



ISSN 2658-6843

Том 4, № 3
СЕНТЯБРЬ 2022

ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА, МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

PHYSICAL AND REHABILITATION
MEDICINE, MEDICAL REHABILITATION

Официальное научное издание
специализированной медицинской прессы для врачей

Подписной индекс 71395

УЧРЕДИТЕЛИ

- ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»
- ООО «Эко-Вектор»
Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС77-74092 от 10.19.2018.

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург,
Аптекарский переулок, д. 3, литера А,
помещение 1Н

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: https://eco-vector.com

РЕКЛАМА

Отдел рекламы

Тел.: +7 (495) 308 83 89

E-mail: adv@eco-vector.com

РЕДАКЦИЯ

Зав. редакцией

Ульяна Григорьевна Пугачёва

E-mail: prm-journal@fnkcr.ru

Адрес: 107031, г. Москва,

ул. Петровка, д. 25, стр. 2

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

ПОДПИСКА

Подписка на печатную версию
через интернет:

- www.journals.eco-vector.com
- www.akc.ru
- www.pressa-rf.ru

OPEN ACCESS

В электронном виде журнал
распространяется бесплатно —
в режиме немедленного
открытого доступа

ИНДЕКСАЦИЯ

- РИНЦ
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- WorldCat

Журнал включён в перечень
периодических изданий ВАК,
в которых рекомендована публикация
работ соискателей ученых степеней
кандидата и доктора наук.

ОРИГИНАЛ-МАКЕТ

подготовлен в издательстве «Эко-Вектор».

Литературный редактор: *М.Н. Шошина*

Корректор: *М.Н. Шошина*

Верстка: *Е.А. Трухтанова*

ISSN 2658-6843 (Print)

Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация

Том 4 | Выпуск 3 | 2022

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор

Иванова Галина Евгеньевна, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-3180-5525

Первый заместитель главного редактора

Пузин Сергей Никифорович, д.м.н., проф., академик РАН (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-1811-6936

Заместители главного редактора по направлениям

Белкин А.А., д.м.н., проф. (Екатеринбург, Россия)

ORCID: 0000-0002-0544-1492

Прокопенко С.В., д.м.н., проф. (Красноярск, Россия)

ORCID: 0000-0002-4778-2586

Цыкунов М.Б., д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-0994-8602

Мишина И.Е., д.м.н., проф. (Иваново, Россия)

ORCID: 0000-0002-7659-8008

Семиглазова Т.Ю., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)

ORCID: 0000-0002-4305-6691

Валиуллина С.А., д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-1622-0169

Редакционная коллегия

Аронов Д. М., д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-0484-9805

Батышева Т.Т., д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-0928-2131

Бердникович Е.С., к.п.н., доц. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-7608-2255

Бойцов С.А., д.м.н., проф., член-корр. РАН (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-6998-8406

Бубнова М.Г., д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-2250-5942

Буйлова Т.В., д.м.н., проф. (Нижегород, Россия)

ORCID: 0000-0003-0282-7207

Герасименко М.Ю., д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-1741-7246

Гречко А.В., д.м.н., проф., член-корр. РАН (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-3318-796X

Даминов В.Д., д.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-7141-6052

Данилов А.Б., д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-2958-4479

Дымочка М.А., д.м.н., доц. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-0617-5093

Zampolini Mauro, Professor, MD (Foligno, Perugia, Italy)

ORCID: 0000-0001-8089-8583

Зилов В.Г., д.м.н., проф., академик РАН (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-3908-6801

Кадыков А.С., д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-7491-7215

Касаткин В.Н., д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-1142-9796

Корчажкина Н.Б., д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-6913-8778

Кузовлев А.Н., д.м.н., доц. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-5930-0118

Лебединский К.М., д.м.н., проф. (Россия, Санкт-Петербург)

ORCID: 0000-0002-5752-4812

Левин О.С., д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-3872-5923

Лайшева О.А., д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-8084-1277

Мельникова Е.И., д.м.н., доцент (Россия, Санкт-Петербург)

ORCID: 0000-0002-2076-4062

Молчанов И.В., д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-8520-9468

Никитин И.Г., д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-1699-0881

Николаев Н.С., д.м.н., проф. (Россия, Чебоксары)

ORCID: 0000-0002-1560-470X

Олескин А.В., д.б.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-6816-1615

Перепелица С.А., д.м.н., проф. (Россия, Калининград)

ORCID: 0000-0002-4535-9805

Петриков С.С., д.м.н., проф., член-корр. РАН (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-3292-8789

Петрова М.В., д.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-4272-0957

Пирадов М.А., д.м.н., проф.,

академик РАН (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-6338-0392

Поляев Б.А., д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-9648-2336

Румянцев А.Г., д.м.н., проф., академик РАН (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-1643-5960

Сарана А.М., к.м.н. (Россия, Санкт-Петербург)

ORCID: 0000-0003-3198-8990

Sobotka Lubos, Professor, MD, PhD (Hradec Kralove, Czech Republic)

ORCID: 0000-0002-0372-5790

Суворов А.Ю., к.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-4901-2208

Супонева Н.А., д.м.н., проф., член-корр. РАН (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-3956-6362

Weerkamp-Bartholomeus Paula, Professor, MD (Voerendaal, The Netherlands)

ORCID: 0000-0001-8904-5333

Хасанова Д.Р., д.м.н., проф. (Россия, Казань)

ORCID: 0000-0002-8825-2346

Хатькова С.Е., д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-3071-4712

Чичановская Л.В., д.м.н., доц. (Россия, Тверь)

ORCID: 0000-0001-5956-2306

Шамалов Н.А., д.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-6250-0762

Шакула А.В., д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-9952-9630

Шестопалов А.Е., д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-5278-7058

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://journals.eco-vector.com/2658-6843>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».

16+

© ООО «Эко-Вектор», 2022



FOUNDERS

- Federal Research and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation
- Eco-Vector

PUBLISHER

Eco-Vector

Address: 3 liter A, 1H,
Aptekarsky pereulok, 191186,
Saint Petersburg, Russian Federation
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>

ADVERTISE

Adv. department

Phone: +7 (495) 308 83 89
E-mail: adv@eco-vector.com

EDITORIAL OFFICE

Executive editor

Ulyana G. Pugacheva
E-mail: prm-journal@fnkcr.ru
Address: 25 bld 2, Petrovka street,
Moscow, 107031, Russian Federation
<https://journals.eco-vector.com/2658-6843>

SUBSCRIPTION

For print version:
www.journals.eco-vector.com

PUBLICATION ETHICS

Journal's ethic policies are based on:

- ICMJE
- COPE
- ORE
- CSE
- EASE

OPEN ACCESS

Immediate Open Access is mandatory
for all published articles

INDEXATION

- Russian Science Citation Index
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- WorldCat

TYPESET

complete in Eco-Vector
Copyeditor: *M.N. Shoshina*
Proofreader: *M.N. Shoshina*
Layout editor: *E.A. Trukhtanova*

ISSN 2658-6843 (Print)

Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation

Volume 4 | Issue 3 | 2022

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

Galina E. Ivanova, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-3180-5525

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Sergey N. Puzin, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.), Academition of RAS (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-1811-6936

VICE EDITORS-IN-CHIEF

A.A. Belkin, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Ekaterinburg, Russia)

ORCID: 0000-0002-0544-1492

S.V. Prokopenko, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Krasnoyarsk, Russia)

ORCID: 0000-0002-4778-2586

M.B. Tsykunov, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-0994-8602

I.E. Mishina, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Ivanovo, Russia)

ORCID: 0000-0002-7659-8008

T.Y. Semiglazova, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: 0000-0002-4305-6691

S.A. Valiullina, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: 0000-0002-1622-0169

EDITORIAL COUNCIL

D.M. Aronov, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-0484-9805

T.T. Batysheva, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-0928-2131

E.S. Berdnikovich, Cand. Sci. (Psychol), Assistant Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-7608-2255

S.A. Boytsov, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the RAS

(Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-6998-8406

M.G. Bubnova, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-2250-5942

T.V. Buylova, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Nizhni Novgorod, Russia)

ORCID: 0000-0003-0282-7207

M.Y. Gerasimenko, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-1741-7246

A.V. Grechko, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the RAS

(Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-3318-796X

V.D. Daminov, MD, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-7141-6052

A.B. Danilov, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-2958-4479

M.A. Dymochka, MD, Assistant professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-0617-5093

Zampolini Mauro, Professor, MD (Foligno, Perugia, Italy)

ORCID: 0000-0001-8089-8583

V.G. Zilov, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.), Academition of RAS (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-3908-6801

A.S. Kadykov, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-7491-7215

V.N. Kasatkin, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-1142-9796

N.B. Korchazhkina, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-6913-8778

A.N. Kuzovlev, MD, Assistant professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-5930-0118

K.M. Lebedinskiy, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Saint-Petersburg, Russia)

ORCID: 0000-0002-5752-4812

O.S. Levin, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-3872-5923

O.A. Laysheva, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-8084-1277

E.I. Melnikova, MD, Assistant professor, Dr. Sci. (Med.)

(Saint-Petersburg, Russia)

ORCID: 0000-0002-2076-4062

I.V. Molchanov, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-8520-9468

I.G. Nikitin, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-1699-0881

N.S. Nikolae, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Cheboksary, Russia)

ORCID: 0000-0002-1560-470X

A.V. Oleskin, Professor, Dr. Sci. (Biol.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-6816-1615

S.A. Perepelitsa, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Kalinigrad, Russia)

ORCID: 0000-0002-4535-9805

S.S. Petrikov, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the RAS

(Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-3292-8789

M.V. Petrova, MD, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-4272-0957

M.A. Piradov, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.), Academition of RAS

(Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-6338-0392

B.A. Polyayev, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-9648-2336

A.G. Rumyantsev, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.), Academition of RAS

(Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-1643-5960

A.M. Sarana, MD, Cand. Sci. (Med.) (Saint-Petersburg, Russia)

ORCID: 0000-0003-3198-8990

Sobotka Lubos, Professor, MD, PhD (Hradec Kralove, Czech Republic)

ORCID: 0000-0002-0372-5790

A.Y. Suvorov, MD, Cand. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-4901-2208

N.A. Suponeva, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member

of the RAS (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-3956-6362

Weerkamp-Bartholomeus Paula, Professor, MD (Voerendaal, The Netherlands)

ORCID: 0000-0001-8904-5333

D.R. Khasanova, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Kazan, Russia)

ORCID: 0000-0002-8825-2346

S.E. Khatkova, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-3071-4712

L.V. Chichanovskaya, MD, Assistant professor, Dr. Sci. (Med.) (Tver, Russia)

ORCID: 0000-0001-5956-2306

N.A. Shamalov, MD, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-6250-0762

A.V. Shakula, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-9952-9630

A.E. Shestopalov, MD, Professor, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-5278-7058

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://journals.eco-vector.com/2658-6843/>. Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher — the Eco-Vector publishing house.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>А.В. Белопасова, А.С. Кадыков, Е.С. Бердникович, Л.А. Добрынина</i> Реабилитация больных с постинсультной афазией с помощью транскраниальной электрической стимуляции постоянным током.	132
---	-----

<i>Е.А. Кондратьева, Н.А. Лестева, Е.В. Вербицкая, С.А. Кондратьев, А.Б. Петрова, Н.Е. Иванова, А.Н. Кондратьев</i> Возможности эндоскопической оценки функции глотания у пациентов с хроническим нарушением сознания.	140
---	-----

ОБЗОРЫ

<i>С.Г. Щербак, А.С. Голота, Т.А. Камилова, Д.А. Вологжанин, С.В. Макаренко</i> Неврологические проявления у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19	154
---	-----

<i>Г.Е. Шейко, А.Н. Белова, Н.Н. Рукина, Н.Л. Короткова</i> Возможности применения биомеханических систем захвата движений человека в медицинской реабилитации (обзор)	181
--	-----

<i>В.П. Терешенков, О.А. Шевелев, Н.В. Загородний, Н.А. Ходорович, А.М. Ходорович, М.В. Петрова, М.А. Жданова, Э.М. Менгисту, И.З. Костенкова, Е.О. Шевелева</i> Механизмы низкотемпературных реабилитационных технологий. Локальная глубокая гипотермия при артритах	197
---	-----

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОТЧЁТ

<i>Ю.П. Зверев, Т.В. Буйлова</i> Особенности клинического мышления в физической реабилитации	210
---	-----

CONTENTS

ORIGINAL STUDY ARTICLES

<i>Anastasia V. Belopasova, Albert S. Kadykov, Elena S. Berdnikovitch, Larisa A. Dobrynina</i> Rehabilitation of patients with post-stroke aphasia using transcranial direct current electrical stimulation (tDCS)	132
---	-----

<i>Ekaterina A. Kondratyeva, Nataliya A. Lesteva, Elena V. Verbitskaya, Sergey A. Kondratyev, Alina B. Petrova, Natalya E. Ivanova, Anatolii N. Kondratyev</i> Possibilities of endoscopic evaluation of swallowing function in patients with chronic disorders of consciousness	140
---	-----

REVIEWS

<i>Sergey G. Scherbak, Aleksandr S. Golota, Tatyana A. Kamilova, Dmitry A. Vologzhanin, Stanislav V. Makarenko</i> Neurological manifestations in patients with new coronavirus infection COVID-19	154
---	-----

<i>Gennadii E. Sheiko, Anna N. Belova, Natalia N. Rukina, Nadezhda L. Korotkova</i> Possibilities of using biomechanical human motion capture systems in medical rehabilitation (review)	181
---	-----

<i>Vasily P. Tereshenkov, Oleg A. Shevelev, Nikolay V. Zagorodniy, Nadezhda A. Khodorovich, Alexander M. Khodorovich, Marina V. Petrova, Maria A. Zhdanova, Elias M. Mengistu, Inna Z. Kostenkova, Ekaterina O. Sheveleva</i> Mechanisms of low-temperature rehabilitation technologies. Local deep hypothermia in patients with arthritis	197
---	-----

TECHNICAL REPORT

<i>Yuriy P. Zverev, Tatyana V. Builova</i> Features of clinical reasoning in physical rehabilitation	210
---	-----

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab109712>

Реабилитация больных с постинсультной афазией с помощью транскраниальной электрической стимуляции постоянным током

А.В. Белопасова, А.С. Кадыков, Е.С. Бердникович, Л.А. Добрынина

Научный центр неврологии, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Реабилитация больных с постинсультной афазией является важной медико-социальной задачей. Использование традиционных методов реабилитации часто оказывается недостаточно эффективным, что заставляет искать новые методы, направленные на восстановление утраченных функций.

Цель исследования — определить эффективность применения неинвазивной стимуляции мозга с помощью постоянного электрического тока (транскраниальная электрическая стимуляция) у больных с постинсультной афазией.

Материалы и методы. Обследовано 28 больных с моторной постинсультной афазией по методике Л.С. Цветковой с соавторами. Все больные получали традиционный реабилитационный комплекс: психолого-коррекционные занятия с логопедом-афазиологом и нейрометаболическую терапию; 14 больных (I группа) дополнительно получали транскраниальную электрическую стимуляцию, 14 больных — плацебо данной процедуры.

Результаты. У всех больных с постинсультной афазией наблюдалось улучшение экспрессивной и импрессивной речи, однако у больных, получавших истинную транскраниальную электрическую стимуляцию, показатели улучшения экспрессивной и импрессивной речи были выше, чем у больных, получавших плацебо. Осложнений от применения транскраниальной электрической стимуляции не было.

Заключение. По результатам исследования можно сделать вывод о целесообразности включения в реабилитацию больных с постинсультной афазией неинвазивного метода транскраниальной электрической стимуляции.

Ключевые слова: постинсультная афазия; реабилитация больных с афазией; транскраниальная электрическая стимуляция, ТЭС.

Как цитировать

Белопасова А.В., Кадыков А.С., Бердникович Е.С., Добрынина Л.А. Реабилитация больных с постинсультной афазией с помощью транскраниальной электрической стимуляции постоянным током // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2022. Т. 4, № 3. 132–139. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab109712>

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab109712>

Rehabilitation of patients with post-stroke aphasia using transcranial direct current electrical stimulation (tDCS)

Anastasia V. Belopasova, Albert S. Kadykov, Elena S. Berdnikovitch, Larisa A. Dobrynina

Research Center of Neurology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Rehabilitation of patients with post-stroke aphasia is an important medical and social goal. The use of traditional methods of rehabilitation is often not effective enough, which forces us to look for new methods aimed at restoring lost functions.

AIM: The aim of this study is to determine the effectiveness of non-invasive brain stimulation using transcranial direct electric current stimulation (tDCS) in patients with post-stroke aphasia.

MATERIALS AND METHODS: 28 patients with motor post-stroke aphasia were examined according to the method of L.S. Tsvetkova with co-authors. All patients received a traditional rehabilitation complex: psychological and correctional classes with a speech therapist-aphasiologist; neurometabolic therapy. 14 patients (Group I) additionally had transcranial direct electric current stimulation; 14 patients had placebo transcranial direct electric current stimulation.

RESULTS: All patients with post-stroke aphasia showed an improvement in expressive and impressive speech, however, in patients who had true transcranial direct electric current stimulation, the improvement in expressive and impressive speech was higher than in patients who had placebo transcranial direct electric current stimulation. There were no complications from the use of transcranial direct electric current stimulation.

CONCLUSION: Based on the results of the study, it can be concluded that it is expedient to include the non-invasive transcranial direct electric current stimulation method in the rehabilitation of patients with post-stroke aphasia.

Keywords: post-stroke aphasia; rehabilitation of patients with aphasia; transcranial direct electric current stimulation; tDCS.

To cite this article

Belopasova AV, Kadykov AS, Berdnikovitch ES, Dobrynina LA. Rehabilitation of patients with post-stroke aphasia using transcranial direct current electrical stimulation (tDCS). *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2022;4(3):132–139. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab109712>

ОБОСНОВАНИЕ

Реабилитация больных с постинсультной афазией является важной медицинской и социальной задачей. По данным разных авторов, у 38% больных, перенёсших инсульт, наблюдается афазия [1]. Основным методом реабилитации больных с постинсультной афазией являются психолого-педагогические коррекционные занятия (индивидуальные и групповые), проводимые специалистами по восстановлению речи (логопедами-афазиологами или нейропсихологами). Методы восстановительного обучения зависят от этапа реабилитации [2, 3]. На раннем этапе используют механизм растормаживания функционально недействительных, но морфологически сохранных нейронов. На более поздних этапах включаются механизмы компенсаторных перестроек нарушенной функции. Реабилитация должна быть направлена на восстановление всех сторон речи: понимания, артикуляции, свободного высказывания, чтения и письма. В процессе восстановления важно включение механизма «обратной связи» путём записывания собственной речи на магнитофоне с последующим её прослушиванием.

Речевая реабилитация проводится на фоне медикаментозной терапии, оказывающей активирующее влияние на интегративные функции мозга: речь, память, внимание, способность к обучению. К этим средствам относятся ноотропы, препараты нейрометаболического действия, антагонисты N-метил-D-аспартата (NMDA) рецепторов (мемантин).

По данным исследователей, значительный эффект от проводимой восстановительной терапии (психолого-коррекционные занятия в сочетании с медикаментозной терапией) наблюдается лишь у 24% больных [4, 5]. На прогноз восстановления речи после инсульта влияют инициальная тяжесть речевых нарушений, возраст, выраженность неврологического дефицита по шкале Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health Stroke scale, NIHSS), степени неречевых нарушений высших функций, локализация и размеры очага поражения [3, 5].

В течение последних десятилетий появились сообщения об успешном включении в реабилитационный процесс больных с постинсультным дефицитом (речевым, двигательным, когнитивным) транскраниальной стимуляции постоянным током [6–10]. Однако оптимальный протокол неинвазивной стимуляции мозга при речевых нарушениях в настоящее время не утверждён. Между исследователями имеются определённые разногласия относительно методики применения транскраниальной электрической стимуляции (ТЭС): одни рекомендуют анодную стимуляцию зоны Брока [11–14], другие — анодную стимуляцию правой височной доли [15] или левой височной области [16]. Имеются приверженцы катодной стимуляции зон Брока и Вернике или их правополушарных гомологов [17–19]. Учитывая обширное представительство речевой системы в головном мозге и её пластичность, что было подтверждено в работах сотрудников ФГБНУ «Научный центр неврологии» [20], одним из возможных доказательств адаптивной перестройки речевой

системы после перенесённого инсульта может служить изменение её активности под влиянием ТЭС с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии.

Цель исследования — оценка эффективности ТЭС у пациентов, страдающих преимущественно моторной формой постинсультной афазии, с помощью динамического количественного тестирования до и после курса стимуляции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование влияния транскраниальной электрической стимуляции постоянным током на процесс восстановления постинсультных речевых нарушений.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты преимущественно с моторной афазией после единственного ишемического инсульта давностью от 3 мес до 3 лет, носители русского языка, правши.

Критерии не включения: наличие комбинированной афазии с выраженным сенсорным компонентом, тяжёлых когнитивных или психических расстройств, эпилептических приступов в анамнезе или эпилептиформной активности при проведении электроэнцефалографии; оперативные вмешательства на головном мозге в прошлом; соматические заболевания в стадии декомпенсации; повреждение кожных покровов в месте расположения электродов; терапия на момент включения в исследование любыми препаратами, влияющими на возбудимость коры головного мозга (антиконвульсанты, антидепрессанты и др.); противопоказания к выполнению магнитно-резонансной томографии; наличие металлических элементов в области проведения процедуры, кардиостимулятора, любых других электронных имплантатов; отказ пациента от исследования.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе неврологического отделения № 3 ФГБНУ «Научный центр неврологии» в период с октября 2020 г. по сентябрь 2021 г.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам выполнен 10-дневный курс психолого-логопедических занятий и проведена стандартная нейрометаболическая терапия. Речевой тренинг сочетался с сессиями (10 сессий, 5 дней в неделю) ТЭС-терапии с помощью устройства для транскраниальной электро-стимуляции мозга «Магнотон-ДКС» (Магнотон, Россия; год выпуска 2018). Длительность логопедического тренинга составляла 40 мин. Стимуляция проводилась в начале каждого занятия, продолжительность одной сессии ТЭС-терапии составляла 20 мин, затем аппарат автоматически выключался, и пациент продолжал занятие с логопедом.

Пациенты были разделены на две группы, в которых проводилась истинная или плацебо-стимуляция. Использовался закрытый протокол, при котором пациент и исследователь, осуществляющий нейропсихологическое обследование, не знали, какой вид воздействия (плацебо или истинная стимуляция) используются в каждом случае.

Локализация электродов осуществлялась согласно международной системе монтажа электродов 10–20 при электроэнцефалографии: анод — F5, катод — F6. Сила тока при истинной стимуляции варьировала от 1,2 до 1,5 мА. При плацебо-стимуляции проводилась постепенная подача тока на электроды до 1,5 мА в течение 30 сек, затем — постепенное снижение силы тока до полного прекращения подачи, при этом монитор оставался в рабочем состоянии с включённым таймером, что поддерживало ощущение истинного воздействия.

Для оценки исходного речевого дефицита и динамики его восстановления использована нейропсихологическая методика А.Р. Лурия в модификации Л.С. Цветковой [21], которая позволяет количественно оценить компоненты экспрессивной (диалог, называние предметов и действий, составление фраз и рассказа по картинкам) и импрессивной речи (понимание речи в диалоге, понимание значения слов, обозначающих предметы и действия, понимание фразовой речи с опорой на картинку, понимание инструкций). У людей без речевых нарушений (в норме) максимальная оценка, получаемая в результате тестирования, равна 300 баллам (по 150 баллов за экспрессивный и импрессивный компоненты). Обследование проводилось в начале и по окончании логопедического курса в сочетании с транскраниальной стимуляцией (обследование 1, 2). Динамику восстановления речи оценивали по разнице между баллами, полученными пациентами в конце логопедических занятий и ТЭС-терапии, и исходными показателями речи.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН, каждый пациент подписал информированное согласие.

Статистический анализ

Оценка исходного функционального дефицита проводилась с помощью шкалы Рэнкина и индекса Ривермид. Статистическую обработку данных проводили с применением программы IBM SPSS 23.0. Использованы методы непараметрической статистики. Данные в тексте и таблицах представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]). Сравнение двух связанных групп по количественному признаку проводили с использованием метода Вилкоксона, сравнение двух независимых групп — по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Анализ связи двух групп проводили с помощью корреляционного анализа Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включены 28 пациентов в возрасте от 18 до 75 (медиана 55 [46; 65]) лет, из них 20 мужчин. У всех пациентов по данным клинико-нейропсихологического осмотра выявлены речевые нарушения вследствие инфаркта в левом полушарии головного мозга корково-подкорковой локализации. Срок от момента нарушения мозгового кровообращения до включения в исследование составлял от 3 до 28 мес, медиана — 11,4 мес [8; 24].

В зависимости от вида ТЭС-терапии (истинная стимуляция или плацебо) пациенты были разделены на группы. Группу с истинной ТЭС (группа I) составили 14 пациентов от 18 до 75 лет (медиана 50 [39; 59] лет, 11 мужчин); группу с плацебо ТЭС (группа II) — 14 пациентов от 33 до 75 лет (медиана 54 [43; 71] года, 9 мужчин). Группы были сопоставимы по полу ($p=0,015$) и возрасту ($p=0,036$).

За период реабилитационного лечения у всех пациентов отмечалась положительная динамика восстановления речевой функции при оценке по методике А.Р. Лурия в модификации Л.С. Цветковой.

В группе I показатели экспрессивной речи до начала реабилитации составили 88 [32; 108], после курса лечения — 102 [40; 121] балла ($p < 0,000$) при максимально возможных 150 баллах (табл. 1). Статистически значимыми были улучшения в восстановлении диалогической речи ($p=0,000$), назывании глаголов ($p=0,001$), фраз ($p=0,024$), составлении рассказа ($p=0,036$). Динамика восстановления называния предметов (существительных) не была подтверждена статистически ($p=0,278$). Показатели импрессивной речи до проведения терапии (123 [66; 140] балла) и после курса реабилитации (123 [94; 144] балла) визуально не изменились, однако различия между ними установлены статистически ($p < 0,031$). Восстановление происходило за счёт улучшения понимания произвольной речи ($p=0,039$), существительных ($p=0,003$), глаголов ($p=0,005$), контекстных инструкций ($p=0,004$). Понимание фраз оставалось без существенных перемен ($p=0,127$). Суммарные показатели речевой функции в группе I за период курса реабилитации составили 227 [98; 235] баллов до и 240 [127; 264] баллов после проведённого лечения и улучшились на 23 [14,5; 32] балла, что соответствует умеренной динамике восстановления речевой функции.

Проведён корреляционный анализ влияния функционального дефицита пациентов по шкале Рэнкина (2 [1; 3]) и индексу мобильности Ривермид (14 [13; 15]) на динамику восстановления речи (23 [14,5; 32] балла). Полученные данные свидетельствуют о лучшей динамике восстановления речевой функции у пациентов с меньшей выраженностью функционального неврологического дефицита. Получена обратная взаимосвязь со шкалой Рэнкина ($R=-0,665$, $p=0,009$) и прямая — с индексом Ривермид ($R=0,673$, $p=0,008$).

При сравнении групп I и II (табл. 2) показатели экспрессивного компонента до лечения составили 88 [32; 108] и 103 [38; 114] балла ($p=0,378$), после лечения — 102 [40; 121]

Таблица 1. Динамика восстановления компонентов речи в группе с истинной транскраниальной электрической стимуляцией**Table 1.** Dynamics of recovery of speech components in the group with transcranial electrical stimulation (tDCS)

Показатели компонентов речи	До проведения tDCS	После проведения tDCS	p (метод Вилкоксона)
Диалог	21 [12; 25]	25 [18; 28]	0,000
Называние существительных	15 [14; 27]	19 [14; 29]	0,278*
Называние глаголов	16 [9; 26]	18 [10; 28]	0,001
Называние фраз	19 [0; 23]	23 [1; 25]	0,024
Рассказ	4 [0; 10]	6 [0; 19]	0,036
Сумма за экспрессивный компонент	88 [32; 108]	102 [40; 121]	0,000
Понимание произвольной речи	28 [18; 30]	30 [24; 30]	0,039
Понимание существительных	25 [13; 29]	27 [18; 30]	0,003
Понимание глаголов	21 [12; 27]	23 [12; 28]	0,005
Понимание фраз	22 [14; 28]	24 [16; 28]	0,127*
Понимание инструкции	24 [0; 10]	27 [13; 30]	0,004
Сумма за импрессивный компонент	123 [66; 140]	123 [94; 144]	0,031
Сумма за оба компонента	227 [98; 235]	240 [127; 264]	0,000

Примечание. * Статистически недостоверно.

Note: * Statistically unreliable.

Таблица 2. Восстановление речевой функции в группах пациентов с истинной транскраниальной электрической стимуляцией и её имитацией**Table 2.** Recovery of speech function in groups of patients with true and sham transcranial electrical stimulation (tDCS)

Показатели компонентов речи	Стимуляция	Истинная стимуляция	Имитация стимуляции	p (метод Манна-Уитни)
Экспрессивный компонент	До	88 [32; 108]	103 [38; 114]	0,378
	После	102 [40; 121]	114 [50; 118]	0,946
Импрессивный компонент	До	123 [66; 140]	123 [93; 129]	0,946
	После	123 [94; 144]	131 [119; 142]	0,839
Сумма за оба компонента речи	До	227 [98; 235]	229 [163; 246]	0,514
	После	240 [127; 264]	244 [181; 259]	0,874
Динамика восстановления		23 [14,5; 32]	11 [4; 20]	0,062

и 114 [50; 118] баллов ($p=0,946$); показатели импрессивного компонента до реабилитации — 123 [66; 140] и 123 [93; 129] балла ($p=0,946$), после — 123 [94; 144] и 131 [93; 142] балл ($p=0,839$), что статистически не подтверждает разницы между группами в динамике восстановления речевой функции. Однако отмечен больший прирост в баллах за показатели речевой функции в группе пациентов с истинной стимуляцией: 23 [14,5; 32] против 11 [4; 20] баллов в группе плацебо ($p=0,062$). Намеченная тенденция позволяет предполагать положительное влияние ТЭС-терапии речевых зон на восстановление речи.

Нежелательные эффекты

Всего было проведено 14 сессий истинной ТЭС. При анализе 140 сеансов ТЭС-терапии зарегистрировано 7 случаев нежелательных реакций, из них в 3 сессиях — у одного пациента.

Зарегистрированы следующие нежелательные эффекты: покалывание ($n=3$), жжение ($n=3$), боль в области стимуляции ($n=1$). В 2 наблюдениях выраженность покалывания и жжения была отмечена пациентами как умеренная, все остальные реакции имели слабую степень выраженности. В большинстве случаев симптомы возникали в начале стимуляции и продолжались в течение нескольких минут. В одном случае при жалобе пациента на болезненность в месте расположения анода сила тока была уменьшена с 1,5 до 1,2 мА (этих же параметров придерживались у данного пациента при последующих сеансах).

Важно отметить, что все случаи нежелательных реакций имели место у мужчин и, по нашему мнению, были ассоциированы с длиной волосяного покрова в месте расположения электрода: так, болевые ощущения под анодом возникли у пациента с субтотальной алопецией. Ни в одном

из случаев нежелательные эффекты не влияли на желание пациента продолжать участие в исследовании.

ОБСУЖДЕНИЕ

Методы неинвазивной нейромодуляции в течение последнего десятилетия всё чаще используются в комплексе реабилитационных мероприятий восстановления двигательных, речевых, когнитивных, зрительных функций после перенесённого инсульта или вследствие хронической ишемии головного мозга [22, 23]. В ходе многочисленных исследований доказано положительное действие постоянного электрического тока (ТЭС) на стимуляцию синаптогенеза [22–24].

Речевая сеть является наиболее обширной из функциональных систем головного мозга, что определяет многообразие форм афазии, возникающих при её повреждении. Подобные анатомо-функциональные особенности и индивидуальная вариабельность нейропластических процессов, с одной стороны, увеличивают потенциал для восстановления речевых функций, с другой — обуславливают необходимость разработки оптимальных протоколов стимуляции в зависимости от формы постинсультной афазии.

Настоящее исследование направлено на оценку эффективности ТЭС у пациентов с моторной формой постинсультной афазии с помощью динамического количественного тестирования до и после курса стимуляции. Дизайн исследования построен на основании ранее проведённых работ с использованием истинной и плацебо-стимуляции речевых зон [22]. Среди русскоязычной популяции пациентов с постинсультной афазией протокол использован впервые.

Результаты продемонстрировали положительную динамику восстановления речевых функций после проведённого курса лечения у больных с истинной стимуляцией в абсолютных значениях. Прирост в баллах за курс реабилитации в группе I составил 23 [14,5; 32] балла в сравнении с группой II (имитация стимуляции) — 11 [4; 20] баллов. Недостаточная мощность группы не позволила подтвердить выявленные различия статистически ($p=0,062$), однако, по нашим предположениям, наметившаяся тенденция даёт возможность получить статистически значимое подтверждение эффективности ТЭС при условии большего размера выборки.

В рамках исследования показано, что применение ТЭС при постинсультной афазии характеризуется хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности. Выявленные нежелательные явления ($n=7$) носили лёгкий и умеренный характер и не явились поводом отказа пациентов от продолжения участия в исследовании. Все нежелательные реакции корректировались путём уменьшения мощности подаваемого постоянного тока с 1,5 до 1,2 мА.

Ограничения исследования

Ограничения работы связаны с небольшим размером выборки пациентов с истинной и плацебо-стимуляцией, отсутствием контроля и применением для анализа эффекта ТЭС только одной шкалы оценки речевых функций.

Недостаточное число участников исследования обусловлено редкостью возникновения изолированных форм речевых нарушений, а именно моторной афазии, у больных с постинсультной афазией. Это связано с особенностью кровоснабжения центров речи: оба (центр моторной речи Брока и центр сенсорной речи Вернике) получают питание из ствола средней мозговой артерии, тромбоз или эмболия которой являются наиболее частой причиной ишемического инсульта. Кроме того, развитие постинсультной афазии определяется корковым расположением очага ишемии, что часто в позднем восстановительном периоде сопряжено с формированием постинсультной эпилепсии и/или появлением пароксизмальной активности при электроэнцефалографии. В нашем исследовании данные изменения являлись критериями невключения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для определения наиболее эффективного протокола ТЭС-терапии при постинсультной афазии необходимо проведение крупных контролируемых рандомизированных исследований с использованием различного монтажа электродов и с учётом локализации и тяжести поражения речевой системы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

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

Вклад авторов. Л.А. Добрынина, А.В. Белопасова, А.С. Кадыков — концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи; А.В. Белопасова, Е.С. Бердникович — сбор и обработка материала; А.В. Белопасова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста статьи; Л.А. Добрынина, Е.С. Бердникович, А.С. Кадыков — редактирование; А.В. Белопасова, А.С. Кадыков — ответственность за целостность всех частей 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).

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors contribution. L.A. Dobrynina, A.V. Belopasova, A.S. Kadykov — designed the study concept, approved the final version of the article; A.V. Belopasova, E.S. Berdnikovitch — collected and processed data; A.V. Belopasova — reviewed the literature,

collected and analyzed of literary sources, wrote the manuscript with input from all authors; L.A. Dobrynina, E.S. Berdnikovitch, A.S. Kadykov — edited the article, A.V. Belopasova, A.S. Kadykov — were responsible for the integrity of all parts 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

1. Khedr E.M., Abbass M.A., Soliman R.K., et al. A hospital-based study of post-stroke aphasia: frequency, risk factors, and topographic representation // *Egypt J Neurol Psych Neurosurg*. 2019. Vol. 56, N 1. P. 1–7. doi: 10.1186/s41983-019-0128-1
2. Восстановление речи у больных с афазией / под ред. Э.С. Бейн, М.К. Бурлаковой, Т.Г. Визель. Москва: Медицина, 1982. 183 с.
3. Кадыков А.С. Реабилитация неврологических больных / под ред. А.С. Кадыкова, Л.А. Черниковой, Н.В. Шахпароновой. Москва: МЕДпресс-информ, 2021. 560 с.
4. Laska A.C., Heleblom A., Murray V., et al. Aphasia in acute stroke and relation to outcome // *J Intern Med*. 2001. Vol. 249, N 5. P. 413–422. doi: 10.1046/j.1365-2796.2001.00812.x
5. Алферова В.В., Шкловский В.М., Иванова Е.Г., и др. Прогноз постинсультной афазии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018. Т. 118, № 4. С. 20–29. doi: 10.17116/jnevro20181184120-29
6. Baker J.M., Rorden C., Fridriksson J. Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia // *Stroke*. 2010. Vol. 41, N 6. P. 1229–1236. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.576785
7. Flowers H.L., Skoretz S.A., Silver F.L., et al. Poststroke Aphasia Frequency, recovery and outcomes: a systematic review and metaanalysis // *Arch Phys Med Rehabil*. 2016. Vol. 97, N 12. P. 2188–2201. doi: 10.1016/j.apmr.2016.03.006
8. Пойдашева А.Г., Червяков А.Р. Транскраниальная электрическая стимуляция в лечении и реабилитации заболеваний нервной системы // *Восстановительная неврология. Инновационные технологии в нейрореабилитации* / под ред. Л.А. Черниковой. Москва: Медицинское информационное агентство, 2016. С. 283–293.
9. Rosso C., Arbizu C., Dhennain C., et al. Repetitive sessions of tDCS to improve naming in post-stroke aphasia: insights from an individual patients data (JPD) meta-analysis // *Restor Neurol Neurosurg*. 2018. Vol. 36, N 1. P. 107–116. doi: 10.3233/RNN-170783
10. Белопасова А.В., Добрынина Л.А., Кадыков А.С., и др. Неинвазивная стимуляция мозга в реабилитации пациентов с постинсультной афазией // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020. Т. 120, № 3–2. С. 23–28. doi: 10.17116/jnevro202012003223
11. Cattanea Z., Pisani A., Papagno C. Transcranial direct current stimulation over Broca's region improves phonemic and semantic fluency in healthy individuals // *Neuroscience*. 2011. Vol. 183. P. 64–70. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.03.058
12. Fiori V., Coccia M., Marinelli C.V., et al. Transcranial direct current stimulation improves word retrieval in healthy and nonfluent aphasic subjects // *J Cogn Neurosci*. 2011. Vol. 23, N 9. P. 2309–2323. doi: 10.1162/jocn.2010.21579
13. Baker J.M., Rorden C., Fridriksson J. Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia // *Stroke*. 2010. Vol. 41, N 6. P. 1229–1236. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.576785
14. Marangolo R., Fiori V., Calpagnano M.A., et al. tDCS over the left inferior frontal cortex improves speech production in aphasia // *Front Hum Neurosci*. 2013. Vol. 7. P. 539. doi: 10.3389/fnhum.2013.00539
15. Ross L.A., McCoy D., Wolk D.A., et al. Improved proper name recall by electrical stimulation of the anterior temporal lobes // *Neuropsychologia*. 2010. Vol. 48, N 12. P. 3671–3674. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.07.024
16. Floel A., Rosser N., Michka O., et al. Noninvasive brain stimulation improves language learning // *J Cogn Neurosci*. 2008. Vol. 20, N 8. P. 1415–1422. doi: 10.1162/jocn.2008.20098
17. Kang E.K., Kim Y.K., Sohn H.M., et al. Improvement picture naming in aphasia patients treated with cathodal tDCS to inhibit the right Broca's homologue area // *Restor Neurol Neurosci*. 2011. Vol. 29, N 3. P. 141–152. doi: 10.3233/RNN-2011-0587
18. You D.S., Kim D.Y., Chun M.H., et al. Cathodal transcranial direct current stimulation on the right Wernicke's area improves comprehension in a subacute stroke patients // *Brain Lang*. 2011. Vol. 119, N 1. P. 1–5. doi: 10.1016/j.bandl.2011.05.002
19. Monti A., Cogimarian F., Marceglia S., et al. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008. Vol. 79, N 4. P. 451–453. doi: 10.1136/jnnp.2007.135277
20. Белопасова А.В., Кадыков А.С., Коновалов Р.Н., и др. Организация нейрональной речевой системы у пациентов с постинсультной афазией // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013. Т. 7, № 1. С. 25–30.
21. Методика оценки речи при афазии: пособие к спецпрактикуму для студентов психологического факультета / под ред. Л.С. Цветковой, Т.В. Ахутиной, Н.М. Пылаевой. Москва: МГУ, 1981. 67 с.
22. Biou E., Cassoudesalle H., Cogne M., et al. Transcranial direct current stimulation in post-stroke aphasia rehabilitation: a systematic review // *Ann Phys Rehabil Med*. 2019. Vol. 62, N 2. P. 104–121. doi: 10.1016/j.rehab.2019.01.003
23. Бакулин И.С., Лагода Д.Ю., Пойдашева А.Г., и др. Транскраниальная стимуляция постоянным током при постинсультной гемипарезии // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020. Т. 14, № 2. С. 5–14. doi: 10.25692/ACEN.2020.2.1
24. Шелякин А.М. Микрополяризация // *Физиотерапия. Национальное руководство*. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 864 с.

REFERENCES

1. Khedr EM, Abbass MA, Soliman RK, et al. A hospital-based study of post-stroke aphasia: frequency, risk factors, and topographic representation. *The Egypt J Neurol Psych Neurosurg*. 2019;56(1):1–7. doi: 10.1186/s41983-019-0128-1

2. Speech restoration in patients with aphasia. Ed. by E.S. Bein, M.K. Burlakov, T.G. Wiesel. Moscow: Medicine; 1982. 183 p. (In Russ).
3. Kadykov AS. Rehabilitation of neurological patients. Ed. by A.S. Kadykova, L.A. Chernikova, N.V. Shakhparonova. Moscow: MEDpress-inform; 2021. 560 p. (In Russ).
4. Laska AC, Heleblom A, Murray V, et al. Aphasia in acute stroke and relation to outcome. *J Intern Med.* 2001;249(5):413–422. doi: 10.1046/j.1365-2796.2001.00812.x
5. Alferova VV, Shklovsky VM, Ivanova EG, et al. Prognosis of post-stroke aphasia. *J Neurol Psych Named After S.S. Korsakov.* 2018;118(4):20–29. (In Russ). doi: 10.17116/jnevro20181184120-29
6. Baker JM, Rorden C, Fridriksson J. Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia. *Stroke.* 2010;41(6):1229–1236. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.576785
7. Flowers HL, Skoretz SA, Silver FL, et al. Poststroke Aphasia Frequency, recovery and outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016;97(12):2188–2201. doi: 10.1016/j.apmr.2016.03.006
8. Poidasheva AG, Chervyakov AR. Transcranial electrical stimulation in the treatment and rehabilitation of diseases of the nervous system. In: Restorative Neurology. Innovative technologies in neurorehabilitation. Ed. by L.A. Chernikova. Moscow: Medical Information Agency; 2016. P. 283–293. (In Russ).
9. Rosso C, Arbizu C, Dhennain C, et al. Repetitive sessions of tDCS to improve naming in post — stroke aphasia: insights from an individual patents data (JPD) meta-analysis. *Restor Neurol Nensoset.* 2018;36(1):107–116. doi: 10.3233/RNN-170783
10. Belopasova AV, Dobrynina LA, Kadykov AS, et al. Noninvasive brain stimulation in the rehabilitation of patients with post-stroke aphasia. *J Neurol Psych Named After S.S. Korsakov.* 2020; 120(3-2):23–28. (In Russ). doi: 10.17116/jnevro202012003223
11. Cattanea Z, Pisani A, Papagno C. Transcranial direct current stimulation over Broca's region improves phonemic and semantic fluency in healthy individuals. *Neuroscience.* 2011;183:64–70. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.03.058
12. Fiori V, Coccia M, Marinelli CV, et al. Transcranial direct current stimulation improves word retrieval in healthy and nonfluent aphasic subjects. *J Cogn Neurosci.* 2011;23(9):2309–2323. doi: 10.1162/jocn.2010.21579
13. Baker JM, Rorden C, Fridriksson J. Using transcranial direct — current stimulation to treat stroke patients with aphasia. *Stroke.* 2010;41(6):1229–1236. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.576785
14. Marangolo R, Fiori V, Calpagnano MA, Campana S, et al. tDCS over the left inferior frontal cortex improves speech production in aphasia. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:539. doi: 10.3389/fnhum.2013.00539
15. Ross LA, McCoy D, Wolk DA, et al. Improved proper name recall by electrical stimulation of the anterior temporal lobes. *Neuropsychologia.* 2010;48(12):3671–3674. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.07.024
16. Floel A, Rosser N, Michka O, et al. Noninvasive brain stimulation improves language learning. *J Cogn Neurosci.* 2008;20(8):1415–1422. doi: 10.1162/jocn.2008.20098
17. Kang EK, Kim YK, Sohn HM, et al. Improvement picture naming in aphasia patients treated with cathodal tDCS to inhibit the right Broca's homologue area. *Restor Neurol Neurosci.* 2011;29(3):141–152. doi: 10.3233/RNN-2011-0587
18. You DS, Kim DY, Chun MH, et al. Cathodal transcranial direct current stimulation on the right Wernike's area improves comprehension in a subacute stroke patients. *Brain Lang.* 2011;119(1):1–5. doi: 10.1016/j.bandl.2011.05.002
19. Monti A, Cogimarian F, Marceglia S, et al. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(4):451–453. doi: 10.1136/jnnp.2007.135277
20. Belopasova AV, Kadykov AS, Konovalov RN, et al. Organization of the neuronal speech system in patients with post-stroke aphasia. *Ann Clin Experimental Neurol.* 2013;7(1):25–30. (In Russ).
21. Methods of speech assessment in aphasia: a manual for a special practice for students of the Faculty of Psychology. Ed. by L.S. Tsvetkova, T.V. Akhutina, N.M. Pylaeva. Moscow: Moscow State University; 1981. 67 p. (In Russ).
22. Biou E, Cassouesalle H, Cogne M, et al. Transcranial direct current stimulation in post-stroke aphasia rehabilitation: a systematic review. *Ann Phys Rehabil Med.* 2019;62(2):104–121. doi: 10.1016/j.rehab.2019.01.003
23. Bakulin IS, Lagoda DY, Poidasheva AG, et al. Transcranial direct current stimulation in post-stroke hemianopia. *Ann Clin Experimental Neurol.* 2020;14(2):5–14. (In Russ). doi: 10.25692/ACEN.2020.2.1
24. Shelyakin AM. Micropolarization. In: Physiotherapy. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 864 p. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* **Белопасова Анастасия Владимировна**, к.м.н.;
адрес: Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3124-2443>;
eLibrary SPIN: 3149-3053; e-mail: belopasova@neurology.ru

Кадыков Альберт Серафимович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7491-7215>;
eLibrary SPIN: 5228-5665; e-mail: kadykov@neurology.ru

Бердникович Елена Семеновна, к.психол.н.,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7608-2255>;
eLibrary SPIN: 2948-3797; e-mail: berdnicovitch@neurology.ru

Добрынина Лариса Анатольевна, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>;
eLibrary SPIN: 2824-8750; e-mail: dobrynina@neurology.ru

AUTHORS' INFO

* **Anastasia V. Belopasova**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 80, Volokolamskoye shosse, Moscow, 125367, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3124-2443>;
eLibrary SPIN: 3149-3053; e-mail: belopasova@neurology.ru

Albert S. Kadykov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7491-7215>;
eLibrary SPIN: 5228-5665; e-mail: kadykov@neurology.ru

Elena S. Berdnikovitch, Cand. Sci. (Psychol.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7608-2255>;
eLibrary SPIN: 2948-3797; e-mail: berdnicovitch@neurology.ru

Larisa A. Dobrynina, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>;
eLibrary SPIN: 2824-8750; e-mail: dobrynina@neurology.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab110856>

Возможности эндоскопической оценки функции глотания у пациентов с хроническим нарушением сознания

Е.А. Кондратьева^{1, 2, 3}, Н.А. Лестева¹, Е.В. Вербицкая⁴, С.А. Кондратьев¹, А.Б. Петрова¹, Н.Е. Иванова¹, А.Н. Кондратьев¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Российская Федерация

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Период комы у ряда пациентов после тяжёлого поражения головного мозга заканчивается переходом в одну из форм хронических нарушений сознания — вегетативное состояние / синдром ареактивного бодрствования или состояние минимального сознания. Практически все пациенты с хроническими нарушениями сознания страдают дисфагией различной степени выраженности, в связи с чем питание данной категории пациентов проводится первоначально через назогастральный зонд, а затем с помощью гастростомы. Дисфагию часто не диагностируют у пациентов с хроническим нарушением сознания, а преждевременное удаление трахеостомической канюли приводит к развитию аспирации и пневмонии.

Цели исследования — оценить степень тяжести дисфагии у пациентов с различными формами хронических нарушений сознания с помощью фиброоптического эндоскопического исследования функции глотания; сопоставить степень дисфагии с уровнем сознания, а также продолжительностью нарушения сознания и динамикой дальнейшего восстановления.

Материал и методы. Проспективное исследование проводили в период с 2019 по 2021 г., включено 39 пациентов с нарушением сознания: 18 пациентов в вегетативном состоянии/с синдромом ареактивного бодрствования, 18 — в состоянии минимального сознания минус и плюс, 3 пациента соответствовали критериям выхода из состояния минимального сознания. Средняя продолжительность нарушения сознания составила $7,7 \pm 9,4$ мес. Всем пациентам при неврологическом осмотре для оценки уровня сознания применяли шкалу восстановления после комы (CRS-R). Проводили эндоскопическое исследование функции глотания, для оценки применяли федеральную эндоскопическую шкалу по оценке тяжести дисфагии (FEDSS) и шкалу оценки аспирации в соответствии с критериями Rosenbek (PAS).

Результаты. Дисфагия различной степени выраженности выявлена у 36 (92,3%) из 39 пациентов. Обнаружена взаимосвязь суммарного балла по шкале CRS-R со степенью тяжести выявленной дисфагии ($R = -0,481$, $p = 0,002$). Степень тяжести дисфагии не зависела от продолжительности нарушения сознания.

Заключение. Независимо от формы хронического нарушения сознания (вегетативное состояние/синдром ареактивного бодрствования, состояние минимального сознания минус, состояние минимального сознания плюс) до удаления трахеостомы и перехода на кормление через рот необходимо выполнять фиброоптическое эндоскопическое исследование с пробами для выявления дисфагии и определения её степени.

Ключевые слова: хроническое нарушение сознания; вегетативное состояние; синдром ареактивного бодрствования; состояние минимального сознания; выход из состояния минимального сознания; дисфагия; аспирация; фиброоптическое эндоскопическое исследование функции глотания; шкала восстановления после комы.

Как цитировать

Кондратьева Е.А., Лестева Н.А., Вербицкая Е.В., Кондратьев С.А., Петрова А.Б., Иванова Н.Е., Кондратьев А.Н. Возможности эндоскопической оценки функции глотания у пациентов с хроническим нарушением сознания. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2022. Т. 4, № 3. 140–153. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab110856>

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab110856>

Possibilities of endoscopic evaluation of swallowing function in patients with chronic disorders of consciousness

Ekaterina A. Kondratyeva^{1, 2, 3}, Nataliya A. Lesteva¹, Elena V. Verbitskaya⁴, Sergey A. Kondratyev¹, Alina B. Petrova¹, Natalya E. Ivanova¹, Anatolii N. Kondratyev¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

² Kirov Military medical academy, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation

⁴ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: The period of coma in some patients after severe brain damage ends with a transition to one of the forms of chronic disorders of consciousness — a vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome or a minimally conscious state. Almost all patients with chronic disorders of consciousness have dysphagia of varying severity, and therefore nutrition of this category of patients is carried out initially through a nasogastric tube, and then through a gastrostomy. Early tracheostomy cannula removal may lead to the development of aspiration and pneumonia. Dysphagia is often not diagnosed in chronic disorders of consciousness patients.

AIMS: Analysis of the results of fibrooptic endoscopic assessment of swallowing in chronic disorders of consciousness patients to identify the relationship between the presence and severity of dysphagia with the level of consciousness, data on the coma recovery scale, as well as the duration of consciousness disorders and dynamics of recovery of consciousness.

MATERIALS AND METHODS: The study was of a prospective type, conducted in the period from 2019 to 2021. 39 chronic disorders of consciousness patients (18 — vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome, 18 — minimally conscious state "minus" and minimally conscious state "plus" and 3 patients with a level of consciousness corresponding to the emergence from the minimally conscious state). The average duration of chronic disorders of consciousness was 7.7 ± 9.4 months. All patients underwent a neurological examination using the CRS-R upon admission to the hospital and a month later, an endoscopic examination of the swallowing function was performed with scores calculated according to the Federal Endoscopic Dysphagia Severity Assessment Scale (FEDSS) and aspiration assessment scale in accordance with the Rosenbek criteria.

