или неинвазивная ИВЛ (94 против 35%). У большинства пациентов имелись нарушения функций органов, в том числе острое повреждение почек (29%), сердца (23%), печени (29%) [10].

Летальность при COVID-19 варьирует от 3,14% [3], что близко к представленной в отчете ВОЗ от 8 марта 2020 г. (3,39%) [11], до 11,5% у пациентов с тяжелой пневмонией [12]. Хотя в среднем она ниже, чем во время эпидемии SARS-CoV-1 2003 года (10%) и MERS-CoV 2012 года (36%), трансмиссивность SARS-CoV-2 намного выше. S-белок SARS-CoV-2 приобрел мутации, которые увеличивают его сред-

ство к человеческому ангиотензинпревращающему рецептору ACE2 (angiotensin-converting enzyme), посредством которого коронавирус проникает в клетку, в 10–12 раз по сравнению с S-белком шипа SARS-CoV-1, что делает его очень заразным [3, 13].

ACE2 экспрессируется на клеточных мембранах эндотелия, тканей сердца, артерий, полости рта и языка, легких, почек, мужских яичек, женских яичников, желчного пузыря, желудка, поджелудочной железы, толстого и тонкого кишечника, поэтому инфекция SARS-CoV-2 может вызывать полиорганное повреждение у пациентов с COVID-19 [14, 15].

У 76% (318/417) пациентов с COVID-19 были аномальные результаты печеночных тестов, у 21,5% — повреждения печени уже к моменту госпитализации. Аномальность печеночных тестов стала более выраженной в течение двух недель пребывания в больнице: уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина и гамма-глутамилтрансферазы более чем в 3 раза превысили верхний предел нормы. Пациенты с аномальными печеночными тестами при поступлении в больницу имели более высокие шансы прогрессирования заболевания до тяжелого (OR 2,7–4,4). Аномальные результаты печеночных тестов могут быть использованы в качестве предиктора тяжести заболевания [16]. У пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2 осложнения развиваются чаще, чем у остальных: ОРДС (OR 29,09), шок (OR 40,47) и острое повреждение почек (OR 5,62). У пациентов этой категории наблюдалось более выраженное нарушение функции печени и повреждение миокарда. Постоянное отслеживание лабораторных результатов имеет решающее значение для выявления тех пациентов, которые могут прогрессировать до тяжелого состояния [7].

Существует положительная линейная корреляция между уровнями биомаркеров повреждения сердца (сердечных тропонинов) и системного воспаления (С-реактивного белка, СРБ) в плазме крови у пациентов с COVID-19. Пациенты с сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) в анамнезе подвержены повышенной внутрибольничной смертности. Вероятный механизм связан с высокой экспрессией ACE2 в сердце. У пациентов, принимавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) до поступления в больницу и прекративших прием препарата, смертность была выше, чем у пациентов, которые не принимали ингибитор АПФ до поступления [17]. Можно предположить, что использование ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II полезно при лечении COVID-19, однако оно приводит к увеличению экспрессии

ACE2. Это вызвало споры вокруг использования этих препаратов из-за потенциального повышения риска заражения за счет увеличения пути доступа SARS-CoV-2 [18].

Иммунитет при COVID-19

Инфицированные коронавирусом клетки распознаются вирус-специфичными цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ) через вирусные пептиды, представленные в качестве антигенов молекулами HLA (human leucocyte antigens). Презентация вирусного антигена в основном зависит от молекул HLA-I, но HLA-II также вносят свой вклад. Молекулы HLA-I предъявляют пептиды из вирусных белков на поверхности инфицированных клеток, что активирует Т-клетки CD8+, чтобы индуцировать апоптоз в инфицированных клетках. Дендритные клетки (ДК) и макрофаги также являются компонентами врожденного иммунитета, стимулирующими как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции на вирусные патогены [19].

Ключевым моментом инфекции SARS-CoV-2 является истощение противовирусной защиты, связанной с врожденным иммунным ответом, а также повышенная продукция воспалительных цитокинов [20, 21]. У пациентов с COVID-19 наблюдаются аномально повышенные уровни циркулирующих цитокинов: интерлейкинов IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, интерферона- γ (IFN- γ), хемоаттрактантов, альфа-фактора некроза опухоли TNF- α (tumor necrosis factor α , TNF- α) и других факторов, а также их рецепторов.

В случае инфекции РНК-вирусов, таких как SARS-CoV-2, сигнальные пути врожденного иммунитета активируются посредством взаимодействия вирусной РНК с внеклеточными и эндосомальными РНК-сенсорными рецепторами и запускают секрецию цитокинов, в том числе наиболее важных для противовирусной защиты интерферонов: TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL18. Вместе они активируют противовирусные программы в клетках-мишенях и потенцируют адаптивный иммунный ответ. Поскольку эти цитокины представляют собой главный барьер для вирусной инфекции, коронавирусы выработали несколько механизмов ингибирования индукции и передачи сигналов IFN типа I [22]. Ответ IFN типа I достаточно сильный (8–12-й дни) у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести, в то время как у пациентов с тяжелой формой отсутствует продукция IFN и экспрессия IFN-стимулируемых генов подавлена [22, 23].

Т-клеточный иммунитет. У всех пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС обнаружены

вирус-специфичные Т-клетки памяти CD4+ и CD8+. D. Weiskopf и соавт. [24] выявили специфичность Т-клеток CD8+ и CD4+ к S-белковым эпитопам. Дальнейший анализ S-белок-специфичных Т-клеток продемонстрировал стойкую индукцию IFN- γ , TNF- α и других цитокинов [24]. J. Braun и соавт. [25] обнаружили S-специфичные Т-клетки CD4+ не только у пациентов с легким, тяжелым и крайне тяжелым COVID-19, но и у 34% серонегативных по SARS-CoV-2 здоровых доноров. Это означает, что в усиленный SARS-CoV-2-специфичный ответ могут быть вовлечены перекрестно-реактивные Т-клетки памяти CD4+ благодаря заражению «простудным» коронавирусом.

Нарушение регуляции Т-клеточных ответов приводит к повышению степени тяжести COVID-19. Т-клетки, способные *ex vivo* к чрезмерно высокой продукции IL-6 и IFN- γ , найдены только у пациентов в крайне тяжелом состоянии [26]. У этих больных снижено количество Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+, продуцирующих более одного цитокина, вследствие непрерывной экспрессии ингибирующих рецепторов, таких как PD-1 (programmed cell death protein 1) и TIM-3 (T cell immunoglobulin and mucin domain 3) [27, 28]. Напротив, у выздоравливающих пациентов показано увеличение популяции Т-клеток CD4+, а также снижение экспрессии ингибирующих маркеров и повышение — эффекторных молекул, таких как гранзим А, гранзим В и перфорин [29, 30].

Количество ЦТЛ всех популяций и В-клеток у больных COVID-19 снижено до половины нормальных значений. У крайне тяжелых пациентов количество Т-лимфоцитов уменьшено до 1/3 от среднего числа у пациентов с легкими формами заболевания и до половины среднего числа у пациентов с тяжелыми формами. У умерших пациентов число Т-клеток CD4+ и Т-клеток CD8+ было меньше, чем у других пациентов в критическом состоянии ($p < 0,001$). В ходе выздоровления численность Т-клеточных популяций возрастает по сравнению с началом заболевания [9].

В-клеточный иммунитет. Гуморальный (В-клеточный) иммунный ответ имеет решающее значение для клиренса цитопатических вирусов и является основной частью иммунной памяти, которая предотвращает повторное заражение [31]. Иммунная система реагирует на SARS-CoV-2, в течение нескольких дней генерируя специфичные антитела IgM, а затем — специфичные IgG. Антитела против белка N (nucleocapsid) появляются первыми и могут служить ранним и надежным сывороточным маркером вирусной инфекции, антитела против белка S (spike) появляются позднее и являются как маркером вирусного воздействия, так и инди-

катором восстановления [19]. У большинства пациентов с COVID-19 сероконверсия происходит через 7–14 дней после появления симптомов, а титры антител сохраняются несколько недель после клиренса вируса [32–37]. Нейтрализующие антитела, которые выявляются у большинства протестированных пациентов, связываясь с рецептор-связывающим доменом S-белка, блокируют его взаимодействие с клеточным рецептором ACE2 [36, 38]. После разрешения инфекции плазматические клетки, образовавшиеся во время острой и реконвалесцентной фаз инфекции, продолжают выделять антитела, вызывая серологическую память. В-клетки памяти, которые образуются во время первичной инфекции, могут быстро реагировать на повторное заражение, генерируя новые высокоаффинные плазматические клетки. Почти универсальная сероконверсия и отсутствие реинфекции у пациентов с COVID-19 указывают на сильный ответ антител, которые вместе с Т-клетками памяти обеспечивают долгосрочную защиту от повторного заражения [29, 38–40].

Миелоидные клетки при COVID-19. Иммунные реакции слизистой оболочки на инфекционные агенты регулируются миелоидными клетками со специализированными функциями, к которым относятся обычные ДК, моноцитарные ДК, плазмацитоидные ДК и макрофаги. Нарушение регуляции миелоидных реакций приводит к развитию

COVID-19-ассоциированных синдромов, таких как ОРДС и синдром выброса цитокинов [39]. Экспансия моноцитов, секретирующих IL-1 β [40, 41], в периферической крови пациентов с COVID-19 и связанные с IL-1 β воспалительные сигнатуры [42] указывают на клиническое прогрессирование заболевания, быстрое снижение альвеолярной проходимости и развитие ОРДС [39]. Несмотря на важную роль миелоидных клеток в ранних противовирусных реакциях, на более поздних стадиях COVID-19 макрофаги могут приводить в действие патогенный воспалительный каскад, который индуцирует апоптоз нейтрофилов [43].

Иммунологические биомаркеры особенно важны, так как иммунопатология считается основным фактором заболеваемости и смертности при COVID-19, а иммунологические показатели коррелируют с тяжестью COVID-19 (табл. 1) [39]. В частности, повышенные уровни IL-6 обнаружены у тяжелых и крайне тяжелых больных и связаны с дыхательной недостаточностью, госпитализацией в отделение интенсивной терапии (ОИТ) и плохим прогнозом [44]. Уровни IL-6 при первой оценке могут предсказать дыхательную недостаточность [45], однако другие авторы продемонстрировали, что уровень IL-6 повышается довольно поздно, что ставит под сомнение его прогностическую ценность на ранних стадиях [26].

Таблица 1. Иммунологические прогностические биомаркеры у пациентов с COVID-19 [39]

Биомаркер	Значение
Количество Т-клеток CD4+, Т-клеток CD8+ и NK	Коррелирует с тяжестью COVID-19
Экспрессия PD-1 и TIM-3 на Т-клетках	Повышается по мере того, как пациенты переходят от продромальной стадии к симптоматической, особенно у пациентов в отделении интенсивной терапии (ОИТ)
Фенотипические изменения моноцитов периферической крови	Популяция моноцитов CD11b+, CD14+, CD16+, CD68+, CD80+, CD163+ CD206+, секретирующих IL-6, IL-10 и TNF- α , выявлена у пациентов, нуждающихся в длительной госпитализации и реанимации
IP-10, MCP-3, IL-1ra	Тесно связаны с тяжестью и исходом COVID-19
IL-6	Повышенные уровни связаны с риском дыхательной недостаточности
IL-8	Положительно коррелирует с тяжестью заболевания
IL-10	Увеличен у тяжелых и крайне тяжелых пациентов по сравнению с пациентами с COVID-19 легкой степени тяжести
IL-2R	Ассоциирован с тяжестью COVID-19
IL-1 β	Моноциты CD14+ IL-1 β + в избытке присутствуют у пациентов на раннем этапе выздоровления, связаны с цитокиновым штормом
IL-4	Ассоциирован с поражением легких
IL-18	Играет важную роль в продукции антител В-клетками
GM-CSF	Т-лимфоцитов GM-CSF+ IFN- γ + больше у пациентов в ОИТ, чем у пациентов вне ОИТ
IL-2 и IFN- γ	Повышаются в тяжелых случаях

Иммунологические особенности пациентов с COVID-19 различной степени тяжести: высокие сывороточные уровни IL-6, IL-10 и TNF- α , низкое абсолютное количество ЦТЛ, низкая продукция IFN- γ Т-клетками CD4+ у пациентов с тяжелым заболеванием по сравнению со случаями средней тяжести [27].

IL-6 — многофункциональный провоспалительный цитокин, основной триггер цитокиновых бурь [46]. Системные уровни IL-6 значительно повышены у пациентов с COVID-19 и коррелируют с уменьшенным количеством естественных клеток-киллеров (natural killer, NK) [47, 48], тяжестью заболевания [49] и внутрибольничной смертностью [2]. Нарушенные цитолитические функции (продукция перфорина и гранзима В) NK можно восстановить с помощью тоцилизумаба (антитело против IL-6R) [39].

IL-6 вызывает усиление воспалительной реакции, активацию каскада коагуляции и ДВС-синдром, индуцирует экспрессию белков острой фазы, в частности СРБ и сывороточный амилоид А (serum amyloid A, SAA), а также антитрипсина, гепсидина (негативный регулятор метаболизма железа), фибриногена и компонентов комплемента. Описано динамическое изменение уровня IL-6 с высокого в тяжелом состоянии при COVID-19 до низкого при излечении. Аутопсия двух случаев летального исхода показала, что в дистальных отделах дыхательных путей скопилась массивная слизь. IL-6 может быть связан с повышенной продукцией слизи у пациентов с COVID-19, так как он стимулирует экспрессию генов *MUC5AC* и *MUC5B* в клетках трахеобронхиального эпителия [50].

IL-10 считается противовоспалительным цитокином, так как он ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов IFN- γ , TNF- α , IL-1 β и IL-6, предотвращает созревание ДК и подавляет экспрессию HLA и костимулирующих молекул. Однако IL-10 может оказывать иммуностимулирующее действие, индуцируя секрецию IFN- γ Т-клетками CD8+. Он также является мощным фактором роста и дифференцировки В-клеток, тучных клеток и тимоцитов. Повышение уровня IL-10 у пациентов с COVID-19, особенно у пациентов пожилого возраста, ассоциировано с прогрессированием заболевания [20] и может отражать самозащиту организма во время цитокинового шторма [50].

Хемокин **IP-10** (interferon-gamma-induced protein 10 kD) секретируется нейтрофилами, эндотелиоцитами, кератиноцитами, фибробластами, ДК, астроцитами и гепатоцитами. Он регулирует иммунные ответы путем активации и рекрутирования лейко-

цитов (Т-клетки, моноциты и NK) в воспаленные ткани, способствуя их повреждению. Повышенные уровни IP-10 в сыворотке пациентов с COVID-19, особенно у тех, кто нуждался в госпитализации в ОИТ, ассоциированы с более высокой вирусемией и большим повреждением легких, прогрессированием заболевания и смертностью [51, 52].

Цитокиновый шторм

Коронавирус SARS-CoV-2 атакует клетки альвеолярного эпителия посредством рецептора клеточной поверхности ACE2. Основная роль ACE2 заключается в расщеплении ангиотензина II и противодействии ангиотензин II-индуцированному сокращению гладких мышц сосудов, фиброзу и воспалению сосудов. Когда SARS-CoV-2 связывается с рецептором ACE2 на поверхности альвеолярных эпителиальных клеток, экспрессия ACE2 в них подавляется, повышенная в результате этого концентрация ангиотензина II приводит к воспалительному ответу, экссудации нейтрофилов, макрофагов, фибринозной пневмонии и потере вентиляционной функции легких [9]. Проникнув в клетку через рецептор ACE2, вирус SARS-CoV-2 активирует генерацию вирус-специфичных ЦТЛ CD8+, антиген-специфичных В-клеток, продукцию воспалительных цитокинов и антител [53]. Резкое повышение уровней воспалительных факторов, вызванное коронавирусной инфекцией, может стать причиной цитокинового шторма, системного иммунного повреждения, полиорганной недостаточности и смерти [8].

Цитокиновый шторм — это сильная неконтролируемая генерализованная системная воспалительная реакция у пациента с крайне тяжелым COVID-19 [26, 44, 54–57]. Сывороточные концентрации цитокинов (IL-6, IL-1 β , IL-1Ra, IL-7, IL-10, IP-10, TNF- α) позволяют различать легкие, средние и тяжелые случаи [26, 27, 49, 51, 58]. Соответственно, гиперцитокинемию следует рассматривать как общий маркер SARS-CoV-2, в то время как термин «цитокиновый шторм» следует использовать для тех ситуаций чрезмерного воспаления, которые приводят к крайне тяжелым состояниям, таким как ОРДС, ДВС-синдром и полиорганная недостаточность [23]. Для лечения пациентов с крайне тяжелым COVID-19 полезны биопрепараты, одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) для анти-IL-6 терапии, — тоцилизумаб (Актемра, антитело против рецептора IL-6) и силтуксимаб (Сильвант, химерное моноклональное антитело против IL-6) [59]. Антицитокиновая терапия должна проводиться в правильное время,

т.е. противовирусные препараты и иммуностимуляторы следует назначать сразу после появления симптомов, тогда как иммунодепрессанты — в начале цитокиновой бури [23].

Популяции иммунных клеток при COVID-19

В отличие от результатов других исследований [44, 60, 61], Y.H. Xu и соавт. [62] отмечают, что необходимость реанимации в ОИТ пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией в большей степени связана с лейкоцитозом, чем с лейкопенией. Авторы предполагают, что лейкоцитоз является отражением чрезмерного воспаления, о чем свидетельствуют значительно более высокие уровни СРБ у пациентов с тяжелым COVID-19, госпитализированных в ОИТ. Лимфопения чаще встречалась у пациентов в ОИТ, вероятно, вследствие перемещения лимфоцитов из периферической крови в легкие [62].

Лейкоцитоз (нейтрофилия, лимфоцитоз или то и другое) выявлен у 11,4% пациентов с тяжелым COVID-19 и у 4,8% пациентов с заболеванием легкой или средней степени тяжести (OR 2,54) [63]. Нейтрофилия является выражением гипервоспалительного состояния при COVID-19 и других подобных инфекциях. Цитоплазматические и ядерные морфологические аномалии циркулирующих гранулоцитов, от гипосегментированных ядер до апоптоза, в момент госпитализации обычно предшествуют увеличению числа реактивных лимфоцитов. Нейтрофилия может быть признаком наложившейся бактериальной инфекции, степень нейтрофилии коррелирует с тяжестью состояния: у пациентов в ОИТ она достигает $11,6 \times 10^9/\text{л}$ против $3,5 \times 10^9/\text{л}$ у остальных пациентов [64].

Лимфопения наблюдается более чем у 80% пациентов [23, 65] и считается проявлением дефектного иммунного ответа на вирус со значительным снижением числа Т-лимфоцитов разных субпопуляций, включая ЦТЛ CD4+ и CD8+, NK, Т-клетки памяти и регуляторные Т-клетки, а также В-клеток [9, 27, 47, 55, 66, 67]. Метаанализ 11 исследований показал, что лимфопения (определяемая как абсолютное количество лимфоцитов $< 0,6 \times 10^9/\text{л}$) была наиболее частой особенностью умерших пациентов [68]. У детей лимфопения встречается значительно реже. Лимфопения тесно связана с тяжелым течением заболевания [47, 69] и является показанием для госпитализации в ОИТ [64]. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 меньше ЦТЛ, чем у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести [28, 70].

В посмертном исследовании селезенки и лимфатических узлов пациентов, которые умерли от

COVID-19, Y. Chen и соавт. [71] наблюдали обширную гибель лимфоцитов. Привлечение Т-клеток в участки инфекции также может уменьшить их присутствие в периферической крови. Посмертное обследование пациента, скончавшегося от ОРДС после инфекции SARS-CoV-2, выявило обширную лимфоцитарную инфильтрацию легких [72].

К общим признакам инфекции высокопатогенных коронавирусов относится обширная инфильтрация легочной ткани лейкоцитами, которые обильно секретируют провоспалительные цитокины и другие химические медиаторы, вызывающие диффузное альвеолярное повреждение. Однако больше смертей от инфекции коронавируса SARS-CoV-2 вызвано синдромом полиорганной недостаточности, а не дыхательной недостаточностью, что отличает его от инфекций, вызванных SARS-CoV и MERS-CoV [19].

Степень лимфопении, особенно Т-клеток CD8+, у пациентов, поступающих в ОИТ, коррелирует с тяжестью течения COVID-19 и связанной с ней смертностью [27, 47, 48, 55, 73, 74]. Предупреждающие (пороговые) значения количества лимфоцитов, Т-клеток CD3+, Т-клеток CD4+, Т-клеток CD8+ и В-клеток для прогнозирования внутрибольничной смерти составили 559; 235; 104; 85 и 82 соответственно [9].

Влияние воспалительной среды способствует уменьшению количества Т-клеток в крови. Лимфопения коррелирует с сывороточными уровнями IL-6, IL-10 и TNF- α [22, 73], в то время как у выздоравливающих пациентов обнаружено восстановление объемных частот Т-лимфоцитов параллельно со снижением уровней провоспалительных цитокинов [73, 75, 76]. Лимфопения, возникающая у 80% пациентов с крайне тяжелым COVID-19, индуцирована некрозом или апоптозом лимфоцитов и отражает тяжесть инфекции [10].

Уменьшение общего количества Т-лимфоцитов, Т-клеток CD8+ и NK у инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2, особенно у пациентов с тяжелой формой COVID-19-ассоциированной пневмонии, и их функциональное истощение связано с повышенной экспрессией ингибиторного рецептора NKG2A на Т-клетках CD8+ и NK. У большинства выздоравливающих пациентов количество Т-клеток CD8+ и NK восстанавливается, процент ЦТЛ NKG2A+ и NK NKG2A+ снижается по сравнению с показателями до лечения. Авторы предлагают рассматривать ингибирующую молекулу NKG2A в качестве потенциальной терапевтической мишени, таргетирование которой может предотвратить функциональное истощение ЦТЛ и, сле-

довательно, способствовать элиминации вируса SARS-CoV-2 на ранней стадии инфекции [66]. Пациенты, умершие от COVID-19, также могли быть носителями мутаций, которые нарушают перфоринный механизм цитотоксичности Т-клеток CD8+ и NK (формирование пор, ведущее к лизису и апоптозу инфицированных вирусом клеток), как это наблюдается при пневмонии, вызванной вирусом гриппа H1N1 [58].

Таким образом, лимфопения, увеличение концентрации провоспалительных маркеров и цитокинов в крови и гиперкоагуляция характеризуют тяжелые случаи COVID-19 с признаками, напоминающими синдромы выброса цитокинов. Это объясняет разнообразие клинического спектра от бессимптомных до тяжелых и крайне тяжелых случаев. В течение инкубационного периода и ранней фазы заболевания количество лейкоцитов и лимфоцитов в норме или слегка снижено. После того, как SARS-CoV-2 инфицирует ACE2-экспрессирующие органы, наблюдается повышение уровней неспецифических маркеров воспаления. В более тяжелых случаях происходит системная гиперсекреция медиаторов воспаления и цитокинов, связанная с усилением лимфопении и атрофией лимфоидных органов [77].

Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов. При поступлении в стационар количество нейтрофилов заметно больше, а количество лимфоцитов значительно меньше у пациентов с тяжелой формой, чем у пациентов с легкой формой COVID-19 [66]. Отношение числа нейтрофилов к числу лимфоцитов (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR/НЛО) — суррогатный маркер для оценки степени системного воспаления. Многие авторы сообщили об увеличении НЛО у пациентов с тяжелым COVID-19 по сравнению с НЛО у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести [39, 50, 63, 69, 70, 78–81].

Тромбоцитопения является показателем тяжелой патологии у пациентов с COVID-19. Тромбоцитопения отмечается у 57,7% пациентов с тяжелой формой COVID-19 против 31,6% пациентов с менее значимыми симптомами (OR 2,96) [82] и связана с повреждением сердца и внутрибольничной смертностью [18]. Количество тромбоцитов было значительно меньше у умерших, чем у выживших больных (165,5 против $220,0 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$). У пациентов с повышенным уровнем сердечного тропонина I (сTnI) при поступлении было значительно меньше тромбоцитов, чем у пациентов без повреждения сердца (172 против $216 \times 10^3/\text{мкл}$, $p < 0,001$). Это показывает, что аномальная коагуляция связана с повреждением сердца у пациентов с COVID-19 [18].

Терапевтические цитокиновые вмешательства

Интерфероны типа I. Наиболее эффективно ингибируют коронавирус IFN- β 1b и IFN- β 1a; их следует вводить как можно раньше после заражения (в идеале до появления симптомов), но не на поздней стадии из-за возможного повреждения ткани [83]. Лечение больных COVID-19 аэрозольным IFN- α 2b значительно уменьшало продолжительность присутствия вируса в верхних дыхательных путях и концентрацию воспалительных маркеров (IL-6 и CRP). Ни у одного из пациентов не было ни дисфункции органов, ни дыхательной недостаточности, требующей лечения кислородом или интенсивной терапии [84]. Использование назальных капель IFN- α 1b для предотвращения инфекции SARS-CoV-2 у медицинского персонала снизило заболеваемость до нуля, тогда как более 2000 новых случаев COVID-19 были диагностированы среди медицинского персонала за тот же период [85]. Таким образом, IFN- α 1b зарекомендовал себя как эффективное профилактическое средство против COVID-19.

