



ФНКЦ РР

ISSN 2658-6843 (Print)
ISSN 2949-1436 (Online)

Том 5, № 2
ИЮНЬ 2023

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, 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 (968) 545 78 20

E-mail: adv2@eco-vector.com

РЕДАКЦИЯ

Зав. редакцией

Ульяна Григорьевна Пугачёва

E-mail: prgm-journal@fnkccr.ru

Адрес: 107031, 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

ОТКРЫТЫЙ ДОСТУП

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)

ISSN 2949-1436 (Online)

Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация

Том 5 | Выпуск 2 | 2023

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

Позин 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

Кадьков 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: 0000-0001-6713-8778

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: 0000-0001-0372-5790

Суворов А.Ю., к.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-4901-2208

Супонова 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», 2023

ЭКО • ВЕКТОР



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 (968) 545 78 20
E-mail: adv2@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)

ISSN 2949-1436 (Online)

Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation

Volume 5 | Issue 2 | 2023

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.) (Kaliningrad, 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. Rummyantsev, 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. Khat'kova, 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

Н.С. Николаев, Р.В. Петрова, Е.В. Преображенская, М.И. Иванов, О.В. Трифонова
Значимость второго этапа медицинской реабилитации после артропластики крупных суставов 97

Э.М. Ахмадуллина, Р.А. Бодрова, Р.Ф. Рахмаева
Применение Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья в медицинской реабилитации у детей с тяжёлой черепно-мозговой травмой 107

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

С.Г. Щербак, Д.А. Вологжанин, Т.А. Камилова, А.С. Голота, С.В. Макаренко, А.М. Сарана
Органоспецифические проявления «длинного COVID» 120

О.А. Шевелев, М.В. Петрова, Э.М. Менгисту, В.А. Якименко, Д.А. Менжуренкова, И.Н. Колбаскина, М.А. Жданова, Н.А. Ходорович, Е.О. Шевелева
Механизмы низкотемпературных реабилитационных технологий. Естественная и искусственная гипотермия. 141

М.В. Петрова, О.В. Рыжова, Д.В. Чебоксаров, И.В. Саенко, В.С. Суева, С.С. Петриков
Перспективы применения VR-технологий в ранней реабилитации пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения 157

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

М.Н. Мальцева, А.А. Шмонин
Реабилитация пациента с постковидным синдромом: клинический случай 167

CONTENTS

ORIGINAL STUDY ARTICLES

Nikolay S. Nikolaev, Rosa V. Petrova, Elena V. Preobrazhenskaya, Michail I. Ivanov, Olga V. Trifonova
Significance of the second stage of medical rehabilitation after arthroplasty of large joints 97

Elza M. Akhmadullina, Rezeda A. Bodrova, Razilya F. Rakhmaeva
Application of the International classification of functioning, disability and health in medical rehabilitation
of children with severe traumatic brain injury 107

REVIEWS

*Sergey G. Scherbak, Dmitry A. Vologzhanin, Tatyana A. Kamilova, Aleksandr S. Golota, Stanislav V. Makarenko,
Andrey M. Sarana*
Organ-specific manifestations of long COVID 120

*Oleg A. Shevelev, Marina V. Petrova, Elias M. Mengistu, Vladislav A. Yakimenko, Darina N. Menzhurenkova,
Irina N. Kolbaskina, Maria A. Zhdanova, Nadezhda A. Khodorovich, Ekaterina O. Sheveleva*
Mechanisms of low-temperature rehabilitation technologies. Natural and artificial hypothermia 141

Marina V. Petrova, Olga V. Ryzhova, Dmitrii V. Cheboksarov, Irina V. Saenko, Victoria S. Sueva, Sergey S. Petrikov
An outlook of early rehabilitation of stroke patients using VR technologies 157

CASE REPORTS

Maria N. Maltseva, Aleksei A. Shmonin
Rehabilitation of a patient with post-covid syndrome: A clinical case 167

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab114766>

Значимость второго этапа медицинской реабилитации после артропластики крупных суставов

Н.С. Николаев^{1, 2}, Р.В. Петрова^{1, 2}, Е.В. Преображенская¹, М.И. Иванов¹, О.В. Трифонова¹¹ Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Чебоксары, Российская Федерация² Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Принятая в России трёхуровневая система медицинской реабилитации до недавнего времени предполагала осуществление каждого из этапов в основном в различных медицинских организациях. Недостаточный объём финансовых ресурсов в рамках бюджетных ассигнований и базовой программы обязательного медицинского страхования приводил к ограничению доступности для пациентов траектории законченного цикла медицинской реабилитации после оперативных вмешательств, что закономерно снижало эффективность оказания профильной высокотехнологичной медицинской помощи.

Цель работы — продемонстрировать эффективность системы организации реабилитационной помощи пациентам после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей в условиях стационарного (второго) этапа в Центре медицинской реабилитации.

Материалы и методы. Представлены данные медицинской информационной системы о пролеченных в течение трёх месяцев на втором (стационарном) этапе пациентах после артропластики тазобедренного и коленного суставов в условиях Центра медицинской реабилитации. Описан маршрут пациентов, проанализирована их структура, применяемые методы и средства реабилитации, оценены функциональные результаты реабилитации на втором этапе. Эффективность реабилитационных мероприятий оценивалась при помощи ряда инструментов: шкалы реабилитационной маршрутизации (ШРМ), визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), шкалы переносимости физической нагрузки Борга, госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), опросника качества жизни (EQ-5D); шкалы оценки силы мышц (MRS). Тяжесть артроза в динамике оценивалась по альгофункциональному индексу Лекена.

Результаты. В исследовании участвовали 308 пациентов (306 оперированных) после проведения медицинской реабилитации на первом этапе при показателе ШРМ 4–5 баллов, в том числе около 80% — после первичного и ревизионного эндопротезирования крупных суставов. По итогам реабилитационных мероприятий отмечено статистически значимое улучшение всех функциональных показателей: все пациенты при выписке имели стабильную гемодинамику, 96–100% сатурацию. Несмотря на неоднозначное мнение учёных о необходимости стационарной реабилитации после артропластики, по нашим данным, эндопротезирование с последующим этапом медицинской реабилитации при помощи современных технологий в условиях стационара значимо улучшают клинический статус, уменьшают или устраняют болевой синдром, повышают двигательную активность, улучшают психоэмоциональный фон и качество жизни пациента. Трёхэтапная реабилитация пациентов, включая стационарный (второй) этап реабилитации, эффективна у 100% пациентов.

Заключение. Первые результаты работы Центра медицинской реабилитации доказали его организационную целесообразность, клиническую эффективность и преимущества: непрерывность и этапность медицинской реабилитации в условиях одного учреждения; преемственность наблюдения пациента при взаимодействии мультидисциплинарной реабилитационной команды с участием оперировавшей бригады врачей, врача анестезиолога-реаниматолога. Повышают качество реабилитации концентрация высокотехнологичных лечебно-восстановительных средств и опытных специалистов, возможность одновременной коррекции сопутствующей патологии в условиях стационара, разъяснительная работа с пациентами для повышения комплаентности.

Ключевые слова: второй этап реабилитации; стационарная реабилитация; медицинская реабилитация; реабилитационный маршрут; артропластика; эндопротезирование суставов; мультидисциплинарная реабилитационная команда; шкала реабилитационной маршрутизации; центр медицинской реабилитации.

Как цитировать

Николаев Н.С., Петрова Р.В., Преображенская Е.В., Иванов М.И., Трифонова О.В. Значимость второго этапа медицинской реабилитации после артропластики крупных суставов // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2023. Т. 5, № 2. С. 97–106. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab114766>

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab114766>

Significance of the second stage of medical rehabilitation after arthroplasty of large joints

Nikolay S. Nikolaev^{1,2}, Rosa V. Petrova^{1,2}, Elena V. Preobrazhenskaya¹, Michail I. Ivanov¹, Olga V. Trifonova¹

¹ Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty (Cheboksary), Cheboksary, Russian Federation

² Chuvash State University, Cheboksary, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Until recently, the three-level system of medical rehabilitation adopted in Russia assumed the implementation of each of the stages in various medical organizations. The lack of funding within the budget and the basic compulsory medical insurance program led to limited access for patients to the trajectory of the completed cycle of medical rehabilitation after surgical interventions, which reduced the effectiveness of the provision of profile high-tech medical care.

AIM: is to demonstrate the effectiveness of the system for organizing rehabilitation care for patients after arthroplasty of large joints of the lower extremities in a stationary (second) stage in a medical rehabilitation center.

MATERIALS AND METHODS: The data of the medical information system on patients treated for three months at the second (inpatient) stage after arthroplasty of the hip and knee joints in the conditions of the Medical Rehabilitation Center were used. The effectiveness of rehabilitation was assessed by tests and scales: rehabilitation routing scale (RRS), visual analog scale (VAS), Borg exercise tolerance scale, Hospital anxiety and depression scale (HADS), European quality of life questionnaire (EQ-5D); Medical research scale (MRS), index Leken.

RESULTS: 308 patients (306 operated) were treated after medical rehabilitation measures at the first stage with a RRS score of 4–5 points, of which about 80% — after primary and revision arthroplasty of large joints. Upon completion of rehabilitation measures, a statistically significant improvement in all functional indicators was noted. Despite the ambiguous opinion of scientists about the need for inpatient rehabilitation after arthroplasty, according to our data, arthroplasty and the subsequent stage of medical rehabilitation using modern technologies in a hospital significantly improve the clinical status, reduce or eliminate pain, increase motor activity, improve the psycho-emotional background and the patient's quality of life. Stationary (second) stage of rehabilitation was effective in 100%.

CONCLUSIONS: The results of the work of the medical rehabilitation center proved its organizational feasibility, clinical effectiveness and advantages: continuity and phasing of rehabilitation in a single institution; continuity of observation of the patient during the interaction of multidisciplinary rehabilitation team with the participation of the operating surgeon, an anesthesiologist-resuscitator. The quality of rehabilitation is improved by the concentration of high-tech therapeutic and regenerative agents and experienced specialists, the correction of concomitant pathology, explanatory work with patients to increase compliance.

Keywords: the second stage of rehabilitation; inpatient rehabilitation; medical rehabilitation; rehabilitation route; arthroplasty; joint arthroplasty; multidisciplinary rehabilitation team; MDRT; rehabilitation routing scale; RRS; medical rehabilitation center.

To cite this article

Nikolaev NS, Petrova RV, Preobrazhenskaya EV, Ivanov MI, Trifonova OV. Significance of the second stage of medical rehabilitation after arthroplasty of large joints. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2023;5(2):97–106. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab114766>

Received: 22.11.2022

Accepted: 27.11.2022

Published: 02.03.2023

Список сокращений

ВАШ — визуальная аналоговая шкала

ЛФК — лечебная физическая культура

МДРК — мультидисциплинарная реабилитационная команда

ШРМ — шкала реабилитационной маршрутизации

ОБОСНОВАНИЕ

При прогнозировании исхода реабилитации, сроков её проведения и оценки качества жизни недостаточно внимания уделяется показателям длительности периода между оперативным вмешательством и началом реабилитационных мероприятий, предшествующих двигательной активности, концентрации гемоглобина в крови и темпам прироста амплитуды движения в прооперированных суставах [1].

В соответствии с Приказом Минздрава России № 788н¹ медицинская реабилитация осуществляется в три этапа. По профилю «травматология и ортопедия» медицинская помощь оказывается на всех этапах реабилитации при стабильном клиническом состоянии пациента, удовлетворительном и высоком реабилитационном потенциале (определяющем уровень максимально возможного восстановления пациента, возвращение к прежней профессиональной или иной трудовой деятельности, сохранение возможности осуществления повседневной деятельности, возвращение способности к самообслуживанию в намеченный отрезок времени), благоприятном реабилитационном прогнозе.

Специалисты мультидисциплинарной реабилитационной команды (МДРК) под руководством врача по физической и реабилитационной медицине оценивают реабилитационный статус пациента, устанавливают реабилитационный диагноз, характеризующий состояние функционирования и ограничения жизнедеятельности (функции, структуры организма, активность и участие пациента), влияние факторов среды и личностных факторов на основе Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Определяют цели, задачи, индивидуальный план реабилитации, оценивают эффективность реабилитации. В динамике отражаются изменения реабилитационного статуса и реабилитационного диагноза в процессе проведения мероприятий по медицинской реабилитации, обязательно учитываются факторы, ограничивающие проведение реабилитационных мероприятий.

До 2021 года в 90% регионов объёмы квот на восстановительное лечение не превышали в среднем 40,1% от потребности. Недостаточный объём финансовых ресурсов в рамках бюджетных ассигнований и базовой программы обязательного медицинского страхования приводил к ограничению доступности для пациентов траектории законченного цикла медицинской реабилитации после указанных оперативных вмешательств. Сложившаяся практика снижала эффективность оказания профильной высокотехнологичной медицинской помощи, что в перспективе формировало риск социально-экономической девальвации достигнутого при хирургическом лечении медицинского результата [2]. Начиная с 2021 года в Программе государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи гражданам Российской Федерации был расширен раздел по медицинской реабилитации, определено достаточное финансирование этого вида помощи². Таким образом, в настоящее время созданы условия для осуществления последовательной трёхэтапной реабилитации пациентов, в том числе после хирургических вмешательств по профилю «травматология и ортопедия».

Цель работы — продемонстрировать эффективность системы организации реабилитационной помощи пациентам после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей на стационарном (втором) этапе медицинской реабилитации в условиях Центра медицинской реабилитации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе описана система организации и озвучены результаты реабилитационной помощи пациентам после эндопротезирования крупных суставов конечностей на стационарном (втором) этапе в условиях Центра медицинской реабилитации (далее — Центр) при ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (Чебоксары).

Центр относится к медицинским организациям четвёртой группы — федеральным учреждениям, осуществляющим

¹ Приказ Минздрава России № 788н от 31.07.2020 «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых». Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74581688/>.

² Постановление Правительства РФ от 28.12.2021 № 2505 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов». Режим доступа: <https://base.garant.ru/403335795/>.

медицинскую реабилитацию при оказании первичной специализированной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях, в условиях дневного стационара и/или при оказании специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в стационарных условиях пациентам, состояние которых оценивается в 3–6 баллов по шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ).

В регистре эндопротезирования суставов в Центре за 2009–2021 гг. — около 60 тыс. операций по эндопротезированию (первичное — 56 935 случаев, ревизионное — 2384), что составляет 69,9% всех оперативных вмешательств.

Поскольку основной контингент пациентов, поступающих в Центр для оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, — люди зрелого, пожилого и старческого возраста с отягощённым коморбидным фоном, актуальной является задача курации и коррекции сопутствующих заболеваний. При этом ведущей сопутствующей патологией пациентов являются кардиоваскулярные болезни. Так, до 80% поступающих на госпитализацию имеют артериальную гипертензию, 30% — ишемическую болезнь сердца, 90% — гиперлипидемию, 45% — варикозную болезнь нижних конечностей. Кроме этого, в структуре сопутствующих заболеваний 65% занимает патология желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, 9% — сахарный диабет 2-го типа, 25% — бронхиальная астма и патология лёгких, мочевыводящей системы и щитовидной железы; 75% пациентов имеют избыточную массу тела. Только 5% поступающих на госпитализацию пациентов не имеют клинически значимых сопутствующих заболеваний.

По нашим данным, высокий реабилитационный потенциал имеют 31,8%, удовлетворительный — 57,4%, низкий — 10,8% пациентов. Категория пациентов с низким реабилитационным потенциалом в большей степени нуждается в полноценной медицинской реабилитации на стационарном (втором) этапе, а зачастую в курации и оказании помощи со стороны врача анестезиолога-реаниматолога. Тем самым наличие в структуре медицинской организации отделения анестезиологии и реанимации — дополнительная гарантия качества лечения и реабилитации самых сложных пациентов.

Следуя этой задаче, в 2022 году структура Центра расширилась за счёт открытия нового корпуса, в котором разместился центр медицинской реабилитации. С его открытием структуру Центра дополнили стационарное отделение медицинской реабилитации для пациентов с нарушением функции периферической нервной системы и опорно-двигательного аппарата и амбулаторное отделение медицинской реабилитации.

В настоящее время лечебно-реабилитационный потенциал Центра представлен 181 койкой ранней медицинской реабилитации, 24 койками стационарного отделения медицинской реабилитации и амбулаторным отделением

медицинской реабилитации на 220 посещений в смену. Центр предоставляет полный цикл реабилитационной помощи пациентам (все три этапа), предусмотренной Приказом Минздрава России № 788н³.

В соответствии с Международной классификацией функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (2001) формируются цели медицинской реабилитации, которые в ходе маршрутизации пациентов достигаются путём решения общих и специальных задач. Процесс маршрутизации пациентов на этапах медицинской реабилитации организован с участием МДРК, в состав которой входят:

- в отделении ранней медицинской реабилитации: заведующий отделением — врач по физической и реабилитационной медицине, врач травматолог-ортопед, врач по физической и реабилитационной медицине, врач-физиотерапевт, медицинская сестра по реабилитации, медицинская сестра по физиотерапии;
- в стационарном отделении медицинской реабилитации для пациентов с нарушением функции периферической нервной системы и костно-мышечной системы: заведующий отделением — врач травматолог-ортопед, врач по физической и реабилитационной медицине, врач травматолог-ортопед, медицинская сестра по реабилитации, медицинская сестра по массажу, медицинская сестра по физиотерапии;
- в амбулаторном отделении: заведующий отделением — врач травматолог-ортопед, врач по лечебной физкультуре (ЛФК), врач-физиотерапевт, врач-рефлексотерапевт, врач по мануальной терапии, инструктор-методист по ЛФК, медицинская сестра по реабилитации, медицинская сестра по массажу.

Особенностью медицинской помощи в условиях Центра является обязательное участие в работе МДРК врача травматолога-ортопеда, оперировавшего пациента, и лечащего врача.

Показанием для предоставления медицинской помощи прооперированным пациентам на стационарном этапе медицинской реабилитации является предшествующее проведение мероприятий по медицинской реабилитации на первом этапе при показателе ШРМ 4–5 баллов.

Первый этап медицинской реабилитации (ранний послеоперационный период) осуществляется непосредственно в травматолого-ортопедических отделениях, как правило, в течение 5–7 дней после операции. Пациенту проводят необходимые реабилитационные мероприятия согласно индивидуальному плану медицинской реабилитации, ежедневно, продолжительностью от 1 до 3 ч, включая занятия ЛФК, вертикализацию с дополнительной опорой, криотерапию, перемежающуюся пневмокомпрессию, механотерапию, низкочастотную

³ Приказ Минздрава России № 788н от 31.07.2020 «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых». Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74581688/>.