RESULTS: Dysphagia of varying severity was detected in 36 patients (92.3%). The correlation of the total CRS-R score with the degree of dysphagia ($R = -0.481$, $p = 0.002$) was found. The degree of dysphagia did not depend on the chronic disorders of consciousness duration.

CONCLUSION: Regardless of the chronic disorders of consciousness severity (vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome, minimally conscious state "minus", minimally conscious state "plus") before tracheostomy removing and switching to the oral feeding, it is necessary to perform fibrooptic endoscopic studies of swallowing to detect dysphagia, determine its degree, which is a method of preventing complications of the decanulation consequences.

Keywords: chronic disorders of consciousness; vegetative state; unresponsive wakefulness syndrome; minimally conscious state; emergence from the minimally conscious state; dysphagia; aspiration; fibrooptic endoscopic examination of swallowing; coma recovery scale.

To cite this article

Kondratyeva EA, Lesteva NA, Verbitskaya EV, Kondratyev SA, Petrova AB, Ivanova NE, Kondratyev AN. Possibilities of endoscopic evaluation of swallowing function in patients with chronic disorders of consciousness. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2022;4(3):140–153. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab110856>

Received: 09.08.2022

Accepted: 09.09.2022

Published: 22.09.2022

ОБОСНОВАНИЕ

У ряда пациентов с тяжёлым поражением головного мозга период комы заканчивается переходом в одну из форм хронического нарушения сознания (ХНС) — вегетативное состояние/синдром ареактивного бодрствования (ВС/САБ) или состояние минимального сознания (СМС) [1, 2]. ВС/САБ характеризуется полным отсутствием признаков сознания при наличии циклов сна и бодрствования [3, 4]. У пациентов в ВС/САБ, как правило, наблюдаются различные комбинации примитивных рефлексов при стабильности витальных функций. Переход в СМС подразумевает появление первых признаков сознания. СМС подразделяют на две категории — СМС минус и СМС плюс. При СМС минус возможны фиксация взора, слежение за предметами, автоматические двигательные реакции, локализация и захват рядом лежащих предметов. СМС плюс характеризует более высокий уровень ответных реакций с возможностью осознанной устойчивой коммуникации с использованием жестов или вербальных ответов («да/нет») [4, 5]. Следующая категория нарушения сознания — выход из СМС (ВСМС) — близка к полному восстановлению сознания: пациент может показать, как использовать не менее двух простых предметов (например, как пользоваться расчёской, зубной щёткой и т.д.), а также правильно отвечает на 6 из 6 вопросов в «протоколе исследования коммуникации» шкалы восстановления после комы.

В настоящее время во всём мире используют стандартизированную форму неврологического осмотра пациентов с ХНС с применением шкалы восстановления после комы (Coma Recovery Scale Revised, CRS-R) [4, 5]. Данная шкала состоит из 6 подшкал, в том числе описывает состояние ороторных рефлексов, однако без оценки функции глотания.

Практически все пациенты с ХНС страдают дисфагией различной степени выраженности, в связи с чем питание данной категории пациентов проводят первоначально через назогастральный зонд, а затем через гастростому [6, 7]. Дисфагия (от дис — *расстройство* и греч. *phagein* — *есть, глотать*) — клинический симптом нарушения функции глотания: трудности или дискомфорт продвижения пищевого комка от ротовой полости до желудка, возникающие вследствие нарушения пассажа пищи из ротовой полости в желудок [8]. У пациентов с ХНС могут иметь место сочетания различных вариантов дисфагии: нейрогенной (двигательной), обусловленной поражением/дисфункцией нервной системы/мышц, участвующих в глотании; дисфагии вследствие исчезновения подскладочного давления при канюленосительстве; дисфагии при искусственном кормлении по механизму «learned non use» (наученное неиспользование), а также дисфагии как проявления синдрома приобретённой в отделении реанимации и интенсивной терапии мышечной слабости [9, 10]. Наличие тяжёлой дисфагии откладывает решение об удалении трахеостомической канюли,

так как в данном случае она обеспечивает разобщение трахеобронхиального дерева и пищевода, предотвращая аспирацию [10]. Дисфагию часто не диагностируют у пациентов с ХНС [11, 12]. В свою очередь, преждевременное удаление трахеостомической канюли может привести к развитию аспирации и пневмонии [13, 14].

В настоящее время оценка нарушений глотания состоит из общего и клинического исследования функции глотания («у постели больного») и использования методов динамической визуализации [7–10, 15]. Клиническую оценку дисфагии обычно проводят логопед, обученный диагностике дисфагии, а также невролог [8–10]. Моторные функции ларингеального отдела верхних дыхательных путей определяют состояние двух важнейших взаимосвязанных функций — глотания и кашля [8], поэтому скрининг дисфагии основан в первую очередь на оценке кашлевого рефлекса. Оценить непроизвольный кашель можно с помощью простых тестов, в частности трёхглотковой пробы [8]. Помимо непосредственной диагностики дисфагии проводят также анализ возможных последствий дисфагии: наличие пневмонии, неоправданной потери веса. Обращают внимание на возможность выполнять губами различные движения, степень подвижности языка и мягкого нёба, степень слюноотделения, сохранность рвотного рефлекса, характер дыхания [16]. Для повышения надёжности прикроватной оценки дисфагии некоторые авторы предлагают проводить трёхглотковую пробу с измерением сатурации [17]. Снижение сатурации более чем на 2% от исходного уровня считается достаточным, чтобы предположить наличие дисфагии и рекомендовать более точную диагностическую оценку. Снижение сатурации более чем на 5% является стоп-сигналом к прерыванию теста, так как свидетельствует об аспирации. Положительный результат этих тестов требует детального исследования с использованием методов визуализации, таких как видеофлюороскопия (videofluoroscopy, VFS) и/или фиброоптическое эндоскопическое исследование глотания (fiberoptic endoscopic examination of swallowing, FEES), которые обеспечивают визуализацию анатомии и физиологии акта глотания [18, 19]. Фиброоптическое эндоскопическое исследование позволяет увидеть застойные явления в валлекулах, грушевидных синусах и преддверии гортани, кроме того, при стимуляции кончиком эндоскопа глоточной и ларингеальной зон можно оценить их ответную реакцию. Согласно недавнему консенсусу логопедов, у пациентов с ХНС предпочтительнее использовать инструментальную оценку; также отмечено, что FEES обычно лучше переносится, чем VFS [19, 20]. Хотя FEES был предложен в качестве золотого стандарта в оценке дисфагии, необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять все возможности данной методики у пациентов с ХНС [21].

Цели исследования — оценить степень тяжести дисфагии у пациентов с различными формами ХНС с помощью фиброоптического эндоскопического исследования

глотания; сопоставить степень дисфагии с уровнем сознания, а также продолжительностью нарушения сознания и динамикой дальнейшего восстановления.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Критерии соответствия

Критерии включения:

- нарушение сознания различной этиологии продолжительностью 2–36 мес;
- возраст старше 18 лет.

Критерии не включения:

- травма лицевого скелета;
- декомпенсация соматических заболеваний;
- сепсис.

Условия проведения

Все пациенты ($n=39$), включённые в исследование, проходили лечение в отделении анестезиологии-реанимации Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А.Л. Поленова (РНХИ, филиал НМИЦ им. В.А. Алмазова) в период с 2019 по 2021 г.

Описание медицинского вмешательства

В течение первой недели от момента поступления пациентов в стационар проводили неврологический осмотр не менее 5 раз с применением шкалы CRS-R, учитывали наилучший балл. Заключительную оценку по шкале CRS-R выполняли через месяц от момента поступления в стационар.

Всем пациентам в течение первой недели выполнено фиброоптическое эндоскопическое исследование для оценки функции глотания. Исследования проводили с помощью фибробронхоскопа (Karl Storz 11301BN1, Германия). Назогастральный зонд предварительно удаляли.



Рис. 1. Фиброоптическое эндоскопическое исследование функции глотания у пациента с хроническим нарушением сознания в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Fig. 1. Fiberoptic endoscopic examination of swallowing of disorders of consciousness patient in intensive care unit.

Исследования выполняли в отделении реанимации вне медикаментозной седации (для исключения медикаментозного угнетения функции глотания); для поверхностной анестезии слизистой носа использовали лидокаин 10% спрей. Бронхоскоп заводили через носовой ход; после оценки структур гортани (степень подвижности надгортанника, симметричность и степень смыкания голосовой щели) выполняли тест оценки глотания с продуктами различной плотности. В трёх емкостях разводили жидкость с добавлением загустителя Thicken Up или Visco Instant Clear, который представляет собой порошок без вкуса и запаха на основе мальтодекстрина и ксантановой камеди. В зависимости от объёма добавляемого загустителя получали жидкость различной консистенции: жидкость, нектар и пудинг. В качестве растворителя использовали смесь для сипинга, так как она имеет приятный вкус и хорошо дифференцируется от слюны при исследовании. Ассистент с помощью шприца вводил жидкость пациенту через рот. Тест проводили последовательно: жидкость 5–10–20 мл, нектар 5–10–20 мл, пудинг 5–10–20 мл (рис. 1). Оценка результатов исследования проводили согласно федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению дисфагии при заболеваниях центральной нервной системы от 2013 года [22]. Применяли следующие шкалы: федеральную эндоскопическую шкалу по оценке тяжести дисфагии (Fiberoptic endoscopic dysphagia severity scale, FEDSS) и шкалу оценки аспирации в соответствии с критериями Rosenbek (penetration-aspiration scale, PAS) [23]. После суммарной оценки определяли степень тяжести дисфагии.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (выписка из протокола заседания № 08-19 от 12.08.2019).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием пакета статистических программ SAS9.4. Для суммирования количественных данных по группам рассчитывали медиану и квартили (Me [Q1–Q3]). Оценка динамики показателей проводили с использованием непараметрического критерия парных сравнений Вилкоксона. Связь между количественными переменными (например, суммарный балл CRS-R и тяжесть дисфагии) оценивали с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмана (R_o). Категориальные переменные представляли в виде частоты и процентной доли (%). При анализе связи категориальных переменных использовали точный критерий Фишера. За критический уровень значимости принимали $\alpha=0,05$. Для получения модели предсказания выхода пациентов из комы проводили построение логистической регрессии с последующим ROC-анализом, однако надёжной модели получено не было, в связи с чем результаты анализа в статью не включены.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включено 39 пациентов, в числе которых 20 (51,3%) мужчин и 19 (48,7%) женщин, средний возраст $37,8 \pm 14,6$ года, из них 18 в ВС/КАБ, 18 в СМС минус/плюс, 3 пациента соответствовали критериям ВСМС. Средняя продолжительность нарушения сознания у пациентов составила $7,7 \pm 9,4$ мес. Этиология поражения головного мозга: травматическая — у 22 (56,4%), нетравматическая — у 17 (43,6%). Среди пациентов с нетравматическим поражением 12 больных перенесли остановку сердечной деятельности с гипоксией, у 5 пациентов диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения. В табл. 1 представлено распределение пациентов по этиологии поражения мозга и суммарному баллу по шкале CRS-R.

В табл. 2 представлены данные по наличию трахеостомы, назогастрального зонда или гастростомы у обследованных пациентов. К моменту поступления в РНХИ трахеостомическая канюля была удалена у 2 пациентов

в ВС/КАБ и у 6 пациентов в СМС, однако диагностики дисфагии до удаления канюли не проводили.

Основные результаты исследования

В результате фиброоптического эндоскопического исследования дисфагия различной степени выраженности диагностирована у 36 (92,3%) пациентов, отсутствовали признаки дисфагии у 1 пациента в СМС плюс (14 баллов по шкале CRS-R) и 2 пациентов с наиболее высоким уровнем сознания — ВСМС (21 и 22 балла по шкале CRS-R). В табл. 3 представлено распределение пациентов в зависимости от тяжести дисфагии с указанием оценки по шкале CRS-R.

В результате сопоставления суммарного балла CRS-R со степенью тяжести дисфагии обнаружена взаимосвязь этих показателей ($R_0 = -0,481$, $p = 0,002$).

Как видно из табл. 4, у всех пациентов в ВС/КАБ (100%) и почти у всех пациентов в СМС (94,4%) выявлена дисфагия. Однако у 44,4% пациентов в ВС/КАБ наблюдали лёгкую степень дисфагии, а тяжёлую и очень

Таблица 1. Распределение пациентов с хроническим нарушением сознания по этиологии поражения головного мозга и суммарному баллу по шкале CRS-R (исходному при поступлении и через месяц на фоне лечения)

Table 1. Chronic disorders of consciousness patients distribution according to the etiology of brain damage and the total score on the CRS-R (initial at admission and after a month on the background of treatment)

Показатель		Этиология		Всего, n (%)
		Травматическая, n (%)	Нетравматическая, n (%)	
Суммарный балл CRS-R исходный	0–7	8 (36,4)	10 (58,8)	18 (46,2)
	8–14	10 (45,5)	6 (35,3)	16 (41,0)
	>14	4 (18,2)	1 (5,9)	5 (12,8)
Всего		22 (100,0)	17 (100,0)	39 (100,0)
CRS-R через 1 мес	0–7	6 (27,3)	9 (56,3)	15 (39,5)
	8–14	7 (31,8)	6 (37,5)	13 (34,2)
	>14	9 (40,9)	1 (6,3)	10 (26,3)
Всего		22 (100,0)	16 (100,0)	38 (100,0)

Таблица 2. Данные о наличии трахеостомы, назогастрального зонда и гастростомы

Table 2. Data on the presence of tracheostomy, nasogastric tube and gastrostomy

Тип питания	ВС/КАБ (n=18)	СМС (n=18)	ВСМС (n=3)
Гастростома	14	8	1
Назогастральный зонд	4	10	1
Трахеостома	16	12	1

Примечание. ВС/КАБ — вегетативное состояние/синдром ареактивного бодрствования; СМС — состояние минимального сознания; ВСМС — выход из состояния минимального сознания.

Note: ВС/КАБ — vegetative state/areactive wakefulness syndrome; СМС — the state of minimal consciousness; ВСМС — the exit from the state of minimal consciousness.

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от степени выраженности дисфагии с указанием оценки по шкале CRS-R**Table 3.** Distribution of patients depending on the severity of dysphagia, indicating the CRS-R score

Степень тяжести дисфагии	Количество пациентов, n (%)	Суммарный балл CRS-R у каждого пациента	Средний балл CRS-R M±SD, Me [Q1–Q3]
Нет дисфагии	3 (7,7)	14; 21; 22	18,0±5,66 18 [14–22]
Лёгкая	19 (48,7)	6; 6; 3; 6; 6; 4; 2; 7; 9; 9; 10; 13; 14; 12; 15; 10; 14; 11; 18	9,1±4,47 9 [6–13]
Умеренная	4 (10,3)	6; 1; 11; 8	6,5±4,20 7 [4–10]
Тяжёлая	11 (28,2)	3; 5; 5; 7; 1; 1; 8; 11; 15; 11; 8	6,8±4,40 7 [3–11]
Очень тяжёлая	2 (5,1)	2; 4	3,0±1,41 3 [2–4]

Таблица 4. Распределение степени выраженности дисфагии в зависимости от формы нарушения сознания**Table 4.** Distribution of dysphagia severity depending on the level of consciousness disorder

Степень тяжести дисфагии	ВС/САБ, n (%)	СМС, n (%)	ВСМС, n (%)
Нет дисфагии	0	1 (5,6)	2 (66,6)
Лёгкая	8 (44,4)	10 (55,6)	1 (33,4)
Средняя	2 (11,1)	2 (11,1)	0
Тяжёлая	6 (33,3)	5 (27,7)	0
Очень тяжёлая	2 (11,1)	0	0

тяжёлую степень диагностировали соответственно у 33,3 и 11,1% пациентов. Приблизительно такое же соотношение было у пациентов в СМС: у 55,6% выявили лёгкую степень дисфагии, у 27,7% — тяжёлую (см. табл. 4).

На рис. 2 представлено распределение пациентов в зависимости от тяжести дисфагии и балла по шкале CRS-R.

Статистически значимой взаимосвязи между длительностью нарушения сознания и степенью дисфагии не обнаружено (рис. 3).

Проведено сопоставление степени тяжести дисфагии и динамики восстановления сознания по шкале CRS-R. Значимые различия в динамике восстановления сознания наблюдались только при лёгкой степени дисфагии у пациентов с травматическим поражением головного мозга, у которых отмечали лучшую динамику восстановления сознания в течение месяца последующего наблюдения (критерий Вилкоксона, $p=0,026$) (рис. 4).

Визуализационная картина фиброоптического эндоскопического исследования с целью определения степени дисфагии отражена на рис. 5, 6.

Нежелательные эффекты

При проведении исследования осложнений и нежелательных явлений не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Дисфагия различной степени выраженности выявлена у 100% пациентов в ВС/САБ и у 94,4% в СМС, при этом у 44,4% пациентов в ВС/САБ и 55,6% в СМС наблюдали лёгкую степень дисфагии, тяжёлая и очень тяжёлая степени выявлены в 44,4 и 27,7% случаев соответственно. Степень дисфагии не зависела от продолжительности нарушения сознания. При травматической этиологии поражения мозга и лёгкой степени дисфагии отмечали лучшую динамику восстановления сознания в течение месяца последующего наблюдения. По результатам исследования можно было сделать вывод, что независимо от формы ХНС (ВС/САБ, СМС минус, СМС плюс) до удаления трахеостомической канюли и переходу к кормлению через рот необходимо выполнять фиброоптическое эндоскопическое исследование для выявления дисфагии. Данный подход позволяет избежать аспирации и пневмонии.

Обсуждение основного результата исследования

Глотание представляет собой сложную функцию, которая задействует множество сенсомоторных связей,

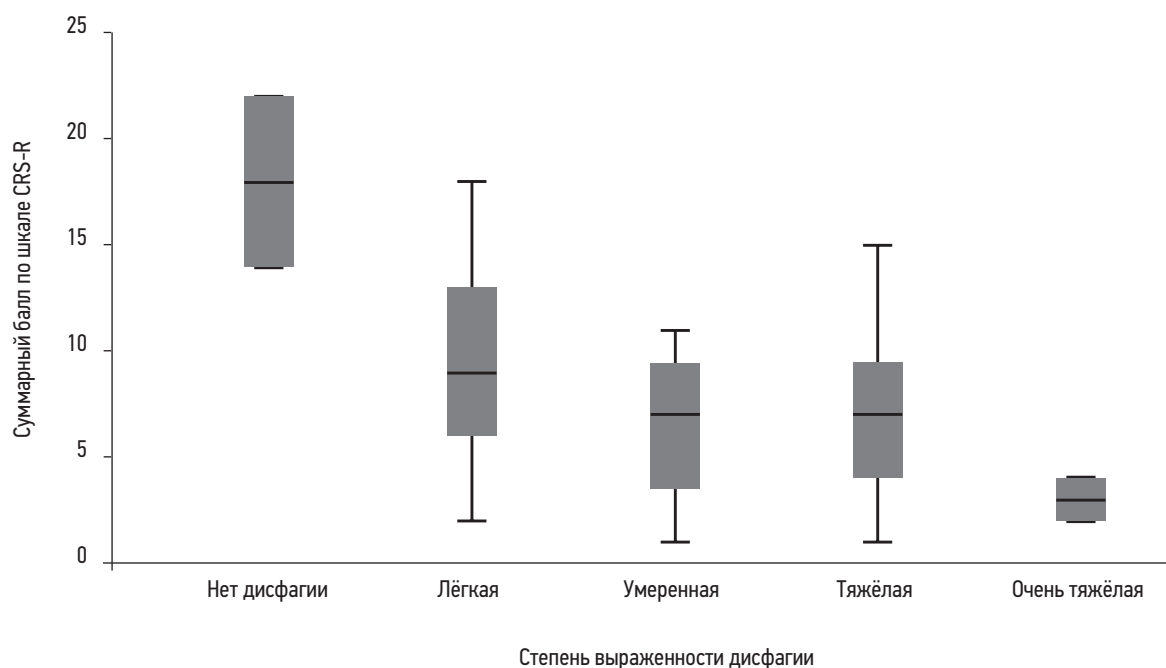


Рис. 2. Сопоставление степени выявленной дисфагии и суммарного балла CRS-R ($R_o = -0,481$, $p = 0,002$).

Fig. 2. Comparison of dysphagia degree and total CRS-R score ($R_o = -0.481$, $p = 0.002$).

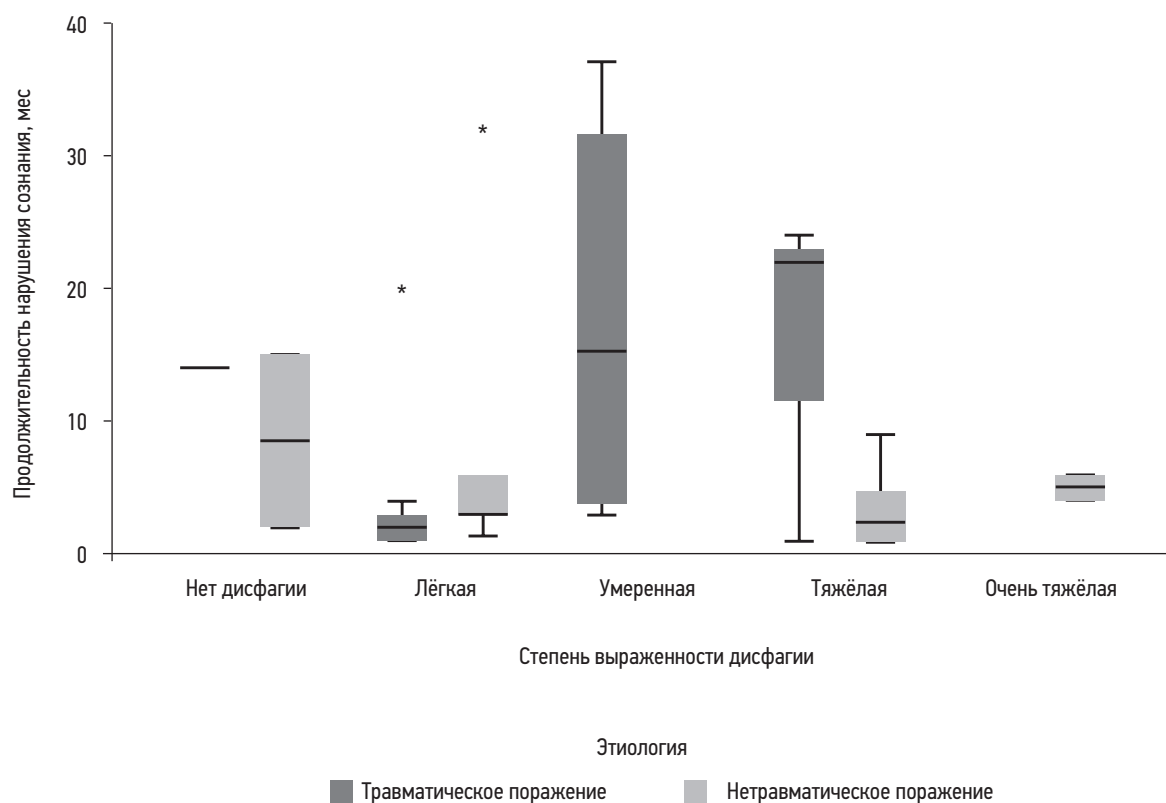


Рис. 3. Взаимосвязь длительности нарушения сознания и степени дисфагии (* различия статистически незначимы).

Fig. 3. Correlation between the duration of consciousness disorder and degree of dysphagia (* differences are not statistically significant).

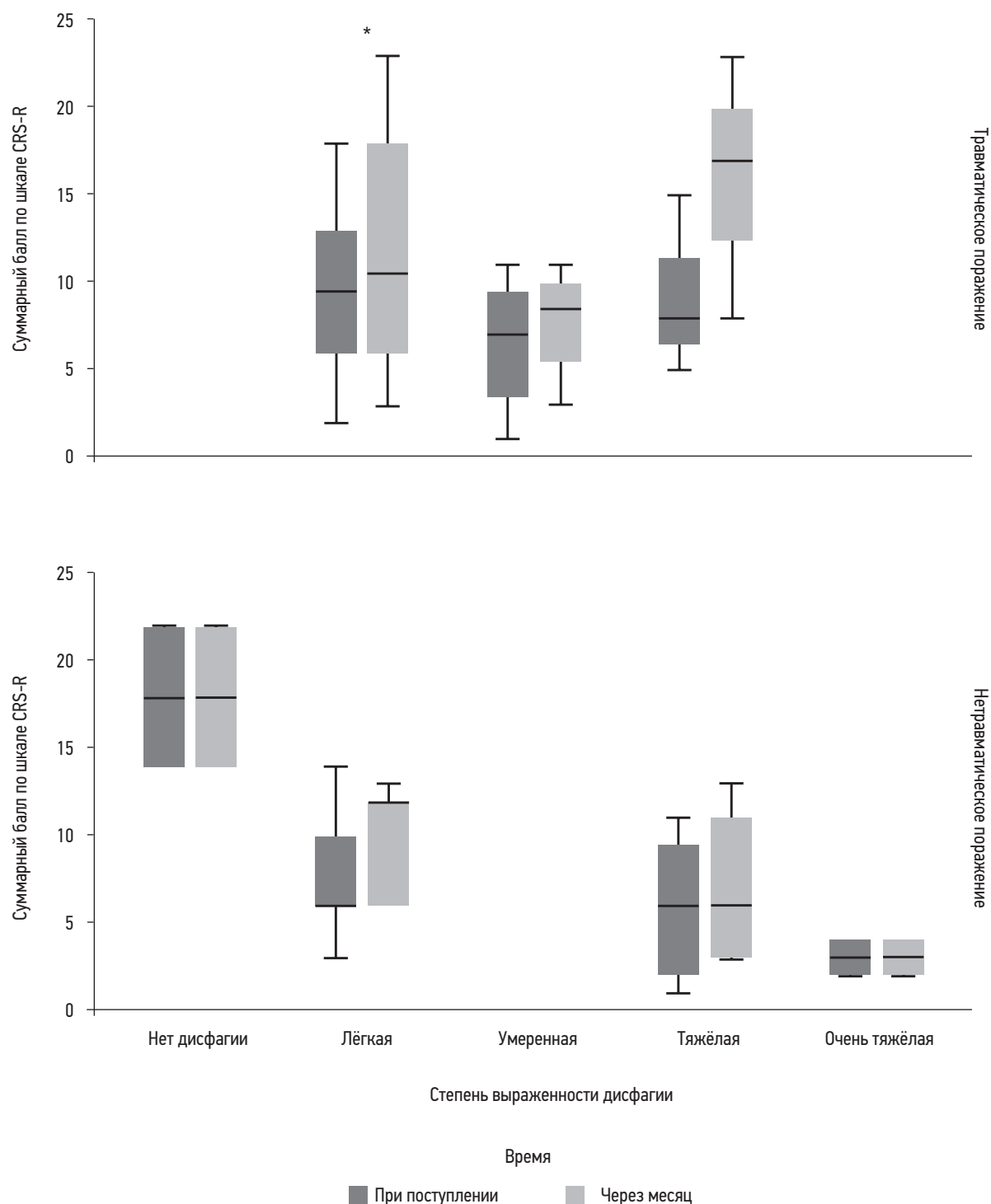


Рис. 4. Взаимосвязь динамики по шкале CRS-R и степени тяжести дисфагии у пациентов с хроническим нарушением сознания травматической и нетравматической этиологии.

Примечание. * Значимая динамика по шкале CRS-R только у пациентов с лёгкой степенью дисфагии при травматическом поражении головного мозга ($p=0,026$, критерий Вилкоксона). Статистической значимости различий между травматическим и нетравматическим поражением нет.

Fig. 4. Interconnection of the CRS-R score dynamics and dysphagia severity in chronic disorders of consciousness patients of traumatic and non-traumatic etiology.

Note: * Significant dynamics on the CRS-R scale only in patients with mild dysphagia with traumatic brain injury ($p=0.026$, Wilcoxon criterion). There is no statistical significance of differences between traumatic and non-traumatic injury.

инициируется либо произвольно — осознанно, либо спонтанно — рефлекторно. Результаты нейровизуализационных исследований показали, что во время глотания активен не только так называемый центральный генератор паттерна (central pattern generator, CPG; локализован в стволе мозга), реализующий рефлекторный компонент глотания, но многие области коры больших полушарий, которые участвуют в произвольных процессах глотания [23, 24]. Однако отмечено, что при произвольном и рефлекторном глотании активны различные сети коры головного мозга [23]. Исследования с применением функционального режима магнитно-резонансной томографии у здоровых добровольцев показали, что корковое представительство рефлекторного глотания слюны и воды в основном локализовано в первичной сенсомоторной коре и островковой коре больших полушарий [24, 25]. Во время произвольного глотания болюса слюны и воды происходит активация первичной сенсомоторной, премоторной, префронтальной, лобной, оперкулярной, височной и островковой коры, а также передней поясной извилины и предклинья [26]. В акт глотания вовлечены также мотонейроны подъязычного, тройничного, лицевого и блуждающего нервов [27].

Исследований по выявлению дисфагии у пациентов с ХНС в литературе немного [6, 15, 20, 28–31]. Дисфагия у пациентов с ХНС обычно связана со следующими особенностями [15, 28]:

- функциональной дезорганизацией двигательных паттернов, связанных с глотанием, вследствие дискоординации в работе сенсорных, моторных и когнитивных сетей мозга;
- очаговым неврологическим дефицитом с поражением ядер черепно-мозговых нервов и проводников на уровне ствола головного мозга, приводящим к снижению моторики, тонуса и чувствительности полости рта, глотки и гортани, а также отсутствию/снижению глотательного и кашлевого рефлексов;
- частично обратимыми изменениями, связанными с длительным наличием трахеостомической канюли и продолжительной вспомогательной вентиляцией;
- очень низким и/или меняющимся в течение суток уровнем сознания;
- наличием примитивных рефлексов (тризм, хоботковый рефлекс);
- плохой гигиеной полости рта, располагающей к появлению микозов, воспаления слизистых, которые могут нарушать механизм глотания;
- переломами лицевого скелета, нижней челюсти; удалением зубов; изменениями сочленения нижней челюсти (возможные последствия травмы, травматичной интубации или длительного пребывания в остром периоде в положении лежа на спине с полукоткрытым ртом);
- периферическим поражением черепных нервов как результата полинейромиопатии.

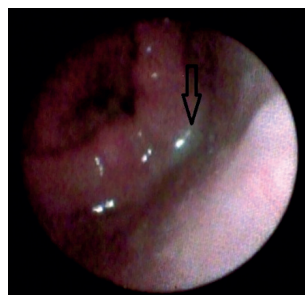


Рис. 5. Пенетрация с остатками пищи в грушевидных синусах (стрелка) соответствует лёгкой степени дисфагии (2 балла по шкале PAS, 2 балла по шкале FEDSS).

Fig. 5. Penetration with food residues in the pear-shaped sinuses (indicated by an arrow) corresponds to a mild degree of dysphagia (2 points on the PAS scale, 2 points on the FEDSS scale).

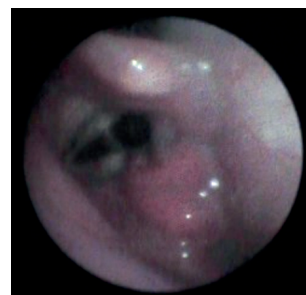


Рис. 6. Неполное смыкание голосовой щели, парез левой голосовой связки соответствуют тяжёлой степени дисфагии (4 балла по шкале PAS, 4 балла по шкале FEDSS).

Fig. 6. Incomplete closure of glottis, paresis of the left vocal cord corresponds to a severe degree of dysphagia (4 points on the PAS scale, 4 points on the FEDSS scale).

Кроме перечисленных выше причин, у пациентов с ХНС снижены или отсутствуют многие защитные рефлексы, необходимые для безопасного глотания, включающие кашель, глотание по требованию, поддержание безопасной позы во время глотания. Тем не менее у некоторых пациентов с ХНС можно вызвать законченный глотательный рефлекс, при котором пища во рту активирует рефлекторный процесс глотания: таким образом, у пациентов в ВС/САБ возможно редкое восстановление глотания и оральное кормление жидкими и полужидкими текстурами [16, 18]. Так, E. Mélotte с соавт. [30], изучавшие длительное время дисфагии у пациентов с ХНС, в одной из своих публикаций пытались ответить на вопрос, совместимо ли кормление через рот с синдромом ареактивного бодрствования. Проведя анализ историй болезни 68 пациентов в ВС/САБ, они обнаружили, что только 2 пациента находились на пероральном питании, при этом один получал через рот только часть жидкой и полужидкой пищи в дополнение к вводимой в гастростому, а у второго было полноценное пероральное питание (жидкая и смешанная твёрдая пища). Клинические данные свидетельствовали о том, что оба пациента соответствовали критериям ВС/САБ. Однако результаты нейровизуализационных и нейрофизиологических тестов отличались у этих пациентов: у пациента, находившегося на полноценном пероральном питании, они были нетипичны для диагноза ВС/САБ и соответствовали данным, регистрируемым у пациентов с более высоким уровнем сознания. Авторы сделали заключение, что кормление через рот предполагает наличие полной и сложной оральной фазы глотания, поэтому сохранность или восстановление адекватного

глотания, позволяющего кормить пациента через рот, следует рассматривать как признак сознания. Позже эти же исследователи на выборке из 92 пациентов с ХНС показали, что у данной категории пациентов высокий риск «тихой» аспирации, так как у 48% пациентов отсутствовал кашлевой рефлекс [6]. При проведении эндоскопического теста у 28% была обнаружена аспирация слюны, у 13% — аспирация пищи текстуры «пуддинг», у 32% — аспирация жидкостью. В недавнем исследовании G. Galeoto с соавт. [14] у всех обследованных пациентов с ХНС выявили по крайней мере один вид дисфункции глотания, при этом ни один из пациентов с ВС/САБ не получал одновременный пероральный приём твёрдой или жидкой пищи из-за наличия трахеостомической канюли и/или дисфагии (отсутствовала эффективная оральная фаза, была снижена эффективность глоточной фазы), тогда как пациенты в СМС не могли питаться полностью перорально из-за низкого уровня активности.

Результаты нашей работы согласуются с приведёнными выше данными литературы. В результате фиброоптического эндоскопического исследования дисфагия выявлена не только у всех пациентов в ВС/САБ, но практически у всех пациентов в СМС (кроме одного пациента с баллом CRS-R 14, у которого не отмечено признаков дисфагии). Интересно, что у 44,4% пациентов в ВС/САБ и 55,6% в СМС диагностировали лёгкую степень дисфагии, но тяжёлая и очень тяжёлая степени преобладали у пациентов в ВС/САБ (соответственно у 44,4 и 27,7%). Можно отметить, что у пациентов с баллом CRS-R ≥ 12 чаще наблюдали более лёгкую форму дисфагии. Большинство пациентов в ВС/САБ получали питание через гастростому (77,8%), а остальные 22,2% — через назогастральный зонд. Полный объём питания через рот был только у 1 пациента в ВСМС. После получения результатов фиброоптического исследования была изменена тактика питания: 4 пациентам в СМС (с лёгкой степенью дисфагии или её отсутствием) удалены назогастральный зонд и гастростома, в дальнейшем питание проводили через рот. Напротив, 7 пациентам в связи с выявленной дисфагией выполнена эндоскопическая гастростомия (4 в ВС/САБ, 3 в СМС), при этом 3 пациентам в ВС/САБ гастростома была наложена впервые, а 1 пациенту повторно, так как она была преждевременно удалена до перевода в РНХИ. В обследованной группе пациентов степень дисфагии не зависела от продолжительности нарушения сознания. Возможно, дисфагия являлась одним из симптомов разобщения корково-стволовых функций у пациентов в ВС/САБ. У пациентов с устойчивыми признаками сознания — СМС плюс — наличие дисфагии могло быть расценено как проявление дискоординации акта глотания в результате поражения первичной сенсорной коры, или островка, стволовых структур.

Опубликованы результаты нескольких исследований по сопоставлению степени выраженности дисфагии и сроков восстановления глотания с дальнейшим исходом

и прогнозированием восстановления сознания. Так, согласно недавнему исследованию, некоторые пациенты с ХНС, у которых в раннем периоде восстанавливалось глотание, в дальнейшем имели хороший прогноз по восстановлению сознания [20]. В другой работе был разработан протокол по стимуляции восстановления произвольного глотания, который способствовал расширению контакта с пациентами [29]. Пациентам в ВС/САБ ($n=24$) ежедневно предъявляли несколько стимулов: команду «открой рот»; ложку перед ртом больного без команды и с командой «открой рот»; ложку с водой перед ртом больного без команды и с командой «открой рот». Проявлением произвольной реакции считали открывание рта и высовывание языка в ответ на команду. Авторы обнаружили наибольшую чувствительность к возникновению произвольных реакций на стимул в виде ложки, наполненной водой, перед ртом с пациента с одновременной командой «открой рот». Пациенты, показавшие положительный ответ на данный стимул, имели более быстрые сроки восстановления при 6-месячном наблюдении (от СМС минус до СМС плюс, от ВС/САБ до СМС минус).

Бельгийской группой авторов [31] с целью стандартизировать оценку глотания у пациентов с ХНС разработан «Протокол оценки глотания при нарушении сознания» (Swallowing Assessment in Disorders of Consciousness, SWADOC). Документ достаточно сложен для его использования в повседневной клинической практике, требует дополнительного обучения и валидации на русском языке. Ценность данного протокола заключается в том, что он позволяет оценивать взаимосвязь между уровнем сознания и наличием дисфагии [28]. Этот инструмент также предоставляет чёткую и точную сводку ограничений пациента в пользу терапии, ориентированной на дисфагию.

По полученным в нашей работе данным, у пациентов с лёгкой степенью дисфагии вследствие поражения мозга травматической этиологии отмечалась лучшая динамика восстановления сознания в течение месяца последующего наблюдения. Возможно, наличие расстройства акта глотания не может быть убедительным критерием в прогнозировании исхода ВС/САБ, однако правильная диагностика дисфагии позволяет принять решение о необходимости наличия трахеостомической канюли, назогастрального зонда или гастростомы.

По результатам данного исследования, несмотря на относительно небольшое количество пациентов, можно вынести практическую рекомендацию: независимо от диагностики уровня сознания, всем пациентам с ХНС до удаления трахеостомической канюли и перехода к кормлению через рот показано фиброоптическое эндоскопическое исследование функции глотания для исключения средней и тяжёлой степени дисфагии. Дисфагия требует комплексного реабилитационного подхода для предотвращения вторичных структурных изменений, связанных с бездействием данных систем (атрофия мышечного аппарата, развитие дисфагии бездействия и т.д.)

[8–10]. Процесс реабилитации пациентов уже в остром периоде должен заключаться в поддержании афферентации и эфферентации с целью предупреждения потери сигнальных связей [10].

Ограничения исследования

К ограничениям исследования относятся относительно короткий период наблюдения за пациентами в рамках госпитализации (1 месяц), относительно небольшое количество пациентов ($n=39$), различная продолжительность нарушения сознания у пациентов (от 2 до 32 месяцев). Существенным недостатком исследования явилось отсутствие логопеда как активного участника реабилитационной программы, так как логопедический осмотр мог бы дать дополнительную информацию для исследования (результаты трёхглотковой пробы и т.д.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании дисфагия разной степени выраженности выявлена не только у всех пациентов в ВС/САБ, но и у большинства (кроме одного) пациентов в СМС. Однако у 44,4% пациентов в ВС/САБ и 55,6% в СМС наблюдали лёгкую степень дисфагии, а тяжёлую и очень тяжёлую — у 44,4 и 27,7% соответственно. Степень дисфагии не зависела от продолжительности нарушения сознания. У пациентов с травматической этиологией ХНС и лёгкой степенью дисфагии в течение месяца последующего наблюдения отмечали лучшую динамику восстановления сознания.

Результаты данного исследования позволяют сделать вывод, что независимо от формы ХНС (ВС/САБ, СМС минус, СМС плюс) до удаления трахеостомической канюли и переходу к кормлению через рот необходимо выполнять фиброоптическое эндоскопическое исследование для выявления дисфагии и определения её степени. Данный подход позволяет избежать возможных осложнений деканюляции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Вознюк И.А., и др. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020. Т. 14, № 1. С. 5–16. doi: 10.25692/ACEN.2020.1.1
2. Белкин А.А., Супонева Н.А., Вознюк И.А., и др. Продленное нарушение сознания — новое понятие в оценке нарушений сознания у пациентов ОРИТ. Междисциплинарный консенсус // *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2021. № 2. С. 7–16. doi: 10.21320/1818-474X-2021-2-7-16
3. Bruno M.A., Laureys S., Demertzi A. Coma and disorders of consciousness // *Handb Clin Neurol*. 2013. Vol. 118. P. 205–213. doi: 10.1016/B978-0-444-53501-6.00017-2

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-29-01066.

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

Вклад авторов. Е.А. Кондратьева — концепция и дизайн исследования, сбор и анализ литературных источников, сбор материала, написание текста статьи; Н.А. Лестева — сбор материала, написание текста статьи; Е.В. Вербицкая — обработка материала; С.А. Кондратьев — сбор материала, написание текста статьи; А.Б. Петрова — сбор материала, написание текста статьи; Н.Е. Иванова — редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи; А.Н. Кондратьев — концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта 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).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study was supported by RFBR grant No. 19-29-01066.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors contribution. E.A. Kondratyeva — the concept and design of the study, the collection and analysis of literary sources, the collection of material, writing the text of the article; N. A. Lesteva — collecting material, writing the text of the article; E.V. Verbitskaya — material processing; S.A. Kondratyev — collection of material, writing the text of the article; A.B. Petrova — collecting material; N.E. Ivanova — editing, responsibility for the integrity of all parts of the article; A.N. Kondratyev — concept and design of the study, approval of the final version of the article. All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria, 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.

4. Giacino J.T., Katz D.I., Schiff N.D., et al. Comprehensive systematic review update summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research // *Neurology*. 2018. Vol. 91, N 10. P. 461–470. doi: 10.1212/WNL.0000000000005928
5. Kondziella D., Bender A., Diserens K., et al. EAN Panel on Coma, Disorders of Consciousness. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness // *Eur J Neurol*. 2020. Vol. 27, N 5. P. 741–756. doi: 10.1111/ene.14151
6. Mélotte E., Maudoux A., Delhalle S., et al. Swallowing in individuals with disorders of consciousness: a cohort

study // *Ann Phys Rehabil Med*. 2021. Vol. 64, N 4. P. 101403. doi: 10.1016/j.rehab.2020.04.008

7. Горячев А.С., Савин И.А., Пуцилло М.В., и др. Шкала оценки и терапевтические стратегии при нарушении глотания у больных с повреждениями ствола головного мозга // *Вопросы нейрохирургии*. 2006. № 4. С. 24–28.

8. Белкин А.А., Алашеев А.М., Белкин В.А., и др. Реабилитация в отделении реанимации и интенсивной терапии (РеаБИТ). Методические рекомендации Союза реабилитологов России и Федерации анестезиологов и реаниматологов // *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2022. № 2. С. 7–40. doi: 10.21320/1818-474X-2022-2-7-40

9. Белкин А.А. Синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром) // *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2018. № 2. С. 12–23.

10. Белкин А.А., Давыдова Н.С., Лейдерман И.Н., и др. Клинические рекомендации. Анестезиология и реаниматология. Реабилитация в интенсивной терапии. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 833–858

11. Pistoia F., Sacco S., Franceschini M., et al. Comorbidities: a key issue in patients with disorders of consciousness // *J Neurotrauma*. 2015. Vol. 32, N 10. P. 682–688. doi: 10.1089/neu.2014.3659

12. Ganesh S., Guernon A., Chalcraft L., et al. Medical comorbidities in disorders of consciousness patients and their association with functional outcomes // *Arch Phys Med Rehabil*. 2013. Vol. 94, N 10. P. 1899–1907. doi: 10.1016/j.apmr.2012.12.026

13. Godbolt A.K., Stenberg M., Jakobsson J., et al. Subacute complications during recovery from severe traumatic brain injury: frequency and associations with outcome // *BMJ Open*. 2015. Vol. 5, N 4. P. e007208. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007208

14. Galeoto G., Turriziani S., Berardi A., et al. Levels of cognitive functioning assessment scale: Italian cross-cultural adaptation and validation // *Ann Ig*. 2020. Vol. 32, N 1. P. 16–26. doi: 10.7416/ai.2020.2326

15. Raciti L., Raciti G., Pulejo G., et al. Neurogenic dysphagia and nutrition in disorder of consciousness: an overview with practical advices on an “old” but still actual clinical problem // *Medicines (Basel)*. 2022. Vol. 9, N 2. P. 16. doi: 10.3390/medicines9020016

16. Yan N., Jiang J., Liu H., et al. Evidence-based bundled care for patients with dysphagia after severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial // *Am J Transl Res*. 2021. Vol. 13, N 7. P. 7819–7828.

17. Sebastian S., Nair P.G., Thomas P., Tyagi A.K. Oropharyngeal dysphagia: neurogenic etiology and manifestation // *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015. Vol. 67, Suppl 1. P. 119–123. doi: 10.1007/s12070-014-0794-3

18. Moore J.D., Kleinfeld D., Wang F. How the brainstem controls orofacial behaviors comprised of rhythmic actions // *Trends Neurosci*. 2014. Vol. 37, N 7. P. 370–380. doi: 10.1016/j.tins.2014.05.001

19. Langmore S.E., Schatz K., Olsen N. Fiberoptic endoscopic examination of swallowing safety: a new procedure // *Dysphagia*. 1988. Vol. 2, N 4. P. 216–219. doi: 10.1007/BF02414429

20. Bremare A., Rapin A., Veber B., et al. Swallowing disorders in severe brain injury in the arousal phase // *Dysphagia*. 2016. Vol. 31, N 4. P. 511–520. doi: 10.1007/s00455-016-9707-9

21. Checklin M., Dahl T., Tomolo G. Feasibility and safety of fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing in people with disorder of consciousness: a systematic review // *Dysphagia*. 2022. Vol. 37, N 4. P. 778–787. doi: 10.1007/s00455-021-10327-y

22. Амосова Н.Н., Балашова И.Н., Белкин А.А., и др. Диагностика и лечение дисфагии при заболеваниях центральной нервной системы. Клинические рекомендации // *Вестник восстановительной медицины*. 2014. № 4. С. 99–115.