Ингибирование интерлейкина-6. IL-6 является основным медиатором цитокиновой бури, его уровни тесно связаны с тяжестью и исходом ОРДС, а также с уровнем виремии SARS-CoV-2. Метаанализ показал почти в 3 раза более высокие сывороточные уровни IL-6 у пациентов с осложненным COVID-19 по сравнению с пациентами с неосложненным заболеванием [86]. Ингибиторы IL-6 (силтуксимаб, клазакизумаб, сирукумаб) и его рецептора (тоцилизумаб, сарилумаб) успешно применяют при лечении пациентов с тяжелой пневмонией и признаками цитокинового шторма [87]. Продемонстрировано снижение потребности в кислороде (75% случаев), разрешение аномалий КТ (90,5%) и клиническое улучшение (100%). О побочных эффектах или смертельных исходах не сообщалось. Одним из важнейших вопросов является оптимальное время введения анти-IL6-агентов: если слишком рано — лекарства могут отрицательно повлиять на клиренс вируса, если слишком поздно — оказаться неэффективными [23].

Блокада IL-1 β . Высокие уровни продукции IL-1 β наблюдались в крови и бронхоальвеолярном лаваже у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией. Это поразительный факт, поскольку IL-1 β имеет короткий период полураспада и редко выделяется в периферию. Повышенный уровень IL-1 β является центральным при ОРДС. Рекомбинантный IL-1RA (Anakinra, антагонист IL-1 β) доказал свою эффективность в лечении синдрома активации макрофагов. Непрерывная внутривенная

инфузия анакинры значительно улучшает выживаемость пациентов с тяжелым сепсисом и считается безопасной. Анакинра имеет короткий период полураспада и может быть препаратом выбора у больных COVID-19 с признаками неизбежного цитокинового шторма [23].

Лабораторные исследования

Средняя продолжительность выделения коронавируса у выживших пациентов составила 20 (17–24) дней, но у умерших SARS-CoV-2 выявлялся до самой смерти. Максимальная продолжительность выделения вируса у выживших — 37 дней [26]. В большинстве стран реализованы 2 основных диагностических подхода, оба с использованием ПЦР. Первый, получивший одобрение ВОЗ, использует в качестве мишеней 3 вирусных гена (*E*, *RdRp* и *N*) [88]. Второй подход разработан Центром по контролю и профилактике заболеваний США и использует комбинированный анализ вирусного гена N1/2/3 и гена РНКазы Р в качестве контроля. Так, 3% пациентов с результатами КТ, которые явно свидетельствуют о наличии инфекции SARS-CoV-2, изначально имели отрицательный результат РТ-ПЦР. В некоторых исследованиях все первоначально отрицательные пациенты имели положительный результат при повторном тестировании в среднем через 5 дней. Вирусная нагрузка значительно увеличивается в течение инкубационного периода (в среднем 6 дней), поэтому тестирование в начале симптоматического периода, а также при выздоровлении от инфекции, когда пациенты предположительно все еще заразны, может дать ложноотрицательные результаты [82]. Тесты на основе антител являются дополнительным вариантом диагностики и скрининга. По мере того, как развивается иммунный ответ хозяина, титры антивирусных IgM и IgG повышаются. Частота сероконверсии в течение 1 недели составляла менее 40% и увеличилась до 100% после 15-го дня заболевания [89]. До 30% взрослых и, возможно, больший процент детей имеют клинически молчащую инфекцию. Комбинированный иммунологический анализ IgG/IgM может быть простым, информативным и экономически эффективным способом скрининга населения [90].

Наиболее распространенными лабораторными отклонениями у больных COVID-19, как показал метаанализ 43 исследований с участием 3600 пациентов, были повышенные уровни СРБ (68,6% пациентов) и лактатдегидрогеназы (51,6%), а также лимфопения (57,4% пациентов). Тяжелое течение болезни (25,6% пациентов) сопровождается более значительным уменьшением числа лимфоцитов

и тромбоцитов, повышением уровней АСТ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), СРБ, D-димера, прокальцитонина, креатинина и креатинкиназы по сравнению с болезнью средней степени тяжести [4].

В смертельных случаях наблюдались следующие отклонения лабораторных показателей при поступлении: лимфопения (97,6% случаев), лейкопения (42,5%), повышенные уровни СРБ (100%), ЛДГ (91,4%), D-димера (87,2%), АСТ (68,6%), АЛТ (54,3%), прокальцитонина (41,2%) и общего билирубина (39,0%). Эти отклонения, а также повышенные уровни креатинкиназы и креатинина были более выраженными в случаях со смертельным исходом по сравнению с нефатальными случаями. Уровни альбумина и гемоглобина также были ниже у пациентов с тяжелой формой в сравнении с легкой [66]. Диарея и повышенный уровень ЛДГ как факторы риска смерти чаще упоминаются в исследованиях, в которых была больше доля пациентов с любым сопутствующим заболеванием [4].

При сравнении лабораторных показателей у выживших (38,5%) и умерших (61,5%) пациентов с крайне тяжелым COVID-19 выявлены следующие различия: количество лимфоцитов 0,74 против $0,62 \times 10^9/\text{л}$; количество тромбоцитов 164 против $191 \times 10^9/\text{л}$; протромбиновое время 10,9 против 12,9 с; концентрация общего билирубина 13,1 против 19,5 мкмоль/л; креатинина в сыворотке 76,3 против 80,7 мкмоль/л; ЛДГ 1,6 против 1,9 ммоль, а также $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 62,5 (52,0–74,1) против 100,0 (66,6–126,7) мм рт.ст. [10].

F. Zhou и соавт. [26] также сопоставили клинические и лабораторные данные выживших (72%) и умерших (28%) пациентов с подтвержденным COVID-19 по числу лейкоцитов ($5,2$ против $9,8 \times 10^9/\text{л}$), лимфоцитов ($1,1$ против $0,6 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитов (220,0 против $165,5 \times 10^9/\text{л}$), сывороточным уровням IL-6, ЛДГ, D-димера, креатинина, креатинкиназы, АЛТ, высокочувствительного сердечного тропонина I (hs-cTnI), ферритина, прокальцитонина и протромбиновому времени. Количество лимфоцитов у выживших пациентов увеличивалось в процессе лечения, тогда как у умерших тяжелая лимфопения оставалась до самой смерти. Уровни D-димера, hs-cTnI, сывороточного ферритина, ЛДГ и IL-6 у умерших пациентов повышались по мере ухудшения состояния, тогда как уровень ЛДГ, повышенный на ранней стадии заболевания как у выживших, так и у умерших, снижался в процессе лечения у выживших. Уровни D-димера выше 1 мкг/мл (у тяжелых больных — 18,42; 2,64–128,55) и креатинина >133 мкмоль/л при поступлении считаются факторами риска внутрибольничной смерти [26].

В сообщении Z. Zhu и соавт. [50] к группе тяжелого COVID-19 отнесены 12,6% пациентов. Высокий уровень IL-6, СРБ и гипертония — независимые факторы тяжести COVID-19. Модель риска, основанная на этих факторах, имела самую большую прогностическую силу в этом исследовании. Исходный уровень IL-6 положительно коррелирует с другими иммуновоспалительными параметрами и отрицательно — с абсолютным и относительным количеством лимфоцитов и тромбоцитов, а динамическое изменение IL-6 в тяжелых случаях происходит параллельно улучшению состояния. Кроме IL-6 и СРБ, с тяжелой формой COVID-19 коррелируют количество нейтрофилов (увеличивается процент, но не абсолютное количество), лимфоцитов (процент и абсолютное количество уменьшаются), тромбоцитов (процент и абсолютное количество уменьшаются), НЛЮ (увеличивается); уровни фибриногена, сиаловых кислот, IL-10 и IFN- γ повышаются, рО₂ и рСО₂ уменьшаются. У пациентов с артериальной гипертензией IL-6 повышен более значимо, чем без артериальной гипертензии ($p=0,001$) [50].

Биохимические факторы тяжелого COVID-19 и риска смерти

D-димер. Тромбоцитопения и повышенные уровни D-димера ($>0,5$ мг/л) свидетельствуют о коагулопатиях у пациентов с COVID-19 [8, 91, 92]. Выброс цитокинов и тканевых факторов вызывает гиперкоагуляцию крови и увеличивает риск тромбоза и эмболизации органов, прогрессирования заболевания до критического состояния или смерти. D-димер продемонстрировал прогностическую ценность у пациентов с COVID-19. Высокие уровни D-димера чаще наблюдались в крайне тяжелых случаях по сравнению с тяжелыми [8]. Уровень D-димера при поступлении у умерших был выше, чем у выживших пациентов (2,1 против 0,7 мкг/мл, $p=0,000$). Уровень D-димера >1 мкг/мл при поступлении является независимым предиктором риска смерти (OR 18–43, $p=0,003$) и может помочь клиницистам идентифицировать пациентов с плохим прогнозом на ранней стадии. Уровни D-димера были в 4 раза выше верхнего предела нормы у пациентов, которые впоследствии были госпитализированы в ОИТ, чем у остальных пациентов (2,4 против 0,5 мг/л, $p=0,004$) [18, 26, 70]. Эти данные обосновывают использование антикоагулянтной терапии с мониторингом маркеров коагуляции (включая D-димер). Повышенный уровень D-димера при поступлении ассоциирован с острым повреждением миокарда, диагностированным по повышению сТnI [2, 18, 93]. В модели логистической регрессии уровни D-димера выше 1 мг/л

при поступлении ассоциировались с тяжелой формой COVID-19 вместе с другими характеристиками (возраст 65 лет и старше, гипертония и уровень ЛДГ более 445 Ед/л) [93].

Ретроспективный анализ пациентов с COVID-19 обнаружил, что использование низкомолекулярного гепарина улучшает прогноз в тяжелых случаях COVID-19 с заметно повышенным D-димером. Это подтверждает ключевую роль аномальной коагуляции в ухудшении состояния пациентов с COVID-19 и то, что параметры коагуляции могут помочь в оптимизации лечения в тяжелых случаях COVID-19 [18].

У некоторых пациентов с тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией развиваются вирусный сепсис, ДВС-синдром и полиорганная недостаточность. ДВС-синдром развивался чаще у умерших пациентов, чем у выживших (71,4 против 0,6%), в среднем через 4 дня после поступления [94]. У некоторых пациентов, находящихся в крайне тяжелом состоянии, развиваются коагулопатия, артериальные и венозные тромботические явления, такие как инфаркт головного мозга [12]. При чрезмерной активации каскада коагуляции развивается системный и легочный тромбоз [91, 92, 95]. Большое многоцентровое ретроспективное исследование показало, что протромбиновое время 16 секунд и более ассоциировано со смертью в стационаре (OR 4,62). После госпитализации протромбиновое время продолжало расти у тех, кто не выжил. Как и повышение D-димера, увеличение протромбинового времени ассоциировано с острым повреждением миокарда [18].

Таким образом, до 20% пациентов с COVID-19 имеют аномальную коагуляцию [8]; 70% умерших больных соответствовали диагностическим критериям ДВС-синдрома на поздних стадиях заболевания (в соответствии с критериями Международного общества по тромбозам и гематомам). Следовательно, аномальная коагуляция связана с ухудшением состояния и высокой смертностью, наблюдаемой при COVID-19 [18].

ЛДГ является маркером клеточного лизиса [26, 44, 54, 56, 57]. Повышенные уровни ЛДГ отмечены у 51,6% больных COVID-19 [4] и в 91,4% смертельных случаев [3, 66]. Обнаружены значительные различия по уровню ЛДГ между группами пациентов с тяжелым COVID-19 и средней степени тяжести (997 против 528 ед/л, $p < 0,001$) [4, 7, 96], более выраженные в случаях со смертельным исходом [3, 66]. Повышенный уровень ЛДГ у пациентов с COVID-19 указывает на необходимость интенсивной терапии [64, 82]. Высокий уровень

ЛДГ (>445 ед/л [70, 78, 93] или >1,5 ммоль/л [2, 26, 66, 97]) в сыворотке при поступлении связан с тяжелым и крайне тяжелым COVID-19 и риском смерти. У выживших (38,5%) и умерших (61,5%) пациентов с крайне тяжелой формой COVID-19 концентрация ЛДГ составила 1,6 и 1,9 ммоль/л соответственно [10]. Уровень ЛДГ, повышенный на ранней стадии заболевания, снижался в процессе успешного лечения у выживших [26].

Одним из факторов риска смерти при COVID-19 в последнее время считается прием кортикостероидов. Пациенты с тяжелым течением болезни, получавшие кортикостероиды, имели более высокий уровень ЛДГ по сравнению с пациентами без предварительного приема кортикостероидов ($p < 0,05$) [93].

СРБ — неспецифический белок острой фазы, индуцируемый ИЛ-6 в печени, чувствительный биомаркер воспаления, инфекции и повреждения ткани [46]. Повышение уровня СРБ является уникальным для пациентов с COVID-19 по сравнению с другими вирусными инфекциями [39]. СРБ увеличивается у 75–93% пациентов с COVID-19, особенно при тяжелых формах заболевания [68]. Повышенные уровни СРБ выявляются при поступлении в больницу у 68,6% больных COVID-19 [4] и в 100% случаев с летальным исходом [3]. Значимо различающиеся уровни СРБ при поступлении — 25,4 мг/л (3,9–81,3) у выживших и 78,7 мг/л (51,3–166,3) у умерших больных — позволяют использовать его для прогнозирования степени тяжести COVID-19 [70]. Уровень СРБ 8,47 мг/л (2,79–16,19) у больных COVID-19 средней степени тяжести, 36,64 мг/л (15,33–69,94) у тяжелых [50] и 84,5 мг/л у крайне тяжелых больных [80] — независимый маркер тяжести COVID-19. P. Kivela и колл. [59] предлагают использовать СРБ наряду с ИЛ-6 и ферритином для идентификации пациентов высокого риска [66].

Высокие уровни СРБ продемонстрировали наиболее высокую чувствительность, специфичность и положительную прогностическую ценность при прогнозировании потребности в ИВЛ или высокопоточной оксигенотерапии через носовую канюлю (OR 26) [79]. Концентрация СРБ >80 мг/л указывает на самый высокий риск тяжелого клинического течения и является лучшей диагностической характеристикой системного гипервоспаления и тяжелых случаев COVID-19-ассоциированной пневмонии [58].

Ферритин. Внезапное и быстро прогрессирующее клиническое ухудшение на поздних стадиях COVID-19 (7–10-й дни) коррелирует с повышением уровней реактантов острой фазы (СРБ, ферритин) [26, 44, 54, 56, 57], а также с клиническими и лабораторными показателями цитокинового шторма

[26, 27, 49, 58]. Концентрация ферритина >500 мкг/л выявлена у 55,9% пациентов с нетяжелыми формами COVID-19 и у 81,7% — с тяжелыми ($p < 0,000$) [93]. Гиперферритинемия наблюдается при синдроме активации макрофагов и ОРДС [98] и может идентифицировать пациентов с риском развития тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонии [58, 59, 66]. Высокий уровень ферритина, измеренный в пределах 48 ч с момента госпитализации больных с тяжелым COVID-19 с острой дыхательной недостаточностью, — один из наиболее значимых факторов смерти [2, 19].

Прокальцитонин — гликопротеин без гормональной активности, предшественник кальцитонина — гормона, который играет основную роль в гомеостазе кальция. Уровень прокальцитонина в сыворотке, обычно низкий или неопределимый, относительно низок при вирусных инфекциях, но повышается при бактериальных инфекциях и, следовательно, может использоваться для различения бактериальных и вирусных инфекций. Повышенный уровень прокальцитонина является одним из постоянно отмечаемых маркеров у больных тяжелой формой COVID-19 и умерших больных [39], связан с септическим шоком и дисфункцией органов, позволяет предполагать наличие сопутствующей бактериальной инфекции, способствующей прогрессированию COVID-19 [46]. Уровень прокальцитонина выше 0,5 нг/мл включен в номограмму как надежный предиктор летальности (OR 8,72) [3].

Тяжелое течение COVID-19 (25,6% пациентов) сопровождается более значительным повышением уровня прокальцитонина по сравнению с болезнью средней степени тяжести [4]. Пациенты в тяжелом и крайне тяжелом (8,2%) состоянии различались по уровням прокальцитонина: 0,6 против 0,8 нг/мл соответственно [80, 93] (при норме <0,05 нг/мл [70]).

Креатинин — показатель функции почек. Ряд крупных метаанализов (12 опубликованных статей, 2445 пациентов с COVID-19 [7]; 13 исследований с участием 3027 пациентов [8]; 43 исследования с участием 3600 пациентов [4]) установили, что уровни креатинина (OR 2,14–5,30) и креатининкиназы (OR 2,45) в сыворотке крови достоверно выше у пациентов в ОИТ, чем у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести, не требующих интенсивной терапии, что свидетельствует о повреждении почек у пациентов в ОИТ. Результаты этой работы согласуются с данными других авторов: повышенное содержание креатинина в сыворотке крови (≥ 133 моль/л или 1,0 мг/дл при поступлении в больницу) является фактором риска летального исхода (OR 14,42) [2, 3, 10, 26, 39, 66, 79, 82].

NT-proBNP. Маркер сердечной недостаточности — натрийуретический пептид NT-proBNP (N terminal pro B type natriuretic peptide) — секретируется в ответ на повышенную нагрузку на миокард и острое повреждение почек. Уровень NT-proBNP в плазме крови положительно коррелирует с возрастом, маркерами повреждения сердца, почек и системного воспаления, внутрибольничной смертностью больных COVID-19. Оптимальное пороговое значение NT-proBNP для прогнозирования внутрибольничной смерти — 88,64 пг/мл с чувствительностью 100% и специфичностью 66,67%. Уровни NT-proBNP значительно повысились за время пребывания в больнице у тех, кто впоследствии умер. Коронавирус SARS-CoV-2 может непосредственно повышать уровень NT-proBNP, так как связывание вируса с ACE2 приводит к неконтролируемому высвобождению ангиотензина II, который способствует секреции NT-proBNP [99].

Прогностические модели

Многие исследовательские коллективы, описывая клинические и лабораторные данные пациентов с COVID-19, предлагают свои прогностические модели риска развития тяжелого заболевания и смерти.

Риск смерти. Лимфопения является наиболее частым прогностическим маркером COVID-19 и на ранних стадиях предсказывает течение заболевания и смертность. Предложена прогностическая модель, основанная на подсчете лимфоцитов в двух временных точках: у пациентов менее чем с 20% лимфоцитов в 10–12-й дни от появления симптомов и менее 5% лимфоцитов в 17–19-й дни были худшие исходы [100].

В многомерной регрессионной модели пожилой возраст, лимфоцитопения, повышенные уровни ЛДГ и D-димера при поступлении являются независимыми предикторами риска смерти, которые могут помочь клиницистам идентифицировать пациентов с плохим прогнозом на ранней стадии [70].

J. Y. Lee и соавт. [79] разработали свою систему оценки состояния больных COVID-19 при госпитализации на основе физиологических прогностических шкал MEWS (modified early warning score) для пациентов хирургического отделения и NEWS2 (national early warning score 2) для пациентов с гиперкапнической дыхательной недостаточностью. Индексы этих шкал включают в себя такие значимые прогностические факторы смертности, как систолическое артериальное давление <110 мм рт.ст. (OR 5,83), оксигенация <95% (OR 3,31), частота дыхания, частота сердечных сокращений, температура тела и измененный психический статус (OR 12,40).

Все умершие пациенты имели частоту дыхания ≥ 20 /мин при поступлении. Показатели MEWS и NEWS2 были значительно выше у пациентов, которые впоследствии умерли. Учитывались ассоциированные со смертностью лабораторные факторы риска: повышенное количество лейкоцитов ($7855/\text{мм}^3$ у умерших против $5135/\text{мм}^3$ у выживших), количество нейтрофилов ($>4500/\text{мм}^3$, OR 14,48), количество лимфоцитов $<900/\text{мм}^3$ (OR 10,88), азот мочевины в крови >20 мг/дл (OR 6,77), креатинин сыворотки $>1,0$ мг/дл (OR 14,42) и СРБ $>8,0$ мг/дл (OR 27,95) [79].

Увеличение количества лейкоцитов и нейтрофилов, уменьшение количества лимфоцитов и гемоглобина, повышение уровней АЛТ и/или АСТ, СРБ, ЛДГ, креатинина в сыворотке и/или снижение скорости клубочковой фильтрации, снижение уровня альбумина ($p < 0,001$ для всех переменных) на момент госпитализации связано с тяжелым и крайне тяжелым COVID-19. Доля пациентов с таким набором признаков при поступлении оказалась больше среди умерших впоследствии пациентов, чем среди выживших [78].

Риск развития COVID-19 высокой степени тяжести. W. Liang и соавт. [80] создали свою шкалу риска развития критического состояния. Основная группа состояла из 1590 пациентов (средний возраст 48,9 лет; 57,3% мужчин), группа валидации — из 710 пациентов (средний возраст 48,2 года, 53,8% мужчины). Из 72 проанализированных потенциальных предикторов в шкалу включены 10 независимых прогностических факторов: рентгенографическая аномалия грудной клетки, возраст, кровохарканье, одышка, потеря сознания, число сопутствующих заболеваний, анамнестическая история рака, НЛЮ, уровни ЛДГ и прямого (конъюгированного) билирубина [80].

Сахарный диабет, температура тела $\geq 37,8^\circ\text{C}$, сатурация $<92\%$ и уровень креатинкиназы-МВ (creatin kinase-myocardial band, чувствительный и специфичный индикатор острого инфаркта миокарда) $>6,3$ нг/мл при поступлении — независимые факторы высокого риска тяжелого COVID-19. Вероятность развития тяжелой формы COVID-19 увеличивается с увеличением числа прогностических факторов. Поэтому в прогностической модели стоит учесть и другие лабораторные данные, по которым существуют статистически значимые различия между тяжелой и нетяжелой группой больных: количество лейкоцитов ($8,2 \pm 3,4$ против $6,3 \pm 3,2$, $p = 0,017$), нейтрофилов ($7,1 \pm 3,4$ против $4,1 \pm 3,0$, $p < 0,001$), лимфоцитов ($0,7 \pm 0,3$ против $1,6 \pm 0,7$, $p < 0,001$), тромбоцитов ($184,7 \pm 75,3$ про-

тив $259,8 \pm 104,6$, $p=0,002$). Концентрации АСТ, общего билирубина, азота мочевины крови, креатинкиназы-МБ ($5,3 \pm 4,1$ против $1,9 \pm 1,8$ нг/мл, $p=0,003$), СРБ ($15,5 \pm 8,8$ против $3,3 \pm 6,2$ мг/л, $p < 0,001$) были достоверно выше, а уровень альбумина — значительно ниже ($3,1 \pm 0,4$ против $3,9 \pm 0,5$ г/дл, $p < 0,001$) в группе тяжелых больных [96].

Тяжелая форма COVID-19 у пациентов, помещенных в ОИТ, и COVID-19 легкой и средней степени тяжести различаются по снижению количества лимфоцитов (OR 4,60) и тромбоцитов (OR 2,82) и увеличению количества лейкоцитов (OR 3,46), уровням СРБ (OR 4,02), прокальцитонина (OR 6,69), ЛДГ (OR 3,36), АСТ (OR 3,26), АЛТ (OR 1,95), креатинкиназы (OR 2,45) и креатинина (OR 2,14). Эти характеристики следует постоянно отслеживать для выявления тех пациентов, которые могут прогрессировать до тяжелого состояния [7]. Уровни IL-6, СРБ и прокальцитонина повышены при поступлении у 95 (67,9%); 91 (65,0%) и 8 (5,7%) пациентов соответственно. Доля пациентов с повышенными уровнями IL-6 ($>32,1$ пг/мл), СРБ ($>41,8$ мг/л) и прокальцитонина ($>0,07$ пг/мл) была достоверно выше в тяжелой группе, чем в группе средней степени тяжести. Кроме того, пациенты с IL-6 $>32,1$ пг/мл, СРБ $>41,8$ мг/л и прокальцитонина $0,07$ пг/мл чаще имели тяжелые осложнения [46].

Риск осложнений. Несколько рутинных анализов крови и серологических показателей предложены для стратификации пациентов, подверженных повышенному риску осложнений: количество лимфоцитов и тромбоцитов, НЛО, уровни СРБ, D-димера, SAA, NT-proBNP и ЛДГ, численность популяций Т-клеток CD4+, CD8+ и NK, экспрессия ингибирующих молекул PD-1 и TIM-3, присутствие в периферической крови моноцитов, секретирующих IL-6, IL-10 и TNF- α , экспрессия IP-10, MCP-3 и IL-1RA, уровни IL-6, IL-8, IL-10, IL-2R, IL-1 β , IL-4, IL-18, GM-CSF, IL-2, IFN- γ , анти-SARS-CoV-2 антител. Обширное повреждение органов у пациентов с тяжелым COVID-19, возможно, связано с различиями в экспрессии ACE2 [39].

Метаанализ 13 исследований с участием 3027 пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 показал, что клинические проявления, такие как лихорадка и одышка, связаны с прогрессированием заболевания. Концентрации АСТ >40 ед/л (OR 4,0), креатинина ≥ 133 моль/л (OR 5,3), hs-cTnI >28 пг/мл (OR 43,2), прокальцитонина $>0,5$ нг/мл (OR 43,2), ЛДГ >245 ед/л (OR 43,2) и D-димера $>0,5$ мг/л (OR 43,2) на ранней стадии заболевания предсказывают ухудшение течения заболевания, в то время как количество лейкоцитов $<4 \times 10^9$ /л означает улучшение клиническо-

го статуса и лучший клинический исход (OR 0,3, $p < 0,00001$). Уровни АСТ >40 ед/л, ЛДГ >245 ед/л и креатинина ≥ 133 моль/л указывают на дисфункцию печени и почек и необходимость своевременного принятия соответствующих мер для предотвращения дальнейшего ухудшения состояния пациента [8]. Одним из осложнений у больных COVID-19 было повреждение сердца, которое определяли по сыровоточному уровню hs-cTnI $>15,6$ пг/мл без острых коронарных симптомов или аномальной электрокардиограммы [93].

Метаанализ 30 исследований (53 000 пациентов) идентифицировал пациентов на ранней стадии COVID-19 с плохим прогнозом. Наиболее последовательными результатами в различных исследованиях были повышенные уровни СРБ, ЛДГ и D-димера, а также снижение количества тромбоцитов и лимфоцитов в крови [97].