магнитотерапию или воздействие поляризованным светом (по показаниям).

При наличии показаний пациента переводят в стационарное отделение медицинской реабилитации на второй этап медицинской реабилитации (ранее с этой целью пациентов переводили в специализированные отделения городских стационаров).

В Центре разработаны критерии перевода пациента на стационарный этап медицинской реабилитации на основании показателей ШРМ: отсутствие необходимости в круглосуточном медицинском наблюдении на первом этапе медицинской реабилитации; контроль болевого синдрома (отсутствие интенсивного болевого синдрома, болевой синдром контролируется ненаркотическими анальгетиками); отсутствие осложнений со стороны послеоперационной раны; отсутствие фебрильной температуры тела; отсутствие угрозы тромбообразования и прогрессирования сосудистой патологии; стабилизация основных клинико-лабораторных показателей; функциональное состояние опорно-двигательной системы в стандартных случаях (самостоятельное присаживание и подъём, ходьба с дополнительной опорой, удерживание конечности на весу и её отведение, амплитуда пассивных движений в суставе 50–90 °, способность самостоятельно передвигаться); согласие пациента или сопровождающего лица.

В условиях стационарного отделения медицинской реабилитации мероприятия по медицинской реабилитации осуществляются ежедневно, продолжительностью не менее 3 ч.

Используемые в Центре методы и физические факторы:

- групповые занятия (Школа пациента) и индивидуальное занятие с инструктором по ЛФК, инструктором-методистом; индивидуальное занятие с врачом по ЛФК (для повышения информированности пациента и повышения его комплаентности к лечению);
- все виды физиотерапии (все виды электротерапии; светотерапия — ультрафиолетовое облучение, поляризованный свет, высоко- и низкоинтенсивное лазерное излучение; ультразвук; фонофорез; ингаляционная терапия; перемежающаяся пневмокомпрессия конечностей; прессотерапия; галотерапия; баротерапия; ударно-волновая терапия; крио- и теплотерапия);
- занятия на тренажёрах и механотерапия.

Важную роль в восстановлении двигательных функций выполняет механотерапия (продлённая СРМ, continuous passive motion) — одна из форм ЛФК, основанная на выполнении дозированных, ритмических и повторяющихся движений, позволяющая применять аппараты для пассивной разработки движений в суставах без активного участия пациента. Метод используется для улучшения крово- и лимфообращения, обмена веществ, трофики тканей в суставах и мышцах; восстановления подвижности в суставах и восстановления их функций; увеличения амплитуды движений и развития силы мышц; формирования координации движений

и правильного моторного стереотипа; повышения общей работоспособности [3].

В Центре активно используется метод механотерапии как эффективный инструмент медицинской реабилитации. Допустимая амплитуда движений, в частности при эндопротезировании коленного сустава, определяется ещё во время операции (интраоперационно). В послеоперационном периоде после эндопротезирования крупных суставов конечностей продлённая СРМ-терапия показана пациентам с высокими функциональными запросами, а также нуждающимся в быстром и эффективном восстановлении функции конечности для возвращения к профессиональной или спортивной деятельности. В Центре представлена аппаратура класса механотерапии для всех суставов конечностей (серии Артромат, Кинетек), проводится активно-пассивная разработка на тренажёрах (серии MOTOmed, Ортоспек).

В Центре разработан Протокол послеоперационной реабилитации пациентов с различным реабилитационным потенциалом с перечислением реабилитационных мероприятий, уровнем доказательности и класса рекомендаций [4, 5] (табл. 1).

Эффективность реабилитации на всех этапах медицинской реабилитации контролируется с помощью оценки интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), показателям гемодинамики, значению сатурации, переносимости физической нагрузки по шкале Борга, величине силы мышц по шкале количественной оценки мышечной силы (Medical research scale, MRS), интенсивности тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital anxiety and depression scale, HADS), показателя качества жизни по Европейскому опроснику качества жизни (European quality of life questionnaire, EQ-5D). Применяют также шкалы оценки тазобедренного сустава Харриса, оценки динамики активности в повседневной жизни Лекена, оценки функции коленного сустава (Knee society scores, KSS) и др.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За 3 месяца со дня открытия в Центре медицинской реабилитации пролечено 308 человек, из них около 80% после эндопротезирования крупных суставов. Основные категории пациентов стационарного отделения медицинской реабилитации:

- после первичного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов при наличии сопутствующей патологии с показателем ШРМ 4–5 баллов;
- после ревизионного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов (сложные случаи);
- после оперативного лечения посттравматической патологии нижних конечностей;
- после сложных оперативных вмешательств на позвоночнике, в том числе после травматических повреждений осевого скелета.

Таблица 1. Схема послеоперационной реабилитации в ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (Чебоксары)

Table 1. Scheme of postoperative rehabilitation in the Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty of the Ministry of Health of the Russian Federation (Cheboksary)

Терапевтическая опция	Пациенты с низким реабилитационным потенциалом	Пациенты со средним и высоким реабилитационным потенциалом	Сила рекомендаций и уровень доказательств
Периоперационная инфузионная терапия	Инфузионная терапия по показаниям	Сбалансированные электролитные растворы. Переход на пероральное возмещение жидкости	IA
Дренаживание операционной раны	Да	Не рекомендуется/замедляется активизация пациента	IA
Послеоперационное обезболивание	Обезболивание	Мультимодальная анальгезия	IB
Использование мочевого катетера	Да, в течение 1–2 дней	Раннее удаление мочевого катетера	IIC
Ранняя мобилизация	Постельный режим 1–3 дня	Длительная иммобилизация повышает риск возникновения послеоперационных осложнений и развития мышечной слабости. Пациентам необходима ранняя мобилизация в послеоперационном периоде	IC
Криотерапия	В первый день после операции — пузыри со льдом	В первые 3 дня после операции — криопакеты и гипотермия послеоперационной раны от переносного аппарата управляемой локальной гипотермии для лечения холодом «Хилотерм Клиник»	IIA
Использование ортопедических валиков	Нет	Укладки на прямоугольный и треугольный валики в раннем послеоперационном периоде	Да
Переменная пневмокомпрессия нижних конечностей после операции	В первые сутки после операции	В первые 3 дня после операции/под контролем ультразвуковой доплерографии сосудов нижних конечностей	Да
Физические упражнения	Показаны	Эффект на клинические проявления, качество жизни и/или прогноз доказан	I A
Первая вертикализация	Через 6–48 ч после операции с дополнительной опорой	Через 2–6 ч после операции с дополнительной опорой	Да
Ходьба на короткие дистанции с дополнительной опорой	Через 48–72 ч после операции	Через 4–24 ч после операции	Да
Пассивная механотерапия	Через 48–72 ч после операции	Через 24–48 ч после операции	Да
Тренировка стереотипа ходьбы на роботизированном тренажёре BALANCE-Trainer E-60, 2 процедуры на 4–5-й день после операции	Нет	На 3–5-е сут после операции	Да
Ходьба на длинные дистанции	На 5–7-е сут после операции	На 2–3-е сут после операции	Да
Спуск-подъём по лестнице	На 5–7-е сут после операции	На 3–5-е сут после операции	Да
Ходьба с дополнительной опорой	Костыли до 6–8 нед	Костыли до 5–6 нед	Да
Ходьба с опорой на трость и полный отказ от костылей	С 6–8-й нед	С 5–6-й нед	Да

В единичных случаях пациенты получили курсы реабилитации после артротомии и артроскопии (в том числе одной ревизионной) по поводу послеоперационной компрессионно-ишемической нейропатии и консервативного лечения гонартроза и коксартроза (рис. 1).

Эффективность проведённых реабилитационных мероприятий оценивали по тестам и шкалам: ШРМ, ВАШ, шкале переносимости физической нагрузки Борга, HADS, EQ-5D; проводилась оценка силы мышц по шкале MRS. Тяжесть артроза в динамике оценивали по альгофункциональному индексу Лекена. Анализ электронных медицинских карт показал статистически значимое улучшение всех функциональных показателей по итогам проведённых реабилитационных мероприятий (табл. 2).

Все пациенты при выписке имели стабильную гемодинамику, уровень сатурации в интервале 96–100%. Таким образом, первые результаты работы Центра медицинской реабилитации доказали его организационную целесообразность и клиническую эффективность.

ОБСУЖДЕНИЕ

Медицинская реабилитация осуществляется в плановом порядке в рамках первичной медико-санитарной и специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточно-го стационара, дневного стационара и амбулаторных условиях (отделение медицинской реабилитации медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь), основываясь на принципах этапности, непрерывности и преемственности между стационарными и амбулаторно-поликлиническими медицинскими организациями [6].

Мероприятия по медицинской реабилитации на втором этапе для пациентов, нуждающихся в круглосуточном наблюдении специалистов в условиях стационара, должны быть начаты в остром и раннем восстановительном



Рис. 1. Структура пролеченных в Центре медицинской реабилитации на втором (стационарном) этапе медицинской реабилитации пациентов, июль-сентябрь 2022 г. ЭП — эндопротезирование.

Fig. 1. The structure of patients treated at the CMR at the second (inpatient) stage of medical rehabilitation, July-September 2022. ЭП — endoprosthetics.

периодах заболевания или травмы и период остаточных явлений заболевания, осуществляться ежедневно, продолжительностью не менее 3 ч [7].

Таблица 2. Динамика показателей результативности медицинской реабилитации

Table 2. Dynamics of medical rehabilitation performance indicators

Показатели результативности реабилитации	При поступлении	При выписке	<i>p</i>
Показатель ШРМ, балл	4–5	3,1±0,4	<0,0000
Интенсивность болевого синдрома, шкала ВАШ, балл	5,1±0,8	2,8±0,5	<0,0000
Переносимость физической нагрузки, шкала Борга	1	3	<0,0000
Сила мышц по шкале MRS	2	5	<0,0000
Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS):			
• интенсивность тревоги	5,6±3,7	3,5±2,9	<0,0000
• интенсивность депрессии	5,2±3,7	3,5±3,0	<0,0000
Качество жизни по опроснику EQ-5D	38,5±4,1	58,7±5,2	<0,0000
Тяжесть артроза по альгофункциональному индексу Лекена	11–26	5–7	<0,0000

Пациента переводят в специализированное отделение медицинской реабилитации 2-го этапа при оценке 4–5 баллов по ШПМ. Пациент, перенёсший оперативное вмешательство на суставах, нуждается в медицинской реабилитации, длительность которой определяется исходным уровнем здоровья, качеством оказания первичной специализированной медпомощи, комплаентностью к терапии и многими другими факторами. Все программы реабилитации индивидуальны для каждого пациента в зависимости от тяжести его состояния и наличия сопутствующих заболеваний, при этом остаются неизменными общие принципы: непрерывность, длительность, этапность [6].

Исследований по эффективности и результатам второго этапа медицинской реабилитации пациентов после ортопедических операций в российской и зарубежной литературе недостаточно, а имеющиеся данные — неоднозначны. В последние годы актуализируется проблема обеспечения доступности послеоперационной реабилитации на региональном уровне в силу её медико-социальной значимости [8].

По данным одного крупного клинического исследования зарубежных авторов, сравнивающих эффективность стационарной и амбулаторной реабилитации после эндопротезирования тазобедренных и коленных суставов, имеются доказательства высокого качества в поддержку использования физиотерапии на дому вместо стационарной физиотерапии после первичной операции по эндопротезированию тазобедренного или коленного суставов [9]. Имеются также доказательства низкого и среднего качества, подтверждающие вывод о том, что получение контрольного телефонного звонка от физиотерапевта и выполнение домашних упражнений сравнимы с получением физиотерапии в клинике и практикой домашних упражнений для людей, перенёсших первичную операцию по эндопротезированию колена. Однако результаты нельзя обобщить для тех, кто перенёс операцию эндопротезирования тазобедренного сустава [9]. К такому же выводу пришли и другие коллеги: результаты реабилитации после артропластики тазобедренного сустава клинически и статистически одинаковы, независимо от того, проводилась ли программа реабилитации под наблюдением или нет. Результаты показывают, что программы ранней реабилитации могут быть эффективно реализованы без присмотра в домашних условиях для пациентов с низким уровнем риска, выписанных домой после оперативного лечения. Однако относительный эффект реабилитации на поздних стадиях не проверялся [10].

Вместе с тем следует отметить, что около половины пациентов, перенёсших эндопротезирование коленного сустава, после выписки домой обращаются за поддержкой для реабилитации. Проблемы, как правило, связаны с забыванием советов, непониманием процесса восстановления и обезболивания [11].

По нашим данным, эндопротезирование и следующий за ним этап медицинской реабилитации с применением современных технологий в условиях стационара значительно улучшают клинический статус, уменьшают или устраняют болевой синдром, повышают двигательную активность, улучшают психоэмоциональный фон и качество жизни пациента. Трёхэтапная реабилитация пациентов, включая стационарный (второй) этап реабилитации, эффективна у 100% пациентов.

В 2016–2017 гг. в территориальных программах государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи появились соответствующие тарифы, однако доля регионов, в которых отсутствует финансирование реабилитации в условиях стационара круглосуточного пребывания, возросла с 33 до 38%. Начиная с 2018 г. в 100% рассматриваемых регионов предусмотрено её финансирование в условиях стационара круглосуточного пребывания. В 2016–2019 гг. наблюдается последовательное снижение доли регионов, в которых не предусмотрены тарифы на реабилитацию в дневных стационарах (нет финансирования реабилитации), с 42 до 17% [2]. Таким образом, созданы условия для оказания полноценной реабилитационной помощи пациентам, в том числе после ортопедических операций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Организация стационарного отделения медицинской реабилитации при крупных травматолого-ортопедических центрах позволяет осуществлять непрерывную медицинскую реабилитацию на всех этапах медицинской реабилитации, в том числе на втором этапе реабилитационного маршрута, и имеет несомненные преимущества. Так, обеспечивается непрерывность и этапность медицинской реабилитации в условиях одного учреждения. Соблюдается преемственность наблюдения пациента при взаимодействии МДРК (из числа работников отделения медицинской реабилитации) с лечащим врачом (с участием оперировавшей бригады врачей, врача анестезиолога-реаниматолога). Работа оперировавшего врача в составе МДРК повышает качество реабилитационного процесса.

Концентрация высокотехнологичных лечебно-восстановительных средств в условиях Центра медицинской реабилитации, работа опытных врачей и работников среднего медицинского звена, специализирующихся в области травматологии/ортопедии, позволяют добиться хороших и отличных результатов реабилитации у прооперированных пациентов.

Немаловажным фактором является возможность одновременной коррекции сопутствующей патологии в условиях стационара.

Наличие анестезиолого-реанимационной службы в структуре медицинской организации — допол-

нительный плюс при лечении и реабилитации самых сложных пациентов.

Важна систематическая разъяснительная работа с пациентами для повышения комплаентности (приверженности лечению, степени соответствия между поведением пациента и рекомендациями, полученными от врача, о необходимости упорной реабилитации), подбор ортопедических средств реабилитации и обучение их использованию.

Как итог, создание условий для продолжения реабилитации в послеоперационном периоде в стационарных условиях закрепляет и улучшает результат операции.

Остаётся актуальной задача повышения доступности медицинской реабилитации по месту жительства путём реализации организационных мероприятий (оснащение медицинских организаций в соответствии со стандартами, в том числе и механотерапевтическим оборудованием; обучение персонала; достаточные средства на оказание медицинской реабилитации).

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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. Р.В. Петрова, Е.В. Преображенская — концепция и дизайн, обзор публикаций по теме статьи, выбор

и обследование пациентов, анализ полученных данных, написание и научная редакция текста рукописи; М.И. Иванов, О.В. Трифонова — обзор публикаций по теме статьи, обследование пациентов, проведение исследования, предоставление и анализ полученных данных; Н.С. Николаев — общее редактирование, утверждение рукописи для публикации. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (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.