23. Hamdy S., Mikulis D.J., Crawley A., et al. Cortical activation during human volitional swallowing: an event-related fMRI study // *Am J Physiol*. 1999. Vol. 277, N 1. P. 219–225. doi: 10.1152/ajpgi.1999.277.1.G219

24. Kern M.K., Jaradeh S., Arndorfer R.C., Shaker R. Cerebral cortical representation of reflexive and volitional swallowing in humans // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001. Vol. 280, N 3. P. 354–360. doi: 10.1152/ajpgi.2001.280.3.G354

25. Martin R.E., Goodyear B.G., Gati J.S., Menon R.S. Cerebral cortical representation of automatic and volitional swallowing in humans // *J Neurophysiol*. 2001. Vol. 85, N 2. P. 938–950. doi: 10.1152/jn.2001.85.2.938

26. Hamdy S., Mikulis D.J., Crawley A., et al. Cortical activation during human volitional swallowing: an event-related fMRI study // *Am J Physiol*. 1999. Vol. 277, N 1. P. 219–225. doi: 10.1152/ajpgi.1999.277.1.G219

27. Dellow P.G., Lund J.P. Evidence for central timing of rhythmical mastication // *J Physiol*. 1971. Vol. 215, N 1. P. 1–13. doi: 10.1113/jphysiol.1971.sp009454

28. Mélotte E., Maudoux A., Panda R., et al. Links between swallowing and consciousness: a narrative review // *Dysphagia*. 2022. doi: 10.1007/s00455-022-10452-2

29. Wang J., Wang J., Hu X., et al. The initiation of swallowing can indicate the prognosis of disorders of consciousness: a self-controlled study // *Front Neurol*. 2019. Vol. 10. P. 1184. doi: 10.3389/fneur.2019.01184

30. Mélotte E., Maudoux A., Delhalle S., et al. Is oral feeding compatible with an unresponsive wakefulness syndrome? // *J Neurol*. 2018. Vol. 265, N 4. P. 954–961. doi: 10.1007/s00415-018-8794-y

31. Mélotte E., Belorgeot M., Herr R., et al. The development and validation of the SWADOC: a study protocol for a multicenter prospective cohort study // *Front Neurol*. 2021. Vol. 12. P. 662634. doi: 10.3389/fneur.2021.662634

REFERENCES

1. Piradov MA, Suponeva NA, Voznyuk IA, et al. Chronic disorders of consciousness: terminology and diagnostic criteria. The results of the first meeting of the Russian Working Group for Chronic Disorders of Consciousness. *Ann Clin Experimental Neurology*. 2020;14(1):5–16. (In Russ). doi: 10.25692/ACEN.2020.1.1

2. Belkin AA, Suponeva NA, Voznyuk IA, et al. Prolonged disorder of consciousness — a new concept in the evaluation of chronic disorders of consciousness in ICU patients. A multi-disciplinary consensus. *Bulletin Intensive Therapy Named After A.I. Saltanov*. 2021;(2):7–16. (In Russ). doi: 10.21320/1818-474X-2021-2-7-16

3. Bruno MA, Laureys S, Demertzi A. Coma and disorders of consciousness. *Handb Clin Neurol*. 2013;118:205–213. doi: 10.1016/B978-0-444-53501-6.00017-2
4. Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, et al. Comprehensive systematic review update summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology*. 2018;91(10):461–470. doi: 10.1212/WNL.0000000000005928
5. Kondziella D, Bender A, Diserens K, et al. EAN Panel on Coma, Disorders of Consciousness. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *Eur J Neurol*. 2020;27(5):741–756. doi: 10.1111/ene.14151
6. Mélotte E, Maudoux A, Delhalle S, et al. Swallowing in individuals with disorders of consciousness: a cohort study. *Ann Phys Rehabil Med*. 2021;64(4):101403. doi: 10.1016/j.rehab.2020.04.008
7. Goryachev AS, Savin IA, Pucillo MV, et al. Evaluation scale and therapeutic strategies for swallowing disorders in patients with brain stem injuries. *Issues Neurosurgery*. 2006(4):24–28. (In Russ).
8. Belkin AA, Alashev AM, Belkin VA, et al. Rehabilitation in the intensive care unit (intensive care unit). Methodological recommendations of the Union of Rehabilitologist of Russia and the Federation of Anesthesiologists and Resuscitators. *Bulletin Intensive Therapy Named After A.I. Saltanov*. 2022;(2):7–40. (In Russ). doi: 10.21320/1818-474X-2022-2-7-40
9. Belkin AA. Syndrome of consequences of intensive therapy (PIT syndrome). *Bulletin Intensive Therapy Named After A.I. Saltanov*. 2018;(2):12–23. (In Russ). doi: 10.21320/1818-474X-2018-2-12-23
10. Belkin AA, Davydova NS, Leiderman IN, et al. Clinical recommendations. Anesthesiology and resuscitation. Rehabilitation in intensive care. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. P. 833–858. (In Russ).
11. Pistoia F, Sacco S, Franceschini M, et al. Comorbidities: a key issue in patients with disorders of consciousness. *J Neurotrauma*. 2015;32(10):682–688. doi: 10.1089/neu.2014.3659
12. Ganesh S, Guernon A, Chalcraft L, et al. Medical comorbidities in disorders of consciousness patients and their association with functional outcomes. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(10):1899–907. doi: 10.1016/j.apmr.2012.12.026
13. Godbolt AK, Stenberg M, Jakobsson J, et al. Subacute complications during recovery from severe traumatic brain injury: frequency and associations with outcome. *BMJ Open*. 2015;5(4):e007208. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007208
14. Galeoto G, Turriziani S, Berardi A, et al. Levels of cognitive functioning assessment scale: Italian cross-cultural adaptation and validation. *Ann Ig*. 2020;32(1):16–26. doi: 10.7416/ai.2020.2326
15. Raciti L, Raciti G, Pulejo G, et al. Neurogenic dysphagia and nutrition in disorder of consciousness: an overview with practical advices on an "old" but still actual clinical problem. *Medicines (Basel)*. 2022;9(2):16. doi: 10.3390/medicines9020016
16. Yan N, Jiang J, Liu H, et al. Evidence-based bundled care for patients with dysphagia after severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Am J Transl Res*. 2021;13(7):7819–7828.
17. Sebastian S, Nair PG, Thomas P, Tyagi AK. Oropharyngeal dysphagia: neurogenic etiology and manifestation. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;67(Suppl 1):119–123. doi: 10.1007/s12070-014-0794-3
18. Moore JD, Kleinfeld D, Wang F. How the brainstem controls orofacial behaviors comprised of rhythmic actions. *Trends Neurosci*. 2014;37(7):370–380. doi: 10.1016/j.tins.2014.05.001
19. Langmore SE, Schatz K, Olsen N. Fiberoptic endoscopic examination of swallowing safety: a new procedure. *Dysphagia*. 1988;2(4):216–219. doi: 10.1007/BF02414429
20. Bremare A, Rapin A, Veber B, et al. Swallowing disorders in severe brain injury in the arousal phase. *Dysphagia*. 2016;31(4):511–520. doi: 10.1007/s00455-016-9707-9
21. Checklin M, Dahl T, Tomolo G. Feasibility and safety of fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing in people with disorder of consciousness: a systematic review. *Dysphagia*. 2022;37(4):778–787. doi: 10.1007/s00455-021-10327-y
22. Amosova NN, Balashova IN, Belkin AA, et al. Diagnosis and treatment of dysphagia in diseases of the central nervous system. Clinical recommendations. *Bulletin Restorative Med*. 2014;(4):99–115. (In Russ).
23. Hamdy S, Mikulis DJ, Crawley A, et al. Cortical activation during human volitional swallowing: an event-related fMRI study. *Am J Physiol*. 1999;277(1):219–225. doi: 10.1152/ajpgi.1999.277.1.G219
24. Kern MK, Jaradeh S, Arndorfer RC, Shaker R. Cerebral cortical representation of reflexive and volitional swallowing in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;280(3): 354–360. doi: 10.1152/ajpgi.2001.280.3.G354
25. Martin RE, Goodyear BG, Gati JS, Menon RS. Cerebral cortical representation of automatic and volitional swallowing in humans. *J Neurophysiol*. 2001;85(2):938–950. doi: 10.1152/jn.2001.85.2.938
26. Hamdy S, Mikulis DJ, Crawley A, et al. Cortical activation during human volitional swallowing: an event-related fMRI study. *Am J Physiol*. 1999;277(1):219–225. doi: 10.1152/ajpgi.1999.277.1.G219
27. Dellow PG, Lund JP. Evidence for central timing of rhythmical mastication. *J Physiol*. 1971;215(1):1–13. doi: 10.1113/jphysiol.1971.sp009454
28. Mélotte E, Maudoux A, Panda R, et al. Links between swallowing and consciousness: a narrative review. *Dysphagia*. 2022. doi: 10.1007/s00455-022-10452-2
29. Wang J, Wang J, Hu X, et al. The initiation of swallowing can indicate the prognosis of disorders of consciousness: a self-controlled study. *Front Neurol*. 2019;10:1184. doi: 10.3389/fneur.2019.01184
30. Mélotte E, Maudoux A, Delhalle S, et al. Is oral feeding compatible with an unresponsive wakefulness syndrome? *J Neurol*. 2018;265(4):954–961. doi: 10.1007/s00415-018-8794-y
31. Mélotte E, Belorgeot M, Herr R, et al. The development and validation of the SWADOC: a study protocol for a multicenter prospective cohort study. *Front Neurol*. 2021;12:662634. doi: 10.3389/fneur.2021.662634

ОБ АВТОРАХ

*** Кондратьева Екатерина Анатольевна**, д.м.н.;
адрес: Россия, 191014, Санкт-Петербург,
ул. Маяковского, д. 12;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6362-6543>;
eLibrary SPIN: 6966-3270; e-mail: eak2003@mail.ru

Лестева Наталия Александровна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9341-7440>;
eLibrary SPIN: 3450-2917; e-mail: lestevan@mail.ru

Вербицкая Елена Владимировна, к.б.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3770-993X>;
eLibrary SPIN: 4701-8118; e-mail: Elena.verbitskaya@gmail.com

Кондратьев Сергей Анатольевич, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5938>;
eLibrary SPIN: 1690-7350; e-mail: 3773717@mail.ru

Петрова Алина Борисовна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1622-1142>;
eLibrary SPIN: 3726-8393; e-mail: petrova_ab17@mail.ru

Иванова Наталия Евгеньевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2790-0191>;
eLibrary SPIN: 1854-7827; e-mail: lvamel@yandex.ru

Кондратьев Анатолий Николаевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7648-2208>;
eLibrary SPIN: 8235-9765; e-mail: anest-neuro@mail.ru

AUTHORS' INFO

*** Ekaterina A. Kondratyeva**, MD, Dr. Sci. (Med.);
address: 12, Mayakovskogo street,
Sankt-Peterburg, 191014, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6362-6543>;
eLibrary SPIN: 6966-3270; e-mail: eak2003@mail.ru

Nataliya A. Lesteva, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9341-7440>;
eLibrary SPIN: 3450-2917; e-mail: lestevan@mail.ru

Elena V. Verbitskaya, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3770-993X>;
eLibrary SPIN: 4701-8118; e-mail: Elena.verbitskaya@gmail.com

Sergey A. Kondratyev, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5938>;
eLibrary SPIN: 1690-7350; e-mail: 3773717@mail.ru

Alina B. Petrova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1622-1142>;
eLibrary SPIN: 3726-8393; e-mail: petrova_ab17@mail.ru

Natalya E. Ivanova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2790-0191>;
eLibrary SPIN: 1854-7827; e-mail: lvamel@yandex.ru

Anatolii N. Kondratyev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7648-2208>;
eLibrary SPIN: 8235-9765; e-mail: anest-neuro@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab109952>

Неврологические проявления у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

С.Г. Щербак^{1, 2}, А.С. Голота¹, Т.А. Камилова¹, Д.А. Вологжанин^{1, 2}, С.В. Макаренко^{1, 2}¹ Городская больница № 40 Курортного административного района, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Чаще всего COVID-19 проявляется как респираторное заболевание, однако растущий массив клинических данных показывает, что неврологические симптомы и осложнения вносят значительный вклад в клинический спектр заболевания, особенно у пациентов с тяжёлым течением инфекции. Воздействие на общественное здоровье отдалённых (или даже пожизненных) последствий заболевания может быть намного больше, чем острые проявления инфекции SARS-CoV-2. По мере развития пандемии количество неврологических проявлений как части клинического спектра заболевания увеличилось. Разнообразные неврологические проявления COVID-19 варьируют от лёгких симптомов (миалгия, головная боль, утомляемость, головокружение, anosmia, ageusia) до более тяжёлых проявлений, таких как энцефалопатия, энцефалит, острая и хроническая полинейропатия. Неврологические симптомы и осложнения COVID-19 не обязательно требуют прямого инфицирования структур периферической или центральной нервной системы, а могут возникать вторично по отношению к тяжёлой системной реакции в ответ на инфекцию SARS-CoV-2 вне нервной системы. Нейротоксичность инфекции SARS-CoV-2 может быть вторичной по отношению к иммуноопосредованному патогенезу и дисфункции коагуляции. Для обоснования терапевтического выбора необходимы изучение патофизиологических процессов и клинические испытания.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; неврологические осложнения; инфекция; энцефалопатия; полинейропатия; гиперкоагуляция; тромбоз.

Как цитировать

Щербак С.Г., Голота А.С., Камилова Т.А., Вологжанин Д.А., Макаренко С.В. Неврологические проявления у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2022. Т. 4, № 3. 154–180.

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab109952>

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab109952>

Neurological manifestations in patients with new coronavirus infection COVID-19

Sergey G. Scherbak^{1, 2}, Aleksandr S. Golota¹, Tatyana A. Kamilova¹, Dmitry A. Vologzhanin^{1, 2}, Stanislav V. Makarenko^{1, 2}

¹ Saint-Petersburg City Hospital № 40 of Kurortny District, Saint Petersburg, Russian Federation

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

ABSTRACT

Most commonly, COVID-19 presents as a respiratory disease, but a growing body of clinical evidence shows that neurological symptoms and complications contribute significantly to the clinical spectrum of the disease, especially in patients with severe disease. The public health impact of the long-term (or even life-long) consequences of the disease may be much greater than the acute manifestations of SARS-CoV-2 infection. As the pandemic has evolved, the number of neurological manifestations as part of the clinical spectrum of the disease has increased. The diverse neurological manifestations of COVID-19 range from mild symptoms (myalgia, headache, fatigue, dizziness, anosmia, ageusia) to more severe manifestations such as encephalopathy, encephalitis, acute and chronic polyneuropathy. Neurological symptoms and complications of COVID-19 do not necessarily require direct infection of structures in the peripheral or central nervous system, but may occur secondary to a severe systemic reaction to SARS-CoV-2 infection outside the nervous system. The neurotoxicity of SARS-CoV-2 infection may be secondary to immune-mediated pathogenesis and coagulation dysfunction. To substantiate the therapeutic choice, it is necessary to study the pathophysiological processes and clinical trials.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; neurological complications; infection; encephalopathy; polyneuropathy; hypercoagulability; thrombosis.

To cite this article

Sherbak SG, Golota AS, Kamilova TA, Vologzhanin DA, Makarenko SV. Neurological manifestations in patients with new coronavirus infection COVID-19. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2022;4(3):154–180. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab109952>

Received: 22.07.2022

Accepted: 22.08.2022

Published: 08.09.2022

Список сокращений

ВИТТ — вакциноиндуцированный тромбоз с тромбоцитопенией

ГЭБ — гематоэнцефалический барьер

ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких

ОИТ — отделение интенсивной терапии

MPT — магнитно-резонансная томография

СМЖ — спинномозговая жидкость

ЦНС — центральная нервная система

СМАР (compound muscle action potential) — потенциал комплексного мышечного действия

COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) — коронавирусная инфекция 2019 года

DMN (default mode network) — сеть пассивного режима работы головного мозга

PSW (positive sharp waves) — положительная острая волна

SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) — коронавирус-2 тяжёлого острого респираторного синдрома

ВВЕДЕНИЕ

В марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила заболевание COVID-19, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2, глобальной пандемией, и с тех пор во всём мире зарегистрированы 591 683 619 случаев заболевания и 6 443 306 смертельных исходов (по состоянию на 16.08.2022) [1]. Коронавирус SARS-CoV-2 — одноцепочечный РНК-вирус из семейства Coronaviridae с двухслойной фосфолипидной капсулой, содержащей шиповидный S(spike)-белок. SARS-CoV-2 получает доступ в клетку благодаря взаимодействию своего S-белка с клеточным рецептором ACE2 (angiotensin-converting-enzym 2), который обнаружен во многих тканях, включая нервные. Появление и повсеместное распространение высококонтагиозных мутантных вирусных штаммов, таких как B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), B.1.617.2 (Delta) и B.1.1.529 (Omicron), продолжают представлять собой глобальную угрозу. Неврологическое поражение зарегистрировано у 30–50% всех инфицированных вирусом SARS-CoV-2 [2]. У части больных COVID-19 (далее COVID) приводит к долгосрочным последствиям, которые оказывают существенное влияние на качество жизни. Синдром постострого (он же долгий, длинный, хронический) COVID (long COVID) включает в себя стойкие симптомы и/или отсроченные или долгосрочные осложнения инфекции SARS-CoV-2 в течение ≥ 4 нед с момента появления симптомов COVID. Симптомы длинного COVID разнообразны и широко варьируют: они могут быть одиночными, множественными, постоянными, преходящими или флуктуирующими, и их характер может меняться с течением времени. Механизмы пост-COVID-синдрома: состояние гиперкоагуляции, альтернативный путь ренин-ангиотензиновой системы, кардиоэмболия и связанная с COVID кардиопатия, повреждение вирусом SARS-CoV-2 сосудисто-нервного блока [3]. Оценка состояния пациента должна включать в себя выявление физических, когнитивных, психологических и психиатрических симптомов, а также функциональных способностей. К симптомам длинного COVID относятся неврологические осложнения [4].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ COVID

С начала пандемии у пациентов, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2, наблюдались разнообразные неврологические проявления, наиболее важными среди которых были острые нарушения мозгового кровообращения, а также широкий спектр центральных (энцефалопатия с подкорковым дефицитом, характеризующимся нарушением внимания и исполнительной функции), периферических (аносмия/дисгевзия, полинейропатии, миопатии, миеломенингоэнцефалит, синдром Гийена–Барре и его вариант — синдром Миллера–Фишера, поражающий черепные нервы) и психокогнитивных нарушений. Проспективное исследование госпитализированных пациентов, проведённое в течение первых 2 нед после постановки диагноза COVID, выявило неврологические явления у 48,6% пациентов, достоверно ассоциированные с тяжёлым течением COVID в дебюте (OR=3,13) и более высокой смертностью (OR=2,56). Утомляемость (77%), головные боли (30%), миалгии (22%), головокружение (7,0%), головная боль и головокружение как комбинированное проявление (12%), нарушения вкуса (51%) и обоняния (59%), нарушения сознания (5%) — наиболее частые неврологические симптомы у пациентов с COVID. Нарушения сознания чаще отмечались у пациентов с тяжёлой или крайне тяжёлой формой COVID, чем при COVID лёгкой или средней степени тяжести (12 против 3%), и у невыживших в сравнении с выжившими (21 против 1%) [5, 6]. У некоторых SARS-CoV-2-положительных пациентов наблюдались атаксия, миопатия, судороги, нарушение зрения, невралгия, вегетососудистая дистония, эпилептические припадки, двигательные расстройства и неврит зрительного нерва [7, 8]. Тяжёлые неврологические синдромы встречаются реже: инсульт — 2,4%, энцефалит — 2,0%, энцефалопатия — 1,5%, поперечный миелит — 1,0%, синдром Гийена–Барре — 0,7%. У значительного числа пациентов сохранялись неврологические симптомы в течение 90 дней после

выписки из отделения COVID [9]. Пациенты с деменцией, особенно с сосудистой формой патологии, подвергаются повышенному риску заражения SARS-CoV-2 в сравнении с пациентами без деменции. Повышенный риск заражения SARS-CoV-2 у пациентов с деменцией объясняется когнитивными симптомами, вызывающими трудности в соблюдении защитных процедур [10]. Неврологические проявления отмечены даже у пациентов с COVID в крайне тяжёлом состоянии [11]. Обзор литературы Y. Leven и J. Bösel [12] показал, что любое неврологическое проявление инфекции SARS-CoV-2 коррелирует с повышением смертности. Аналогичный вывод был сделан в результате проспективного исследования, продемонстрировавшего значимую связь между неврологическими событиями у пациентов с COVID, тяжёлым течением заболевания при поступлении в больницу и повышенной смертностью [6].

Помимо неврологических проблем, COVID ассоциирован с различными психиатрическими проблемами [2, 13], включая депрессию, тревожность и, реже, психотические расстройства. Многие пациенты, выздоровевшие от COVID, продолжают испытывать не только физические (усталость, одышка, кашель, сердцебиение), но и когнитивные симптомы («мозговой туман», ослабление концентрации внимания и памяти) в течение значительного периода времени [14, 15]. Симптомы, о которых обычно сообщают пациенты после COVID, включая утомляемость, нарушения сна, тревожность и депрессию, хорошо соответствуют объективным результатам нейропсихологического тестирования, особенно у госпитализированных больных [16].

Наличие сопутствующих хронических неврологических заболеваний, таких как предшествовавший инсульт, когнитивные расстройства или нервно-мышечные и спинальные заболевания, независимо предсказывает риск смерти пациентов с инфекцией SARS-CoV-2: в частности, заболевание центральной нервной системы (ЦНС) в анамнезе увеличивает внутрибольничную смертность в 5 раз [17].

Для изучения спектра неврологических проявлений COVID, факторов риска, сопутствующих заболеваний и исходов создан международный регистр пациентов с COVID и неврологическими симптомами, признаками или диагнозами (нейро-COVID) [18]. Преимуществом такого регистра является исследование большой выборки пациентов с нейро-COVID из разных стран с использованием единых диагностических критериев и стандартизированных методов. E. Beghi и соавт. [19] на основе данных регистра провели крупнейшее международное когортное исследование, включавшее шестимесячное наблюдение за взрослыми пациентами с нейро-COVID, с целью сопоставить исход нейро-COVID при выписке из больницы и через 6 мес с профилем пациентов (сопутствующие заболевания, общие и неврологические данные во время острой фазы) и найти предикторы исхода. Установлено, что неврологические осложнения COVID оказывают существенное влияние на исход заболевания. Персистенция неврологических симптомов обнаружена через 6 мес после острой фазы

COVID у 29% госпитализированных и у 24% негоспитализированных пациентов, наиболее распространёнными из которых были локальная или генерализованная двигательная слабость и когнитивные нарушения. Развитие инсульта или атаксии, госпитализация в отделения интенсивной терапии (ОИТ) и функциональные нарушения при выписке были предикторами худшего шестимесячного исхода. Полученные данные подтверждают, что тяжесть течения острого COVID и некоторые неврологические осложнения являются значимыми долгосрочными прогностическими предикторами [19]. В большой ретроспективной когорте ($n=236\ 379$) с использованием данных из сети электронных медицинских карт [2] частота психоневрологических диагнозов через 6 мес после острой фазы COVID составила 34% (13% пациентов впервые получили такой диагноз). Наиболее распространёнными неврологическими осложнениями были инсульт (2,7%), деменция (0,7%) и паркинсонизм (0,1%).

В проспективном исследовании 4182 случаев COVID неврологические симптомы сохранялись у 558 участников (13%) не менее 28 дней, у 189 (4,5%) — в течение ≥ 8 нед, у 95 (2,3%) — в течение ≥ 12 нед [20]. Наиболее распространёнными были утомляемость (98%), головная боль (83%), одышка (88%) и мышечные боли (87%), и они чаще встречались с увеличением возраста и индекса массы тела, особенно у женщин. Наличие >5 симптомов в течение первой недели болезни ассоциировано с длительными жалобами в период наблюдения (4 мес от появления первых симптомов COVID) [21]. Стойкие постгоспитальные симптомы, в том числе потеря памяти (34%), нарушения концентрации внимания и сна (28 и 30% соответственно), зарегистрированы в моноцентровом исследовании 279 пациентов с COVID [22]. В исследовании 1733 выписанных пациентов со средним периодом наблюдения 6 мес наиболее распространёнными стойкими симптомами были утомляемость или мышечная слабость (63%) и проблемы со сном (26%) [23]. Среди негоспитализированных лиц, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, у 12% отмечалась дизосмия, у 10% — дисгевзия [24]. В проспективном когортном исследовании J.K. Logue и соавт. [25] о наиболее распространённых симптомах, таких как утомляемость и потеря обоняния или вкуса, через 6 мес после выписки из больницы сообщили 33% выздоровевших от COVID. Сохранение функциональной нетрудоспособности и осложнений через 6 мес наблюдения, часть из которых возникла уже после острой фазы COVID, свидетельствует о том, что пациенты с неврологическими проявлениями в острой фазе заболевания должны находиться под наблюдением для предупреждения отдалённых осложнений и преждевременной смерти [19].

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Ассоциация психоневрологических симптомов с инфекцией SARS-CoV-2 ставит вопрос о потенциальном долгосрочном воздействии вируса на нервную систему, его

молекулярной основе и потенциальном риске повреждения нейронов, связанного с последующим развитием нейродегенеративных заболеваний. Развитие неврологических осложнений, вероятно, обусловлено многими факторами, затрагивающими различные патофизиологические механизмы. Основные гипотезы, объясняющие неврологические осложнения у пациентов с COVID, рассматривают механизмы, связанные с прямой инфекцией вируса в нервные клетки, нарушением гематоэнцефалического интерфейса, действием периферических цитокинов на эндотелий головного мозга или аутоиммунным ответом (антинейрональными антителами, как при аутоиммунном энцефалите) [26].

Головная боль, головокружение и нарушение сознания, часто наблюдаемые у пациентов с COVID, необязательно предполагают инфекцию нервных структур, и могут возникать через косвенные механизмы нейропатогенности, например, как следствие дыхательной недостаточности, гипоксии, гипотонии, обезвоживания и лихорадки во время сепсиса, цереброваскулярного или иммуноопосредованного повреждения головного мозга [5, 27]. Ранее привлечение неврологов к лечению пациентов с COVID и стандартизированные международные регистры, такие как Lean European Open Survey for SARS-CoV-2 Infected Patients (LEOSS) [28], помогут прояснить клиническую значимость этой темы и оценить влияние инфекции SARS-CoV-2 на неврологические состояния, и наоборот [5].

Нейроинвазивный потенциал SARS-CoV-2

Прямая инвазия SARS-CoV-2 в ЦНС может происходить либо гематогенным, либо нейрональным путём. Гематогенным путём вирусы могут попадать в кровоток за счёт повышенной проницаемости кровеносных сосудов и разрушения эпителия, а затем проникать в головной мозг одним из нескольких путей: инвазией эндотелиальных клеток гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), парацеллюлярной трансмиграцией, пересечением гематоликторного барьера или инфицированием лейкоцитов, способных проходить через ГЭБ (механизм «тройного коня») [29].

Экспрессия рецептора ACE2 обнаружена на нейронах и глиальных клетках нескольких структур головного мозга, включая кору головного мозга, стриатум, заднюю область гипоталамуса, чёрную субстанцию (substantia nigra) и ствол головного мозга. Вирусная инфекция попадает из обонятельного эпителия через решётчатую пластинку решётчатой кости в субарахноидальное пространство. Аксональный транспорт и транссинаптический перенос заключаются в передаче инфекции из периферических нервных окончаний и распространении по нейронам обонятельной луковицы, тройничного или блуждающего нерва в дыхательном или желудочно-кишечном тракте соответственно. При инвазии SARS-CoV-2 в ЦНС через кровоток или лимфатическую систему миграция вируса через эндотелий головного мозга может происходить путём прямого инфицирования эндотелия микрососудов головного мозга и проникновения вируса в паренхиму ЦНС, или эндоцитоза

через инфицированные вирусом лейкоциты, или благодаря разрушению плотных контактов между эндотелиальными клетками микрососудов мозга. Все эти пути могут привести к неврологическому поражению путём прямого инфицирования периферической или центральной нервной системы. Вирус SARS-CoV-2 обнаружен в спинномозговой жидкости (СМЖ) некоторых пациентов с COVID-ассоциированным менингитом/энцефалитом [5].

Прямой путь вирусной нейроинвазии головного мозга проходит через обонятельный эпителий с последующим распространением вируса посредством аксонального транспорта в обонятельную луковицу, откуда он может транссинаптически распространяться с использованием ретроградного и антероградного транспорта в другие области мозга [30]. SARS-CoV-2 выявлен в обонятельной луковице и периваскулярных областях продолговатого мозга [31]. В качестве альтернативы вирус может пройти из обонятельного эпителия через обкладочные нейроэпителиальные клетки непосредственно в СМЖ, окружающую обонятельные нервные пучки и обонятельную луковицу [32]. Этот транснейронный путь поражения ЦНС подтверждается обнаружением большего количества вирусных частиц SARS-CoV-2 и связанных с ними повреждений в обонятельных сенсорных нейронах и обонятельной луковице, чем в стволе мозга [33]. Повреждение нейронов вирусом SARS-CoV-2 как механизм обонятельных расстройств дополнительно подтверждается сообщениями об аномалиях обонятельных луковиц, выявляемых методом магнитно-резонансной томографии (МРТ), включая микрокровоизлияния и отёки, наблюдаемые у пациентов с COVID и anosmией [34, 35]. Другие исследования показали уменьшение объёмов обонятельной луковицы, свидетельствующее о её атрофии [36, 37]. Н. Аккара и колл. [38] обнаружили ассоциацию между морфологией обонятельной луковицы и нарушениями обоняния: тип N у пациентов с нормосмией; тип R (сморщенные или уплощённые обонятельные луковицы) и тип D (асимметричные дольчатые обонятельные луковицы или более одного гиперинтенсивного очага) у пациентов с anosmией. Диффузионная и функциональная МРТ выявили усиление показателей структурных и функциональных межнейронных связей в обонятельной и передней грушевидной коре, указывающее на характерную реакцию мозга при COVID-ассоциированной гипосмии [39]. Функциональная связь передней грушевидной коры, крупнейшего реципиента афферентных волокон, идущих от обонятельной луковицы, объясняет индивидуальную вариабельность сенсорных нарушений. Распространённость потери обоняния у инфицированных SARS-CoV-2 связана с тем, что вирус пересекает нервно-слизистый интерфейс в обонятельной слизистой оболочке и поражает окончания обонятельных и сенсорных нервов [40]. Таким образом, ретроградная передача через обонятельные сенсорные нейроны способствует нейротропизму SARS-CoV-2. Объединение результатов двух независимых анализов нейронных связей

у одних и тех же субъектов привело к пониманию реакции ЦНС на нейроинвазию SARS-CoV-2, вызывающую длительное отсутствие сенсорной стимуляции центральной обонятельной системы в мозге гипосмических субъектов после COVID [39]. Однако высокая частота anosмии в сравнении с симптомами ЦНС свидетельствует против центрального механизма обонятельных расстройств, связанных с SARS-CoV-2 [27].

Инвазия Т-лимфоцитов и макрофагов через ГЭБ активизирует микроглию и астроциты, что приводит к высвобождению церебральных цитокинов, хемокинов и оксида азота, дисфункции и, в конечном итоге, гибели нейронов [41]. Хорошо зарекомендовавшим себя индикатором повреждения нейронов является повышение в крови или СМЖ уровней лёгкой цепи нейрофиламента (NfL — структурный белок цитоскелета длинных аксонов). Уровни NfL повышены в крови и СМЖ пациентов с тяжёлым течением COVID и сопутствующими неврологическими симптомами (изменением психического состояния, головной болью, центральной и периферической слабостью) [42]. Повышенный уровень NfL при поступлении в больницу является негативным предиктором выживания пациентов с COVID [43]. Уровень NfL в крови был повышен в острой фазе COVID у пациентов с тяжёлым и средней тяжести течением инфекции и нормализовался через 6 мес [44].

Уникальное исследование мозга 401 пациента с инфекцией SARS-CoV-2 (продольная визуализация — в среднем 141 день между двумя МРТ-сканированиями до и после заражения — снижает вероятность того, что ранее существовавшие факторы риска будут ошибочно истолкованы как последствия заболевания) подтвердило уменьшение серого вещества в лимбических областях коры головного мозга с потерей нейронов, непосредственно связанных с первичной обонятельной системой, после инфекции COVID. Увеличение объёма СМЖ и уменьшение объёма всего мозга предполагает дополнительную диффузную потерю серого вещества, наложившуюся на региональные эффекты, наблюдаемые в областях, связанных с обонянием. У пациентов, госпитализированных с COVID, в сравнении с негоспитализированными отмечалось более выраженное уменьшение толщины серого вещества в лобно-теменной и височной областях. Кроме того, у инфицированных участников исследования наблюдалось ухудшение исполнительной функции [45].

Т. Moriguchi и соавт. [46] описали случаи энцефалита с обнаружением РНК SARS-CoV-2 в СМЖ, что является убедительным доказательством нейротропизма. Обнаружение SARS-CoV-2 в мозге 77% умерших от COVID [47] поддерживает представление о его нейротропизме, что требует дальнейшей оценки клинической значимости вирусного нейротропизма.

Хотя патогенез COVID-ассоциированной anosмии полностью не выяснен, потеря обоняния, по-видимому, в основном связана с нейросенсорным повреждением, инфекцией поддерживающих клеток обонятельного эпителия и его

повреждением, вызванным сильной воспалительной реакцией, прямой инфекцией обонятельных сенсорных нейронов, опосредованной рецептором NRP1 (neuropilin-1). Возможно вовлечение высших обонятельных путей и проводящего компонента обонятельных нарушений [27]. Например, инфекция SARS-CoV-2 дыхательного центра продолговатого мозга вызывает дыхательную недостаточность даже при отсутствии одышки [48]. У пациентов с COVID значительно снижена способность к обонятельному сопоставлению [49], что авторы сочли признаком когнитивного нарушения, связанного с присутствием SARS-CoV-2 в высших центрах мозга.

В начале пандемии предполагалось, что SARS-CoV-2 обладает нейротропизмом, т.е. способен напрямую внедряться и размножаться внутри нейронных клеток [50]. Длительный характер anosмии у многих пациентов с острым COVID предполагает взаимодействие вируса с обонятельными нейронами и проникновение в проксимальные отделы ЦНС [51]. Данные, свидетельствующие о прямом вторжении SARS-CoV-2 в ЦНС, остаются скудными, поскольку мРНК SARS-CoV-2 редко обнаруживается в СМЖ, а вскрытие не показывает распространённой инфекции в головном мозге и обширной гибели нейронов, связанной с присутствием вируса [52].

Иммуноопосредованные неврологические осложнения COVID

SARS-CoV-2 не уникален в своей способности вызывать долгосрочные последствия; некоторые острые инфекции долгое время ассоциировались с необъяснимой хронической морбидностью у части пациентов, но отсутствует понимание лежащих в их основе механизмов, что представляет собой значительное слепое пятно в области медицины. Даже если обычные методы, такие как анализ периферической крови или мазка из носоглотки, могут не выявить присутствие патогена, первоначальный патоген может оставить неинфекционные фрагменты в тканях. Постоянный резервуар патогенов генерирует ассоциированные с патогенами молекулярные паттерны, такие как вирусная РНК или белок, активирующие клеточные сенсоры хозяина (рецепторы распознавания паттернов, pattern recognition receptors, PPR). Стойкий патоген или его остаточные антигены могут активировать Т- и В-клетки. Если эффекторных функций Т-клеток и антител недостаточно для элиминации патогена, хроническая стимуляция этих лимфоцитов может вызвать воспалительные состояния и длительную дисфункцию врождённого иммунитета. Таким образом, хронический воспалительный ответ на персистирующий вирус следует рассматривать как возможный вклад в постострый синдром [53]. Появляются доказательства персистенции вируса при COVID. Анализ эндоскопических биоптатов пациентов с COVID выявил у 1/3 пациентов антиген SARS-CoV-2 и/или вирусную РНК через 3 мес после первоначального диагноза COVID [54]. Нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2 и вирусная РНК обнаружены в толстой кишке, аппендиксе, подвздошной

кишке, геморроидальных узлах, печени, желчном пузыре и лимфатических узлах пациентов, выздоровевших от COVID, в период от 9 до 180 дней после отрицательного результата анализа мазка из носоглотки на SARS-CoV-2 [55]. Следует отметить, что остатки вируса не обязательно должны локализоваться в поражённых тканях. Преподпостстрых симптомов остаются в значительной степени неизвестными или недостаточно подтверждёнными.

К периферическим неврологическим иммуноопосредованным осложнениям COVID относятся синдром Гийена–Барре и его вариант — синдром Миллера–Фишера с краниальным полиневритом у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Синдром Миллера–Фишера представляет собой аутоиммунное заболевание, которое может проявиться через несколько дней или недель после вирусной инфекции верхних дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта [56]. Следовательно, неврологические осложнения COVID могут развиваться как параинфекционные аутоиммунно-опосредованные осложнения. Такие осложнения не являются специфичными для SARS-CoV-2, и в настоящее время известны лишь единичные подобные случаи у пациентов с COVID.

У пациентов с неврологическими проявлениями COVID показаны повышенные уровни интерлейкина-6 (IL-6) в сыворотке и СМЖ в сравнении с нормой [42]. Важно отметить, что при прямом сравнении между группами энцефалита и энцефалопатии не наблюдалось существенных различий. Таким образом, диагностическая ценность измерения цитокинов для разграничения воспалительных синдромов ЦНС и энцефалопатии не подтвердилась, и COVID-ассоциированная энцефалопатия, вероятно, имеет воспалительный патогенез. Хемокин MCP-1/CCL2 играет ключевую роль во многих расстройствах ЦНС, особенно связанных с воспалением [57], в том числе в воспалительном процессе, вызванном инфекцией SARS-CoV-2, у пациентов с неврологическими осложнениями [58].

Цереброваскулярное повреждение может быть результатом цитокинового шторма (избыточной секреции цитокинов, включая IL-1 β , IL-6, CXCL10 и TNF- α), повышенной активации Т-лимфоцитов, макрофагов и эндотелиоцитов, гиперактивации системы комплемента и коагуляционного каскада с последующим диссеминированным внутрисосудистым свёртыванием, тромбозом и полиорганной недостаточностью [30, 59]. Цитокин IL-6, регулирующий активность нейронов и глиальных клеток, может ингибировать обонятельную функцию путём активации апоптоза или влияния на передачу сигналов нейротрофином. Обонятельные расстройства коррелируют с повышенным уровнем IL-6, а улучшение обонятельной функции связано со снижением его уровня [60]. Однако D.E. Sanli и соавт. [61] сообщили о низких уровнях IL-6 в сыворотке у пациентов с COVID-ассоциированными обонятельными расстройствами в сравнении с нормосмическим контролем, поэтому роль IL-6 в патогенезе COVID-ассоциированного обонятельного расстройства остаётся неясной.

Активация микроглии, заметная при аутопсии умерших от COVID, указывает на реакцию врождённой иммунной системы головного мозга. При вскрытии пациентов с тяжёлой формой COVID обнаруживаются инвазивные Т-клетки с доминирующим активированным эффекторным фенотипом [62]. С другой стороны, рутинные показатели в СМЖ больных COVID с неврологическими симптомами или без них не выявили каких-либо общих признаков воспаления у большинства пациентов, за исключением признаков дисфункции гематоликторного барьера лёгкой и средней степени тяжести [42, 63].

Повреждение нейронов

M. Guasp и колл. [58] в течение 18 мес наблюдали госпитализированных пациентов с COVID-ассоциированными энцефалитом и энцефалопатией и обнаружили повышенные в сравнении со здоровым контролем уровни маркера нейроксонального повреждения белка NfL и синаптического маркера белка 14-3-3 в СМЖ, которые достоверно коррелировали с неврологическим статусом в течение 18 мес наблюдения: высокие уровни этих маркеров повреждения нейронов наблюдаются у пациентов с плохим клиническим исходом. Показана роль NfL как биомаркера тяжёлого течения COVID [64]. Хотя воспалительный процесс, вызванный инфекцией SARS-CoV-2, у пациентов с неврологическим поражением может включать в себя нарушение ГЭБ, уровни провоспалительных цитокинов у этих пациентов не предсказывают долгосрочный функциональный результат, т.е. долгосрочный функциональный прогноз более тесно связан с повреждением нейронов, чем с острым нейровоспалительным процессом.

Нарушение функции гематоэнцефалического барьера

Рутинные анализы СМЖ у пациентов с неврологическими проявлениями COVID, как правило, не показывают воспаления или показывают только слабое воспаление. D. Reinhold и соавт. [65] изучали воспалительную реакцию в парных образцах СМЖ и сыворотки пациентов с COVID путём анализа протеома и транскриптома различными методами (масс-спектрометрия, иммуноферментный анализ, полуколичественный анализ цитокинов, скрининг аутоантител и профилирование РНК). Показанием к выполнению люмбальной пункции послужили клинические симптомы энцефалопатии (головокружение, бред и головная боль). Контролем служили образцы пациентов с энцефалитом, вызванным вирусом простого герпеса, пациентов с рассеянным склерозом и болезнью Альцгеймера и лиц без неврологического диагноза из биобанка Charité. Протеомика показала слабые воспалительные изменения в СМЖ пациентов с COVID в сравнении с пациентами, инфицированными вирусом простого герпеса. Уровни IL-6, IL-16 и CXCL10 в СМЖ и сыворотке указывают на происхождение этих воспалительных белков вне ЦНС. Эти результаты

могут объяснить отсутствие признаков интратекального воспаления при рутинном тестировании СМЖ, несмотря на наличие неврологических симптомов. Однако без ответа остаётся вопрос, являются ли COVID-ассоциированные неврологические симптомы следствием системной инфекции SARS-CoV-2, в результате которой массивный выброс цитокинов, известный как цитокиновый шторм, достигает ЦНС путём пассивной диффузии через негерметичный ГЭБ, или настоящим интратекальным воспалительным ответом. Результаты исследования D. Reinhold и соавт. [65] указывают на умеренную, но отчётливую реакцию мозга на периферическое воспаление, а не на аутохтонный интратекальный противовирусный иммунный ответ. В частности, цитокиновые индексы не выявляют интратекальной продукции цитокинов. Белки, уровни которых повышены в СМЖ при COVID, имели в основном экстракратекальное происхождение, о чём свидетельствует нормальное соотношение СМЖ/сыворотка, что, по-видимому, отражает как выраженную системную воспалительную реакцию при COVID, так и высокую частоту незначительного нарушения гематоликворного барьера у пациентов с COVID. Некоторые из этих белков, такие как интегрин ICAM1 (intercellular cell adhesion molecule 1), ангиогенный белок LRG1 (leucine rich alpha-2-glycoprotein 1) и белки семейства SERPIN (saliva serine protease inhibitors), связанные с гемостазом, не продуцируются в ЦНС, но обнаружены в плазме пациентов с COVID, что также предполагает их диффузию в СМЖ из крови. Уровни програнулина значительно повышены в СМЖ у пациентов с лёгкими и тяжёлыми симптомами, а также с бессимптомным течением COVID в сравнении с неинфицированным контролем. Програнулин известен как маркер нейропротекции, поэтому повышение уровня програнулина означает, что мозг реактивно увеличивает свой нейропротекторный и противовоспалительный ресурс путём активации микроглии и нейронов. Высокие уровни програнулина в СМЖ и низкое соотношение цитокинов в СМЖ/сыворотке вместе указывают на то, что мозг защищается от воспалительного шторма, исходящего из крови. Учитывая, что инфекция SARS-CoV-2 в ЦНС встречается редко, полученные результаты интерпретированы как косвенные, системные эффекты в головном мозге, например, как диффузия медиаторов воспаления из периферического кровообращения в ЦНС через негерметичный ГЭБ или гипоксия и/или повреждение эндотелиальных клеток головного мозга [65].

Похожие результаты получены в исследовании R. Bernard-Valnet и соавт. [66]. Анализ парных образцов СМЖ и сыворотки пациентов с COVID позволил авторам установить взаимосвязь между периферическим воспалением, нейровоспалением и неврологическими осложнениями. РНК SARS-CoV-2 не обнаружена в СМЖ ни у одного из обследованных пациентов. Большинство авторов, занимающихся этим вопросом, также сообщают об отсутствии доказательств диссеминации вируса в головном мозге пациентов с COVID, тем самым исключая

эту причинно-следственную связь в большинстве случаев COVID-ассоциированного неврологического расстройства. Однако примерно у половины пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, в СМЖ обнаруживаются вирусспецифичные антитела. У некоторых пациентов с тяжёлым течением COVID наблюдался интратекальный синтез SARS-CoV-2-специфичных антител [66]. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, даже с тяжёлым течением заболевания не наблюдается активации медиаторов воспаления и признаков цитокинового шторма в СМЖ, тогда как их сыворотка является наиболее воспалительной во всех группах пациентов. У больных тяжёлой формой COVID (пациенты ОИТ), особенно у пациентов с энцефалопатией, обнаружена интратекальная продукция хемокина IL-8/CXCL8, ассоциированного с неврологическими осложнениями тяжёлой формы COVID [67, 68].

Уровни выявленных маркеров энцефалопатии IL-8/CXCL8 и VEGFA в СМЖ не коррелировали с уровнями в сыворотке, но коррелировали с уровнями HGF в сыворотке. HGF (hepatocyte growth factor) — это ростовой фактор, секретируемый в ответ на повреждение тканей. Его концентрация в сыворотке предложена в качестве прогностического биомаркера при тяжёлой инфекции SARS-CoV-2 [69]. В этом контексте повышение уровня HGF может быть отражением повреждения тканей, вызванного периферическими цитокинами. Повышенные уровни IL-8/CXCL8 и VEGFA также ассоциированы с повышенным соотношением альбуминов в СМЖ/сыворотке (признак проницаемости ГЭБ), что связывает эти медиаторы с дисфункцией нейроваскулярной единицы. В головном мозге IL-8/CXCL8 продуцируется астроцитами, микроглией и эндотелиоцитами, а VEGFA — астроцитами и эндотелиоцитами. Оба фактора способны нарушать функцию ГЭБ. Именно микрососудистые повреждения в головном мозге являются ключевым признаком тяжёлой формы COVID [70]. R. Bernard-Valnet и соавт. [66] полагают, что у пациентов с COVID-ассоциированной энцефалопатией повышена астроцитарная и микроглиальная реактивность, приводящая к нарушению ГЭБ за счёт уменьшения астроцитарных щелевых контактов. Полученные результаты, по мнению авторов, не указывают на активную репликацию SARS-CoV-2 в СМЖ и массивное воспаление в компартменте СМЖ, но подчёркивают специфическое нарушение нейроваскулярной единицы, связанное с интратекальной продукцией IL-8/CXCL8 [66].

Энцефалопатии, связанные с COVID, имеют ряд общих черт с другими энцефалопатиями, связанными с системным синдромом, такими как сепсис-ассоциированные энцефалопатии и делирий, развивающийся в ОИТ. Интересно, что у этих пациентов также имеется дисфункция ГЭБ. Считается, что дисфункция ГЭБ при сепсис-ассоциированной энцефалопатии вызвана периферическим воспалением, а факторами, провоцирующими делирий, связанный с интенсивной терапией, являются системные метаболические изменения (гипогликемия

и метаболический ацидоз) и гипоксия. В частности, гипоксия оказывает сильное разрушающее воздействие на нейроваскулярную единицу. Тяжёлая SARS-CoV-2-ассоциированная пневмония может привести к системной гипоксии и гиперкапнии, периферической вазодилатации и анаэробному метаболизму с накоплением токсинов и последующим отёком головного мозга [30, 46]. Гипоксия индуцирует продукцию IL-8/CXCL8, CCL2 и VEGFA и других воспалительных цитокинов, что согласуется с данными о пациентах с COVID-ассоциированными энцефалопатиями. Гипоксия присутствовала у всех пациентов, классифицированных как тяжёлые, 69% которых нуждались в искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) [66]. Таким образом, энцефалопатии у пациентов с тяжёлой формой SARS-CoV-2 не связаны ни с генерализованной вирусной инфекцией головного мозга, ни с просачиванием цитокинового шторма из периферии в ЦНС. Тем не менее выявлена сильная связь между энцефалопатиями и нарушением ГЭБ и идентифицирован механизм, с помощью которого активация клеток нейроваскулярных единиц приводит к нарушению барьера в результате периферического воспаления и/или гипоксии. Тот факт, что COVID-ассоциированные энцефалит/энцефалопатии отвечают на кортикостероиды [71, 72], подтверждает эту гипотезу.

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ

Растущее число исследований документирует широкий спектр неврологических проявлений COVID. Преобладающим предметом обсуждения остаются расстройства ЦНС, такие как энцефалопатия и ишемический инсульт. Часто упоминаются нейропатии черепных нервов, такие как дисфункция обонятельного и вкусового нерва. Коронавирус SARS-CoV-2 может вызывать длительную нетрудоспособность с неврологическими проявлениями, возникшими даже после лёгких инфекций. Сообщения о периферической нейропатии касаются синдрома Гийена–Барре, множественного мононеврита, плечевого плексита, нейропатии и ортостатической непереносимости. Различные длительные симптомы COVID совпадают с симптомами полинейропатии тонких волокон [73, 74].

Инфекция SARS-CoV-2 может вызывать постинфекционную воспалительную нейропатию. Пациенты в ОИТ особенно склонны к развитию нейропатии из-за сепсиса и синдрома системного воспаления. Длительная ИВЛ и прот-терапия повышают риск развития нейропатий заземления [75]. Литература по периферическим нейропатиям у пациентов с COVID остаётся скудной. Е.А. Liu и соавт. [76] описали серию случаев периферических нейропатий у пациентов с COVID и локальной слабостью после длительного курса ИВЛ (>21 дня). Средний возраст таких пациентов составил 60 лет, и большинство пациентов (75%) были мужчинами. Большинство выявленных периферических нейропатий (87,5%) локализованы

в нижних конечностях и были преимущественно односторонними (75%).

Случай 1. Правосторонняя бедренная нейропатия

Семидесятирёхлетний мужчина с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа находился на ИВЛ из-за COVID-ассоциированной пневмонии в течение 23 дней без использования прот-терапии. После экстубации больной жаловался на слабость в правой ноге с сопутствующим жжением и покалыванием. Физикальное обследование выявило слабость при сгибании правого бедра и разгибании в колене. Наблюдалось нарушение чувствительности в области правого дерматомы L2–L3. Коленные и ахилловы рефлексы снижены с двух сторон. Результаты лабораторных тестов на коагулопатию отрицательные. Электромиография показала фибрилляции и положительные острые волны (positive sharp waves, PSW) в правой прямой мышце бедра, латеральной широкой мышце бедра, медиальной широкой мышце бедра и подвздошно-поясничных мышцах; в мышцах, иннервируемых бедренным нервом, не было замечено возбуждение двигательных единиц. У пациента диагностирована правосторонняя бедренная нейропатия.

Случай 2. Двусторонняя седалищная нейропатия

Сорокашестилетний мужчина с патологическим ожирением в анамнезе находился на ИВЛ по поводу COVID-ассоциированной пневмонии в течение 59 дней без использования прот-позиции. При осмотре отмечены двустороннее сгибание коленного сустава и слабость тыльного сгибания голеностопного сустава, нарушение чувствительности к лёгким прикосновениям в перчатках и чулках, а также нарушение проприоцепции нижних конечностей с обеих сторон. Исследования нервной проводимости показали отсутствие потенциалов действия левого икроножного и билатерального поверхностного малоберцового сенсорного нерва, отсутствие билатеральной малоберцовой моторной реакции, отсутствие моторной реакции левой большеберцовой мышцы и уменьшение амплитуды электрического вызванного ответа (compound muscle action potential, СМАР) правой большеберцовой мышцы. Электромиография показала фибрилляции, PSW и полифазные потенциалы в двусторонней передней большеберцовой мышце, длинной малоберцовой мышце, медиальной головке и латеральной головке икроножной мышцы, длинной головке и короткой головке двуглавой мышцы бедра. Имелась двусторонняя дистальная реиннервация со сниженным рекрутированием мышечных волокон, за исключением левой передней большеберцовой мышцы. Миопатических проявлений не наблюдалось. У больного диагностирована двусторонняя ишиатическая нейропатия.

Случай 3. Двусторонняя седалищная нейропатия

Сорокалетний мужчина с патологическим ожирением, гиперлипидемией и сахарным диабетом 2-го типа в анамнезе находился на ИВЛ по поводу COVID-ассоциированной пневмонии в течение 60 дней с терапией лежания. При осмотре были отмечены двустороннее сгибание коленного сустава и слабость тыльного сгибания голеностопного сустава, а также нарушение чувствительности в чулках. Электромиография показала фибрилляции и PSW в передних большеберцовых и длинных малоберцовых мышцах, медиальной головке икроножной мышцы, длинном разгибателе пальцев и двуглавой мышце бедра. Активации двигательных единиц в мышцах, иннервируемых седалищным нервом, не наблюдалось. Миопатических проявлений не наблюдалось. Пациенту поставлен вероятный диагноз двусторонней седалищной нейропатии с оговоркой, что нельзя полностью исключить двустороннюю крестцовую плексопатию.

Случай 4. Правая поясничная плексопатия

Семидесятилетняя женщина с артериальной гипертензией и гиперлипидемией в анамнезе находилась на ИВЛ по поводу COVID-ассоциированной пневмонии в течение 44 дней с использованием протерапии. У пациентки обнаружено патологическое сгибание/разгибание суставов правой ноги. Визуализация брюшной полости/таза не выявила забрюшинного кровоизлияния или образования. Исследования нервной проводимости показали отсутствие правой икроножной сенсорной реакции и снижение амплитуды СМАР правой малоберцовой и большеберцовой двигательной реакции. Электромиография показала фибрилляции, PSW и полифазные волны в правой передней большеберцовой мышце, длинной малоберцовой мышце, латеральной широкой мышце бедра, прямой мышце бедра, двуглавой мышце бедра и короткой головке двуглавой мышцы бедра. Поясничные параспинальные мышцы были нормальными, в то время как рекрутирование мышц, иннервируемых поясничным сплетением, снижено. Диагноз: «Правосторонняя поясничная плексопатия».

Случай 5. Левая неполная лучевая нейропатия дистальнее иннервации трицепса

Шестидесятишестилетняя женщина с ожирением и тревожностью в анамнезе находилась на ИВЛ по поводу COVID-ассоциированной пневмонии в течение 29 дней с использованием протерапии. При осмотре выявлена слабость в левом запястье и разгибании пальцев. Исследование нервной проводимости показало отсутствие левого лучевого сенсорного ответа со сниженным СМАР в области предплечья, локтя и ниже спиральных бороздок. Потенциалы действия чувствительных нервов и СМАР срединного и локтевого нервов нормальные. Электромиография выявила фибрилляции и PSW в левом длинном

лучевом разгибателе запястья, локтевом разгибателе запястья, общем разгибателе пальцев и собственном разгибателе указательного пальца. Имелись признаки неполной левой лучевой нейропатии дистальнее иннервации трёхглавой мышцы с реиннервацией плечелучевой мышцы, длинного лучевого разгибателя запястья и общего разгибателя пальцев.

Случай 6. Левая малоберцовая нейропатия в головке малоберцовой мышцы

Семидесятичетырёхлетний мужчина с COVID-ассоциированной пневмонией находился на ИВЛ в течение 43 дней без протерапии. При осмотре отмечалась слабость тыльного сгибания левой голени. Исследования нервной проводимости показали отсутствие билатеральных икроножных сенсорных реакций и снижение СМАР короткого разгибателя малоберцовой мышцы и передней большеберцовой мышцы над головкой малоберцовой мышцы. Наблюдалось также снижение амплитуды и замедление двусторонних большеберцовых двигательных реакций. Электромиография показала фибрилляции в левой передней большеберцовой мышце с уменьшенным рекрутированием мышечных волокон в передней большеберцовой мышце и длинной малоберцовой мышце. Миопатических проявлений не наблюдалось. Диагностирована левая малоберцовая нейропатия головки малоберцовой мышцы, наложенная на генерализованную периферическую полинейропатию нижних конечностей.

Случай 7. Правосторонняя неполная малоберцовая нейропатия в головке малоберцовой мышцы

Шестидесятичетырёхлетний мужчина с артериальной гипертензией, гиперлипидемией, сахарным диабетом 2-го типа и астмой в анамнезе находился на ИВЛ в течение 23 дней по поводу COVID-ассоциированной пневмонии. Использовалась протерапия. У пациента была обнаружена слабость тыльного сгибания правого голеностопного сустава. Электромиография показала фибрилляции и PSW в правой передней большеберцовой мышце со сниженным рекрутированием мышечных волокон в правой передней большеберцовой и длинной малоберцовой мышце. У пациента диагностирована неполная правосторонняя нейропатия малоберцовой мышцы в головке малоберцовой мышцы.

Случай 8. Правосторонняя неполная малоберцовая нейропатия в головке малоберцовой мышцы

Сорокавосемилетний мужчина с артериальной гипертензией, диабетом и астмой в анамнезе находился на ИВЛ в течение 63 дней из-за COVID-ассоциированной пневмонии без использования протерапии. У пациента развилась слабость тыльного сгибания правого

голеностопного сустава. Электромиография показала фибрилляции и PSW в правых передней большеберцовой и длинной малоберцовой мышце. Диагностирована неполная правая общая малоберцовая нейропатия в головке малоберцовой мышцы.

Пост-COVID-синдром может быть вызван аутоиммунной активацией. Известно, что после острых инфекций возникают аутоиммунные реакции против собственных антигенов из-за нарушения регуляторной функции Т-клеток или стимуляции высокими уровнями цитокинов. Аутореактивные лимфоциты могут активироваться, если антигены патогенного происхождения имитируют собственные антигены человека, что приводит к молекулярной мимикрии. В настоящее время уже имеются доказательства образования аутоантител у пациентов с COVID во время острой фазы заболевания. Чтобы выяснить, сохраняются ли такие аутоантитела и вызывают ли они долгосрочные симптомы, исследовали сыворотку пациентов, у которых после выздоровления наблюдались либо не наблюдались пост-COVID симптомы. Оказалось, что все пациенты имели аутоантитела против рецепторов GPCR (G-protein coupled receptor). Аутоантитела против GPCR нарушают баланс нейрональных и сосудистых процессов [53].