Повышенные уровни билирубина и АЛТ в сыворотке крови полезны для мониторинга состояния печени у пациентов, поступивших в ОИТ [64, 68, 82]. В исследовании E. Roggiali и соавт. [101] лабораторные тесты выявили среднее значение АЛТ 77,4 ед/л (29–162), АСТ — 81,9 ед/л (30–284), гамма-глутамилтрансферазы — 123 ед/л (54–218). Авторы полагают, что хотя желудочно-кишечные симптомы встречаются у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 реже респираторных и их труднее распознать как часть синдрома COVID-19, больных с такой симптоматикой тоже следует тестировать на SARS-CoV-2 для ранней диагностики COVID-19 и прекращения распространения вируса.

L. Wynants и соавт. [81] проанализировали 145 прогностических моделей, и в результате этой работы не рекомендуют использовать какие-либо из этих моделей в текущей практике. Предикторы, идентифицированные в моделях, следует рассматривать как кандидаты в предикторы для разработки новых, более строгих, моделей. Однако они выделили СРБ, НЛО и ЛДГ в качестве наиболее значимых прогностических биомаркеров.

Сопутствующие заболевания, возраст, пол и статус курения

По данным многочисленных сообщений, факторами риска, связанными с COVID-19, являются пожилой возраст, мужской пол, наличие сопутствующих заболеваний и курение.

Сопутствующие заболевания. Метаанализ 42 исследований эпидемиологических, демографических и клинических характеристик 98 714 пациентов с COVID-19 установил, что общая распространенность сопутствующих заболеваний составила 42%,

среди поступивших в ОИТ — 61%, среди умерших — 77%. Отношение шансов смерти для пациента с сопутствующей патологией по сравнению с пациентом без сопутствующей патологии — OR 2,4 ($p < 0,0001$). Сопутствующие заболевания повышают вероятность того, что пациенту с COVID-19 потребуется интенсивная терапия или он умрет, особенно если ранее существовавшим заболеванием являются гипертония, ССЗ или диабет. Гипертония была наиболее распространенной сопутствующей патологией во всех изученных группах (32; 26 и 35% соответственно) [102].

Доля пациентов с сопутствующими заболеваниями значительно выше среди крайне тяжелых пациентов по сравнению с остальными больными (диабет: OR 3,68, $p < 0,00001$; гипертония: OR 2,72, $p = 0,0002$; ССЗ: OR 5,19, $p < 0,00001$; респираторное заболевание: OR 5,15, $p < 0,00001$). Гипертония, диабет, ССЗ и респираторные заболевания значимо влияют на прогноз COVID-19 [8].

До 37% пациентов имели по меньшей мере один вид хронического заболевания. Пациенты этой категории чаще болели тяжелой или крайне тяжелой формой COVID-19 ($p < 0,001$). Ранее диагностированные воспалительные заболевания также связаны с тяжестью течения COVID-19. Пациенты с заболеванием легкой (100%), средней (76,5%), тяжелой (60,0%) и крайне тяжелой (34,0%) степени тяжести не имели сопутствующих хронических заболеваний. У 68,0% умерших пациентов было по меньшей мере одно хроническое заболевание, т. е. сопутствующие хронические заболевания являются фактором повышенной смертности ($p < 0,001$) больных COVID-19 [78].

М. J. Cummings и колл. [2], помимо высоких концентраций провоспалительных цитокинов, включая IL-6, нарушения коагуляции и тромбоза, относят к факторам риска смерти больных COVID-19 хроническую ишемическую болезнь сердца (или хроническую сердечную недостаточность), хроническую obstructивную болезнь легких, хроническую болезнь почек, диабет и ожирение (индекс массы тела > 40). Данные других авторов показывают до 90% распространенности сопутствующих заболеваний в смертельных случаях [103].

Сопутствующие заболевания, такие как диабет и гипертония, снижают иммунитет. Длительный анамнез диабета и гипертонии повреждает структуру сосудов, и такие пациенты с большей вероятностью перейдут в терминальную стадию при инфекции SARS-CoV-2 [8]. Хронические заболевания имеют общие с инфекционными болезнями признаки, такие как воспалительное состояние и осла-

бление врожденного иммунного ответа. Например, при диабете накопление активированных клеток врожденного иммунитета в метаболических тканях приводит к высвобождению медиаторов воспаления, особенно IL-1 β и TNF- α , которые способствуют системной резистентности к инсулину и повреждению β -клеток поджелудочной железы. Метаболические расстройства нарушают функции макрофагов и лимфоцитов, что делает людей более восприимчивыми к осложнениям инфекционных заболеваний. В частности, диабет и хронические ССЗ являются независимыми факторами риска тяжелого течения сезонного гриппа [6].

ССЗ — третья по распространенности сопутствующая патология у пациентов с COVID-19 (5–15%) [18]. Пациенты с сопутствующими заболеваниями, а также пациенты пожилого возраста подвержены более высокому риску быстрого прогрессирования до ОРДС, септического шока, метаболического ацидоза, дисфункции коагуляции, аритмии, повреждения почек, сердечной недостаточности, дисфункции печени и вторичной инфекции, часто приводящей к смерти [10, 54].

Повышенные сывороточные уровни сердечных тропонинов являются основными показателями в диагностике инфаркта миокарда и острого коронарного синдрома. сTnI является золотым стандартом некротического биомаркера для оценки миокардиального риска [18]. Метаанализ сообщений, измеривших сTnI, привел к выводу, что пациентам с COVID-19 и артериальной гипертензией и/или другими сопутствующими ССЗ следует проводить тестирование уровня сTnI в течение всей госпитализации для оценки потенциального повреждения миокарда [104]. S. Shi и соавт. [105] определили, что 20% пациентов с COVID-19 имели повреждение миокарда, диагностированное по уровню сTnI в сыворотке (0,19 против 0,006 мкг/л у пациентов без повреждения сердца). Уровень смертности этих пациентов (51%) значительно выше смертности пациентов с нормальным уровнем сTnI и отсутствием повреждения миокарда (4,5%, $p < 0,0001$). Измерение уровней сTnI в сыворотке может позволить избежать ухудшения состояния у уязвимых пациентов, выявляя их на ранней стадии и предоставляя им интенсивный план предотвращения повреждения миокарда [18].

Повышение уровня сердечного тропонина Т (сTnT) в сыворотке 28% госпитализированных пациентов с COVID-19 также сопровождается повреждением миокарда [106]. У этих пациентов смертность составила 60% по сравнению с 9% у пациентов с нормальным уровнем сTnT. В то же время у пациентов

с COVID-19 с повышенным уровнем сТnT и установленным ССЗ смертность достигла 69,4%, пациенты с повышенным уровнем сТnT в сыворотке крови, но без ССЗ имели уровень смертности 37,5%. Наоборот, у пациентов с нормальным уровнем сТnT в сыворотке и установленным ССЗ уровень смертности был 13,3% по сравнению с 59,6% у пациентов с повышенным уровнем сТnT. Это указывает на прогностическую ценность выявления повышенных уровней сТnT у всех пациентов с COVID-19, независимо от наличия ССЗ в анамнезе [18].

Возраст. Пожилой возраст является самым сильным фактором риска летального исхода при COVID-19. Риск смерти увеличен в 7,9 раза у пациентов в возрасте ≥ 75 лет и в 3,4 раза у пациентов в возрасте 65–74 лет по сравнению с пациентами в возрасте до 65 лет. На основании отчета Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний, который включал 44 672 подтвержденных случая, показатель летальности достиг 14,8% у пациентов в возрасте ≥ 80 лет и 8,0% у пациентов в возрасте 70–79 лет [3].

По результатам метаанализа 43 исследований (3600 пациентов) установлено, что пожилые пациенты и пациенты с сопутствующими заболеваниями, как правило, имеют более серьезные клинические симптомы и более высокую общую распространенность тяжелых случаев и смерти. Смертность и распространенность ОРДС выше в исследованиях, в которых была больше доля пожилых пациентов [4]. По сравнению с выжившими умершие больные (15%) были старше (средний возраст 69 лет против 55 лет, $p=0,003$) [70].

Пациенты в возрасте 60 лет и старше составляют почти 85% всех смертей от COVID-19 в горячих точках США по заболеваемости COVID-19. Умершие пациенты с COVID-19 (8,1%) были значительно старше (73,4 против 54,7 года) выживших ($p < 0,001$). Они имели более высокую температуру тела ($p < 0,001$) и более низкую сатурацию ($p < 0,001$) [5]. До 90% смертей от SARS-CoV-2 в штате Вашингтон (США) приходится на людей старше 60 лет. У лиц старше 60 лет экспрессия индуцированных интерфероном хемокинов снижается, что, по-видимому, способствует сниженной индукции противовирусного ответа цитотоксических Т- и НК-клеток и ухудшению исходов COVID-19 [107].

В китайской популяции пациентов в возрасте 65 лет и старше тяжелых случаев было почти вдвое больше, чем пациентов с нетяжелым COVID-19 того же возраста (50,2 против 26,9%; $p < 0,001$). Однако не было различий в возрасте и частоте сопутствующих заболеваний между тяжелобольными

и крайне тяжелобольными [93]. В другой китайской популяции пациентов летальность больных в возрасте 65–69 лет составила 6,1%, в возрасте 70–79 лет — 22,7%, в возрасте ≥ 80 лет — 38,1% [79].

Пол. По данным ВОЗ, смертность от COVID-19 среди женщин составляет около 1,7%, среди мужчин — 2,8%, а данные из больниц Гонконга указывают, что 32% заболевших мужчин и 15% женщин нуждались в интенсивной терапии или умерли [14]. В общей группе больных COVID-19 мужчины составляли 50,9%, а в группе тяжелых случаев мужчин было больше, чем в группе нетяжелых случаев (57 против 45%; $p=0,006$) [93].

SARS-CoV-2 взаимодействует с рецептором ACE2, который играет важную роль в проникновении в клетку. Ген ACE2 лежит на X-хромосоме (локус Хр22.2), что позволяет женщинам быть потенциально гетерозиготными, в отличие от мужчин, которые определено гомозиготны. X-хромосома несет большое количество генов, ответственных за врожденные и адаптивные иммунные ответы на инфекцию, в том числе несколько генов, контролирующих воспаление. Гетерозиготность по X-хромосоме, включая ген ACE2, может улучшить исход COVID-19 за счет уменьшения воспаления и тромбоза. Белок ADAM17 (metallopeptidase domain 17), также известный как TACE (TNF α -converting enzyme), ответственный за расщепление многих эктодоменов при атеросклерозе, участвует в отщеплении эктодомена ACE2 и увеличении количества растворимого ACE2. Эстрогены увеличивают уровни экспрессии ADAM17, что позволяет считать их механизмом наблюдаемого гендерного неравенства COVID-19 [14].

Хотя пол не является основным фактором смертности [3], большинство крайне тяжелобольных пациентов — мужчины. Поскольку иммунитет организма снижается с возрастом, пожилые пациенты с большей вероятностью могут заболеть крайне тяжелой формой заболевания и умереть. Следовательно, у пациента-мужчины старше 65 лет повышен риск развития критического заболевания и смерти [8, 10].

Гендерные различия по распространенности, интенсивности и смертности проявляются в усилении гуморального и клеточного иммунного ответа на вирусную инфекцию у женщин: женщины избавляются от инфекции быстрее и эффективнее, чем мужчины. Половые гормоны предложены в качестве потенциальных медиаторов полового диморфизма в силу их способности модулировать врожденный и адаптивный иммунитет: связываясь со специфическими рецепторами на иммунных клетках, они могут активи-

ровать (эстроген) или подавлять его (тестостерон). X-сцепленные гены (гены цитокинов, их рецепторов и других иммуномодуляторов; гены сигнальных путей рецепторов TLR; гены, участвующие в апоптозе; гены, вовлеченные в окислительно-восстановительный баланс) являются основными детерминантами полового диморфизма в восприимчивости к инфекции и прогнозе COVID-19 и других воспалительных состояний, включая респираторные заболевания. Эпидемиологические данные подтверждают, что SARS-CoV-2, подобно другим респираторным воспалительным заболеваниям и инфекциям MERS-CoV и SARS-CoV, поражает чаще мужчин, чем женщин, у которых лучше прогноз [14].

Как выяснили в своей совместной работе ученые ряда американских университетов, у мужчин, больных COVID-19, снижена экспрессия специфичных для В-клеток и NK транскриптов, связанных с иммунной функцией, по сравнению с женщинами. Уменьшение количества рецепторов, активирующих NK, и усиление экспрессии негативных регуляторов иммунной эффекторной функции согласуется с более тяжелым течением COVID-19 у мужчин. Смещение в сторону экспрессии транскриптов В-клеток у женщин в исследовании N. Lieberman и соавт. [107] происходит на фоне большего количества В-клеток у женщин независимо от возраста. Наблюдаемые различия могут влиять на течение и исход заболевания.

Статус курения. Среди пациентов с тяжелой формой COVID-19 курильщиками были 19,2%. У пациентов этой категории чаще, чем у некурящих, имелись сопутствующие заболевания, включая хроническую обструктивную болезнь легких (4,8 против 1,4%; $p=0,026$), ишемическую болезнь сердца (10,4 против 2,2%; $p < 0,001$), гипертонию (38,7 против 22,2%; $p < 0,001$) и диабет (19,3 против 11,1%; $p=0,009$) [93]. Метаанализ 13 исследований с участием 3027 пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 показал, что курение ($p=0,0006$) наравне с мужским полом ($p < 0,00001$) и возрастом старше 65 лет ($p < 0,00001$) является фактором прогрессирования COVID-19 до крайне тяжелого состояния [8].

Генетические ассоциации

Генетические факторы риска COVID-19 находятся в стадии изучения. Исследование D. Ellinghaus и соавт. (Severe Covid-19 GWAS Group) [108] идентифицировало две области генома — кластер генов в локусе 3p21.31 и полиморфный сайт rs657152 в локусе 9q34.2, ассоциированные с тяжелым течением COVID-19 (и друг с другом), как локусы риска дыхательной недостаточности при инфекции

SARS-CoV-2 [109]. Исследование 3199 госпитализированных пациентов с COVID-19 и контрольных лиц воспроизводит этот результат и показывает, что кластер генов на хромосоме 3 является основным генетическим фактором риска тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2. Риск связан с геномным сегментом 49 400 пар оснований на хромосоме 3, который унаследован от неандертальцев. Этот геномный регион проанализирован во всех 5008 геномах проекта «1000 Genome Project». Гаплотип риска неандертальцев встречается в Южной Азии с частотой 30%, в Европе — 8%, в США — 4%, с более низкими частотами в Восточной Азии и почти полностью отсутствует у жителей Африки. В настоящее время неизвестно, насколько эффекты этой особенности специфичны для коронавирусов или любых других патогенов. Однако в текущей пандемии это наследие неандертальцев имеет трагические последствия [110].

Другая геномная область, идентифицированная D. Ellinghaus и соавт. [108] на хромосоме 9, определяет группу крови AB0 [109]. Группа крови А связана с наиболее высоким риском COVID-19 по сравнению с остальными группами крови системы AB0; группа крови 0 имеет самый низкий риск заражения.

Исследования полиморфизма сосредоточены на генетических вариантах, которые могут влиять на экспрессию или функцию генов, важных для связывания и интернализации вируса, а именно генов *ACE2* (рецептор SARS-CoV-2) и *TMPRSS2* (transmembrane serine protease 2, активатор S-белка шипа SARS-CoV-2) [13, 111, 112].

Наиболее исследованной генетической вариацией является инсерция/делеция (I/D) в Alu-последовательности интрона 16 гена *ACE1*, которая влияет на уровень экспрессии гена. Каталог человеческих генов и генетических нарушений OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) информирует, что D-аллель считается фактором генетической предрасположенности, влияющим на прогрессирование пневмонии до SARS. D. Gemmati и соавт. [14] подтвердили это относительно коронавируса SARS-CoV-2. Хотя I/D-полиморфизм определяет уровень *ACE1* на 60%, существует значительная разница между полами по уровню *ACE1* в сыворотке, который ниже у женщин как при здоровых, так и при патологических состояниях. Этот факт вместе с наблюдением, что I-аллель *ACE1*, по-видимому, чрезмерно представлен у женщин, а D-аллель (связанный с высоким уровнем *ACE1*) — у мужчин, указывает на более высокие шансы иметь дисбаланс экспрессии *ACE1/ACE2* у мужчин с супрессией рецептора *ACE2* при инфекции SARS-CoV-2. Количественное изменение уровней *ACE1* модули-

руется локусом гликозилтрансферазы крови АВ0 (9q34.2). Полиморфизмы АВ0 (*rs495828* в промоторе гена и *rs8176746* в экзоне 7) влияют на ответ на лечение ингибиторами АПФ и могут способствовать снижению трансмиссии коронавируса с точки зрения числа инфицированных людей. Это означает снижение риска инфекции у обладателей группы крови 0 [14].

Однонуклеотидный полиморфизм *rs2285666* (G8790A) в гене *ACE2* — фактор риска гипертонии, диабета 2-го типа и ишемической болезни сердца, возможно, является предрасполагающим фактором сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19. В отличие от мутаций аутосомных генов (включая *ACE1* в локусе 17q23.2) мутации X-сцепленного гена *ACE2* не могут присутствовать у мужчин в гетерозиготном состоянии. Соответственно, при низкой активности гена *ACE2*, например, связанной с аллелем 8790G, мужчины-носители, будучи гемизиготами, не способны компенсировать ее с помощью аллеля 8790A во второй копии гена. Полиморфизм *ACE2* G8790A в сочетании с классическими факторами сердечно-сосудистого риска может привести к серьезным локальным и/или системным нарушениям тканевого гомеостаза [14].

Идентифицированы мутации, влияющие на структуру и стабильность белка ACE2. Наиболее распространенными среди них являются три замены: с.2158A>G (p.Asn720Asp), с.77A>G (p.Lys26Arg) и с.631G>A (p.Gly211Arg). Редкие варианты, которые нарушают процесс интернализации коронавируса SARS-CoV-2, — с.1051C>G (p.Leu351Val) и с.1166C>A (p.Pro389His) [112]. В целом варианты ACE2 редки, что согласуется с отсутствием давления отбора, учитывая недавнюю историю коронавирусных эпидемий, однако, вероятно, они изменяют восприимчивость к SARS-CoV-2 [13].

Ген *TMPRSS2* (transmembrane protease, serine 2) — кандидат в модуляторы течения COVID-19. Белок

TMPRSS2 расщепляет S-протеин шипа коронавируса для облегчения его проникновения в клетку, а также отвечает за андроген/эстрогенную стимуляцию экспрессии ACE2. Полиморфный сайт *rs8134378* в энхансере гена *TMPRSS2*, андроген-специфично активирует его экспрессию [111].

С. Lu и соавт. [113] обнаружили 5 новых вариантов высокого риска в 4 генах, влияющих на выживание и способность индуцировать или модулировать эффективный иммунный и антистрессовый ответ на инфекцию SARS-CoV-2 (табл. 2).

Ген *ERAP2* экспрессируется в большинстве типов клеток и кодирует цинковую металлоаминопептидазу (endoplasmic reticulum aminopeptidase, ERAP2), которая имеет важное значение для получения антигенных эпитопов и их презентации молекулами HLA-I. Эффективность этого процесса отражается на эффективности иммунного ответа на SARS-CoV-2; нарушение образования антигенных пептидов приводит к уклонению инфекции от иммунной системы. Мутация замены аргинина на цистеин R751C нарушает третичную структуру белка. В отличие от аргининового варианта (дикого типа), создающего 17 контактов, цистеиновый мутант участвует только в 5 контактах, дестабилизируя белок.

Ген *BRF2/TFIIIB50* кодирует субъединицу редокс-чувствительного транскрипционного фактора, который играет главную роль в ответе на окислительный стресс при инфекции SARS-CoV-2. Обильная продукция активных форм кислорода наряду с деградацией антиоксидантного механизма создает возможность беспрепятственной репликации вируса. Мутация D9N изменяет электростатический потенциал фактора BRF2, что влияет на распознавание нуклеотид-связывающих партнеров.

Ген *ALOXE3* кодирует арахидонатлипоксигеназу, которая является членом семейства липоксигеназ — ферментов перекисного окисления липидов, вовлеченных в патогенез воспалительных

Таблица 2. Генетические факторы риска инфекции SARS-CoV-2 [113]

Ген	Полиморфизм	Онтологический термин
<i>ERAP2</i> (endoplasmic reticulum aminopeptidase 2)	<i>rs150892504</i> (T/C)	Металлоаминопептидаза
<i>BRF2</i> (TFIIIB-related factor)	<i>rs138763430</i> (T/C)	Субъединица транскрипционного фактора TFIIIB50, связывающего РНК-полимеразу II
<i>TMEM181</i> (transmembrane protein 181)	<i>rs117665206</i> (T/C)	Внутренний компонент эндосомальной мембраны
<i>ALOXE3</i> (arachidonate lipoxygenase 3)	<i>rs147149459</i> (A/G)	Гепоксилинепоксидгидролаза
<i>ALOXE3</i> интрон	<i>rs151256885</i> (T/C)	Гепоксилинепоксидгидролаза

инфекционных заболеваний. *ALOXE3* активируется при инфекции SARS-CoV в культурах дыхательного эпителия человека. Предположительно, SARS-CoV-2 использует *ALOXE3* для создания специфической липидной микросреды для своего размножения, а также с целью лишить организм способности контролировать гипериммунный ответ, приводящий к цитокиновому шторму. Замена пролина более крупной аминокислотой лейцином увеличивает число контактов в структурной модели и приводит к дестабилизации белка.

Ген *TMEM181* кодирует трансмембранный белок TMEM181, экспрессируемый в большинстве тканей, что согласуется с ролью врожденного иммунитета, а его повышенная экспрессия в большеберцовой артерии — с необъяснимой ишемией нижних конечностей у некоторых пациентов с COVID-19. Мутация замены аргинина на цистеин R403C влияет на катализ и связывание лиганда, что делает *TMEM181* потенциальной лекарственной мишенью цистеина-40 для пациентов с этим вариантом.

Варианты генетического риска дают представление о биологических путях, имеющих отношение к тяжести инфекционного фенотипа, и потенциально полезны для выявления уязвимых людей, которые в противном случае останутся незамеченными. Идентификация вариантов риска независимо от масштаба исследований вносит вклад в изучение инфекции SARS-CoV-2 и развитие медицины.

Заключение

COVID-19 — чрезвычайно гетерогенное заболевание с широким спектром клинических состояний — от бессимптомных до тяжелых и крайне тяжелых случаев. Отличительной чертой COVID-19 является гиперцитокинемия. Сывороточные концентрации некоторых цитокинов позволяют различать легкие, средние и тяжелые случаи. К крайне тяжелым состояниям, характеризующимся ОРДС, ДВС и/или полиорганной недостаточностью, приводит цитокиновый шторм — тяжелая системная воспалительная реакция, сопровождаемая повреждением тканей.

Анализ выживаемости показал, что мужской пол, пожилой возраст и хронические сопутствующие заболевания, особенно диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, заболевания сердечно-сосудистой системы, почек и печени, являются факторами риска развития тяжелых форм COVID-19 и смерти пациентов. Пациенты пожилого возраста и пациенты с сопутствующими заболеваниями подвержены более высокому риску заражения коронавирусом SARS-CoV-2, быстрому прогрес-

сированию инфекции, развитию метаболического ацидоза, дисфункции коагуляции, повреждению органов, вторичной инфекции и септическому шоку, часто приводящих к смерти. У пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формой COVID-19 развивается иммунодефицит с лимфопенией, количественным и функциональным истощением ЦТЛ; появляются двусторонние легочные инфильтраты; повышаются уровни лабораторных показателей системного воспаления, сердечной, почечной, печеночной и/или дыхательной недостаточности по сравнению с показателями у здоровых людей и больных COVID-19 легкой и средней степени тяжести. Определение прогностических маркеров для раннего выявления лиц из группы высокого риска является неотложной медицинской необходимостью. Чтобы идентифицировать пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии, при госпитализации, а также в процессе лечения, помимо температуры и сатурации, необходимо оценивать ряд диагностических и прогностических маркеров: количество лейкоцитов, тромбоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов, уровни СРБ, ЛДГ, D-димера, основных воспалительных цитокинов, сердечных тропонинов, прокальцитонина, ферритина, АЛТ, АСТ, общего билирубина, конъюгированного билирубина, креатинина, креатинкиназы в крови. Мониторинг этих показателей имеет решающее значение для выявления тех пациентов, которые могут прогрессировать до тяжелого состояния с полиорганной недостаточностью и развитием осложнений или летального исхода.

Перспективы завершения (или дальнейшего развития) текущей пандемии COVID-19 неясны, поэтому необходимы дальнейшие всесторонние исследования различных аспектов этой уникальной вирусной инфекции со множеством нетипичных клинико-лабораторных и инструментальных особенностей для разработки эффективных средств борьбы за жизнь и здоровье пациентов.