Conflict of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions. R.V. Petrova, E.V. Preobrazhenskaya — concept and design, review of publications on the topic of the article, selection and examination of patients, analysis of the data obtained, writing and scientific editing of the text of the manuscript; M.I. Ivanov, O.V. Trifonova — review of publications on the topic of the article, examination of patients, research, provision and analysis of the obtained data; N.S. Nikolaev — general editing, approval of the manuscript for publication. The authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сомов Д.А., Макарова М.Р., Филиппов М.С., и др. Некоторые аспекты в совершенствовании подходов к медицинской реабилитации пациентов после тотального эндопротезирования коленных суставов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2021. Т. 98, № 3-2. С. 184–185. doi: 10.17116/kurort20219803221
2. Федонников А.С. Медицинская реабилитация пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов: проблемы организации и ресурсного обеспечения // Саратовский научно-медицинский журнал. 2019. Т. 15, № 4. С. 920–924.
3. Хозяинова С.С., Абусева Г.Р., Адхамов Б.М., Шишкин Ю.М. Пассивная механотерапия в реабилитации пациентов после эндопротезирования тазобедренного и/или коленного сустава // Медицинская реабилитация: научные исследования и клиническая практика: сб. тезисов Первого международного конгресса, 05–06 апреля 2022 г. Санкт-Петербург: Человек и его здоровье, 2022. С. 369–370.
4. Петрова Р.В., Николаев Н.С., Цыкунов М.Б. Реабилитационные подходы при эндопротезировании коленного сустава // Вестник восстановительной медицины. 2022. Т. 21, № 2. С. 61–69. doi: 10.38025/2078-1962-2022-21-2-61-69
5. Ачкасов С.И., Губайдуллин Р.Р., Ермаков Н.А. и др. Программа ускоренного выздоровления хирургических больных Fast track / под ред. И.И. Затевахина и др. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 207 с.
6. Погонченкова И.В., Сапожников П. Мультидисциплинарный подход является базовым при оказании помощи по медицинской реабилитации // Московская медицина. 2018. № 5. С. 6–19.
7. Блинов Д.В., Солопова А.Г., Санджиева Л.Н., и др. Совершенствование организации медицинской реабилитации в системе здравоохранения: анализ ситуации // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2022. Т. 15, № 2. С. 237–249. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.140
8. Асилова С.У., Рузибаев Д.Р. Медико-социальная экспертиза и реабилитация больных и инвалидов после эндопротезирования тазобедренного сустава // Гений ортопедии. 2015. № 2. С. 36–39.
9. Medical Advisory Secretariat. Physiotherapy rehabilitation after total knee or hip replacement: An evidence-based analysis // Ont Health Technol Assess Ser. 2005. Vol. 5, N 8. P. 1–91.
10. Coulter C., Perriman D.M., Neeman T.M., et al. Supervised or unsupervised rehabilitation after total hip replacement provides similar improvements for patients: A randomized controlled trial // Arch Phys Med Rehabil. 2017. Vol. 98, N 11. P. 2253–2264. doi: 10.1016/j.apmr.2017.03.032
11. Malik I.V., Devasenapathy N., Kumar A., et al. Estimation of expenditure and challenges related to rehabilitation after knee arthroplasty: A hospital-based cross-sectional study // Indian J Orthop. 2021. Vol. 55, N 5. P. 1317–1325. doi: 10.1007/s43465-021-00405-6

REFERENCES

1. Somov DA, Makarova MR, Filippov MS, et al. Some aspects in improving approaches to the medical rehabilitation of patients after total knee arthroplasty. *Issues of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture*. 2021;98(3-2):184–185. (In Russ). doi: 10.17116/kurort20219803221
2. Fedonnikov AS. Medical rehabilitation of patients after total hip and knee arthroplasty: Problems of organization and resource provision. *Saratov Scientific Medical Journal*. 2019;15(4):920–924. (In Russ).
3. Khozyainova SS, Abuseva GR, Adkhamov BM, Shishkin YuM. Passive mechanotherapy in the rehabilitation of patients after hip and/or knee arthroplasty. Medical Rehabilitation: Research and Clinical Practice: Collection of Abstracts of the First International Congress, 05–06 April 2022. Saint Petersburg: Chelovek i ego zdorov'e; 2022. P. 369–370. (In Russ).
4. Petrova RV, Nikolaev NS, Tsykunov MB. Rehabilitation approaches for knee arthroplasty. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2022; 21(2):61–69. (In Russ). doi: 10.38025/2078-1962-2022-21-2-61-69
5. Achkasov SI, Gubaidullin RR, Ermakov NA, et al. The program of accelerated recovery of surgical patients Fast track. Ed. by I.I. Zatevakhin, et al. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 207 p.
6. Pogonchenkova IV, Sapozhnikov P. A multidisciplinary approach is basic in providing medical rehabilitation assistance. *Moscow medicine*. 2018;(5):6–19. (In Russ).
7. Blinov DV, Solopova AG, Sandzhieva LN, et al. Improving the organization of medical rehabilitation in the healthcare system: Situation analysis. *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2022;15(2):237–249. (In Russ). doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.140
8. Asilova SU, Ruzibaev DR. Medical and social examination and rehabilitation of patients and disabled persons after the hip total arthroplasty. *Genij ortopedii*. 2015;(2):36–39. (In Russ).
9. Medical Advisory Secretariat. Physiotherapy rehabilitation after total knee or hip replacement: An evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2005;5(8):1–91.
10. Coulter C, Perriman DM, Neeman TM, et al. Supervised or unsupervised rehabilitation after total hip replacement provides similar improvements for patients: A randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017;98(11):2253–2264. doi: 10.1016/j.apmr.2017.03.032
11. Malik IV, Devasenapathy N, Kumar A, et al. Estimation of expenditure and challenges related to rehabilitation after knee arthroplasty: A hospital-based cross-sectional study. *Indian J Orthop*. 2021;55(5):1317–1325. doi: 10.1007/s43465-021-00405-6

ОБ АВТОРАХ

* **Николаев Николай Станиславович**, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 428020, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, д. 33;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1560-470X>;
eLibrary SPIN: 8723-9840; e-mail: nikolaevns@mail.ru

Петрова Роза Васильевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9596-4309>;
eLibrary SPIN: 1555-1352; e-mail: rpetrova@orthoscheb.com

Преображенская Елена Васильевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3556-145X>;
eLibrary SPIN: 1525-3912; e-mail: alenka_22@bk.ru

Иванов Михаил Илларионович;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9852-7086>;
eLibrary SPIN: 1777-6152; e-mail: mivanov@orthoscheb.com

Трифоновна Ольга Владимировна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5203-5393>;
eLibrary SPIN: 5819-7607; e-mail: trifonova@orthoscheb.com

AUTHORS' INFO

* **Nikolay S. Nikolaev**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 33 F. Gladkova street, 428020 Cheboksary, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1560-470X>;
eLibrary SPIN: 8723-9840; e-mail: nikolaevns@mail.ru

Rosa V. Petrova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9596-4309>;
eLibrary SPIN: 1555-1352; e-mail: rpetrova@orthoscheb.com

Elena V. Preobrazhenskaya;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3556-145X>;
eLibrary SPIN: 1525-3912; e-mail: alenka_22@bk.ru

Michail I. Ivanov;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9852-7086>;
eLibrary SPIN: 1777-6152; e-mail: mivanov@orthoscheb.com

Olga V. Trifonova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5203-5393>;
eLibrary SPIN: 5819-7607; e-mail: trifonova@orthoscheb.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab95954>

Применение Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья в медицинской реабилитации у детей с тяжёлой черепно-мозговой травмой

Э.М. Ахмадуллина^{1, 2}, Р.А. Бодрова², Р.Ф. Рахмаева^{1, 3}¹ Детская республиканская клиническая больница, Казань, Российская Федерация² Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Казань, Российская Федерация³ Казанский государственный медицинский университет, Казань Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Проблема реабилитации пациентов при тяжёлой черепно-мозговой травме была и остаётся весьма важной и актуальной как у взрослых, так и у детей. У пациентов с тяжёлой черепно-мозговой травмой нередко возникают тяжёлые физические, психические, эмоциональные и когнитивные нарушения, которые часто трудно поддаются коррекции и требуют длительного лечения, в том числе реабилитации, полагаясь исключительно на потенциал организма, что сопровождается тяжёлым финансовым бременем для пациента, его семьи и общества в целом. Внедрение новых методов диагностики, усовершенствование реанимационных мероприятий, применение современных методов нейрохирургического вмешательства и своевременной реабилитации позволяет повысить долю детей, выживших после тяжёлой черепно-мозговой травмы, и качество их жизни.

Цель исследования — оценить эффективность ранней комплексной медицинской реабилитации детей с тяжёлой черепно-мозговой травмой с участием мультидисциплинарной реабилитационной команды и родственников пациентов.

Материалы и методы. В исследование включены 50 детей, перенёвших тяжёлую черепно-мозговую травму. Методом рандомизации выделены две группы — основная (25 пациентов; 50%) и контрольная (25 пациентов; 50%). Срок наблюдения составил 1 год после возникновения тяжёлой черепно-мозговой травмы. В основной группе индивидуальный план ранней реабилитации был составлен на вторые сутки после тяжёлой черепно-мозговой травмы в условиях реанимации. На первом этапе реабилитации, который осуществляется в условиях реанимации и отделения нейрохирургии, детям основной группы был разработан индивидуальный план медицинской реабилитации в зависимости от соматических показателей и тяжести состояния, установлен реабилитационный диагноз на основе Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. В контрольной группе пациенты после перевода из реанимации в профильное нейрохирургическое отделение получали базисную восстановительную терапию (суставная гимнастика, парафинотерапия, сопровождение психолога).

Результаты. В основной группе более эффективные изменения были отмечены в доменах, связанных с нарушением структуры и функции нервной системы, что приводило к улучшению активности и участия, самообслуживания. У пациентов контрольной группы значимых изменений в состоянии функций, активности и участия не выявлено.

Заключение. Раннее начало комплексной медицинской реабилитации детей с тяжёлой черепно-мозговой травмой снижает инвалидизацию и ускоряет процесс социализации пациента, что более наглядно демонстрирует подход на основе Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Применение данной классификации при тяжёлой черепно-мозговой травме у детей в отделениях медицинской реабилитации является хорошим инструментом для постановки целей реабилитации, выбора реабилитационных мероприятий и оценки эффективности восстановления.

Ключевые слова: тяжёлая черепно-мозговая травма; Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья; дети; медицинская реабилитация.

Как цитировать

Ахмадуллина Э.М., Бодрова Р.А., Рахмаева Р.Ф. Применение Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья в медицинской реабилитации у детей с тяжёлой черепно-мозговой травмой // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2023. Т. 5, № 2. С. 107–119. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab95954>

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab95954>

Application of the International classification of functioning, disability and health in medical rehabilitation of children with severe traumatic brain injury

Elza M. Akhmadullina^{1, 2}, Rezeda A. Bodrova², Razilya F. Rakhmaeva^{1, 3}¹ Republic Childrens Hospital, Kazan, Russian Federation² Kazan State Medical Academy — a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation³ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: The problem of rehabilitation of patients with severe traumatic brain injury has been and remains very important and relevant for both adults and children. Patients with severe traumatic brain injury often develop severe physical, mental, emotional and cognitive impairments, which are often difficult to correct and require long-term treatment, including rehabilitation, relying solely on the body's potential, which is accompanied by a heavy financial burden for the patient, his family, and society in general. The introduction of new diagnostic methods, the improvement of resuscitation measures, the use of modern methods of neurosurgical intervention and timely rehabilitation can increase the proportion of children who survived after severe traumatic brain injury and their quality of life.

AIM: to evaluate the effectiveness of medical rehabilitation of children with severe traumatic brain injury with the participation of a multidisciplinary rehabilitation team and relatives of patients.

MATERIALS AND METHODS: The study included 50 children with severe traumatic brain injury. Two groups were distinguished by the randomization method: the main group — 25 patients (50%) and the control group, which included 25 patients (50%). The follow-up period was 1 year after the onset of severe traumatic brain injury. In the main group, an individual plan for early rehabilitation was drawn up on the 2nd day after a severe traumatic brain injury in intensive care. At the first stage of rehabilitation, which is carried out in the intensive care unit and the neurosurgery department, an individual medical rehabilitation plan was developed for the children of the main group, depending on somatic indicators and the severity of the condition, and a rehabilitation diagnosis based on the International classification of functioning, disability and health was established. In the control group, after transfer from the intensive care unit to the specialized neurosurgical department, patients received basic rehabilitation therapy: articular gymnastics, paraffin therapy, and psychological support.

RESULTS: In the main group, more effective changes were noted in domains associated with impaired structure and function of the nervous system, which led to improved activity and participation, self-service. In patients of the control group, there were no significant changes in the state of functions, activity and participation.

CONCLUSION: The early start of complex medical rehabilitation of children with severe traumatic brain injury reduces disability and accelerates the process of the patient's socialization, which is more clearly demonstrated by the International classification of functioning, disability and health approach. The use of International classification of functioning, disability and health for with severe traumatic brain injury in children in medical rehabilitation departments is a good tool for setting rehabilitation goals, choosing rehabilitation measures and assessing the effectiveness of rehabilitation.

Keywords: severe traumatic brain injury; International classification of functioning; disability and health; children; medical rehabilitation.

To cite this article

Akhmadullina EM, Bodrova RA, Rakhmaeva RF. Application of the International classification of functioning, disability and health in medical rehabilitation of children with severe traumatic brain injury. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2023;5(2):107–119. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab95954>

Received: 20.12.2022

Accepted: 29.05.2023

Published: 30.06.2023

Список сокращений

МКФ — Международная классификация функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья

ТЧМТ — тяжёлая черепно-мозговая травма

ЧМТ — черепно-мозговая травма

ОБОСНОВАНИЕ

Проблема реабилитации пациентов при тяжёлой черепно-мозговой травме (ТЧМТ) была и остаётся весьма важной и актуальной как у взрослых, так и у детей. До 1,5 млн человек в мире погибают ежегодно от ТЧМТ, инвалидами становятся 2,4 млн [1]. ТЧМТ является распространённой причиной детской смертности и инвалидности и представляет собой серьёзную проблему общественного здравоохранения во всём мире [2]. В России за 2019 год от травм вследствие внешних причин пострадало более 13 млн человек, из них более 3,5 млн — дети, приблизительно 400 детей ежедневно травмируются [3].

У пациентов с ТЧМТ нередко возникают тяжёлые физические, психические, эмоциональные и когнитивные нарушения, которые часто трудно поддаются коррекции и требуют длительного лечения, в том числе реабилитации, полагаясь исключительно на собственный потенциал организма, что сопровождается тяжёлым финансовым бременем для пациента, его семьи и общества в целом [4]. Высокая динамика наблюдаемой проблемы на данный момент объясняется быстрыми темпами роста населения в городах, увеличением транспорта на дорогах и его скоростным движением, современными видами игр и развлечений для детей и подростков, недостаточным контролем родных. После ТЧМТ у детей могут быть тяжёлые функциональные нарушения, которые в зависимости от этапа заболевания требуют специализированных методик реабилитации (медицинского, психологического и социального воздействия). После перенесённой травмы требуется много времени и сил для восстановления пациента. Применение современных реабилитационных методик способствует восстановлению пострадавшего ребёнка, даже если травма была очень тяжёлой, и даёт возможность полноценной жизни в дальнейшем.

ТЧМТ является сложной мультидисциплинарной патологией, находящейся на стыке многих клинических дисциплин — нейрохирургии, реанимации и медицинской реабилитации. Внедрение новых методов диагностики, усовершенствование реанимационных мероприятий, применение современных методов нейрохирургического вмешательства и своевременной реабилитации, позволяет повысить долю детей, выживших после ТЧМТ, и качество их жизни. Развитие патологических процессов в головном мозге, включая воспаление, эксайтотоксичность, ишемию, отёк, и многие хронические вторичные изменения передачу сигналов при ТЧМТ подталкивают к оптимизации ранних подходов в реабилитации детей.

Особенно большое внимание уделяется изучению исходов черепно-мозговой травмы (ЧМТ), а также системному подходу к медицинской реабилитации для улучшения двигательного, когнитивного и психосоциального статуса пациента на базе Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья (МКФ).

МКФ применяется в междисциплинарной командной помощи и обеспечивает основу для облегчения сравнения систем классификации, медицинских мер и результатов [5]. Предоставляет стандартный язык и структуру для описания здоровья и состояний, связанных со здоровьем, с использованием биопсихосоциальной модели [6]. МКФ обеспечивает также интеграцию медицинской и социальной модели, ориентированной на взаимодействие человека с его состоянием здоровья и окружающей средой [7]. Так, при ЧМТ реабилитационные услуги должны быть предоставлены мультидисциплинарной реабилитационной командой специалистов, в состав которой входят врачи (реаниматологи, нейрохирурги, врачи по медицинской реабилитации), медицинские сёстры, эрготерапевты, логопеды, медицинские психологи и социальные работники. Необходим доступ к получению своевременных консультаций врачей смежных специальностей — пульмонолога, гастроэнтеролога, офтальмолога, отоларинголога и психиатра. В соответствии с реабилитационным диагнозом, выстроенным на основе МКФ, составлен план реабилитационных мероприятий. В качестве важного элемента реабилитации рекомендовано объективное измерение во всех доменах МКФ, инвалидности и здоровья [8].

Мультидисциплинарный подход и многопрофильная помощь расширяют спектр проводимых реабилитационных процедур, увеличивают функциональный прирост мобильности, повседневной активности и познания, снижают стресс человека, осуществляющего уход, и сокращают продолжительность пребывания в стационаре и повторной госпитализации. Реабилитационные задачи должны быть сосредоточены на облегчении психоэмоциональных переживаний, поощрении целенаправленного поведения, стимулировании эффективного общения и восстановлении самообслуживания. Таким образом, необходим системный подход к оценке возможностей пациента, который может помочь в выборе подходящей технологии (например, адаптивного оборудования, коммуникативных технологий) и оценке функциональных результатов.

Цель исследования — оценить эффективность ранней комплексной медицинской реабилитации детей с ТЧМТ с участием мультидисциплинарной реабилитационной команды и родственников пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено обсервационное одноцентровое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты с ТЧМТ; возраст пациента от 7 до 18 лет; возможность родителей пациента следовать требованиям индивидуальной программы реабилитации на протяжении всего периода участия в программе исследования.

Критерии исключения: терминальная кома; соматический статус в стадии декомпенсации.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» г. Казани в период с 2015 по 2021 год.

Описание медицинского вмешательства

Отобраны две группы пациентов с ТЧМТ — основная и контрольная. В основной группе индивидуальный план ранней реабилитации составили на вторые сутки после получения ТЧМТ в условиях реанимации. Срок наблюдения составил 1 год после получения ТЧМТ. В контрольной группе пациенты при стабилизации состояния и переводе из реанимации в профильное нейрохирургическое отделение получали базисную восстановительную терапию (суставная гимнастика, парафинотерапия, сопровождение психолога). На первом этапе реабилитации, который осуществляется в условиях реанимации и отделения нейрохирургии, детям основной группы был разработан индивидуальный план медицинской реабилитации, установлен реабилитационный диагноз.

Из всех доменов, используемых у пациентов с ТЧМТ, отобрано 4 ведущих, которые были актуальны для 80% пациентов обеих групп. На основании ведущих нарушений было принято решение об анализе данной группы доменов: s110 Структура головного мозга; b110 Функция сознания; d598 Самообслуживание; e310 Ближайшие родственники. Оценку доменов МКФ проводили в следующие сроки: вторые сутки после ТЧМТ; 1 месяц после ТЧМТ; 6 месяцев после ТЧМТ; 1 год после ТЧМТ.

МКФ — классификатор компонентов здоровья, ограничения жизнедеятельности и функционирования — представляет собой опросник, направленный на оценку структур и функций организма, активности и участия пациента, влияния факторов окружающей среды. Международная классификация разработана и одобрена Всемирной организацией здравоохранения с целью обеспечения «унифицированного и стандартного языка и структуры для описания здоровья и состояний, связанных со здоровьем»¹ [9]. Преимуществом

МКФ в реабилитации является возможность контролировать динамику восстановления нарушенных функций, активность и участие у пациентов различного профиля.

МКФ используется для формулирования реабилитационного диагноза, который описывает физическое, физиологическое, нейропсихологическое и социальное состояние пациента на момент обследования [10]. Все четыре компонента, сгруппированные в МКФ (функции [b] и структуры организма [s], активность и участие [d], факторы окружающей среды [e]), измеряют с помощью единой шкалы [11]. Так, b110.0 соответствует ясному сознанию (15 баллов по шкале комы Глазго), b110.1 — оглушению (13–14 баллов), b110.2 — сопору (9–12 баллов), b110.3 — коме I–II степени (8–3 балла), b110.4 — коме III степени (<3 баллов). Согласно расширенной шкале исходов Глазго, соответствие доменам МКФ следующее: b110.0 — полное восстановление, нет проблем (8 баллов по расширенной шкале исходов Глазго); b110.1 — хорошее восстановление (7 баллов): постепенное возвращение к нормальной жизни, пациент участвует немного меньше в социальных и развлекательных мероприятиях, на повседневную жизнь влияют незначительные неврологические симптомы; b110.2 — умеренная инвалидность (6–5 баллов): пациент независим, но с ограничениями в одном или нескольких видах деятельности, т.е. такой пациент в состоянии ухаживать за собой дома, но некоторые прежние виды активности уже невозможны по причине физического либо умственного дефицита; b110.3 — тяжёлая инвалидность (3–4 балла): пациент в сознании, но нуждается в ежедневной помощи другого человека для выполнения некоторых повседневных дел; b110.4 — вегетативное состояние (2 балла): пациенты нуждаются в постоянном стороннем уходе, остаются невосприимчивыми и лишёнными речи [12].