Известно, что сахарный диабет, гипертония, ожирение и гиперлипидемия вызывают нейропатию посредством различных механизмов. Воспаление, окислительный стресс и ишемия могут спровоцировать повреждение нервов. Учитывая многочисленные сопутствующие заболевания в анамнезе и преклонный возраст, это может объяснить повышенную предрасположенность пациентов к развитию повреждений периферических нервов, причём наличие этих сопутствующих заболеваний связано с большей степенью тяжести COVID и, следовательно, большей вероятностью длительной ИВЛ в ОИТ [77, 78]. Это наиболее очевидно у пациента с правосторонней бедренной нейропатией (случай 1 в серии, описанной Е.А. Liu и соавт. [76]). Боль в передней части бедра, нарушения чувствительности вдоль дерматомов L2–L3, а также слабость при сгибании правого бедра и разгибании колена являются типичными признаками и симптомами, наблюдаемыми при диабетической амиотрофии или диабетической пояснично-крестцовой радикулоплексической нейропатии. Тем не менее трудно однозначно отнести это проявление к диабетической пояснично-крестцовой радикулоплексусной нейропатии. Хотя у пациента действительно был плохо контролируемый диабет со значительно повышенным уровнем гликогемоглобина, риск развития диабетической радикулоплексической нейропатии не имеет отношения к продолжительности или тяжести гликемической дисрегуляции. В поражённой конечности не было заметной атрофии, что является ещё одним характерным признаком у пациентов с диабетической радикулоплексической нейропатией. Несмотря на то, что поражение проксимальных отделов конечности часто преобладает на ранних стадиях, на более поздних стадиях заболевания всё равно будет

наблюдаться слабость в дистальных отделах с отвисанием стопы [76].

У 25–45% пациентов, поступивших в ОИТ, диагностируется полинейропатия или миопатия критических состояний. Многие из этих пациентов испытывают синдром системного воспаления, который предположительно способствует развитию этой полинейропатии. Хотя полинейропатия критических состояний (аксональная сенсорная и моторная полинейропатия) описана у пациентов с тяжёлым COVID, пока не известно, вызвана ли она такими же причинами [73, 79].

Риск развития компрессионной нейропатии увеличивается при длительной иммобилизации, общей анестезии, применении миорелаксантов и неправильном положении пациента. Неправильное позиционирование пациента считается фактором, влияющим на повреждение нервов. Обычно малоберцовая нейропатия возникает из-за прямого сжатия головки малоберцовой мышцы или забрюшинной или внутримышечной гематомы. Пациенты с COVID, поступившие в ОИТ, особенно подвержены образованию гематом из-за продолжающейся коагулопатии, антикоагулянтной терапии или необходимости интервенционного доступа через бедренные сосуды. Ущемление седалищного нерва может развиваться из-за сжатия между твёрдой поверхностью и седалищным бугром в полулатеральном положении [76].

Поворот в прон-позицию используется для улучшения оксигенации у пациентов с тяжёлым течением COVID, которым требуется интенсивная терапия. Значительное большинство (83%) пациентов, у которых выявлена очаговая нейропатия, в исследовании G.R. Malik и соавт. [80] имели во время болезни по меньшей мере один сеанс лежания на животе. L.G. Chang и соавт. [81] представили пациентов с односторонним дорсифлекссионным сгибанием голеностопного сустава, которые получали ИВЛ в прон-позиции. L. Brugliera и соавт. [75] описали различные повреждения периферических нервов у пациентов после длительной ИВЛ в прон-позиции. У некоторых пациентов, наблюдались нейропатии (например, седалищные нейропатии и поясничные плексопатии), которые трудно объяснить только положением на животе или длительной иммобилизацией. Вероятно, постулировать прон-позицию как единственную причину периферических нейропатий, связанных с COVID, преждевременно.

У многих пациентов после выздоровления от COVID остаются такие симптомы, как необъяснимая утомляемость/непереносимость физической нагрузки и нарушения чувствительности. Косвенные доказательства связывают длинный COVID с возникновением полинейропатии, поражающей аксоны сенсорных/вегетативных тонких волокон. A.L. Oaklander и соавт. [74] проанализировали стандартизированные симптомы, результаты объективных нейродиагностических тестов и исходы у пациентов с длинным COVID (средний возраст 43 года, 69% женщин) без предшествующей истории нейропатии.

У 59% пациентов результаты не менее одного теста подтверждали нейропатию. Обследование включало в себя биопсию кожи (63% положительных результатов), электродиагностические тесты (17% положительных результатов) и тесты вегетативной функции (50% положительных результатов). У одного пациента диагностирована аксональная нейропатия, у другого — многоочаговая демиелинизирующая нейропатия через 3 нед после излечения от лёгкой формы COVID, и у десяти — нейропатия тонких волокон. Продольное улучшение составило 52%, хотя ни у одного из них не было полного разрешения. Среди обследованных пациентов с длинным COVID наиболее часто встречалась инвалидизирующая нейропатия тонких волокон после лёгкой формы SARS-CoV-2, которая началась в течение месяца от начала COVID. Распространённым механизмом являлась иммунная дисрегуляция, вызванная инфекцией.

Нейропатия критического состояния, которая развивается у 10% интубированных пациентов с COVID, связана с различными длительно действующими повреждающими факторами, включая сильное воспаление и компрессию нервов [82]. A.L. Oaklander и соавт. [74] провели скрининг пациентов с недавно диагностированной нейропатией на все распространённые установленные причины дистальных сенсорных нейропатий, включая рутинное определение антинуклеарных антител, скорость оседания эритроцитов и компонентов комплемента C3 и C4 — наиболее информативных маркеров нарушения иммунитета при идиопатической полинейропатии тонких волокон. Интерпретация сложна, так как ранний подъём уровней биомаркеров может быть неспецифически связан с острым COVID, а месяцы спустя воспаление и маркеры могут исчезнуть, демонстрируя остаточную аксонопатию в качестве непосредственной причины симптомов. Регенерация может занять до 2 лет или быть неполной.

Нейропатия тонких волокон является наиболее распространённой у пациентов с длительным течением COVID. Поражаются преимущественно вегетативные волокна, хотя у большинства пациентов с тяжёлой или далеко зашедшей полинейропатией развивается поражение крупных и мелких волокон. Мелкие волокна непропорционально уязвимы, поскольку недостаток миелина подвергает их воздействию стрессоров окружающей среды, включая иммунные реакции, в то время как неспособность использовать сальтаторную проводимость увеличивает метаболические потребности, а дефицит цитоплазмы ограничивает регенерацию аксонов. Однако аксоны тонких волокон растут на протяжении всей жизни, реиннервируя постоянно делящиеся ткани, такие как кожа, и помогая восстанавливать повреждения. Когда токсичность условий уменьшается, удлинение и прорастание аксонов ускоряются, чтобы увеличить реиннервацию достаточного количества клеток-мишеней для устранения симптомов. У большинства пациентов, получавших внутривенный иммуноглобулин (основной метод лечения воспалительной

нейропатии с доказанной эффективностью при дизиммунной полинейропатии тонких волокон), наблюдалось улучшение. Лечение только кортикостероидами тоже помогает, но может быть прекращено из-за побочных эффектов. Спонтанное выздоровление также возможно [74].

Гипотеза о том, что некоторые симптомы длинного COVID отражают патологию тонких волокон, подтверждается потерей тонких волокон роговицы (с применением конфокальной микроскопии *in vivo*) у пациентов с длинным COVID [83]. Как и при других неврологических осложнениях COVID, появляется восприимчивость к медиаторам воспаления. Вскрытие пациентов, умерших от COVID, выявило неврит с периваскулярными инфильтратами макрофагов, но без вирусных антигенов, что свидетельствует о воспалительных реакциях, а не о прямой инфекции. Однако 1/4 ганглиев дорсальных корешков нейронов спинного мозга человека экспрессируют мРНК клеточных рецепторов, связывающихся с SARS-CoV-2, и содержат белок ACE2, следовательно, к ним может прикрепляться вирусный S-белок, способствуя образованию антител, которые могут таргетировать соседние нейральные эпитопы. Отсроченное начало, длительное постинфекционное течение и выраженный ответ на иммунотерапию предполагают дизиммунные механизмы периферической нейропатии [74].

С появлением программ реабилитации после COVID необходимо разработать основанные на фактических данных руководящие принципы реабилитации, нацеленные на повреждение периферических нервов как ещё одно неврологическое проявление COVID.

НЕЙРОКОГНИТИВНЫЕ СИНДРОМЫ И ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С COVID

Пандемия COVID привела к увеличению частоты нейрокогнитивных и психических расстройств, таких как тревожность, депрессия и бессонница [84]. Как показал метаанализ N. Racine и соавт. [85], пациенты с COVID-ассоциированным острым ишемическим инсультом (COVID/ОИИ) предрасположены к тревожности и депрессии. Частота психотических расстройств при COVID оценивается примерно в 1%, увеличиваясь до 3% у пациентов с госпитализацией в ОИТ и до 7% у пациентов с делирием [2]. Генез психотических симптомов при COVID, вероятно, является многофакторным и связан с физиологическим и психологическим стрессом [86]. В патогенезе постинсультной депрессии при ОИИ участвует усиленное воспаление. T. Wijeratne и соавт. [87] постулировали, что при COVID изменения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе могут усиливать дисбаланс между симпатической и парасимпатической активностью, при этом следует ожидать, что лица с перенесённым ОИИ или без него и высоким сердечно-сосудистым риском продемонстрируют гипериммунный ответ, связанный

с длительным пост-острым COVID [87]. Длинный COVID характеризуется распространёнными симптомами, среди которых утомляемость, боль в суставах, боль в груди, одышка, кашель, бессонница, лихорадка, изменения вкуса и обоняния, головные боли, миалгия и слабость, нейрокогнитивные трудности и депрессия [88]. Риск депрессии коррелирует со степенью тяжести течения COVID [89]. Есть сообщения о лёгких и тяжёлых когнитивных нарушениях после выздоровления от COVID [90, 91] и высокой частоте делирия в сочетании с нарушением когнитивных функций у пациентов с тяжёлой инфекцией SARS-CoV-2 [92].

У 80% пациентов, перенёсших COVID и нуждающихся в стационарной реабилитации в связи с нарушением подвижности и/или жизнедеятельности, выявляют когнитивный дефицит различной степени тяжести. Деменция, наблюдаемая у выживших после инфекции SARS-CoV-2, в основном затрагивает исполнительные функции, память, внимание и зрительно-пространственные функции с относительно сохранённой ориентацией и речью [90]. Как известно, делирий является фактором риска последующего развития нейрокогнитивных нарушений и деменции и может спровоцировать необратимое снижение когнитивных функций у людей с лёгкими когнитивными нарушениями. Это означает, что в ближайшие годы возможен резкий рост заболеваемости деменцией в результате пандемии COVID [51].

М. Taquet и соавт. [2] сравнили риск развития деменции в трёх когортах пациентов, включая пациентов, выживших после COVID, и пациентов с другими респираторными инфекциями в период времени 1–180 дней от начала заболевания. Показано, что частота впервые возникшей деменции у относительно молодых пациентов (средний возраст 46 лет) с диагнозом COVID составила в конце наблюдения 0,67% (в группе с госпитализацией в ОИТ — 1,74%), у пациентов с другими респираторными инфекциями — 0,37%. Результаты исследования М. Taquet и соавт. [2] свидетельствуют об особенной подверженности молодых людей с метаболическими расстройствами риску развития деменции после COVID. Эти результаты аналогичны полученным в 110 медицинских учреждениях США при обследовании 10 403 взрослых пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией и соответствующих по возрасту, полу и расово-этнической принадлежности пациентов с пневмонией без инфекции SARS-CoV-2. Риск деменции *de novo* более чем через 30 дней после госпитализации без предшествующей истории деменции определён с использованием логистического регрессионного анализа для коррекции потенциальных искажающих факторов. Среди пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией деменция развилась впервые у 312 пациентов (3%) в течение в среднем 182 дней. В анализ включены только пациенты с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией, которые минимум 4 раза обращались за медицинской помощью за предшествующие 2 года (чтобы убедиться, что у них

не было недиагностированной деменции до госпитализации). Контрольную группу составили пациенты, поступившие в стационар с пневмонией без инфекции SARS-CoV-2, с такими же демографическими данными и датами госпитализации, как в основной группе. У пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 впервые возникшая деменция развивается чаще, чем у пациентов с пневмонией без инфекции SARS-CoV-2 (3 против 2,5%; $p=0,04$). В многофакторном анализе (с учётом поправки на возраст, пол, расово-этническую принадлежность, артериальную гипертензию, сахарный диабет, гиперлипидемию, никотиновую или алкогольную зависимость, мерцательную аритмию, перенесённый инсульт, застойную сердечную недостаточность, психические расстройства, связанные с употреблением наркотиков, депрессию, энцефалопатию, рассеянный склероз, делирий, расстройства личности и поведения) риск впервые развившейся деменции оказался значительно выше у пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией в сравнении с пациентами, у которых пневмония не была связана с инфекцией SARS-CoV-2 ($p=0,003$). Ассоциация осталась значимой после дальнейшей поправки на развитие инсульта, септического шока и ИВЛ во время госпитализации. Наиболее заметная разница в частоте впервые возникшей деменции наблюдалась у пациентов старше 70 лет ($OR=49$). Удивительно, но среди пациентов с такими сердечно-сосудистыми факторами риска в анамнезе, как курение, употребление алкоголя, инсульт, мерцательная аритмия, застойная сердечная недостаточность, деменция чаще встречалась в контрольной группе [93].

Наиболее вероятные нейробиологические пути развития депрессии в ответ на COVID действуют через воспалительную реакцию или в результате цереброваскулярного повреждения, вторичного по отношению к системной эндотелиопатии или гипоксическому повреждению головного мозга. В ходе проспективного когортного исследования М. G. Mazza и соавт. [94] оценивали психопатологический и когнитивный статус 226 выживших после пневмонии COVID. Через 3 мес после выписки из больницы у 36% пациентов оставались симптомы в клиническом диапазоне по меньшей мере по одному психопатологическому параметру. Наблюдалась стойкая депрессивная симптоматика, в то время как посттравматическое стрессовое расстройство, тревога и бессонница уменьшились в течение периода наблюдения. Независимо от клинической соматической тяжести, исполнительные функции и психомоторная координация были нарушены у 50 и 57% выборки соответственно. Исходный индекс системного иммунного воспаления, который отражает иммунный ответ и системное воспаление на основе количества периферических лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, коррелирует с самооценкой депрессивной симптоматики и когнитивных нарушений. Авторы предполагают, что COVID может привести к длительному системному воспалению, которое предрасполагает пациентов к стойкой депрессии и связанной с ней нейрокогнитивной дисфункции.

Исследования по нейровизуализации в тяжёлых случаях COVID всегда обнаруживают структурные поражения головного мозга, особенно белого вещества [95]. Возможно, структурное повреждение предрасполагает к «сосудистой депрессии». Гипотеза сосудистой депрессии постулирует, что цереброваскулярное повреждение или сосудистая недостаточность приводит к нарушению функционирования головного мозга, особенно лобно-стриарных цепей. Кроме того, во время предыдущих эпидемий коронавируса было отмечено, что случаи острых аффективных расстройств возникали на фоне системной терапии кортикостероидами (например, дексаметазоном, преднизолоном), которые обычно назначаются госпитализированным пациентам с COVID. Известно, что кортикостероиды вызывают целый спектр психоневрологических побочных эффектов, включая острую манию и депрессию, которые возникают примерно в 6% случаев [51].

Механизмы развития острых психоневрологических осложнений COVID

Многие пациенты с COVID испытывают острые или долгосрочные психоневрологические осложнения. Воспалительный ответ на SARS-CoV-2, вероятно, ответственен за делирий и другие распространённые острые психоневрологические проявления. COVID/OIИ и COVID-ассоциированное внутричерепное кровоотечение (COVID/ВЧК), вызванные сосудистыми аномалиями, особенно способствуют развитию долгосрочных психоневрологических последствий [51]. Неврологические и психоневрологические осложнения COVID в большинстве своём неспецифичны и включают утомляемость, миалгию, депрессию, тревожность и головную боль, энцефалит и психоз [86, 96]. Делирий в острой фазе COVID является наиболее частым психоневрологическим проявлением, вторичным по отношению к воспалительной реакции на репликацию SARS-CoV-2. Нейротропная гипотеза не подтверждена достаточно надёжно в клинических и патологоанатомических исследованиях, и были выдвинуты другие, более детальные нейробиологические гипотезы, объясняющие высокую частоту долгосрочных психоневрологических осложнений COVID иммунным ответом на коронавирус [97]. У пациентов с COVID наблюдаются острое гипоксическое повреждение головного мозга и мозжечка, потеря нейронов коры головного мозга, гиппокампа и мозжечкового слоя клеток Пуркинье с очагами периваскулярных лимфоцитов и очаговым лептоменингеальным воспалением [98]. Отмечались также подкорковые микро- и макроморрагии, корково-подкорковые отёчные изменения, напоминающие синдром задней обратимой энцефалопатии, и неспецифические глубокие изменения белого вещества [99]. N. Kanberg и соавт. [100] обнаружили нейрхимические признаки повреждения нейронов и активации глии у пациентов с COVID средней и тяжёлой степени. Плазменные уровни биомаркеров повреждения ЦНС — NfL (neurofilament light chain protein, маркер

внутриаксонального повреждения нейронов) и GFAP (glial fibrillary acidic protein, маркер активации/повреждения астроцитов) — повышаются у пациентов с тяжёлой инфекцией SARS-CoV-2 [100]. Нейровоспалительные изменения подтверждают роль воспаления. Показано, что в основе когнитивных нарушений, подобных деменции, у носителей аллеля риска болезни Альцгеймера (*APOE ε4/ε4*), больных COVID, лежит сниженная экспрессия генов противовирусной защиты (*LY6E*, *IFITM2*, *IFITM3* и *IFNAR1*), которая придаёт сходство COVID-ассоциированной деменции с болезнью Альцгеймера [101]. Уровни воспалительных цитокинов (IFN-β и IFN-λ1) оставались повышенными до 8 мес после заражения SARS-CoV-2 [102]. Системные цитокины и другие медиаторы воспаления проникают в головной мозг через дефекты ГЭБ в околожелудочковых тканях и инициируют воспаление посредством активации микроглии и инвазии Т-клеток. Кроме того, они взаимодействуют непосредственно с эндотелием головного мозга и периваскулярными макрофагами [93]. Это может привести к длительному повреждению нейронов и последующим когнитивным нарушениям [51].

Результаты нейровизуализации у больных COVID гетерогенны, поражения серого вещества чаще всего возникают в височной и прецентральной извилинах и двустороннем таламусе, тогда как поражения белого вещества чаще всего встречаются в корково-спинномозговом тракте и мозолистом теле [95]. Изменения межнейронных связей в таламокортикальной области могут нарушать регуляцию возбуждения и сознания и, следовательно, быть ответственными за наблюдаемые симптомы, такие как ажитация, дезориентация, спутанность сознания и потеря сознания [103]. Повреждение мозолистого тела нарушает межполушарную коммуникацию, потенциально вызывая нейрокогнитивный дефицит [95].

Делирий — это синдром, определяемый как острое нарушение когнитивных функций (внимание, память, восприятие), степень тяжести которого имеет тенденцию колебаться в течение нескольких дней или часов. Согласно обновлённой номенклатуре, предложено использовать для таких пациентов термин «делирий», оставляя термин «острая энцефалопатия» для клинических синдромов, которые включают в себя быстро развивающиеся патобиологические процессы в головном мозге с дополнительными неврологическими признаками или симптомами [104].

Инфекция и вызванное ею системное воспаление могут привести к делирию у предрасположенных лиц, возможно, через индуцированный цитокинами дефицит холинергических нейротрансмиттеров. Делирий является наиболее частым психоневрологическим проявлением у пациентов с COVID-ассоциированным острым респираторным дистресс-синдромом (до половины всех случаев). Многоцентровое когортное исследование 2088 пациентов в возрасте 18 лет и старше с тяжёлым COVID, госпитализированных в 69 ОИТ в 14 странах, установило, что ИВЛ, инфузии бензодиазепинов, опиоидов,

вазопрессоров и нейролептиков повышают риск делирия (все $p \leq 0,04$), тогда как визиты членов семьи значимо ассоциированы с низким риском делирия ($p < 0,0001$). Важный вывод: отсутствие посещения родственников определено как фактор риска делирия. Эти данные дают возможность уменьшить острую мозговую дисфункцию у пациентов с COVID [105].

Хотя более высокая распространённость делирия отмечена у пациентов с COVID в ОИТ, особенно среди пожилых людей и лиц с деменцией, делирий при COVID развивался и у молодых пациентов без типичных факторов риска. Цитокиновый шторм, ответственный за полиорганную патологию при тяжёлом течении COVID, может привести к таким осложнениям со стороны ЦНС, как делирий [51].

Энцефалит определяется как воспаление паренхимы головного мозга, которое чаще всего возникает в ответ на патогены, системное воспаление или аутоиммунные антитела. Энцефалит, а также связанный с ним воспалительный синдром острого диссеминированного энцефаломиелита, описан у пациентов с COVID [106]. Для возникновения церебрального воспаления в ЦНС должны попасть патогены и/или медиаторы воспаления, например, через нарушения в ГЭБ. Хотя теоретически это нарушение может также привести к миграции вируса в паренхиму головного мозга (как, например, при энцефалите простого герпеса), относительно коронавируса это ещё не доказано [50]. Нейропатологические признаки COVID-ассоциированного энцефалита отличаются от других вирусных энцефалитов, так как были выявлены широкораспространённые микроинфаркты и геморрагические поражения белого вещества, но отсутствуют микроглиальные узелки и периваскулярное воспаление, что предполагает сосудистое происхождение с вторичной потерей миелина при воспалении ЦНС [107]. Однако есть данные о присутствии антител против SARS-CoV-2, а также антинейрональных и антиглиальных аутоантител в СМЖ пациентов с COVID-ассоциированными неврологическими симптомами. Молекулярная мимикрия между вирусными белками и нейрональными аутоантигенами и отсроченная стимуляция поствирусного аутоиммунитета является потенциальным механизмом развития неврологических расстройств. Высокоаффинные нейтрализующие антитела против SARS-CoV-2 перекрёстно реагируют с собственными антигенами ЦНС. Поствирусный гуморальный аутоиммунитет — это новая концепция, основанная на том, что разрушение тканей может привести к высвобождению «неоантигенов» мозга, а вирусный материал может подавать костимулирующие сигналы клеткам, продуцирующим антитела, что приводит к индукции антител даже без молекулярного взаимодействия. Некоторые вирусные инфекции, обусловленные такими вирусами, как вирус Эпштейна–Барр (EBV), вирус герпеса человека 6-го типа (HHV-6), энтеровирусы, аденовирусы, вирус гепатита С и вирус иммунодефицита человека, могут привести к вторичному аутоиммунному

энцефалиту, и SARS-CoV-2, по-видимому, не является исключением из этого общего принципа [26].

Эндотелиопатия (разрушение эндотелиальных клеток, ответственных за поддержание целостности сосудистой стенки) при COVID идентифицирована как фактор развития тромботических осложнений, включая инсульт. SARS-CoV-2 инфильтрирует эндотелиальные клетки церебральной сосудистой сети, активируя макрофаги, нейтрофилы, комплемент и продукцию тромбина и способствуя образованию микротромбов [40]. Посмертные исследования головного мозга умерших от COVID демонстрируют острое гипоксически-ишемическое повреждение в результате микро- и макроинфарктов, а также кровоизлияние и воспаление от лёгкой до средней степени [108], хотя корреляция между гистопатологическими данными и наличием РНК SARS-CoV-2 в мозге отсутствует [70]. Пациенты с тяжёлой формой COVID подвержены риску гипоксически-ишемического поражения головного мозга из-за прямого воздействия вируса на лёгочную ткань, воспалительного сепсиса и ятрогенных факторов, таких как интубация [109]. Снижение кровотока, вызванное снижением тонуса периферических сосудов и уменьшением сердечного выброса, изменяет мозговое кровообращение. Нарушение микроциркуляции головного мозга приводит к отслоению перicytот от базальной пластинки и повышению проницаемости ГЭБ [110]. Церебральные микрокровоизлияния, описанные у пациентов с тяжёлой формой COVID [111], могут возникать вторично по отношению к индуцированной гипоксией церебральной вазодилатации и высвобождению цитокинов, активных форм кислорода и фактора роста сосудистого эндотелия (vascular endothelial growth factor, VEGF), поскольку аналогичная картина наблюдались у лиц с дыхательной недостаточностью, не связанной с COVID, и другими критическими состояниями [51].

Гипоксическая энцефалопатия обнаружена у умерших пациентов с COVID [112]. В этих случаях острый респираторный дистресс-синдром может действовать синергетически с внутричерепной гипертензией, делая мозг уязвимым как для накопления бета-амилоида, так и для цитокин-опосредованного повреждения гиппокампа. Гипервоспалительные системные реакции могут дополнительно способствовать неврологическим симптомам и редким, но тяжёлым неврологическим осложнениям. Этот системный иммунный ответ может, в конечном итоге, привести к фатальной энцефалопатии или хронической демиелинизации ЦНС, связанной с долгосрочными последствиями, в зависимости от факторов риска, которые могут влиять на тяжесть заболевания. Т-хелперы типа 1, продуцирующие гамма-интерферон (IFN- γ) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор при нейровоспалении ЦНС, обнаружены в крови пациентов с COVID, госпитализированных в ОИТ [5]. Синдром цитокинового шторма считается механизмом, лежащим в основе COVID-ассоциированной острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии [113].

Иммуноопосредованные неврологические осложнения COVID

Длинный COVID. После выздоровления от COVID многие испытывают стойкие психоневрологические симптомы, такие как нарушение сна, утомляемость, когнитивные трудности, тревожность и симптомы посттравматического стресса, депрессию и миалгию [114]. Этот синдром поражает около 10% выживших после COVID [51]. Пациенты часто сообщают о различных рецидивирующе-ремиттирующих симптомах, а наличие симптомов варьирует в зависимости от методологии их выявления [115]. В настоящее время рассматриваются три основные характеристики длинного COVID: (1) функциональные нарушения, сходные с «синдромом после интенсивной терапии» (ПИТ-синдром); (2) затяжное воспаление и иммунная дисфункция, изначально спровоцированные острой инфекцией; (3) физиологические изменения, индуцированные вирусом SARS-CoV-2, включая персистенцию вируса после острого заболевания [88].

Продолжительность госпитализации с COVID определена как предиктор ухудшения функционального состояния [116], но изнурительные симптомы длинного COVID могут появиться после относительно легко перенесённой инфекции [114]: это означает, что длинный COVID, вероятно, является гетерогенным заболеванием, которое фенотипически отличается от ПИТ-синдрома [51]. Понять патофизиологию длинного COVID помогут биомаркеры. У пациентов, выписанных из больницы после острого COVID, сохраняются лимфопения и повышенные уровни D-димера и С-реактивного белка [117]. Такое отклонение биомаркеров, особенно связанных с воспалением, указывает на связь длинного COVID с аномальным воспалительным ответом на инфекцию [102]. РНК вируса SARS-CoV-2 продолжает обнаруживаться в жидкостях организма, особенно в фекалиях, В-клетки с соматическими гипермутациями персистируют несколько месяцев после острой инфекции, что свидетельствует о продолжающемся и развивающемся иммунном ответе на вирус [118]. Постоянно повышенные воспалительные маркеры могут вызывать аномалии и дисфункцию вегетативной нервной системы, которые являются причиной развития симптомов длинного COVID [119].

Нейрокогнитивные синдромы. Не ясно, насколько специфичными для COVID являются долгосрочные нейрокогнитивные нарушения, поскольку такие нарушения возникают после многих тяжёлых заболеваний, требующих интенсивной терапии. Степень долгосрочных когнитивных нарушений, как и в случае со многими другими симптомами длинного COVID, не всегда связана с тяжестью COVID [120]. Общей чертой длинного COVID является когнитивный дефицит и дефицит внимания, описываемый как «мозговой туман» [121]. Механизмы, посредством которых возникают эти когнитивные изменения, вероятно, многофакторные. В частности, у пациентов, страдающих деменцией, особенно в молодом возрасте, имеется

функциональное когнитивное расстройство, которое может быть вызвано острым соматическим заболеванием, таким как COVID [122].

Нейрокогнитивный дефицит после выздоровления от COVID ассоциирован с острым респираторным дистресс-синдромом и низкой оксигенацией крови, что указывает на гипоксическое поражение головного мозга в патогенезе персистирующего когнитивного дефицита [123]. У пациентов, госпитализированных с тяжёлой формой COVID, обнаружены тонкие нейровизуализационные изменения в головном мозге, в том числе в гиппокампе, который играет ключевую роль в кратковременной памяти и особенно чувствителен к гипоксемии. При позитронно-эмиссионной томографии во многих областях головного мозга, включая лимбические и паралимбические, ствол мозга и мозжечок, у пациентов с COVID обнаружены области гипометаболизма. Наличие гипометаболизма головного мозга связано со стойкими когнитивными нарушениями после острого COVID [124].

Таким образом, пациенты, испытывающие длительные психоневрологические трудности после COVID, делятся на две отдельные, но перекрывающиеся группы: лица с тяжёлой формой COVID и острыми нервно-психическими осложнениями и лица с более лёгким течением COVID, у которых, тем не менее, наблюдаются длительные психоневрологические эффекты. Делирий встречается особенно часто, и у некоторых пациентов он будет единственным проявлением синдрома инфекции SARS-CoV-2 [51].

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ВАКЦИНАЦИЕЙ

Разработка безопасных и эффективных вакцин против COVID — краеугольный камень борьбы с пандемией COVID. Однако появляется всё больше сообщений о различных психоневрологических осложнениях, включая инсульт, после вакцинации против COVID. Вакцинация вызывает ряд иммунологических событий, которые могут вызвать неврологические проблемы, такие как демиелинизирующие заболевания, эпилептические припадки, синдром Гийена–Барре и инсульт. Наиболее распространёнными неврологическими симптомами после вакцинации являются головокружение, головная боль, мышечные спазмы, миалгия и парестезии, которые обычно бывают острыми и преходящими. Кроме того, после вакцинации против COVID наблюдались тремор, диплопия, шум в ушах, дисфония и судороги [125]. Частота паралича Белла (нейропатия лицевого нерва), который развился у 7 из 37 000 (0,0002%) участников после введения мРНК-вакцины Pfizer-BioNTech, не превышает частоту заболевания в общей популяции [126].

В некоторых публикациях сообщалось о вакциноиндуцированном тромбозе с тромбоцитопенией (ВИТТ) [127–129]. ВИТТ характеризуется необычными участками тромбоза и отсутствием общих факторов риска церебрального

венозного тромбоза. Необычные локализации могут включать церебральный венозный синус, висцеральную венозную систему, тромбозомболию лёгочной артерии, тромбоз глубоких вен и острый артериальный тромбоз [128–131]. По данным Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA), у непривитых пациентов с COVID тромбоз возникает как минимум в 100 раз чаще, чем у вакцинированных [132].

ВИТТ — это очень редкое, но фатальное осложнение, связанное с артериальным и венозным тромбозом после вакцинации аденовирусными вакцинами AstraZeneca и Johnson & Johnson, которое развивается в течение 4–30 дней после введения вакцины. ВИТТ — необычный синдром, поскольку, несмотря на тромбоцитопению, наблюдается прогрессирующий тромбоз. У всех этих пациентов обнаружены антитела против тромбоцитарного фактора PF4, как при гепарин-индуцированной тромбоцитопении, но без воздействия гепарина. Кровотечение может произойти и быть значительным. Лабораторные исследования обычно выявляют низкий уровень фибриногена, низкое количество тромбоцитов ($<150 \times 10^9/\text{л}$) и очень высокий уровень D-димера, превышающий уровень при венозной тромбозомболии. Считалось, что ВИТТ имеет ту же патофизиологию, что и гепарин-индуцированная тромбоцитопения; однако точный триггер неизвестен, что предполагает возможный антигенный компонент в вирусном геноме, который вызывает образование анти-PF4 антител у этих пациентов. Гепарин также противопоказан, и лечение следует начинать с негепариновой антикоагулянтной терапии [133]. При появлении стойких или необычных неврологических симптомов после введения вакцины против COVID необходимо срочно выполнить нейровизуализацию и лабораторные тесты по подозрению на ВИТТ [134].

СЕТЬ ПАССИВНОГО РЕЖИМА РАБОТЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID

Когнитивные исследования рассматривают сеть пассивного режима работы головного мозга (default mode network, DMN) как центральный узел, который объединяет различные области когнитивной и социальной обработки, ответственные за восприятие эмоций, эмпатию, мораль и модель сознания (способность к пониманию психического состояния — чувств, эмоций, намерений как своих собственных, так и окружающих). Именно поэтому DMN считается «социальным мозгом». Всплеск социальных потрясений, социальной тревожности, паники, депрессии, посттравматического стрессового расстройства, накопительства, стадного поведения, наркотических и поведенческих зависимостей, сексуального и физического насилия во время пандемии COVID связаны с чертами личности, концептуализированными как результат нарушения функциональной цепи DMN и приводящими

к разрушительному социальному поведению. Среди элементов DMN — медиальная префронтальная кора, медиальная задняя кора (особенно задняя поясная кора и участки предклинья) и билатеральные нижние теменные доли, доходящие до височно-теменных узлов. Гипокамп, парагиппокампальная кора, ретроспленальная кора и прилегающие области медиальной височной доли и латеральной височной коры считаются вспомогательными частями DMN, а медиальная префронтальная кора — главным узлом, устанавливающим сложное взаимодействие с другими узлами, которые участвуют в социальном взаимопонимании и взаимодействии [135].

На протяжении всей пандемии преобладали ложные убеждения о происхождении вируса, его распространении, динамике, лечении, и продолжают доминировать мифы относительно вакцинации, что указывает на несогласование высших сложных цепей DMN, приводящее к нарушению регуляции поведения и реакций в целом. Различные психосоциальные проблемы, такие как паника, тревожность, навязчивое поведение, накопительство, паранойя, депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство, инфодемия (информационная пандемия — массовое распространение псевдомедицинских советов, слухов, ложных новостей и поддельных документов, касающихся COVID), невротизм и психопатия, усилились или вновь возникли во время пандемии COVID. S. Dubey и соавт. [135] полагают, что своеобразные эмоциональные дисрегуляции и кризисы, возникшие во время пандемии COVID, происходят из изменений в функциональных связях DMN под влиянием неблагоприятных условий среды. Всплеск противоправного поведения, зависимостей, психопатических черт и преднамеренного причинения вреда в период пандемии происходит, по мнению авторов, из-за неправильной/нарушенной функциональной связи DMN.

Исследования с функциональной МРТ в состоянии покоя установили, что DMN человеческого мозга участвует во множестве когнитивных феноменов. Когнитивное замешательство, которое ошеломило общество, пострадавшее от пандемии COVID, можно отнести к дисфункциональному или неурегулированному синергизму DMN/центральной исполнительной сети/сети определения значимости. Пандемия ложной информации, теорий заговора и волны суеверий ведёт к деструктивному социальному поведению. Когнитивная гибкость, оценка и исправление неверных убеждений и неправильных интерпретаций нарушены при некоторых нервно-психических расстройствах.

Проблемно-ориентированный здоровый способ преодоления стрессового или травматического опыта, ассоциированный с повышенной устойчивостью сети DMN, плохо практикуется во время пандемии из-за её непредсказуемого течения и непредвиденных ситуаций. Существует сложная связь пограничного расстройства личности с гиперактивностью в определённой области DMN в сочетании с негативной социальной обратной связью. Явный избыток

тревожности, депрессии, паники и посттравматических стрессовых расстройств во время пандемии легко объяснить изменённой функциональной целостностью DMN. Психопатическая открытость, когнитивные искажения и аддиктивное поведение, распространившиеся во время пандемии, неотъемлемо связаны с неисправной функциональной связанностью DMN. Считается, что психопатические черты возникают в результате аномалий функциональной связи DMN с сетью определения значимости. Антисоциальное расстройство личности, характеризующееся пренебрежением социальными нормами и грубым безразличием к чувствам других, является продуктом активации ранее существовавшей разрушительной ошибочной топографической организации DMN во время пандемического кризиса. Невротизм как фактор риска развития психопатологии, приводящей к тревожным расстройствам и депрессии, ускоряет прогрессирование когнитивных нарушений от отсутствия деменции до явной деменции, тем самым устанавливая взаимосвязь мозговых сетей, личности, когнитивного старения и деменции. Увеличение бремени деменции во всём мире станет одним из неблагоприятных долгосрочных последствий пандемии.

На протяжении всей пандемии среди поведенческих расстройств преобладал всплеск зависимостей, связанных с употреблением психоактивных веществ. В основе этого расстройства лежит аномальный паттерн функциональной целостности DMN — изменения дофаминергического, глутаматергического и ГАМКергического сигналинга в DMN у людей с острым и хроническим употреблением наркотиков. Другие поведенческие зависимости, такие как проблемное интернет-игровое расстройство, часто связаны с большим депрессивным расстройством. Основная черта зависимостей — дефицит когнитивного контроля. Поведенческие зависимости происходят из-за аберрантной функциональной связанности DMN.

Таким образом, DMN связывает и модулирует все компоненты социального поведения, наблюдаемые во время пандемии COVID. Практическая экстраполяция результатов фундаментальных исследований показывает, что общественное бремя побочных эффектов во время пандемии в основном связано с несовершенной/нарушенной функциональной связанностью DMN [135].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Растущее число сообщений выявило широкий спектр неврологических повреждений во время и после COVID у пациентов с различной степенью тяжести заболевания. Изнурительные психоневрологические симптомы могут возникать в относительно лёгких (без госпитализации) случаях COVID. Несмотря на распространённость различных неврологических симптомов у пациентов с COVID, патофизиология поражения нервной системы при COVID-19 остаётся неясной. К осложнениям COVID на нервную систему относятся энцефалопатия, энцефалит, энцефаломиелит,

менингит, инсульт и эндотелиит. Они могут быть результатом различных механизмов, включая индуцированные вирусом гиперовоспалительные и гиперкоагуляционные состояния, прямую вирусную инфекцию и постинфекционные иммуопосредованные процессы. В течение последнего года проанализированы биохимические этапы, которые приводят к венозному и/или артериальному тромбозу при COVID, и сложное взаимодействие между воспалительным штормом, каскадом коагуляции, активацией/повреждением эндотелия, агрегацией тромбоцитов и нарушением фибринолиза. Активация каскада коагуляции непосредственно следует за гиперовоспалительной реакцией, однако не менее важна роль повреждения эндотелия и активации тромбоцитов.

Требуются дальнейшие исследования, чтобы выяснить, возникают ли неврологические симптомы из-за прямого инфицирования структур нервной системы, являются они отражением системного воспалительного синдрома или следствием сопутствующих хронических заболеваний. Для определения оптимальных стратегий предотвращения долгосрочных инвалидизирующих последствий COVID и обоснования терапевтического выбора необходимы изучение патофизиологических процессов и клинические испытания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

Вклад авторов. С.Г. Щербак, А.С. Голота, С.В. Макаренко — 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, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. S.G. Shcherbak, A.S. Golota, S.V. Makarenko — manuscript writing; D.A. Vologzhanin — revision and manuscript writing; T.A. Kamilova — search and analytical work, revision 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

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Режим доступа: <https://covid19.who.int/>. Дата обращения: 15.03.2022.
2. Taquet M., Geddes J.R., Husain M., et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records // *Lancet Psychiatry*. 2021. Vol. 8, N 5. P. 416–427. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5
3. Quintanilla-Sánchez C., Salcido-Montenegro A., González-González J.G., Rodríguez-Gutiérrez R. Acute cerebrovascular events in severe and nonsevere COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis // *Rev Neurosci*. 2022. Vol. 33, N 6. P. 631–639. doi: 10.1515/revneuro-2021-0130
4. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long-term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline // *Brit Med J*. 2021. Vol. 372. P. 136. doi: 10.1136/bmj.n136
5. Chen X., Laurent S., Onur O.A., et al. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19 // *J Neurol*. 2021. Vol. 268, N 2. P. 392–402. doi: 10.1007/s00415-020-10067-3
6. Mekki D.A., Hamdy S., Abdel-Naseer M., et al. Neurological manifestations in a cohort of Egyptian patients with COVID-19: a prospective, multicenter, observational study // *Brain Sci*. 2022. Vol. 12, N 1. P. 74. doi: 10.3390/brainsci12010074
7. Mao L., Jin H., Wang M., et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China // *JAMA Neurol*. 2020. Vol. 77, N 6. P. 683–690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
8. Romero-Sánchez C.M., Díaz-Maroto I., Fernández-Díaz E., et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOV registry // *Neurology*. 2020. Vol. 95, N 8. P. e1060–e1070. doi: 10.1212/WNL.0000000000000937
9. Wong-Chew R.M., Rodríguez Cabrera E.X., Rodríguez Valdez C.A., et al. Symptom cluster analysis of long COVID-19 in patients discharged from the temporary COVID-19 Hospital in Mexico City // *Ther Adv Infect Dis*. 2022. Vol. 9. P. 20499361211069264. doi: 10.1177/20499361211069264
10. Wang Q., Davis P.B., Gurney M.E., Xu R. COVID-19 and dementia: analyses of risk, disparity, and outcomes from electronic health records in the US // *Alzheimers Dement*. 2021. Vol. 17, N 8. P. 1297–1306. doi: 10.1002/alz.12296
11. Vakili K., Fathi M., Hajiesmaeili M., et al. Neurological symptoms, comorbidities, and complications of COVID-19: a literature review and meta-analysis of observational studies // *Eur Neurol*. 2021. Vol. 84, N 5. P. 307–324. doi: 10.1159/000516258
12. Leven Y., Bösel J. Neurological manifestations of COVID-19: an approach to categories of pathology // *Neurol Res Pract*. 2021. Vol. 3, N 1. P. 39. doi: 10.1186/s42466-021-00138-9
13. Taquet M., Husain M., Geddes J.R., et al. Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: a retrospective cohort study of 537,913 COVID-19 cases // *Clinical Medicine*. 2021. Vol. 39. P. 101061. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101061
14. Raveendran A.V., Jayadevan R., Sashidharan S. Long COVID: an overview // *Review Diabetes Metab Syndr*. 2021. Vol. 15, N 3. P. 869–875. doi: 10.1016/j.dsx.2021.04.007
15. Whiteside D.M., Basso R.M., Naini S.M., et al. Outcomes in post-acute sequelae of COVID-19 at 6 months post-infection. Part 1: Cognitive functioning // *Clin Neuropsychol*. 2022. Vol. 36, N 4. P. 806–828. doi: 10.1080/13854046.2022.2030412
16. Bungenberg J., Humkamp K., Hohenfeld C., et al. Long COVID-19: objectifying most self-reported neurological symptoms // *Ann Clin Transl Neurol*. 2022. Vol. 9, N 2. P. 141–154. doi: 10.1002/acn3.51496
17. Kummer B.R., Klang E., Stein L.K., et al. History of stroke is independently associated with in-hospital death in patients with COVID-19 // *Stroke*. 2020. Vol. 51, N 10. P. 3112–3114. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030685
18. Beghi E., Helbok R., Crean M., et al. The European Academy of Neurology COVID-19 registry (ENERGY): an international instrument for surveillance of neurological complications in patients with COVID-19 // *Eur J Neurol*. 2020. Vol. 28, N 10. P. 3303–3323. doi: 10.1111/ene.14652
19. Beghi E., Helbok R., Özturk S., et al. Short- and long-term outcome and predictors in an international cohort of patients with neuro-COVID-19 // *Eur J Neurol*. 2022. Vol. 29, N 6. P. 1663–1684. doi: 10.1111/ene.15293
20. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., et al. Attributes and predictors of long COVID // *Nat Med*. 2021. Vol. 27, N 4. P. 626–631. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y
21. Dennis A., Wamil M., Alberts J., et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study // *BMJ Open*. 2021. Vol. 11, N 3. P. e048391. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048391
22. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19 // *J Infect*. 2020. Vol. 81, N 6. P. e4–e6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.029
23. Chopra V., Flanders S.A., O'Malley M., et al. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19 // *Ann Intern Med*. 2021. Vol. 174, N 4. P. 576–578. doi: 10.7326/M20-5661
24. Stavem K., Ghanima W., Olsen M.K., et al. Prevalence and determinants of fatigue after COVID-19 in non-hospitalized subjects: a population-based study // *Int J Environ Res Public Health*. 2021. Vol. 18, N 4. P. 2030. doi: 10.3390/ijerph18042030
25. Logue J.K., Franko N.M., McCulloch D.J., et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection // *JAMA Netw Open*. 2021. Vol. 4, N 2. P. e210830. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0830
26. Franke C., Ferse C., Kreye J., et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms // *Brain Behav Immun*. 2021. Vol. 93. P. 415–419. doi: 10.1016/j.bbi.2020.12.022
27. Ziuzia-Januszczyńska A., Januszczyński M. Pathogenesis of olfactory disorders in COVID-19 // *Brain Sci*. 2022. Vol. 12, N 4. P. 449. doi: 10.3390/brainsci12040449
28. Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 Infected Patients — Studying SARS-CoV-2 collectively [online]. Режим доступа: <https://leoss.net/>. Дата обращения: 15.03.2022.
29. Pouga L. Encephalitic syndrome and anosmia in COVID-19: do these clinical presentations really reflect SARS-CoV-2 neurotropism? A theory based on the review of 25 COVID-19 cases // *J Med Virol*. 2021. Vol. 93, N 1. P. 550–558. doi: 10.1002/jmv.26309
30. Azim D., Nasim S., Kumar S., et al. Neurological consequences of 2019-nCoV infection: a comprehensive literature review // *Cureus*. 2020. Vol. 12, N 6. P. e8790. doi: 10.7759/cureus.8790
31. Yang A.C., Kern F., Losada P.M., et al. Dysregulation of brain and choroid plexus cell types in severe COVID-19 // *Nature*. 2021. Vol. 595, N 7868. P. 565–571. doi: 10.1038/s41586-021-03710-0

32. Glezer I., Bruni-Cardoso A., Schechtman D., Malnic B. Viral infection and smell loss: the case of COVID-19 // *J Neurochem*. 2021. Vol. 157, N 4. P. 930–943. doi: 10.1111/jnc.15197
33. Menter T., Haslbauer J.D., Nienhold R., et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction // *Histopathology*. 2020. Vol. 77, N 2. P. 198–209. doi: 10.1111/his.14134
34. Politi L.S., Salsano E., Grimaldi M. Magnetic resonance imaging alteration of the brain in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anosmia // *JAMA Neurol*. 2020. Vol. 77, N 8. P. 1028–1029. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2125
35. Laurendon T., Radulesco T., Mugnier J., et al. Bilateral transient olfactory bulb edema during COVID-19 related anosmia // *Neurology*. 2020. Vol. 95, N 5. P. 224–225. doi: 10.1212/WNL.0000000000009850
36. Kandemirli S.G., Altundag A., Yildirim D., et al. Olfactory bulb MRI and paranasal sinus CT findings in persistent COVID-19 anosmia // *Acad Radiol*. 2021. Vol. 28, N 1. P. 28–35. doi: 10.1016/j.acra.2020.10.006
37. Tsigoulis G., Fragkou P.C., Lachanis S., et al. Olfactory bulb and mucosa abnormalities in persistent COVID-19-induced anosmia: a magnetic resonance imaging study // *Eur J Neurol*. 2021. Vol. 28, N 1. P. e6–e8. doi: 10.1111/ene.14537
38. Akkaya H., Kiziloglu A., Dilek O., et al. Evaluation of the olfactory bulb volume and morphology in patients with coronavirus disease 2019: can differences create predisposition to anosmia? // *Rev Assoc Med Bras*. 2021. Vol. 67, N 10. P. 1491–1497. doi: 10.1590/1806-9282.20210678
39. Esposito F., Cirillo M., De Micco R., et al. Olfactory loss and brain connectivity after COVID-19 // *Hum Brain Mapp*. 2022. Vol. 43, N 5. P. 1548–1560. doi: 10.1002/hbm.25741
40. Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C., et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19 // *Nat Neurosci*. 2021. Vol. 24, N 2. P. 168–175. doi: 10.1038/s41593-020-00758-5
41. Heneka M.T., Golenbock D., Latz E., et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease // *Alzheimers Res Ther*. 2020. Vol. 12, N 1. P. 69. doi: 10.1186/s13195-020-00640-3
42. Virhammar J., Nääs A., Fällmar D., et al. Biomarkers for central nervous system injury in cerebrospinal fluid are elevated in COVID-19 and associated with neurological symptoms and disease severity // *Eur J Neurol*. 2021. Vol. 28, N 10. P. 3324–3331. doi: 10.1111/ene.14703
43. Aamodt A.H., Hogestol E.A., Popperud T.H., et al. Blood neurofilament light concentration at admittance: a potential prognostic marker in COVID-19 // *J Neurol*. 2021. Vol. 268, N 10. P. 3574–3583. doi: 10.1007/s00415-021-10517-6
44. Kanberg N., Simrén J., Edén A., et al. Neurochemical signs of astrocytic and neuronal injury in acute COVID-19 normalizes during long-term follow-up // *BioMedicine*. 2021. Vol. 70. P. 103512. doi: 10.1016/j.biomed.2021.103512
45. Douaud G., Lee S., Alfaro-Almagro F., et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank // *Nature*. 2022. Vol. 604, N 7907. P. 697–707. doi: 10.1038/s41586-022-04569-5
46. Moriguchi T., Harii N., Goto J., et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 // *Int J Infect Dis*. 2020. Vol. 94. P. 55–58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062
47. Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T., et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2 // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 383, N 6. P. 590–592. doi: 10.1056/NEJMc2011400
48. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms // *ACS Chem Neurosci*. 2020. Vol. 11, N 7. P. 995–998. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00122
49. Bhattacharjee A.S., Joshi S.V., Naik S., et al. Quantitative assessment of olfactory dysfunction accurately detects asymptomatic COVID-19 carriers // *Clinical Medicine*. 2020. Vol. 28. P. 100575. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100575
50. Solomon T. Neurological infection with SARS-CoV-2: the story so far // *Nat Rev Neurol*. 2021. Vol. 17, N 2. P. 65–66. doi: 10.1038/s41582-020-00453-w
51. Butler M., Cross B., Hafeez D., et al. Emerging knowledge of the neurobiology of COVID-19 // *Psychiatr Clin North Am*. 2022. Vol. 45, N 1. P. 29–43. doi: 10.1016/j.psc.2021.11.001
52. Lewis A., Frontera J., Placantonakis D.G., et al. Cerebrospinal fluid in COVID-19: a systematic review of the literature // *J Neurol Sci*. 2021. Vol. 421. P. 117316. doi: 10.1016/j.jns.2021.117316
53. Choutka J., Jansari V., Hornig M., Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes // *Nat Med*. 2022. Vol. 28, N 5. P. 911–923. doi: 10.1038/s41591-022-01810-6
54. Gaebler C., Wang Z., Lorenzi J.C., et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2 // *Nature*. 2021. Vol. 591, N 7851. P. 639–644. doi: 10.1038/s41586-021-03207-w
55. Cheung C.C., Goh D., Lim X., et al. Residual SARS-CoV-2 viral antigens detected in GI and hepatic tissues from five recovered patients with COVID-19 // *Gut*. 2022. Vol. 71, N 1. P. 226–229. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324280
56. Gutiérrez-Ortiz C., Méndez A., Rodrigo-Rey S., et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 // *Neurology*. 2020. Vol. 95, N 5. P. e601–e605. doi: 10.1212/WNL.0000000000009619
57. Singh S., Anshita D., Ravichandiran V. MCP-1: function, regulation, and involvement in disease // *Int Immunopharmacol*. 2021. Vol. 101, Pt B. P. 107598. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107598
58. Guasp M., Muñoz-Sánchez G., Martínez-Hernández E., et al. CSF biomarkers in COVID-19 associated encephalopathy and encephalitis predict long-term outcome // *Front Immunol*. 2022. Vol. 13. P. 866153. doi: 10.3389/fimmu.2022.866153
59. Moonis G., Filippi C.G., Kirsch C.F., et al. The spectrum of neuroimaging findings on CT and MRI in adults with COVID-19 // *Am J Roentgenol*. 2021. Vol. 217, N 4. P. 959–974. doi: 10.2214/AJR.20.24839
60. Cazzolla A.P., Lovero R., Lo Muzio L., et al. Taste and smell disorders in COVID-19 patients: role of interleukin-6 // *ACS Chem Neurosci*. 2020. Vol. 11, N 17. P. 2774–2781. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00447
61. Sanli D.E., Altundag A., Kandemirli S.G., et al. Relationship between disease severity and serum IL-6 levels in COVID-19 anosmia // *Am J Otolaryngol*. 2021. Vol. 42, N 1. P. 102796. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102796
62. Schwabenland M., Salié H., Tanevski J., et al. Deep spatial profiling of human COVID-19 brains reveals neuroinflammation with distinct microanatomical microglia-T-cell interactions // *Immunity*. 2021. Vol. 54, N 7. P. 1594–1610. doi: 10.1016/j.immuni.2021.06.002
63. Jarius S., Pache F., Körtvelyessy P., et al. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19: a multicenter study of 150 lumbar punctures in 127 patients // *J Neuroinflammation*. 2022. Vol. 19, N 1. P. 19. doi: 10.1186/s12974-021-02339-0