Дополнительная информация Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов

С. Г. Щербак, А. С. Голота — написание текста статьи; **Д. А. Вологжанин** — написание и редактирование текста статьи; **Т. А. Камилова** — поисково-аналитическая работа, написание, обсуждение и редактирование текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, про-

ведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution

S. G. Shcherbak, A. S. Golota — writing of the article; **D. A. Vologzhanin** — revision and writing of the article; **T. A. Kamilova** — search and analytical work, writing, revision of the article. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Список литературы / References

- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.07.937862
- Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1763–1770. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2
- Chen R, Liang W, Jiang M, et al. Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with Coronavirus Disease 2019 from a nationwide analysis in China. *Chest*. 2020;158(1):97–105. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.010
- Fu L, Wang Bi, Yuan T, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020; 80(6):656–665. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.041
- Yadaw AS, Li YC, Bose S, et al. Clinical features of COVID-19 mortality: development and validation of a clinical prediction model. *Lancet Digital Health*. 2020; 2(10):e516–525. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30217-X
- Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91–95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
- Li J, He X, Yuan Y, et al. Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia. *Am J Infect Control*. 2020;S0196-6553(20)30369–30372. doi: 10.1016/j.ajic.2020.06.008
- Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):e16–e25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021
- Xu B, Fan CY, Wang AL, et al. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: a clinical retrospective study in Wuhan, China. *J Infect*. 2020;81(1): e51–e60. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.012
- Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report 72. Available from: <https://www.un.org/unispal/document/coronavirus-disease-2019-covid-19-who-situation-report-72/>
- Zhang Y, Xiao Y, Zhang S. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575
- Stawiski EW, Diwanji D, Suryamohan K, et al. Human ACE2 receptor polymorphisms predict SARS-CoV-2 susceptibility. *bioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.04.07.024752
- Gemmati D, Bramanti B, Serino ML, et al. COVID-19 and individual genetic susceptibility/receptivity: role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation and coagulation. Might the double X-chromosome in females be protective against SARS-CoV-2 compared to the single X-chromosome in males? *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3474. doi: 10.3390/ijms21103474
- Fu J, Zhou Bu, Zhang L, et al. Expressions and significances of the angiotensin-converting enzyme 2 gene, the receptor of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Mol Biol Rep*. 2020;47(6):4383–4392. doi: 10.1007/s11033-020-05478-4
- Cai Q, Huang D, Yu H, et al. COVID-19: abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 2020;73(3):566–574. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.006
- Centurión OA, Scavenius KE, García LB, et al. Potential mechanisms of cardiac injury and common pathways of inflammation in patients with COVID-19. *Crit Pathw Cardiol*. 2020;10.1097/HPC.0000000000000227. doi: 10.1097/HPC.0000000000000227
- Aboughdir M, Kirwin T, Khader AA, Wang B. Prognostic value of cardiovascular biomarkers in COVID-19: a review. *Viruses*. 2020;12(5):527. doi: 10.3390/v12050527
- Chang FY, Chen HC, Chen PJ, et al. Immunologic aspects of characteristics, diagnosis, and treatment of Coronavirus

- Disease 2019 (COVID-19). *J Biomed Sci.* 2020;27(1):72. doi: 10.1186/s12929-020-00663-w
20. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, et al. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; S1359-6101(20)30109-X. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.001
 21. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell.* 2020;181(5):1036–1045.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026
 22. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020;369(6504):718–724. doi: 10.1126/science.abc6027
 23. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102567. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102567
 24. Weiskopf D, Schmitz KS, Raadsen MP, et al. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Sci Immunol.* 2020;5(48):eabd2071. doi: 10.1126/sciimmunol.abd2071
 25. Braun J, Loyal L, Frentsch M, et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature.* 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2598-9
 26. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
 27. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620–2629. doi: 10.1172/JCI137244
 28. Zheng HY, Zhang M, Yang CX, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(5):541–543. doi: 10.1038/s41423-020-0401-3
 29. Thevarajan I, Nguyen TH, Koutsakos M, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med.* 2020; 26(4):453–455. doi: 10.1038/s41591-020-0819-2
 30. Yang X, Dai T, Zhou X, et al. Analysis of adaptive immune cell populations and phenotypes in the patients infected by SARS-CoV-2. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.03.23.20040675
 31. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MD, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. *medRxiv.* 2020;2020.04.14.20065771. doi: 10.1101/2020.04.14.20065771
 32. Haveri A, Smura T, Kuivanen S, et al. Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(11):2000266. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000266
 33. Lou B, Li T, Zheng S, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset. *Eur Respir J.* 2020;56(2):2000763. doi: 10.1183/13993003.00763-2020
 34. Okba NM, Muller MA, Li W, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease patients. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1478–1488. doi: 10.3201/eid2607.200841
 35. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020;581(7809):465–469. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x
 36. Wu F, Wang A, Liu M, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.03.30.20047365
 37. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa344. doi: 10.1093/cid/ciaa344
 38. Ju B, Zhang Q, Ge X, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature.* 2020;584(7819):115–119. doi: 10.1038/s41586-020-2380-z.64
 39. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al.; Sinai Immunology Review Project. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity.* 2020;52(6):910–941. doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.002
 40. Guo C, Li B, Ma H, et al. Tocilizumab treatment in severe COVID-19 patients attenuates the inflammatory storm incited by monocyte centric immune interactions revealed by single-cell analysis. *bioRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.04.08.029769
 41. Wen W, Su W, Tang H, et al. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. *Cell Discov.* 2020;6:31. doi: 10.1038/s41421-020-0168-9
 42. Ong EZ, Chan YF, Leong WY, et al. A dynamic immune response shapes COVID-19 progression. *Cell Host Microbe.* 2020;27(6):879–882. doi: 10.1016/j.chom.2020.03.021
 43. Barnes BJ, Adrover JM, Borczuk A, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med.* 2020;217(6):e20200652. doi: 10.1084/jem.20200652
 44. Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
 45. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, et al. Elevated levels of interleukin-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146(1):128–136. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.008
 46. Liu F, Li L, Xu M, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020;127:104370. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104370
 47. Wang F, Nie J, Wang H, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis.* 2020;221(11):1762–1769. doi: 10.1093/infdis/jiaa150

48. Wang W, He J, Lie P, et al. The definition and risks of cytokine release syndrome-like in 11 COVID-19-infected pneumonia critically ill patients: Disease Characteristics and Retrospective Analysis. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.26.20026989
49. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
50. Zhu Z, Cai T, Fan L, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of Coronavirus Disease 2019. *Int J Infect Dis*. 2020;95:332–339. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.041
51. Yang Y, Shen C, Li J, et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.02.20029975
52. Chu H, Chan JF, Wang Y, et al. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa410. doi: 10.1093/cid/ciaa410
53. Ahmadpoor P, Rostaing L. Why the immune system fails to mount an adaptive immune response to a COVID-19 infection. *Transpl Int*. 2020;33(7):824–825. doi: 10.1111/tri.13611
54. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
55. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, et al. The cytokine storm in COVID-19: an overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:25–32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003
56. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574–1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394
57. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730–1741. doi: 10.1111/all.14238
58. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-like disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537
59. Kivela P. Paradigm shift for COVID-19 response: identifying high-risk individuals and treating inflammation. *West J Emerg Med*. 2020;21(3):473–476. doi: 10.5811/westjem.2020.3.47520
60. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
61. Chen N, Zhou M, Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
62. Xu YH, Dong JH, An WM. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. *J Infect*. 2020;80(4):394–400. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.017
63. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1063–1069. doi: 10.1515/cclm-2020-0240
64. Fan BE, Chong VC, Chan SS, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol*. 2020;95(6):E131–E134. doi: 10.1002/ajh.25774
65. Buoro S, Di Marco F, Rizzi M, et al. Papa Giovanni XXIII Bergamo Hospital at the time of the COVID-19 outbreak: letter from the warfront. *Int J Lab Hematol*. 2020;42 (Suppl 1):8–10. doi: 10.1111/ijlh.13207
66. Zheng M, Gao Y, Wang G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):533–535. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2
67. Nie S, Zhao X, Zhao K, et al. Metabolic disturbances and inflammatory dysfunction predict severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a retrospective study. *medRxiv*. 2020b. doi: 10.1101/2020.03.24.20042283
68. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1131–1134. doi: 10.1515/cclm-2020-0198
69. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762–768. doi: 10.1093/cid/ciaa248
70. Li K, Chen D, Chen S, et al. Predictors of fatality including radiographic findings in adults with COVID-19. *Respir Res*. 2020;21(1):146. doi: 10.1186/s12931-020-01411-2
71. Chen Y, Feng Z, Diao B, et al. The novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.27.20045427
72. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
73. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827
74. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev*. 2020. doi: 10.1093/nsr/nwaa041
75. Liu B, Han J, Cheng X, et al. Persistent SARS-CoV-2 presence is accompanied with defects in adaptive immune system in non-severe COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.26.20044768
76. Chen X, Ling J, Mo P, et al. Restoration of leukomonocyte counts is associated with viral clearance in COVID-19 hospitalized patients. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.03.20030437

77. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(Issue 7):834–847. doi: 10.1002/ajh.25829
78. Zhang J, Wang X, Jia X, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26(6):767–772. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.012
79. Lee JY, Kim HA, Huh K, et al. Risk factors for mortality and respiratory support in elderly patients hospitalized with COVID-19 in Korea. *J Korean Med Sci.* 2020; 35(23):e223. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e223
80. Liang W, Liang H, Ou L, et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020;e202033. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2033
81. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of COVID-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ.* 2020;369:m1328. doi: 10.1136/bmj.m1328
82. Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol.* 2020;42 Suppl 1:11–18. doi: 10.1111/ijlh.13229
83. Sallard E, Lescure FX, Yazdanpanah Y, et al. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Res.* 2020;178:104791. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104791
84. Zhou Q, Wei XS, Xiang X, et al. Interferon- α 2b treatment for COVID-19. *medRxiv.* 2020;2020(4). doi: 10.1101/2020.04.06.20042580.06.20042580
85. Meng Z, Wang T, Li C, et al. An experimental trial of recombinant human interferon alpha nasal drops to prevent coronavirus disease 2019 in medical staff in an epidemic area. *medRxiv.* 2020;2020(4). doi: 10.1101/2020.04.11.20061473
86. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020;e2141. doi: 10.1002/rmv.2141
87. Liu B, Li M, Zhou Z, et al. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun.* 2020;111:102452. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102452
88. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25(3):2000045. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045
89. Li Z, Yongxiang Y, Xiaomei L, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25727. doi: 10.1002/jmv.25727
90. Lippi G, Simundic AM, Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1070–1076. doi: 10.1515/cclm-2020-0285
91. Fogarty H, Townsend L, Cheallaigh CN, et al. COVID-19 Coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol.* 2020;189(6):1060–1061. doi: 10.1111/bjh.16791
92. Poor HD, Ventetuolo CE, Tolbert T, et al. COVID-19 critical illness pathophysiology driven by diffuse pulmonary thrombi and pulmonary endothelial dysfunction responsive to thrombolysis. *Clin Transl Med.* 2020;10(2):e44. doi: 10.1002/ctm2.44
93. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):110–118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
94. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):786–787. doi: 10.1111/jth.14781
95. Varga Z, Flammer AJ, Steigeret P, et al. Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395 (10234):1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
96. Jang JG, Hur J, Choi EY, et al. Prognostic factors for severe Coronavirus Disease 2019 in Daegu, Korea. *J Korean Med Sci.* 2020;35(23):e209. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e209
97. Zhao X, Zhang B, Li P, et al. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.03.17.20037572
98. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe.* 2020;27(6):992–1000.e3. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009
99. Gao L, Jiang D, Wen XS, et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *Respir Res.* 2020;21(1):83. doi: 10.1186/s12931-020-01352-w
100. Tan L, Wang Q, Zhang D, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):33. doi: 10.1038/s41392-020-0148-4
101. Poggiali E, Ramos PM, Bastoni D, et al. Abdominal pain: a real challenge in novel COVID-19 Infection. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2020;7(4):001632. doi: 10.12890/2020_001632
102. Espinosa OA, Zanetti A, Antunes EF, et al. Prevalence of comorbidities in patients and mortality cases affected by SARS-CoV2: a systematic review and meta-analysis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2020;62:e43. doi: 10.1590/S1678-9946202062043
103. Korean Society of Infectious Diseases. Korea Centers for Disease Control and Prevention Analysis on 54 mortality cases of coronavirus disease 2019 in the Republic of Korea from January 19 to March 10, 2020. *J Korean Med Sci.* 2020;35:e132. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e132
104. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020a;63(3):390–391. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001
105. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802–810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950
106. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811–818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017

107. Lieberman NA, Peddu V, Xie H, et al. In vivo antiviral host transcriptional response to SARS-CoV-2 by viral load, sex, and age. *PLoS Biol.* 2020;18(9):e3000849. doi: 10.1371/journal.pbio.3000849
108. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, et al. Genome-wide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2020283. doi: 10.1056/NEJMoa2020283
109. The COVID-19 Host Genetics Initiative (Institute for Molecular Medicine Finland, University of Helsinki, Helsinki, Finland; Analytical and Translational Genetic Unit, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA). The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(6):715–718. doi: 10.1038/s41431-020-0636-6
110. Zeberg H, Pääbo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neandertals. *bioRxiv.* doi: 10.1101/2020.07.03.186296
111. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging.* 2020;12(11):10087–10098. doi: 10.18632/aging.103415
112. Benetti E, Tita R, Spiga O, et al. ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population. *Eur J Hum Genet.* 2020;1–13. doi: 10.1038/s41431-020-0691-z
113. Lu C, Gam R, Pandurangan AP, Gough J. Genetic risk factors for death with SARS-CoV-2 from the UK Biobank. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.07.01.20144592

Информация об авторах

Голота Александр Сергеевич, к.м.н., доцент [Aleksandr S. Golota, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor]; адрес: Россия, 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б [address: 9B Borisova st., 197706, Saint Petersburg, Sestroretsk, Russia]; e-mail: golotaa@yahoo.com; eLibrary SPIN: 7234-7870

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>

Щербак Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор [Sergey G. Scherbak, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor];

e-mail: b40@zdrav.spb.ru; eLibrary SPIN: 1537-9822
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5047-2792>

Камилова Татьяна Аскарровна, к.б.н. [Tatyana A. Kamilova, Cand. Sci. (Biol.)]; e-mail: kamilovaspb@mail.ru; eLibrary SPIN: 2922-4404

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6360-132X>

Вологжанин Дмитрий Александрович, д.м.н. [Dmitry A. Vologzhanin, MD, Dr. Sci. (Med.)]; e-mail: volog@bk.ru; eLibrary SPIN: 7922-7302

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>

<https://doi.org/10.36425/rehab96918>

Алгоритм формулирования реабилитационного диагноза с помощью Международной классификации функционирования пациенту, перенесшему инсульт: клинический случай

Г.Е. Иванова^{1, 2}, Р.А. Бодрова³, Т.В. Буйлова⁴, Г.М. Каримова³, В.С. Комарницкий³

- ¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
- ² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация
- ³ Казанская государственная медицинская академия — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация
- ⁴ Институт реабилитации и здоровья человека федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Российская Федерация

Обоснование. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) представляет собой универсальную систему для оценки здоровья всего организма в целом и связанных с ним проблем, ограничивающих жизнедеятельность пациента. Используя МКФ, можно на уровне организма, личности и общества довольно точно исследовать характер и выраженность ограничений жизнедеятельности, что в последующем позволит строго на научной основе обосновать необходимость и объем реабилитационных мероприятий по линии здравоохранения и социальной защиты. Для врачей-клиницистов одним из главных критериев использования МКФ является возможность сформулировать реабилитационный диагноз, который в свою очередь позволит определить цель, задачи, программу реабилитации, а в дальнейшем оценить эффективность реабилитационных мероприятий. **Описание клинического случая.** Пациент, 65 лет, поступил в отделение реабилитации с жалобами на снижение мышечной силы, неустойчивость при ходьбе, ограничение подвижности, головокружение, нарушение произношения слов. Направительный диагноз: ишемический инсульт. После постановки реабилитационного диагноза пациенту был установлен средний реабилитационный потенциал и относительно благоприятный прогноз. При реабилитации использовали медикаментозное лечение, индивидуальные занятия с психологом, методы реабилитации нарушения регуляторных функций и др. При выписке по результатам оценки шкал выявлена положительная динамика проведенной медицинской реабилитации. **Заключение.** МКФ оценивает все компоненты здоровья пациента, перенесшего инсульт; используется при составлении реабилитационного диагноза мультидисциплинарной реабилитационной командой и обосновывает применение методов медицинской реабилитации. Формирование реабилитационного диагноза на основе принципов МКФ является ключевым моментом в определении краткосрочных и долгосрочной целей для пациента членами мультидисциплинарной реабилитационной команды, а также для оценки реабилитационного потенциала и прогноза, составления индивидуального плана медицинской реабилитации и дальнейших рекомендаций при выписке. Наш опыт реабилитации в постинсультный период показал, что применение международной классификации функционирования при формулировании реабилитационного диагноза у данной категории пациентов позволяет обеспечить более высокую эффективность медицинской реабилитации в целом.

Ключевые слова: международная классификация функционирования; инсульт; мультидисциплинарная реабилитационная команда; реабилитационный диагноз; шкалы.

Для цитирования: Иванова Г.Е., Бодрова Р.А., Буйлова Т.В., Каримова Г.М., Комарницкий В.С. Алгоритм формулирования реабилитационного диагноза с помощью Международной классификации функционирования пациенту, перенесшему инсульт: клинический случай. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2022;4(1):37–54. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab96918>

Поступила: 19.01.2022 **Принята:** 03.03.2022 **Опубликована:** 23.03.2022

Algorithm for formulation a rehabilitation diagnosis using the international classification of functioning in a patient with a stroke: clinical case

G.E. Ivanova^{1, 2}, R.A. Bodrova³, T.V. Builova⁴, G.M. Karimova³, V.S. Komarnitsky³

¹ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Department of Medical Rehabilitation, Moscow, Russian Federation

² Federal State Budgetary Institution "Federal center of brain research and neurotechnologies" of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

³ Kazan State Medical Academy — branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan, Russian Federation

⁴ Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Background. The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) is a universal system for assessing the health of the body as a whole, as well as problems that limit life. Using the ICF, it is possible at the level of the body, personality and society to quite accurately investigate the nature and severity of disabilities. Subsequently, this will make it possible, on a scientific basis, to substantiate the need and volume of rehabilitation measures and social protection. For medical professionals, one of the main criteria for using the ICF is the ability to formulate a rehabilitation diagnosis, which in turn makes it possible to determine the goal, objectives, rehabilitation program, and in the future to assess the effectiveness of rehabilitation measures. In the formulation of a rehabilitation diagnosis, the coding for the ICF domains is used. Rehabilitation diagnosis is a description of structural and functional disorders that have arisen in a patient as a result of a stroke, which entailed a restriction of activity and participation, the possibility of using environmental factors that may facilitate or hinder the performance of the described functions by the patient. **Clinical case description.** The patient, 65 years old, was admitted to the rehabilitation department with complaints of decreased muscle strength, instability when walking, limited mobility, dizziness, impaired pronunciation of words. Directional diagnosis: Ischemic stroke. After the rehabilitation diagnosis was made, the patient had an average rehabilitation potential and a relatively favorable prognosis. During rehabilitation, medical treatment, individual sessions with a psychologist, methods of rehabilitation of violations of regulatory functions, etc. were used. Upon discharge, the evaluation of the scales revealed the positive dynamics of the medical rehabilitation. **Conclusion.** The ICF evaluates all components of a post-stroke patient's health. The ICF is used in the preparation of a rehabilitation diagnosis and justifies the use of methods of medical rehabilitation. Formation of a rehabilitation diagnosis based on the principles of ICF is a key point in determining short-term and long-term goals for the patient, as well as assessing the rehabilitation potential and prognosis, drawing up an individual plan for medical rehabilitation and further recommendations upon discharge. Our experience of rehabilitation in the post-stroke period has shown that the use of the international classification of functioning in the formulation of a rehabilitation diagnosis in this category of patients allows for a higher efficiency of medical rehabilitation in general.

Keywords: international classification of functioning; stroke; multidisciplinary rehabilitation team; rehabilitation diagnosis; scales.

For citation: Ivanova GE, Bodrova RA, Builova TV, Karimova GM, Komarnitsky VS. Algorithm for formulation a rehabilitation diagnosis using the international classification of functioning in a patient with a stroke: clinical case. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation.* 2022;4(1):37–54. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab96918>

Received: 19.01.2022 **Accepted:** 03.03.2022 **Published:** 23.03.2022

Обоснование

Организация медицинской реабилитации в Российской Федерации регламентирована Приказом Минздрава РФ от 31 июля 2020 г. № 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых» [1]. Согласно документу, медицинская реабилитация осуществляется

независимо от сроков заболевания, при условии стабильности клинического состояния пациента и наличия перспективы восстановления функций (реабилитационного потенциала). Учитывается риск развития осложнений, который не должен превышать перспективу восстановления функций. Должны быть учтены и противопоказания

к проведению отдельных методов медицинской реабилитации.

Для оценки здоровья организма человека в целом и связанных с ним проблем, ограничивающих жизнедеятельность пациента, необходимо использовать универсальную систему. Такой системой является Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ). Универсальность МКФ заключается в том, что она применима не только к людям с ограниченными возможностями, но и при любом изменении здоровья человека [2, 3].

Под эгидой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в XXI веке были утверждены международные классификации (Family of International Classifications, FIC), созданные для объединения информационных ресурсов ВОЗ, необходимых для эпидемиологического контроля и мероприятий в области общественного здоровья. МКФ, вошедшая в FIC, была одобрена для международного использования на пятьдесят четвертой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения 22 мая 2001 г. [2–6].

МКФ применяется в сферах, связанных с изучением вопросов медицинской реабилитации пациентов и инвалидов, является статистическим инструментом для сбора и накопления информации (например, популяционные исследования и эпидемиологический мониторинг); используется как инструмент исследований для оценки результатов вмешательств, качества жизни или факторов окружающей среды; в том числе это клинический инструмент для оценки потребностей, сравнения вариантов терапии, оценки профессиональной пригодности и результатов вмешательств и реабилитации; является инструментом социальной политики для планирования мер социальной защиты, компенсационных систем, их политики и реализации; инструментом обучения для разработки учебных планов, пропаганды и проведения общественных акций [2–6].

В отличие от Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и Международной классификации нарушений (версия 1980 г.), рассматривающих последствия болезней по этиологическому признаку, МКФ является классификацией составляющих здоровья и оценивает функционирование и ограничение жизнедеятельности индивида на основе биопсихосоциального подхода. Целью МКФ является интеграция полученной информации как о состоянии здоровья, так и о динамике болезни с биологической, социальной и личностной позиции. Данные критерии определяют, из чего здоровье состоит, в то время как последствия болезней, описываемых в МКБ, концентрируют внимание на тех

Список сокращений

КТ — компьютерная томография
 МДРК — мультидисциплинарная реабилитационная команда
 МКФ — Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья
 ПКП — пяточно-коленная проба
 ПНП — пальценосовая проба
 РКТ — рентгеновская компьютерная томография
 ФРМ — физическая и реабилитационная медицина
 ШРМ — шкала реабилитационной маршрутизации

влияниях, которые могут оказывать заболевания [2–4]. МКБ и МКФ — это две базовые классификации в проведении системного анализа состояния здоровья пациента [2].

Используя МКФ, можно на уровне организма, личности и общества довольно точно исследовать характер и выраженность ограничений жизнедеятельности, что в последующем позволит строго на научной основе обосновать необходимость и объем реабилитационных мероприятий по линии здравоохранения и социальной защиты [2, 3].

Определение потребности использования МКФ в клинической практике

МКФ непрерывно развивается и включает на сегодня более 1,6 тыс. различных категорий. Значительный объем классификации существенно затрудняет ее практическое применение. В таком виде МКФ более востребована как инструмент для научных исследований, а не практической деятельности врача-клинициста [3, 4]. На практике чаще применяют сокращенные варианты классификации с набором определенных информативных признаков (оптимального симптомокомплекса) при конкретных нозологических формах заболеваний, так называемых базовых наборов [7].

В настоящее время разработаны и находятся в открытом доступе 34 базовых набора МКФ по наиболее распространенным нозологическим формам заболеваний [8]: например, спондилоартриту, болевому синдрому, остеопорозу, артриту, ишемической болезни сердца, сахарному диабету, инсульту, депрессии, раку и др. Базовые наборы МКФ явля-

ются основой комплексной оценки и описания всех аспектов функционирования пациента [2–4, 9].

Приведем пример основного (табл. 1) и сокращенного (табл. 2) базового набора при инсульте [2, 9].