На основании МКФ определены реабилитационные задачи: профилактика постиммобилизационного синдрома; восстановление гравитационного градиента и др. В индивидуальную программу ранней медицинской реабилитации входили этапная вертикализация по протоколу, постуральный тренинг, пассивная лечебная физкультура, сенсорная интеграция, хромотерапия, формирование ритма сон–бодрствование и др. Мультидисциплинарная реабилитационная команда специалистов включала врача по медицинской реабилитации, кинезитерапевта, эрготерапевта, клинического психолога, медицинского логопеда и узких специалистов, таких как нейрохирург, офтальмолог, кардиолог. На втором этапе индивидуальный план реабилитации формировался на основании установленного реабилитационного диагноза, который также включал в себя категории МКФ, выбранные на первом этапе. Все компоненты, классифицируемые в МКФ, измеряли по единой шкале (табл. 1) [13].

Факторы среды имеют один определитель со знаком «+» или «-» [14]:

- -8 — неуточнённый барьер;
- -4 — абсолютные барьеры;
- -3 — выраженные барьеры;

¹ ICF [интернет]. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Режим доступа: <https://apps.who.int/classifications/icfbrowser/Default.aspx>.

Таблица 1. Единая шкала измерения классифицируемых составляющих в Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья

Table 1. Unified scale for measuring classified components in the International classification of functioning

Определители домена	Оценка нарушений, %
xxx.0 НЕТ проблем (никаких, отсутствуют, ничтожные, ...)	0–4
xxx.1 ЛЁГКИЕ проблемы (незначительные, слабые, ...)	5–24
xxx.2 УМЕРЕННЫЕ проблемы (средние, значительные, ...)	25–49
xxx.3 ТЯЖЁЛЫЕ проблемы (высокие, интенсивные, ...)	50–95
xxx.4 АБСОЛЮТНЫЕ проблемы (полные, ...)	96–100

- -2 — умеренные барьеры;
- -1 — незначительные барьеры;
- 0 — нет облегчающих факторов;
- +1 — незначительные облегчающие факторы;
- +2 — умеренные облегчающие факторы;
- +3 — выраженные облегчающие факторы;
- +4 — абсолютные облегчающие факторы;
- +8 — неуточнённый облегчающий фактор;
- 9 — не применимо.

В индивидуальный реабилитационный план в условиях отделения медицинской реабилитации были включены разные методы физической терапии (постуральный контроль, пассивная и активная лечебная физическая культура, кинезитерапия, этапная вертикализация по протоколу, механотерапия), фотокроматерапия, крайне высокочастотная терапия, транскраниальная магнитная стимуляция, ботулинотерапия, этапное гипсование, кинезиотейпирование, стимуляция сенсорных систем организма, занятия с логопедом, оценка нутритивного статуса с последующей коррекцией, психологическое сопровождение, адаптивная терапия, занятия с эрготерапевтом [15].

Дети контрольной группы получали стандартное восстановительное лечение, в частности суставную гимнастику, механотерапию, парафинотерапию, занятия с психологом.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (выписка из протокола № 2/10 заседания Комитета по этике КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 31.10.2019).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (Статтех, Россия). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого

отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Под нашим наблюдением находилось 50 детей в возрасте от 7 до 18 лет, средний возраст 12 лет (95% ДИ 11–13), перенёсших ТЧМТ. В ходе рандомизации выделены две группы (основная и контрольная) по 25 (50%) пациентов в каждой. В основной группе было 20 (80%) мальчиков и 5 (20%) девочек, в контрольной — 15 (60%) мальчиков и 10 (40%) девочек. Всем пациентам была оказана своевременная специализированная медицинская помощь в сроки от 1 до 6 часов после получения ТЧМТ. У всех пациентов при поступлении в ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан состояние оценивалось по шкале комы Глазго от 8 до 3 баллов, что соответствовало уровню сознания «кома I–II степени».

Показателем тяжести домена s110 (Структура головного мозга) в остром периоде ТЧМТ являлся отёк головного мозга в результате повреждений структуры головного мозга, таких как очаговые ушибы головного мозга, внутричерепные гематомы, диффузные аксональные повреждения, возникшие вследствие механической травмы головы. В восстановительном периоде показателем тяжести нарушений домена s110 (Структура головного мозга) являлись глиозные изменения, которые возникали в результате действия вторичных внутричерепных (нарушения ликворо- и гемоциркуляции) или вторичных внечерепных (артериальная гипертензия, гиперкапния, гипоксемия, анемия и др.) факторов.

Основные результаты исследования

Представлен анализ домена s110 (Структура головного мозга), который оценивали по результатам проведённой нейровизуализации (рентгеновская компьютерная томография головного мозга) на вторые сутки после ТЧМТ, через 1 месяц, 6 месяцев и через 1 год после ТЧМТ (табл. 2).

Таблица 2. Анализ домена s110 (Структура головного мозга)**Table 2.** Analysis of the s110 domain (Structure of the brain)

Период после ТЧМТ	Группа пациентов, <i>n</i> =25	МКФ домен s110 (Структура головного мозга)					<i>p</i>
		s110.0	s110.1	s110.2	s110.3	s110.4	
2-е сут	Основная	0	0	0	6	19	0,120
	Контрольная	0	0	0	5	20	
1 мес	Основная	0	1	13	10	1	0,008*
	Контрольная	0	4	5	13	3	
6 мес	Основная	4	12	9	0	0	0,002*
	Контрольная	5	3	7	10	0	
1 год	Основная	8	12	5	0	0	<0,001*
	Контрольная	5	6	6	8	0	

Примечание. * Различия показателей между основной и контрольной группами статистически значимы ($p < 0,05$). ТЧМТ — тяжёлая черепно-мозговая травма; МКФ — Международная классификация функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья.

Note: * Differences in indicators between the main and control groups are statistically significant ($p < 0.05$). ТЧМТ — severe traumatic brain injury; МКФ — International Classification of Functioning.

По результатам исследования выявлены статистически значимые различия в 1-й месяц после ТЧМТ, 6-й месяц после ТЧМТ и 1 год после ТЧМТ в зависимости от групп. Так, у детей основной группы на фоне индивидуального раннего плана реабилитации отмечалось более выраженное восстановление структуры головного мозга через 1 месяц ($p=0,008$), 6 месяцев ($p=0,002$) и 1 год ($p < 0,001$) после ТЧМТ, а также отсутствие вторичных глиозных изменений (рис. 1).

По шкале комы Глазго выполнили анализ домена b110 (Функция сознания) на вторые сутки и через 1 месяц после ТЧМТ, по расширенной шкале исходов Глазго — через 6 месяцев и 1 год после ТЧМТ. Пациенты обеих групп, участвовавшие в исследовании на вторые сутки после ТЧМТ в условиях отделения реанимации, находились в состоянии глубокой медикаментозной седации до уровня комы, что по шкале комы Глазго соответствовало 3 баллам. В течение 1 года после ТЧМТ в обеих группах не было пациентов, имеющих 1 балл по расширенной шкале исходов Глазго, что соответствует смерти пациента.

Наглядно представлен анализ домена b110 (Функция сознания), где видно, что восстановление функции сознания происходило в более короткие сроки в основной группе (табл. 3). При сопоставлении баллов по шкале комы Глазго и расширенной шкале исходов Глазго в 1-й месяц после ТЧМТ, 6 месяцев после ТЧМТ, 1 год после ТЧМТ были выявлены статистически значимые различия в зависимости от групп ($p_{1\text{-й мес}}=0,018$, $p_{6\text{ мес}}=0,015$, $p_{1\text{ год}} < 0,001$ соответственно).

В основной группе восстановление сознания происходило в течение первого года жизни, при этом 60% ($n=15$)

пациентов основной группы восстановились полностью, 40% ($n=10$) имели лёгкие нарушения, что является благоприятным реабилитационным прогнозом (рис. 2).

Анализ домена d598 (Самообслуживание), проведённый в течение первого года после ТЧМТ у детей основной (которым на вторые сутки после получения травмы был разработан индивидуальный план медицинской реабилитации) и контрольной (которым назначено только базисное восстановительное лечение) групп, демонстрирует расширение возможности заботы о себе (табл. 4). При анализе полученных данных выявлено отсутствие разницы между группами пациентов на вторые сутки после ТЧМТ в отличие от данных, полученных через 1 месяц, 6 месяцев и 1 год после ТЧМТ ($p_{1\text{-й мес}}=0,007$, $p_{6\text{ мес}}=0,005$, $p_{1\text{ год}} < 0,001$ соответственно).

В основной группе к концу первого года после ТЧМТ у 72% ($n=18$) пациентов полностью восстановилось самообслуживание, у 28% ($n=10$) остались лишь лёгкие нарушения самообслуживания, в отличие от контрольной группы, в которой не было пациентов с полностью восстановившимся самообслуживанием (рис. 3).

Динамика домена e310 (Ближайшие родственники) наглядно показывает влияние своевременного и адекватного ухода за тяжёлым ребёнком его ближайших родственников на уровень восстановления жизнедеятельности. По правилам стационара, родственникам разрешено посещать пациентов в условиях реанимации, что стимулирует их быть активными участниками команды и вносить свой вклад в реализацию индивидуального плана ранней медицинской реабилитации (табл. 5).

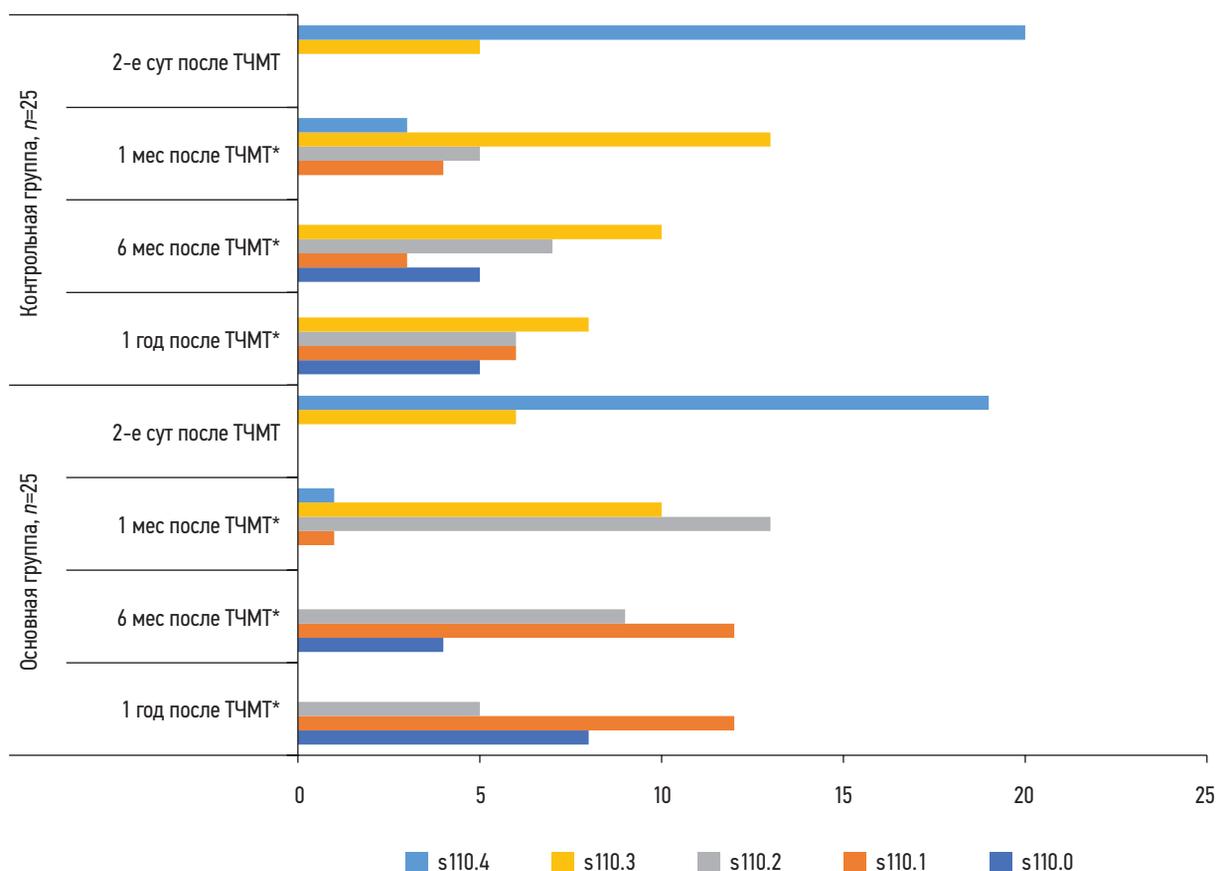


Рис. 1. Динамика изменений домена s110 (Структура головного мозга) в основной и контрольной группах в течение 1 года после тяжёлой черепно-мозговой травмы.

Примечание. * Различия показателей между основной и контрольной группами статистически значимы ($p < 0,05$). ТЧМТ — тяжёлая черепно-мозговая травма.

Fig. 1. Dynamics of changes in the s110 domain (Brain structure) in the main group and the control group during 1 year after severe traumatic brain injury.

Note: * Differences in indicators between the main and control groups are statistically significant ($p < 0.05$). ТЧМТ — severe traumatic brain injury.

Таблица 3. Анализ домена b110 (Функция сознания)

Table 3. Domain analysis b110 (Function of consciousness)

Период после ТЧМТ	Группа пациентов, n=25	МКФ домен b110 (Функция сознания)					p
		b110.0	b110.1	b110.2	b110.3	b110.4	
2-е сут	Основная	0	0	0	0	25	0,398
	Контрольная	0	0	0	0	25	
1 мес	Основная	0	0	13	12	0	0,018*
	Контрольная	0	0	8	17	0	
6 мес	Основная	0	14	11	0	0	0,015*
	Контрольная	0	6	9	10	0	
1 год	Основная	15	10	0	0	0	<0,001*
	Контрольная	0	10	6	9	0	

Примечание. * Различия показателей между основной и контрольной группами статистически значимы ($p < 0,05$). ТЧМТ — тяжёлая черепно-мозговая травма; МКФ — Международная классификация функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья.

Note: * Differences in indicators between the main and control groups are statistically significant ($p < 0.05$). ТЧМТ — severe traumatic brain injury; МКФ — International Classification of Functioning.

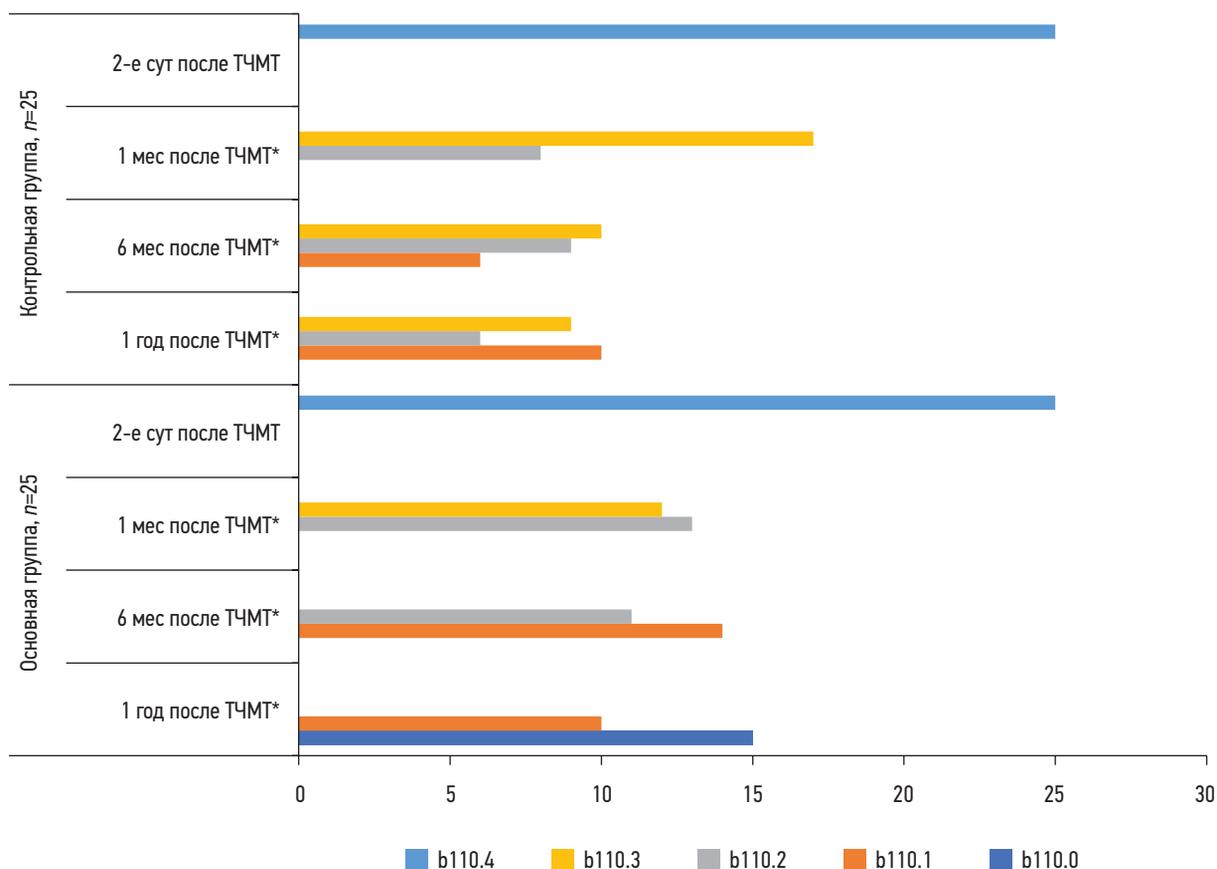


Рис. 2. Динамика изменений домена b110 (Функция сознания) в основной и контрольной группах в течение 1 года после тяжёлой черепно-мозговой травмы.