64. Paterson R.W., Benjamin L.A., Mehta P.R., et al. Serum and cerebrospinal fluid biomarker profiles in acute SARS-CoV-2-associated neurological syndromes // *Brain Commun.* 2021. Vol. 3, N 3. P. 1–11. doi: 10.1093/braincomms/fcab099
65. Reinhold D., Farztdinov V., Yan Y., et al. The brain reacting to COVID-19: analysis of the cerebrospinal fluid and serum proteome, transcriptome and inflammatory proteins // *medRxiv.* 2022. doi: 10.1101/2022.04.10.22273673
66. Bernard-Valnet R., Perriot S., Canales M., et al. Encephalopathies associated with severe COVID-19 present neurovascular unit alterations without evidence for strong neuroinflammation // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021. Vol. 8, N 5. P. e1029. doi: 10.1212/NXI.0000000000001029
67. Pilotto A., Masciocchi S., Volonghi I., et al. SARS-CoV-2 encephalitis is a cytokine release syndrome: evidences from cerebrospinal fluid analyses // *Clin Infect Dis.* 2021. Vol. 73, N 9. P. e3019–e3026. doi: 10.1093/cid/ciaa1933
68. Espindola O.M., Gomes Y.C., Brandao C.O., et al. Inflammatory cytokine patterns associated with neurological diseases in coronavirus disease 2019 // *Ann Neurol.* 2021. Vol. 89, N 5. P. 1041–1045. doi: 10.1002/ana.26041
69. Young B.E., Ong S.W., Ng L.F., et al. Viral dynamics and immune correlates of COVID-19 disease severity // *Clin Infect Dis.* 2021. Vol. 73, N 9. P. e2932–e2942. doi: 10.1093/cid/ciaa1280
70. Lee M.H., Perl D.P., Nair G., et al. Microvascular injury in the brains of patients with Covid-19 // *N Engl J Med.* 2021. Vol. 384, N 5. P. 481–483. doi: 10.1056/NEJMc2033369
71. Pugin D., Vargas M.I., Thieffry C., et al. COVID-19-related encephalopathy responsive to high doses glucocorticoids // *Neurology.* 2020. Vol. 95, N 12. P. 543–546. doi: 10.1212/WNL.00000000000010354
72. Cao A., Rohaut B., Le Guennec L., et al. Severe COVID-19-related encephalitis can respond to immunotherapy // *Brain.* 2020. Vol. 143, N 12. P. e102. doi: 10.1093/brain/awaa337
73. Tankisi H. Critical illness myopathy and polyneuropathy in Covid-19: is it a distinct entity? // *Clin Neurophysiol.* 2021. Vol. 132, N 7. P. 1716–1717. doi: 10.1016/j.clinph.2021.04.001
74. Oaklander A.L., Mills A.J., Kelley M., et al. Peripheral neuropathy evaluations of patients with prolonged long COVID // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022. Vol. 9, N 3. P. e1146. doi: 10.1212/NXI.0000000000001146
75. Brugliera L., Filippi M., Del Carro U., et al. Nerve compression injuries after prolonged prone position ventilation in patients with SARS-CoV-2: a case series // *Arch Phys Med Rehabil.* 2021. Vol. 102, N 3. P. 359–362. doi: 10.1016/j.apmr.2020.10.131
76. Liu E.A., Salazar T., Chiu E., et al. Focal peripheral neuropathies observed in patients diagnosed with COVID-19 // *Am J Phys Med Rehabil.* 2022. Vol. 101, N 2. P. 164–169. doi: 10.1097/PHM.0000000000001924
77. Zhou Y., Chi J., Lv W., et al. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19) // *Diabetes Metab Res Rev.* 2021. Vol. 37, N 2. P. e3377. doi: 10.1002/dmrr.3377
78. Honardoost M., Janani L., Aghili R., et al. The association between presence of comorbidities and COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis // *Cerebrovasc Dis.* 2021. Vol. 50, N 2. P. 132–140. doi: 10.1159/000513288
79. Bax F., Lettieri C., Marini A., et al. Clinical and neurophysiological characterization of muscular weakness in severe COVID-19 // *Neurol Sci.* 2021. Vol. 42, N 6. P. 2173–2178. doi: 10.1007/s10072-021-05110-8
80. Malik G., Wolfe A.R., Soriano R., et al. Injury-prone: peripheral nerve injuries associated with prone positioning for COVID-19-related acute respiratory distress syndrome // *Br J Anaesth.* 2020. Vol. 125, N 6. P. e478–e480. doi: 10.1016/j.bja.2020.08.045
81. Chang L.G., Zar S., Seidel B., et al. COVID-19 prone ventilation and its possible association with foot drop: a case series // *Cureus.* 2021. Vol. 13, N 4. P. e14374. doi: 10.7759/cureus.14374
82. Bocci T., Campiglio L., Zardoni M., et al. Critical illness neuropathy in severe COVID-19: a case series // *Neurol Sci.* 2021. Vol. 42, N 12. P. 4893–4898. doi: 10.1007/s10072-021-05471-0
83. Bitirgen G., Korkmaz C., Zamani A., et al. Corneal confocal microscopy identifies corneal nerve fibre loss and increased dendritic cells in patients with long COVID // *Br J Ophthalmol.* 2021. P. bjophthalmol-2021-319450. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-319450
84. Kacprzak A., Malczewski D., Domitrz I. Headache attributed to SARS-CoV-2 infection or COVID-19 related headache-not migraine-like problem-original research // *Brain Sci.* 2021. Vol. 11, N 11. P. 1406. doi: 10.3390/brainsci11111406
85. Racine N., McArthur B.A., Cooke J.E., et al. Global prevalence of depressive and anxiety symptoms in children and adolescents during COVID-19: a meta-analysis // *JAMA Pediatr.* 2021. Vol. 175, N 11. P. 1142–1150. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.2482
86. Watson C.J., Thomas R.H., Solomon T., et al. COVID-19 and psychosis risk: real or delusional concern? // *Neurosci Lett.* 2021. Vol. 741. P. 135491. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135491
87. Wijeratne T., Crewther G.S., Sales C., Karimi L. COVID-19 pathophysiology predicts that ischemic stroke occurrence is an expectation, not an exception—a systematic review // *Front Neurol.* 2021. Vol. 11. P. 607221. doi: 10.3389/fneur.2020.607221
88. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. Post-acute COVID-19 syndrome // *Nat Med.* 2021. Vol. 27, N 4. P. 601–615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
89. Perlis R.H., Ognyanova K., Santillana M., et al. Association of acute symptoms of COVID-19 and symptoms of depression in adults // *JAMA Netw Open.* 2021. Vol. 4, N 3. P. e213223. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3223
90. Beaud V., Crottaz-Herbette S., Dunet V., et al. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19 // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021. Vol. 92, N 5. P. 567–568. doi: 10.1136/jnnp-2020-325173
91. Rizzo M.R., Paolisso G. SARS-CoV-2 emergency and long-term cognitive impairment in older people // *Aging Dis.* 2021. Vol. 12, N 2. P. 345–352. doi: 10.14336/AD.2021.0109
92. Helms J., Kremer S., Merdji H., et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients // *Crit Care.* 2020. Vol. 24, N 1. P. 491. doi: 10.1186/s13054-020-03200-1
93. Qureshi A.I., Baskett W.I., Huang W., et al. New-onset dementia among survivors of pneumonia associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection // *Open Forum Infect Dis.* 2022. Vol. 9, N 4. P. ofac115. doi: 10.1093/ofid/ofac115
94. Mazza M.G., Palladini M., De Lorenzo R., et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up // *Brain Behav Immun.* 2021. Vol. 94. P. 138–147. doi: 10.1016/j.bbi.2021.02.021
95. Parsons N., Outsikas A., Parish A., et al. Modelling the anatomic distribution of neurologic events in patients with COVID-19: a systematic review of MRI findings // *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021. Vol. 42, N 7. P. 1190–1195. doi: 10.3174/ajnr.A7113

96. Mondal R., Ganguly U., Deb S., et al. Meningoencephalitis associated with COVID-19: a systematic review // *J Neurovirol*. 2021. Vol. 27, N 1. P. 12–25. doi: 10.1007/s13365-020-00923-3
97. Sykes D.L., Holdsworth L., Jawad N., et al. Post-COVID-19 symptom burden: what is long-COVID and how should we manage it? // *Lung*. 2021. Vol. 199, N 2. P. 113–119. doi: 10.1007/s00408-021-00423-z
98. Solomon I.H., Normandin E., Bhattacharyya S., et al. Neuropathological features of COVID-19 // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 383, N 10. P. 989–992. doi: 10.1056/NEJMc2019373
99. Coolen T., Lolli V., Sadeghi N., et al. Early postmortem brain MRI findings in COVID-19 non-survivors // *Neurology*. 2020. Vol. 95, N 14. P. e2016–e2027. doi: 10.1212/WNL.00000000000010116
100. Kanberg N., Ashton N.J., Andersson L.M., et al. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19 // *Neurology*. 2020. Vol. 95, N 12. P. e1754–e1759. doi: 10.1212/WNL.00000000000010111
101. Zhou Y., Xu J., Hou Y., et al. Network medicine links SARS-CoV-2/COVID-19 infection to brain microvascular injury and neuroinflammation in dementia-like cognitive impairment // *Alzheimers Res Ther*. 2021. Vol. 13, N 1. P. 110. doi: 10.1186/s13195-021-00850-3
102. Phetsouphanh C., Darley D., Howe A., et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection // *Nat Immunol*. 2022. Vol. 23, N 2. P. 210–216. doi: 10.1038/s41590-021-01113-x
103. Kremer S., Lersy F., Anheim A., et al. Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19: a retrospective multicenter study // *Neurology*. 2020. Vol. 95, N 13. P. e1868–e1882. doi: 10.1212/WNL.00000000000010112
104. Slooter A.J., Otte W.M., Devlin J.W., et al. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten societies // *Intensive Care Med*. 2020. Vol. 46, N 5. P. 1020–1022. doi: 10.1007/s00134-019-05907-4
105. Pun B.T., Badenes R., La Calle G.H., et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study // *Lancet Respir Med*. 2021. Vol. 9, N 3. P. 239–250. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30552-X
106. Pilotto A., Masciocchi S., Volonghi I., et al. Clinical presentation and outcomes of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-related encephalitis: the ENCOVID multicenter study // *J Infect Dis*. 2021. Vol. 223, N 1. P. 28–37. doi: 10.1093/infdis/jiaa609
107. Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M., et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study // *Ann Intern Med*. 2020. Vol. 173, N 4. P. 268–277. doi: 10.7326/M20-2003
108. Mukerji S.S., Solomon I.H. What can we learn from brain autopsies in COVID-19? // *Neurosci Lett*. 2021. Vol. 742. P. 135528. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135528
109. Baker H.A., Savavynia S.A., Evered L.A. The 'third wave': impending cognitive and functional decline in COVID-19 survivors // *Br J Anaesth*. 2021. Vol. 126, N 1. P. 44–47. doi: 10.1016/j.bja.2020.09.045
110. Lingor P., Demleitner A.F., Wolff W.A., Feneberg E. SARS-CoV-2 and neurodegenerative diseases: what we know and what we don't // *J Neural Transm (Vienna)*. 2022. Vol. 1. P. 13. doi: 10.1007/s00702-022-02500-w
111. Conklin J., Frosch M.P., Mukerji S.S., et al. Susceptibility-weighted imaging reveals cerebral microvascular injury in severe COVID-19 // *J Neurol Sci*. 2021. Vol. 421. P. 117308. doi: 10.1016/j.jns.2021.117308
112. Chen T., Wu D., Chen H., et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study // *BMJ*. 2020. Vol. 368. P. m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091
113. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features // *Radiology*. 2020. Vol. 296, N 2. P. E119–E120. doi: 10.1148/radiol.2020201187
114. Badenoch J.B., Rengasamy E.R., Watson C.J., et al. Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Psychiatry Clin Psychol*. 2021. Vol. 4, N 1. P. fcab297. doi: 10.1093/braincomms/fcab297
115. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact // *Clinical Medicine*. 2021. Vol. 38. P. 101019. doi: 10.1016/j.clinm.2021.101019
116. Taboada M., Cariñena A., Moreno E., et al. Post-COVID-19 functional status six-months after hospitalization // *J Infect*. 2021. Vol. 82, N 4. P. e31–e33. doi: 10.1016/j.jinf.2020.12.022
117. Mandal S., Barnett J., Brill S.E., et al. Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19 // *Thorax*. 2021. Vol. 76, N 4. P. 396–398. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818
118. Altmann D.M., Boyton R.J. Decoding the unknowns in long COVID // *BMJ*. 2021. Vol. 372. P. 132. doi: 10.1136/bmj.n132
119. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies // *Clin Med*. 2021. Vol. 21, N 1. P. e63–e67. doi: 10.7861/clinmed.2020-0896
120. Del Brutto O.H., Wu S., Mera R.M., et al. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: a longitudinal prospective study nested to a population cohort // *Eur J Neurol*. 2021. Vol. 28, N 10. P. 3245–3253. doi: 10.1111/ene.14775
121. Boldrini M., Canoll P.D., Klein R.S. How COVID-19 affects the brain // *JAMA Psychiatry*. 2021. Vol. 78, N 6. P. 682–683. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0500
122. Helms J., Kremer S., Merdji H., et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 382, N 23. P. 2268–2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597
123. Ferrucci R., Dini M., Groppo E., et al. Long-lasting cognitive abnormalities after COVID-19 // *Brain Sci*. 2021. Vol. 11, N 2. P. 235. doi: 10.3390/brainsci11020235
124. Guedj E., Campion J.Y., Dudouet P., et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021. Vol. 48, N 9. P. 2823–2833. doi: 10.1007/s00259-021-05215-4
125. Goss A.L., Samudralwar R.D., Das R.R., et al. ANA investigates: neurological complications of COVID-19 vaccines // *Ann Neurol*. 2021. Vol. 89, N 5. P. 856–857. doi: 10.1002/ana.26065
126. Ledford H. US authorization of first COVID vaccine marks new phase in safety monitoring // *Nature*. 2020. Vol. 588, N 7838. P. 377–378. doi: 10.1038/d41586-020-03542-4
127. Al-Mayhany T., Saber S., Stubbs M.J., et al. Ischaemic stroke as a presenting feature of ChAdOx1/nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021. Vol. 92, N 11. P. 1247–1248. doi: 10.1136/jnnp-2021-326984
128. Cines D.B., Bussel J.B. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia // *N Engl J Med*. 2021. Vol. 384, N 23. P. 2254–2256. doi: 10.1056/NEJMe2106315

129. Suresh P., Petchey W. ChAdOx1/nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis // *BMJ Case Rep.* 2021. Vol. 14, N 6. P. e243931. doi: 10.1136/bcr-2021-243931
130. Douxfils J., Favresse J., Dogné J.M., et al. Hypotheses behind the very rare cases of thrombosis with thrombocytopenia syndrome after SARS-CoV-2 vaccination // *Thromb Res.* 2021. Vol. 203. P. 163–171. doi: 10.1016/j.thromres.2021.05.010
131. Schultz N.H., Sorvoll I.H., Michelsen A.E., et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination // *N Engl J Med.* 2021. Vol. 384, N 22. P. 2124–2130. doi: 10.1056/NEJMoa2104882
132. Elalamy I., Gerotziakas G., Alamowitch S., et al. SARS-CoV-2 vaccine and thrombosis: an expert consensus on vaccine-induced

- immune thrombotic thrombocytopenia // *Thromb Haemost.* 2021. Vol. 121, N 8. P. 982–991. doi: 10.1055/a-1499-0119
133. Pavord S., Scully M., Hunt B.J., et al. Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis // *N Engl J Med.* 2021. Vol. 385, N 18. P. 1680–1689. doi: 10.1056/NEJMoa2109908
134. Kakovan M., Shirkouhi S.G., Zarei M., Andalib S. Stroke associated with COVID-19 vaccines // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2022. Vol. 31, N 6. P. 106440. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106440
135. Dubey S., Dubey M.J., Ghosh R., et al. The cognitive basis of psychosocial impact in COVID-19 pandemic. Does it encircle the default mode network of the brain? A pragmatic proposal // *Med Res Arch.* 2022. Vol. 10, N 3. P. 10.18103/mra.v10i3.2707. doi: 10.18103/mra.v10i3 .2707

REFERENCES

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Available from: <https://covid19.who.int/>. Accessed: 15.03.2022.
2. Taquet M, Geddes JR, Husain M, et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021;8(5):416–427. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5
3. Quintanilla-Sánchez C, Salcido-Montenegro A, González-González JG, Rodríguez-Gutiérrez R. Acute cerebrovascular events in severe and nonsevere COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Rev Neurosci.* 2022;33(6):631–639. doi: 10.1515/revneuro-2021-0130
4. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long-term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *Brit Med J.* 2021;372:n136. doi: 10.1136/bmj.n136
5. Chen X, Laurent S, Onur OA, et al. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J Neurol.* 2021;268(2):392–402. doi: 10.1007/s00415-020-10067-3
6. Mekkiw DA, Hamdy S, Abdel-Naseer M, et al. Neurological manifestations in a cohort of egyptian patients with COVID-19: a prospective, multicenter, observational study. *Brain Sci.* 2022;12(1):74. doi: 10.3390/brainsci12010074
7. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683–690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
8. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOV registry. *Neurology.* 2020;95(8):e1060–e1070. doi: 10.1212/WNL.0000000000009937
9. Wong-Chew RM, Rodríguez Cabrera EX, Rodríguez Valdez CA, et al. Symptom cluster analysis of long COVID-19 in patients discharged from the temporary COVID-19 Hospital in Mexico City. *Ther Adv Infect Dis.* 2022;9:20499361211069264. doi: 10.1177/20499361211069264
10. Wang Q, Davis PB, Gurney ME, Xu R. COVID-19 and dementia: analyses of risk, disparity, and outcomes from electronic health records in the US. *Alzheimers Dement.* 2021;17(8):1297–1306. doi: 10.1002/alz.12296
11. Vakili K, Fathi M, Hajjesmaeil M, et al. Neurological symptoms, comorbidities, and complications of COVID-19: a literature review and meta-analysis of observational studies. *Eur Neurol.* 2021;84(5):307–324. doi: 10.1159/000516258
12. Leven Y, Bösel J. Neurological manifestations of COVID-19: an approach to categories of pathology. *Neural Res Pract.* 2021;3(1):39. doi: 10.1186/s42466-021-00138-9
13. Taquet M, Husain M, Geddes JR, et al. Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: a retrospective cohort study of 537,913 COVID-19 cases. *Clinical Medicine.* 2021;39:101061. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101061
14. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: an overview. *Review Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(3):869–875. doi: 10.1016/j.dsx.2021.04.007
15. Whiteside DM, Basso RM, Naini SM, et al. Outcomes in post-acute sequelae of COVID-19 at 6 months post-infection. Part 1: Cognitive functioning. *Clin Neuropsychol.* 2022;36(4):806–828. doi: 10.1080/13854046.2022.2030412
16. Bungenberg J, Humkamp K, Hohenfeld C, et al. Long COVID-19: objectifying most self-reported neurological symptoms. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022;9(2):141–154. doi: 10.1002/acn3.51496
17. Kummer BR, Klang E, Stein LK, et al. History of stroke is independently associated with in-hospital death in patients with COVID-19. *Stroke.* 2020;51(10):3112–3114. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030685
18. Beghi E, Helbok R, Crean M, et al. The European Academy of Neurology COVID-19 registry (ENERGY): an international instrument for surveillance of neurological complications in patients with COVID-19. *Eur J Neurol.* 2020;28(10):3303–3323. doi: 10.1111/ene.14652
19. Beghi E, Helbok R, Oztur S, et al. Short- and long-term outcome and predictors in an international cohort of patients with neuro-COVID-19. *Eur J Neurol.* 2022;29(6):1663–1684. doi: 10.1111/ene.15293
20. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021;27(4):626–631. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y
21. Dennis A, Wamil M, Alberts J, et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open.* 2021;11(3):e048391. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048391
22. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020;81(6):e4–e6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.029

23. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, et al. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2021;174(4):576–578. doi: 10.7326/M20-5661
24. Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, et al. Prevalence and determinants of fatigue after COVID-19 in non-hospitalized subjects: a population-based study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4):2030. doi: 10.3390/ijerph18042030
25. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Netw Open.* 2021;4(2):e210830. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0830
26. Franke C, Ferse C, Kreye J, et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain Behav Immun.* 2021;93:415–419. doi: 10.1016/j.bbi.2020.12.022
27. Ziuzia-Januszewska A, Januszewski M. Pathogenesis of olfactory disorders in COVID-19. *Brain Sci.* 2022;12(4):449. doi: 10.3390/brainsci12040449
28. Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 Infected Patients — Studying SARS-CoV-2 collectively [online]. Available from: <https://leoss.net/>. Accessed: 15.03.2022.
29. Pouga L. Encephalitic syndrome and anosmia in COVID-19: do these clinical presentations really reflect SARS-CoV-2 neurotropism? A theory based on the review of 25 COVID-19 cases. *J Med Virol.* 2021;93(1):550–558. doi: 10.1002/jmv.26309
30. Azim D, Nasim S, Kumar S, et al. Neurological consequences of 2019-nCoV infection: a comprehensive literature review. *Cureus.* 2020;12(6):e8790. doi: 10.7759/cureus.8790
31. Yang AC, Kern F, Losada PM, et al. Dysregulation of brain and choroid plexus cell types in severe COVID-19. *Nature.* 2021;595(7868):565–571. doi: 10.1038/s41586-021-03710-0
32. Glezer I, Bruni-Cardoso A, Schechtman D, Malnic B. Viral infection and smell loss: the case of COVID-19. *J Neurochem.* 2021;157(4):930–943. doi: 10.1111/jnc.15197
33. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020;77(2):198–209. doi: 10.1111/his.14134
34. Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic resonance imaging alteration of the brain in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anosmia. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):1028–1029. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2125
35. Laurendon T, Radulesco T, Mugnier J, et al. Bilateral transient olfactory bulb edema during COVID-19: related anosmia. *Neurology.* 2020;95(5):224–225. doi: 10.1212/WNL.0000000000009850
36. Kandemirli SG, Altundag A, Yildirim D, et al. Olfactory bulb MRI and paranasal sinus CT findings in persistent COVID-19 anosmia. *Acad Radiol.* 2021;28(1):28–35. doi: 10.1016/j.acra.2020.10.006
37. Tsigoulis G, Fragkou PC, Lachanis S, et al. Olfactory bulb and mucosa abnormalities in persistent COVID-19-induced anosmia: a magnetic resonance imaging study. *Eur J Neurol.* 2021;28(1):e6–e8. doi: 10.1111/ene.14537
38. Akkaya H, Kiziloglu A, Dilek O, et al. Evaluation of the olfactory bulb volume and morphology in patients with coronavirus disease 2019: can differences create predisposition to anosmia? *Rev Assoc Med Bras.* 2021;67(10):1491–1497. doi: 10.1590/1806-9282.20210678
39. Esposito F, Cirillo M, De Micco R, et al. Olfactory loss and brain connectivity after COVID-19. *Hum Brain Mapp.* 2022;43(5):1548–1560. doi: 10.1002/hbm.25741
40. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021;24(2):168–175. doi: 10.1038/s41593-020-00758-5
41. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):69. doi: 10.1186/s13195-020-00640-3
42. Virhammar J, Nääs A, Fällmar D, et al. Biomarkers for central nervous system injury in cerebrospinal fluid are elevated in COVID-19 and associated with neurological symptoms and disease severity. *Eur J Neurol.* 2021;28(10):3324–3331. doi: 10.1111/ene.14703
43. Aamodt AH, Hogestol EA, Popperud TH, et al. Blood neurofilament light concentration at admittance: a potential prognostic marker in COVID-19. *J Neurol.* 2021;268(10):3574–3583. doi: 10.1007/s00415-021-10517-6
44. Kanberg N, Simrén J, Edén A, et al. Neurochemical signs of astrocytic and neuronal injury in acute COVID-19 normalizes during long-term follow-up. *BioMedicine.* 2021;70:103512. doi: 10.1016/j.jbiom.2021.103512
45. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature.* 2022;604(7907):697–707. doi: 10.1038/s41586-022-04569-5
46. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55–58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062
47. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;383(6):590–592. doi: 10.1056/NEJMc2011400
48. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(7):995–998. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
49. Bhattacharjee AS, Joshi SV, Naik S, et al. Quantitative assessment of olfactory dysfunction accurately detects asymptomatic COVID-19 carriers. *Clinical Medicine.* 2020;28:100575. doi: 10.1016/j.eclinm.2020
50. Solomon T. Neurological infection with SARS-CoV-2: the story so far. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(2):65–66. doi: 10.1038/s41582-020-00453-w
51. Butler M, Cross B, Hafeez D, et al. Emerging knowledge of the neurobiology of COVID-19. *Psychiatr Clin North Am.* 2022;45(1):29–43. doi: 10.1016/j.psc.2021.11.001
52. Lewis A, Frontera J, Placantonakis DG, et al. Cerebrospinal fluid in COVID-19: a systematic review of the literature. *J Neurol Sci.* 2021;421:117316. doi: 10.1016/j.jns.2021.117316
53. Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med.* 2022;28(5):911–923. doi: 10.1038/s41591-022-01810-6
54. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JC, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature.* 2021;591(7851):639–644. doi: 10.1038/s41586-021-03207-w
55. Cheung CC, Goh D, Lim X, et al. Residual SARS-CoV-2 viral antigens detected in GI and hepatic tissues from five recovered patients with COVID-19. *Gut.* 2022;71(1):226–229. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324280
56. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology.* 2020;95(5):e601–e605. doi: 10.1212/WNL.0000000000009619

57. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol*. 2021;101(Pt B):107598. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107598
58. Guasp M, Muñoz-Sánchez G, Martínez-Hernández E, et al. CSF biomarkers in COVID-19 associated encephalopathy and encephalitis predict long-term outcome. *Front Immunol*. 2022;13:866153. doi: 10.3389/fimmu.2022.866153
59. Moonis G, Filippi CG, Kirsch CF, et al. The spectrum of neuroimaging findings on CT and MRI in adults with COVID-19. *Am J Roentgenol*. 2021;217(4):959–974. doi: 10.2214/AJR.20.24839
60. Cazzolla AP, Lovero R, Lo Muzio L, et al. Taste and smell disorders in COVID-19 patients: role of interleukin-6. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(17):2774–2781. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00447
61. Sanli DE, Altundag A, Kandemirli SG, et al. Relationship between disease severity and serum IL-6 levels in COVID-19 anosmia. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(1):102796. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102796
62. Schwabenland M, Salié H, Tanevski J, et al. Deep spatial profiling of human COVID-19 brains reveals neuroinflammation with distinct microanatomical microglia-T-cell interactions. *Immunity*. 2021;54(7):1594–1610. doi: 10.1016/j.immuni.2021.06.002
63. Jarius S, Pache F, Körtvelyessy P, et al. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19: a multicenter study of 150 lumbar punctures in 127 patients. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):19. doi: 10.1186/s12974-021-02339-0
64. Paterson RW, Benjamin LA, Mehta PR, et al. Serum and cerebrospinal fluid biomarker profiles in acute SARS-CoV-2-associated neurological syndromes. *Brain Commun*. 2021;3(3):1–11. doi: 10.1093/braincomms/fcab099
65. Reinhold D, Farztdinov V, Yan Y, et al. The brain reacting to COVID-19: analysis of the cerebrospinal fluid and serum proteome, transcriptome and inflammatory proteins. *medRxiv*. 2022. doi: 10.1101/2022.04.10.22273673
66. Bernard-Valnet R, Perriot S, Canales M, et al. Encephalopathies associated with severe COVID-19 present neurovascular unit alterations without evidence for strong neuroinflammation. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(5):e1029. doi: 10.1212/NXI.0000000000001029
67. Pilotto A, Masciocchi S, Volonghi I, et al. SARS-CoV-2 encephalitis is a cytokine release syndrome: evidences from cerebrospinal fluid analyses. *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):e3019–e3026. doi: 10.1093/cid/ciaa1933
68. Espindola OM, Gomes YC, Brandao CO, et al. Inflammatory cytokine patterns associated with neurological diseases in Coronavirus Disease 2019. *Ann Neurol*. 2021;89(5):1041–1045. doi: 10.1002/ana.26041
69. Young BE, Ong SW, Ng LF, et al. Viral dynamics and immune correlates of COVID-19 disease severity. *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):e2932–e2942. doi: 10.1093/cid/ciaa1280
70. Lee MH, Perl DP, Nair G, et al. Microvascular injury in the brains of patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(5):481–483. doi: 10.1056/NEJMc2033369
71. Pugin D, Vargas MI, Thieffry C, et al. COVID-19-related encephalopathy responsive to high doses glucocorticoids. *Neurology*. 2020;95(12):543–546. doi: 10.1212/WNL.0000000000010354
72. Cao A, Rohaut B, Le Guennec L, et al. Severe COVID-19-related encephalitis can respond to immunotherapy. *Brain*. 2020;143(12):e102. doi: 10.1093/brain/awaa337
73. Tankisi H. Critical illness myopathy and polyneuropathy in Covid-19: is it a distinct entity? *Clin Neurophysiol*. 2021;132(7):1716–1717. doi: 10.1016/j.clinph.2021.04.001
74. Oaklander AL, Mills AJ, Kelley M, et al. Peripheral neuropathy evaluations of patients with prolonged long COVID. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;9(3):e1146. doi: 10.1212/NXI.0000000000001146
75. Brugliera L, Filippi M, Del Carro U, et al. Nerve compression injuries after prolonged prone position ventilation in patients with SARS-CoV-2: a case series. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021;102(3):359–362. doi: 10.1016/j.apmr.2020.10.131
76. Liu EA, Salazar T, Chiu E, et al. Focal peripheral neuropathies observed in patients diagnosed with COVID-19. *Am J Phys Med Rehabil*. 2022;101(2):164–169. doi: 10.1097/PHM.0000000000001924
77. Zhou Y, Chi J, Lv W, et al. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes Metab Res Rev*. 2021;37(2):e3377. doi: 10.1002/dmrr.3377
78. Honardoost M, Janani L, Aghili R, et al. The association between presence of comorbidities and COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2021;50(2):132–140. doi: 10.1159/000513288
79. Bax F, Lettieri C, Marini A, et al. Clinical and neurophysiological characterization of muscular weakness in severe COVID-19. *Neurol Sci*. 2021;42(6):2173–2178. doi: 10.1007/s10072-021-05110-8
80. Malik G, Wolfe AR, Soriano R, et al. Injury-prone: peripheral nerve injuries associated with prone positioning for COVID-19-related acute respiratory distress syndrome. *Br J Anaesth*. 2020;125(6):e478–e480. doi: 10.1016/j.bja.2020.08.045
81. Chang LG, Zar S, Seidel B, et al. COVID-19 prone ventilation and its possible association with foot drop: a case series. *Cureus*. 2021;13(4):e14374. doi: 10.7759/cureus.14374
82. Bocci T, Campiglio L, Zardoni M, et al. Critical illness neuropathy in severe COVID-19: a case series. *Neurol Sci*. 2021;42(12):4893–4898. doi: 10.1007/s10072-021-05471-0
83. Bitirgen G, Korkmaz C, Zamani A, et al. Corneal confocal microscopy identifies corneal nerve fibre loss and increased dendritic cells in patients with long COVID. *Br J Ophthalmol*. 2021;bjophthalmol-2021-319450. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-319450
84. Kacprzak A, Malczewski D, Domitrz I. Headache attributed to SARS-CoV-2 infection or COVID-19 related headache-not migraine-like problem-original research. *Brain Sci*. 2021;11(11):1406. doi: 10.3390/brainsci11111406
85. Racine N, McArthur BA, Cooke JE, et al. Global prevalence of depressive and anxiety symptoms in children and adolescents during COVID-19: a meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2021;175(11):1142–1150. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.2482
86. Watson CJ, Thomas RH, Solomon T, et al. COVID-19 and psychosis risk: real or delusional concern? *Neurosci Lett*. 2021;741:135491. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135491
87. Wijeratne T, Gillard Crewther S, Sales C, Karimi L. COVID-19 pathophysiology predicts that ischemic stroke occurrence is an expectation, not an exception-a systematic review. *Front Neurol*. 2021;11:607221. doi: 10.3389/fneur.2020.607221
88. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601–615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
89. Perlis RH, Ognyanova K, Santillana M, et al. Association of acute symptoms of COVID-19 and symptoms of depression in adults. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e213223. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3223

90. Beaud V, Crottaz-Herbette S, Dunet V, et al. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(5):567–568. doi: 10.1136/jnnp-2020-325173
91. Rizzo MR, Paolisso G. SARS-CoV-2 emergency and long-term cognitive impairment in older people. *Aging Dis*. 2021;12(2):345–352. doi: 10.14336/AD.2021.0109
92. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit Care*. 2020;24(1):491. doi: 10.1186/s13054-020-03200-1
93. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, et al. New-onset dementia among survivors of pneumonia associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(4):ofac115. doi: 10.1093/ofid/ofac115
94. Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav Immun*. 2021;94:138–147. doi: 10.1016/j.bbi.2021.02.021
95. Parsons N, Outsikas A, Parish A, et al. Modelling the anatomic distribution of neurologic events in patients with COVID-19: a systematic review of MRI findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021;42(7):1190–1195. doi: 10.3174/ajnr.A7113
96. Mondal R, Ganguly U, Deb S, et al. Meningoencephalitis associated with COVID-19: a systematic review. *J Neurovirol*. 2021;27(1):12–25. doi: 10.1007/s13365-020-00923-3
97. Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, et al. Post-COVID-19 symptom burden: what is long-COVID and how should we manage it? *Lung*. 2021;199(2):113–119. doi: 10.1007/s00408-021-00423-z
98. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. Neuropathological features of COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(10):989–992. doi: 10.1056/NEJMc2019373
99. Coolen T, Lolli V, Sadeghi N, et al. Early postmortem brain MRI findings in COVID-19 non-survivors. *Neurology*. 2020;95(14):e2016–e2027. doi: 10.1212/WNL.00000000000010116
100. Kanberg N, Ashton NJ, Andersson LM, et al. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. *Neurology*. 2020;95(12):e1754–e1759. doi: 10.1212/WNL.00000000000010111
101. Zhou Y, Xu J, Hou Y, et al. Network medicine links SARS-CoV-2/COVID-19 infection to brain microvascular injury and neuroinflammation in dementia-like cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther*. 2021;13(1):110. doi: 10.1186/s13195-021-00850-3
102. Phetsouphanh C, Darley D, Howe A, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*. 2022;23(2):210–216. doi: 10.1038/s41590-021-01113-x
103. Kremer S, Lersy F, Anheim A, et al. Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19: a retrospective multicenter study. *Neurology*. 2020;95(13):e1868–e1882. doi: 10.1212/WNL.00000000000010112
104. Slooter AJ, Otte WM, Devlin JW, et al. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):1020–1022. doi: 10.1007/s00134-019-05907-4
105. Pun BT, Badenes R, La Calle GH, et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):239–250. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30552-X
106. Pilotto A, Masciocchi S, Volonghi I, et al. Clinical presentation and outcomes of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-related encephalitis: the ENCOVID multicenter study. *J Infect Dis*. 2021;223(1):28–37. doi: 10.1093/infdis/jiaa609
107. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):268–277. doi: 10.7326/M20-2003
108. Mukerji SS, Solomon IH. What can we learn from brain autopsies in COVID-19? *Neurosci Lett*. 2021;742:135528. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135528
109. Baker HA, Safavynia SA, Evered LA. The 'third wave': impending cognitive and functional decline in COVID-19 survivors. *Br J Anaesth*. 2021;126(1):44–47. doi: 10.1016/j.bja.2020.09.045
110. Lingor P, Demleitner AF, Wolff WA, Feneberg E. SARS-CoV-2 and neurodegenerative diseases: what we know and what we don't. *J Neural Transm (Vienna)*. 2022;1:13. doi: 10.1007/s00702-022-02500-w
111. Conklin J, Frosch MP, Mukerji SS, et al. Susceptibility-weighted imaging reveals cerebral microvascular injury in severe COVID-19. *J Neurol Sci*. 2021;421:117308. doi: 10.1016/j.jns.2021.117308
112. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091
113. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology*. 2020;296(2):E119–E120. doi: 10.1148/radiol.2020201187
114. Badenoch JB, Rengasamy ER, Watson CJ, et al. Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Clin Psychol*. 2021;4(1):fcab297. doi: 10.1093/braincomms/fcab297
115. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *Clinical Medicine*. 2021;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019
116. Taboada M, Cariñena A, Moreno E, et al. Post-COVID-19 functional status six-months after hospitalization. *J Infect*. 2021;82(4):e31–e33. doi: 10.1016/j.jinf.2020.12.022
117. Mandal S, Barnett J, Brill SE, et al. Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021;76(4):396–398. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818
118. Altmann DM, Boyton RJ. Decoding the unknowns in long covid. *BMJ*. 2021;372:n132. doi: 10.1136/bmj.n132
119. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med*. 2021;21(1):e63–e67. doi: 10.7861/clinmed.2020-0896
120. Del Brutto OH, Wu S, Mera RM, et al. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: a longitudinal prospective study nested to a population cohort. *Eur J Neurol*. 2021;28(10):3245–3253. doi: 10.1111/ene.14775
121. Boldrini M, Canoll PD, Klein RS. How COVID-19 affects the brain. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(6):682–683. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0500
122. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268–2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597
123. Ferrucci R, Dini M, Groppo E, et al. Long-lasting cognitive abnormalities after COVID-19. *Brain Sci*. 2021;11(2):235. doi: 10.3390/brainsci11020235

124. Guedj E, Champion JY, Dudouet P, et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(9):2823–2833. doi: 10.1007/s00259-021-05215-4
125. Goss AL, Samudralwar RD, Das RR, et al. ANA Investigates: neurological complications of COVID-19 vaccines. *Ann Neurol*. 2021;89(5):856–857. doi: 10.1002/ana.26065
126. Ledford H. US authorization of first COVID vaccine marks new phase in safety monitoring. *Nature*. 2020;588(7838):377–378. doi: 10.1038/d41586-020-03542-4
127. Al-Mayhany T, Saber S, Stubbs MJ, et al. Ischaemic stroke as a presenting feature of ChAdOx1/nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(11):1247–1248. doi: 10.1136/jnnp-2021-326984
128. Cines DB, Bussell JB. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2254–2256. doi: 10.1056/NEJMe2106315
129. Suresh P, Petchey W. ChAdOx1/nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis. *BMJ Case Rep*. 2021;14(6):e243931. doi: 10.1136/bcr-2021-243931
130. Douxfils J, Favresse J, Dogné JM, et al. Hypotheses behind the very rare cases of thrombosis with thrombocytopenia syndrome after SARS-CoV-2 vaccination. *Thromb Res*. 2021;203:163–171. doi: 10.1016/j.thromres.2021.05.010
131. Schultz NH, Sorvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2124–2130. doi: 10.1056/NEJMoa2104882
132. Elalamy I, Gerotziakas G, Alamowitch S, et al. SARS-CoV-2 vaccine and thrombosis: an expert consensus on vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2021;121(8):982–991. doi: 10.1055/a-1499-0119
133. Pavord S, Scully M, Hunt BJ, et al. Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med*. 2021;385(18):1680–1689. doi: 10.1056/NEJMoa2109908
134. Kakovan M, Shirkouhi SG, Zarei M, Andalib S. Stroke associated with COVID-19 vaccines. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2022;31(6):106440. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106440
135. Dubey S, Dubey MJ, Ghosh R, et al. The cognitive basis of psychosocial impact in COVID-19 pandemic. Does it encircle the default mode network of the brain? A pragmatic proposal. *Med Res Arch*. 2022;10(3):10.18103/mra.v10i3.2707. doi: 10.18103/mra.v10i3.2707

ОБ АВТОРАХ

* **Голота Александр Сергеевич**, к.м.н., доцент;
адрес: Россия, 197706, Санкт-Петербург,
Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>;
eLibrary SPIN: 7234-7870; e-mail: golotaa@yahoo.com

Щербак Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5036-1259>;
eLibrary SPIN: 1537-9822; e-mail: b40@zdrav.spb.ru

Камилова Татьяна Аскарровна, к.б.н.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6360-132X>;
eLibrary SPIN: 2922-4404; e-mail: kamilovaspb@mail.ru

Вологжанин Дмитрий Александрович, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>;
eLibrary SPIN: 7922-7302; e-mail: volog@bk.ru

Макаренко Станислав Вячеславович, ассистент;
ORCID <http://orcid.org/0000-0002-1595-6668>;
eLibrary SPIN: 8114-3984; e-mail: st.makarenko@gmail.com

AUTHORS' INFO

* **Aleksandr S. Golota**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
address: 9B Borisova st., 197706, Saint Petersburg,
Sestroretsk, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>;
eLibrary SPIN: 7234-7870; e-mail: golotaa@yahoo.com

Sergey G. Scherbak, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5036-1259>;
eLibrary SPIN: 1537-9822; e-mail: b40@zdrav.spb.ru

Tatyana A. Kamilova, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6360-132X>;
eLibrary SPIN: 2922-4404; e-mail: kamilovaspb@mail.ru

Dmitry A. Vologzhanin, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>;
eLibrary SPIN: 7922-7302; e-mail: volog@bk.ru

Stanislav V. Makarenko, Assistant Lecturer;
ORCID <http://orcid.org/0000-0002-1595-6668>;
eLibrary SPIN: 8114-3984; e-mail: st.makarenko@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab109488>

Возможности применения биомеханических систем захвата движений человека в медицинской реабилитации (обзор)

Г.Е. Шейко¹, А.Н. Белова¹, Н.Н. Рукина¹, Н.Л. Короткова^{1, 2}¹ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Биомеханический анализ движений является наиболее точным бесконтактным инструментальным методом исследования локомоций человека и всё чаще находит применение в медицинской реабилитации пациентов с различными заболеваниями. Исследователи в области биомеханики стремятся стандартизировать параметры движений человека, которые могут быть в дальнейшем понятны, сопоставимы и доступны для всего научного сообщества.

Системы захвата движений человека являются перспективным для клинического применения инструментом оценки и контроля корректного выполнения движений, а также выявления факторов риска травматизма, однако применяются в основном только в научных исследованиях. Разработка и внедрение биомеханических систем захвата движений в клиническую практику способны помочь врачам определить наилучшее решение при планировании медицинской реабилитации и, тем самым, сократить время восстановления пациентов.

В обзоре представлены современные сведения о методиках захвата движений и особенностях их применения в медицинской реабилитации пациентов с заболеваниями нервной системы. Даны краткие характеристики существующим технологиям исследования локомоторных функций: принципы работы, преимущества и недостатки оптико-электронных, электромагнитных, инерциальных и ультразвуковых измерительных систем. Подробно описаны возможности биомеханического анализа движений в персонализированном диагностическом процессе, планировании медицинской реабилитации и оценке её результатов у пациентов с инсультом, болезнью Паркинсона, детским церебральным параличом, позвоночно-спинномозговой травмой и рассеянным склерозом.

Поиск проводился в базах данных eLibrary, PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar. Включены исследования, освещающие работу систем захвата движений с анализом пространственно-временных, кинематических, кинетических и электромиографических параметров.

Ключевые слова: захват движений; биомеханика; медицинская реабилитация; нервные болезни.

Как цитировать

Шейко Г.Е., Белова А.Н., Рукина Н.Н., Короткова Н.Л. Возможности применения биомеханических систем захвата движений человека в медицинской реабилитации (обзор) // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2022. Т. 4, № 3. 181–196. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab109488>

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab109488>

Possibilities of using biomechanical human motion capture systems in medical rehabilitation (review)

Gennadii E. Sheiko¹, Anna N. Belova¹, Natalia N. Rukina¹, Nadezhda L. Korotkova^{1, 2}¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation² The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Biomechanical motion capture is the most accurate non-contact instrumental method of studying human locomotion and is increasingly being used in the medical rehabilitation of patients with various diseases. Human motion capture systems are promising tools for clinical use to assess and control the correct execution of movements, as well as to identify injury risk factors.

Currently, human motion capture systems are mainly used only in scientific research. The development and implementation of biomechanical motion capture systems in clinical practice can help doctors determine the best solution when planning medical rehabilitation and, thereby, reduce the recovery time of patients.

This review aims to present up-to-date data on motion capture techniques and features of their application in the medical rehabilitation of patients with diseases of the nervous system. The review provides a brief overview of the existing technologies for the study of locomotor functions. The principles of operation, advantages and disadvantages of optoelectronic, electromagnetic, inertial and ultrasonic measuring systems are presented. The review describes in detail the possibilities of biomechanical motion capture in conducting a personalized diagnostic process, planning and evaluating the results of medical rehabilitation in patients with stroke, Parkinson's disease, cerebral palsy, spinal cord injury and multiple sclerosis.

The search was conducted in the databases eLibrary, PubMed, Scopus, Web of Science and Google Academy (Google Scholar). The review includes studies in which motion capture systems were used and spatial-temporal, kinematic, kinetic and electromyographic parameters were analyzed.

Keywords: motion capture; biomechanics; medical rehabilitation; nervous diseases.

To cite this article

Sheiko GE, Belova AN, Rukina NN, Korotkova NL. Possibilities of using biomechanical human motion capture systems in medical rehabilitation (review). *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2022;4(3):181–196. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab109488>

Список сокращений

БП — болезнь Паркинсона

ДЦП — детский церебральный паралич

ПСМТ — позвоночно-спинномозговая травма

РС — рассеянный склероз

СЗД — система захвата движений

IMU (Inertial Measurement Unit) — инерциальный измерительный модуль

ВВЕДЕНИЕ

За последние два века растущий спрос медицины на точные методы фиксации движений человека привёл к значительному прогрессу в сфере биомеханики [1]. Первые исследования по количественному изучению локомоций человека начались в первой половине XIX века [2–4]. Так, братья Вебер в 1837 году представили работу по оценке пространственных и временных параметров движений человека [2]. В конце 80-х годов XX века математик Отто Фишер и анатом Вильгельм Браун опубликовали результаты исследования, в котором были предложены способы определения момента силы и расхода энергии при движениях в суставах конечностей [5]. В целом методики исследования движений человека претерпели множество изменений по мере развития технологий [6]. Первые исследования в данной сфере включали применение фотоаппаратуры и силовых платформ для изучения кинетики ходьбы [3, 4]. Современные же методы видеонализа основаны на использовании компьютерных систем со сложным программным обеспечением, способным детально и точно фиксировать различные локомоторные показатели [1].

Биомеханический анализ движений является наиболее точным бесконтактным инструментальным методом исследования локомоций человека и всё чаще находит своё применение в медицинской реабилитации пациентов с различными заболеваниями [1, 7]. Исследователи в области биомеханики стремятся стандартизировать параметры движений человека, которые могут быть в дальнейшем понятны, сопоставимы и доступны для всего научного сообщества [7]. Системы захвата движений (СЗД) человека являются перспективным для клинического применения инструментом оценки и контроля корректного выполнения движений, а также выявления факторов риска травматизма, однако применяются в основном только в научных исследованиях [1, 8]. Разработка и внедрение биомеханических СЗД в клиническую практику помогут врачам определять наилучшие решения при планировании медицинской реабилитации и тем самым будут сокращать время восстановления пациентов [1, 9].

Цель данной статьи — представление современных данных о методиках захвата движений, а также обзор мировой литературы, посвящённой изучению применения технологий захвата движений в медицинской реабилитации пациентов с заболеваниями нервной системы.

ТЕХНОЛОГИИ И ОСОБЕННОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ ДВИЖЕНИЙ ЧЕЛОВЕКА

Современные технологии захвата движений основаны на различных принципах работы, в зависимости от которых выделяют следующие основные типы систем: оптоэлектронные, электромагнитные, инерциальные и ультразвуковые [9].

Оптоэлектронные измерительные системы

Захват движений в оптоэлектронных измерительных системах основан на технологии компьютерного анализа видеоизображений движений обследуемого и выполняется дистанционно без использования кабельной связи регистрирующего устройства с объектом исследования [10]. Оптоэлектронные измерительные системы делятся на два типа — маркерные и безмаркерные. Маркерные оптоэлектронные измерительные системы ввиду высокой точности считаются золотым стандартом захвата движения. Маркеры крепятся на определённые анатомические точки тела человека в соответствии с костными ориентирами исследуемого. Существуют стандарты, регламентирующие терминологию, систему координат (оси) и костные ориентиры, для определения границ сегментов тела и размещения маркеров (рис. 1) [11, 12].

Различают активные маркеры, излучающие свет и требующие источник питания, и пассивные маркеры, прикрепляемые к телу и отражающие свет, генерируемый вблизи объектива видеокамеры (рис. 2–4). Видеокамера, в свою очередь, используется для вычисления положения маркеров в трёхмерном пространстве [1]. Данные, получаемые от маркеров и видеокамер, передаются в компьютер, где на основании конкретной компьютерной модели проводится обработка информации: движения реального объекта анимируются, формируется отчёт, позволяющий проанализировать угловые и линейные кинематические характеристики изучаемых движений [12, 13].

Безмаркерный метод захвата движений основан на анализе взаимного расположения неоднородных частей изображений объекта на последовательных кадрах. Главным недостатком данного метода является требование более сложной обработки получаемых данных и, как следствие, более дорогостоящего программного обеспечения [14].

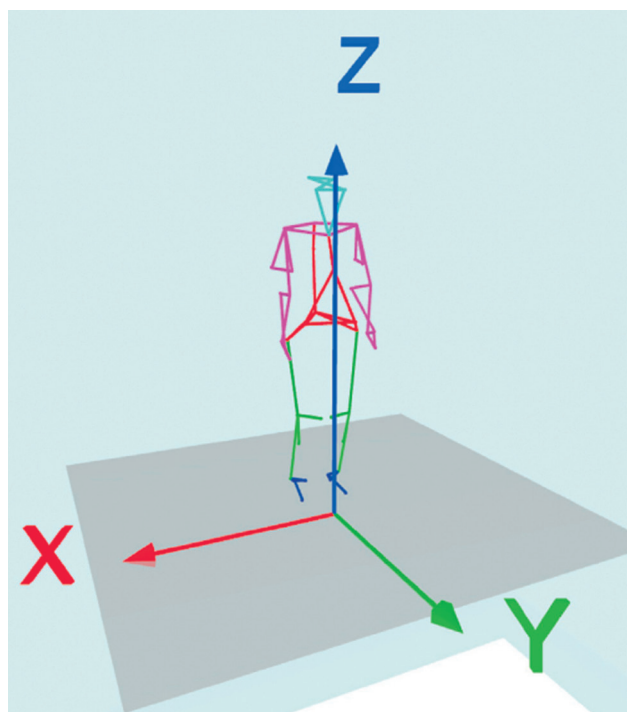
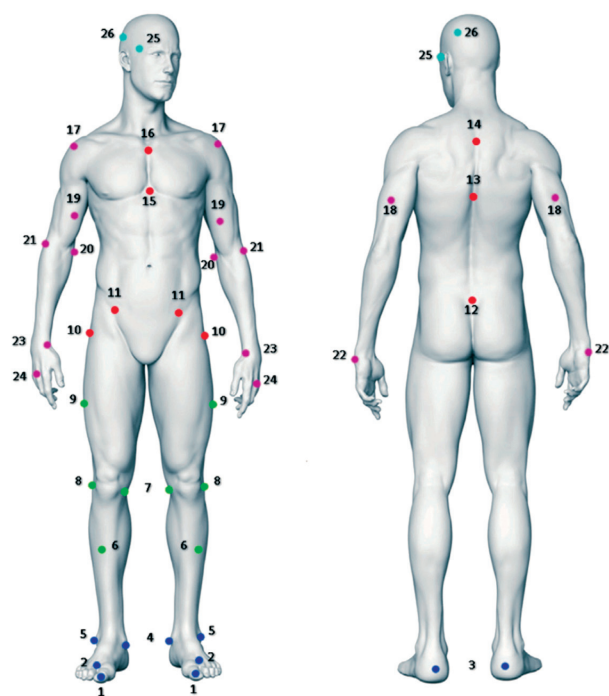


Рис. 1. Положение маркеров и трёхмерная модель человека, построенная программой Simi Motion (Германия).