Таблица 1. Основной МКФ-набор кодов и категорий при мозговом инсульте

МКФ, код	МКФ-категория
<i>Функции организма</i>	
b110	Функции сознания
b114	Функции ориентированности
b117	Интеллектуальные функции
b126	Темперамент и личностные функции
b130	Волевые и побудительные функции
b134	Функции сна
b140	Функции внимания
b144	Функции памяти
b152	Функции эмоций
b156	Функции восприятия
b164	Познавательные функции высокого уровня
b167	Умственные функции речи
b172	Функции вычисления
b176	Умственные функции последовательных сложных движений
b180	Функции самоощущения и ощущения времени
b210	Функции зрения
b215	Функции структур, примыкающих к глазу
b260	Проприоцептивная функция
b265	Функция осязания
b270	Сенсорные функции, связанные с температурой и другими раздражителями
b280	Ощущение боли
b310	Функции голоса
b320	Функция артикуляции
b330	Функции беглости и ритма речи
b410	Функции сердца
b415	Функции кровеносных сосудов
b420	Функции артериального давления
b455	Функции толерантности к физической нагрузке
b510	Функции приема нутриентов
b525	Функции дефекации
b620	Функции мочеиспускания
b640	Сексуальные функции
b710	Функции подвижности сустава
b715	Функции стабильности сустава
b730	Функции мышечной силы
b735	Функции мышечного тонуса
b740	Функции мышечной выносливости

Таблица 1. Продолжение

МКФ, код	МКФ-категория
b750	Моторно-рефлекторные функции
b755	Функции произвольной двигательной реакции
b760	Контроль произвольных двигательных функций
b770	Функции стереотипа походки
Структуры организма	
s110	Структура головного мозга
s410	Структура сердечно-сосудистой системы
s720	Структура области плеча
s730	Структура верхней конечности
s750	Структура нижней конечности
Активность и участие	
d115	Использование слуха
d155	Приобретение практических навыков
d160	Концентрация внимания
d166	Чтение
d170	Письмо
d172	Вычисление
d175	Решение проблем
d210	Выполнение отдельных задач
d220	Выполнение многоплановых задач
d230	Выполнение повседневного распорядка
d240	Преодоление стресса и других психологических нагрузок
d310	Восприятие устных сообщений при общении
d315	Восприятие сообщений при невербальном способе общения
d325	Восприятие письменных сообщений при общении
d330	Речь
d335	Составление и изложение сообщений в невербальной форме
d345	Письменные сообщения
d350	Разговор
d360	Использование средств связи и техник общения
d410	Изменение позы тела
d415	Поддержание положения тела
d420	Перемещение тела
d430	Поднятие и перенос объектов
d440	Перемещение объектов ногами
d445	Использование кисти и руки
d450	Ходьба
d455	Передвижение способами, отличающимися от ходьбы
d460	Передвижение в различных местах
d465	Передвижение с использованием технических средств
d470	Использование пассажирского транспорта

Таблица 1. Продолжение

МКФ, код	МКФ-категория
d475	Управление транспортом
d510	Мытье
d520	Уход за частями тела
d530	Физиологические отправления
d540	Одевание
d550	Прием пищи
d570	Забота о своем здоровье
d620	Приобретение товаров и услуг
d630	Приготовление пищи
d640	Выполнение работы по дому
d710	Базисные межличностные взаимодействия
d750	Неформальные социальные отношения
d760	Семейные отношения
d770	Интимные отношения
d845	Получение работы, выполнение и прекращение трудовых отношений
d850	Оплачиваемая работа
d855	Неоплачиваемая работа
d860	Базисные экономические отношения
d870	Экономическая самостоятельность
d910	Жизнь в сообществах
d920	Отдых и досуг
Факторы окружающей среды	
e110	Продукты или вещества для персонального потребления
e115	Изделия и технологии для личного повседневного использования
e120	Изделия и технологии для персонального передвижения и перевозки внутри и вне помещений
e125	Средства и технологии коммуникации
e135	Изделия и технологии для труда и занятости
e150	Дизайн, характер проектирования, строительства и обустройства зданий для общественного пользования
e155	Дизайн, характер проектирования, строительства и обустройства зданий частного использования
e165	Собственность и капитал
e210	Физическая география
e310	Семья и ближайшие родственники
e315	Отдаленные родственники
e320	Друзья
e325	Знакомые, сверстники, коллеги, соседи и члены сообщества
e340	Персонал, осуществляющий уход и помощь
e355	Профессиональные медицинские работники
e360	Работники других профессиональных сфер
e410	Индивидуальные установки семьи и ближайших родственников
e420	Индивидуальные установки друзей

Таблица 1. Окончание

МКФ, код	МКФ-категория
e425	Индивидуальные установки знакомых, сверстников, коллег, соседей и членов сообщества
e440	Индивидуальные установки персонала, осуществляющего уход и помощь
e450	Индивидуальные установки профессиональных медицинских работников
e455	Индивидуальные установки профессиональных работников сфер, связанных со здоровьем
e460	Общественные установки
e515	Службы, административные системы и политика архитектуры и строительства
e525	Жилищные службы, административные системы и политика
e535	Службы, административные системы и политика связи
e540	Транспортные службы, административные системы и политика
e550	Службы, административные системы и политика правосудия
e555	Услуги, административные системы и политика ассоциаций и организаций
e570	Службы, административные системы и политика социального страхования
e575	Службы, административные системы и политика общей социальной поддержки
e580	Службы, административные системы и политика здравоохранения
e590	Службы, административные системы и политика труда и занятости

Примечание. МКФ — Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья.

Таблица 2. Сокращенный, базовый МКФ-набор кодов и категорий при мозговом инсульте

МКФ, код	МКФ-категория
Функции организма	
b110	Функции сознания
b114	Функции ориентированности
b130	Волевые и побудительные функции
b152	Функции эмоций
b160	Функции мышления
b167	Умственные функции речи
b164	Познавательные функции высокого уровня
b730	Функции мышечной силы
Структуры организма	
s110	Структура головного мозга
Активность и участие	
d330	Речь
d410	Изменение позы тела
d450	Ходьба
d530	Физиологические отправления
d540	Одевание
d550	Прием пищи
Факторы окружающей среды	
e310	Семья и ближайшие родственники

Примечание. МКФ — Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья.

Алгоритм постановки реабилитационного диагноза пациентам, перенесшим инсульт

Для врачей-клиницистов одним из главных критериев использования МКФ является возможность сформулировать реабилитационный диагноз, который в свою очередь позволяет определить цель, задачи, программу реабилитации, а в дальнейшем оценить эффективность реабилитационных мероприятий [4, 9].

В постановке реабилитационного диагноза используется кодировка по доменам МКФ [2–4, 9]. Соответственно, реабилитационный диагноз представляет собой описание возникших у пациента вследствие инсульта нарушений структур и функций органов и систем, повлекших за собой ограничения активности и возможности участия и использования факторов окружающей среды, которые могут облегчать или затруднять выполнение описанных функций пациентом.

Вопросы медицинской реабилитации пациентов, перенесших инсульт, актуальны в связи с высокой распространенностью данной патологии среди населения. Актуальность проблемы инсульта определила необходимость разработать стратегию развития системы медицинской помощи при инсульте с формированием единой противоинсультной программы, основанной на системном подходе. Основными направлениями являются первичная профилактика; адекватное лечение в остром периоде; индивидуальные программы вторичной профилактики и организация систем ранней и этапной нейрореабилитации [10, 11].

Основными последствиями данного высокоинвалидизирующего заболевания являются различные двигательные расстройства (парезы, параличи) — до 80%; изменения мышечного тонуса (дискинезии, спастичность, контрактуры) — до 65%; хронические боли (наиболее часто синдром болевого плеча) — 48–80%; расстройства функции ходьбы; бульбарные и псевдобульбарные, зрительные и глазодвигательные, тазовые нарушения; 18–27% имеют речевые, 40–70% — когнитивные нарушения; 30–68% имеют постинсультную депрессию, 6–7% — постинсультную эпилепсию [10, 11]. Наилучший исход перенесенного инсульта с восстановлением нарушенных функций достигается только при наличии в сосудистом отделении реабилитационной службы с системой ранней медицинской реабилитации [1, 12]. Необходимо дальнейшее всестороннее изучение механизмов компенсаторных процессов в центральной нервной системе после инсульта для создания новых методов, позволяющих улучшить эффективность реабилитационных мероприятий и

снизить распространенность и выраженность постинсультной инвалидизации [5, 12].

Инвалидизация инсультных больных относится как к проблемам медицинским, так и социально значимым, поскольку во многих случаях после перенесенного инсульта человек нуждается в уходе. Таким образом, инвалидизируется и сам пациент, и его семья [5]. Экономическая потеря от инсульта составляет около 30 млрд долларов в год. Именно поэтому экономически развитые страны решают проблемы, связанные с экономическими потерями, инвалидизацией и смертностью от инсульта, с помощью различных государственных программ, среди которых пристальное внимание уделяется реабилитации. В России с 2008 г. реализуется беспрецедентный национальный проект по снижению смертности от сосудистых заболеваний [5]. По всей стране создана и эффективно работает сеть специализированных сосудистых отделений, где успешно внедрена система ранней реабилитации, восстановления утраченных функций на всех этапах медицинской реабилитации.

Для адекватной оценки различных категорий МКФ и выявления актуальных проблем обследуемого пациента, перенесшего инсульт, необходимо применение ряда обследований: методы нейровизуализации, лабораторные исследования, специальные тесты и шкалы. В медицинской нейрореабилитации для оценки состояния здоровья пациента применяется ряд общепринятых инструментов, таких как шкала реабилитационной маршрутизации (ШРМ), шкала Рэнкина, тест функциональной независимости (FIM), шкала тяжести инсульта Национального института здоровья США (NIHSS), шкала комитета медицинских исследований, шкала комы Глазго, индекс мобильности Ривермид, индекс Хаузера, шкала баланса Берга, модифицированная шкала Эшворта, тест Френчай, визуально-аналоговая шкала (ВАШ) боли и многие другие. Шкалы, тесты и опросники являются способом объективизации субъективных показателей с целью стандартизации оценки общего и реабилитационного статуса пациента, динамики восстановления тех или иных функций у конкретного больного, оценки результативности лечебных мероприятий или реабилитационной программы [5, 13, 14].

На кафедре реабилитологии и спортивной медицины Казанской государственной медицинской академии проводится научно-практическая работа по восстановлению нарушенных двигательных функций при патологии центральной нервной системы на основе системного подхода к медицинской реабилитации и использования концепции

Н. А. Бернштейна «О построении движений» [15]. Часть данной работы посвящена определению изменений оценочных шкал и клинической картины в зависимости от нарушений уровня сенсомоторной интеграции, которые в дальнейшем определяют двигательные задачи для пациента (табл. 3).

Значения методов обследования пациентов позволяют получить объективные данные по степени нарушения, установить определитель нарушений в соответствующей категории доменов МКФ. В дальнейшем определитель нарушений выявляет наиболее актуальную проблему пациента на текущий момент, которую нужно будет решать, используя различные реабилитационные технологии.

Таким образом, в реабилитационном диагнозе формулируются только актуальные проблемы пациента, и определяющие его функциониро-

вание на момент оценки. В индивидуальной программе медицинской реабилитации для каждого домена МКФ (выявленной проблемы пациента) назначается ответственный специалист из мультидисциплинарной реабилитационной команды (МДРК), указывается реабилитационная технология, направленная на разрешение выявленной проблемы. Представленные шкалы позволят специалистам МДРК при оформлении реабилитационного диагноза определить степень нарушений, поэтому необходимо, чтобы каждый член МДРК имел навыки правильного использования МКФ и оценочных шкал.

В постановке реабилитационного диагноза пациентам, перенесшим инсульт, полноценную оценку состояния составляющих здоровья выполняет МДРК, применяя клинические тесты и шкалы, ана-

Таблица 3. Уровни сенсомоторной интеграции и МКФ

Уровень сенсомоторной интеграции	Краткая характеристика двигательных задач	Нарушения и дисфункции	Код МКФ Пример	Тест, шкала
А — руброспинальный уровень палеокинетических регуляций	Вертикализация, устойчивость, мышечный тонус	Позотонические нарушения в гравитационных мышцах, неустойчивость	b735 b750 b755	Шкала спастичности Ашфорт Неврологический осмотр Гравитационный градиент
В — таламопаллидарный уровень синергий и координаций	Локомоции, синхронные двигательные паттерны	Нарушение схемы тела, диссинергия, дискоординация, акинетическая ригидность	b260 b760 d410	Неврологический осмотр ПНП, ПКП, проба на дисдиадохокinez Шкала равновесия Берга
С — пирамидно-стриарный уровень предметного и пространственного поля	С1 Предметная ориентация, сосредоточение внимания С2 Пространственная ориентация, конгруэнтность окружающему пространству	Спастический гипертонус (поражение пирамидного пути), динамическая атаксия, гиперкинетический гипотонический синдром, пространственная дезориентация	b770 b765	Неврологический осмотр: двигательный стереотип ходьбы Неврологический осмотр: дистонии, дискинезии, двигательные персеверации
Д — теменно-премоторный уровень предметных действий и смысловых цепей	Целенаправленные предметные манипуляции, праксис	Затруднение овладения двигательным составом действий, психомоторная заторможенность	d445	Тест для руки Френчай
Е — ассоциативно-корковый уровень программирования деятельности	Программирование действий и деятельности среды, идеомоторная тренировка	Дезинтеграция поведения, нарушение планирования, целеполагания и мотивации	b176	MoCA

Примечание. МКФ — Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья; ПНП — пальценосовая проба; ПКП — пяточно-коленная проба.

лизируя методы инструментальной и лабораторной диагностики и переводя все данные в категории МКФ. Планы регулярно обсуждаются и корректируются МДРК.

В состав МДРК для проведения медицинской реабилитации пациентам, перенесшим инсульт, входят врач физической и реабилитационной медицины (врач-невролог, врач ЛФК, врач-физиотерапевт, врач-рефлексотерапевт), специалист по физической реабилитации (физический терапевт), медицинский логопед, медицинский психолог, специалист по эрготерапии, медицинская сестра палатная, медицинская сестра по реабилитации.

Клинический пример

Приведем клинический пример использования МКФ для описания функционального статуса пациента с последствиями инсульта. В реабилитационном диагнозе будем формулировать только актуальные проблемы пациента и проблемы, определяющие его функционирование на момент оценки.

О пациенте. Пациент, 65 лет, поступил в отделение реабилитации. Предъявляет жалобы на снижение мышечной силы, неустойчивость при ходьбе, ограничение подвижности, головокружение, нарушение произношения слов.

Анамнез. Пациент был доставлен в приемный покой многопрофильной больницы с направительным диагнозом «Ишемический инсульт». При обследовании по шкале ком Глазго: речь — 5 баллов, двигательная реакция — 6 баллов, открывание глаз произвольное — 4 балла, общее количество — 15 баллов; по шкале тяжести инсульта национальных институтов США (NIHSS) — 11 баллов, т.е. средняя степень тяжести (5–15 баллов). Страдает гипертонической болезнью II стадии, 2-й степени.

Проведено исследование и лечение по стандарту в первичном сосудистом центре. Пациент переводится из первичного сосудистого отделения (I этап) для дальнейшего лечения и медицинской реабилитации в отделение реабилитации (II этап).

В анамнезе жизни выявлено, что бытовые условия пациента удовлетворительные, проживает в городе, в собственной благоустроенной квартире, на 3-м этаже (без лифта), живет с женой, имеет детей (дочь, сын) и внуков, которые проживают отдельно. Последние годы (около 10 лет) не курит, алкоголь не употребляет. Род занятий — пенсионер (в прошлом инженер по специальности, образование высшее). В свободное время ездил на машине на дачу, занимался садоводством.

Проведено обследование соматического статуса, выявлено повышенное артериальное давление —

160/80 мм рт.ст. Исследован неврологический статус, в котором выявлена следующая патология: дезориентация во временных промежутках (во времени проведения процедур); речь с элементами дизартрии; нистагмOID вправо; мышечная сила в верхних и нижних конечностях — 4 балла, слабость мелких мышц кистей — 3 балла; проприорефлексы оживлены, равны; в пробе Ромберга неустойчив, заваливается назад; пальценосовую пробу выполняет с дисметрией и мимопопаданием справа и слева.

По палате ходит без помощи ассистента, но придерживаясь за поручни кровати, или вдоль стен; по коридору передвигается с поддержкой жены, пытается использовать ходунки — до 300 м в пределах отделения. По лестнице поднимается и спускается на 1 пролет, держась за поручни, с подстраховкой жены. В пределах палаты способен самостоятельно себя обслуживать. Испытывает трудности при выполнении точных манипуляций руками (наливание напитков в стакан, действия со столовыми приборами, действия с мобильным телефоном, застегиванием пуговиц). Пациент постоянно находится в сопровождении жены, и большую часть бытовых действий в течение дня выполняет она. Дети и внуки навещают пациента редко. Малообщителен. Речевая активность средняя. Память сохранна.

Приводим результаты оценочных шкал при поступлении пациента на II этап. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) составила 23 балла (при норме 26 и более). Госпитальная шкала тревоги и депрессии — 10 баллов (норма 0–7 баллов), что определяется как субклинически выраженная тревога/депрессия. Шкала комитета медицинских исследований (Medical Research Council Scale) выявила, что движения при внешнем противодействии руки составила в проксимальном отделе 4 балла, в дистальном — 3 балла, ноги — проксимальный уровень 4 балла. Шкала оценки мышечной силы — 3–4 балла. Индекс ходьбы Хаузера — 4 балла, что определяется как ходьба с односторонней поддержкой. Шкала равновесия Берга выявила высокий риск падения — 40 баллов (норма 43–56 баллов). Индекс мобильности Ривермид составил 7 баллов при максимуме 15 баллов. Шкала оценки дизартрии — 21 балл, что соответствует дизартрии умеренной степени выраженности (20–39 баллов). Шкала Л.И. Вассерман также показала среднюю степень дизартрии — 31 балл. Снижение качества жизни по EQ-5D — 12 баллов (по опроснику)/65 баллов (по шкале). В результате, по ШРМ было выставлено умеренное ограничение жизнедеятельности (3 балла); по шкале Рэнкина — умеренное нарушение жизнедеятельности (3 балла); FIM соответствовал 77 баллам, что вычислялось

по сумме состояния двигательной (52 балла) и интеллектуальной (25 баллов) функций.

Физикальная диагностика. Первоначально в сосудистом центре была проведена компьютерная томография (КТ) головного мозга по стандартной схеме. КТ-исследование выявило признаки очага ишемии в левой гемисфере мозжечка (подострый, не исключаются глиозные изменения). Оклюзия левой позвоночной артерии. В протоколе дежурного врача-рентгенолога отмечено, что эндоваскулярное вмешательство не показано, учитывая давность заболевания (более 6 ч), и нет возможности определить уровень окклюзии левой позвоночной артерии на заданном объеме КТ-исследования.

Ультразвуковая доплерография сонных артерий показала эхо-признаки атеросклероза сонной артерии с S-образным извитием с обеих сторон, без гемодинамически значимых нарушений.

Предварительный диагноз: I63.8 Ишемический инсульт в бассейне задней циркуляции с вертиго-атактическим синдромом, дизартрией. Ранний восстановительный период. Гипертоническая болезнь.

Для постановки реабилитационного диагноза необходимо определить степень нарушения структур, функций, активности и участия пациента, влияющие факторы среды. На II этапе медицинской реабилитации выставлен следующий реабилитационный диагноз (табл. 4).

Таблица 4. Реабилитационный диагноз пациента после перенесенного инсульта

Реабилитационный диагноз в категориях МКФ, код	Степень нарушения			Участник МДРК/ реабилитационная технология
	При поступлении	7-й день МР	При выписке	
s1104 Структура мозжечка	s1104.352	s1104.352	s1104.352	Врач ФРМ невролог/медикаментозное лечение

Определение степени нарушений структур. У пациента на РКТ головного мозга выявлено поражение в левой гемисфере мозжечка. По категории МКФ структура мозжечка кодируется s1104. Определяем степень нарушений. Для обозначения нарушений структуры есть три определителя:

- 1-й определитель — выраженность нарушений;
- 2-й определитель — характер нарушений;
- 3-й определитель — локализация нарушений.


В клиническом примере: 1-й определитель (цифра 3) показывает, что у данного пациента тяжелые нарушения (было бы еще понятнее, если при проведении РКТ описывали процент поражения, и в этом случае было бы легче поставить процентное соотношение поражения); 2-й определитель (цифра 5) — нарушение целостности; 3-й определитель (цифра 2) показывает, что локализация процесса слева. Далее назначаем специалиста МДРК, который будет заниматься восстановлением, и прописываем технологию. У данного пациента таким специалистом является врач физической и реабилитационной медицины (ФРМ) — невролог, который назначит медикаментозное лечение. После проведенного индивидуального плана медицинской реабилитации оцениваем определители степени нарушений на 7-й день и при выписке.



b114 Функции ориентированности	b114.2 (25%)	b114.1 (23%)	b114.1 (20%)	Медицинский психолог/методы реабилитации нарушения регуляторных функций; методы реабилитации нарушения внимания														
<p>У пациента пострадало несколько функций: функция ориентированности, функция мышечной силы, функция артикуляции. Нарушение данных функций мы устанавливаем по неврологическому статусу, в определении выраженности нарушения функции используем шкалы.</p> <p>Рассмотрим категорию «функция ориентированности», которая обозначается кодом b114, и при поступлении, ориентируясь на неврологический статус и шкалу MoCA, устанавливаем определитель нарушения. В коде b114.2 (25%) цифра 2 обозначает умеренные нарушения, в процентном соотношении составляющая 25%. Далее назначаем специалиста МДРК, который будет заниматься восстановлением данной функции, и прописываем технологию. Данным нарушением функции занимается психолог, используя методы психологической реабилитации.</p> <p>На 7-й день и при выписке проводится повторная оценка. Наблюдается положительная динамика по мере использования реабилитационных технологий. К выписке степень нарушений с умеренных оценивается легкими b114.1 (20%) (цифра 1 и снижение в процентном соотношении).</p>				<div data-bbox="756 472 1465 1010" style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <h3 style="text-align: center; background-color: red; color: white; margin: 0;">Выраженность нарушений функции ориентированности</h3> <p>Общий определитель с негативной шкалой для обозначения величины и выраженности нарушения:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px;">0 НЕТ нарушений (никаких, отсутствуют, ничтожные)</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">0-4%</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">1 ЛЕГКИЕ нарушения (незначительные, слабые)</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">5-24%</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">2 УМЕРЕННЫЕ нарушения (средние, значимые)</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">25-49%</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">3 ТЯЖЕЛЫЕ нарушения (высокие, интенсивные)</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">50-95%</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">4 АБСОЛЮТНЫЕ нарушения (полные)</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">96-100%</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">8 не определено</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">9 не применимо</td> <td></td> </tr> </table> <p>Пример. b 114 Функция ориентированности: Кодирование: b 114.2 (25%) → b 114.1 (23% → 20%)</p> <p>Неврологический статус: дезориентация во временных промежутках (во времени проведения процедур). Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) – 23 балла (26 и более – норма).</p> </div>	0 НЕТ нарушений (никаких, отсутствуют, ничтожные)	0-4%	1 ЛЕГКИЕ нарушения (незначительные, слабые)	5-24%	2 УМЕРЕННЫЕ нарушения (средние, значимые)	25-49%	3 ТЯЖЕЛЫЕ нарушения (высокие, интенсивные)	50-95%	4 АБСОЛЮТНЫЕ нарушения (полные)	96-100%	8 не определено		9 не применимо	
0 НЕТ нарушений (никаких, отсутствуют, ничтожные)	0-4%																	
1 ЛЕГКИЕ нарушения (незначительные, слабые)	5-24%																	
2 УМЕРЕННЫЕ нарушения (средние, значимые)	25-49%																	
3 ТЯЖЕЛЫЕ нарушения (высокие, интенсивные)	50-95%																	
4 АБСОЛЮТНЫЕ нарушения (полные)	96-100%																	
8 не определено																		
9 не применимо																		
b730 Функции мышечной силы	b730.3 (77%)	b730.3 (55%)	b730.2 (48%)	Физический терапевт/тренировки на увеличение мышечной силы; использование вспомогательных средств для ходьбы; чередование разных вариантов усложненной ходьбы; тренировки с выполнением повторяющихся заданий														
<p>Нарушенную функцию мышечной силы кодируем b730. Нарушение данной функции установлено по неврологическому статусу, шкале медицинских исследований и шкале оценки мышечной силы, которые позволяют определиться со степенью нарушений. При поступлении функция мышечной силы характеризуется тяжелыми нарушениями, обозначенными цифрой 3, в процентном отношении — 77%. Данным нарушением функции занимается физический терапевт, используя методики, которые заносятся в технологии реабилитационного воздействия.</p> <p>Повторные исследования к 7-му дню медицинской реабилитации и выписке показывают положительную динамику. Тяжелые нарушения b730.3 (77%) к 7-му дню реабилитации меняются в процентном отношении — b730.3 (55%), к выписке становятся умеренными — b730.2 (48%).</p>				<div data-bbox="756 1435 1465 1973" style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <h3 style="text-align: center; background-color: red; color: white; margin: 0;">Выраженность нарушений функции мышечной силы</h3> <p>Общий определитель с негативной шкалой для обозначения величины и выраженности нарушения:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px;">0 НЕТ нарушений (никаких, отсутствуют, ничтожные)</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">0-4%</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">1 ЛЕГКИЕ нарушения (незначительные, слабые)</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">5-24%</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">2 УМЕРЕННЫЕ нарушения (средние, значимые)</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">25-49%</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">3 ТЯЖЕЛЫЕ нарушения (высокие, интенсивные)</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">50-95%</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">4 АБСОЛЮТНЫЕ нарушения (полные)</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">96-100%</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">8 не определено</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">9 не применимо</td> <td></td> </tr> </table> <p>Пример. b 730 Функция мышечной силы Кодирование: b 730.3 (77% → 55%) → b 730.2 (48%)</p> <p>Неврологический статус: Мышечная сила в верхних и нижних конечностях – 4 балла, слабость мелких мышц кистей – 3 балла. Испытывает трудности при выполнении точных манипуляций руками. Шкалы показывают степень нарушения. Шкала Комитета медицинских исследований - Движения при внешнем противодействии: руки проксимально 4 балла, дистально – 3 балла, ноги проксимально 4 балла. Шкала оценки мышечной силы – 3-4 баллов.</p> </div>	0 НЕТ нарушений (никаких, отсутствуют, ничтожные)	0-4%	1 ЛЕГКИЕ нарушения (незначительные, слабые)	5-24%	2 УМЕРЕННЫЕ нарушения (средние, значимые)	25-49%	3 ТЯЖЕЛЫЕ нарушения (высокие, интенсивные)	50-95%	4 АБСОЛЮТНЫЕ нарушения (полные)	96-100%	8 не определено		9 не применимо	
0 НЕТ нарушений (никаких, отсутствуют, ничтожные)	0-4%																	
1 ЛЕГКИЕ нарушения (незначительные, слабые)	5-24%																	
2 УМЕРЕННЫЕ нарушения (средние, значимые)	25-49%																	
3 ТЯЖЕЛЫЕ нарушения (высокие, интенсивные)	50-95%																	
4 АБСОЛЮТНЫЕ нарушения (полные)	96-100%																	
8 не определено																		
9 не применимо																		