Примечание. * Различия показателей между основной и контрольной группами статистически значимы ($p < 0,05$). ТЧМТ — тяжёлая черепно-мозговая травма.

Fig. 2. Dynamics of changes in the domain b110 (Function of consciousness) in the main group and the control group during 1 year after severe traumatic brain injury.

Note: * Differences in indicators between the main and control groups are statistically significant ($p < 0.05$). ТЧМТ — severe traumatic brain injury.

Таблица 4. Анализ домена d598 (Самообслуживание)

Table 4. Analysis of the d598 domain (Self service)

Период после ТЧМТ	Группа пациентов, n=25	МКФ домен d598 (Самообслуживание)					p
		d598.0	d598.1	d598.2	d598.3	d598.4	
2-е сут	Основная	0	0	0	0	25	-
	Контрольная	0	0	0	0	25	
1 мес	Основная	0	0	13	12	0	0,007*
	Контрольная	0	0	8	16	1	
6 мес	Основная	0	14	11	0	0	0,005*
	Контрольная	0	6	9	10	0	
1 год	Основная	18	7	0	0	0	<0,001*
	Контрольная	0	10	6	9	0	

Примечание. * Различия показателей между основной и контрольной группами статистически значимы ($p < 0,05$). ТЧМТ — тяжёлая черепно-мозговая травма; МКФ — Международная классификация функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья.

Note: * Differences in indicators between the main and control groups are statistically significant ($p < 0.05$). ТЧМТ — severe traumatic brain injury; МКФ — International Classification of Functioning.

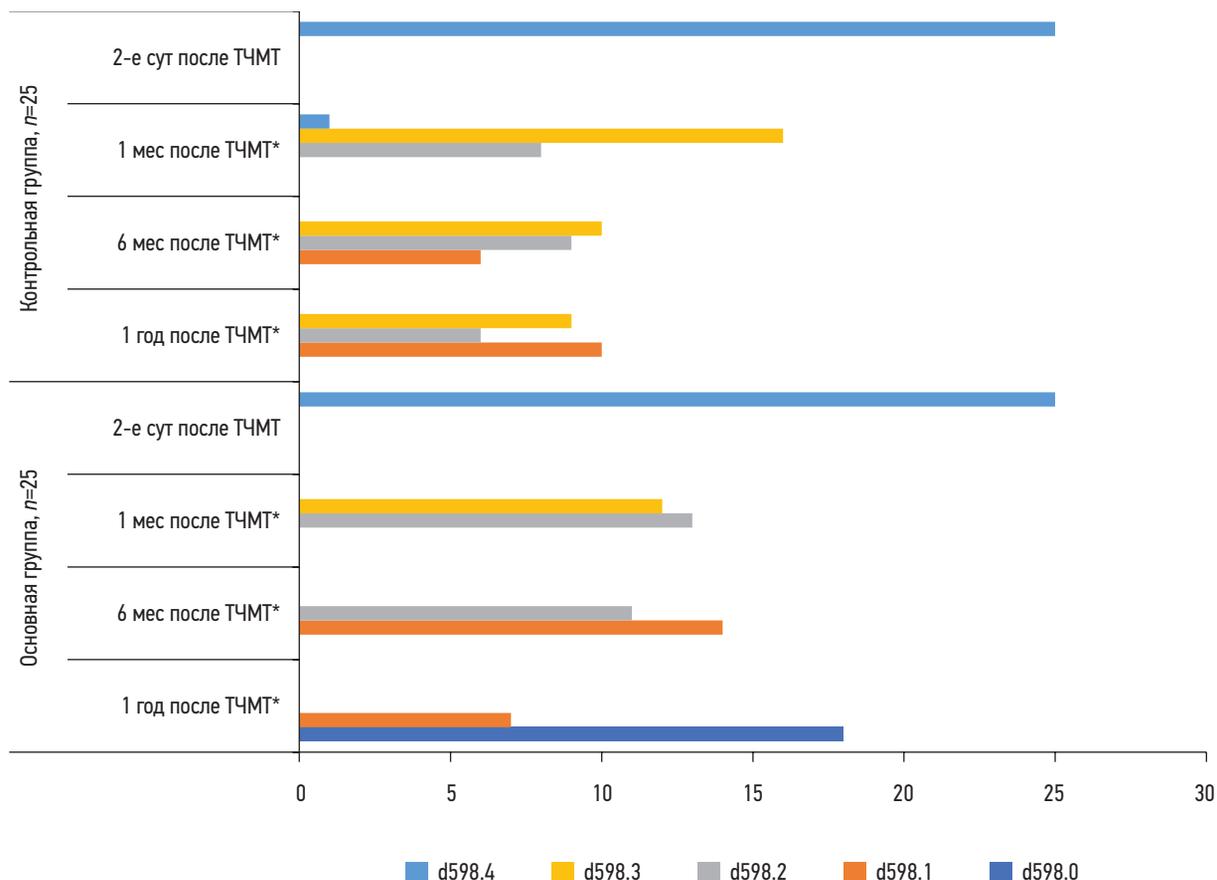


Рис. 3. Динамика изменений домена d598 (Самообслуживание) в основной и контрольной группах в течение 1 года после тяжёлой черепно-мозговой травмы.

Примечание. * Различия показателей между основной и контрольной группами статистически значимы ($p < 0,05$). ТЧМТ — тяжёлая черепно-мозговая травма.

Fig. 3. Dynamics of changes in the domain d598 (Self-service) in the main group and the control group during 1 year after severe traumatic brain injury.

Note: * Differences in indicators between the main and control groups are statistically significant ($p < 0.05$). ТЧМТ — severe traumatic brain injury.

Таблица 5. Анализ домена e310 (Ближайшие родственники)

Table 5. Analysis of the e310 domain (Closest relatives)

Период после ТЧМТ	Группа пациентов, n=25	МКФ домен e310 (Ближайшие родственники)					p
		e310.+0	e310.+1	e310.+2	e310.+3	e310.+4	
2-е сут	Основная	25	0	0	0	0	-
	Контрольная	25	0	0	0	0	
1 мес	Основная	0	0	3	14	8	0,007*
	Контрольная	0	0	10	13	2	
6 мес	Основная	0	0	2	14	9	0,002*
	Контрольная	0	1	9	13	2	
1 год	Основная	0	0	2	12	11	<0,001*
	Контрольная	0	5	6	11	3	

Примечание. * Различия показателей между основной и контрольной группами статистически значимы ($p < 0,05$). ТЧМТ — тяжёлая черепно-мозговая травма; МКФ — Международная классификация функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья.

Note: * Differences in indicators between the main and control groups are statistically significant ($p < 0.05$). ТЧМТ — severe traumatic brain injury; МКФ — International Classification of Functioning.

Наглядно показано, что вовлечение родственника в реабилитацию улучшает процесс восстановления пациента после ТЧМТ и мотивирует его к активному участию в реабилитации. Согласно представленным данным, через 1 месяц, 6 месяцев и 1 год после ТЧМТ выявлено, что в основной группе значительно преобладали дети с оценкой по МКФ +3 и +4, что говорит о большем участии родственников в комплексной реабилитации и подтверждается статистическими данными ($p_{1\text{ мес}}=0,007$, $p_{6\text{ мес}}=0,002$, $p_{1\text{ год}} < 0,001$ соответственно).

В условиях реанимации родственники обеих групп были максимально заинтересованы в раннем восстановлении здоровья детей. В процессе более длительного лечения и медленного восстановления здоровья пациентов контрольной группы было выявлено снижение мотивации у родственников, что значительно препятствовало реализации индивидуального плана реабилитации. Таким образом, важное значение с первых дней после ТЧМТ, в том

числе в условиях реанимации, имеет участие близких родственников в работе мультидисциплинарной реабилитационной команды специалистов. Во время прохождения лечения детей основной группы был организован первый этап медицинской реабилитации, произошло изменение тактики ведения пациентов, осуществлялось активное участие родственников в процессе реабилитации с первых дней после ТЧМТ.

Динамику домена e310 (Ближайшие родственники) отражает рис. 4, на котором продемонстрировано положительное влияние близких родственников, включённых в мультидисциплинарную реабилитационную команду специалистов для реализации индивидуального плана ранней медицинской реабилитации.

Нежелательные эффекты

При проведении исследования осложнений и нежелательных явлений не отмечено.

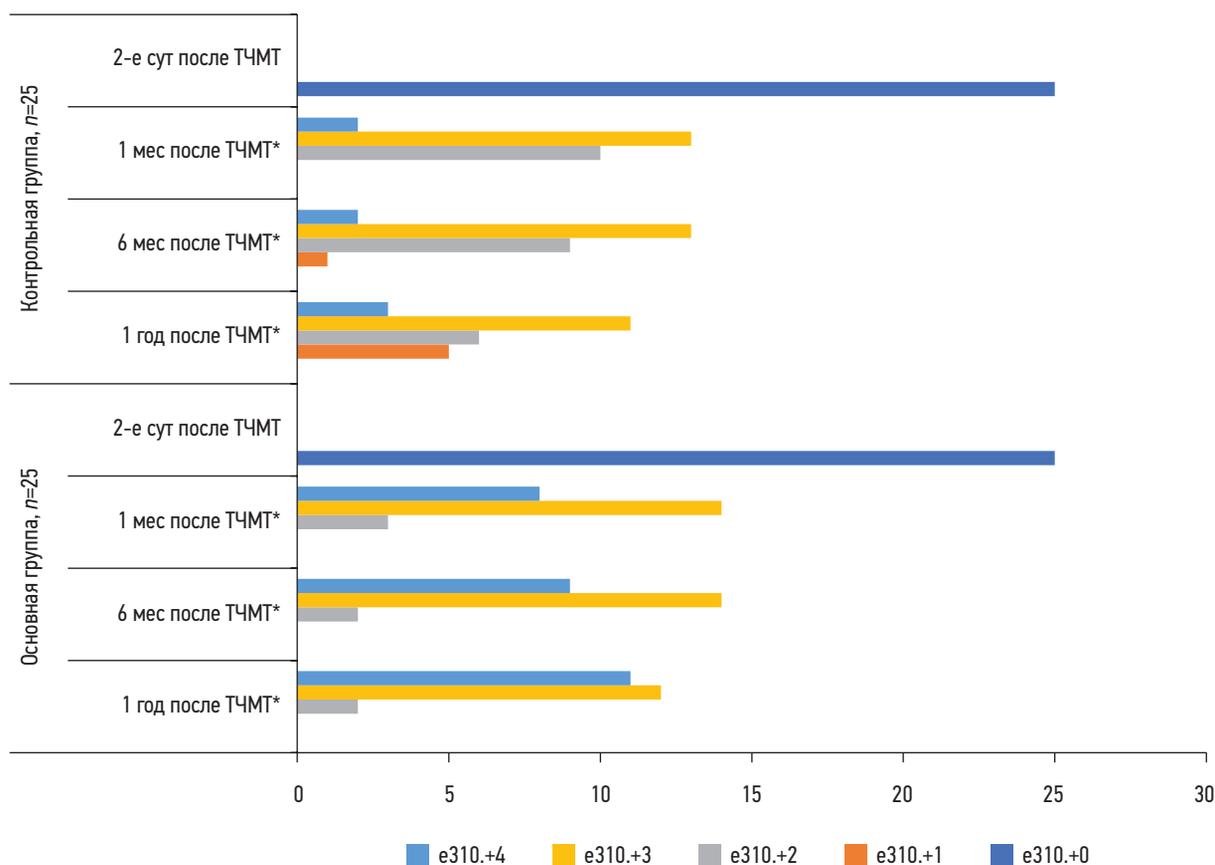


Рис. 4. Динамика изменений домена e310 (Ближайшие родственники) в основной и контрольной группах в течение 1 года после тяжёлой черепно-мозговой травмы.

Примечание. * Различия показателей между основной и контрольной группами статистически значимы ($p < 0,05$). ТЧМТ — тяжёлая черепно-мозговая травма.

Fig. 4. Dynamics of changes in the domain e310 (Closest relatives) in the main group and the control group during 1 year after severe traumatic brain injury.

Note: * Differences in indicators between the main and control groups are statistically significant ($p < 0.05$). TBI — severe traumatic brain injury.

ОБСУЖДЕНИЕ

ТЧМТ является ведущей причиной смерти и инвалидности больных с травмами. Быстрая транспортировка пациентов с ТЧМТ в специализированные центры и предотвращение вторичных осложнений имеют первостепенное значение, при этом лучшей эффективностью обладает реабилитационная терапия, которая формируется на основании установленного с помощью МКФ реабилитационного диагноза [16].

В связи с появлением более эффективных руководств по ведению неотложной помощи в острой фазе ТЧМТ увеличилось число выживших после ТЧМТ, в том числе с различными видами инвалидности, что требует смещения основных исследований по ТЧМТ в область ранней медицинской реабилитации [17].

Для развития ранней медицинской реабилитации необходимо понимание процессов, происходящих в головном мозге после ТЧМТ. Мы знаем, что механическое воздействие приводит к повреждению тканей головного мозга, нарушению баланса между мозговым кровотоком и обменом веществ, воспалительным и апоптотическим процессам, эксайтотоксичности и образованию отёка. Благодаря более глубокому пониманию патофизиологии ТЧМТ могут наметиться большие перспективы для разработки различных методов реабилитации в остром периоде тяжёлой травмы [18].

Мультидисциплинарная реабилитация лиц с ТЧМТ часто требует участия члена семьи для обеспечения безопасности и социального функционирования. Настоятельно рекомендуется раннее и регулярное общение специалистов по реабилитации с членами семьи: такое сотрудничество позволяет чётко определить функциональные способности пострадавшего ребёнка и увеличивает его потенциал для достижения положительных долгосрочных результатов [19, 20].

Применение методики кодирования категорий МКФ для оценки эффективности комплексной реабилитации у детей с ТЧМТ показало её информативность и позволило объективно оценить динамику показателей здоровья в разных категориях. Данное исследование поддерживает использование основных наборов МКФ для пациентов с ТЧМТ, что согласуется с работами зарубежных авторов [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проводимой комплексной ранней реабилитации, оцениваемые с помощью МКФ, показали более быстрый выход пациента из коматозного состояния (анализ домена b110 Функция сознания; $p_{1-й\ мес} = 0,018$), а также более выраженное улучшение двигательной функции пациентов по сравнению с контрольной группой, получивших только базисную восстановительную терапию.

С учётом неоднородности клинической картины у детей с ТЧМТ применение МКФ необходимо для выявления основных проблем пациента, установления реабилитационного диагноза и разработки индивидуального плана медицинской реабилитации. Решающее значение для улучшения состояния пациентов, ускорения процесса восстановления нарушенных функций после ТЧМТ имеют максимально быстрая стабилизация витальных функций и ранняя реабилитационная помощь членов мультидисциплинарной реабилитационной команды специалистов.

Применение МКФ у детей с ТЧМТ позволяет оценить динамику восстановления повреждений головного мозга, уровни сознания, активности и участия, самообслуживания, влияние факторов окружающей среды, в частности ближайших родственников, сформировать цели и задачи для мультидисциплинарной реабилитационной команды специалистов, разработать индивидуальный план комплексных мероприятий и оценить эффективность медицинской реабилитации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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. Э.М. Ахмадуллина — обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание статьи; Р.Ф. Рахмаева — редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; Р.А. Бодрова — разработка дизайна исследования, 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. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Authors' contribution. E.M. Akhmadullina — review of publications on the topic of the article, collection, processing of data, analysis and interpretation of the results, writing the article; R.F. Rakhmaeva — editing, approval of the final version of the article; R.A. Bodrova — development of study design, approval of the manuscript for publication. All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criterion (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахадов Т.А., Семенова Н.А., Валиуллина С.А., и др. Магнитно-резонансная томография в оценке тяжёлой черепно-мозговой травмы и прогнозировании восстановления головного мозга у детей // *Российский педиатрический журнал*. 2020. Т. 23, № 5. С. 291–298. doi: 10.18821/1560-9561-2020-23-5-291-298
2. Ryan N.P., Noone K., Godfrey C., et al. Young adults' perspectives on health-related quality of life after paediatric traumatic brain injury: A prospective cohort study // *Ann Phys Rehabil Med*. 2019. Vol. 62, N 5. P. 342–350. doi: 10.1016/j.rehab.2019.06.014
3. Быкова В.И., Тютюкина А.И., Сиднева Ю.Г., Валиуллина С.А. Психологический портрет подростка в состоянии спутанности сознания вследствие травм головного мозга // *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021. Т. 3, № 1. С. 95–103. doi: 10.36425/rehab55330
4. Fan H., Duan H., Hao P., et al. Cellular regeneration treatments for traumatic brain injury // *Med Novel Technol Dev*. 2022. Vol. 16, N 2. P. 100182. doi: 10.1016/j.medntd.2022.100182
5. Gabler G., Coenen M., Lycett D., Stamm T. Towards a standardized nutrition and dietetics terminology for clinical practice: An Austrian multicenter clinical documentation analysis based on the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)-Dietetics // *Clin Nutr*. 2019. Vol. 38, N 2. P. 791–799. doi: 10.1016/j.clnu.2018.02.031
6. Akmana T.C., Birb L.S., Korkmaz N.Ç., Yarara F. ICF biopsychosocial model for self-care perspective to understand the dexterity and independence in patients with multiple sclerosis // *J Neurol Sci*. 2019. N 405. P. 234–235. doi: 10.1016/j.jns.2019.10.1244
7. Mitra S., Shakespeare T. Remodeling the ICF // *Disability Health J*. 2019. Vol. 12, N 3. P. 337–339. doi: 10.1016/j.dhjo.2019.01.008
8. Gimeno H., Lin J.P. The International Classification of Functioning (ICF) to evaluate deep brain stimulation neuromodulation in childhood dystonia/hyperkinesia informs future clinical & research priorities in a multidisciplinary model of care // *Eur J Paediatr Neurol*. 2017. Vol. 21, N 1. P. 147–167. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.08.016
9. Kauvar D.S., Osborne C.L. Identifying content gaps in health status measures for intermittent claudication using the International Classification of Functioning, Disability and Health // *J Vascul Sur*. 2018. Vol. 67, N 3. P. 868–875. doi: 10.1016/j.jvs.2017.08.062
10. Иванова Г.Е., Булатова М.А., Поляев Б.Б., Трофимова А.К. Применение Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья в реабилитационном процессе // *Вестник восстановительной медицины*. 2021. Т. 20, № 6. С. 4–33. doi: 10.38025/2078-1962-2021-20-6-4-33
11. Козлова Н.В., Левицкая Т.Е., Цехмейструк Е.А., Атаманова И.В. Использование МКФ в реабилитации: клинический случай // *Сибирский психологический журнал*. 2020. № 78. С. 145–155. doi: 10.17223/17267080/78/9
12. Wilson L., Boase K., Nelson L.D., et al. A manual for the Glasgow outcome scale-extended interview // *J Neurotrauma*. 2021. Vol. 38, N 17. P. 2435–2446. doi: 10.1089/neu.2020.7527
13. Батышева Т.Т., Климов Ю.А., Тихонов С.В., и др. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья в практике детского реабилитолога: учебное пособие, издание второе (дополнительное). Москва: РУДН, 2021. 120 с.
14. Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Шмонин А.А., и др. Применение международной классификации функционирования в процессе медицинской реабилитации // *Вестник восстановительной медицины*. 2018. № 6. С. 2–77.
15. Ахмадуллина Э.М., Бодрова Р.А., Павлова А.А. Мультидисциплинарный подход в реабилитации детей с тяжелой черепно-мозговой травмой // *Вестник новых медицинских технологий*. 2021. Т. 15, № 5. С. 77–82. doi: 10.24412/2075-4094-2021-5-3-5
16. Vella M.A., Crandall M., Patel M.B. Acute management of traumatic brain injury // *Surg Clin North Am*. 2017. Vol. 97, N 5. P. 1015–1030. doi: 10.1016/j.suc.2017.06.003
17. Galgano M., Toshkezi G., Qiu X., et al. Traumatic brain injury: Current treatment strategies and future endeavors // *Cell Transplantation*. 2017. Vol. 26, N 7. P. 1118–1130. doi: 10.1177/0963689717714102
18. Kaur P., Sharma S. Recent advances in pathophysiology of traumatic brain injury // *Curr Neuropharmacol*. 2018. Vol. 16, N 8. P. 1224–1238. doi: 10.2174/1570159X15666170613083606
19. Araki T., Yokota H., Morita A. Pediatric traumatic brain injury: Characteristic features, diagnosis, and management // *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017. Vol. 57, N 2. P. 82–93. doi: 10.2176/nmc.ra.2016-0191
20. Chung P., Khan F., Judson R. Validation of the international classification of functioning, disability and health core sets for traumatic brain injury from Australian community patient perspectives // *J Rehabil Med*. 2021. Vol. 53, N 7. P. 1–9. doi: 10.2340/16501977-2860