Fig. 1. The position of markers and a three-dimensional human model built by the Simi Motion program (Germany).

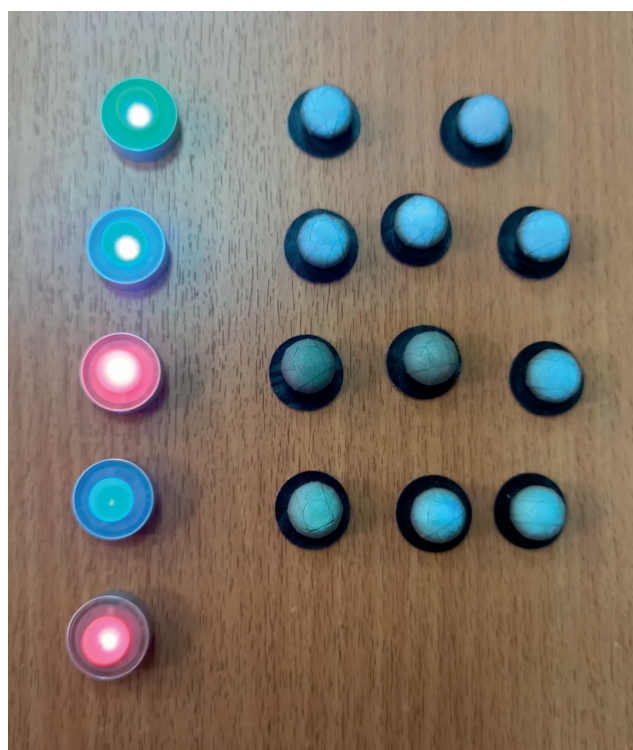


Рис. 2. Активные (слева) и пассивные (справа) маркеры системы видеоанализа Simi Motion (Германия).

Fig. 2. Active (left) and passive (right) markers of the Simi Motion video analysis system (Germany).



Рис. 3. Пример размещения активных маркеров системы видеоанализа Simi Motion (Германия) на обследуемом.

Fig. 3. An example of the placement of active markers of the Simi Motion video analysis system (Germany) on the subject.

Вне зависимости от наличия или отсутствия маркеров в ходе регистрации положения исследуемого сегмента тела в пространстве необходимо, чтобы одновременно

работало несколько видеокамер. Они должны располагаться под различными углами таким образом, чтобы объект исследования всё время находился в пределах их

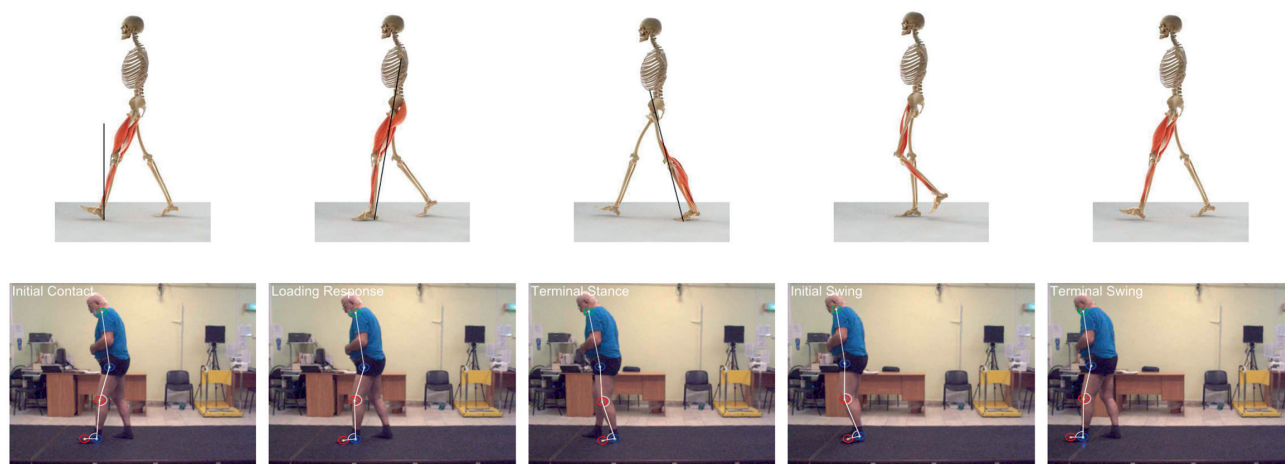


Рис. 4. Видеоанализ ходьбы с оценкой движений в левой нижней конечности с использованием активных маркеров, построенный программой Simi Motion (Германия).

Fig. 4. Video analysis of walking with an assessment of movements in the left lower limb using active markers, built by the Simi Motion program (Germany).

видимости [15]. В современных СЗД обычно реализована возможность построения любых двух- и трёхмерных многозвенных моделей исследования, позволяющих отображать интересующие исследователя сегменты локомоторного аппарата. Однако трёхмерные СЗД являются более востребованными [15, 16].

Электромагнитные измерительные системы

Основной принцип действия электромагнитных измерительных систем заключается в вычислении положения и ориентации датчиков движения с помощью электромагнитных волн, идущих от датчика к базовой станции [17]. Электромагнитные измерительные системы способны обеспечивать большие объёмы захвата, но являются менее точными в отличие от оптико-электронных СЗД, так как для определения положения датчиков не требуется прямой видимости [17]. Применение электромагнитных измерительных систем сопряжено с рядом ограничений: высокая стоимость, вес и габариты оборудования, низкая помехоустойчивость, повышенная чувствительность к ферромагнетикам, препятствиям и погодным условиям, а также невозможность использования в помещении [18–20].

Инерциальные измерительные системы

Одним из самых современных методов захвата движений является инерциальный. Особенностью данного метода является то, что все движения человека записываются с помощью инерциальных измерительных модулей (Inertial Measurement Unit, IMU), которые содержат датчики для измерения частоты вращения. Использование инерциальных датчиков даёт возможность оценивать величины вращающих моментов в суставах, а также силу реакции опоры при ходьбе. Дополнительные программы позволяют рассчитывать затрачиваемую при этом

механическую энергию [21]. Наиболее распространёнными датчиками, используемыми в IMU, являются гироскопы, магнитометры и акселерометры. Недостатком инерциального метода видеоанализа является его меньшая точность в сравнении с оптико-электронными методами слежения. Однако IMU не требуют наличия базовой станции и видеокамер (поэтому среди остальных СЗД выигрывают в мобильности), а также способны регистрировать очень быстрые движения [21].

Ультразвуковые измерительные системы

Принцип работы ультразвуковых систем локализации заключается в вычислении положения движущегося объекта с помощью ультразвуковых волн. При этом датчики располагаются на движущемся реальном объекте, а приёмники образуют антенну (в некоторых системах датчики и приёмники меняются местами). Всякий раз, когда датчик посылает сигнал, его принимают статические сенсоры, измеряющие время между отправлением и приёмом сигнала. По времени задержки сигнала рассчитываются расстояния между излучателями и приёмниками. По полученным расстояниям вычисляют трёхмерные координаты объекта. Ультразвуковые системы оценки движений человека имеют хорошую точность измерения координат и углов, но поскольку такие системы работают на основе использования физических свойств ультразвука, они обладают некоторыми недостатками. Во-первых, это необходимость прямой видимости между излучателями и приёмниками, поскольку посторонние предметы являются хорошими поглотителями или рассеивателями ультразвука. Во-вторых, отмечается снижение точности при изменении температуры или порывах ветра. Необходимо также точная калибровка приёмников. Кроме того, направленность ультразвука может приводить к помехам при работе с динамичными измерениями [22].

ТЕХНОЛОГИИ ЗАХВАТА ДВИЖЕНИЙ В МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

В медицине технологии захвата движений используют для изучения локомоций человека в норме и при патологии, а также для оценки эффективности реабилитационных мероприятий [1, 23, 24]. Современные технологии анализа движений человека способны помочь клиницисту в проведении персонализированного диагностического процесса и планировании медицинской реабилитации у пациентов с инсультом [23, 24], болезнью Паркинсона (БП) [25, 26], детским церебральным параличом (ДЦП) [27, 28], позвоночно-спинномозговой травмой (ПСМТ) [29, 30], рассеянным склерозом (РС) [31–33], а также при других заболеваниях нервной системы [34–36]. В настоящее время перед исследователями и врачами стоит задача выявления таких параметров, характеристик движений при той или иной патологии, которые можно было бы учитывать для значимого повышения качества медицинской реабилитации [37].

Применение технологий захвата движений при инсульте

Особенности ходьбы пациентов, перенёсших инсульт, характеризуются уменьшением скорости, нарушением кинетических и кинематических профилей, патологической асимметрией и увеличением энергозатратности двигательного акта [38–41]. Асимметричность параметров шага во многом зависит от развившихся различий пространственно-временных и кинематических характеристик между поражённой и здоровой стороной, мышечной силы и опороспособности паретичной конечности [42, 43].

Анализ движений с использованием технологий захвата движений является наиболее точным методом количественной оценки результатов восстановительного лечения пациентов, перенёсших инсульт, и зачастую применяется в качестве референтного метода [21]. Так, в исследовании F. Feuvrier и соавт. [21] маркерная СЗД Vicon (Великобритания) использовалась в качестве золотого стандарта в сравнении с инерциальными системами измерения. Стоит заметить, что инерциальные СЗД показали высокую сопоставимость своих результатов в сравнении с маркерной СЗД в оценке эффективности электрической стимуляции мышц нижних конечностей у пациентов с парезом стопы после перенесённого инсульта.

СЗД применяются для подбора и калибровки ортезов, используемых пациентами, перенёсших инсульт [44, 45]. В исследовании T. Kobayashi и соавт. [45] с помощью СЗД проводилась настройка ортеза голеностопного сустава, используемого для коррекции нарушений походки после инсульта. Всего в исследование было включено 9 пациентов. Кинематические и кинетические данные суставов нижних конечностей регистрировались во время ходьбы на беговой дорожке с помощью трёхмерной маркерной СЗД Vicon (Великобритания). Было выявлено, что постепенная

корректировка ортеза в сторону тыльного сгибания стопы значительно изменила объём движений в голеностопном и коленном суставах и повлияла на моменты силы коленного сустава при ходьбе у пациентов, перенёсших инсульт.

Использование роботизированных экзоскелетов является новой технологией для восстановления функции ходьбы у пациентов, перенёсших инсульт. Оценка эффективности применения экзоскелета в медицинской реабилитации также производится с использованием СЗД [46, 47]. Например, в исследовании C. Swank и соавт. [47] оценивались пространственно-временные, кинематические характеристики походки и показатели мышечной активности до и после одного сеанса ходьбы в экзоскелете у 6 пациентов после инсульта. Кроме того, изучалась кинематическая симметрия между больной и здоровой конечностями. В исследовании была использована маркерная СЗД Vicon (Великобритания), включающая 10 видеокамер и синхронизированная с 6 динамометрическими платформами с одновременной регистрацией поверхностной электромиографии с мышц нижних конечностей. Полученные результаты видеоанализа после тренировки в экзоскелете продемонстрировали снижение проявлений дисфункции походки у пациентов с последствиями инсульта.

Помимо походки, с помощью СЗД изучаются движения верхних конечностей и туловища у пациентов, перенёсших инсульт [48, 49]. Например, в исследовании G.M. Hansen и соавт. [48] с помощью маркерной СЗД Qualisys (Швеция) оценивался объём движений лопатки, плеча, предплечья, туловища и таза при выполнении двух упражнений у 17 пациентов с инсультом. Результаты исследования продемонстрировали, что выбранные трёхмерные кинематические измерения являются точным и надёжным методом оценки конкретных движений плеча у пациентов с инсультом (табл. 1) [48].

Применение технологий захвата движений при болезни Паркинсона

Клиническая оценка двигательных нарушений при БП в ходе осмотра врача может быть очень субъективной и некорректной, особенно при невыраженной симптоматике. СЗД потенциально могут предоставить более объективные и количественные данные оценки движений пациентов с БП [25, 26]. Пилотное исследование S. Das и соавт. [25] продемонстрировало, что количественные измерения, полученные из данных захвата движения, выявляют существенные различия между лёгкими и тяжёлыми симптомами заболевания. Исследователи пришли к выводу, что технология захвата движения потенциально может быть точным, надёжным и эффективным инструментом для сбора статистических данных о двигательных нарушениях, связанных с БП. Это в свою очередь позволило бы разработать более эффективные способы медицинской реабилитации пациентов с нейродегенеративными заболеваниями [25].

В исследовании E. Růžicka и соавт. [26] проведено сравнение субъективной и количественной оценки

Таблица 1. Исследования с использованием систем захвата движений у пациентов, перенёсших инсульт**Table 1.** Studies using motion capture systems in stroke patients

Источник	Цель исследования	Число участников, n / Средний возраст, лет	Система захвата движений	Выводы
Kobayashi и соавт. [45], 2019	Изучение влияния ортеза голеностопного сустава на изменение кинематики и кинетики суставов нижних конечностей во время походки у лиц, перенёсших инсульт	10/58±13	Маркерная оптико- электронная Vicon (Великобритания)	Корректировка ортеза в сторону тыльного сгибания стопы значительно изменила объём движений в голеностопном и коленном суставах, что повлияло на моменты силы коленного сустава при ходьбе
Swank и соавт. [47], 2020	Сравнение пространственно-временных, кинематических характеристик походки и показателей мышечной активности до и после одного сеанса ходьбы в экзоскелете	6/44,7±14,6	Маркерная оптико- электронная Vicon (Великобритания)	Тренировка в экзоскелете снижает проявления дисфункции походки у пациентов с последствиями инсульта
Hansen и соавт. [48], 2019	Оценка трёхмерных кинематических измерений движений плеча у пациентов с инсультом со сниженной функцией плеча	17/62,5±10,4	Маркерная оптико- электронная Qualisys (Швеция)	Выбранные трёхмерные кинематические измерения являются точным и надёжным методом оценки конкретных движений плеча у пациентов с инсультом

брадикинезии у 22 пациентов с БП с использованием бесконтактной СЗД Optitrack-V120 (США). Данная установка позволила провести анализ отдельных компонентов брадикинезии. Было показано, что снижение амплитуды и максимальной скорости пальца руки при постукивании о поверхность являются наиболее отличительными признаками двигательных нарушений у пациентов с БП в сравнении с контрольной группой условно здоровых добровольцев. Несмотря на полученные результаты, авторы также пришли к выводу, что требуется проведение более крупных исследований с включением большего числа пациентов и оценкой более широкого спектра показателей движений.

В другом исследовании V. Jakob и соавт. [50] подтвердили техническую валидность инерциальных датчиков Portables-HCT GaitLab-System (Германия) для анализа походки в сравнении с трёхмерной маркерной СЗД Simi Motion (Германия). В исследование было включено 37 пациентов с БП и 14 условно здоровых добровольцев в группы сравнения. Параметры походки сравнивались между обеими СЗД после выполнения стандартизированного теста ходьбы. Результаты исследования продемонстрировали, что инерциальная СЗД предоставляет надёжные сенсорные параметры походки. Кроме того, обе СЗД сопоставимо фиксируют значимую разницу между пациентами с БП и участниками контрольной группы (табл. 2) [50].

Авторы вышепредставленных исследований делают вывод, что разработка и применение СЗД в оценке двигательных функций у пациентов с БП помогут выяснить, насколько объективно получаемые параметры отражают

ответ на лечение и реабилитацию, а также оценить прогрессирование заболевания [26, 50].

Применение технологий захвата движений при детском церебральном параличе

Реабилитация пациентов с ДЦП требует системного подхода и динамичной оценки достигаемых результатов [27]. В последние годы появляется всё больше научных работ, посвящённых изучению биомеханических нарушений локомоции у пациентов с ДЦП [27, 28, 51, 52]. В работе C.R. Simão и соавт. [28], где приняли участие 20 детей с гемиплегической формой ДЦП, была проведена оценка влияния одной тренировки на беговой дорожке с дополнительной нагрузкой на кинематические параметры походки. Данные биомеханики движений были получены с использованием маркерной СЗД Qualisys (Швеция); оценка проводилась до и после тренировки. По результатам исследования, после тренировки отмечалось увеличение диапазона движений в коленном, тазобедренном и голеностопных суставах паретичной конечности, что в целом может способствовать улучшению походки. По данным других исследований, посвящённых биомеханической оценке движений с использованием СЗД, в целом ходьба пациентов с ДЦП характеризуется сниженной скоростью, меньшей длиной шага и диапазоном движений в суставах конечностей в сравнении с условно здоровыми детьми [27, 53].

Кроме биомеханического изучения походки, в мировой научной литературе можно найти исследования по видеоанализу движений верхних конечностей у паци-

Таблица 2. Исследования с использованием систем захвата движений у пациентов с болезнью Паркинсона**Table 2.** Studies using motion capture systems in patients with Parkinson's disease

Источник	Цель исследования	Число участников, n / Средний возраст, лет	Система захвата движений	Выводы
Růžička и соавт. [26], 2016	Сравнение субъективной и количественной оценки брадикинезии у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) при постукивании пальцем	22 (БП)/48–82 22 (контрольная группа)/41–82	Маркерная оптико- электронная Optitrack-V120 (США)	Система захвата движения позволила провести независимый анализ отдельных компонентов брадикинезии, демонстрируя снижение амплитуды и максимальную скорость пальца как наиболее сильного параметра в дифференциации пациентов с лёгкой и умеренной БП от группы условно здорового контроля
Jakob и соавт. [50], 2021	Сравнение параметров ходьбы, измеренных с помощью мобильной сенсорной инерциальной системы анализа походки и оптико-электронной системы захвата движения в качестве референтного метода	37 (БП)/70,8±9,3 14 (контрольная группа)/72,2±28,8	Инерциальная Portables-HCT GaitLab-System (Германия)/ Маркерная оптико- электронная Simi Motion (Германия)	Носимые инерциальные датчики генерируют достоверные параметры ходьбы и, следовательно, могут быть использованы для клинической оценки двигательных нарушений у пациентов с БП

ентов с ДЦП [54–57]. Например, в исследовании M.C. Klotz и соавт. [54] проведён анализ ограничений объёма движений верхних конечностей у 15 взрослых пациентов с гемиплегической формой ДЦП в сравнении с группой 15 условно здоровых участников. С помощью маркерной СЗД Vicon (Великобритания) оценивались повседневные бытовые движения верхних конечностей. Результаты исследования показали снижение супинации на 45° паретичной конечности в сравнении с контрольной группой. Наиболее выраженное снижение объёма движений верхней конечности у пациентов с ДЦП отмечалось при супинации и пронации предплечья. Кроме того, были выявлены корреляционные связи между результатами видеонализа и оценкой по шкале классификаций мануальных способностей для детей с церебральным параличом (Manual Ability Classification System, MACS) (табл. 3) [54].

СЗД позволяют объективно и количественно описывать те или иные нарушения локомоций при ДЦП [51]. Несмотря на это, СЗД до сих пор не используется в рутинной клинической практике для планирования и оценки результатов медицинской реабилитации пациентов с ДЦП, что, вероятно, связано с высокой стоимостью оборудования и отсутствием референсных интервалов для оценки выраженности нарушений.

Применение технологий захвата движений при позвоночно-спинномозговой травме

ПСМТ встречается, как правило, у лиц молодого возраста и влечёт за собой крайне тяжёлые последствия для здоровья [30]. Восстановление двигательных функций

после ПСМТ, в частности способности к самостоятельному передвижению, является приоритетной задачей медицинской реабилитации [58]. Выраженность двигательных нарушений у пациентов с ПСМТ зависит от тяжести и локализации повреждения спинного мозга. При ПСМТ могут наблюдаться частичная или полная потеря двигательных функций, а также проводниковые сенсорные нарушения. В настоящее время СЗД активно применяются в исследованиях по оценке результатов медицинской реабилитации у пациентов с ПСМТ, что помогает врачам принимать корректные клинические решения [29, 30].

В исследовании R.J. Triolo и соавт. [29] проводилась оценка влияния стимуляции ягодичных мышц и туловища у пациентов с последствиями травмы шейного или грудного отделов спинного мозга с использованием технологий видеонализа движений. Всего было включено 8 пациентов (средний возраст 46±9,34 года), которым была проведена имплантация нейростимулятора. Видеонализ проводился в положении сидя без поддержки спины с использованием маркерной СЗД Vicon (Великобритания). Отражающие маркеры были расположены на лбу, груди, запястьях, нижних углах лопаток, акромионах, в области остистых отростков CVII и TVI позвонков и в области крестца. Всего проводилось 5 испытаний со стимуляцией и без, в положении сидя, без движений в течение 5 сек с перерывами между измерениями как минимум 5 мин. Кроме того, выполнялось задание в положении сидя с удержанием на вытянутых руках пластикового контейнера в течение 5 сек на разных уровнях — 30 и 48 дюймов (76,2 и 121,92 см соответственно). Результаты видеонализа

Таблица 3. Исследования с использованием систем захвата движений у пациентов с детским церебральным параличом**Table 3.** Studies using motion capture systems in patients with cerebral palsy

Источник	Цель исследования	Число участников, n / Средний возраст, лет	Система захвата движений	Выводы
Simão и соавт. [28], 2019	Оценить влияние тренировок на беговой дорожке с дополнительной нагрузкой на нижние конечности на кинематические параметры походки у детей с детским церебральным параличом (ДЦП)	20/12±3,3	Маркерная оптико-электронная Qualisys (Швеция)	Тренировка ходьбы на беговой дорожке с дополнительной нагрузкой на нижние конечности способна изменить походку у пациентов с ДЦП. Увеличение сгибания тазобедренного сустава в фазе переноса позволило увеличить подъём паретичной стопы, что может способствовать улучшению функции походки в целом
Klotz и соавт. [54], 2013	Оценка влияния ограничений диапазона движений верхней конечности у взрослых с ДЦП на повседневную активность и определение потенциальных механизмов компенсации	15 (ДЦП)/28 15 (контрольная группа)/-	Маркерная оптико-электронная Vicon (Великобритания)	Наиболее выраженное снижение объёма движений верхней конечности у пациентов с ДЦП отмечалось при супинации и пронации предплечья

показали, что стимуляция мышц приводит к значительному увеличению разгибания туловища по сравнению с исходными значениями без стимуляции. Стимуляция вызывает также положительные изменения в среднем наклоне таза и высоте плеч во время спокойного сидения и при удержании предмета. Таким образом, был сделан вывод, что электрическая стимуляция приводит к более устойчивому пребыванию в положении сидя без движений и при бимануальном удержании предмета в сравнении с волевым усилием [29].

Активно изучается эффективность применения не только маркерных, но и инерциальных СЗД у пациентов с ПСМТ [31]. Так, в сравнительном исследовании С. Warner и соавт. [30] проводилась оценка походки 9 пациентов с ПСМТ в сравнении с контрольной группой из 17 условно здоровых добровольцев. Особенности ходьбы участников исследования оценивались на беговой дорожке с использованием инерциальных модулей ZurichMOVE (Швейцария) и маркерной СЗД Vicon (Великобритания) с 10 видеокамерами в качестве золотого стандарта. Основными компонентами инерциальных модулей, которые крепились в области лодыжек участников исследования, являлись трёхосевые акселерометр, гироскоп и магнитометр. Результаты исследования продемонстрировали сопоставимость данных, получаемых с использованием инерциальных модулей и маркерного видеоанализа. Был сделан вывод, что инерциальные СЗД можно использовать в рутинной клинической практике для оценки эффективности восстановления ходьбы пациентов с ПСМТ в связи с их более низкой стоимостью и более простым использованием в сравнении с маркерными СЗД (табл. 4) [30].

Результаты представленных исследований демонстрируют высокую актуальность применения СЗД с целью оценки нарушений движений и результатов медицинской реабилитации у пациентов с ПСМТ.

Применение технологий захвата движений у пациентов с рассеянным склерозом

Двигательные нарушения, особенно походки, являются одной из основных причин инвалидизации пациентов с РС [59, 60]. Через 15 лет после установления диагноза РС половине пациентов требуется помощь при ходьбе, а 10% вынуждены пользоваться инвалидной коляской [59]. СЗД активно применяются с целью оценки локомоций у пациентов с РС, поскольку нарушения координации и походки имеют первостепенное значение в медицинской реабилитации пациентов с данной патологией [31–33].

L. Filli и соавт. [31] представили результаты сравнительного исследования походки 37 пациентов с РС и 20 условно здоровых добровольцев с использованием трёхмерной маркерной СЗД Vicon (Великобритания) с 14 инфракрасными видеокамерами. Для оценки кинематических параметров на теле участников размещали по 29 маркеров. Трёхмерный анализ походки проводился, когда участники ходили босиком в течение не менее 30 сек на беговой дорожке со своей индивидуальной устойчивой скоростью. Кинематический анализ выявил выраженные ограничения в движении коленного и голеностопного суставов, повышенную вариабельность и асимметрию походки наряду с нарушением динамической устойчивости у пациентов с РС. Наиболее показательным параметром

Таблица 4. Исследования с использованием систем захвата движений у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой**Table 4.** Studies using motion capture systems in patients with spinal cord injury

Источник	Цель исследования	Число участников, n / Средний возраст, лет	Система захвата движений	Выводы
Triolo и соавт. [29], 2013	Определить влияние стимуляции парализованных ягодичных и паравертебральных мышц у пациентов с последствиями травмы шейного или грудного отделов спинного мозга	8/46±9,34	Маркерная оптико-электронная Vicon (Великобритания)	Стабилизация парализованного туловища с помощью электрической стимуляции может положительно повлиять на устойчивое пребывание в положении сидя без движений и позволить прикладывать большие усилия к объектам в окружающей среде
Warner и соавт. [30], 2021	Оценка походки пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой (ПСМТ) с помощью инерционных датчиков, прикреплённых к обеим лодыжкам	9 (ПСМТ)/59,6±7,4 17 (контрольная группа)/27,6±2,9	Инерциальная система ZurichMOVE (Швейцария)/ Маркерная оптико-электронная Vicon (Великобритания)	Благодаря устойчивости инерциальной системы к различным скоростям ходьбы и точности по сравнению с золотым стандартом измерения предложенный алгоритм подходит для мониторинга ежедневного клинического режима и оценки ходьбы пациентов с ПСМТ

походки, отличающим пациентов от контрольной группы с точностью 83,3%, был сниженный диапазон движений в коленном суставе. На основе иерархического кластерного и компонентного анализа были выявлены три основных паттернов походки: спастически-паретическая, атаксическая и неустойчивая походка. Последующие обследования через 1 год показали ухудшение функции ходьбы, особенно у пациентов со спастически-паретической походкой [31].

В другом исследовании S. Güner и соавт. [32] провели оценку влияния стелек с супинатором на характер походки у 10 пациентов с РС в сравнении с группой из 10 условно здоровых добровольцев. Трёхмерный анализ походки был выполнен с использованием СЗД Vicon (Великобритания) с 6 инфракрасными видеокамерами и набором из 15 маркеров. Силы воздействия на поверхность измерялись с помощью двух динамометрических платформ Bertec (США), которые были размещены в середине 10-метровой дорожки. Результаты исследования показали, что у пациентов с РС наблюдалось улучшение ритма и скорости ходьбы при использовании стелек. Углы сгибания бедра и колена в сагиттальной плоскости были увеличены при использовании стелек, а подошвенное сгибание голеностопного сустава было меньше по сравнению с ходьбой босиком (табл. 5) [32].

М. Соса-Тапуа и соавт. [59] суммировали результаты 12 исследований, полученные с помощью СЗД, и сделали вывод, что у пациентов с РС наблюдается снижение

скорости и длины шага, увеличение длины двойного шага во время ходьбы. Отмечается также уменьшение разгибания бедра в фазу опоры, уменьшение сгибания колена в период переноса, уменьшение тыльного сгибания лодыжки в начале шага и уменьшение подошвенного сгибания лодыжки во время фазы перед замахом [59].

Персонализированные профили походки, сформированные с использованием СЗД, могут быть многообещающим инструментом для стратификации пациентов и разработки индивидуальных программ медицинской реабилитации. На сегодняшний день можно сделать вывод, что СЗД могут считаться критериальным стандартом в оценке двигательных нарушений у пациентов с РС, поскольку способны предоставлять объективные кинетические и пространственно-временные данные, которые крайне важны для мониторинга прогрессирования заболевания и результатов медицинской реабилитации [33, 59, 60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большую значимость для современной медицинской реабилитации представляет разработка методов оценки динамики двигательных нарушений в ходе проведения медицинской реабилитации.

В настоящее время в исследованиях, посвящённых изучению локомоций при неврологических заболеваниях, активно используются маркерные оптико-электронные

Таблица 5. Исследования с использованием систем захвата движений у пациентов с рассеянным склерозом**Table 5.** Studies using motion capture systems in patients with multiple sclerosis

Источник	Цель исследования	Число участников, n / Средний возраст, лет	Система захвата движений	Выводы
Filli и соавт. [31], 2018	Изучение патологии походки у пациентов с рассеянным склерозом (РС) с использованием комплексного 3D-анализа походки и клинических тестов ходьбы	9 (РС)/48,6±10,3 17 (контрольная группа)/48,8±10,1	Маркерная оптико-электронная Vicon (Великобритания)	Выявлены выраженные ограничения в движении коленного и голеностопного суставов, повышенная вариабельность и асимметрия походки наряду с нарушением динамической устойчивости у пациентов с РС
Güner и соавт. [32], 2018	Определить влияние стелек с супинатором на характер походки у пациентов с РС, имеющих соматосенсорные нарушения	10 (РС)/34,9±6,8 10 (контрольная группа)/33,8±3,2	Маркерная оптико-электронная Vicon (Великобритания)	Стельки с супинатором влияют на цикл походки, но не оказывают положительного влияния на нарушения походки. Стельки могут усилить подошвенную сенсорную обратную связь в ногах во время ходьбы за счёт коррекции поперечного свода стопы

и инерциальные технологии захвата движений. Электромагнитные и ультразвуковые системы измерения, напротив, не нашли на текущий момент своего применения в оценке двигательных нарушений у неврологических пациентов, вероятно, в связи с рядом технических ограничений. Тем не менее современные технологии захвата движений имеют значительные перспективы развития, что связано с совмещением процедур регистрации и анализа кинематических и силовых характеристик, синхронизации получаемых данных с результатами иных методов исследований.

По мере развития технического прогресса всё больше внимания уделяется совершенствованию программного и технического обеспечения технологий захвата движений, а также созданию портативных и более доступных инструментов. Особую роль захват движений приобретает в связи с активизацией разработок роботизированных медицинских устройств и систем. Таким образом, системы захвата движений дают возможность получать важную для клинициста объективную информацию, уточняющую характер нарушений моторики при различных заболеваниях нервной системы, а также контролировать динамику восстановления.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Обзор выполнен в рамках реализации программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030».

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

Вклад авторов. Г.Е. Шейко — разработка концепции работы, поисково-аналитическая работа, написание текста статьи; А.Н. Белова — разработка концепции работы, редактирование текста статьи; Н.Н. Рукина — поисково-аналитическая работа, написание текста статьи; Н.Л. Короткова — редактирование текста 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).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The review was carried out as part of the implementation of the strategic academic leadership program "Priority 2030".

Competing interests. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Author contribution. G.E. Sheiko — development of the review concept, search and analytical work, writing the text of the article; A.N. Belova — development of the review concept, editing the text of the article; N.N. Rukina — search and analytical work, writing the text of the article; N.L. Korotkova — editing the text 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

1. Roggio F., Ravalli S., Maugeri G., et al. Technological advancements in the analysis of human motion and posture management through digital devices // *World J Orthop.* 2021. Vol. 12, N 7. P. 467–484. doi: 10.5312/wjo.v12.i7.467
2. Weber W., Weber E. Ueber die mechanik der menschlichen gehwerkzeuge, nebst der beschreibung eines versuchs über das herausfallen des schenkelkopfs aus der pfanne im luftverdünnten raume // *Annals Physics Chem.* 1837. Vol. 40. P. 1–13. doi: 10.1002/andp.18371160102
3. Mary E. Animal mechanism: a treatise on terrestrial and aerial locomotion. London: Henrys. King & Co.; 1874. 283 p.
4. Mbridge E. Animal locomotion. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1887.
5. Braune W., Fischer O. Determination of the moments of inertia of the human body and its limbs. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1988. 84 p. doi: 10.1007/978-3-662-11236-6
6. Борзиков В.В., Рукина Н.Н., Воробьева О.В., и др. Видеоанализ движений человека в клинической практике (обзор) // *Современные технологии в медицине.* 2015. Т. 7, № 4. С. 201–210. doi: 10.17691/stm2015.7.4.26
7. Krott N.L., Wild M., Betsch M. Meta-analysis of the validity and reliability of rasterstereographic measurements of spinal posture // *Eur Spine J.* 2020. Vol. 29. P. 2392–2401. doi: 10.1007/s00586-020-06402-x
8. Alexander N., Schwameder H. Lower limb joint forces during walking on the level and slopes at different inclinations // *Gait Posture.* 2016. Vol. 45. P. 137–142. doi: 10.1016/j.gaitpost.2016.01.022
9. Van der Kruk E., Reijne M.M. Accuracy of human motion capture systems for sport applications; state-of-the-art review // *Eur J Sport Sci.* 2018. Vol. 18, N 6. P. 806–819. doi: 10.1080/17461391.2018.1463397
10. Ceseracciu E., Sawacha Z., Cobelli C. Comparison of markerless and marker-based motion capture technologies through simultaneous data collection during gait: proof of concept // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, N 3. P. e87640. doi: 10.1371/journal.pone.0087640
11. Скворцов Д.В. Методика исследования кинематики движений и современные стандарты. Видеоанализ // *Лечебная физкультура и спортивная медицина.* 2012. № 12. С. 4–10.
12. Wu G., Siegler S., Allard P., et al. ISB recommendation on definitions of joint coordinate system of various joints for the reporting of human joint motion--part I: ankle, hip, and spine // *J Biomech.* 2002. Vol. 35, N 4. P. 543–548. doi: 10.1016/s0021-9290(01)00222-6
13. Аксенов А.Ю., Хит Г.Х., Клишковская Т.А., Долганова Т.И. Методология видеоанализа в диагностике нарушений локomotorной функции у детей с церебральным параличом // *Гений ортопедии.* 2019. Т. 25, № 1. С. 102–110. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-1-102-110
14. Lanshammar H., Persson T., Medved V. Comparison between a marker-based and a marker-free method to estimate centre of rotation using video image analysis. In: *Second World Congress of Biomechanics.* Amsterdam, 1994.
15. Kent J., Franklyn-Miller A. Biomechanical models in the study of lower limb amputee kinematics: a review // *Prosthet Orthot Int.* 2011. Vol. 35, N 2. P. 124–139. doi: 10.1177/0309364611407677
16. Sanchez A.C., Martin J.J., Mazo J.S. Development of a new calibration procedure and its experimental validation applied to a human motion capture system // *J Biomech Eng.* 2014. Vol. 136, N 12. P. 124502. doi: 10.1115/1.4028523
17. Schepers H.M., Veltink P.H. Stochastic magnetic measurement model for relative position and orientation estimation // *Measurement Sci Technol.* 2010. Vol. 21, N 6. P. 65801. doi: 10.1088/0957-0233/21/6/065801
18. Бурцев В.П., Бурцев С.В. Современные средства и методы измерений в приложении к спортивной картографии. Москва: Академпринт, 2009. 102 с.
19. Berber M., Ustun A., Yetkin M. Comparison of accuracy of GPS techniques // *Measurement.* 2012. Vol. 45, N 7. P. 1742–1746. doi: 10.1016/j.measurement.2012.04.010
20. Duffield R., Reid M., Baker J., Spratford W. Accuracy and reliability of GPS devices for measurement of movement patterns in confined spaces for court-based sports // *J Sci Med Sport.* 2010. Vol. 13, N 5. P. 523–525. doi: 10.1016/j.jsams.2009.07.003
21. Feuvrier F., Sijobert B., Azevedo C., et al. Inertial measurement unit compared to an optical motion capturing system in post-stroke individuals with foot-drop syndrome // *Ann Phys Rehabil Med.* 2020. Vol. 63, N 3. P. 195–201. doi: 10.1016/j.rehab.2019.03.007
22. Bischoff O., Heidmann N., Rust J., Paul S. Design and implementation of an ultrasonic localization system for wireless sensor networks using angle-of-arrival and distance measurement // *Procedia Engineering.* 2012. Vol. 47. P. 953–956. doi: 10.1016/j.proeng.2012.09.304
23. Beyaert C., Vasa R., Frykberg G.E. Gait post-stroke: pathophysiology and rehabilitation strategies // *Clinical Neurophysiology.* 2015. Vol. 45, N 4-5. P. 335–355. doi: 10.1016/j.neucli.2015.09.005
24. Seo J.S., Yang H.S., Jung S., et al. Effect of reducing assistance during robot-assisted gait training on step length asymmetry in patients with hemiplegic stroke // *Medicine (Baltimore).* 2018. Vol. 97, N 33. P. e11792. doi: 10.1097/MD.00000000000011792
25. Das S., Trutoiu L., Murai A., et al. Quantitative measurement of motor symptoms in Parkinson's disease: a study with full-body motion capture data // *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011. Vol. 2011. P. 6789–6792. doi: 10.1109/IEMBS.2011.6091674
26. Růžička E., Krupička R., Zárubová K., et al. Tests of manual dexterity and speed in Parkinson's disease: Not all measure the same // *Parkinsonism Relat Disord.* 2016. Vol. 28. P. 118–123. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.05.009
27. Рукина Н.Н., Шейко Г.Е., Кузнецов А.Н., Воробьева О.В. Биомеханическое исследование ходьбы и вертикальной позы детей 4–6 лет со спастическими формами детского церебрального паралича // *Вестник восстановительной медицины.* 2021. Т. 20, № 2. С. 49–61. doi: 10.38025/2078-1962-2021-20-2-49-61
28. Simão C.R., Regalado I.C., Spaniol A.P., et al. Immediate effects of a single treadmill session with additional ankle loading on gait in children with hemiparetic cerebral palsy // *Neuro Rehabilitation.* 2019. Vol. 44, N 1. P. 9–17. doi: 10.3233/NRE-182516
29. Triolo R.J., Bailey S.N., Miller M.E., et al. Effects of stimulating hip and trunk muscles on seated stability, posture, and reach after spinal cord injury // *Arch Phys Med Rehabil.* 2013. Vol. 94, N 9. P. 1766–1775. doi: 10.1016/j.apmr.2013.02.023
30. Warner C., Easthope C.A., Cart A., Deko L. Towards a mobile gait analysis for patients with a spinal cord injury: a robust algorithm validated for slow walking speeds // *Sensors (Basel).* 2021. Vol. 21, N 21. P. 7381. doi: 10.3390/s21217381

31. Filli L., Sutter T., Easthope C.S., et al. Profiling walking dysfunction in multiple sclerosis: characterisation, classification and progression over time // *Sci Rep*. 2018. Vol. 8, N 1. P. 4984. doi: 10.1038/s41598-018-22676-0
32. Güner S., Haghari S., Alsancak S., et al. Effect of insoles with arch support on gait pattern in patients with multiple sclerosis // *Turk J Phys Med Rehabil*. 2018. Vol. 64, N 3. P. 261–267. doi: 10.5606/tftrd.2018.2246
33. Carratalá-Tejada M., Cuesta-Gómez A., Ortiz-Gutiérrez R., et al. Reflex locomotion therapy for balance, gait, and fatigue rehabilitation in subjects with multiple sclerosis // *J Clin Med*. 2022. Vol. 11, N 3. P. 567. doi: 10.3390/jcm11030567
34. Mahmood M.N., Peeters L.H., Paalman M., et al. Development and evaluation of a passive trunk support system for Duchenne muscular dystrophy patients // *J Neuroeng Rehabil*. 2018. Vol. 15, N 1. P. 22. doi: 10.1186/s12984-018-0353-3
35. In T.S., Jung J.H., Jung K.S., Co H.Y. Effects of the multidimensional treatment on pain, disability, and sitting posture in patients with low back pain: a randomized controlled trial // *Pain Res Manag*. 2021. Vol. 2021. P. 5581491. doi: 10.1155/2021/5581491
36. Ringhof S., Patzer I., Beil J., et al. Does a passive unilateral lower limb exoskeleton affect human static and dynamic balance control? // *Front Sports Act Living*. 2019. Vol. 1. P. 22. doi: 10.3389/fspor.2019.00022
37. Li Y., Koldenhoven R.M., Liu T., Venuti C.E. Age-related gait development in children with autism spectrum disorder // *Gait Posture*. 2021. Vol. 84. P. 260–266. doi: 10.1016/j.gaitpost.2020.12.022
38. Kim C.M., Eng J.J. Magnitude and pattern of 3D kinematic and kinetic gait profiles in persons with stroke: relationship to walking speed // *Gait Posture*. 2004. Vol. 20, N 2. P. 140–146. doi: 10.1016/j.gaitpost.2003.07.002
39. Stanhope V.A., Knarr B.A., Reisman D.S., Higginson J.S. Frontal plane compensatory strategies associated with self-selected walking speed in individuals post-stroke // *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2014. Vol. 29, N 5. P. 518–522. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2014.03.013
40. Tyrell C.M., Roos M.A., Rudolph K.S., Reisman D.S. Influence of systematic increases in treadmill walking speed on gait kinematics after stroke // *Physical Therapy*. 2011. Vol. 91, N 3. P. 392–403. doi: 10.2522/ptj.20090425
41. Wonsetler E.C., Bowden M.G. A systematic review of mechanisms of gait speed change poststroke. Part 2: Exercise capacity, muscle activation, kinetics, and kinematics // *Top Stroke Rehabil*. 2017. Vol. 24, N 5. P. 394–403. doi: 10.1080/10749357.2017.1282413
42. Patterson K.K., Parafianowicz I., Danells C.J., et al. Gait asymmetry in community-ambulating stroke survivors // *Arch Phys Med Rehabil*. 2008. Vol. 89, N 2. P. 304–310. doi: 10.1016/j.apmr.2007.08.142
43. Stokic D.S., Horn T.S., Ramshur J.M., Chow J.W. Agreement between temporospatial gait parameters of an electronic walkway and a motion capture system in healthy and chronic stroke populations // *Am J Phys Med Rehabil*. 2009. Vol. 88, N 6. P. 437–444. doi: 10.1097/PHM.0b013e3181a5b1ec
44. Fatone S., Gard S.A., Malas B.S. Effect of ankle-foot orthosis alignment and foot-plate length on the gait of adults with poststroke hemiplegia // *Arch Phys Med Rehabil*. 2009. Vol. 90, N 5. P. 810–818. doi: 10.1016/j.apmr.2008.11.012
45. Kobayashi T., Orendurff M.S., Hun G., et al. The effects of alignment of an articulated ankle-foot orthosis on lower limb joint kinematics and kinetics during gait in individuals post-stroke // *J Biomech*. 2019. Vol. 83. P. 57–64. doi: 10.1016/j.jbiomech.2018.11.019
46. Yeung L.F., Ockenfels C., Pango M.K., et al. Randomized controlled trial of robot-assisted gait training with dorsiflexion assistance on chronic stroke patients wearing ankle-foot-orthosis // *J Neuroeng Rehabil*. 2018. Vol. 15, N 1. P. 51. doi: 10.1186/s12984-018-0394-7
47. Swank C., Almutairi S., Wang-Price S., Gao F. Immediate kinematic and muscle activity changes after a single robotic exoskeleton walking session post-stroke // *Top Stroke Rehabil*. 2020. Vol. 27, N 7. P. 503–515. doi: 10.1080/10749357.2020.1728954
48. Hansen G.M., Kersting U.G., Pedersen A.R., et al. Three-dimensional kinematics of shoulder function in stroke patients: Inter- and intra-rater reliability // *J Electromyogr Kinesiol*. 2019. Vol. 47. P. 35–42. doi: 10.1016/j.jelekin.2019.05.006
49. Alarcón-Aldana A.C., Callejas-Cuervo M., Bo A.P. Upper limb physical rehabilitation using serious videogames and motion capture systems: a systematic review // *Sensors (Basel)*. 2020. Vol. 20, N 21. P. 5989. doi: 10.3390/s20215989
50. Jakob V., Küderle A., Kluge F., et al. Validation of a sensor-based gait analysis system with a gold-standard motion capture system in patients with Parkinson's disease // *Sensors (Basel)*. 2021. Vol. 21, N 22. P. 7680. doi: 10.3390/s21227680
51. Pantzar-Castilla E., Cereatti A., Figari G., et al. Knee joint sagittal plane movement in cerebral palsy: a comparative study of 2-dimensional markerless video and 3-dimensional gait analysis // *Acta Orthop Actions*. 2018. Vol. 89, N 6. P. 656–661. doi: 10.1080/17453674.2018.1525195
52. Wright M., Twose D., Gorter J.W. Scootering for children and youth is more than fun: exploration of a feasible approach to improve function and fitness // *Pediatr Phys Ther*. 2021. Vol. 33, N 4. P. 218–225. doi: 10.1097/PEP.0000000000000829
53. Коршунов С.Д., Давлетьярова К.В., Капилевич Л.В. Биомеханические принципы физической реабилитации детей с детским церебральным параличом // *Бюллетень сибирской медицины*. 2016. Т. 15, № 3. С. 55–62. doi: 10.20538/1682-0363-2016-3-55-62
54. Klotz M.C., Kost L., Braatz F., et al. Motion capture of the upper extremity during activities of daily living in patients with spastic hemiplegic cerebral palsy // *Gait Posture*. 2013. Vol. 38, N 1. P. 148–152. doi: 10.1016/j.gaitpost.2012.11.005
55. Wood K.C., Lathan C.E., Kaufman K.R. Feasibility of gestural feedback treatment for upper extremity movement in children with cerebral palsy // *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2013. Vol. 21, N 2. P. 300–305. doi: 10.1109/TNSRE.2012.2227804
56. Sohn W.J., Sipahi R., Sternad D. Portable motion-analysis device for upper-limb research, assessment, and rehabilitation in non-laboratory settings // *IEEE J Transl Eng Health Med*. 2019. Vol. 7. P. 2800314. doi: 10.1109/JTEHM.2019.2953257
57. Haberehner H., Goudriaan M., Bonouvrié L.A., et al. Instrumented assessment of motor function in dyskinetic cerebral palsy: a systematic review // *J Neuroeng Rehabil*. 2020. Vol. 17, N 1. P. 39. doi: 10.1186/s12984-020-00658-6
58. Карякин Н.Н., Белова А.Н., Сушин В.О., и др. Потенциальные преимущества и ограничения использования роботизированных экзоскелетов у пациентов, перенесших позвоночно-спинномозговую травму: состояние вопроса // *Вестник восстановительной медицины*. 2020. Т. 96, № 2. С. 68–78. doi: 10.38025/2078-1962-2020-96-2-68-78

59. Coca-Tanya M., Cuesta-Gómez A., Molina-Rueda F., Carratalá-Tejada M. Gait pattern in people with multiple sclerosis: a systematic review // *Diagnostics* (Basel). 2021. Vol. 11, N 4. P. 584. doi: 10.3390/diagnostics11040584

60. Shanahan C.J., Boonstra F.M., Lizama L.E., et al. Technologies for advanced gait and balance assessments in people with multiple sclerosis // *Front Neurol*. 2018. Vol. 8. P. 708. doi: 10.3389/fneur.2017.00708

REFERENCES

1. Roggio F, Ravalli S, Maugeri G, et al. Technological advancements in the analysis of human motion and posture management through digital devices. *World J Orthop*. 2021;12(7):467–484. doi: 10.5312/wjo.v12.i7.467
2. Weber W, Weber E. Ueber die mechanik der menschlichen gehwerkzeuge, nebst der beschreibung eines versuchs über das herausfallen des schenkelkopfs aus der pfanne im luftverdünnten raume. *Annals Physics Chem*. 1837;40:1–13. doi: 10.1002/andp.18371160102
3. Mary E. Animal mechanism: a treatise on terrestrial and aerial locomotion. London: Henrys. King & Co.; 1874. 283 p.
4. Mbridge E. Animal locomotion. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1887.
5. Braune W, Fischer O. Determination of the moments of inertia of the human body and its limbs. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1988. 84 p. doi: 10.1007/978-3-662-11236-6
6. Borzikov VV, Rukina NN, Vorobyova OV, et al. Human motion video analysis in clinical practice (review). *Modern Technologies Med*. 2015;7(4):201–210. (In Russ). doi: 10.17691/stm2015.7.4.26
7. Krott NL, Wild M, Betsch M. Meta-analysis of the validity and reliability of rasterstereographic measurements of spinal posture. *Eur Spine J*. 2020;29:2392–2401. doi: 10.1007/s00586-020-06402-x
8. Alexander N, Schwameder H. Lower limb joint forces during walking on the level and slopes at different inclinations. *Gait Posture*. 2016;45:137–142. doi: 10.1016/j.gaitpost.2016.01.022
9. Van der Kruk E, Reijne MM. Accuracy of human motion capture systems for sport applications; state-of-the-art review. *Eur J Sport Sci*. 2018;18(6):806–819. doi: 10.1080/17461391.2018.1463397
10. Ceseracci E, Sawacha Z, Cobelli C. Comparison of markerless and marker-based motion capture technologies through simultaneous data collection during gait: proof of concept. *PLoS One*. 2014;9(3):e87640. doi: 10.1371/journal.pone.0087640
11. Skvortsov DV. The methods of investigation of kinematics and modern standards. Video analysis. *Physical Therapy Sports Med*. 2012;12:4–10. (In Russ).
12. Wu G, Siegler S, Allard P, et al. ISB recommendation on definitions of joint coordinate system of various joints for the reporting of human joint motion--part I: ankle, hip, and spine. *J Biomech*. 2002;35(4):543–548. doi: 10.1016/s0021-9290(01)00222-6
13. Aksenov AY, Hutchins S, Klishkovskaya TA. Application of gait video-based analysis to improve walking distance in patients with intermittent claudication. *Orthopaedic Genius*. 2019;25(1):102–110. (In Russ). doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-1-102-110
14. Lashammar H, Persson T, Medved V. Comparison between a marker-based and a marker-free method to estimate centre of rotation using video image analysis. In: Second World Congress of Biomechanics. Amsterdam; 1994.
15. Kent J, Franklyn-Miller A. Biomechanical models in the study of lower limb amputee kinematics: a review. *Prosthet Orthot Int*. 2011;35(2):124–139. doi: 10.1177/0309364611407677
16. Sanchez AC, Martin JJ, Mazo JS. Development of a new calibration procedure and its experimental validation applied to a human motion capture system. *J Biomech Eng*. 2014;136(12):124502. doi: 10.1115/1.4028523
17. Schepers HM, Veltink, PH. Stochastic magnetic measurement model for relative position and orientation estimation. *Measurement Sci Technology*. 2010;21(6):65801. doi: 10.1088/0957-0233/21/6/065801
18. Burcev VP, Burcev SV. Modern means and methods of measurements in the application to sports cartography. Moscow: Akademprint; 2009. 102 p. (In Russ).
19. Berber M, Ustun A, Yetkin M. Comparison of accuracy of GPS techniques. *Measurement*. 2012;45(7):1742–1746. doi: 10.1016/j.measurement.2012.04.010
20. Duffield R, Reid M, Baker J, Spratford W. Accuracy and reliability of GPS devices for measurement of movement patterns in confined spaces for court-based sports. *J Sci Med Sport*. 2010;13(5):523–525. doi: 10.1016/j.jsams.2009.07.003
21. Feuvrier F, Sijobert B, Azevedo C, et al. Inertial measurement unit compared to an optical motion capturing system in post-stroke individuals with foot-drop syndrome. *Ann Phys Rehabil Med*. 2020;63(3):195–201. doi: 10.1016/j.rehab.2019.03.007
22. Bischoff O, Heidmann N, Rust J, Paul S. Design and implementation of an ultrasonic localization system for wireless sensor networks using angle-of-arrival and distance measurement. *Procedia Engineering*. 2012;47:953–956. doi: 10.1016/j.proeng.2012.09.304
23. Beyaert C, Vasa R, Frykberg GE. Gait post-stroke: pathophysiology and rehabilitation strategies. *Clin Neurophysiology*. 2015;45(4-5): 335–355. doi: 10.1016/j.neucli.2015.09.005
24. Seo JS, Yang HS, Jung S, et al. Effect of reducing assistance during robot-assisted gait training on step length asymmetry in patients with hemiplegic stroke. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(33):e11792. doi: 10.1097/MD.00000000000011792
25. Das S, Trutoiu L, Murai A, et al. Quantitative measurement of motor symptoms in Parkinson's disease: a study with full-body motion capture data. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011;2011:6789–6792. doi: 10.1109/IEMBS.2011.6091674
26. Růžička E, Krupička R, Zárubová K, et al. Tests of manual dexterity and speed in Parkinson's disease: Not all measure the same. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;28:118–123. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.05.009
27. Rukina NN, Sheiko GE, Kuznetsov AN, Vorobyova OV. Biomechanical study of walking and vertical posture in 4–6-year-old children with spastic forms of cerebral palsy. *Bulletin Rehabilitation Med*. 2021;20(2):49–61. (In Russ). doi: 10.38025/2078-1962-2021-20-2-49-61
28. Simão CR, Regalado IC, Spaniol AP, et al. Immediate effects of a single treadmill session with additional ankle loading on gait in children with hemiparetic cerebral palsy. *Neuro Rehabilitation*. 2019;44(1):9–17. doi: 10.3233/NRE-182516
29. Triolo RJ, Bailey SN, Miller ME, et al. Effects of stimulating hip and trunk muscles on seated stability, posture, and reach after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(9):1766–1775. doi: 10.1016/j.apmr.2013.02.023