<p>b320 Функции артикуляции</p>	<p>b320.2 (45%)</p>	<p>b320.2 (30%)</p>	<p>b320.1 (20%)</p>	<p>Медицинский логопед, психолог, врач-рефлексотерапевт/ артикуляционная гимнастика; массаж; дыхательные и голосовые упражнения; преодоление гипо-/гипертонуса в мимической и артикуляционной мускулатуре (иглорефлексотерапия); использование нарисованных дорожек, следов, кружков, в которые нужно попасть ногой, сдерживающие проявления атаксии; психологическая поддержка пациента и его семьи</p>
<p>Категорию МКФ «функция артикуляции» кодируем b320. Нарушение данной функции установлено по неврологическому статусу, для определения степени нарушений используются шкала оценки дизартрии и шкала Л.И. Вассерман, которые выявляют дизартрию умеренной степени выраженности — b320.2 (45%). Определитель составил 2, что соответствует умеренным нарушениям и в процентном соотношении — 45%. По восстановлению нарушения данной функции использовались технологии медицинского логопеда, психолога, врача-рефлексотерапевта. Повторные исследования с использованием шкалы оценки дизартрии и шкалы Л.И. Вассерман показывают, как изменяются определитель нарушений и процентное соотношение от умеренных в легкие: b320.2 (45%) — при поступлении, b320.2 (30%) — на 7-й день, b320.1 (20%) — при выписке.</p>				
<p>d450 Ходьба</p>	<p>d450.02 (48%)</p>	<p>d450.02 (30%)</p>	<p>d450.02 (25%)</p>	<p>Врач ФРМ физический терапевт/ разработка индивидуального комплекса ЛФК; восстановление поструральной функции; тренировка баланса и координации; подбор технических средств реабилитации (ТСР) — трости или ходунков</p>
<p>У данного пациента выявлены ограничения активности ходьбы, приема пищи, питья и речи. Определяется категория МКФ «ходьба» кодом d450. Ограничение активности «d450 ходьба» установлено по неврологическому статусу, индексу ходьбы Хаузера и индексу мобильности Ривермид. В степени нарушения активности используются два определителя: первый — реализации, второй — капаситета. При поступлении в реализации ходьбы у пациента нарушений не было — d450.02 (48%), цифра 0, а капаситет составил умеренные нарушения — цифра 2, что в процентном соотношении обозначается как 48%. Восстановлением ограничения активности занимался врач ФРМ, физический терапевт, которые использовали реабилитационные технологии. Повторные исследования неврологического осмотра и шкал показали, что при сохранении тех же определителей реализации и капаситета изменилось их процентное соотношение — от 48% при поступлении до 25% при выписке.</p>				

d550 Прием пищи	d550.03 (70%)	d550.03 (50%)	d550.02 (45%)	Эрготерапевт/обучить использовать специальные приспособления для приема пищи (столовых приборов)
<p>Ограничение активности «прием пищи» кодируется по МКФ как d550, «питье» — как d560. Данные ограничения активности выявлены при неврологическом исследовании и исследовании шкалы FIM. В реализации приема пищи у пациента нарушений не было — d550.03 (70%), цифра 0, капаситет составил тяжелые нарушения — цифра 3, в процентном соотношении — 70%.</p> <p>Восстановлением ограничения активности в приеме пищи занимался эрготерапевт.</p> <p>При выписке в реабилитационном диагнозе установлено, что тяжелое ограничение активности в приеме пищи стало умеренным — d550.02 (45%).</p>				<p>Выраженность ограничения активности, прием пищи</p> <p>Общий определитель с негативной шкалой для обозначения величины и выраженности нарушения:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 НЕТ нарушений (никаких, отсутствуют, ничтожные) 0-4% 1 ЛЕГКИЕ нарушения (незначительные, слабые) 5-24% 2 УМЕРЕННЫЕ нарушения (средние, значимые) 25-49% 3 ТЯЖЕЛЫЕ нарушения (высокие, интенсивные) 50-95% 4 АБСОЛЮТНЫЕ нарушения (полные) 96-100% 8 не определено 9 не применимо <p>Пример. d550 Прием пищи Кодирование: d 550.03 (70%) → d 550.03 (50%) → d 550.02 (45%)</p> <p>определитель реализации капаситет</p> <p>Статус: Испытывает трудности при выполнении точных манипуляций руками (действие со столовыми приборами). Шкала. FIM – 77 баллов (максимально -126).</p>
d560 Питье	d560.03 (70%)	d560.03 (50%)	d560.02 (45%)	Эрготерапевт/обучение приему напитков
<p>Положительную динамику в восстановлении ограничения активности кода МКФ «d560 питье» наблюдаем как на 7-й день, так и при выписке пациента — d560.02 (45%).</p>				<p>Выраженность ограничения активности, питье</p> <p>Общий определитель с негативной шкалой для обозначения величины и выраженности нарушения:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 НЕТ нарушений (никаких, отсутствуют, ничтожные) 0-4% 1 ЛЕГКИЕ нарушения (незначительные, слабые) 5-24% 2 УМЕРЕННЫЕ нарушения (средние, значимые) 25-49% 3 ТЯЖЕЛЫЕ нарушения (высокие, интенсивные) 50-95% 4 АБСОЛЮТНЫЕ нарушения (полные) 96-100% 8 не определено 9 не применимо <p>Пример. d560 Питье Кодирование: d 560.03 (70%) → d 560.03 (50%) → d 560.02 (45%)</p> <p>определитель реализации капаситет</p> <p>Статус: Испытывает трудности при наливание напитков в стакан. Пациент постоянно находится в сопровождении жены, и большую часть бытовых действий в течение дня выполняет она. Шкала. FIM – 77 баллов (максимально -126).</p>
d330 Речь	d330.12 (45%)	d330.02 (30%)	d330.01 (20%)	Логопед/дыхательная речевая, голосовая, артикуляционная гимнастика; логопедический массаж
<p>Категорию МКФ «речь» кодируем d330.</p> <p>Неврологический статус, использование оценки дизартрии позволили определить степень нарушений. Код d330.12 (45%) показывает, что определитель реализации составляет 1 — легкие нарушения, капаситет 2 — умеренные нарушения. Медицинские технологии, проведенные медицинским логопедом, характеризуют положительную динамику — d330.01 (20%).</p>				<p>Выраженность ограничения активности, речь</p> <p>Общий определитель с негативной шкалой для обозначения величины и выраженности нарушения:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 НЕТ нарушений (никаких, отсутствуют, ничтожные) 0-4% 1 ЛЕГКИЕ нарушения (незначительные, слабые) 5-24% 2 УМЕРЕННЫЕ нарушения (средние, значимые) 25-49% 3 ТЯЖЕЛЫЕ нарушения (высокие, интенсивные) 50-95% 4 АБСОЛЮТНЫЕ нарушения (полные) 96-100% 8 не определено 9 не применимо <p>Пример. d330 Речь Кодирование: d 330.12 (45%) → d 330.02 (30%) → d 330.01 (20%)</p> <p>определитель реализации капаситет</p> <p>Статус: Речевая активность средняя. Шкалы. Шкала оценки дизартрии – 21 балл (20-39 баллов - дизартрия умеренной степени выраженности). Шкала Вассерман Л.И. – 31 балл (средняя степень - до 40 баллов)</p>

e310 Семья и ближайшие родственники	e 310.3	e310.+2	e310.+3	Психолог, эрготерапевт/выполнение повседневных действий самостоятельно, обучение жены и родственников правильной помощи																
<p>Категория «семья и ближайшие родственники» кодируется e310. В факторах окружающей среды выраженность нарушений обозначается как барьеры со знаком минус (или знак не ставится). Облегчающие факторы — со знаком плюс. Анамнез и опросник качества жизни EQ-5D показал у пациента средние цифры. При поступлении у пациента были выраженные барьеры: e310.3, цифра определителя 3. По мере использования реабилитационных технологий психологом, эрготерапевтом, которые обучили жену не вмешиваться в выполнение супругом повседневных действий и оказывать ему только сильную помощь, выраженные барьеры стали выраженными облегчающими факторами — e310.+3.</p>				<div data-bbox="758 331 1476 873" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p style="text-align: center; background-color: red; color: white; margin: 0;">Факторы окружающей среды. Семья и ближайшие родственники</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th style="padding: 2px;">Барьеры</th> <th style="padding: 2px;">Облегчающие факторы</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">xxx.0 НЕТ</td> <td style="padding: 2px;">xxx+0 НЕТ облегчающих факторов</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">xxx.1 НЕЗНАЧИТЕЛЬНЫЕ БАРЬЕРЫ</td> <td style="padding: 2px;">xxx+1 НЕЗНАЧИТЕЛЬНЫЕ облегчающие факторы</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">xxx.2 УМЕРЕННЫЕ БАРЬЕРЫ</td> <td style="padding: 2px;">xxx+2 УМЕРЕННЫЕ облегчающие факторы</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px; color: red;">xxx.3 ВЫРАЖЕННЫЕ БАРЬЕРЫ</td> <td style="padding: 2px; color: green;">xxx+3 ВЫРАЖЕННЫЕ облегчающие факторы</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">xxx.4 АБСОЛЮТНЫЕ БАРЬЕРЫ</td> <td style="padding: 2px;">xxx+4 АБСОЛЮТНЫЕ облегчающие факторы</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">xxx.8 не уточненный барьер</td> <td style="padding: 2px;">xxx+8 не уточненный облегчающий фактор</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">xxx.9 не применимо</td> <td style="padding: 2px;">xxx+9 не применимо</td> </tr> </tbody> </table> <p style="margin-top: 10px;">Пример. e 310 Семья и ближайшие родственники Кодирование: e 310.3 → e 310.+2 → e 310.+3</p> <div style="border: 1px solid red; padding: 5px; margin-top: 5px;"> <p>Анамнез. Пациент постоянно находится в сопровождении жены, и большую часть бытовых действий в течение дня выполняет она. Дети и внуки навещают пациента редко.</p> <p>Опросник качества жизни (EQ-5D) – 12 баллов (опросник) (норма 6 баллов)/ 65 баллов (шкала -100 наилучшее состояние здоровья).</p> </div>  </div>	Барьеры	Облегчающие факторы	xxx.0 НЕТ	xxx+0 НЕТ облегчающих факторов	xxx.1 НЕЗНАЧИТЕЛЬНЫЕ БАРЬЕРЫ	xxx+1 НЕЗНАЧИТЕЛЬНЫЕ облегчающие факторы	xxx.2 УМЕРЕННЫЕ БАРЬЕРЫ	xxx+2 УМЕРЕННЫЕ облегчающие факторы	xxx.3 ВЫРАЖЕННЫЕ БАРЬЕРЫ	xxx+3 ВЫРАЖЕННЫЕ облегчающие факторы	xxx.4 АБСОЛЮТНЫЕ БАРЬЕРЫ	xxx+4 АБСОЛЮТНЫЕ облегчающие факторы	xxx.8 не уточненный барьер	xxx+8 не уточненный облегчающий фактор	xxx.9 не применимо	xxx+9 не применимо
Барьеры	Облегчающие факторы																			
xxx.0 НЕТ	xxx+0 НЕТ облегчающих факторов																			
xxx.1 НЕЗНАЧИТЕЛЬНЫЕ БАРЬЕРЫ	xxx+1 НЕЗНАЧИТЕЛЬНЫЕ облегчающие факторы																			
xxx.2 УМЕРЕННЫЕ БАРЬЕРЫ	xxx+2 УМЕРЕННЫЕ облегчающие факторы																			
xxx.3 ВЫРАЖЕННЫЕ БАРЬЕРЫ	xxx+3 ВЫРАЖЕННЫЕ облегчающие факторы																			
xxx.4 АБСОЛЮТНЫЕ БАРЬЕРЫ	xxx+4 АБСОЛЮТНЫЕ облегчающие факторы																			
xxx.8 не уточненный барьер	xxx+8 не уточненный облегчающий фактор																			
xxx.9 не применимо	xxx+9 не применимо																			

После постановки реабилитационного диагноза пациенту был установлен средний реабилитационный потенциал и относительно благоприятный прогноз, в определении уровня использовали шкалы ШРМ, Рэнкина и тест функциональной независимости.

На первые 7 дней поставили следующую краткосрочную цель: обучение самостоятельной ходьбе с ходунками по ровной поверхности на 300 м. Через неделю предварительная цель была достигнута. На 14-й день цель состояла в восстановлении самостоятельного приема пищи, напитков, а также умения набрать номер на телефоне, надеть рубашку, застегнуть пуговицы: цель достигнута.

В индивидуальном плане медицинской реабилитации использовались следующие методы: медикаментозное лечение; индивидуальные занятия с психологом; методы реабилитации нарушения регуляторных функций, нарушения внимания, нарушения мышления; методы реабилитации нарушения праксиса (апраксии); ЛФК, чередование разных вариантов усложненной ходьбы, тренировки с выполнением повторяющихся заданий, на увеличение мышечной силы, разработка индивидуального комплекса ЛФК; тренировка баланса и координации, использование нарисованных дорожек, следов, кружков, в которые нужно попасть ногой, сдерживающие проявления атаксии; использование вспомогательных средств для ходьбы, подбор ходунков. Использовались дыхательные и голосовые упражнения, ло-

гопедический массаж, артикуляционная гимнастика; преодоление гипо-/гипертонуса в мимической и артикуляционной мускулатуре с использованием рефлексотерапии. Обеспечили оптимальное общение пациента с окружающими, было проведено обучение коммуникации. Использована психологическая поддержка пациента и его семьи. Консультирован эрготерапевтом и социальным работником.

Динамика и исходы. Перед выпиской был составлен эпикриз с оценкой реабилитационного статуса. По изменению определителей в реабилитационном диагнозе на 7-й день и при выписке мы можем сделать вывод, что проведенная медицинская реабилитация дала положительный результат.

Прогноз. Использование оценочных шкал (ШРМ, Рэнкина, тест функциональной независимости и др.) и клиническое обследование пациента в анализе результатов медицинской реабилитации при выписке позволили установить пациенту высокий реабилитационный потенциал и благоприятный прогноз.

Пациенту при выписке была поставлена долгосрочная цель: ходьба без ходунков, вернуться к занятиям садоводством. И соответствующие рекомендации: применение медикаментозной терапии; продолжить ЛФК по освоенной программе; самостоятельно проводить ежедневную тренировку баланса и координации. Для снижения риска падений обеспечить хорошее освещение в доме, комфортные подьемы с кровати, стула и в туалете, удобную обувь для прогулок (без шнурков) и домашнюю обувь

(с задниками), убрать скользящие коврики. Продолжить эрготерапию по освоенной программе самостоятельно. Повторный курс медицинской реабилитации на II этапе запланировать через 1–1,5 мес.

Обсуждение

При повторном исследовании неврологического статуса перед выпиской была выявлена следующая динамика. Нарушенная ориентация во временных промежутках при поступлении была восстановлена после курса реабилитации. Выраженность дизартрии средней степени при выписке оценивалась как легкая. Увеличилась мышечная сила в нижних конечностях в проксимальных отделах до 5 баллов, в верхних конечностях — до 4 баллов. В пробе Ромберга стал устойчив, но сохраняется легкое пошатывание; пальценосовую пробу выполняет с легкой дисметрией справа и слева; нистагма нет. По палате ходит без помощи ассистента; в пределах отделения по коридору ходит с ходунками — до 500 м (при поступлении 300 м). По лестнице поднимается и спускается, держась за поручни, на 2 пролета (при поступлении 1 пролет). В пределах палаты способен самостоятельно себя обслуживать. При выписке сохраняются трудности при наливании напитков в стакан. Пациент стал более самостоятелен, жена помогает ему при необходимости (при поступлении наблюдалась гиперопека со стороны жены). Дети и внуки стали навещать пациента. Он стал более общительным с пациентами отделения. Речевая активность стала выше.

Оценочные шкалы позволили провести системный анализ состояния пациента. Оценка шкал выявила положительную динамику проведенной медицинской реабилитации: при выписке ШРМ — 2, Рэнкина — 2, FIM — 114, Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) — 26 баллов (норма). Отсутствует тревога/депрессия — 7 баллов по госпитальной шкале. В лучшую сторону изменились показатели шкалы комитета медицинских исследований; шкала оценки мышечной силы показала увеличение с 3–4 баллов до 4–5. Индекс ходьбы Хазера изменился с 4 баллов до 2. Шкала равновесия Берга показывала высокий риск падения (40 баллов), при выписке составила до 50 баллов. До 8 баллов увеличился индекс мобильности Ривермид. Показатели шкал дизартрии и Л. И. Вассерман оценены как легкая степень. Опросник качества жизни (EQ-5D) показал улучшение состояния здоровья.

Заключение

Таким образом, практическое применение утвержденных профессиональным сообществом про-

токолов диагностики и инструментов ВОЗ по использованию МКФ позволяет оценить все компоненты здоровья пациента, перенесшего инсульт, сформулировать реабилитационный диагноз и обосновать применение методов медицинской реабилитации в индивидуальной программе медицинской реабилитации пациента. Формирование реабилитационного диагноза на основе принципов МКФ является ключевым моментом в определении краткосрочных и долгосрочных целей для пациента членами МДРК, оценке реабилитационного потенциала и прогноза, составлении и изменении индивидуального плана медицинской реабилитации, управлении процессом медицинской реабилитации и формировании дальнейших рекомендаций при выписке.

Наш опыт реабилитации пациентов, перенесших инсульт, показал, что применение Международной классификации функционирования при формулировании реабилитационного диагноза позволяет конкретизировать процесс медицинской реабилитации и обеспечить более высокую эффективность медицинской реабилитации в целом.

Информированное согласие

Были предприняты всевозможные действия для получения информированного согласия на публикацию. По причине отсутствия необходимости в публикации фотографий пациента и использования данного клинического случая как учебно-методического материала для составления алгоритма формулирования реабилитационного диагноза письменное разрешение не получено.

Дополнительная информация

Источник финансирования

Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов

Г.Е. Иванова — кураторство работы, редактирование статьи; **Р.А. Бодрова, Т.В. Буйлова, Г.М. Каримова, В.С. Комарницкий** — обзор публикаций по теме статьи, обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution

G. E. Ivanova — supervising the work, manuscript editing; **R. A. Bodrova, T. V. Builova, G. M. Karimova, V. S. Komarnitsky** — review of publications on the topic of the article, data processing, analysis and interpretation of results and manuscript writing. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Список литературы / References

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of July 31, 2020 No. 788n «On approval of the Procedure for organizing medical rehabilitation of adults». (In Russ).] Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74581688/>. Дата обращения: 15.02.2022.
2. Аухадеев Э.И., Бодрова Р.А., Тихонов И.В. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Учебно-методическое пособие. Казань, 2014. 266 с. [Aukhadееv EI, Bodrova RA, Tikhonov IV. International classification of functioning, disabilities and health. Study guide. Kazan; 2014. 266 p. (In Russ).]
3. Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Шмонин А.А., и др. Применение международной классификации функционирования в процессе медицинской реабилитации // *Вестник восстановительной медицины*. 2018. № 6. С. 1–7. [Ivanova GE, Melnikova EV, Shmonin AA, et al. Application of the international classification of functioning in the process of medical rehabilitation. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2018;(6):1–7 (In Russ).]
4. Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Шамалов Н.А., и др. Использование МКФ и оценочных шкал в медицинской реабилитации // *Вестник восстановительной медицины*. 2018. № 3. С. 14–20. [Ivanova GE, Melnikova EV, Shamalov NA, et al. Using the ICF and rating scales in medical rehabilitation. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2018;(3):14–20. (In Russ).]
5. Биденко М.А., Бортник О.В. Опыт организации отделения второго этапа медицинской реабилитации пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения // *Вестник восстановительной медицины*. 2019. № 1. С. 10–15. [Bidenko MA, Bortnik OV. The experience of organizing the department of the second stage of medical rehabilitation of patients with stroke. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2019;(1):10–15. (In Russ).]
6. Черняховский О.Б., Кочубей В.В. Целесообразность изучения международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья (МКФ) неврологами в системе непрерывного медицинского образования // *Вестник восстановительной медицины*. 2019. № 5. С. 21–24. [Chernyakhovskiy OB, Kochoubey VV. Rationale for neurologists studying the international classification of functioning, disability and health in continuing medical education. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2019;(5):21–24. (In Russ).]
7. Raggi A, Meucci P, Leonardi M, et al. The development of a structured schedule for collecting ICF-CY-based information on disability in school and pre-school children. *Int J Rehabil Res*. 2014;37(1):86–96. doi: 10.1097/mrr.0000000000000042
8. Selb M, Escorpizo R, Kostanjsek N, et al. A guide on how to develop an International Classification of Functioning, Disability and Health Core Set. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2015;51(1):105–117.
9. Смычек В.Б. Основы МКФ. Минск, 2015. 432 с. [Smychek VB. Fundamentals of the International Classification of Functioning. Minsk; 2015. 432 p. (In Russ).]
10. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Крылов В.В. Снижение смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний мозга в Российской Федерации // *Неврологический вестник*. 2007. Т. 39, № 1. С. 128–133. [Gusev EI, Skvortsova VI, Krylov VV. Reducing mortality and disability from cerebrovascular diseases in the Russian Federation. *Neurological Bulletin*. 2007;39(1):128–133. (In Russ).]
11. Инсульт. Современные подходы диагностики, лечения и профилактики: методические рекомендации / под ред. Д.Р. Хасановой, В.И. Данилова. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 352 с. [Stroke. Modern approaches to diagnostics, treatment and prevention: guidelines. Ed. by D.R. Khasanova, V.I. Danilova. 2nd ed., rev. and add. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 352 p. (In Russ).]
12. Бодрова Р.А., Каримова Г.М., Делян А.М., и др. Основы физической и реабилитационной медицины при инсульте. Трехэтапная система медицинской реабилитации пациентов, перенесших инсульт. Учебное пособие. Казань, 2020. 196 с. [Bodrova RA, Karimova GM, Delyan AM, et al. Fundamentals of physical and rehabilitation medicine in stroke. A three-stage system of medical rehabilitation for stroke patients. Kazan; 2020. 196 p. (In Russ).]

13. Иванова Г.Е., Балашова И.Н., Белкин А.А., и др. Методические рекомендации для пилотного проекта «Практическое применение оценочных шкал в медицинской реабилитации». Москва, 2015. 91 с. [Ivanova GE, Balashova IN, Belkin AA, et al. Methodological recommendations for the pilot project «Practical application of evaluation scales in medical rehabilitation». Moscow; 2015. 91 p. (In Russ).]
14. Шмонин А.А. Совершенствование реабилитационных мероприятий и методов трансляционных исследований при церебральном инсульте на основе классификаций функционирования и ограничения жизнедеятельности: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 2019. 48 с. [Shmonin AA. Improvement of rehabilitation measures and methods of translational research in cerebral stroke based on classifications of functioning and limitation of vital functions [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 2019. 48 p. (In Russ).]
15. Аухадеев Э.И., Иванова Г.Е., Бодрова Р.А., и др. Восстановление нарушенных двигательных функций у лиц с патологией центральной нервной системы на основе системного подхода к медицинской реабилитации и концепции Н.А. Бернштейна «О построении движений». Учебно-методическое пособие. Казань, 2021. 49 с. [Aukhadeev EI, Ivanova GE, Bodrova RA, et al. Restoration of impaired motor functions in persons with pathology of the central nervous system based on a systematic approach to medical rehabilitation and the concept of N.A. Bernstein «On the construction of movements.» Study guide. Kazan; 2021. 49 p. (In Russ).]

Информация об авторах

Иванова Галина Евгеньевна, д.м.н., профессор [Galina E. Ivanova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor], адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1, Ostrovityanova street, Moscow, 117997, Russia]; e-mail: reabilivanova@mail.ru; eLibrary SPIN: 4049-4581

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3180-5525>

Бодрова Резеда Ахметовна, д.м.н., доцент [Reseda A. Bodrova, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor]; e-mail: bodrovarezeda@yandex.ru; eLibrary SPIN: 1201-5698

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3540-0162>

Буйлова Татьяна Валентиновна, д.м.н., профессор [Tatyana V. Builova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor]; e-mail: tvbuilova@list.ru; eLibrary SPIN: 6062-2584

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0282-7207>

Каримова Гузель Марсовна, к.м.н., доцент [Guzel M. Karimova, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor]; e-mail: altermed2004@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6070-4227>

Комарницкий Василий Сергеевич, ассистент кафедры [Vasily S. Komarnitsky, Assistant]; e-mail: vkom85@mail.ru

<https://doi.org/10.36425/rehab90576>

Комплексная реабилитация пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию, на амбулаторном этапе

Т.А. Новикова¹, Е.А. Попов¹, Т.В. Рубаник¹, Н.В. Шапиро¹, Н.Л. Шапорова², А.В. Тишков²

¹ Санкт-Петербургское городское бюджетное учреждение здравоохранения «Консультативно-диагностический центр № 1», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Повреждение легких, вызванное жизнедеятельностью вируса SARS-COV-2, является серьезным препятствием к выздоровлению пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией. Лечение постковидного синдрома в настоящее время — значимая проблема мирового здравоохранения. Именно поэтому проведение пульмонологической реабилитации важно на всех этапах болезни. В статье представлены программы комплексной реабилитации, включающие физиолечение, галоингаляции, лечебную физкультуру и гипербарическую оксигенацию. Изучено влияние данных методов на показатели функции внешнего дыхания, анализы крови, состояние органов грудной клетки по результатам компьютерной томографии, пульсоксиметрии, одышки по опроснику mMRS. Известно, что при коронавирусной инфекции развивается диффузное альвеолярное повреждение, которое может привести к нарушению диффузионной способности легких. В статье рассматривается влияние гипербарической оксигенации на показатели диффузионной способности легких.

Ключевые слова: COVID-19; постковидный синдром; пульмонологическая реабилитация; гипербарическая оксигенация; диффузионная способность легких.