REFERENCES

1. Ahadov TA, Semenova NA, Valiullina SA, et al. Magnetic resonance imaging in the assessment of severe craniocerebral injury and prognosis of brain recovery in children. *Russ Pediatric J*. 2020;23(5):291–298. (In Russ). doi: 10.18821/1560-9561-2020-23-5-291-298
2. Ryan NP, Noone K, Godfrey C, et al. Young adults' perspectives on health-related quality of life after paediatric traumatic brain injury: A prospective cohort study. *Ann Phys Rehabil Med*. 2019;62(5):342–350. doi: 10.1016/j.rehab.2019.06.014
3. Bykova VI, Tyutyukina A, Sidneva YG, Valiullina SA. Psychological portrait of an adolescent in a state of confusion due to traumatic brain injury. *Phys Rehabil Med Medical Rehabil*. 2021;3(1):95–103. (In Russ). doi: 10.36425/rehab55330
4. Fan H, Duan H, Hao P, et al. Cellular regeneration treatments for traumatic brain injury. *Med Novel Technol Dev*. 2022;16(2):100182. doi: 10.1016/j.medntd.2022.100182
5. Gabler G, Coenen M, Lycett D, Stamm T. Towards a standardized nutrition and dietetics terminology for clinical practice: An Austrian multicenter clinical documentation analysis based on the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)-Dietetics. *Clin Nutr*. 2019;38(2):791–799. doi: 10.1016/j.clnu.2018.02.031
6. Akmana TC, Birb S, Korkmaz NÇ, Yarara F. ICF biopsychosocial model for self-care perspective to understand the dexterity and independence in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2019;(405):234–235. doi: 10.1016/j.jns.2019.10.1244

7. Mitra S, Shakespeare T. Remodeling the ICF. *Disability Health J.* 2019;12(3):337–339. doi: 10.1016/j.dhjo.2019.01.008
8. Gimeno H, Lin JP. The International Classification of Functioning (ICF) to evaluate deep brain stimulation neuromodulation in childhood dystonia/hyperkinesia informs future clinical & research priorities in a multidisciplinary model of care. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017;21(1):147–167. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.08.016
9. Kauvar DS, Osborne CL. Identifying content gaps in health status measures for intermittent claudication using the International Classification of Functioning, Disability and Health. *J Vascul Sur.* 2018;67(3):868–875. doi: 10.1016/j.jvs.2017.08.062
10. Ivanova GE, Bulatova MA, Polyayev BB, Trofimova AK. Application of the international classification of functioning, disability and health in the rehabilitation process. *Bulletin Rehabil Med.* 2021;20(6):4–33. (In Russ). doi: 10.38025/2078-1962-2021-20-6-4-33
11. Kozlova NV, Levitskaya TE, Tsekhmeystruk EA, Atamanova IV. The use of ICF in rehabilitation: A clinical case. *Sib Psychol J.* 2020;(78):145–155. (In Russ). doi: 10.17223/17267080/78/9
12. Wilson L, Boase K, Nelson LD, et al. A manual for the Glasgow outcome scale-extended interview. *J Neurotrauma.* 2021;38(17):2435–2446. doi: 10.1089/neu.2020.7527
13. Batysheva TT, Klimov YA, Tikhonov SV, et al. International classification of functioning, disability and health in the practice of the child rehabilitologist: Textbook, second edition (supplementary). Moscow: Peoples' Friendship University of Russia; 2021. 120 p. (In Russ).
14. Ivanova GE, Melnikova EV, Shmonin AA, et al. Application of international classification of functioning in the process of medical rehabilitation. *Bulletin Rehabil Med.* 2018;(6):2–77. (In Russ).
15. Akhmadullina EM, Bodrova RA, Pavlova AA. Multidisciplinary approach in rehabilitation of children with severe craniocerebral trauma. *Bulletin Med Tech.* 2021;15(5):77–82. (In Russ). doi: 10.24412/2075-4094-2021-5-3-5
16. Vella MA, Crandall M, Patel MB. Acute management of traumatic brain injury. *Surg Clin North Am.* 2017;97(5):1015–1030. doi: 10.1016/j.suc.2017.06.003
17. Galgano M, Toshkezi G, Qiu X, et al. Traumatic brain injury: Current treatment strategies and future endeavors. *Cell Transplantation.* 2017;26(7):1118–1130. doi: 10.1177/0963689717714102
18. Kaur P, Sharma S. Recent advances in pathophysiology of traumatic brain injury. *Curr Neuroparmacol.* 2018;16(8):1224–1238. doi: 10.2174/1570159X15666170613083606
19. Araki T, Yokota H, Morita A. Pediatric traumatic brain injury: Characteristic features, diagnosis, and management. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2017;57(2):82–93. doi: 10.2176/nmc.ra.2016-0191
20. Chung P, Khan F, Judson R. Validation of the international classification of functioning, disability and health core sets for traumatic brain injury from Australian community patient perspectives. *J Rehabil Med.* 2021;53(7):1–9. doi: 10.2340/16501977-2860

ОБ АВТОРАХ

* **Бодрова Резеда Ахметовна**, д.м.н., доцент;
адрес: Россия, 420103, Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3540-0162>;
eLibrary SPIN: 1201-5698; e-mail: bodrovarezeda@yandex.ru

Ахмадуллина Эльза Махмутовна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2399-9729>;
eLibrary SPIN: 5599-2593; e-mail: elvira_elza@bk.ru

Рахмаева Разиля Фоатовна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6107-2233>;
eLibrary SPIN: 3599-8102; e-mail: r.rakhmaeva@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Rezeda A. Bodrova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;
address: 54 Marshal Chuikov street, 420103 Kazan, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3540-0162>;
eLibrary SPIN: 1201-5698; e-mail: bodrovarezeda@yandex.ru

Elza M. Akhmadullina;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2399-9729>;
eLibrary SPIN: 5599-2593; e-mail: elvira_elza@bk.ru

Razilya F. Rakhmaeva, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6107-2233>;
eLibrary SPIN: 3599-8102; e-mail: r.rakhmaeva@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab352505>

Органоспецифические проявления «длинного COVID»

С.Г. Щербак^{1, 2}, Д.А. Вологжанин^{1, 2}, Т.А. Камилова¹, А.С. Голота¹, С.В. Макаренко^{1, 2},
А.М. Сарана^{2, 3}

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

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

³ Комитет по здравоохранению администрации Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Пандемия COVID-19 серьёзно повлияла на систему здравоохранения во всём мире и вызвала значительную заболеваемость и смертность. Возникновение и значение последствий COVID-19 были осознаны, когда оказалось, что значительная часть пациентов продолжает страдать от различных симптомов в течение многих месяцев и лет после выздоровления от острой фазы инфекции. Эти осложнения наблюдались не только в дыхательных путях, но и во многих системах органов. Ведение таких пациентов требует междисциплинарных усилий, поскольку осложнения варьируют как по локализации, так и по тяжести.

Состояние после COVID-19 («длинный COVID») представляет собой ряд различных поствирусных синдромов, которые требуют соответствующей классификации. Необходимы сбор большого объёма данных и регистрация всех физических и нейропсихиатрических симптомов, сохраняющихся более 12 недель без альтернативного объяснения. Процесс сбора и анализа данных должен контролироваться с учётом всех сопутствующих факторов, включая последствия госпитализации в отделение реанимации, социальную изоляцию и другие эффекты.

Отсутствие в настоящее время эффективного лечения отражает неясные причины состояний после COVID-19, на которые нельзя должным образом воздействовать, пока не будет установлен и подтверждён их механизм. Своевременный сбор данных и выявление физиологических механизмов, лежащих в основе долгосрочных клинических проявлений COVID-19 и состояний после COVID-19, жизненно важны для разработки соответствующей эффективной терапии.

Ключевые слова: последствия COVID-19; пост-COVID синдром; «длинный COVID»; постинфекционный синдром; пост-COVID симптом; пост-COVID синдром лёгочного типа; пост-COVID синдром сердечно-сосудистого типа; пост-COVID синдром нейропсихиатрического типа; пост-COVID синдром нефрологического типа.

Как цитировать

Щербак С.Г., Вологжанин Д.А., Камилова Т.А., Голота А.С., Макаренко С.В., Сарана А.М. Органоспецифические проявления «длинного COVID» // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2023. Т. 5, № 2. С. 120–140. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab352505>

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab352505>

Organ-specific manifestations of long COVID

Sergey G. Scherbak^{1,2}, Dmitry A. Vologzhanin^{1,2}, Tatyana A. Kamilova¹, Aleksandr S. Golota¹, Stanislav V. Makarenko^{1,2}, A.M. Sarana^{2,3}

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

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

³ Health Committee of Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has severely affected the healthcare system across the globe and caused significant morbidity and mortality. The occurrence and importance of the post-COVID-19 sequelae was realized when a sizable proportion of patients appeared to continue suffering from various symptoms for many months and years after having recovered from the acute phase of infection. These complications were observed in multiple organ systems and not only in the respiratory tract. Multidisciplinary efforts are required to manage these patients as the complications are variable in terms of location and severity.

The post COVID-19 condition (long COVID) represents a number of different post-viral syndromes that require an appropriate classification. Collection of a large amount of data is required for all the physical and neuropsychiatric symptoms that persist for more than 12 weeks without an alternative explanation. The process of data collection and analysis should be controlled for all confounding factors including the consequences of intensive care hospitalization, social isolation, and other effects.

The current absence of the effective treatment reflects the unclear causes of the post COVID-19 conditions which cannot be targeted properly until their mechanism is established. Timely collection of data and identification of physiological mechanisms underlying the long-term clinical manifestations of COVID-19 are vital for the relevant design of effective therapies.

Keywords: consequences of COVID-19; post-COVID syndrome; long COVID; post-infection syndrome; long-term post-COVID symptom; post-COVID pulmonary syndrome; post-COVID cardiovascular syndrome; post-COVID neuropsychiatric syndrome; post-COVID nephrological syndrome.

To cite this article

Sherbak SG, Vologzhanin DA, Kamilova TA, Golota AS, Makarenko SV, Sarana AM. Organ-specific manifestations of long COVID. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2023;5(2):120–140. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab352505>

Received: 26.03.2023

Accepted: 01.05.2023

Published: 30.06.2023

Список сокращений

КТ — компьютерная томография

ПЭТ/МРТ — [18F]FDG-позитронно-эмиссионная / магнитно-резонансная томография

ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание

ССС — сердечно-сосудистые симптомы

COS (Core outcome set) — набор основных результатов

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

PACS (post-acute COVID syndrome) — синдром после острого COVID

PACS-CCC — PACS-сердечно-сосудистый синдром

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

ВВЕДЕНИЕ

Последствия для здоровья, которые сохраняются после острой фазы COVID-19, называемые пост-COVID-19 состоянием [син.: синдром после острого COVID-19 (post-acute COVID syndrome, PACS), или «длинный COVID» (long COVID)], широко варьируют и представляют собой растущую глобальную проблему для здравоохранения. То обстоятельство, что большинство людей с «длинным COVID» не были госпитализированы в острой фазе инфекции, позволяет предположить, что PACS имеет глубокие эффекты, не зависящие от тяжести COVID-19, и может вызывать серьёзные последствия для здоровья у одних и более лёгкие — у других. Всё это делает PACS уникальным состоянием для каждого человека. К факторам, которые оказывают наибольшее влияние на работоспособность и качество жизни людей после развития PACS, относятся рецидивирующий и ремиттирующий характер симптомов, длительная продолжительность многих симптомов, а также утомляемость и симптомы, связанные с ухудшением когнитивных функций [1].

Несмотря на то, что в острой фазе инфекция поражает в первую очередь дыхательную систему, долгосрочные последствия COVID-19 носят в основном неврологический характер. Наиболее часто сообщаемыми симптомами являются утомляемость, одышка, anosmia, дисгевзия и когнитивные проблемы. Они могут сохраняться в течение многих месяцев после заражения даже у пациентов с изначально относительно лёгкими (респираторными) симптомами.

В мире насчитываются уже миллионы пациентов с длительным COVID, тем не менее наши знания о патофизиологии, лежащей в основе этих изнурительных симптомов, а также об их долгосрочных последствиях всё ещё крайне недостаточны [2].

Развитие долговременных симптомов после заражения SARS-CoV-2 иногда представляется новым или загадочным, но в действительности это ожидаемое явление. Многие известные вирусные патогены, такие как герпес-вирусы, вирус гриппа, энтеровирусы и вирус Эбола, связаны с развитием хронических постинфекционных синдромов у части пациентов, при этом резервуары вируса выявляют в латентном, нереплицирующемся состоянии

в тканях, недостижимых для действия цитостатических препаратов, например в мозге [3].

Индивидуальный характер симптомов PACS означает, что необходимы различные исследовательские и терапевтические подходы для оптимального лечения пациентов с этим диагнозом. В целом, индивидуальный междисциплинарный подход к лечению пациентов с различными типами PACS может внести вклад в развитие персонализированной и превентивной медицины.

ОСНОВНЫЕ ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ТИПЫ ПОСТ-COVID СИНДРОМА

Пост-COVID синдром лёгочного типа

Лёгочные последствия инфекции SARS-CoV-2 включают кашель, одышку и непереносимость физической нагрузки. К лёгочным осложнениям тяжёлой формы COVID-19 относятся тромбоэмболия лёгочной артерии, особенно если одышка сопровождается вызванной физической нагрузкой гипоксемией; пневмония; нарушение диффузионной способности лёгких; лёгочный фиброз; нейромышечная слабость; астма *de novo* или обострение астмы; гиперреактивность бронхов из-за воспаления лёгочных сосудов.

Продолжительность лёгочных симптомов, связанных с «длинным COVID», неизвестна. После инфекции SARS-CoV-1, который похож на SARS-CoV-2, нарушение функции лёгких наблюдается в течение 15 лет. Лёгочная функция может улучшиться со временем, но фиброз лёгких необратим. У пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, нарушение функции лёгких часто наблюдается спустя 6 месяцев после выписки [4, 5]. Среди пациентов отделения интенсивной терапии, выздоровевших от COVID-19, нарушением функции лёгких через 3 месяца после выписки страдали 25% [6].

В исследовании, проведённом в Великобритании, у 74% пациентов, которые были госпитализированы в острой фазе COVID-19, зарегистрированы стойкие симптомы (особенно одышка и чрезмерная усталость) и ограниченные физические возможности. Однако клинически значимые отклонения в рентгенограмме грудной клетки,

пробах с физической нагрузкой, спирометрии и лабораторных показателях крови встречались реже (35%), особенно у пациентов, не нуждавшихся в дополнительном кислороде во время острой фазы инфекции (7%) [7].

Проспективное обсервационное когортное исследование выживших после COVID-19 с систематической оценкой симптомов и функциональных нарушений показало, что через 3 месяца после выздоровления постоянная одышка была у 46% пациентов, кашель — у 21%. По результатам компьютерной томографии (КТ) выявлены стойкие аномалии у 56% участников исследования, при этом наиболее частыми были помутнение по типу матового стекла (48%) и полосы (37%). Тракционные бронхоэктазы и/или бронхиолоэктазы и потеря объёма, которые исследователи считают признаками фиброза, присутствовали у 12% участников исследования. У пациентов с наиболее обширными КТ-аномалиями имелись функциональные ограничения, ассоциированные с потребностью в искусственной вентиляции лёгких и повышением уровней си-вороточных маркеров воспаления (С-реактивный белок, фибриноген) в острой фазе инфекции. Через год контрольная КТ показала уменьшение объёма КТ-аномалий в среднем на 17,5% у 81% участников исследования, прогрессирования заболевания не отмечалось ни у одного из участников. Взаимосвязь между отклонениями на КТ через 3 месяца и респираторными симптомами не установлена, в том числе при сравнении пациентов с лёгкой, средней и тяжёлой степенью КТ-аномалий. Участники исследования с КТ-аномалиями лёгких не отличались по частоте одышки от пациентов без таких аномалий. Снижение переноса окиси углерода было наиболее частым нарушением функции лёгких (36%) у участников с аномальной КТ. Количество поражённых долей с признаками тракционных бронхоэктазов на КТ негативно коррелирует с прогнозируемым объёмом форсированного выдоха за первую секунду, форсированной жизненной ёмкостью лёгких и общей ёмкостью лёгких, положительно — с коэффициентом переноса окиси углерода [8].