30. Warner C, Easthope CA, Cart A, Deko L. Towards a mobile gait analysis for patients with a spinal cord injury: a robust algorithm validated for slow walking speeds. *Sensors (Basel)*. 2021;21(21):7381. doi: 10.3390/s21217381
31. Filli L, Sutter T, Easthope CS, et al. Profiling walking dysfunction in multiple sclerosis: characterisation, classification and progression over time. *Sci Rep*. 2018;8(1):4984. doi: 10.1038/s41598-018-22676-0
32. Güner S, Haghari S, Alsancak S, et al. Effect of insoles with arch support on gait pattern in patients with multiple sclerosis. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2018;64(3):261–267. doi: 10.5606/tftrd.2018.2246
33. Carratalá-Tejada M, Cuesta-Gómez A, Ortiz-Gutiérrez R, et al. Reflex locomotion therapy for balance, gait, and fatigue rehabilitation in subjects with multiple sclerosis. *J Clin Med*. 2022;11(3):567. doi: 10.3390/jcm11030567
34. Mahmood MN, Peeters LH, Paalman M, et al. Development and evaluation of a passive trunk support system for Duchenne muscular dystrophy patients. *J Neuroeng Rehabil*. 2018;15(1):22. doi: 10.1186/s12984-018-0353-3
35. In TS, Jung JH, Jung KS, Co HY. Effects of the multidimensional treatment on pain, disability, and sitting posture in patients with low back pain: a randomized controlled trial. *Pain Res Manag*. 2021;2021:5581491. doi: 10.1155/2021/5581491
36. Ringhof S, Patzer I, Beil J, et al. Does a passive unilateral lower limb exoskeleton affect human static and dynamic balance control? *Front Sports Act Living*. 2019;1:22. doi: 10.3389/fspor.2019.00022
37. Li Y, Koldenhoven RM, Liu T, Venuti CE. Age-related gait development in children with autism spectrum disorder. *Gait Posture*. 2021;84:260–266. doi: 10.1016/j.gaitpost.2020.12.022
38. Kim CM, Eng JJ. Magnitude and pattern of 3D kinematic and kinetic gait profiles in persons with stroke: relationship to walking speed. *Gait Posture*. 2004;20(2):140–146. doi: 10.1016/j.gaitpost.2003.07.002
39. Stanhope VA, Knarr BA, Reisman DS, Higginson JS. Frontal plane compensatory strategies associated with self-selected walking speed in individuals post-stroke. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2014;29(5):518–522. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2014.03.013
40. Tyrell CM, Roos MA, Rudolph KS, Reisman DS. Influence of systematic increases in treadmill walking speed on gait kinematics after stroke. *Physical Therapy*. 2011;91(3):392–403. doi: 10.2522/ptj.20090425
41. Wonsetler EC, Bowden MG. A systematic review of mechanisms of gait speed change poststroke. Part 2: Exercise capacity, muscle activation, kinetics, and kinematics. *Top Stroke Rehabil*. 2017;24(5):394–403. doi: 10.1080/10749357.2017.1282413
42. Patterson KK, Parafianowicz I, Danells CJ, et al. Gait asymmetry in community-ambulating stroke survivors. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(2):304–310. doi: 10.1016/j.apmr.2007.08.142
43. Stokic DS, Horn TS, Ramshur JM, Chow JW. Agreement between temporospatial gait parameters of an electronic walkway and a motion capture system in healthy and chronic stroke populations. *Am J Phys Med Rehabil*. 2009;88(6):437–444. doi: 10.1097/PHM.0b013e3181a5b1ec
44. Fatone S, Gard SA, Malas BS. Effect of ankle-foot orthosis alignment and foot-plate length on the gait of adults with poststroke hemiplegia. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90(5):810–818. doi: 10.1016/j.apmr.2008.11.012
45. Kobayashi T, Orendurff MS, Hun G, et al. The effects of alignment of an articulated ankle-foot orthosis on lower limb joint kinematics and kinetics during gait in individuals post-stroke. *J Biomech*. 2019;83:57–64. doi: 10.1016/j.jbiomech.2018.11.019
46. Yeung LF, Ockenfels C, Pango MK, et al. Randomized controlled trial of robot-assisted gait training with dorsiflexion assistance on chronic stroke patients wearing ankle-foot-orthosis. *J Neuroeng Rehabil*. 2018;15(1):51. doi: 10.1186/s12984-018-0394-7
47. Swank C, Almutairi S, Wang-Price S, Gao F. Immediate kinematic and muscle activity changes after a single robotic exoskeleton walking session post-stroke. *Top Stroke Rehabil*. 2020;27(7):503–515. doi: 10.1080/10749357.2020.1728954
48. Hansen GM, Kersting UG, Pedersen AR, et al. Three-dimensional kinematics of shoulder function in stroke patients: Inter- and intra-rater reliability. *J Electromyogr Kinesiol*. 2019;47:35–42. doi: 10.1016/j.jelekin.2019.05.006
49. Alarcón-Aldana AC, Callejas-Cuervo M, Bo AP. Upper limb physical rehabilitation using serious videogames and motion capture systems: a systematic review. *Sensors (Basel)*. 2020;20(21):5989. doi: 10.3390/s20215989
50. Jakob V, Küderle A, Kluge F, et al. Validation of a sensor-based gait analysis system with a gold-standard motion capture system in patients with Parkinson's disease. *Sensors (Basel)*. 2021;21(22):7680. doi: 10.3390/s21227680
51. Pantzar-Castilla E, Cereatti A, Figari G, et al. Knee joint sagittal plane movement in cerebral palsy: a comparative study of 2-dimensional markerless video and 3-dimensional gait analysis. *Acta Orthop Actions*. 2018;89(6):656–661. doi: 10.1080/17453674.2018.1525195
52. Wright M, Twose D, Gorter JW. Scootering for children and youth is more than fun: exploration of a feasible approach to improve function and fitness. *Pediatr Phys Ther*. 2021;33(4):218–225. doi: 10.1097/PEP.0000000000000829
53. Korshunov SD, Davletyarova KV, Kapilevich LV. Biomechanical principles physical rehabilitation of children with cerebral palsy. *Bulletin Siberian Med*. 2016;15(3):55–62. (In Russ). doi: 10.20538/1682-0363-2016-3-55-62
54. Klotz MC, Kost L, Braatz F, et al. Motion capture of the upper extremity during activities of daily living in patients with spastic hemiplegic cerebral palsy. *Gait Posture*. 2013;38(1):148–152. doi: 10.1016/j.gaitpost.2012.11.005
55. Wood KC, Lathan CE, Kaufman KR. Feasibility of gestural feedback treatment for upper extremity movement in children with cerebral palsy. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2013;21(2):300–305. doi: 10.1109/TNSRE.2012.2227804
56. Sohn WJ, Sipahi R, TD, Sternad D. Portable motion-analysis device for upper-limb research, assessment, and rehabilitation in non-laboratory settings. *IEEE J Transl Eng Health Med*. 2019;7:2800314. doi: 10.1109/JTEHM.2019.2953257
57. Haberfehlner H, Goudriaan M, Bonouvrié LA, et al. Instrumented assessment of motor function in dyskinetic cerebral palsy: a systematic review. *J Neuroeng Rehabil*. 2020;17(1):39. doi: 10.1186/s12984-020-00658-6
58. Karjakin NN, Belova AN, Sushin VO, et al. Potential benefits and limitations of robotic exoskeleton usage in patients with spinal cord injury: a review. *Bulletin Rehabilitation Med*. 2020;96(2):68–78. (In Russ). doi: 10.38025/2078-1962-2020-96-2-68-78
59. Coca-Tanya M, Cuesta-Gómez A, Molina-Rueda F, Carratalá-Tejada M. Gait pattern in people with multiple sclerosis: a systematic review. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4):584. doi: 10.3390/diagnostics11040584
60. Shanahan CJ, Boonstra FM, Lizama LE, et al. Technologies for advanced gait and balance assessments in people with multiple sclerosis. *Front Neural*. 2018;8:708. doi: 10.3389/fneur.2017.00708

ОБ АВТОРАХ

*** Шейко Геннадий Евгеньевич**, к.м.н.;
адрес: 603950, БОКС-470, Нижний Новгород,
пл. Минина и Пожарского, д. 10/1;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0402-7430>;
elibrary SPIN: 8575-1319; e-mail: sheikogennadii@yandex.ru

Белова Анна Наумовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9719-6772>;
elibrary SPIN: 3084-3096; e-mail: anbelova@mail.ru

Рукина Наталья Николаевна, к.м.н., с.н.с.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0719-3402>;
elibrary SPIN: 5028-4577; e-mail: ruginann@mail.ru

Короткова Надежда Леноктовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7812-1433>;
elibrary SPIN: 8709-8397; e-mail: korotkova-home@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

*** Gennadii E. Sheiko**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 10/1, Minin and Pozharsky square,
Nizhny Novgorod, 603005, Russia;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0402-7430>;
elibrary SPIN: 8575-1319; e-mail: sheikogennadii@yandex.ru

Anna N. Belova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9719-6772>;
elibrary SPIN: 3084-3096; e-mail: anbelova@mail.ru

Natalia N. Rukina, MD, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0719-3402>;
elibrary SPIN: 5028-4577; e-mail: ruginann@mail.ru

Nadezhda L. Korotkova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7812-1433>;
elibrary SPIN: 8709-8397; e-mail: korotkova-home@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab109600>

Механизмы низкотемпературных реабилитационных технологий.

Локальная глубокая гипотермия при артритах

В.П. Терешенков^{1, 2}, О.А. Шевелев^{1, 3}, Н.В. Загородний^{1, 2}, Н.А. Ходорович¹, А.М. Ходорович¹, М.В. Петрова^{1, 3}, М.А. Жданова³, Э.М. Менгисту^{1, 3}, И.З. Костенкова³, Е.О. Шевелева¹

¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова, Москва, Российская Федерация

³ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Среди всей патологии опорно-двигательного аппарата выделяют два наиболее часто встречаемых заболевания — остеоартрит и ревматоидный артрит, течение которых обусловлено хроническим воспалительным процессом. Основными клиническими проявлениями остеоартрита и ревматоидного артрита являются боль и синовит.

Анализ современных отечественных и зарубежных данных посвящён патогенезу болевого синдрома и синовита, а также наиболее часто применяемым в клинической практике методам оперативного, консервативного лечения и реабилитации. Рассматриваются технологии применения низкотемпературных воздействий в реабилитации пациентов с артритами. Представлены оригинальная концепция нового метода купирования синовита и боли в коленном суставе — локальная глубокая гипотермия — и гипотеза механизмов её действия.

Цель обзора — сравнительный анализ эффективности различных методов терапии и реабилитации пациентов с остеоартритом и ревматоидным артритом, а также оценка механизмов локальной глубокой гипотермии при купировании синовита и боли в коленном суставе.

Ключевые слова: реабилитация; синовит; коленный сустав; остеоартрит; ревматоидный артрит; криотерапия; локальная глубокая гипотермия.

Как цитировать

Терешенков В.П., Шевелев О.А., Загородний Н.В., Ходорович Н.А., Ходорович А.М., Петрова М.В., Жданова М.А., Менгисту Э.М., Костенкова И.З., Шевелева Е.О. Механизмы низкотемпературных реабилитационных технологий. Локальная глубокая гипотермия при артритах // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2022. Т. 4, № 3. 197–209. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab109600>

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab109600>

Mechanisms of low-temperature rehabilitation technologies. Local deep hypothermia in patients with arthritis

Vasily P. Tereshenkov^{1, 2}, Oleg A. Shevelev^{1, 3}, Nikolay V. Zagorodniy^{1, 2},
Nadezhda A. Khodorovich¹, Alexander M. Khodorovich¹, Marina V. Petrova^{1, 3},
Maria A. Zhdanova³, Elias M. Mengistu^{1, 3}, Inna Z. Kostenkova³, Ekaterina O. Sheveleva¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

² Priorov Central institute for Trauma and Orthopedics, Moscow, Russian Federation

³ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Among all pathologies of the musculoskeletal system, osteoarthritis and rheumatoid arthritis are the two most common diseases the course of which is caused by a chronic inflammatory process. The leading clinical manifestations of osteoarthritis and rheumatoid arthritis are pain and synovitis.

This review analyzes the recent data on the pathogenesis of pain syndrome and synovitis, as well as the most commonly used surgical or conservative treatment and rehabilitation methods. The technologies of use of low-temperature effects in the rehabilitation of patients with arthritis are considered. The original concept of a new method for the relief of pain and synovitis in the knee joint by using local deep hypothermia and a hypothesis of mechanisms of its action are presented.

The purpose of the review is to provide a comparative analysis of the effectiveness of various methods of therapy and rehabilitation in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis, as well as to evaluate the mechanisms of local deep hypothermia in the relief of synovitis and knee pain.

Keywords: rehabilitation; synovitis; knee joint; osteoarthritis; rheumatoid arthritis; cryotherapy; local deep hypothermia.

To cite this article

Tereshenkov VP, Shevelev OA, Zagorodniy NV, Khodorovich NA, Khodorovich AM, Petrova MV, Zhdanova MA, Mengistu EM, Kostenkova IZ, Sheveleva EO. Mechanisms of low-temperature rehabilitation technologies. Local deep hypothermia in patients with arthritis. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2022;4(3):197–209. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab109600>

ВВЕДЕНИЕ

Болезни костно-мышечной системы занимают ведущее место среди всех заболеваний взрослого населения страны. По данным 2016 года, в России проживало 19,2 млн людей с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, большую часть которых составляли пациенты с остеоартритами/остеоартрозами (ОА) [1]. Хронические поражения суставов сопровождаются значительным снижением качества жизни и утратой трудоспособности многих миллионов жителей нашей страны и всего мира [2, 3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ОА с преимущественным поражением коленных суставов занимает первое место среди причин нетрудоспособности у лиц старше 60 лет [4–6], а в патогенезе заболевания лежит хронический воспалительный процесс.

При ревматоидном артрите (РА) значительный вклад в патогенез поражения суставов вносит аутоиммунный конфликт, лежащий в основе развития хронического эрозивного артрита, синовита, выпота и формирования болевого синдрома [7, 8]. Распространённость РА составляет приблизительно 1% среди взрослого населения земного шара [9–11].

В настоящее время используют разнообразные консервативные лекарственные, хирургические интервенционные и физиотерапевтические методы терапии и реабилитации пациентов с ОА и РА, среди которых заметное место занимают низкотемпературные реабилитационные технологии [12].

КОНСЕРВАТИВНОЕ И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ/ОСТЕОАРТРОЗЕ

Частота синовита при ОА составляет от 20 до 80%, а при РА — от 42 до 96% [13–15]. Частота встречаемости нетравматического синовита у здоровых лиц может достигать 27% случаев [16]. Обострение синовита и формирование выпота ассоциированы с частыми и сильными болями в суставах [17, 18].

Тактика купирования синовиального воспаления в коленном суставе связана с длительностью течения локального патологического процесса, эффективностью предшествующей терапии и определяет направления использования фармакологических, хирургических и физиотерапевтических методов лечения и реабилитации [19]. Препаратами первой группы, наиболее широко используемыми для купирования боли и синовита у больных ОА и РА, являются нестероидные противовоспалительные средства. Известно, что мишенью для них является фермент циклооксигеназа, представленный двумя изоформами — циклооксигеназа-1 и циклооксигеназа-2, определяющими эффективность действия препаратов. Однако приём препаратов этой группы приводит к увеличению риска формирования ulcerогенных поражений

Список сокращений

ОА — остеоартрит, остеоартроз

РА — ревматоидный артрит

ЗАКТ — экстремальная аэрокриотерапия

желудочно-кишечного тракта и развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, почек и печени [20, 21].

Современная терапия боли и синовита включает использование внутрисуставных инъекций с глюкокортикоидами и является высокоэффективным средством купирования синовита, позволяя быстро достичь клинического улучшения. Однако у части больных вырабатывается резистентность, которая в ряде случаев служит побудительной причиной к неоправданно частому применению глюкокортикоидов, финалом чего могут стать развитие осложнений и побочных эффектов, таких как артропатия, гнойно-септические осложнения, асептический некроз [22–24].

Среди средств с противовоспалительным действием у пациентов с эрозивным ОА или частыми обострениями синовита обсуждается применение длительных курсов гидроксихлорохина и колхицина. Однако однозначного подтверждения их эффективности в крупных контролируемых исследованиях в настоящее время не получено [25, 26].

Достаточно широко обсуждается применение медицинского озона, позволяющего снижать активность воспаления и выраженность синовита в суставе, что позволяет ряду авторов рассматривать его как альтернативу локальной терапии глюкокортикоидами [27, 28]. По мнению J.D. Vaillant и соавт. [29], внутрисуставное введение озона в концентрации 20 мкг/мл способствует уменьшению активности хронического артрита. Другие авторы отмечают, что очень низкие или высокие дозы медицинского озона могут быть либо неэффективными, либо обладать повреждающим тканью действием [30].

Для купирования хронического синовита у больных РА в целом ряде исследований были использованы активные реагенты, вызывающие химическую или физическую синовэктомию (эндоксан, осмиевая кислота, препараты йода, золото-198, иттрий-90) [31, 32]. Локальная лучевая терапия, основанная на использовании радиоактивных изотопов, позволяет воздействовать на клеточные элементы, участвующие в развитии хронического воспалительного процесса, но способна привести к развитию лучевого синовита. При этом, как отмечают авторы, суставной хрящ остаётся интактным. В дальнейшем в синовиальной оболочке развивается субсиновиальный склероз, и запускаются процессы регенерации в покровном слое синовия [33]. Использование метода лучевой терапии требует пребывания пациентов в специализированных условиях, повышается риск облучения пациента и медицинского

персонала. Могут увеличиться экссудативные изменения, усиливаются боли, развиваются лихорадочные реакции, отёк тканей, обострение сопутствующий заболеваний [34].

Ряд публикаций посвящён купированию синовита коленного сустава методом артроскопического лаважа. Этот метод позволяет купировать синовит за счёт удаления продуктов деградации протеогликанов, воспалительных клеток, цитокинов, коллагеновых волокон и других хрящевых частиц [35, 36]. По данным Л.Н. Долговой и соавт. [37], длительная перфузия суставов у больных ОА приводит к снижению выраженности синовита в коленном суставе, улучшает его функцию. Авторы также отмечают, что купирование синовита сопровождается положительной динамикой биохимических показателей и клеточного состава синовиальной жидкости.

Для купирования длительного часто рецидивирующего воспалительного процесса в синовиальной оболочке, невосприимчивого к методам консервативного лечения, применяют хирургическую (артроскопическую) синовэктомию [38–41]. После удаления синовиальной оболочки по всей площади сустава запускается процесс регенерации синовиальной ткани, но уже через 2 мес после операции во вновь сформировавшейся синовии нередко можно обнаружить признаки воспаления и трансформации в субклиническую латентную форму течения [42, 43]. При длительном течении синовита и формировании хронического болевого синдрома изменения в синовиальной оболочке становятся стойкими и резистентными к целому ряду лечебных методик (консервативных и хирургических), что диктует необходимость поиска новых эффективных альтернативных методов купирования синовита и боли, а также разработки новых подходов к реабилитации пациентов с ОА и РА.

НИЗКОТЕМПЕРАТУРНЫЕ РЕАБИЛИТАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

В настоящее время наряду с разработкой новых фармакологических и хирургических методов лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата существенное значение уделяется медицинской реабилитации, направленной на накопление резервных ресурсов и стимуляцию собственных защитных сил организма [44–46]. В современной медицинской реабилитации используется целый ряд известных методов, таких как магнитотерапия, лазеротерапия, ультразвуковая терапия, электронейростимуляция, кинезитерапия, акупунктура, мануальная терапия, массаж, лечебная физкультура, ортезирование и др. [47–49]. Одними из перспективных направлений медицинской реабилитации, применяемых в восстановительной терапии многих заболеваний опорно-двигательного аппарата, являются низкотемпературные технологии [50–52].

При ОА и РА с поражением коленных суставов используют локальные низкотемпературные технологии, основными характеристиками которых являются уровень

понижения температуры тканей, длительность периода охлаждения и объём ткани, вовлекаемой в гипотермический процесс. Воздействия осуществляют с использованием газообразных или твёрдых теплоносителей в широких пределах действующих температур — от умеренно низких (от $+10^{\circ}\text{C}$ до -30°C) до экстремально низких (от -30° до -180°C) [53–55].

Выделены основные терапевтические эффекты низкотемпературных технологий: анальгезирующий, противовоспалительный, противоотёчный, гемостатический, спазмолитический, миорелаксирующий [56, 57].

Родоначальником применения экстремально низких температур (экстремальная аэрокриотерапия, ЭАКТ) при ОА и РА явился Тосимо Ямаучи (Toshio Yamauchi). В середине 70-х годов прошлого века японский учёный впервые использовал в терапевтических целях орошение поверхности кожи над коленными суставами парами сжиженного воздуха при температуре $100\text{--}180^{\circ}\text{C}$ ниже нуля. В последующем это направление развил немецкий исследователь профессор Рейнхард Фрике (Reinhard Fricke), который также использовал в терапии больных, страдающих РА, сверхнизкие температуры [58–60].

В одном из обзоров был проведён анализ рандомизированных контролируемых исследований эффективности ЭАКТ в терапии воспалительных ревматических заболеваний [61]. В обзор вошли 6 исследований, включавших 257 пациентов с РА. Было установлено, что локальная ЭАКТ индуцирует снижение околосуставной и внутрисуставной температуры, влияет на снижение провоспалительных медиаторов, цитокинов и протеолитических ферментов в синовиальной жидкости, участвующих в воспалении и разрушении суставного хряща. Были даны рекомендации о включении ЭАКТ наряду с глюкокортикоидами и нестероидными противовоспалительными препаратами в терапевтические схемы лечения и реабилитации пациентов с РА.

Характер локальных физиологических эффектов ЭАКТ зависит от длительности охлаждения и действующей температуры. Первично локальное экстремальное охлаждение вызывает быстрое и значительное падение температуры на поверхности кожи. При температуре газовой среды около -160°C уже через 60–90 сек температура поверхности кожи достигает $8\text{--}7^{\circ}\text{C}$, а в отдельных областях — субтерминальных значений (около -2°C). Далее происходит медленное и умеренное снижение температуры в околосуставных тканях. Понижение температуры вызывает сужение кровеносных сосудов с последующим расширением при спонтанном согревании, причём не только действующих, но и резервных капилляров, что значительно усиливает приток крови в области криовоздействия, приводя к уменьшению локального отёка и купированию боли [62]. В ответ на ЭАКТ компенсаторно и/или рефлекторно при согревании активируются сосудистые, нейроэндокринные и иммунные системы регуляции гомеостаза [63]. Терминальные значения температуры

ограничивают длительность процедуры и мало влияют на температуру внутрисуставных тканей.

В исследовании F.G. Oosterveld и J.J. Rasker [64] было изучено влияние двух методик охлаждения (ледяная крошка и ЗАКТ) на уровень понижения температуры в околосуставных тканях и в суставах больных ОА коленного сустава. Изменение температуры регистрировали инвазивно с помощью температурного зонда на протяжении всего периода криовоздействия. Было показано, что охлаждение при использовании пузыря с ледяной крошкой (температура около 0°C) быстро снижает температуру поверхности кожи с 32,2° до 16,0°C, а внутрисуставную температуру через 3 ч охлаждения — с 35,5° до 29,1°C. Применение ЗАКТ за короткий период приводило к понижению температуры на поверхности кожи с 32,6° до 9,8°C, а внутрисуставной — с 35,8° всего лишь до 32,5°C. Проведённые исследования показали, что одной из целей ЗАКТ при артритах должно быть снижение околосуставной и внутрисуставной температуры, что положительно влияет на основные клинические проявления воспаления [65].

Холодовая анальгезия способствует разрушению порочного круга боль–мышечный спазм–боль. Обезболивающий эффект развивается в период, когда температура кожи понижается до 15°C, и может продолжаться 15–30 мин после процедуры [66, 67]. Противовоспалительное действие охлаждения реализуется за счёт угнетения продукции медиаторов воспаления, провоспалительных цитокинов и усиления биосинтеза их антагонистов, нарушая общую воспалительную реакцию.

О влиянии разных методов охлаждения на уровни провоспалительных факторов в синовиальной жидкости (фактор некроза опухоли, TNF-α; интерлейкин-6, IL-6) у пациентов с активным РА сообщают R. Jastrząbek и соавт. [68]. В исследование были включены 40 пациентов с активным РА. Применяли ЗАКТ парами жидкого азота температурой -160°C и умеренную гипотермию с помощью потока холодного воздуха температурой -30°C. После десятидневного курса терапии при использовании обоих способов охлаждения наблюдали близкие по выраженности позитивные результаты, но значимых отличий в снижении уровня TNF-α и IL-6 не наблюдали.

Сочетание различных физиотерапевтических процедур и низкотемпературных технологий показало, что лучшие результаты были достигнуты у пациентов при использовании методик ЗАКТ + ультразвук в сравнении с ЗАКТ + амплипульстерапия, ЗАКТ + переменное магнитное поле и ЗАКТ + чрескожная электронейростимуляция [69, 70].

В своём исследовании Е.В. Орлова и соавт. [71] подчёркивают, что индивидуальная программа реабилитации с применением локальной воздушной криотерапии достоверно улучшает функциональные возможности, двигательную активность и качество жизни у пациентов с ОА. Эффективность воздушной криотерапии (-60°C по 15 мин, на курс 10 процедур) в восстановительном лечении и реабилитации больных РА отмечена после завершения

стационарного этапа [72]. Положительное влияние гипербарической газовой криотерапии на течение клинических симптомов у больных ОА коленных и тазобедренных суставов в комплексном восстановительном лечении проявлялось значительным уменьшением общей воспалительной активности в суставах [73]. Заслуживает также внимания исследование Т.А. Дашиной и Л.Г. Агасарова [74]. В рандомизированном открытом сравнительном исследовании авторы оценили эффективность аппликации льда, воздушной криотерапии и гипербарической газовой криотерапии. Как показывают приведённые исследования, все виды низкотемпературных технологий являются эффективными методами в лечении ОА и РА и демонстрируют преимущества перед применением нестероидных противовоспалительных препаратов, а также интервенционных методов терапии. В то же время потенциал низкотемпературных технологий нельзя считать исчерпанным, а резервы повышения реабилитационной эффективности заключены в многофакторном действии холода.

ЛОКАЛЬНАЯ ГЛУБОКАЯ ГИПОТЕРМИЯ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ, ОСТЕОАРТРОЗЕ И РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Понижение температуры тканей приводит к развитию в них состояния гипобиоза (гибернации) — обратимого торможения всех проявлений жизнедеятельности, в основе чего лежит депрессия метаболизма и зависимых синтетических, афферентно-эфферентных и гуморальных взаимодействий. Глубина гипотермии определяет степень выраженности гипобиоза. Эти известные положения позволили сформулировать рабочую гипотезу механизмов действия локальной глубокой гипотермии на основные звенья патогенеза развития ОА и РА коленного сустава.

Основную суть гипотезы составляет предположение о том, что достаточно глубокая локальная гипотермия, вызывая резкое угнетение всех видов обмена в тканях сустава, приводит к значимому снижению продукции и активности действия провоспалительных факторов. Тормозятся афферентные реакции и все виды чувствительности, ограничиваются нисходящие влияния. Подвергаются глубокой депрессии локальный кровоток и лимфоток, тем самым блокируются гуморальные влияния, уменьшаются выпот и внутрикостное давление. Затрудняются синтез и взаимодействия сигнальных молекул, в том числе фиксация иммунных комплексов на мембранах клеток синовия. Иначе говоря, на период создания достаточно глубокой локальной гипотермии формируется состояние холодовой денервации тканей, обратимого нейрогуморального, эндокринного и иммунного «выключения» органа из систем регуляции организма, которую с определённой степенью допущений можно определить как состояние обратимой «деартикуляции» коленного сустава на период локальной глубокой гипотермии. Подавляются основные звенья патогенеза,

разрушаются порочные круги развития патологии. Данная гипотеза может оказаться продуктивной при условии достижения максимально низких температур внутри сустава, а не только периартикулярных тканей, однако не несущих в себе опасности локального холодового повреждения и значимого влияния на общий температурный гомеостаз.

Устойчивость различных тканей к низкотемпературным воздействиям различна. Наиболее устойчивы ткани органов с относительно низким уровнем метаболической активности, которые, в отличие от органов с высокими метаболическими потребностями (сердце, головной мозг и другие органы теплового центра организма), способны пережить значительное понижение их температуры. К органам с высокой криотолерантностью правомочно отнести эпидермис, подкожные ткани, соединительную ткань, переживающие кратковременное снижение температуры до -2°C , как это было показано при описании методик локальной ЗАКТ. Для тканей суставов также характерен низкий уровень метаболизма, а наиболее анатомически подходящим для низкотемпературных воздействий является коленный сустав. В частности, анатомические особенности компактно расположенного в подколенной ямке сосудисто-нервного пучка обеспечивают его защиту от негативного воздействия низких температур при условии локального охлаждения кожи в проекциях сустава со стороны заворота и мышечков.

Возможность достижения максимально низкой температуры внутрисуставных тканей при локальной глубокой гипотермии требует доказательств, которые были получены с использованием неинвазивной технологии при помощи микроволновой радиотермометрии. Данная технология измерения температуры основана на регистрации мощности собственного электромагнитного излучения глубоких тканей сустава в СВЧ-диапазоне (1–7 ГГц) [75]. По данным ряда исследований, у здоровых людей температура в коленном суставе находится в пределах от 28°C до 31°C . При развитии синовита у больных ОА и РА внутрисуставная температура повышается, достигая $35,8^{\circ}\text{C}$ и более, отражая активность воспалительного процесса [76, 77].

В клиническом исследовании с применением радиотермометрии, в котором определяли степень влияния локальной глубокой гипотермии на температуру внутрисуставных тканей, было показано, что понижение температуры кожи в области проекции коленного сустава (заворот, внутренний и наружный мыщелки) до $4\text{--}5^{\circ}\text{C}$ через 35–40 мин охлаждения приводит к прогredientному понижению температуры в полости сустава, достигая к 60-й минуте $10\text{--}14^{\circ}\text{C}$. При длительности процедуры до 120 мин внутрисуставная температура более не понижалась. Существенно, что процедура ЗАКТ, по данным радиотермометрии, обеспечивала понижение внутренней температуры сустава до $25\text{--}27^{\circ}\text{C}$, тогда как температура кожи опускалась до $7\text{--}9^{\circ}\text{C}$. Скорость метаболизма, измеренная как потребление кислорода в зависимости от температуры тела, снижается более чем на 90% при достижении

температуры тканей 15°C . Другими словами, предложенная технология охлаждения при 120-минутной процедуре позволяет достичь состояния, которое условно было определено как обратимая «деартикуляция» коленного сустава, что предполагает практически полную блокаду метаболизма и сопряжённых других физиологических и патологических процессов.

Этот метод терапевтической гипотермии использовали как монотерапию, так и в комбинации с другими методами, обладающими противовоспалительным эффектом. В проведённых исследованиях авторы пришли к выводу, что поэтапное сочетание локальной глубокой гипотермии и фармакотерапии позволяет купировать синовит, уменьшить боль и значительно улучшить амплитуду движения в поражённом суставе [78–81]. В исследование было включено 670 пациентов с ОА и РА, которые получали локальную глубокую гипотермию (220 пациентов), локальную ЗАКТ (220 пациентов) и внутрисуставное введение глюкокортикоидов (дипроспан или гидрокортизон; 230 пациентов). Пациенты также получали нестероидные противовоспалительные препараты при усилении боли. Значимое уменьшение выпота и уменьшение толщины синовиальной оболочки регистрировали только у пациентов, получавших локальную глубокую гипотермию, но не у пациентов, в терапии которых использовали ЗАКТ и глюкокортикоиды. Выявлено статистически значимое снижение боли по визуальной аналоговой шкале, а по данным магнитно-резонансной томографии и ультразвукового исследования суставов наблюдали значительное снижение объёма синовиального выпота в полости поражённого коленного сустава, более выраженное, чем в группах пациентов с использованием ЗАКТ и глюкокортикоидов [82, 83]. Это касалось и увеличения объёма движений в суставе, длительности ходьбы. Наиболее важным показателем клинической эффективности являлась длительность ремиссии, которая составила более 6 мес у пациентов, получавших локальную глубокую гипотермию, тогда как у пациентов после курса глюкокортикоидов и ЗАКТ она не превышала 60–90 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аналитический обзор отечественных и зарубежных литературных источников позволяет утверждать, что низкотемпературные технологии становятся всё более распространёнными, востребованными и эффективными методами восстановительного лечения при травмах и заболеваниях опорно-двигательного аппарата. На наш взгляд, одним из перспективных подходов к применению холода в терапии и реабилитации больных ОА и РА с поражениями коленных суставов является локальная глубокая гипотермия.

Наиболее распространённые низкотемпературные технологии направлены на понижение температуры околоуставных тканей и малозначимо влияют на температуру внутри сустава. Мягкое и недостаточно длительное

гипотермическое воздействие на области кожи не способно прервать патогенетические реакции, протекающие непосредственно в полости сустава, и вызвать развитие обратимого выключения из всех процессов жизнедеятельности организма. Предположительно, именно с этим мы связываем более высокую эффективность локальной глубокой гипотермии по сравнению по крайней мере с ЗАКТ и внутрисуставным введением глюкокортикоидов. Тем не менее при использовании всех перечисленных методик низкотемпературного воздействия получен позитивный результат, проявляющийся уменьшением болевого синдрома, купированием синовита, увеличением амплитуды подвижности, снижением отёчности. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение терапевтических механизмов низкотемпературных технологий, оптимизацию методов криовоздействия и совершенствование их аппаратного обеспечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

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

Вклад авторов. В.П. Терешенков, Н.В. Загородний, Н.А. Ходорович, А.М. Ходорович, М.А. Жданова, Э.М. Менгисту, И.З. Костенкова, Е.О. Шевелева — анализ данных, написание статьи; О.А. Шевелев, 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).

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. V.P. Tereshenkov, N.V. Zagorodny, N.A. Khodorovich, A.M. Khodorovich, M.A. Zhdanova, E.M. Mengistu, I.Z. Kostenkova, E.O. Sheveleva — data analysis, manuscript writing; O.A. Shevelev, M.V. Petrova — curating the work, reviewing and approving the manuscript. 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

1. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Здравоохранение в России. Статистический сборник. Москва, 2017. 170 с.
2. Насонов Е.Л. Ревматология: Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 446 с.
3. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet*. 2016. Vol. 388, N 10053. P. 1603–1658. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31460-X
4. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение // *Современная ревматология*. 2019. Т. 13, № 2. С. 9–21. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
5. Comas M., Sala M., Roman R. Impact of the distinct diagnostic criteria used in population-based studies on estimation of the prevalence of knee osteoarthritis // *Gac Sanit*. 2010. Vol. 24, N 1. P. 28–32. doi: 10.1016/j.gaceta.2009.06.002
6. Pereira D., Peleteiro B., Araujo J. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review // *Osteoarthritis Cartilage*. 2011. Vol. 19, N 11. P. 1270–1285. doi: 10.1016/j.joca.2011.08.009
7. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 290–331.
8. Harris E.D. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy // *N Engl J Med*. 1990. Vol. 322, N 18. P. 1277–1289. doi: 10.1056/NEJM199005033221805
9. Фоломеева О.М., Насонов Е.Л., Андрианова И.А. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (Raiser) // *Научно-практическая ревматология*. 2010. Т. 48, № 1. С. 50–60.
10. O'Dell J.R. Rheumatoid arthritis. In: Arend W.P., Armitage J.O., Clemmons D.R., et al, editors. *Goldman's Cecil Medicine*. New York: Elsevier, 2012. P. 1681–1689.
11. Firestein G.S., McInnes I.B. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis // *Immunity*. 2017. Vol. 46, N 2. P. 183–196. doi: 10.1016/j.immuni.2017.02.006
12. Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Никитин А.В., Бурдина Н.С. Исследование эффективности воздействия различных лекарственных форм и схем патогенетической терапии на боль в спине и суставах у коморбидных больных остеоартритом // *Consilium Medicum*. 2019. Т. 21, № 2. С. 69–73. doi: 10.26442/20751753.2019.2.190244
13. Саймон Р.П., Шерман С.С., Кенигсхехт С. Дж. Неотложная травматология и ортопедия. Верхние и нижние конечности / пер. с англ. Москва; Санкт-Петербург: Бином, Диалект, 2014. 576 с.
14. Труфанов Г.Е., Пчелин И.Г., Фокин В.А. Лучевая диагностика заболеваний коленного сустава. Конспект лучевого диагноза. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2014. 304 с.
15. Roemer F.W., Kassim J.M., Guermazi A. Anatomical distribution of synovitis in knee osteoarthritis and its association with joint effusion assessed on non-enhanced and contrast-enhanced MRI // *Osteoarthritis Cartilage*. 2010. Vol. 18, N 10. P. 1269–1274. doi: 10.1016/j.joca.2010.07.008

16. Astete G.C., Iglesias L.A., Canamero B.M. Asymptomatic lupus arthropathy: comparison of ultrasonographic findings with healthy people // *Ann Rheumatic Dis.* 2012. Vol. 71, N 3. P. 605.
17. Zhang Y., Nevitt M., Niu J. Fluctuation of knee and changes in bone marrow lesions, effusions and synovitis on magnetic resonance imaging // *Arthritis Rheumatol.* 2011. Vol. 63, N 3. P. 691–699. doi: 10.1002/art.301–48
18. Eitner A., Pester J., Vogel F. Pain sensation in human osteoarthritic knee joints is strongly enhanced by diabetes mellitus // *Pain.* 2017. Vol. 158, N 9. P. 1743–1753. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000972
19. Каратеев А.Е. Лечение остеоартроза с точки зрения безопасности фармакотерапии // *Современная ревматология.* 2009. Т. 3, № 1. С. 51–57. doi: 10.14412/1996-7012-2009-524
20. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // *Русский медицинский журнал.* 2006. Т. 14, № 25. С. 1769–1777.
21. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland // *Eur Heart J.* 2006. Vol. 27, N 14. P. 1657–1663. doi: 10.1093/eurheartj/ehl053
22. Пиляев В.Г., Терешенков В.П., Титов С.Ю. Внутрисуставное введение препаратов в комплексном лечении заболеваний суставов // *Российский медицинский журнал.* 2013. Т. 19, № 6. С. 30–33. doi: 10.17816/rmj38159
23. Geraets S.E., Gosens T. [The intra-articular glucocorticoid injection; short-term success with potential side effects. (In Dutch)] // *Ned Tijdschr Geneesk.* 2016. Vol. 160. P. D814.
24. Ma L., Zheng X., Lin R. Knee osteoarthritis therapy: recent advances in intra-articular drug delivery systems // *Drug Des Devel Ther.* 2022. Vol. 16. P. 1311–1347. doi: 10.2147/DDDT.S357386
25. Detert J., Klaus P., Listing J. Hydroxychloroquine in patients with inflammatory and Erosive osteoarthritis of the hands (OA TREAT): study protocol for a randomized controlled trial // *Trials.* 2014. Vol. 15. P. 412. doi: 10.1186/1745-6215-15-412
26. Kingsbury S.R., Tharmanathan P., Keding A. Hydroxychloroquine effectiveness in reducing symptoms of hand osteoarthritis: a randomized trial // *Ann Intern Med.* 2018. Vol. 168, N 6. P. 385–395. doi: 10.7326/M17-1430
27. Торгашин А.Н., Родионова С.С., Торгашина А.В. Озонотерапия — недооцененные возможности в лечении заболеваний крупных суставов // *Современная ревматология.* 2019. Т. 13, № 3. С. 126–129. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-126-129
28. Babaei-Ghazani A., Najarzadeh S., Mansoori K. The effects of ultrasoundguided corticosteroid injection compared to oxygen–ozone (O₂–O₃) injection in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial // *Clin Rheumatol.* 2018. Vol. 37, N 9. P. 2517–2527. doi: 10.1007/s10067-018-4147-6
29. Vaillant J.D., Fraga A., Diaz M.T., et al. Ozone oxidative postconditioning ameliorates joint damage and decreases proinflammatory cytokine levels and oxidative stress in PG/PSinduced arthritis in rats // *Eur J Pharmacol.* 2013. Vol. 714, N 1–3. P. 318–324. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.07.034
30. Bayram H., Sapsford R.J., Abdelaziz M.M., Khair O.A. Effect of ozone and nitrogen dioxide on the release of proinflammatory mediators from bronchial epithelial cells of nonatopic nonasthmatic subjects and atopic asthmatic patients in vitro // *Allergy Clin Immunol.* 2001. Vol. 107, N 2. P. 287–294. doi: 10.1067/mai.2001.111141
31. Олюнин Ю.А., Балабанова Р.М., Дроздовский Б.Я., Иконников А.И. Радиоизотопная синовэктомия в комплексном лечении ревматоидного артрита // *Терапевтический архив.* 1989. Т. 61, № 5. С. 58–61.
32. Chatzopoulos D., Moraliadis E., Markou P., Makris V. Yttrium-90 radiation synovectomy in knee osteoarthritis: a prospective assessment at 6 and 12 months // *Nucl Med Commun.* 2009. Vol. 30, N 6. P. 472–479. doi: 10.1097/mnm.0b013e32832b52b9
33. Liepe K. Efficacy of radiosynovectomy in rheumatoid arthritis // *Rheumatol Int.* 2012. Vol. 32, N 10. P. 3219–3224. doi: 10.1007/s00296-011-2143-0
34. Sledge C.B., Zuckerman J.D., Zalutsky M.R. Treatment of rheumatoid synovitis of the knee with intraarticular injection of dysprosium 165-ferric hydroxide macroaggregates // *Arthritis Rheum.* 1986. Vol. 29, N 2. P. 153–159. doi: 10.1002/art.1780290201
35. Лучихина Л.В., Мендель О.А., Антонов Д.А. Внутрисуставное введение препарата гиалуроновой кислоты после артроскопического лаважа коленного сустава: отдаленные результаты // *Научно-практическая ревматология.* 2013. Т. 51, № 1. С. 28–33. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1197
36. Arden N.K., Reading I.C., Jordan K.M. A randomized controlled trial of tidal irrigation vs corticosteroid injection in knee osteoarthritis: the KIVIS Study // *Osteoarthritis Cartilage.* 2008. Vol. 16, N 6. P. 733–739. doi: 10.1016/j.joca.2007.10.011
37. Долгова Л.Н., Красавина И.Г., Носкова А.С., Савинова Е.А. Длительная перфузия суставов как способ лечения хронических синовитов при остеоартрозе // *Вестник новых медицинских технологий.* 2007. Т. 14, № 1. С. 107–109.
38. Кавалерский Г.М., Гаркави А.В., Меньшикова И.В., Сергиенко С.А. Артроскопическая синовэктомия при ревматоидном артрите коленного сустава // *Научно-практическая ревматология.* 2009. Т. 47, № 4. С. 84–89. doi: 10.14412/1995-4484-2009-1155
39. Липина М.М., Макаров М.А., Амиджанов В.Н., Макаров С.А. Возможности мониторинга эффективности оперативного лечения хронического синовита коленного сустава при ревматоидном артрите // *Научно-практическая ревматология.* 2012. Т. 50, № 1. С. 72–74. doi: 10.14412/1995-4484-2012-508
40. Carl H.D., Swoboda B. Effectiveness of arthroscopic synovectomy in rheumatoid arthritis // *J Rheumatol.* 2008. Vol. 67, N 6. P. 485–490. doi: 10.1007/s00393-008-0314-5
41. Furia J.P. Arthroscopic debridement and synovectomy for treating basal joint arthritis // *Arthroscopy.* 2010. Vol. 26, N 1. P. 34–40. doi: 10.1016/j.arthro.2009.06.031
42. Павлов В.П., Макаров С.А. Высокотехнологичные хирургические методы в комплексном восстановительном лечении суставной патологии верхних и нижних конечностей у больных ревматическими заболеваниями // *Современная ревматология.* 2012. Т. 6, № 2. С. 103–108. doi: 10.14412/1996-7012-2012-736
43. Ostergaard M., Ejbjerg B., Stoltenberg M. Quantitative magnetic resonance imaging as marker of synovial membrane regeneration and recurrence of synovitis after arthroscopic knee joint synovectomy: a one year follow up study // *Ann Rheum Dis.* 2001. Vol. 60, N 3. P. 233–236. doi: 10.1136/ard.60.3.233
44. Ильницкий А.Н., Потапов В.Н., Прощаев К.И. Взаимодействие геронтологических школ в современном мире: фокус на обеспечение индивидуальной и возрастной жизнеспособности // *Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии.* 2020. Т. 1. С. 86–94. doi: 10.17238/issn1999-2351.2020.1.86-94

45. Osthoff A.K., Niedermann K., Braun J. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis // *Ann Rheum Dis*. 2018. Vol. 77, N 9. P. 1251–1260. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213585
46. Clauw D.J., Essex M.N., Pitman V., Jones K.D. Reframing chronic pain as a disease, not a symptom: rationale and implications for pain management // *Postgrad Med*. 2019. Vol. 131, N 3. P. 185–198. doi: 10.1080/00325481.2019.1574403
47. Орлова Е.В., Каратеев Д.Е. Эффективность ортезирования в реабилитации больных ревматоидным артритом // *Современная ревматология*. 2016. Т. 10, № 3. С. 11–22. doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-11-22
48. Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Суслова Е.Ю. Применение инъекционной формы хондроитина сульфата в комбинации с дозированной физической нагрузкой для лечения пациентов с остеоартритом суставов кистей // *Современная ревматология*. 2020. Т. 14, № 3. С. 79–83. doi: 10.14412/1996-7012-2020-3-79-83
49. Vlieland T.P., Pattison D. Non-drug therapies in early rheumatoid arthritis // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009. Vol. 23, N 1. P. 103–116. doi: 10.1016/j.berh.2008.08.004
50. Баранов А.Ю. Криогенная физиотерапия // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2005. Т. 3. С. 25–28.
51. Вакуленко О.Ю., Рассулова М.А., Разумов А.Н. Обоснованность применения криотерапии и радонотерапии у пациентов с остеоартритом // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2017. Т. 94, № 5. С. 58–66. doi: 10.17116/kurort201794558-66
52. Портнов В.В. Общая воздушная криотерапия в современной медицине // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2014. Т. 4. С. 48–51.
53. Волотовская А.В., Колтович Г.К., Козловская Л.Е., Мумин А.М. Криотерапия: учебно-методическое пособие для врачей. Минск: БелМАПО, 2010. 26 с.
54. Буренина И.А. Современные методики криотерапии в клинической практике // *Вестник современной клинической медицины*. 2014. Т. 7. С. 57–61.
55. Wang Z.R., Ni G.X. Is it time to put traditional cold therapy in rehabilitation of soft-tissue injuries out to pasture? // *World J Clin Cases*. 2021. Vol. 9, N 17. P. 4116–4122. doi: 10.12998/wjcc.v9.i17.4116
56. Петров С.А., Угнер И.Г., Орлова Т.В. Криотерапия в практике врача клинициста: руководство. Тюмень: Изд-во Тюменского гос. Университета, 2008. 35 с.
57. Дорохов С.Д. Регенеративная криотерапия // *Медицинская криология: сборник трудов*. Нижний Новгород, 2009. 92 с.
58. Fricke R. Ganzkörperkältetherapie in einer Kältekammer mit Temperaturen um -110°C // *Z Phys Med Balneol Med Klimatol*. 1989. Vol. 18, N 1. P. 1–10.
59. Zagrobelny Z., Halawa B., Jezierski C. Effect of a single cooling of the entire body in the cryogenic chamber on selected hemodynamic parameters and blood serum hormone levels in healthy subjects // *Pol Tyg Lek*. 1993. Vol. 48, N 14–15. P. 303–305.
60. Demoulin C., Vanderthommen M. Cryotherapy in rheumatic diseases // *Joint Bone Spine*. 2012. Vol. 79, N 2. P. 117–118. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.09.016
61. Chesterton L.S., Foster N.E., Ross L. Skin temperature response to cryotherapy // *Arch Phys Med Rehabil*. 2002. Vol. 83, N 4. P. 543–549. doi: 10.1053/apmr.2002.30926
62. Jutte L.S., Merrick M.A., Ingersoll C.D. The relationship between intramuscular temperature, skin temperature, and adipose thickness during cryotherapy and rewarming // *Arch Phys Med Rehabil*. 2001. Vol. 82, N 6. P. 845–850. doi: 10.1053/apmr.2001.23195
63. Труханова А.И., Григорьева В.Д., Дашина Т.А., и др. Воздушная криотерапия // *Современные технологии восстановительной медицины* / под ред. А.И. Трухановой. Москва: Медицина, 2003. С. 159–174.
64. Oosterveld F.G., Rasker J.J. Effects of local heat and cold treatment on surface and articular temperature of arthritic knees // *Arthritis Rheumatism*. 1994. Vol. 37, N 11. P. 1578–1582. doi: 10.1002/art.1780371
65. Korman P., Straburzynska-Lupa A., Romanowski W. Temperature changes in rheumatoid hand treated with nitrogen vapors and cold air // *Rheumatol Int*. 2012. Vol. 32, N 10. P. 2987–2992. doi: 10.1007/s00296-011-2078-5
66. Горбунова Н.И., Тибекина Л.М. Криотерапия в лечении больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2018. Т. 13, № 1. С. 58–71.
67. Ciolek J.J. Cryotherapy. Review of physiological effects and clinical application // *Cleve Clin Q*. 1985. Vol. 52, N 2. P. 193–201. doi: 10.3949/ccjm.52.2.193
68. Jastrzabek R., Straburzyńska-Lupa A., Rutkowski R., Romanowski W. Effects of different local cryotherapies on systemic levels of TNF- α , IL-6, and clinical parameters in active rheumatoid arthritis // *Rheumatol Int*. 2013. Vol. 33, N 8. P. 2053–2060. doi: 10.1007/s00296-013-2692-5
69. Суздальницкий Д.В. Аппаратура и средства для локальной криотерапии при заболеваниях суставов // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 1999. Т. 4. С. 51–54.
70. Суздальницкий Д.В. Системная оценка результатов реабилитации больных остеоартрозом // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2000. Т. 2. С. 8–11.
71. Орлова Е.В., Каратеев Д.Е., Амирджанова В.Н. Эффективность индивидуальной программы реабилитации больных ревматоидным артритом // *Научно-практическая ревматология*. 2012. Т. 50, № 1. С. 45–53. doi: 10.14412/1995-4484-2012-504
72. Орлова Е.В., Каратеев Д.Е., Кочетков А.В. Комплексная реабилитация больных ранним ревматоидным артритом: результаты 6-месячной программы // *Научно-практическая ревматология*. 2013. Т. 51, № 4. С. 398–406.
73. Сидоров В.Д., Першин С.Б. Реабилитация пациентов с остеоартрозом // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2015. Т. 92, № 5. С. 28–34. doi: 10.17116/kurort2015528-34
74. Дашина Т.А., Агасаров Л.Г. Эффективность разных методик криотерапии у пациентов с остеоартрозом // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2020. Т. 97, № 2. С. 20–28. doi: 10.17116/kurort20209702120
75. Goryanin I.S., Karbainov O., Shevelev A., et al. Passive microwave radiometry in biomedical studies // *Drug Discovery Today*. 2020. Vol. 25, N 4. P. 757–763. doi: 10.1016/j.drudis.2020.01.016
76. Ликини Э. Ранняя диагностика, профилактика и лечение синовиита при гонартрозе. Москва, 1994. 18 с.
77. Горбунова Д.Ю. Клинико-функциональные особенности метаболического синдрома при сочетании с воспалительными и дегенеративно-дистрофическими заболеваниями коленных суставов. Рязань, 2018. 25 с.