Для цитирования: Новикова Т.А., Попов Е.А., Рубаник Т.В., Шапиро Н.В., Шапорова Н.Л., Тишков А.В. Комплексная реабилитация пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию, на амбулаторном этапе. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2022;4(1):55–62. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab90576>

Поступила: 16.12.2021 **Принята:** 03.03.2022 **Опубликована:** 26.03.2022

Comprehensive rehabilitation of patients with pneumonia caused by COVID-19 at the ambulatory stage

T.A. Novikova¹, E.A. Popov¹, T.V. Rubanik¹, N.V. Shapiro¹, N.L. Shapорова², A.V. Tishkov²

¹ State Budgetary Institution of Healthcare "City Consultative and diagnostic Centre № 1", Saint Petersburg, Russian Federation

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

Lung damage caused by the SARS-COV-2 virus is a serious obstacle to recovery in patients with COVID-19-associated pneumonia. The treatment of post-COVID-19 syndrome is currently a significant problem in world health care. Therefore, pulmonary rehabilitation is important at all stages of the disease. The article presents programs of restorative treatment, such as physiotherapy, haloinhalation, exercise therapy and hyperbaric oxygenation. Their influence on the indicators of the function of external respiration, on blood tests, CT, pulse oximetry, and on the assessment of dyspnea according to the mMRS questionnaire was considered. It is known that with coronavirus infection, diffuse alveolar damage develops, which can lead to a violation of the diffusion capacity of the lungs (DSL). The article discusses the effect of hyperbaric oxygenation on DSL indicators.

Keywords: COVID-19; post-COVID-19 syndrome; pulmonary rehabilitation; hyperbaric oxygenation; lung diffusion capacity.

For citation: Novikova TA, Popov EA, Rubanik TV, Shapiro NV, Shapорова NL, Tishkov AV. Comprehensive rehabilitation of patients with pneumonia caused by COVID-19 at the ambulatory stage. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2022;4(1):55–62. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab90576>

Received: 16.12.2021 **Accepted:** 03.03.2022 **Published:** 26.03.2022

Список сокращений

ГБО — гипербарическая оксигенация
ДСЛ — диффузионная способность легких

Введение

В настоящее время борьба с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) стала приоритетной задачей мирового здравоохранения. Известно, что после выздоровления и выписки из стационара у пациентов в течение продолжительного времени сохраняются одышка, утомляемость, снижение работоспособности, потеря памяти и другие симптомы.

Так появился новый термин — постковидный синдром (*син.*: long COVID; post-COVID-19 syndrome; post-acute COVID-19 syndrome), описывающий признаки и симптомы, которые развиваются в течение заболевания COVID-19 или после него, продолжающиеся более 12 нед, возникающие волнообразно или на постоянной основе и не имеющие альтернативного диагноза (консенсусное определение пока отсутствует). Постковидный синдром получил официальный статус болезни и появился в новой редакции Международной классификации болезней 10-го пересмотра под кодом U09.9 Post-COVID-19 condition. В основе патогенеза постковидного синдрома лежат следующие механизмы: нейротропность и нейровирулентность, патологический иммунный ответ, повышенное тромбообразование [1].

Известно, что при коронавирусной инфекции развивается диффузное альвеолярное повреждение, сопровождаемое альвеолярно-геморрагическим синдромом и распространенным тромбозом микроциркуляторного русла, что служит причиной гипоксии и дыхательной недостаточности [2]. В связи с этим можно предположить, что наиболее значимым функциональным нарушением респираторной системы при COVID-19 является нарушение диффузионной способности легких (ДСЛ), которое также может сохраняться при постковидном синдроме.

Данное предположение подтверждается результатами отечественных и зарубежных исследований. Так, по данным Х. Мо и соавт. [3], нарушение диффузионной способности легких в ранний период выздоровления пациентов, перенесших COVID-19, было выявлено в половине случаев. В исследованиях сотрудников Главного военного клинического госпиталя имени академика Н. Н. Бурденко [4] было показано, что в ранний период выздоровления после COVID-19 более чем у половины пациентов отмечалось нарушение ДСЛ [5, 6]. J. Frija-Masson и соавт. [7] выявили ре-

спираторные нарушения у 54% пациентов на 30-й день после появления первых симптомов COVID-19.

Функциональные нарушения респираторной системы после COVID-19 (нарушение ДСЛ) влияют на качество жизни пациентов, служат причиной одышки, слабости и утомляемости [8], что обуславливает особенности пульмонологической реабилитации этих пациентов на всех этапах болезни и диктует необходимость поиска новых подходов к ведению больных с постковидным синдромом.

В отечественной и зарубежной литературе активно обсуждаются вопросы легочной реабилитации после COVID-19. Согласно Временным методическим рекомендациям по медицинской реабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 от Союза реабилитологов России [9], медицинская реабилитация включает три этапа. Первый — оказание медицинской помощи по медицинской реабилитации в отделениях интенсивной терапии и инфекционно-терапевтических отделениях, организованных для пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Второй этап проводится в отделениях медицинской реабилитации пациентов с соматическими заболеваниями, третий — в амбулаторно-поликлинических и санаторно-курортных (при наличии реабилитационного отделения) медицинских учреждениях. Реабилитационные мероприятия позволяют значительно восстановить дыхательную функцию у пациентов, улучшить качество жизни, сократить сроки временной нетрудоспособности и уменьшить число случаев первичной инвалидности [10].

Схема маршрутизации пациентов

СПб ГБУЗ «ГКДЦ № 1» является крупнейшим лечебно-профилактическим амбулаторным учреждением Санкт-Петербурга, где проводится обследование и лечение больных различных профилей. С июня 2020 г. учреждение одним из первых в городе организовало реабилитационное лечение пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию. За год (с июня 2020 по июнь 2021 г.) пульмонологическая реабилитация была проведена более чем 1000 пациентам. Обследование и ведение этих больных проводилось по следующему алгоритму (рис. 1).

Одним из звеньев в патогенезе COVID-19 является развитие гипоксии. Формирование данного патологического процесса происходит по нескольким механизмам: нарушение диффузии кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану в результате воспалительного процесса в легочной ткани; нарушение кислородно-транспортной функции гемоглобина, обусловленное токсическим воздействием белка вируса; образование микротромбов

в капиллярах, связанное с нарушением микроциркуляции [11]. Исследования показали высокую эффективность и безопасность лечения гипоксии методом гипербарической оксигенации (ГБО) в терапевтическом режиме (1,3–1,6 АТА 30–45 мин). ГБО успешно применялся у больных с нагноительной патологией легких [12–14], в комплексном лечении больных туберкулезом [11] и хроническими обструктивными заболеваниями лёгких [14]. У больных наблюдались улучшение общего самочувствия, нормализация сна, уменьшение одышки, повышение переносимости физической нагрузки, что способствовало улучшению качества их жизни и социальной адаптации [14]. И. В. Безенков [15] и П. Н. Савилов [16] объясняют это биологическим эффектом гипероксии, в основе которого лежит формирование новых функциональных систем, повышающих саногенный потенциал организма в условиях сверхнасыщения организма кислородом [17]. П. Н. Савилов считает возможным включать ГБО в терапию больных COVID-19-ассоциированной пневмонией не только как средство устранения гипоксемии, но и как адаптогенный регулятор метаболических процессов, протекающих в больном организме [11]. Лечение методом гипербарической оксигенации способствует уменьшению воспалительных процессов, увеличивает парциальное давление кислорода в плазме крови и восстанавливает кислородный баланс в тканях организма, уменьшает образование пневмофиброза [18–20]. Баротерапия повышает переносимость физических нагрузок и интенсивность тренировок.

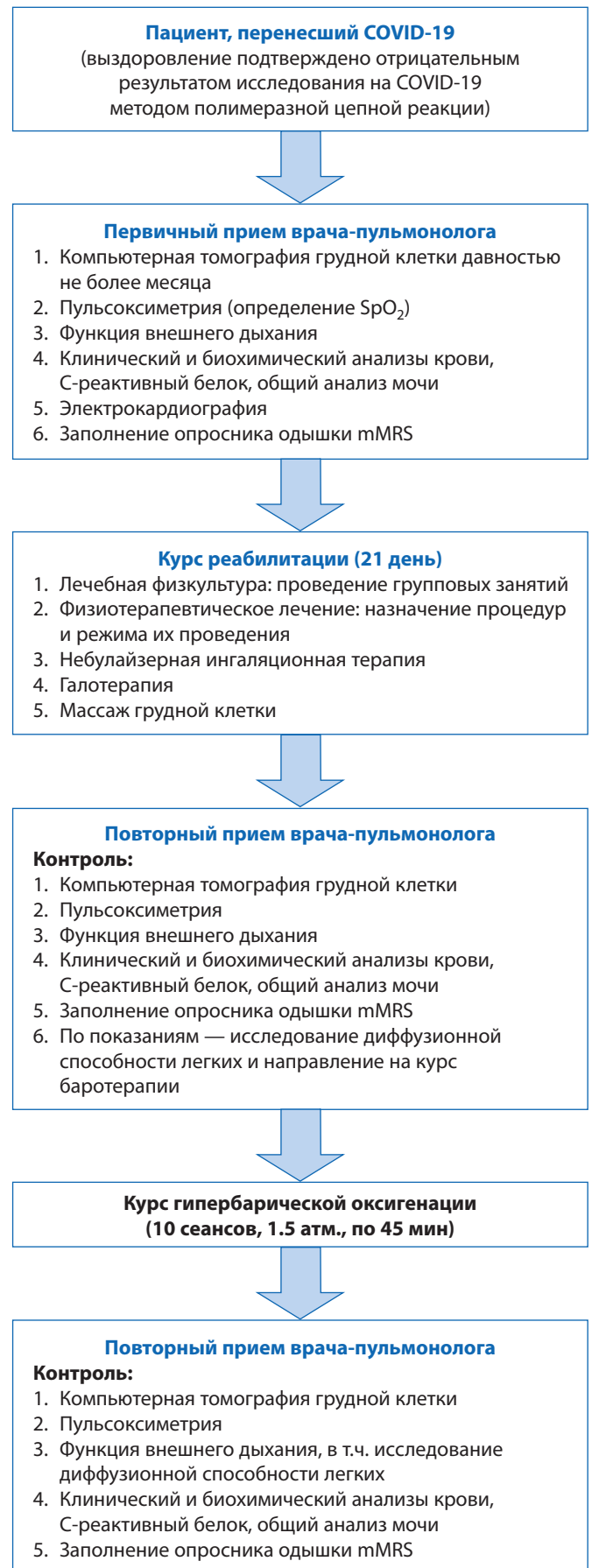
С учетом вышеизложенного, задачей настоящего исследования было проанализировать эффективность предложенного алгоритма реабилитации пациентов с постковидным синдромом и целесообразность дополнительного включения ГБО в комплексный план реабилитации этих больных.

Эффективность алгоритма реабилитации

Для решения указанной задачи нами был проведен анализ результатов пульмонологической реабилитации 98 пациентов, обследование и лечение которых соответствовало приведенной выше блок-схеме. Средний возраст пациентов составил 56,9 (11,3) лет. Обследовано 45 (45,9%) мужчин и 53 (54,1%) женщины.

Всем пациентам оценивали клинический статус и выраженность одышки, выполняли пульсоксиметрию (показатели колебались в пределах нормальных значений — от 95 до 98%), определяли уровень СРБ в анализе крови (среднее значение 7,5), измеряли функцию внешнего дыхания (исходно и в пробе с бронхолитиком), выполняли электрокардиографию и компьютерную томографию (КТ) грудной

Рис. 1. Схема маршрута пациента на 3-м этапе реабилитации после COVID-19 (амбулаторная помощь).



клетки. Курс пульмонологической реабилитации проводился в течение 21 дня и включал следующие процедуры: занятия лечебной физкультурой (ежедневно по 45 мин), физиотерапевтические процедуры (сверхвысокочастотное электромагнитное поле, низкочастотную магнитотерапию, высокочастотную импульсную магнитотерапию, электрофорез лекарственных препаратов, СМТ-терапию (синусоидально модулированный ток), массаж грудной клетки), ингаляционную терапию (небулайзерное введение лекарственных средств, галоингаляции).

Все исследования выполнялись в динамике до начала и по завершении указанного алгоритма пульмонологической реабилитации.

Дополнительно десятидневный курс ГБО получили 40 пациентов из анализируемой нами группы ($n=98$) с сохранявшимися проявлениями постковидного синдрома. Продолжительность процедуры составила 45 мин; давление, создаваемое в камере, — 1,5–1,7 АТА. Группу сравнения составили 58 пациентов, которым дополнительный курс ГБО не проводился. Дополнительно диффузионную способность легких до и через месяц по завершении курса реабилитации определяли 28 пациентам (из них 14, получившим курс лечения ГБО, и 14 из группы сравнения).

Описательная статистика для количественных данных приводилась в виде среднего и стандартного отклонения $M (SD)$, для качественных — в виде количества и доли (процентов) вхождения данного значения в выборку. Проверка гипотез о различиях между выборками проводилась при помощи парного и непарного критерия Стьюдента. Выборочные распределения для количественных показателей были согласованы с нормальным распределением, проверка проводилась при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Для качественных показателей проверка гипотез осуществлялась при помощи критерия хи-квадрат. Критический уровень значимости при проверке гипотез принимали равным 0,05.

Проведенные исследования показали, что половина пациентов предъявляли жалобы на кашель: в 32 (65,3%) случаях — сухой, в 17 (34,7)% — с отделением мокроты. Среди больных, принятых на реабилитационное лечение, 86,7% отмечали одышку при небольшой физической нагрузке, и связанную с ней низкую толерантность к физическим нагрузкам, слабость и быструю утомляемость. Больные с одышкой при заполнении модифицированного опросника mMRS (оценка тяжести одышки) значительно отличались от пациентов без одышки ($p < 0,001$).

В табл. 1 обращает внимание, что одышка (и, соответственно, более высокое значение mMRS) чаще беспокоила лиц старшей возрастной группы ($p < 0,001$) и больных с большим объемом поражения легких по КТ ($p < 0,001$). Среднее значение mMRS у всей группы пациентов до начала лечения составило 2,7 балла.

Дополнительный анализ распространенности поражения легочной ткани у больных с постковидным синдромом, включенных в настоящее исследование, показал, что более половины перенесли среднетяжелое течение пневмонии с поражением легочной ткани по КТ от 25 до 50% (КТ-2). У 1/4 пациентов заболевание протекало тяжело с большим объемом поражения (КТ-3), и лишь у 8% больных имело место легкое течение заболевания (КТ-1); табл. 2.

По завершении курса реабилитации была отмечена субъективная и объективная положительная динамика: у половины пациентов исчез или значительно уменьшился кашель, более чем у 1/3 больных исчезла одышка, а средний индекс одышки уменьшился в 1,4 раза (с 2,67 до 1,92 балла); рис. 2.

Половине пациентов после курса реабилитации была выполнена контрольная КТ легких. Это были больные с объемом поражения легочной ткани более 50% (среднее значение $56,3 \pm 5,4\%$). У всех больных имела место положительная рентгенологическая динамика, уменьшились объем и интенсивность легочного поражения ($p < 0,001$). Отмечалось также повышение абсолютных значений функциональ-

Таблица 1. Выраженность одышки (исходные значения)

Показатель	n (%)	Средний возраст, лет	Компьютерная томография (поражение легких, средние значения в группе, %)
Одышка присутствовала	85 (87)	$59,0 \pm 10,1$	$45,8 \pm 10,1$
Опросник MMRS (среднее значение)			2,86
Одышка отсутствовала	13 (13)	$43,0 \pm 8,6$	$27,9 \pm 7,1$
Опросник MMRS (среднее значение)			1,46
Всего	98	$56,9 \pm 11,3$	$43,4 \pm 11,5$
Опросник MMRS (среднее значение всей группы)			2,7

Таблица 2. Поражение легочной ткани (исходные значения)

Поражение легочной ткани, %	Среднее значение, %	Число пациентов, <i>n</i>
КТ-1 (20–25)	22	8
КТ-2 (26–50)	40,3	64
КТ-3 (51–75)	57,7	26
Всего	43,4	98

ных показателей внешнего дыхания (ОФВ₁ и ФЖЕЛ в среднем на 10%), улучшение процессов реполяризации на электрокардиограмме, снижение концентрации С-реактивного белка в 1,2 раза (рис. 3).

Однако у 40 пациентов по завершении трехнедельного курса реабилитации сохранялись слабость, одышка, низкая толерантность к физической нагрузке и распространенные изменения легких по КТ. Для

дальнейшего лечения эти пациенты были направлены в центр оксигенотерапии СПб ГБУЗ «ГКДЦ № 1», где им был проведен десятидневный курс ГБО. Продолжительность процедуры составляла 45 мин; давление, создаваемое в камере, — 1,5–1,7 АТА.

По завершении курса баротерапии все пациенты отмечали существенное уменьшение слабости ($p < 0,001$) и одышки ($p < 0,001$), лучшую переносимость физических нагрузок. Практически у всех больных исчез кашель ($p < 0,010$); рис. 4.

Показательна динамика изменений шкалы одышки mMRS (табл. 3). Если вначале реабилитационного лечения одышка разной степени выраженности (от легкой при быстрой ходьбе или подъеме на небольшое возвышение до тяжелой, заставляющей больного делать остановки через несколько минут ходьбы по ров-

Рис. 2. Динамика жалоб пациентов до и после реабилитации.

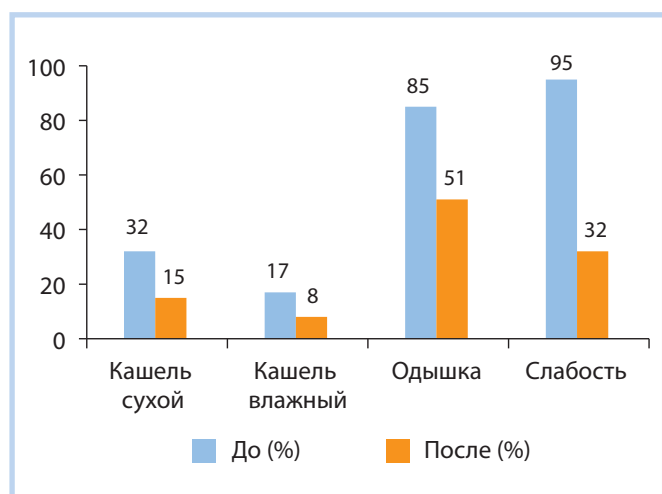


Рис. 3. Динамика результатов обследования пациентов до и после реабилитации.

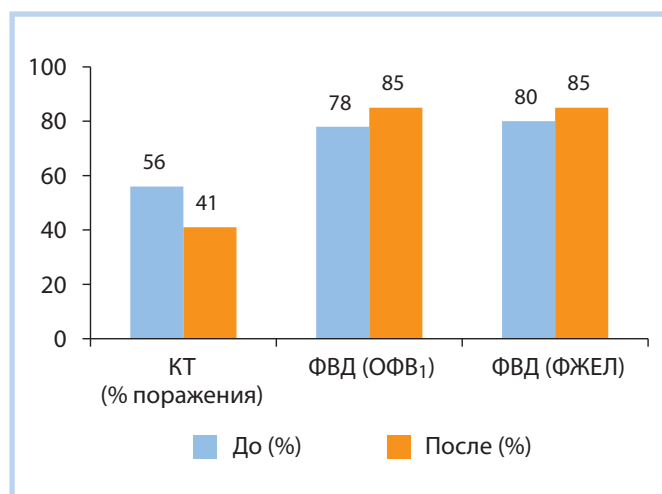
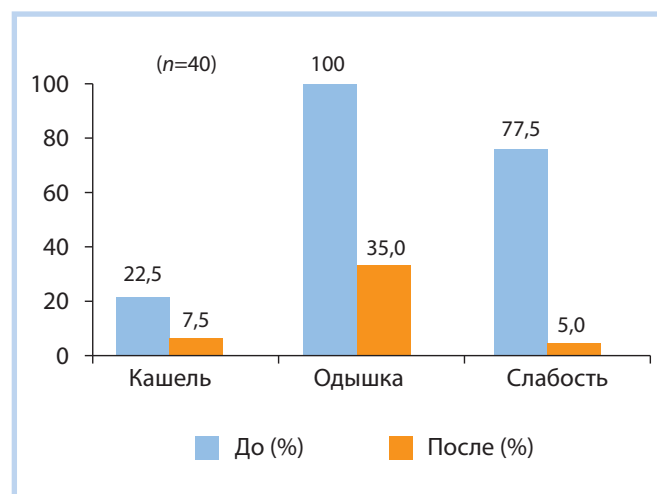


Таблица 3. Динамика шкалы одышки mMRS

Исходное значение (<i>n</i> =98)	2,7
↓	
После реабилитации (<i>n</i> =98)	2,35
↓	
1,15	1,60
После ГБО (<i>n</i> =40)	Без ГБО (<i>n</i> =58)

Примечание. ГБО — гипербарическая оксигенация.

Рис. 4. Динамика жалоб пациентов до и после курса гипербарической оксигенации.



ной местности) беспокоила всех пациентов, и средний показатель mMRS составлял 2,7 балла, то после курса реабилитации он снизился на 13% — 2,35 балла ($p < 0,001$). В группе пациентов, получивших лечение в барокамере, индекс одышки снизился еще вдвое ($p < 0,001$), а у 9 из них одышка исчезла полностью. У больных группы сравнения одышка также стала менее выраженной, но в меньшей степени.

Через месяц после завершения курса пульмонологической реабилитации всем пациентам была выполнена контрольная КТ легких (табл. 4).

Данные табл. 4 свидетельствуют, что в целом распространенность поражения легочной ткани через 2 мес лечения уменьшилась почти вдвое (с 43,4 до 24,3%), $p < 0,001$. Однако пациенты, получившие 10-дневный курс лечения в барокамере, изначально имели более тяжелое течение заболевания и больший объем поражения легочной ткани по КТ (54,4%), чем больные группы сравнения (35,9%); $p < 0,001$. Улучшение рентгенологической картины по КТ у пациентов, получивших последовательно курсы пульмонологической реабилитации и гипербарической оксигенации, было более значимым, чем за то же время у больных, получивших только реабилитацию, — на $30,0 \pm 6,3$ и $11,7 \pm 7,5\%$ соответственно, $p < 0,001$.

Анализ КТ в группе пациентов, получивших последовательно оба метода лечения, свидетельствует об уменьшении распространенности изменений в легочной ткани после пульмонологической реабилитации на $15,2 \pm 6,1\%$ ($p < 0,001$) и на $11,9 \pm 8,7\%$

($p < 0,001$) после последующей баротерапии, оба изменения статистически значимы ($p < 0,001$).

Анализ ДСЛ, выполненный в динамике (до и через месяц после курса реабилитации) 28 пациентам после коронавирусной пневмонии (14 получили лечение в барокамере и 14 из группы сравнения), представлен в табл. 5.

Таким образом, у пациентов, прошедших ГБО, диффузионная способность легких увеличилась на 16,2%, когда как в группе сравнения наблюдалось небольшое снижение ДСЛ (на 0,76%).

Пациенты отмечали существенное уменьшение ощущений слабости и одышки, значительно лучшую переносимость физических нагрузок.

Нежелательных и серьезных нежелательных явлений при проведении ГБО нами не зарегистрировано.

Заключение

Проведение реабилитации, включающей в себя дыхательные упражнения, ингаляционную небулайзерную, физио- и галотерапию, у пациентов, перенесших COVID-пневмонию, уменьшает проявления и степень выраженности остаточных изменений заболевания.

Проведение баротерапии на этапе реабилитации у этих пациентов эффективно для уменьшения выраженности одышки, улучшения переносимости физических нагрузок и других проявлений постковидного синдрома, способствует более быстрому разрешению интерстициальных изменений в легких.

Таблица 4. Динамика изменений по результатам компьютерной томографии после курса реабилитации с использованием гипербарической оксигенации

Пациенты	Исходные данные	После реабилитации (через 1 мес)	Через 2 мес
	Поражение легких, средние значения, %		
Всего ($n=98$)	43,4±11,5	-	24,3±7,4
Получили ГБО ($n=40$)	54,4±6,1	41,0±6,1	24,4±7,0
Без ГБО ($n=58$)	35,9±7,6	Не выполнялась	24,2±7,8

Примечание. ГБО — гипербарическая оксигенация.

Таблица 5. Динамика изменений диффузионной способности легких в группах гипербарической оксигенации и сравнения

Группа	Число пациентов, n	До, %	После, %
		DLCO, мл/мин/мм рт.ст.	
Получили курс ГБО	14	84	97,6
Группа сравнения	14	78,8	78,2

Примечание. ГБО — гипербарическая оксигенация; DLCO (Diffusing Capacity Of The Lungs For Carbon Monoxide) — метод исследования функции легких, позволяющий количественно оценить процесс диффузии газов через альвеоларно-капиллярную мембрану, или эффективность транспорта кислорода из альвеол в кровоток.

Совместное последовательное использование данных методов реабилитации имеет дополнительное положительное влияние на респираторную систему пациентов, перенесших COVID-19, и может быть рекомендовано к применению в рутинной практике на 3-м амбулаторном этапе реабилитации.