Результаты, полученные В. Vijayakumar и соавт. [8], согласуются с результатами других исследований [9], в которых сохранялись клинические, функциональные и рентгенологические отклонения в течение 3 месяцев после выписки из стационара, а также с результатами исследования Х. Wu и соавт. [10], которые проспективно наблюдали за пациентами в течение 1 года и обнаружили прогрессирующее улучшение у большинства, в то время как у 12% пациентов имелись остаточные функциональные нарушения и стойкие рентгенологические аномалии.

Уменьшение помутнений по типу матового стекла и полос является важным открытием, которое ставит под сомнение предположение о том, что полосы отражают установившийся фиброз, учитывая тенденцию в литературе с готовностью присваивать диагноз «интерстициальное заболевание лёгких после COVID-19» или «фиброз, связанный с COVID-19» только на основании данных КТ [11].

Респираторные симптомы у выживших после COVID-19 могут быть связаны с фиброзом лёгких в результате вирусиндуцированного острого респираторного дистресс-синдрома или интерстициального заболевания лёгких. Инфекция SARS-CoV-2 увеличивает экспрессию в эпителиальных клетках лёгких генов *ACE2* (angiotensin-converting enzyme-2), *TGFB1* (transformation growth factor beta), *CTGF* (connective tissue growth factor) и *FN1* (fibronectin) на уровне мРНК и белка. Такие же изменения встречаются в тканях лёгких пациентов с фиброзом лёгких. В частности, фибронектин является основным белком внеклеточного матрикса и играет важную роль в ремоделировании тканей и фиброзе. В лёгочных тканях пациентов с фиброзом лёгких увеличено количество транскриптов *FN1*. Таким образом, SARS-CoV-2 активирует гены и процессы, связанные с фиброзом, вызывая фиброз лёгких у некоторых пациентов [12].

Фиброз лёгких у пациентов с COVID-19-ассоциированным острым респираторным дистресс-синдромом может быть ятрогенным, вызванным баротравмой, поэтому некоторые особенности, наблюдаемые на КТ после COVID-19, могут быть следствием повреждения лёгких, связанного с искусственной вентиляцией лёгких, а не с COVID-19. Распространённость фиброза после COVID-19 колеблется от 39 до 67%. Однако полностью полагаться на КТ (без гистопатологического подтверждения) и расплывчатую неспецифическую терминологию проблематично. В. Vijayakumar и соавт. [8] постулировали, что у выживших после COVID-19 затемнение по типу матового стекла (при отсутствии тракционных бронхоэктазов) представляет собой разрешение диффузного альвеолярного повреждения или острого респираторного дистресс-синдрома, при котором наблюдается значительная гистопатологическая гетерогенность. Таким образом, диагноз установленного фиброза лёгких только на основании затемнения по типу матового стекла может привести к переоценке распространённости фиброза. Другие патологические процессы, например субсегментарный ателектаз и организующая пневмония (частая патологическая находка при COVID-ассоциированном остром респираторном дистресс-синдроме [13]), тоже могут так проявляться на КТ.

Таким образом, симптомы, аномалии на КТ и изменения функции лёгких относительно часто встречаются после COVID-19 и могут сохраняться до 12 месяцев после выписки. У 80% участников исследования рентгенологические аномалии на КТ регрессировали между 3-м и 12-м месяцами. Требуется более длительное наблюдение.

Пост-COVID синдром сердечно-сосудистого типа

Эпидемиологические данные показывают, что до 10–30% людей могут испытывать длительные симптомы после инфекции SARS-CoV-2, связанные с сердечно-сосудистой системой. В исследовании REACT-2 (Real-Time Assessment of Community Transmission-2) 1/3 переболевших COVID-19

отметили по меньшей мере один симптом (одышку, боль в груди или слабость), 15% испытывали до трёх или более симптомов, продолжавшихся ≥ 12 недель [14].

В исследовании S. Havervall и соавт. [15] 10% обследованных сообщили о сохраняющихся симптомах в течение более 8 месяцев после лёгкой инфекции SARS-CoV-2, при этом одышка и учащённое сердцебиение входят в число 10 наиболее часто встречающихся симптомов. У 10% пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 в Гонконге, выявлена тахикардия через 6 месяцев без существенных изменений через 12 месяцев [16].

С помощью онлайн-опроса 3700 пациентов с «длинным COVID» из 56 стран (из них только 8% были госпитализированы с COVID-19, большинство составляли женщины среднего возраста) установлено, что в 90% случаев симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы (например, боль/жжение в груди, учащённое сердцебиение, тахикардия) сохраняются более 35 недель, а 50% не смогли вернуться к работе даже спустя 6 месяцев [17].

Использование серологических маркеров повреждения сердца и углублённой визуализации с помощью магнитно-резонансной томографии с контрастированием выявило поражение сердца у 78% пациентов, выздоровевших от COVID-19, в том числе у 60% — продолжающееся воспаление миокарда с последующим рубцеванием (независимо от тяжести острого COVID-19 и сопутствующих состояний) [18].

В когортном исследовании с участием 153 760 человек, выздоровевших от COVID-19, получены доказательства, что после COVID-19 больные, независимо от возраста, расы, пола и факторов сердечно-сосудистого риска (ожирение, гипертония, диабет, хроническое заболевание почек, гиперлипидемия), подвержены повышенному риску развития сердечно-сосудистых осложнений, включая цереброваскулярные расстройства, аритмии, острый инфаркт миокарда, ишемическую болезнь сердца, кардиомиопатию, воспалительные заболевания сердца, сердечную недостаточность, ишемический инсульт, тромбоэмболию.

Анализ рисков сердечно-сосудистых осложнений, проведённый в сроки от 30 дней до 1 года после выздоровления от COVID-19, привёл к двум ключевым выводам: (1) риски существуют у всех инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2, включая тех, кто не был госпитализирован во время острой фазы заболевания (большинство больных COVID-19); (2) риски постепенно увеличиваются по всему спектру тяжести острой фазы COVID-19 (у негоспитализированных, госпитализированных и тех, кто поступил в отделение интенсивной терапии). Это означает, что такие осложнения могут развиваться даже у людей с низким сердечно-сосудистым риском.

Результаты свидетельствуют о значительном риске развития сердечно-сосудистого заболевания в течение года у тех, кто пережил острую фазу COVID-19, причём повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений после острого COVID-19 является следствием самого COVID-19. Наблюдение

и уход за людьми, пережившими острый COVID-19, должны включать в себя внимание к сердечно-сосудистой системе, так как риск возникновения сердечно-сосудистого заболевания выходит далеко за рамки острой фазы COVID-19. Из-за хронического характера этих состояний они отразятся на качестве и продолжительности жизни [19].

Связь между COVID-19 и развитием сердечно-сосудистых заболеваний в пост-COVID фазе основана на ряде предполагаемых механизмов, таких как гибель кардиомиоцитов вследствие прямой вирусной инвазии; инфекция эндотелиальных клеток и эндотелиит; изменение транскрипции в клетках тканей сердца; комплемент-опосредованная коагулопатия; тромботическая микрососудистая ангиопатия; нарушение регуляции экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; повреждение тканей сердца вследствие цитокинового шторма; активация сигнального пути TGF- β -SMAD, вызывающая фиброз и рубцевание сердечной ткани, а также любые их комбинации [20, 21]. Персистирующий гиперактивированный иммунный ответ, аутоиммунные реакции, интеграция генома SARS-CoV-2 в ДНК инфицированных клеток человека и экспрессия в виде химерных транскриптов, персистенция вируса в иммунопrivилегированных участках организма также приводятся в качестве предполагаемых объяснений внелёгочных (включая сердечно-сосудистые) последствий COVID-19 [19]. Повреждение миокарда может быть вызвано гипоксией. И хотя сопутствующие заболевания (метаболический синдром, гипертония и другие сердечно-сосудистые патологии) могут усиливать эти эффекты, они не являются обязательным условием поражения сердечно-сосудистой системы [22].

У некоторых пациентов на КТ-ангиографии зарегистрирована острая лёгочная эмболия через 3–4 недели после острого COVID-19. Это состояние необходимо контролировать даже у пациентов с лёгким течением острого COVID-19. Англо-китайская группа исследователей различает пост-COVID синдром и «длинный COVID» по срокам (5–12 недель и 13–52 недели от начала инфекции соответственно) и отмечает, что частота сердечно-сосудистых осложнений (предсердная аритмия, тромбоэмболия лёгочной артерии, венозный тромбоз) у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе повышается в период пост-COVID синдрома и снижается при переходе к «длинному COVID» [23].

При аутопсии ПНК SARS-CoV-2 обнаружена в миокарде 25–50% пациентов с COVID-19, причём не в кардиомиоцитах, а в основном в перичитах и субэндотелии. Аутопсия не выявила диффузного лимфоцитарного миокардита или сливного некроза миоцитов, обычно наблюдаемых при других формах вирусного миокардита. COVID-19-ассоциированное поражение миокарда чаще характеризуется повышенной инфильтрацией макрофагов/моноцитов CD68+, эндотелиитом, микрососудистой дисфункцией и некрозом отдельных клеток [22]. Воспаление миокарда,

продолжающееся после выздоровления от острого COVID-19, описано даже у пациентов с лёгкими симптомами, а также у бессимптомных пациентов [24]. Миокардит, выявленный после острого COVID-19, может быть вызван SARS-CoV-2 или стерильным повреждением сердца. Реактивация персистирующих васкулотропных патогенов может обуславливать развитие миокардита у некоторых пациентов с диагнозом «пост-COVID синдром» (PACS) [3].

Комиссия Американского колледжа кардиологов (The American College of Cardiology, ACC) различает PACS-CC3 и PACS-CCC (PACS-сердечно-сосудистый синдром). PACS-CC3 проявляются через ≥ 4 недели после заражения SARS-CoV-2, хотя сроки варьируют в зависимости от тяжести COVID-19 в острой фазе. PACS-CC3 включает в себя миокардит и другие формы поражения миокарда, перикардит, новую или прогрессирующую ишемию миокарда вследствие обструкции коронарных артерий, микроваскулярную дисфункцию, неишемическую кардиомиопатию с вовлечением левого и/или правого желудочка, тромбоэмболию и аритмии (фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистола, неустойчивая желудочковая тахикардия) [22]. Выяснить, как начался PACS-CC3 — в острой фазе инфекции, во время выздоровления или как новое состояние после выздоровления, — непросто.

PACS-CCC представляет собой гетерогенное заболевание с широким спектром сердечно-сосудистых симптомов без объективных признаков сердечно-сосудистого заболевания, выявляемых с помощью стандартных диагностических тестов. Непереносимость физической нагрузки и тахикардия являются наиболее распространёнными симптомами [22]. Дополнительные жалобы — боль в груди и другие виды дискомфорта в груди, одышка с непереносимостью физической нагрузки или без неё, утомляемость; ухудшение памяти, дефицит внимания и «туман в голове»; нарушение сна или невозможность заснуть. PACS-CCC следует подозревать, когда сердечно-сосудистые симптомы сохраняются за пределами периода прогнозируемого выздоровления. С PACS-CCC ассоциированы ортостатическая непереносимость с тахикардией в положении стоя (синдром постуральной ортостатической тахикардии) [25], другие формы тахикардии (неадекватная синусовая тахикардия) [26], одышка [27, 28], боль и другие виды дискомфорта в груди [29]. Некоторые пациенты отмечают неспособность сделать полный вдох или недостаток воздуха при физической нагрузке, что приводит к прекращению повседневных занятий. Одышка часто встречается у пациентов с ишемией миокарда, сердечной недостаточностью и аритмией. Необъяснимая одышка при PACS в отсутствие сердечно-лёгочных нарушений может быть связана с ухудшением состояния сердечно-сосудистой системы. У 59% пациентов была стойкая одышка через 3 месяца после их выздоровления от COVID-19 [27]. У 88% пациентов с PACS и необъяснимой одышкой вентиляционные нарушения обнаружены при кардиопульмональном нагрузочном тесте [28].

Утомляемость и непереносимость физической нагрузки у выживших после COVID-19 могут быть вызваны внезапным снижением физической активности и длительным постельным режимом [30]. Могут возникнуть снижение объёма плазмы, вторичная сердечная атрофия и гиповолемия со сдвигом кривой давление–объём левого желудочка. Это приводит к снижению ударного объёма при любой степени ортостатического стресса и компенсаторной тахикардии [31]. В исследовании пациентов, которые в острой фазе COVID-19 были изолированы дома, утомляемость и одышка отмечены через 6 месяцев у 30 и 15% соответственно [32]. Причинами этого являются гиперadrenergическое состояние, дисрегуляция объёма, активация тучных клеток, периферическая вегетативная нейропатия и/или вегетативная дисфункция [33]. Независимо от провоцирующей причины, после развития симптомов существует вероятность быстрой декомпенсации, что приводит к дальнейшей гиподинамии и усилению дезадаптации сердечно-сосудистой системы. Это считается одним из ключевых механизмов, лежащих в основе синдрома постуральной ортостатической тахикардии [22]. Важно отметить, что хотя лечебная физкультура необходима для выздоровления, стандартные вертикальные упражнения (например, ходьба, бег трусцой) могут ухудшить состояние пациентов с PACS-CCC, отдаляя выздоровление, так как вертикальное положение усугубляет дезадаптацию, в том числе снижение объёма крови, снижение венозного возврата и сердечную атрофию [30].

Боль в груди и другие виды дискомфорта в груди при PACS-CCC в отсутствие сердечно-сосудистого заболевания могут быть обусловлены повреждением сосудистого эндотелия в результате прямого инфицирования SARS-CoV-2 или чрезмерного иммунного ответа. Эндотелиальная дисфункция, возникающая в результате острой инфекции или продолжающегося воспаления, увеличивает риск коронарного вазоспазма. Инвазивное тестирование коронарной вазомоторной активности у 82% пациентов с PACS-стенокардией выявило аномальные эндотелиально-независимые реакции на ацетилхолин [29].

Ретроспективный анализ симптомов, клинических данных и результатов анализов у взрослых пациентов (госпитализированы в острой фазе COVID-19 23%, средний возраст 46 лет, 81% женщин), обратившихся с сердечно-сосудистыми симптомами в пост-COVID кардиологическую клинику в среднем через 99 дней после диагноза COVID-19, установил, что наиболее частыми симптомами PACS были боль в груди (66%), сердцебиение (59%) и одышка при физической нагрузке (56%). У пациентов с этими симптомами (75,5%) обнаружены повышение артериального давления, синусовая тахикардия, снижение глобальной продольной деформации, увеличение индексированного конечно-диастолического объёма левого желудочка по эхокардиограмме и/или результаты магнитно-резонансной томографии сердца, соответствующие активному или застояющему миокардиту. Приём препаратов, снижающих

частоту сердечных сокращений, уменьшает выраженность таких симптомов, как учащённое сердцебиение, одышка и боль в груди. Как правило, это не снижает частоту сердечных сокращений до исходного уровня, скорее, сводит к минимуму её широкие колебания [34]. Авторы отметили, что женщины обычно имеют более низкие показатели тяжёлой острой инфекции по сравнению с мужчинами, но более высокие показатели пост-COVID симптомов. Для женщин характерны более высокие уровни растворимого ангиотензинпревращающего фермента 2, который, предположительно, защищает от острой инфекции. Остаётся неясным, участвует ли этот механизм в патогенезе PACS. Несмотря на то, что у части пациентов со временем выраженность симптомов уменьшилась на фоне лечения, долгосрочные последствия этих процессов при лечении и без него остаются неизвестными.

Предложено множество механизмов развития PACS-ССС, включая некроз кардиомиоцитов [34], воспаление [35], иммунную активацию [35, 36], вирусную персистенцию [37], активацию латентных вирусов [38], эндотелиальную дисфункцию [39], нарушение метаболизма при физической нагрузке [40] и глубокое ухудшение состояния сердца после вирусной инфекции [30, 41]. Важно отметить, что любая их комбинация или все могут проявляться у одного пациента.

Обследование пациентов с сердечно-сосудистыми симптомами включает основные лабораторные исследования (общий анализ крови, базовую метаболическую панель, кардиотропонин, С-реактивный белок); электрокардиограмму; эхокардиограмму; амбулаторный мониторинг ритма; КТ органов грудной клетки; лёгочные функциональные тесты. Консультация кардиолога рекомендуется тем, у кого имеются аномальные результаты сердечных тестов; известное сердечно-сосудистое заболевание с новыми или усиливающимися симптомами (например, усиление одышки у пациента с известной сердечной недостаточностью); сердечные осложнения в острой фазе COVID-19; стойкие сердечно-лёгочные симптомы. Важно отметить, что не распознанное ранее сердечное заболевание может стать клинически очевидным в условиях острой инфекции. В зависимости от клинической картины может потребоваться дополнительное обследование (например, КТ-ангиография лёгких при подозрении на лёгочную эмболию). Пациентам с персистирующими симптомами, но без PACS-ССС, следует провести дополнительную оценку на предмет PACS-ССС, определяемую наиболее выраженным симптомом (симптомами) [22].

Кардио-PACS имеет общие признаки с сердечно-сосудистыми особенностями миалгического энцефалита / синдрома хронической усталости, такие как боль в груди [22], аномальное артериальное давление и ортостатическая непереносимость [42, 43], васкулит [44], пальпитация [43], артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия с тахикардией [43, 45].

Нейропсихиатрический тип PACS

Во время пост-COVID фазы пациенты подвергаются повышенному риску развития психических расстройств. Нейропсихиатрические осложнения COVID-19 могут сохраняться у части пациентов или рецидивировать позднее (в интервале от 4 недель до 6 месяцев после заражения SARS-CoV-2), что соответствует PACS. Симптомы, связанные с факторами острой фазы COVID-19, со временем ослабевают. Детализация этиологии зависит от оценки всего течения болезни от острого до пост-острого периодов [46].