78. Шевелев О.А., Терешенков В.П., Ходорович Н.А. Глубокая локальная гипотермия в терапии болевых синдромов при поражениях крупных суставов // Российский журнал боли. 2012. Т. 1, № 34. С. 68.

79. Tereshenkov V.P., Shevelev O.A., Khodorovich N.F. Arresting chronic recurrent synovitis of the knee joint by means of local deep hypothermia // *Int J Rheumatic Diseases*. 2016. Vol. 19, N 1. P. 22.

80. Патент РФ на изобретение RU 2674830C1. Шевелев О.А., Загородний Н.В., Терешенков В.П. Способ терапии пораженных коленных суставов путем индукции глубокой локальной гипотермии. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2674830C1_20181213. Дата обращения: 15.02.2022.

81. Кожевников Е.В., Кожевников В.А. Артроскопическая криопластика в лечении остеоартроза коленного сустава // Проблемы клинической медицины. 2005. Т. 1, № 1. С. 101–105.

82. Шевелев О.А., Гречко А.В., Петрова М.В. Терапевтическая гипотермия. Москва, 2020. 265 с.

83. Терешенков В.П., Загородний Н.В., Шевелев О.А., Ходорович Н.А. Локальная глубокая гипотермия в комбинации с медикаментозной терапией в лечении остеоартрита коленного сустава, отягощенного хроническим рецидивирующим синовитом // *Opinion Leader*. 2020. Т. 11, № 40. С. 24–30.

REFERENCES

1. Federal State Statistics Service (Rosstat). Healthcare in Russia. Statistical collection. Moscow; 2017. 170 p. (In Russ).
2. Nasonov EL. Rheumatology: Russian clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 446 p. (In Russ).
3. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1603–1658. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31460-X
4. Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Modern Rheumatology*. 2019;13(2):9–21. (In Russ). doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
5. Comas M, Sala M, Roman R. Impact of the distinct diagnostic criteria used in population-based studies on estimation of the prevalence of knee osteoarthritis. *Gac Sanit*. 2010;24(1):28–32. doi: 10.1016/j.gaceta.2009.06.002
6. Pereira D, Peleteiro B, Araujo J. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(11):1270–1285. doi: 10.1016/j.joca.2011.08.009
7. Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Rheumatology. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331. (In Russ).
8. Harris ED. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med*. 1990;322(18):1277–1289. doi: 10.1056/NEJM199005033221805
9. Folomeeva OM, Nasonov EL, Andrianova IA. Rheumatoid arthritis in rheumatology practice in Russia: the severity of the disease in the Russian patient population. Single-stage (cross-sectional) epidemiological study (Raiser). *Sci Pract Rheumatol*. 2010;48(1): 50–60. (In Russ).
10. O'Dell JR. Rheumatoid arthritis. In: Arend WP, Armitage JO, Clemmons DR, et al, editors. Goldman's Cecil Medicine. New York: Elsevier; 2012. P. 1681–1689.
11. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183–196. doi: 10.1016/j.immuni.2017.02.006
12. Vasil'eva LV, Evstratova EF, Nikitin AV, Burdina NS. A study of the effectiveness of different formulations and schemes of pathogenetic therapy on back pain and joints have comorbid patients with osteoarthritis. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):69–73. (In Russ). doi: 10.26442/20751753.2019.2.190244
13. Simon RR, Sherman SS, Koenigsknecht SJ. Emergency traumatology and orthopedics. Upper and lower limbs. Translated from English. Moscow; Saint Petersburg: Binom; Dialect; 2014. 576 p. (In Russ).
14. Trufanov GE, Pchelin IG, Fokin VA. Radiation diagnosis of diseases of the knee joint. Synopsis of the radiation diagnosis. Saint Petersburg: ALBI-SPb; 2014. 304 p. (In Russ).
15. Roemer FW, Kassim JM, Guermazi A. Anatomical distribution of synovitis in knee osteoarthritis and its association with joint effusion assessed on non-enhanced and contrast-enhanced MRI. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(10):1269–1274. doi: 10.1016/j.joca.2010.07.008
16. Astete GC, Iglesias LA, Canamero BM. Asymptomatic lupus arthropathy: comparison of ultrasonographic findings with healthy people. *Ann Rheumatic Dis*. 2012;71(3):605.
17. Zhang Y, Nevitt M, Niu J. Fluctuation of knee and changes in bone marrow lesions, effusions and synovitis on magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheumatol*. 2011;63(3):691–699. doi: 10.1002/art.301-48
18. Eitner A, Pester J, Vogel F. Pain sensation in human osteoarthritic knee joints is strongly enhanced by diabetes mellitus. *Pain*. 2017;158(9):1743–1753. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000972
19. Karateyev AE. Treating osteoarthritis in terms of the safety of pharmacotherapy. *Modern rheumatology*. 2009;3(1):51–57. (In Russ). doi: 10.14412/1996-7012-2009-524
20. Nasonov EL, Karateev AE. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations. *Russ Med J*. 2006; 14(25):1769–1777. (In Russ).
21. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J*. 2006;27(14):1657–1663. doi: 10.1093/eurheartj/ehl053
22. Pilyaev VG, Tereshenkov VP, Titov SY. Intraarticular drug injection in the treatment of joint diseases. *Russ Med J*. 2013;19(6):30–33. (In Russ). doi: 10.17816/rmj38159
23. Geraets SE, Gosens T. The intra-articular glucocorticoid injection; short-term success with potential side effects. (In Dutch). *Ned Tijdschr Geneesk*. 2016;160:D814.
24. Ma L, Zheng X, Lin R. Knee osteoarthritis therapy: recent advances in intra-articular drug delivery systems. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:1311–1347. doi: 10.2147/DDDT.S357386
25. Detert J, Klaus P, Listing J. Hydroxychloroquine in patients with inflammatory and Erosive osteoarthritis of the hands (OA TREAT): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:412. doi: 10.1186/1745-6215-15-412

26. Kingsbury SR, Tharmanathan P, Keding A. Hydroxychloroquine effectiveness in reducing symptoms of hand osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2018;168(6):385–395. doi: 10.7326/M17-1430
27. Torgashin AN, Rodionova SS, Torgashina AV. Ozone therapy: underestimated opportunities in the treatment of large joint diseases. *Modern Rheumatology*. 2019;13(3):126–129. (In Russ). doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-126-129
28. Babaei-Ghazani A, Najarzadeh S, Mansoori K. The effects of ultrasoundguided corticosteroid injection compared to oxygen–ozone (O_2-O_3) injection in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol*. 2018;37(9):2517–2527. doi: 10.1007/s10067-018-4147-6
29. Vaillant JD, Fraga A, Diaz MT, et al. Ozone oxidative postconditioning ameliorates joint damage and decreases proinflammatory cytokine levels and oxidative stress in PG/PSinduced arthritis in rats. *Eur J Pharmacol*. 2013;714(1–3): 318–324. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.07.034
30. Bayram H, Sapsford RJ, Abdelaziz MM, Khair OA. Effect of ozone and nitrogen dioxide on the release of proinflammatory mediators from bronchial epithelial cells of nonatopic nonasthmatic subjects and atopic asthmatic patients in vitro. *Allergy Clin Immunol*. 2001;107(2):287–294. doi: 10.1067/mai.2001.111141
31. Olenin AY, Balabanova RM, Drozdovsky BY, Ikonnikov AI. Radioisotope synovectomy in treatment of rheumatoid arthritis. *Therapeutic Archive*. 1989;61(5):58–61. (In Russ).
32. Chatzopoulos D, Moravidis E, Markou P, Makris V. Yttrium-90 radiation synovectomy in knee osteoarthritis: a prospective assessment at 6 and 12 months. *Nucl Med Commun*. 2009;30(6): 472–479. doi: 10.1097/mnm.0b013e32832b52b9
33. Liepe K. Efficacy of radiosynovectomy in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2012;32(10):3219–3224. doi: 10.1007/s00296-011-2143-0
34. Sledge CB, Zuckerman JD, Zalutsky MR. Treatment of rheumatoid synovitis of the knee with intraarticular injection of dysprosium 165-ferric hydroxide macroaggregates. *Arthritis Rheum*. 1986;29(2):153–159. doi: 10.1002/art.1780290201
35. Luchikhina LV, Mendel OA, Antonov DA. Intraarticular injection of hyaluronic acid after arthroscopic lavage of the knee; long-term results. *Sci Practical Rheumatology*. 2013;51(1):28–33. (In Russ). doi: 10.14412/1995-4484-2013-1197
36. Arden NK, Reading IC, Jordan KM. A randomized controlled trial of tidal irrigation vs corticosteroid injection in knee osteoarthritis: the KIVIS Study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(6):733–739. doi: 10.1016/j.joca.2007.10.011
37. Dolgova LN, Krasavina IG, Noskova AS, Savinova EA. Long-term joint perfusion as a method of treatment of chronic synovitis in osteoarthritis. *Bulletin New Med Technologies*. 2007;14(1):107–109. (In Russ).
38. Kavalersky GM, Garkavi AV, Menshikova IV, Sergienko SA. Arthroscopic synovectomy in rheumatoid synovitis of knee joint. *Sci Practical Rheumatology*. 2009;47(4):84–89. (In Russ). doi: 10.14412/1995-4484-2009-1155
39. Lipina MM, Makarov MA, Amirdzhanov VN, Makarov SA. Possibilities of monitoring the effectiveness of surgical treatment of chronic knee synovitis in rheumatoid arthritis. *Scientific Practical Rheumatology*. 2012;50(1):72–74. (In Russ). doi: 10.14412/1995-4484-2012-508
40. Carl HD, Swoboda B. Effectiveness of arthroscopic synovectomy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;67(6):485–490. doi: 10.1007/s00393-008-0314-5
41. Furia JP. Arthroscopic debridement and synovectomy for treating basal joint arthritis. *Arthroscopy*. 2010;26(1):34–40. doi: 10.1016/j.arthro.2009.06.031
42. Pavlov VP, Makarov SA. High-technology surgical methods in the comprehensive medical rehabilitation of patients with rheumatic diseases and joint pathology of the upper and lower extremities. *Modern Rheumatology*. 2012;(2):103–108. (In Russ). doi: 10.14412/1996-7012-2012-736
43. Ostergaard M, Ejbjerg B, Stoltenberg M. Quantitative magnetic resonance imaging as marker of synovial membrane regeneration and recurrence of synovitis after arthroscopic knee joint synovectomy: a one year follow up study. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(3):233–236. doi: 10.1136/ard.60.3.233
44. Il'nitskii AN, Potapov VN, Proshchaevev KI. Interaction of gerontological schools in the modern world: focus on ensuring individual and age-related viability. *Bulletin All-Russ Soc Special Med Soc Exp, Rehab Industry*. 2020;(1):86–94. (In Russ). doi: 10.17238/issn1999-2351.2020.1.86-94
45. Osthoff AK, Niedermann K, Braun J. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(9):1251–1260. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213585
46. Clauw DJ, Essex MN, Pitman V, Jones KD. Reframing chronic pain as a disease, not a symptom: rationale and implications for pain management. *Postgrad Med*. 2019;131(3):185–198. doi: 10.1080/00325481.2019.1574403
47. Orlova EV, Karateev DE. Efficiency of orthotic intervention in the rehabilitation of patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology*. 2016;10(3):11–22. (In Russ). doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-11-22
48. Vasilyeva LV, Evstratova EF, Suslova EY. The use of injectable chondroitin sulfate in combination with dosed physical exercise for the treatment of patients with hand osteoarthritis. *Modern Rheumatology*. 2020;14(3):79–83 (In Russ). doi: 10.14412/1996-7012-2020-3-79-83
49. Vlieland TP, Pattison D. Non-drug therapies in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(1):103–116. doi: 10.1016/j.berh.2008.08.004.
50. Baranov AY. Cryogenic physiotherapy. *Physiotherapy Balneology Rehabilitation*. 2005;(3):25–28. (In Russ).
51. Vakulenko OY, Rassulova MA, Razumov AN. The feasibility of the application of cryotherapy and radonotherapy for the treatment of the patients presenting with osteoarthritis. *Problems Balneology Physiotherapy Exercise Therapy*. 2017;94(5):58–66. (In Russ). doi: 10.17116/kurort201794558-66
52. Portnov VV. General air cryotherapy in modern medicine. *Kremlin Med Clin Bulletin*. 2012;(4):48–51. (In Russ).
53. Volotovskaya AV, Koltovich GK, Kozlovskaya LE, Mumin AM. Cryotherapy: an educational and methodical manual for doctors. Minsk: BelMAPO; 2010. 26 p. (In Russ).
54. Burenina IA. Modern methods of cryotherapy in clinical practice. *Bulletin Modern Clin Med*. 2014;(7):57–61. (In Russ).
55. Wang ZR, Ni GX. Is it time to put traditional cold therapy in rehabilitation of soft-tissue injuries out to pasture? *World J Clin Cases*. 2021;9(17):4116–4122. doi: 10.12998/wjcc.v9.i17.4116
56. Petrov SA, Egner IG, Orlova TV. Cryotherapy in the practice of medical Clinician: Guide. Tyumen: Publishing house of the Tyumen state University; 2008. 35 p. (In Russ).

57. Dorokhov SD. Regenerative cryotherapy. In: Medical Cryology: Collection of works. Nizhny Novgorod; 2009. 92 p. (In Russ).
58. Fricke R. Ganzkörperkältetherapie in einer Kältekammer mit Temperaturen um -110°C . *Z Phys Med Baln Med Klim*. 1989;18(1):1–10.
59. Zagrobelny Z, Halawa B, Jezierski C. Effect of a single cooling of the entire body in the cryogenic chamber on selected hemodynamic parameters and blood serum hormone levels in healthy subjects. *Pol Tyg Lek*. 1993;48(14–15):303–305.
60. Demoulin C, Vanderthommen M. Cryotherapy in rheumatic diseases. *Joint Bone Spine*. 2012;79(2):117–118. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.09.016
61. Chesterton LS, Foster NE, Ross L. Skin temperature response to cryotherapy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83(4):543–549. doi: 10.1053/apmr.2002.30926
62. Jutte LS, Merrick MA, Ingersoll CD. The relationship between intramuscular temperature, skin temperature, and adipose thickness during cryotherapy and rewarming. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001;82(6):845–850. doi: 10.1053/apmr.2001.23195
63. Trukhanova AI, Grigorieva VD, Dashina TA, et al. Air cryotherapy. In: Modern technologies of restorative medicine. Ed. by A.I. Trukhanova. Moscow: Medicine; 2003. P. 159–174. (In Russ).
64. Oosterveld FG, Rasker JJ. Effects of local heat and cold treatment on surface and articular temperature of arthritic knees. *Arthritis Rheumatism*. 1994;37(11):1578–1582. doi: 10.1002/art.1780371
65. Korman P, Straburzynska-Lupa A, Romanowski W. Temperature changes in rheumatoid hand treated with nitrogen vapors and cold air. *Rheumatol Int*. 2012;32(10):2987–2992. doi: 10.1007/s00296-011-2078-5
66. Gorbunova NI, Tibekina LM. Cryotherapy in the treatment of patients with degenerative-dystrophic diseases of the spine. *Bulletin St. Petersburg University. Medicine*. 2018;13(1):58–71. (In Russ).
67. Ciolek JJ. Cryotherapy. Review of physiological effects and clinical application. *Cleve Clin Q*. 1985;52(2):193–201. doi: 10.3949/ccjm.52.2.193
68. Jastrząbek R, Straburzynska-Lupa A, Rutkowski R, Romanowski W. Effects of different local cryotherapies on systemic levels of TNF- α , IL-6, and clinical parameters in active rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2013;33(8):2053–2060. doi: 10.1007/s00296-013-2692-5
69. Suzdalnitski DV. Equipment and facilities for local cryotherapy in diseases of the joints. *Questions Balneology Physiotherapy Therapeutic Physical Culture*. 1999;(4):51–54. (In Russ).
70. Suzdalnitsky DV. System evaluation of the results of rehabilitation of patients with osteoarthritis. *Questions Balneology Physiotherapy Therapeutic Physical Culture*. 2000;(2):8–11. (In Russ).
71. Orlova EV, Karateev DE, Amirdjanova VN. Efficiency of an individual rehabilitation program for patients with rheumatoid arthritis. *Sci Practical Rheumatology*. 2012;50(1):45–53. (In Russ). doi: 10.14412/1995-4484-2012-504
72. Orlova EV, Karateev DE, Kochetkov AV. Complex rehabilitation of patients with early rheumatoid arthritis: results of a 6-month program. *Sci Practical Rheumatology*. 2013;51(4):398–406. (In Russ).
73. Sidorov VD, Pershin SB. Rehabilitation of the patients with osteoarthritis. *Questions Balneology Physiotherapy Therapeutic Physical Culture*. 2015;92(5):28–34. (In Russ). doi: 10.17116/kurort2015528-34
74. Dashina TA, Agasarov LG. Effectiveness of various methods of cryotherapy in patients with osteoarthritis. *Questions Balneology Physiotherapy Therapeutic Physical Culture*. 2020;97(2):20–28. (In Russ). doi: 10.17116/kurort20209702120
75. Goryanin IS, Karbainov O, Shevelev A, et al. Passive microwave radiometry in biomedical studies. *Drug Discovery Today*. 2020;25(4):757–763. doi: 10.1016/j.drudis.2020.01.016
76. Likini E. Early diagnosis, prevention and treatment of synovitis in gonarthrosis. Moscow; 1994. 18 p. (In Russ).
77. Gorbunova DY. Clinical and functional features of metabolic syndrome in combination with inflammatory and degenerative-dystrophic diseases of the knee joints. Ryazan; 2018. 25 p. (In Russ).
78. Shevelev OA, Tereshenkov VP, Khodorovich NA. Deep local hypothermia in the treatment of pain syndromes with lesions of large joints. *Russ J Pain*. 2012;(34):68. (In Russ).
79. Tereshenkov VP, Shevelev OA, Khodorovich NF. Arresting chronic recurrent synovitis of the knee joint by means of local deep hypothermia. *Int J Rheumatic Diseases*. 2016;19(1):22.
80. Patent RF RU 2674830C1. Shevelev OA, Zagorodny NV, Tereshenkov VP. Method of therapy of knee joint lesions by induction of deep local hypothermia. (In Russ). Available from: https://yandex.ru/patents/doc/RU2674830C1_20181213. Accessed: 15.02.2022.
81. Kozhevnikov EV, Kozhevnikov VA. Arthroscopic cryoplasty in therapy of knee osteoarthritis. *Problems Clin Med*. 2005;1(1):101–105. (In Russ).
82. Shevelev OA, Grechko AV, Petrova MV. Therapeutic hypothermia. Moscow; 2020. 265 p. (In Russ).
83. Tereshenkov VP, Zagorodny NV, Shevelev OA, Khodorovich NA. Local deep hypothermia in combination with drug therapy in the treatment of osteoarthritis of the knee joint, burdened with chronic recurrent synovitis. *Opinion Leader*. 2020;11(40):24–30. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* **Шевелев Олег Алексеевич**, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6204-1110>;
eLibrary SPIN: 9845-2960; e-mail: shevelev_o@mail.ru

Терешенков Василий Павлович, к.м.н.;
eLibrary SPIN: 6364-5445; e-mail: bizuy105@rambler.ru

Загородный Николай Васильевич, д.м.н., профессор,
член-корр. РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>;
eLibrary SPIN: 6889-8166; e-mail: zagorodny51@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Oleg A. Shevelev**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 25-2, Petrovka street, Moscow, 107031, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6204-1110>;
eLibrary SPIN: 9845-2960; e-mail: shevelev_o@mail.ru

Vasily P. Tereshenkov, MD, Cand. Sci. (Med.);
eLibrary SPIN: 6364-5445; e-mail: bizuy105@rambler.ru

Nikolay V. Zagorodny, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Correspondent Member of Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>;
eLibrary SPIN: 6889-8166; e-mail: zagorodny51@mail.ru

Ходорович Надежда Анатольевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1289-4545>;
eLibrary SPIN: 6237-9153;
e-mail: khodorovich_na@rudn.university

Ходорович Александр Михайлович, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2049-5015>;
eLibrary SPIN: 8781-1320; e-mail: Khodorovich@mail.ru

Петрова Марина Владимировна, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>;
eLibrary SPIN: 9132-4190; e-mail: mpetrova@fnkcr.ru

Жданова Мария Александровна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6550-4777>;
eLibrary SPIN: 4406-7802; e-mail: mchubarova@fnkcr.ru

Менгисту Эльяс Месфин;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6928-2320>;
eLibrary SPIN: 1387-7508; e-mail: drmengistu@mail.ru

Костенкова Инна Зеликовна;
eLibrary SPIN: 1433-1690; e-mail: kostenkovaie@mail.ru

Шевелева Екатерина Олеговна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7024-8875>;
eLibrary SPIN: 2593-2995; e-mail: sheveleva_eo@rudn.university

Nadezhda A. Khodorovich, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1289-4545>;
eLibrary SPIN: 6237-9153;
e-mail: khodorovich_na@rudn.university

Alexander M. Khodorovich, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2049-5015>;
eLibrary SPIN: 8781-1320; e-mail: Khodorovich@mail.ru

Marina V. Petrova, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>;
eLibrary SPIN: 9132-4190; e-mail: mpetrova@fnkcr.ru

Maria A. Zhdanova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6550-4777>;
eLibrary SPIN: 4406-7802; e-mail: mchubarova@fnkcr.ru

Elias M. Mengistu;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6928-2320>;
eLibrary SPIN: 1387-7508; e-mail: drmengistu@mail.ru

Inna Z. Kostenkova;
eLibrary SPIN: 1433-1690; e-mail: kostenkovaie@mail.ru

Ekaterina O. Sheveleva, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7024-8875>;
eLibrary SPIN: 2593-2995; e-mail: sheveleva_eo@rudn.university

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab109897>

Особенности клинического мышления в физической реабилитации

Ю.П. Зверев¹, Т.В. Буйлова^{1, 2}¹ Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Российская Федерация² Союз реабилитологов России, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Статья посвящена анализу клинического мышления специалистов сферы физической реабилитации, в частности специалистов физической терапии и эрготерапии. Несмотря на многочисленность исследований, тема формирования клинического мышления остаётся недостаточно изученной и имеет свои особенности в сфере физической терапии.

Выявлены ключевые особенности, влияющие на клиническое мышление в физической реабилитации. К ним относятся использование движения как одного из основных средств диагностики, реабилитации, оценки эффективности и постановки цели реабилитационных мероприятий; фокус на активности и участии и мобильности пациента (согласно Международной классификации функционирования); интерактивность и мультидисциплинарность. Существенное влияние на формирование клинического мышления специалистов оказывает степень самостоятельности в профессиональной деятельности.

Концептуально клиническое мышление в физической реабилитации может быть определено как совокупность и взаимодействие когнитивных, аффективных и психомоторных навыков. При этом важными характеристиками эффективного клинического мышления являются нарративность, адаптивность и коллаборативность, контекстуальность, а также биопсихосоциальный подход к пациенту.

Ключевые слова: клиническое мышление; физическая реабилитация; эрготерапия.

Как цитировать

Зверев Ю.П., Буйлова Т.В. Особенности клинического мышления в физической реабилитации // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2022. Т. 4, № 3. 210–218. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab109897>

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab109897>

Features of clinical reasoning in physical rehabilitation

Yuriy P. Zverev¹, Tatyana V. Builova^{1, 2}

¹ Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² Union of Rehabilitologists of Russia, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article is devoted to the analysis of the clinical reasoning of specialists in the field of physical rehabilitation, in particular, specialists in physical therapy and occupational therapy. Despite numerous studies, the topic of "formation of clinical thinking" remains insufficiently studied and has its own peculiarities in the field of physical therapy.

The key features influencing clinical reasoning in physical rehabilitation are revealed. They include the use of movement as one of the main means of diagnosis, rehabilitation, evaluation of effectiveness, as well as the goals of rehabilitation interventions; focus on patient activity and participation (according to the International Classification of Functioning, ICF); patient mobility; interactivity and multidisciplinary. The autonomy extend in professional activity has a significant impact on the formation of clinical reasoning of specialists.

Conceptually, clinical reasoning in physical rehabilitation may be defined as the combination and interaction of cognitive, affective and psychomotor skills. At the same time, effective clinical reasoning is narrative, adaptive and collaborative, contextual and it utilizes a biopsychosocial approach to the patient.

Keywords: clinical reasoning; physical therapy; ergotherapy.

To cite this article

Zverev YuP, Builova TV. Features of clinical reasoning in physical rehabilitation. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2022;4(3):210–218. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab109897>

Received: 16.08.2022

Accepted: 30.08.2022

Published: 14.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

Понятие и суть концепции клинического мышления

Клиническое мышление является важным навыком, необходимым для эффективного ведения пациентов в различных сферах медицины, в том числе в физической реабилитации¹ [1]. Несмотря на то, что термин «клиническое мышление» давно и широко используется в медицине, до сих пор отсутствует консенсусная и унифицированная формулировка данного термина, так называемый золотой стандарт.

Трудности формулирования понятия «клиническое мышление» связаны с его комплексностью, контекстуальностью и динамичностью. В широком смысле «клиническое мышление» является термином, который используется для обозначения интеграции мышления и принятия решений в различных клинических ситуациях² [1]. Оно направлено на решение различных профессиональных задач (лечебных, профилактических и научно-исследовательских), в том числе на создание индивидуальной клинической картины болезни [2]. Согласно классическому определению J. Higgs и M.A. Jones [3], клиническое мышление является процессом, в котором клиницист, взаимодействуя с пациентом и другими людьми (членами семьи или другими лицами, оказывающими помощь), структурирует смысл, цели и стратегии управления здоровьем пациента (ведение пациента) на основе клинических данных, приоритетов пациента, а также профессионального суждения и знаний. Другими часто используемыми смежными терминами являются «диагностическое мышление» (diagnostic reasoning), «стратегии принятия клинических решений» (medical decision-making), «критическое мышление» (critical thinking), «аналитическое и интуитивное структурирование знаний» (analytical and intuitive knowledge organization), «метапознание» / «рефлексия» (metacognition/reflection), «генерация гипотез» (hypothesis generation), «креативность» (creativity) [1].

Общепризнано, что в клинической медицине клиническое мышление является комплексным процессом, интегрирующим знания, опыт, убеждения и интуицию специалиста с выявлением проблемы пациента, а также принятием решений, необходимых для решения проблемы и эффективного ведения пациента [3, 4]. Этот процесс зависит от конкретных клинических условий и ресурсов, моделей практической деятельности и требует взаимодействия с пациентом, лицами, осуществляющими уход, и другими членами медицинской команды. Значение клинического мышления существенно повышается

при необходимости принятия быстрых решений, изменении состояния пациента, неотложных ситуациях. Хотя клиническое мышление, как и любой другой тип мышления, является субъективным и интуитивным, оно базируется на парадигме доказательной медицины.

Концепция клинического мышления универсальна и применима для специалистов различного профиля в сфере здравоохранения. Наиболее полно эта концепция сформулирована для врачей и средних медицинских работников, а также фармацевтов. Необходимость клинического мышления специалистов с немедицинским образованием (физических терапевтов, эрготерапевтов, медицинских психологов и медицинских логопедов) не вызывает сомнений. Однако на паттерн клинического мышления накладывает отпечаток специфика подготовки и клинической деятельности этих специалистов.

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования является анализ и обобщение особенностей клинического мышления специалистов по физической реабилитации (СФР). Данная специальность является новой для России, поэтому такой анализ может являться актуальным и значимым как для подготовки специалистов, так и для их профессиональной деятельности.

ОСОБЕННОСТИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ, ВЛИЯЮЩИЕ НА КЛИНИЧЕСКОЕ МЫШЛЕНИЕ

Ранние модели клинического мышления в физической терапии были схожи с моделями клинического мышления в медицине и связаны в основном с постановкой диагноза на основе гипотетико-дедуктивного мышления [5].

Особенности практической деятельности СФР влияют на их клиническое мышление [4]. К этим особенностям можно отнести следующие (табл. 1).

1. Обследование и диагностика

Важным компонентом клинического мышления врача является «диагностическое мышление», направленное на подбор необходимых методов обследования пациента, выявление активной или скрытой патологии и постановку медицинского диагноза в соответствии с Международной классификацией болезней (МКБ) [6]. Диагностическая деятельность СФР также является важной, но в диагностике СФР руководствуются не МКБ, а Международной классификацией функционирования и ограничений жизнедеятельности (МКФ), которая предполагает оценку не только структур и функций организма, но и активности и участия, а также факторов окружающей среды (барьеров и облегчающих факторов) и психологических факторов. Именно поэтому реабилитационная диагностика, как и связанный

¹ American Physical Therapy Association [Internet]. Vision statement for the physical therapy profession and guiding principles to achieve the vision. Режим доступа: <http://www.apta.org/Vision/>. Дата обращения: 22.06.2022.

² Там же.

Таблица 1. Особенности практической деятельности специалистов по физической реабилитации, влияющие на клиническое мышление

Table 1. Features of the practical activities of physical rehabilitation specialists that affect clinical thinking

Компонент профессиональной деятельности	Особенности профессиональной деятельности и клинического мышления
Обследование и диагностика	Комплексность, мультидисциплинарность базированы на Международной классификации функционирования
Активность и участие. Поведение пациента	Наличие поведенческого компонента и стратегий мышления, сфокусированных на целевом поведении, связанном с активностью и участием
Мобильность и движения пациента	Фокус на двигательной сфере «Тело как учитель»
Интерактивный характер деятельности	Интерактивность, фокус на пациенте
Расширение круга профессиональных обязанностей и компетенций	Динамичность, адаптируемость, увеличение объёма информации, акцент на профилактике, здоровье и велнес*
Автономность	Соотношение процедурного, диагностического и прогностического мышления

* Велнес в альтернативной медицине — концепция об избавлении от болезней и улучшении самочувствия.

с нею мыслительный процесс, является более комплексной и мультидисциплинарной, чем медицинская. В ходе обследования и диагностики СФР должны выявить проблемы пациента в различных категориях жизнедеятельности, их причины и возможные последствия, определить реабилитационный потенциал и прогноз [4, 7].

2. Активность и участие и связанное с ними поведение пациента

Согласно МКФ, активность и участие, а также поведение с ними связанное, являются критическими компонентами каждодневной жизни пациента, поэтому важной особенностью клинического мышления СФР является наличие поведенческого компонента и стратегий мышления, сфокусированных на целевом поведении, связанном с активностью и участием [8]. Считается, что целевое поведение пациента включает как внешние движения и действия, так и их внутренние компоненты, такие как мысли и чувства [8]. Ключевыми компонентами такого поведенческого клинического мышления, сфокусированного на активности и участии пациента, являются сбор биопсихосоциальных данных пациента, имеющих отношение к целевому поведению; функциональный поведенческий анализ взаимосвязей между факторами, связанными с целевым поведением; выбор стратегий вмешательств для поддержки или коррекции поведения и их реализация, а также оценка исходов.

3. Мобильность и движения

Клиническое мышление и практическая деятельность СФР имеют чёткий акцент на двигательной сфере [4]. В соответствии с концепцией континуума движений (The movement continuum theory of physical therapy), движения крайне важны для человека, поскольку они позволяют человеку поддерживать свою жизнь, взаимодействовать с окружением и удовлетворять базовые потребности [9]. Концепция представляет движение как процесс,

происходящий на шести уровнях: в клетках, тканях, органах, системах, на личностном уровне, во взаимодействии с обществом и окружающей средой. Практическая деятельность СФР в аспекте движений направлена на устранение или уменьшение различий между предпочтительным потенциалом движений (наиболее комфортным уровнем двигательной активности в повседневной жизни) и актуальным потенциалом движений (уровнем, на котором человек функционирует в конкретной ситуации или в определённое время) [9]. Согласно проекту российского профессионального стандарта специалиста по физической реабилитации (физической терапии), основная цель профессиональной деятельности СФР также связана с двигательной сферой человека и состоит в оказании помощи населению в диагностике, реабилитации, профилактике, коррекции и экспертизе функций, связанных с движением.

4. Интерактивный характер физической реабилитации

Практическая деятельность СФР проходит во взаимодействии с другими членами мультидисциплинарных реабилитационных команд, независимо от наличия у них медицинского образования. Кроме того, СФР работают в длительном и тесном контакте как с пациентами, так их родственниками и опекунами, социальными службами. Данные особенности практической работы диктуют необходимость формирования интерактивного компонента клинического мышления СФР, включающего понимание физического, социального и психологического контекста, в котором находится пациент, мотивирование пациента, учёт его мнений и проблем [10].

5. Расширение круга профессиональных обязанностей и компетенций

В последние десятилетия в системе здравоохранения произошло смещение акцентов с болезни на первичную профилактику, здоровье и велнес, что привело

Таблица 2. Особенности (характеристики) клинического мышления специалистов по физической реабилитации**Table 2.** Features (characteristics) of clinical thinking of physical rehabilitation specialists

Характеристики	Компоненты
Когнитивность (когнитивные навыки)	Сочетание перспективного и гипотетико-дедуктивного типов мышления. Метакогнитивная рефлексия (рефлексия-до-действия, рефлексия-в-действии, рефлексия-после-действия)
Психомоторные навыки	Движения человека как диагностический инструмент, цель, средства, индикатор эффективности реабилитации, «тело как учитель»
Аффективные навыки	Эмоциональный компонент мышления. Эмоциональная интеллигентность. Аффективные помехи

к формированию отдельного профилактического и велнес-направления в сфере реабилитации³ [11]. Появились высокотехнологичные реабилитационные технологии. Расширились объёмы реабилитационных мероприятий, в том числе на раннем этапе медицинской реабилитации. Всё это существенно повысило требования к клиническому мышлению СФР.

6. Автономность

Критическим условием формирования клинического мышления является самостоятельность в профессиональной деятельности. Современной общемировой тенденцией в физической реабилитации является автономизация СФР⁴. Однако степень автономности специалистов зависит от условий практики и существующего в стране порядка оказания реабилитационных услуг. При ограниченной самостоятельности, когда практическая деятельность СФР в основном сводится к оказанию реабилитационных услуг, назначенных лечащим врачом или врачом физической и реабилитационной медицины, у специалистов формируется процедурное мышление в ущерб диагностическому и прогностическому [12].

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО МЫШЛЕНИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

В недавнем исследовании К. Нuhn и соавт. [1] было концептуализировано клиническое мышление специалистов СФР как интеграция когнитивных, психомоторных и аффективных навыков (табл. 2). Основными требованиями к клиническому мышлению СФР являются адаптивность, интегративность и совместность (включение точек зрения как специалиста, так и пациента), контекстуальность, а предполагаемым результатом является биопсихосоциальный подход к ведению пациента.

В соответствии с руководящими принципами всемирной конфедерации физиотерапии (World Confederation for Physical Therapy, WCP), физические терапевты должны иметь навыки клинического мышления, включающие рефлекссию, целостный взгляд и точку зрения клиента для улучшения результатов⁵. Кроме того, физиотерапевты должны быть хорошо оснащены компетенциями в отношении психосоциальных аспектов и поведенческих соотношений при оценке и вмешательствах [8].

Когнитивность клинического мышления специалистов по физической реабилитации

Для эффективного клинического мышления требуются различные когнитивные навыки, прежде всего полноценное взаимодействие между рабочей и долговременной памятью, необходимое для решения проблем, принятия решений и критического мышления [1, 13]. Используются два типа мышления — перспективное (опережающее) (forward reasoning) и гипотетико-дедуктивное [5]. Первое характерно для специалистов с достаточным опытом работы, второе — для молодых специалистов, а также экспертов, сталкивающихся с незнакомой проблемой или сложным клиническим случаем. При гипотетико-дедуктивном мышлении изначально формулируется несколько предварительных гипотез, в соответствии с которыми собирается и интерпретируется информация. В клинической практике физического терапевта, как и в медицине, гипотетико-дедуктивные рассуждения направлены на то, чтобы в пределах имеющихся ограничений и доступных средств достоверно подтвердить информацию или данные и опровергнуть или подтвердить рабочую гипотезу [5]. Перспективное мышление является более эффективным и применяется в ситуациях или случаях, с которыми специалист сталкивался и может распознать. Оно основывается на доступной информации, имеющейся в памяти специалиста («сценарии болезни», «опознание образов»), что позволяет быстро распознать клинический случай [5]. При перспективном мышлении мыслительный процесс движется от набора конкретных

³ World Confederation for Physical Therapy [Internet]. WCPT guideline for physical therapist professional entry level education. Режим доступа: <http://www.wcpt.org/guidelines/entry-level-education>. Дата обращения: 22.06.2022.

⁴ Там же.

⁵ Там же.

фактов к обобщениям, а при гипотетико-дедуктивном — от обобщения (нескольких рабочих гипотез) к конкретному выводу. Оба типа мышления, используемые вместе, часто упоминаются как «диагностическое мышление» [5].

Клиническое мышление базируется как на логическом мышлении, так и интуитивном понимании (Dual-processing theory — *теория двойного процесса*), при этом ключевым компонентом эффективного и корректного клинического мышления является балансировка этих мыслительных процессов и осознание их точности, что обозначается термином «метакогнитивность», или «метапознание» [14].

Важным компонентом клинического мышления СФР являются рефлексия и метакогнитивность. Метакогнитивная рефлексия позволяет интегрировать факты, мысли и идеи, связывать новые знания с уже существующими и расширять свои рамки клинических рассуждений/принятия решений. Рефлексия-в-действии и рефлексия-после-действия по своей природе реактивны и отличаются лишь временем своего проявления. Рефлексия-в-действии используется, например, для разработки или изменения обследования или вмешательства во время контакта с пациентом. Рефлексия-после-действия позволяет оценить предыдущие действия, что может служить основой для обдумывания или планирования будущих действий. Рефлексия-до-действия, по своей сути, проактивна: действия ещё нет, а оно уже анализируется. Такая рефлексия представляет собой анализ возможных последствий до принятия решения.

Психомоторный компонент клинического мышления специалистов по физической реабилитации

Как уже отмечалось, движения (двигательные действия и навыки, двигательная активность, физические упражнения) занимают центральное место в практике СФР. Движения человека одновременно являются диагностическим инструментом, средством физической реабилитации, индикатором эффективности вмешательств, а также целью реабилитационных мероприятий [15]. Двигательная система служит критическим источником информации в физической реабилитации. При этом имеют значение движения как пациента, так и специалиста. Именно поэтому СФР должны обладать определённым перечнем диагностических двигательных навыков [16].

В физической реабилитации физические действия и навыки, а также наблюдение за движениями пациента являются своеобразным сенсомоторным инструментом, используемым для сбора информации и проверки гипотез, и интегрированы в процесс принятия решений и клиническое мышление специалиста [15, 17]. В профессиональной подготовке физических терапевтов имеется образное выражение «тело как учитель», поскольку специалист должен воспринимать и анализировать движения, используя сенсорную информацию различных модальностей

(зрительную, слуховую, тактильную, проприоцептивную, кинестетическую) [16].

Аффективный компонент клинического мышления специалистов по физической реабилитации

Аффективные навыки добавляют эмоциональный компонент к клиническому мышлению, что облегчает процесс понимания, переноса и использования информации, запоминания и обучения [1]. Эмоциональная интеллигентность также улучшает взаимодействие с пациентом и, в конечном итоге, исходы реабилитационных вмешательств. Однако аффективные помехи могут оказывать отрицательное влияние на процесс принятия решений и когнитивный компонент диагностического процесса [18]. При этом аффективный компонент клинического мышления достаточно сложно оценить объективно.

СТРАТЕГИИ КЛИНИЧЕСКОГО МЫШЛЕНИЯ

Стратегии клинического мышления могут быть определены как способ мышления и принятия действий в рамках клинической практики [5]. Все стратегии базируются на когнитивных, психомоторных и аффективных навыках мышления. В зависимости от области применения различают два основных типа стратегий — для диагностики и для ведения пациента (табл. 3). I. Edwards и соавт. выделили 8 стратегий клинического мышления [5].

Диагностическая и нарративная стратегии применяются для сбора информации о пациенте, как от него самого, так и с помощью различных диагностических инструментов. Нарративность клинического мышления СФР позволяет поставить пациента в центр реабилитационного процесса и максимально учитывать его интересы, приоритеты, личностные особенности [5]. Проведение исследования и диагностики на основе МКФ, по сути, объединяет диагностическую и нарративную мыслительную стратегию в единое целое.

Итак, в процессе ведения пациента (разработки и имплементации реабилитационных интервенций, оценке их эффективности) применяется шесть стратегий. Подбор стратегий и их комбинирование определяется клинической ситуацией и контекстом. Использование различных стратегий в ответ на изменяющуюся ситуацию свидетельствует об адаптивном характере клинического мышления специалиста [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенности клинического мышления специалистов по физической реабилитации вытекают из специфики их профессиональной деятельности: комплексности и мультидисциплинарности диагностики, которая базируется на МКФ;

Таблица 3. Стратегии клинического мышления в физической реабилитации**Table 3.** Strategies of clinical thinking in physical rehabilitation

Стратегия	Характеристика (назначение)
<i>Диагностика</i>	
Диагностическая	Реабилитационная диагностика на основе Международной классификации функционирования с постановкой реабилитационного диагноза и оценкой реабилитационного потенциала и прогноза. Учёт широкого спектра релевантных факторов и условий
Нарративная	Сфокусирована на пациенте как на индивидуальности; включает в себя восприятие и понимание «историй» пациентов, переживаний болезни, перспектив, контекстов, убеждений и культур
<i>Ведение пациента</i>	
Процедуральная	Выбор процедур и принятие решения относительно их применения
Образовательная	Размышления, направленные на объём, содержание и методы обучения в клинической практике, с оценкой эффективности
Прогностическая (предиктивная)	Активное предвидение будущих сценариев и событий совместно с пациентами, включая изучение их выбора и последствий этого выбора
Интерактивная	Установление, поддержание и коррекция отношений и взаимодействия с пациентом (и коллегами)
Коллаборативная	Выработка согласованного подхода к интерпретации результатов обследования, постановке целей и приоритетов, а также осуществлению и прогрессированию вмешательств
Этическая	Понимание этических и практических дилемм, которые влияют на задачи, проведение и результативность вмешательств

фокусе на активности и участии и поведении пациента, на движениях и мобильности; интерактивности. При этом движения человека в физической реабилитации одновременно являются диагностическим инструментом, средством, индикатором эффективности вмешательств, а также целью реабилитационных мероприятий. Существенное влияние на клиническое мышление СФР оказывает расширение круга профессиональных обязанностей и компетенций, а также степень автономности (самостоятельности).

Основными требованиями к клиническому мышлению СФР являются адаптивность, интегрированность и совместность, контекстуальность, а предполагаемым результатом — биопсихосоциальный подход к ведению пациента.

Эффективность и качество клинического мышления специалистов по физической реабилитации зависит от степени сформированности когнитивных, психомоторных и аффективных навыков, которые в различном сочетании применяются в стратегиях клинического мышления, используемых для диагностики и ведения пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках реализации государственной Программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030» (тема № Н-460-99_2022-2023) на условиях полной независимости редакционного процесса.

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

Вклад авторов. Ю.П. Зверев — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных; обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Т.В. Буйлова — разработка дизайна исследования, написание и редакция текста рукописи, формулирование заключения, проверка содержания, оформление и форматирование статьи; утверждение рукописи 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).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study was funded by the State Strategic Academic Leadership Program “Priority-2030” (Grant № Н-460-99_2022-2023). The funding source did not have any role in any part of the study.

Competing interests. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Author contribution. Yu.P. Zverev — development of research design, analysis and interpretation of data; review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, approval of the manuscript for publication; T.V. Builova — development of research design, writing and editing the text of the manuscript, formulation of the conclusion, verification of the content, design and formatting of the article; approval of the manuscript 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Huhn K., Gilliland S.J., Black L.L., et al. Clinical reasoning in physical therapy: a concept analysis // *Phys Ther.* 2018. Vol. 99, N 4. P. 440–456. doi: 10.1093/ptj/pzy148
2. Иванчук, О.В., Ганина О.Г. Феномен «Клиническое мышление» как одно из основополагающих понятий исследования // *Современные проблемы науки и образования.* 2018. № 5. С. 1–8.
3. Higgs J., Jones M.A. Clinical reasoning in the health professions. In: Higgs J., Jones M.A., editors. *Clinical reasoning in the health professions.* 2nd ed. Boston, Mass: Butterworth-Heinemann; 2000. P. 3–14.
4. Gilliland S., Wainwright S.F. Patterns of clinical reasoning in physical therapist students // *Phys Ther.* 2017. Vol. 97, N 5. P. 499–511. doi: 10.1093/ptj/pzx028
5. Edwards I., Jones M., Carr J., et al. Clinical reasoning strategies in physical therapy // *Phys Ther.* 2004. Vol. 84, N 4. P. 312–330.
6. Coderre S., Jenkins D., McLaughlin K. Qualitative differences in knowledge structure are associated with diagnostic performance in medical students // *Adv Health Sci Educ Theory Pract.* 2009. Vol. 14, N 5. P. 677–684. doi: 10.1007/s10459-008-9149-8
7. Christensen N., Black L., Jensen G.M. Physiotherapy clinical placements and learning to reason. In: Higgs J., Sheehan D., Baldly Currans J., et al., editors. *Realising exemplary practice-based education.* Rotterdam: Sense Publishers; 2013. P. 135–142.
8. Driver C., Kean B., Oprescu F., et al. Knowledge, behaviors, attitudes and beliefs of physiotherapists towards the use of psychological interventions in physiotherapy practice: a systematic review // *Disabil Rehabil.* 2017. Vol. 39, N 22. P. 2237–2249. doi: 10.1080/09638288.2016.1223176
9. Cott C., Finch E., Gasner D., et al. The movement continuum theory of physical therapy // *Phy Canada.* 1995. Vol. 47, N 2. P. 114–122.
10. Jensen G.M. Learning what matters most // *Phys Ther.* 2011. Vol. 91, N 11. P. 1674–1689. doi: 10.2522/ptj.2011.mcmillan.lecture
11. Magnusson D.M., Zachary D., Rethorn Z.D., et al. Population health, prevention, health promotion, and wellness competencies in physical therapist professional education: results of a modified Delphi study // *Phys Ther.* 2020. Vol. 100, N 9. P. 1645–1658. doi: 10.1093/ptj/pzaa056
12. Rotor E.R., Capio C.M. Clinical reasoning of Filipino physical therapists: experiences in a developing nation // *Physiother Theory Pract.* 2018. Vol. 34, N 3. P. 181–193. doi: 10.1080/09593985.2017.1390802
13. Jarodzka H., Boshuizen H.P., Kirschner P.A. Cognitive skills in medicine. In: Lanzer P., editor. *Catheter-based cardiovascular interventions.* Berlin: Springer-Verlag; 2013. P. 69–86.
14. Tricia P. Use of the dual-processing theory to develop expert clinical reasoning in physical therapy students // *J Phys Ther Ed.* 2018. Vol. 32, N 4. P. 355–359. doi: 10.1097/JTE.000000000000062
15. Sebelski C.A., Hoogenboom B.J., Hayes A.M., et al. The intersection of movement and clinical reasoning: embodying “body as a teacher” to advance the profession and practice // *Phys Ther.* 2020. Vol. 100, N 2. P. 201–204. doi: 10.1093/ptj/pzz137
16. Jensen G.M., Nordstrom T., Mostrom E., et al. National study of excellence and innovation in physical therapist education: part 1 — design, method, and results // *Phys Ther.* 2017. Vol. 97, N 9. P. 857–874. doi: 10.1093/ptj/pzx061
17. Wainwright S.F., Shepard K.F., Harman L.B., et al. Factors that influence the clinical decision making of novice and experienced physical therapists // *Phys Ther.* 2011. Vol. 91, N 1. P. 87–101. doi: 10.2522/ptj.20100161
18. Trowbridge R.L., Rencic J.J., Durning S. *Teaching clinical reasoning.* Philadelphia, PA: American College of Physicians; 2015.

REFERENCES

1. Huhn K, Gilliland SJ, Black LL, et al. Clinical reasoning in physical therapy: a concept analysis. *Phys Ther.* 2018;99(4):440–456. doi: 10.1093/ptj/pzy148
2. Ivanchuk OV, Ganina OG. The clinical reasoning, clinical judgment phenomenon is one of the basic research definition. *Modern Problems Sci Education.* 2018;(5):1–8. (In Russ).
3. Higgs J, Jones MA. Clinical reasoning in the health professions. In: Higgs J, Jones MA, editors. *Clinical Reasoning in the Health Professions.* 2nd ed. Boston, Mass: Butterworth-Heinemann; 2000. P. 3–14.
4. Gilliland S, Wainwright SF. Patterns of clinical reasoning in physical therapist students. *Phys Ther.* 2017;97(5):499–511. doi: 10.1093/ptj/pzx028
5. Edwards I, Jones M, Carr J, et al. Clinical reasoning strategies in physical therapy. *Phys Ther.* 2004;84(4):312–330.
6. Coderre S, Jenkins D, McLaughlin K. Qualitative differences in knowledge structure are associated with diagnostic performance in medical students. *Adv Health Sci Educ Theory Pract.* 2009;14(5): 677–684. doi: 10.1007/s10459-008-9149-8
7. Christensen N, Black L, Jensen GM. Physiotherapy clinical placements and learning to reason. In: Higgs J, Sheehan D, Baldly Currans J, et al., editors. *Realising exemplary practice-based education.* Rotterdam: Sense Publishers; 2013. P. 135–142.
8. Driver C, Kean B, Oprescu F, et al. Knowledge, behaviors, attitudes and beliefs of physiotherapists towards the use of psychological interventions in physiotherapy practice: a systematic review. *Disabil Rehabil.* 2017;39(22):2237–2249. doi: 10.1080/09638288.2016.1223176
9. Cott C, Finch E, Gasner D, et al. The movement continuum theory of physical therapy. *Phy Canada.* 1995;47(2):114–122.
10. Jensen GM. Learning what matters most. *Phys Ther.* 2011; 91(11):1674–1689. doi: 10.2522/ptj.2011.mcmillan.lecture
11. Magnusson DM, Zachary D, Rethorn ZD, et al. Population health, prevention, health promotion, and wellness competencies in physical therapist professional education: results of a modified Delphi study. *Phys Ther.* 2020;100(9):1645–1658. doi: 10.1093/ptj/pzaa056
12. Rotor ER, Capio CM. Clinical reasoning of Filipino physical therapists: experiences in a developing nation. *Physiother Theory Pract.* 2018;34(3):181–193. doi: 10.1080/09593985.2017.1390802
13. Jarodzka H, Boshuizen HP, Kirschner PA. Cognitive skills in medicine. In: Lanzer P, editor. *Catheter-based cardiovascular interventions.* Berlin: Springer-Verlag; 2013. P. 69–86.

14. Tricia P. Use of the dual-processing theory to develop expert clinical reasoning in physical therapy students. *J Phys Ther Ed*. 2018;32(4):355–359. doi: 10.1097/JTE.000000000000062
15. Sebeliski CA, Hoogenboom BJ, Hayes AM, et al. The intersection of movement and clinical reasoning: embodying “body as a teacher” to advance the profession and practice. *Phys Ther*. 2020;100(2): 201–204. doi: 10.1093/ptj/pzz137
16. Jensen GM, Nordstrom T, Mostrom E, et al. National study of excellence and innovation in physical therapist education: part 1 —

design, method, and results. *Phys Ther*. 2017;97(9):857–874. doi: 10.1093/ptj/pzx061

17. Wainwright SF, Shepard KF, Harman LB, et al. Factors that influence the clinical decision making of novice and experienced physical therapists. *Phys Ther*. 2011;91(1):87–101. doi: 10.2522/ptj.20100161

18. Trowbridge RL, Rencic JJ, Durning S. Teaching Clinical Reasoning. Philadelphia, PA: American College of Physicians; 2015.

ОБ АВТОРАХ

* **Зверев Юрий Павлович**, к.м.н., доцент;

адрес: Россия, 603950, Нижний Новгород, пр-т Гагарина, д. 23;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4477-748X>;

eLibrary SPIN: 1793-4555; e-mail: yzverev@yahoo.com

Буйлова Татьяна Валентиновна, д.м.н., профессор;

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

eLibrary SPIN: 6062-2584; e-mail: tvbuilova@list.ru

AUTHORS' INFO

* **Yuriy P. Zverev**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;

address: 23, Gagarin avenue, Nizhni Novgorod, 603600, Russia;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4477-748X>;

eLibrary SPIN: 1793-4555; e-mail: yzverev@yahoo.com

Tatyana V. Builova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

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

eLibrary SPIN: 6062-2584; e-mail: tvbuilova@list.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author