Дополнительная информация

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Список литературы / References

1. Van den Borst B, Peters JB, Brink M, et al. Comprehensive health assessment 3 months after recovery from acute coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020;73(5):e1089–e1098. doi: 10.1093/cid/ciaa1750
2. Самсонова М.В., Михалева Л.М., Зайратьянц О.В., и др. Патология легких при COVID-19 в Москве // *Архив патологии*. 2020. Т. 82, № 4. С. 32–40. [Samsonova MV, Mikhaleva LM, Zairatyants OV, et al. Pathology of the lungs with COVID-19 in Moscow. *Arch Pathol*. 2020;82(4):32–40. (In Russ).] doi: 10.17116/patol20208204132
3. Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*. 2020;55(6):2001217. doi: 10.1183/13993003.01217-20202
4. Крюков Е.В., Савушкин О.И., Малашенко М.М., и др. Влияние комплексной медицинской реабилитации на функциональные показатели системы дыхания и качество жизни у больных, перенесших COVID-19 // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2020. № 78. С. 84–91. [Kryukov EV, Savushkin OI, Malashenko MM, et al. The influence of complex medical rehabilitation on the functional parameters of the respiratory system and the quality of life in patients who have undergone COVID-19. *Bull Physiol Pathol Ofrespiration*. 2020;(78): 84–91. (In Russ).] doi: 10.36604/1998-5029-2020-78-84-91
5. Зайцев А.А., Савушкина О.И., Черняк А.В., и др. Клинико-функциональная характеристика пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 // *Практическая пульмонология*. 2020. № 1. С. 78–81. [Zaitsev AA, Savushkina OI, Chernyak AV, et al. Clinical and functional characteristics of patients who have undergone a new coronavirus infection COVID-19. *Practical Pulmonol*. 2020;(1):78–81. (In Russ).]
6. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В., и др. Функциональные нарушения системы дыхания в период раннего выздоровления после COVID-19 // *Медицинский алфавит*. 2020. № 25. С. 7–12. [Savushkina OI, Chernyak AV, Kryukov EV, et al. Functional disorders of the respiratory system during early recovery after COVID-19. *Medical Alphabet*. 2020;(25):7–12. (In Russ).] doi: 10.33667/2078-5631-2020-25-7-12
7. Frija-Masson J, Debray MP, Gilbert M, et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur Respir J*. 2020;56(2):2001754. doi: 10.1183/13993003.01754-2020
8. Савушкина О.И., Зайцев А.А., Черняк А.В., и др. Диффузионная способность легких при обследовании пациентов, перенесших COVID-19 // *Практическая пульмонология*. 2020. № 4. С. 34–37. [Savushkina OI, Zaitsev AA, Chernyak AV, et al. Diffusion ability of the lungs in the examination of patients who underwent COVID-19. *Practical Pulmonol*. 2020;(4):34–37. (In Russ).]
9. Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 2 от 31.07.2020. [Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary methodological recommen-

Вклад авторов

Т. В. Рубаник — написание текста статьи; **Т. А. Новикова** — набор материала, поисково-аналитическая работа; **Н. В. Шапиро** — набор материала; **Е. А. Попов, Н. Л. Шапорова** — обсуждение и редактирование текста статьи; **А. В. Тишков** — математическая обработка данных. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution

T. V. Rubanik — writing the text of the article; **T. A. Novikova** — set of material, search and analytical work; **N. V. Shapiro** — a set of material; **E. A. Popov, N. L. Shapорова** — discussion and editing of the text of the article; **A. V. Tishkov** — mathematical data processing. All authors confirm the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

- dations. Medical rehabilitation for a new coronavirus infection COVID-19. Version 2 from 07/31/2020. (In Russ.)]
10. Леушина Е.А., Морокова Д.Р., Плаксина М.Ю. Разработка эффективных программ медицинской реабилитации пациентов с пневмониями, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // II Международная научно-практическая конференция. Пенза, 2020. 48 с. [Leushina EA, Morozova DR, Plaksina MY. Development of effective medical rehabilitation programs for patients with pneumonia associated with the new coronavirus infection COVID-19. In: II International Scientific and Practical Conference. Penza; 2020. 48 p. (In Russ).]
 11. Савилов П.Н. О возможностях гипербарической кислородной терапии в лечении SARS-CoV-2-инфицированных пациентов // *Znanstvena Misel J.* 2020. № 42. С. 55–60. [Savilov PN. On the possibilities of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of SARS-CoV-2-infected patients. *Znanstvena Misel J.* 2020;42: 55–60. (In Russ).]
 12. Бульнин В.И., Кошелев П.И., Алексева А.Н., и др. Гипербарическая оксигенация в лечении больных с нагноительными заболеваниями легких и плевры // Хирургия. 1982. № 3. С. 56–62. [Bulynin VI, Koshelev PI, Alekseeva AN, et al. Hyperbaric oxygenation in the treatment of patients with suppurative diseases of the lungs and pleura. *Surgery.* 1982;(3):56–62. (In Russ).]
 13. Лесницкий Л.С., Буравцов В.И. Гипербарическая оксигенация в лечении больных с острыми гнойно-деструктивными заболеваниями легких и плевры // *Вестник хирургии им. Грекова.* 1983. № 131. С. 36–42. [Lesnitskiy LS, Buravtsov VI. Hyperbaric oxygenation in the treatment of patients with acute purulent-destructive diseases of the lungs and pleura. *Bulletin Surgery Named After Grekov.* 1983;(131):36–42. (In Russ).]
 14. Буравцов В.И. Эффективность ГБО в комплексном лечении больных с инфекционно-деструктивными заболеваниями легких // *Вестник хирургии им. Грекова.* 1989. № 131. С. 37–41. [Buravtsov VI. The effectiveness of HBO in the complex treatment of patients with infectious and destructive lung diseases. *Bulletin Sur Named After Grekov.* 1989;(131):37–41. (In Russ).]
 15. Безенков И.В. Дыхание и кровообращение в лёгких при гипербарической оксигенации у больных туберкулёзом: Автореф. дис. канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 1992. 29 с. [Bezenkov IV. Respiration and blood circulation in the lungs during hyperbaric oxygenation in patients with tuberculosis [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 1992. 29 p. (In Russ).]
 16. Савилов П.Н. Гипероксическое состояние организма // *Бюллетень гипербарической биологии и медицины.* 2005. Т. 13, № 1–4. С. 30–95. [Savilov PN. Hyperoxic state of the organism. *Bulletin Hyperbaric Biology Med.* 2005;13(1–4):30–95. (In Russ).]
 17. Гринцова А.А., Ладария Е.Г., Боева И.А., и др. Применение гипербарической оксигенации в комплексной терапии пациентов с профессиональным ХОЗЛ // *Университетская клиника Донецк.* 2015. Т. 11, № 2. С. 52–54. [Grintsova AA, Ladaria EG, Boeva IA, et al. The use of hyperbaric oxygenation in the complex therapy of patients with occupational COPD. *University Clinic Donetsk.* 2015;11(2):52–54. (In Russ).]
 18. Руководство по гипербарической оксигенации (Теория и практика клинического применения) / под ред. С.Н. Ефуня. Москва: Медицина, 1986. 413 с. [Guide to hyperbaric oxygenation (Theory and practice of clinical application). Ed. by S.N. Efuni. Moscow: Medicine; 1986. 413 p. (In Russ).]
 19. Руководство по гипербарической оксигенации / под ред. С.А. Байдина, А.Б. Граменицкого, Б.А. Рубинчика. Москва: Медицина, 2008. 559 с. [Guide to hyperbaric oxygenation. Ed. by S.A. Baidin, A.B. Gramenitsky, B.A. Rubinchik. Moscow: Meditsina; 2008. 559 p. (In Russ).]
 20. Гипербарическая медицина: практическое руководство / под ред. Д. Матье. Перевод с английского. Москва: Бином, 2009. 720 с. [Hyperbaric Medicine: a practical guide. Ed. by D. Mathieu. Transl. from English. Moscow: Binom; 2009. 720 p. (In Russ).]

Информация об авторах

Новикова Татьяна Андреевна, врач-пульмонолог [Tatyana A. Novikova, MD]; адрес: Россия, 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10, лит. А [address: 10, A Sikeirosa str., 194354, Saint Petersburg, Russia]; e-mail: schatzkova2017@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9795-5713>

Попов Евгений Александрович, к.м.н. [Evgeniy A. Popov, MD, Cand. Sci. (Med.)]; e-mail: mail@gkdc1.ru; eLibrary SPIN: 8429-1628 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1221-8042>

Рубаник Тамара Всеволодовна, к.м.н. [Tamara V. Rubanik, MD, Cand. Sci. (Med.)]; e-mail: rubanik_tv@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8470-1346>

Шапиро Наталья Владимировна, врач-пульмонолог [Natalia V. Shapiro, MD]; e-mail: shapirona@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5620-4625>

Тишков Артем Валерьевич, к.физ.-мат.н. [Artem V. Tishkov, Cand. Sci. (Phys.-Math.)]; e-mail: artem.tishkov@gmail.com; eLibrary SPIN: 4842-5733 ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4282-8717>

Шапорова Наталия Леонидовна, д.м.н., профессор [Nataliia L. Shapорова, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor]; e-mail: shapnl@mail.ru; eLibrary SPIN: 3496-2880 ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6457-5044>

<https://doi.org/10.36425/rehab104442>

Реабилитация пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 в условиях санаторно-курортного учреждения (пилотное исследование)

О.Э. Фатуев

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», санаторий «Узкое», Москва, Российская Федерация

Работа посвящена организации постковидной реабилитации пациентов с применением технологии адаптивной фаготерапии в условиях санаторно-курортного учреждения. Применение комплекса средств с бактериофагами для ингаляционного и перорального введения на фоне проводимой физической нагрузки и физиотерапевтических методов воздействия способствует восстановлению функциональных способностей организма и оптимизации результатов проведенного ранее лечения у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

Ключевые слова: фаготерапия; COVID-19; реабилитация.

Для цитирования: Фатуев О.Э. Реабилитация пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 в условиях санаторно-курортного учреждения (пилотное исследование). *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2022;4(1):63–67. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab104442>

Поступила: 04.03.2022 **Принята:** 17.03.2022 **Опубликована:** 26.03.2022

Rehabilitation of patients after a new coronavirus infection COVID-19 in a sanatorium-resort institution

O.E. Fatuev

Federal Scientific and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Sanatorium "Uzkoe", Moscow, Russian Federation

The work is devoted to the organization of post-COVID rehabilitation of patients using adaptive phage therapy technology in a sanatorium-and-spa institution. The use of a complex of agents with bacteriophages for inhalation and oral administration against the background of ongoing physical activity and physiotherapeutic methods of influence helps to restore the functional abilities of the body and optimize the results of previous treatment in patients who have undergone a new coronavirus infection COVID-19.

Keywords: phage therapy; COVID-19; rehabilitation.

For citation: Fatuev OE. Rehabilitation of patients after a new coronavirus infection COVID-19 in a sanatorium-resort institution. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2022;4(1):63–67. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab104442>

Received: 04.03.2022 **Accepted:** 17.03.2022 **Published:** 26.03.2022

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции выявила ряд проблем мирового здравоохранения: это и стремительное распространение антибиотикорезистентности, и высокая смертность, и совершенно новое явление, возникающее после выздоровления пациентов даже с легким и среднетяжелым течением заболевания, получившее название «постковидный синдром» [1–3]. Описание данного состояния

достаточно размыто, но абсолютно понятно, что это совокупность длительно сохраняющихся нарушений как следствие прямого повреждения вирусом органов и тканей во время затяжного критического состояния, так и обострения на этом фоне хронических заболеваний. Все говорит о необходимости реабилитации пациентов после перенесенного COVID-19, что подтверждается в директивных документах Минздрава России. На июнь 2021 года еще не были

Список сокращений

КТ — компьютерная томография
ПЦР — полимеразная цепная реакция

сформированы ни стандарты, ни сами программы медицинской реабилитации пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Одним из ключевых звеньев постковидной реабилитации является поиск способов восстановления микроэкологии человека как важнейшего регулятора гомеостаза. В связи с этим большие перспективы открываются при использовании комплексных препаратов бактериофагов [4, 5].

Цель — разработка методики восстановления функциональных способностей организма и оптимизация результатов проведенного ранее лечения у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, с использованием комплексных средств с бактериофагами в условиях санаторно-курортного учреждения.

Задачи

1. Изучить микрофлору кишечника до начала использования средств на основе бактериофагов и по окончании их применения.
2. Изучить эффективность применения средств на основе бактериофагов при эмпирическом использовании у пациентов с постковидным синдромом.
3. Провести оценку состояния пациентов с постковидным синдромом (включая субъективные ощущения), применявших средства на основе бактериофагов с целью реабилитации в условиях санаторно-курортного учреждения.
4. Разработать оптимальную схему применения комплексных средств с бактериофагами в реабилитации пациентов с постковидным синдромом в условиях санаторно-курортного учреждения.

Материал и методы

Критерии соответствия

Критерии включения:

- мужчины/женщины в возрасте 18–85 лет;
- наличие показаний к санаторно-курортному лечению;
- поступление в санаторий в сроки от 14 дней до 6 мес после проведенного лечения COVID-19 различной степени тяжести;
- отрицательный ПЦР-тест к COVID-19;
- наличие реабилитационного потенциала;

- оценка до 3 баллов по шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ).

Критерии исключения:

- невозможность ведения пациента в условиях санаторно-курортного учреждения;
- острое инфекционное заболевание либо обострение сопутствующей патологии.

Программа медицинской реабилитации пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции

Критерии оценки

Для оценки результатов реабилитации было выбрано сравнение следующих доступных нам клинико-лабораторных и инструментальных методов до и после лечения:

- 1) клинические показатели (ежедневно): температура тела, частота и качество пульса и дыхания, газовый состав крови (рO₂);
- 2) лабораторные показатели (1-й и 14-й дни):
 - общий анализ крови и скорость оседания эритроцитов (СОЭ);
 - биохимические показатели крови: лактатдегидрогеназа, аланинаминотрансфераза, аспартат-аминотрансфераза, билирубин общий, глюкоза, креатинин, мочевиная кислота, общий белок, холестерин, С-реактивный белок (СРБ);
 - гемокоагулограмма: протромбиновое время, протромбин (по Квику), международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время, D-димер;
- 3) исследование микробиоты кишечника с использованием набора реагентов «Колонофлор-16» (1-й и 14-й день);
- 4) инструментальные показатели (сравнение входящей КТ и КТ легких на 14-й день);
- 5) субъективные отзывы пациентов (анкетирование).

Для достижения цели разработана научно обоснованная программа медицинской реабилитации пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции, включающая методы и средства, обладающие доказанной эффективностью.

Предлагаемая программа медицинской реабилитации пациентов основана на результатах научных и клинических исследований, проведенных в Федеральном научно-клиническом центре реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР) по применению технологии адаптивной фаготерапии в лечении пациентов с рецидивирующими пневмониями в нейрореаниматологии. Программа соответствует нормативно-правовым документам Минздрава России и Роспотребнадзора.

В соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России [6], пациенты по завершении периода постинфекционной изоляции для дальнейшей реабилитационной помощи могут быть направлены в медицинские организации третьего этапа, в том числе санаторно-курортные организации. Предлагаемая нами программа включает диагностический и реабилитационные этапы.

Диагностика

- Вариабельность сердечного ритма позволяет определить степень напряжения регуляторных механизмов, активность симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, особенности ритма сердца и ауторегуляции сердечной деятельности.
- Биоимпедансный анализ позволяет анализировать количество жира и жидкости в организме, мышечной и костной массы и метаболизма.
- Колонофлор — анализ фекальных образцов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для количественной оценки состояния микробиоценоза толстого кишечника и выявления дисбиотических нарушений. Метод позволяет оценить изменения микробного состава кишечника, косвенно свидетельствующего о нарушении иммунного и метаболического равновесия, и с учетом результатов назначить корригирующую терапию бактериофагами и пробиотиками.
- Клинический и биохимический анализы крови, гемокоагулограмма.
- Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки.

Реабилитация

Программа респираторной реабилитации

- Утренняя зарядка с элементами дыхательной гимнастики.
- Лечебная физкультура и дыхательная гимнастика.
- Упражнения с использованием дозированной гипоксии и гиперкапнии на дыхательном тренажере «Самоздрав».
- Ингаляционное введение комплексного нетоксичного биологического препарата на основе бактериофагов, включающего 45 фаговых компонентов с активностью 10^5 – 10^6 (по Аппельману), в том числе фаги, лизирующие *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* и *Streptococcus*.
- При необходимости (если показатель сатурации снижен до 85–90% либо при сохраняющейся психоэмоциональной зависимости) представляется неинвазивная оксигенотерапия через маску или канюли.

Реабилитация кишечной микрофлоры

- После ПЦР-диагностики на «Колонофлоре» назначается пероральное введение комплексного нетоксичного биологического препарата на основе бактериофагов, включающего 43 фаговых компонента с активностью 10^5 – 10^6 (по Аппельману), в том числе фаги, лизирующие *Enterococcus*, *Enterobacter*, *Proteus* spp., *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Citrobacter*.
- По окончании курса проводится повторная ПЦР-диагностика для решения вопроса о необходимости продолжения фаговой терапии или начала применения пробиотиков.
- При обнаружении *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp. требуется добавление к базовому комплексу приема клебсиеллезного и протейного бактериофага. При выявлении патогенной *Escherichia coli* кратность приема базового комплекса увеличивается до 3 раз в день.

Когнитивная реабилитация

- Занятия на нейрокоммуникационном комплексе «НейроЧат» помогает восстановить дефицит нейродинамических компонентов психической деятельности, улучшает внимание, рабочую память и управляющие функции. Работает на основе технологии интерфейсов «мозг-компьютер», позволяющих набирать текст без голоса и движений, обеспечивая обратную связь в режиме реального времени.

Двигательная реабилитация

- Физические нагрузки в виде пеших прогулок по местности с перепадом высот (терренкур) — ежедневно.
- Лечебная физкультура — ежедневно.
- Массаж грудной клетки (с элементами перкуторного) — ежедневно.

Дополнительная коррекция физиотерапевтическими методами (по показаниям)

- Электромагнитное поле сверхвысокой частоты — противовоспалительное действие.
- Низкочастотная магнитотерапия — противовоспалительное, репаративно-регенеративное действие; улучшение микроциркуляции, ускорение сроков рассасывания инфильтративных изменений.
- Высокочастотная импульсная магнитотерапия — противоболевое действие.
- Лечение синусоидальными модулированными токами (СМТ-терапия) — спазмолитическое действие; уменьшение бронхиальной обструк-

ции и активация дренажной функции; стимуляция кашлевых рецепторов, поперечнополосатых, гладких и дыхательных мышц.

- Ультразвуковая терапия — противовоспалительное, десенсибилизирующее, спазмолитическое, дефибрирующее действие.
- Индуктотермия — бактериостатическое, противовоспалительное, рассасывающее, спазмолитическое действие; улучшение микроциркуляции.

По представленной программе в условиях санатория «Узкое» планируется выполнить медицинскую реабилитацию 50 пациентам после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Проведена полная реабилитация 10 пациентов, еще 8 проходят ее в настоящее время.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Характеристика пациентов: мужчин — 5, женщин — 5, средний возраст 53,7 года. В процессе лечения COVID-19 на антимикробной терапии находились 6 пациентов, без антимикробной терапии — 4 (таблица).

На момент поступления при аускультации выявлены хрипы и ослабленное дыхание у 4 (у 3 — рО₂ 94–95%) пациентов. У 6 дыхание везикулярное, хрипов нет, рО₂ — 98%. В дыхательной поддержке никто не нуждался. Всем пациентам проведено анкетирование.

Таблица. Характеристика пациентов при поступлении в санаторий «Узкое» в сроки от 14 дней до 6 мес после проведенного лечения COVID-19 различной степени тяжести

Параметр	Пациенты, n
<i>Возраст, лет:</i>	
• 40–49	3
• 50–59	3
• 60–69	2
• 70 и старше	2
<i>Сопутствующая патология:</i>	
• ожирение	4
• гипертоническая болезнь	3
• сахарный диабет	1
• цереброваскулярные болезни головного мозга	2
• комбинированный порок сердца	1
• без патологии	2
<i>Вакцинация от COVID-19:</i>	
• привиты (20–25% поражения легких)	2
• не привиты (30–75% поражения легких)	8

На входящей КТ грудной клетки, проведенной за 1–4 мес до поступления, процент поражения легочной ткани составлял от 15 до 25% (КТ 1) у 3 пациентов; 30–35% (КТ 2) — у 3; 70–75% (КТ 3–4) — у 4.

При поступлении в санаторий «Узкое» всем выполнены клинические и биохимические анализы крови, гемокоагулограмма. Наиболее часто встречались следующие изменения: лейкоцитоз $\geq 12,0 \times 10^9/\text{л}$ — у 2; лейкопения $2,9\text{--}3,0 \times 10^9/\text{л}$ — у 2; СОЭ 18–25 мм/ч — у 3; повышение трансаминаз и СРБ — у 6; изменения коагулограммы в сторону гипокоагуляции — у 2 (одна пациентка с комбинированным пороком сердца, постоянно принимающая «Фенилин»); повышение общего холестерина — у 5; повышение мочевой кислоты — у 6 (ранее подагра была диагностирована только у 2 из них); повышение уровня глюкозы — у 2 (один больной с сахарным диабетом 2-го типа и один с нарушением толерантности).

При исследовании микробиоты кишечника избыточный бактериальный рост установлен у 8 пациентов; анаэробный дисбаланс — у 7. Выявлены также *K. pneumoniae* в количестве $\geq 4 \times 10^6$ у 7 пациентов; *Clostridium perfringens* в количестве $\geq 4 \times 10^6$ у 2; *Proteus* spp. в количестве $\geq 2 \times 10^7$ у 2.

Далее была проведена программа медицинской реабилитации в представленном выше объеме. Пациентам с выявленными патогенами *K. pneumoniae* и *Proteus* spp. к базовому комплексу были добавлены клебсиеллезный и протейный бактериофаги.

По окончании курса реабилитации в санатории «Узкое» были проведены анкетирование, КТ грудной клетки и взяты контрольные анализы крови, кала. В анкетах пациенты отметили улучшение как физического, так и психологического состояния. Многие указали на исчезновение «чувства потерянности». При выписке аускультативно у всех пациентов дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания — 16/мин, рО₂ — 97–98%. Исчезла одышка при выполнении физической нагрузки. В анализах крови: нормализация СОЭ до физиологической нормы у 9 и лейкоцитов до $4,9\text{--}9,6 \times 10^9/\text{л}$ у всех пациентов. Отмечается выравнивание либо значительное уменьшение уровня трансаминаз и мочевой кислоты. В микробиоте кишечника у всех снижение избыточного бактериального роста и воспалительного коэффициента групп *Bacteroides fragilis*/*Faecalibacterium prausnitzii*. Увеличение *Lactobacillus* spp. у 5 пациентов. По элиминации и снижению уровня патогенных агентов результаты следующие: *Proteus* spp. — у 1 и 1, *K. pneumoniae* — у 1 и 1, *Clostridium perfringens* — у 2 и 5 соответственно.

По КТ остаточный и ограниченный пневмофиброз отмечен у 6 пациентов; разрешающаяся пневмония от 5 до 20% (ранее 70%) — у 3, до 40% (ранее 75%) — у 1.

Заключение

С учетом небольшой группы пациентов, получивших медицинскую реабилитацию в условиях санатория «Узкое», делать какие-либо выводы пока рано, но можно отметить ряд закономерностей. Во-первых, все пациенты почувствовали улучшение как физического, так и психоэмоционального состояния, подтвержденное результатами физикального и клинко-лабораторных исследований. Ингаляции комплексом бактериофагов способствовали купированию респираторной симптоматики (одышка в покое и при нагрузке, хрипы), что подтверждалось положительной динамикой при рентгеновской визуализации. Пероральное применение комплекса бактериофагов, а также клебсиеллезного и протейного бактериофагов привели к нормализации кишечной микрофлоры и элиминации патологических агентов.

Подробные результаты будут представлены по окончании исследования.

Дополнительная информация

Источник финансирования

Разработка и внедрение программы реабилитации выполнены на личные средства автора.

Funding source

The development and implementation of the rehabilitation program was carried out at the personal expense of the team of authors.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests

The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Список литературы / References

1. Круглый В. Антибиотикорезистентность в России: влияние пандемии новой коронавирусной инфекции [интернет]. Совет Федерации Федерального собрания Российской Федерации, 2021. [Krugly V. Antibiotic resistance in Russia: the impact of the pandemic of a new coronavirus infection [Internet]. Federation Council of the Federal Assembly of the Russian Federation; 2021. (In Russ).] Режим доступа: <http://council.gov.ru/events/news/126439>.
2. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, et al. Human Coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*. 2019;12(1):14. doi: 10.3390/v12010014
3. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [cited 2021 August 10]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
4. Белобородова Н.В., Гречко А.В., Зурабов А.Ю., и др. Перспективы применения технологии адаптивной фаготерапии в реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2021. Т. 3, № 3. С. 254–259. [Beloborodova NV, Grechko AV, Zurabov AYU, et al. Prospects of using adaptive phage therapy in the rehabilitation of post-COVID-19 patients. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(3):254–259. (In Russ).] doi: 10.36425/rehab80658
5. Летаров А.В. История ранних исследований бактериофагов и рождение основных концепций вирусологии // Биохимия. 2020. Т. 85, № 9. С. 1189–1212. [Letarov AV. History of early bacteriophage research and emergence of key concepts in virology. *Biochemistry*. 2020;85(9): 1189–1212. (In Russ).] doi: 10.31857/S0320972520090031
6. Временные методические рекомендации. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 2 (31.07.2020) (утв. Минздравом России). [Temporary methodological recommendations. Medical rehabilitation for a new coronavirus infection (COVID-19). Version 2 (31.07.2020) (approved by the Ministry of Health of Russia). (In Russ).] Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/187/original/31072020_Reab_COVID-19_v1.pdf. Дата обращения: 15.10.2022.

Информация об авторе

Фатуев Олег Эдуардович, к.м.н. [Oleg E. Fatuev, MD, Cand. Sci. (Med.)]; адрес: Россия, 117647, Москва, ул. Профсоюзная, д. 123 А, стр. 14 [address:

123 A, p. 14, Profsoyuznaya street, Moscow, 117647, Russia]; e-mail: ofatuev@fnkcr.ru; eLibrary SPIN: 2949-0076