Поскольку по меньшей мере 30% людей, инфицированных SARS-CoV-2, полностью бессимптомны во время острой фазы инфекции, связь между SARS-CoV-2 и психоневрологическими симптомами может быть нераспознанной, что ведёт к недооценке PACS после бессимптомного или лёгкого течения COVID-19 [47]. И наоборот, острые неврологические события у госпитализированных пациентов с тяжёлой формой COVID-19 задокументированы с общей распространённостью от 14% (наиболее распространённые — токсико-метаболическая энцефалопатия, судороги, инсульт, гипоксическое/ишемическое повреждение) [48] до 33% (наиболее распространённые — утомляемость, миалгия, нарушение вкуса, нарушение обоняния, головная боль) [49]. Метаанализы, посвящённые психиатрическим симптомам у пациентов с COVID-19, сообщают о распространённости, достигающей 42–45% для депрессии и 37–47% для тревожности [50, 51]. Оба показателя превышают показатели без инфекции (24% для депрессии, 26% для тревожности). У больных COVID-19 частота ишемического инсульта, геморрагического инсульта, синдрома Гийена–Барре, невропатии, миопатии или нервно-мышечных нарушений, тревожности, расстройств настроения, психотических расстройств, бессонницы и расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, превышает показатели пациентов с другими респираторными инфекциями. У пожилых людей когнитивные проблемы могут перерасти в деменцию [52]. Анамнестические нервно-психические заболевания также связаны с более высокими показателями госпитализации, госпитализации в отделение интенсивной терапии и смертности от COVID-19 [53, 54].

Пост-COVID нейропсихиатрические симптомы зарегистрированы у 91% болевших COVID-19 через 6 месяцев после госпитализации [55] и у 25% лиц, перенёсших COVID-19 без госпитализации [56]. Частота осложнений варьирует в широком диапазоне. К наиболее часто описываемым пост-COVID психоневрологическим явлениям, возникающим в период от 4 недель до 6 месяцев после заражения, относятся когнитивные нарушения (4–47%), тревожность (7–46%), посттравматическое стрессовое расстройство (6–43%), слабость (5–32%), нарушения сна (3–27%), депрессия (3–20%), головная боль (5–12%): в общей сложности эти симптомы выявлены у 56% пациентов, выздоровевших после COVID-19. Авторы сообщения

предположили, что перечисленные расстройства могут быть вызваны непосредственно вирусной инфекцией центральной нервной системы, нейровоспалением, а также нарушением гематоэнцефалического барьера и/или баланса гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Исследования с более узкими временными рамками (<3 месяцев), как правило, свидетельствуют о более высоких показателях тревожности, депрессии и пост-травматического стрессового расстройства по сравнению с состоянием через 3–6 месяцев после заражения [57], что указывает на необходимость более продолжительного динамического наблюдения.

Чтобы оценить риски возникновения психических расстройств у людей, переживших острую фазу COVID-19, Y. Xie и колл. [58] провели комплексную оценку их психического здоровья в течение года после выздоровления от COVID-19 по сравнению с контрольной группой людей, не болевших COVID-19, которые испытали воздействие тех же связанных с пандемией экономических, социальных, экологических стрессоров, а также с исторической контрольной группой, которая представляла собой базовый уровень для людей, не затронутых пандемией. Повышенный риск психических расстройств, включая тревожные, депрессивные, стрессовые, расстройства адаптации, расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, снижение нейрокогнитивных функций и нарушения сна, наблюдается уже через 30 дней после положительного результата теста на инфекцию SARS-CoV-2. Риски были самыми высокими у госпитализированных в острой фазе COVID-19, но заметными и среди тех, кто не был госпитализирован. Частота психических расстройств была неизменно выше в группе госпитализированных с COVID-19 по сравнению с теми, кто был госпитализирован по любой другой причине. Несмотря на то, что бремя психических расстройств среди населения в целом увеличилось во время пандемии COVID-19 [59], пациенты с COVID-19 подвержены более высокому риску возникновения психических расстройств, чем их сверстники, не болевшие COVID-19; повышенный риск также был очевиден при сравнении с исторической контрольной группой [58].

Остаётся неясным, как долго сохраняется повышенный риск неврологических и психических осложнений в последующие недели и месяцы после COVID-19, одинаково ли они влияют на детей и взрослых, различаются ли варианты SARS-CoV-2 по своим профилям риска. M. Taquet и соавт. [60] искали ответы на эти вопросы в электронных медицинских картах 1 487 712 пациентов с диагнозом COVID-19 в ходе ретроспективных когортных исследований. Авторы оценили двухлетний риск 14 неврологических и психиатрических диагнозов в трёх возрастных группах (дети младше 18 лет, взрослые в возрасте 18–64 лет и ≥65 лет), а также если и когда эти риски вернулись к исходному уровню, и обнаружили существенные различия в траекториях этих рисков в течение первых 2 лет после постановки диагноза. Так, если в течение 2 месяцев после

постановки диагноза COVID-19 не было диагностировано тревожное расстройство, то с этого момента пациент может быть уверен, что его риск не выше, чем после любой другой респираторной инфекции. Если у пациента развился ишемический инсульт в течение 2 месяцев после постановки диагноза COVID-19, вероятно, COVID-19 прямо или косвенно способствовал его возникновению, но после 2 месяцев следует рассматривать другие причины. Увеличение числа новых случаев COVID-19, вероятно, приведёт к увеличению числа случаев аффективных и тревожных расстройств, но это будет недолгим. Напротив, отсутствие горизонтов риска в течение первых 2 лет после постановки диагноза COVID-19 для некоторых психоневрологических диагнозов (например, психотических расстройств, эпилепсии или судорог, когнитивного дефицита и деменции) не отменяет сохранения бдительности пациентов и врачей в отношении отсроченных последствий. Новые случаи, вероятно, будут возникать в течение значительного времени после того, как пандемия прекратится.

Ещё одним важным аспектом полученных результатов является доля людей, которым был поставлен неврологический или психиатрический диагноз и которые впоследствии умерли. Сравнение проводили в двух когортах. Первая состояла из пациентов с диагнозом COVID-19 (МКБ-10 U07.1). В сопоставимую когорту включили пациентов, у которых была диагностирована другая респираторная инфекция. В когорты вошли пациенты всех возрастов. Смертность от всех причин была значительной среди пожилых людей, у которых диагностированы неврологические или психиатрические осложнения как после постановки диагноза COVID-19, так и после другой респираторной инфекции, особенно у пациентов с эпилепсией или судорогами, деменцией, когнитивным дефицитом и психотическим расстройством. Тот факт, что в обеих когортах умерло одинаковое число пациентов, означает, что высокая смертность отражает общее плохое состояние физического здоровья и не связана с инфекцией именно SARS-CoV-2. Неврологические и психиатрические исходы после COVID-19 следовали разным траекториям риска: риск когнитивного дефицита, деменции, психотического расстройства и эпилепсии или судорог оставался повышенным через 2 года после постановки диагноза COVID-19, в то время как риски других диагнозов (особенно расстройств настроения и тревожных расстройств) не были повышены в течение двухлетнего наблюдения. Сопоставимые риски, наблюдаемые после появления варианта Omicron, указывают на то, что неврологическое и психиатрическое бремя COVID-19 может продолжаться даже с вариантами, которые вызывают менее тяжёлое заболевание.

Дети не подвержены повышенному риску аффективных или тревожных расстройств, но имеют тот же риск, что и взрослые, в отношении некоторых других диагнозов. Когнитивный дефицит у детей имел траекторию временного, а не постоянного риска, как у пожилых людей. В сравнении со взрослыми и пожилыми людьми у детей

был особенно повышен риск эпилепсии или судорог, энцефалита и поражения нервов, что приводило к значительно более высокой кумулятивной заболеваемости в течение 2 лет (хотя и с небольшими абсолютными рисками) в этой возрастной группе. Некоторые из них, вероятно, будут иметь пагубные последствия для здоровья, физического и образовательного развития детей. Разница в профилях и траекториях рисков указывает на то, что патогенез последствий COVID-19 у детей отличается от такового у взрослых. Неврологические последствия COVID-19 у детей могут быть вызваны постинфекционным иммуноопосредованным механизмом, таким как острый диссеминированный энцефаломиелит [61]. Это согласуется с повышенным риском энцефалита и более высокой частотой пост-COVID эпилепсии или судорог у детей. Сохраняющийся повышенный риск когнитивного дефицита и деменции, психотических расстройств и эпилепсии или судорог через 2 года после заражения SARS-CoV-2 предполагает, что любой механизм должен быть постоянно активным после острой инфекции: например, эндотелиопатия может привести к повреждению или хрупкости церебральной сосудистой сети с риском тромботических событий или транссудации [62]. Примечательно, что аффективные и тревожные расстройства следовали иной схеме, чем большинство других расстройств: их повышенный риск снижался в течение 2 месяцев, кумулятивная заболеваемость за 2 года не увеличивалась, и дети не подвергались большому риску после COVID-19, чем после других респираторных инфекций. Возможное объяснение заключается в том, что COVID-19 провоцирует расстройства настроения и тревожность у людей посредством кратковременного патогенетического механизма, связанного со стрессом, к которому дети менее восприимчивы [60].

Общая умственная замедленность или затуманенность сознания («мозговой туман») при пост-COVID синдроме наблюдался у 81% пациентов специализированной пост-COVID клиники [63]. Этот симптом отмечен на [18F]FDG-позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ/МРТ) как гипометаболическое состояние в поясной коре [64]. Такие симптомы могут характеризовать как острую фазу, так и период выздоровления, во время которых пациенты сообщают о неопределённом чувстве недомогания или неполном восстановлении прежнего благополучия в физической, профессиональной или социальной сферах [65].

A. Lauria и соавт. [66] изучали когнитивное состояние пожилых людей после COVID-19 с помощью ряда нейропсихологических тестов. Опрошенные в среднем через 3 месяца после появления первых симптомов COVID-19 участники исследования сообщили о постоянной сонливости (33%), слабой концентрации внимания (30%) и ухудшении памяти (30%). При тестировании с использованием батареи нейропсихологических тестов не смогли выполнить задания «Выбор маршрута/соединение точек», «Повторение цифр в обратном порядке» и «Батарея лобной дисфункции» 33, 23 и 20% участников соответственно,

что свидетельствует о нарушении зрительно-перцептивных навыков, избирательного и разделённого внимания, рабочей памяти, кратковременной вербальной памяти и исполнительных функций. Эти данные дополняют доказательства дефицита внимания, зрительного восприятия, называния и беглости речи [67]. Важный вывод из исследования заключается в том, что примерно у 1/3 участников, обследованных с помощью нейропсихологических тестов, получена по меньшей мере одна явно патологическая оценка в сочетании по меньшей мере с одним пограничным патологическим тестом. Эта оценка в сочетании с величиной индекса по малой шкале психического состояния «Mini Mental State Exam» (в среднем 23 балла, что выше порогового значения этого индекса) характеризует лёгкие когнитивные нарушения после COVID-19. Такое значение не отличается от полученного в других исследованиях на основе телефонных интервью [68]. Исследование A. Lauria и соавт. [66] имеет методологические ограничения: это моноцентровое исследование без контрольной группы и динамического наблюдения. Использование только нейропсихологических тестов без преморбидной оценки могло привести к неточной оценке проблемы, потому что неизвестная доля участников могла показать патологические результаты тестов ещё до COVID-19.

Факторы риска нейропсихиатрического PACS. Лица с неврологическим или психиатрическим анамнезом, выжившие после COVID-19, подвержены повышенному риску обострения или рецидива заболевания [48]. Хотя данные противоречивы, в целом более тяжёлое течение COVID-19 (госпитализация, помещение в отделение интенсивной терапии и/или инвазивная искусственная вентиляция лёгких) является фактором риска PACS [69, 70]. Вероятность развития психоневрологического расстройства в течение 6 месяцев после появления первых симптомов (например, инсульт, деменция, бессонница, тревожные и аффективные расстройства) у выживших в отделении интенсивной терапии на 56% выше, чем у выживших без интенсивной терапии [70]. Следует отметить, что факторы риска психоневрологических расстройств, которые возникают в острой фазе COVID-19 (пожилой возраст, мужской пол, европеоидная раса, тяжёлое течение COVID-19) [71], отличаются от факторов риска пост-COVID психоневрологических осложнений (средний возраст, женский пол, принадлежность к расовым и этническим меньшинствам) [72]. Общим фактором риска является наличие сопутствующих заболеваний, в том числе аутоиммунных, неврологических и психических [46].

У многих пациентов с диагнозом PACS наблюдается спектр хронических симптомов, соответствующих диагностическим критериям миалгического энцефалита / синдрома хронической усталости, включая вегетососудистую дистонию, диффузную боль, проблемы с концентрацией внимания и сном, гриппоподобные симптомы и тошноту. Дисфункция передачи импульсов в стволе мозга может быть движущей силой симптомов PACS, которые пересекаются с симптомами миалгического энцефалита /

синдрома хронической усталости. Аутопсийные исследования показали инвазию SARS-CoV-2 в головной мозг преимущественно через обонятельную область слизистой оболочки носа и нервные структуры обонятельного тракта с последующим переходом в ряде случаев на другие области головного мозга, включая ствол [73], а также инфильтрацию ствола головного мозга цитотоксическими Т-лимфоцитами [74]. Инфекция или воспаление ствола мозга у выживших после COVID-19 сохраняются, вызывая симптомы PACS. На сигналинг в стволе мозга также сильно влияют инфекции и воспалительные процессы вне самого мозга. Любое повреждение, способное стимулировать непрерывную секрецию провоспалительных цитокинов в участке тела, иннервируемом блуждающим нервом, может инициировать активность условных патогенов, иммунных клеток, дисфункцию микробиома/вируса или способствовать персистенции SARS-CoV-2 и хроническому повреждению тканей [3].

Факторы окружающей среды, включая социальные детерминанты здоровья и стрессоустойчивости, вероятно, также участвуют в формировании PACS. Например, стрессоры, связанные с пандемией, влияют на когнитивные функции, тревожность, депрессию, утомляемость, сон и могут играть более значимую роль в возникновении этих симптомов, чем сама инфекция SARS-CoV-2 [75].

Механизмы нейропсихического повреждения. Механизмы нервно-психических осложнений при «длинном COVID» многофакторны, включают в том числе длительное повреждение тканей из-за прямого вирусного поражения центральной нервной системы, а также вторичные эффекты SARS-CoV-2, в частности гипоксемию, микроваскулит, гипервоспаление и гиперкоагуляцию. Это проявляется повреждением эндотелия, микрокровоизлияниями, нарушением базальной пластинки капилляров и экстравазацией фибриногена в паренхиму головного мозга [76]. Неразрешившееся системное воспаление и оксидативный стресс на системном уровне приводят к дисфункции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, системы коагуляции, иммунитета, пула нейротрансмиттеров, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, а также психосоциальному стрессу в ответ на пандемию COVID-19 [77].

Утомляемость представляет собой мультисистемную патологию, связанную с неврологическими изменениями, вызывающими ощущение слабости, при этом и физические, и когнитивные действия требуют больших усилий. Такие эффекты могут быть результатом изменений на многих уровнях нервной системы. С помощью серии поведенческих и нейрофизиологических тестов, оценивающих центральную, периферическую и вегетативную нервную систему, замечены различия в специфических нервных цепях: первичная моторная кора (M1), одна из наиболее важных областей для произвольных движений и приведения мышц в действие, менее возбудима у людей с утомляемостью после легкой формы COVID-19 по сравнению с сопоставимой группой участников исследования

без утомляемости. Кроме того, у людей с пост-COVID утомляемостью наблюдаются более высокая частота сердечных сокращений и сниженная вариабельность частоты сердечных сокращений (оба феномена ассоциированы с вегетосудистой дистонией), а также миопатические изменения в скелетных мышцах (сниженная способность мышц генерировать силу по сравнению с контролем). Эти аномалии в объективных тестах указывают пути терапевтического вмешательства и могут использоваться как быстрые и надёжные биомаркеры прогрессирования утомляемости с течением времени [78].

Уровни нейродегенеративных маркеров, таких как плазменные белки GFAP (glial fibrillary acidic protein), NFL (neurofilament light chain), UCHL1 (ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1), указывающих на повреждение нейронов, аксонов и глии, резко повышаются у госпитализированных пациентов с COVID-19 без нейродегенеративных заболеваний в анамнезе, особенно при острых неврологических симптомах, до уровней, наблюдаемых у пациентов с болезнью Альцгеймера, что свидетельствует о глубоком повреждении мозга [56]. Гиперактивация каскадов воспаления/коагуляции, включая амилоидную форму фибрина, связана с системными воспалительными состояниями, вызванными инфекцией. Кровеносные сосуды твёрдой мозговой оболочки не имеют гематоэнцефалического барьера, поэтому фибриноген и фибрин могут проникать в твёрдую мозговую оболочку и влиять на её функцию. Фибриноген специфически индуцирует устойчивый глиальный ответ в периваскулярных пространствах. В плазме пациентов с COVID-19 и пациентов с неврологическим типом PACS идентифицированы устойчивые к фибринолизу амилоидные микротромбы, что говорит о том, что неврологический PACS может быть результатом гиперактивации каскадов воспаления/коагуляции [79].

У пациентов с PACS-ассоциированными неврологическими симптомами обнаружены повышенные уровни белков грелина и аденозиндезаминазы, связанных с негативной регуляцией циркадного цикла сна/бодрствования. Интересно, что снижение уровня кортизола и увеличение циркадного индекса дополнительно усиливаются у пациентов с более чем тремя PACS-ассоциированными симптомами [80].

Симптомы неврологического PACS могут отражать повреждение головного мозга, полученное во время острого COVID-19. В частности, через 3 месяца после выздоровления от COVID-19 у 55% пациентов выявлены диффузия белого вещества и двустороннее увеличение объёма серого вещества в обонятельной коре, гиппокампе, островках Рейля, левой покрышке Роландо, левой извилине Гешля и правой поясной извилине. Объём серого вещества и диффузия белого вещества в этих областях коррелируют с потерей памяти, а объём серого вещества в правой поясной извилине и левом гиппокампе — с потерей обоняния [81]. Другой механизм заключается в прогрессирующей нейродегенерации, вызванной пост-COVID гипоксией,

воспалением и нарушением гематоэнцефалического барьера, подобно тому, что описано при черепно-мозговой травме. Нейровоспаление может дополнительно способствовать образованию амилоидных бляшек и нейрофибрилярных клубков. Нейродегенеративные заболевания могут возникать или ускоренно прогрессировать после инфекции SARS-CoV-2 [82].

Косвенные доказательства связывают неврологический PACS с возникновением полинейропатии, поражающей тонкие волокна аксонов, выполняющие сенсорно-вегетативную функцию. Невропатия тонких волокон у пациентов с «длинным COVID» преимущественно поражает немиелинизированные и/или слабо миелинизированные сенсорные и вегетативные волокна, хотя у пациентов с тяжёлой или далеко зашедшей полинейропатией развивается поражение крупных и мелких волокон [83]. Нейропатия критического состояния, которая развивается у 10% интубированных пациентов с COVID-19, связана с различными длительными повреждениями, включая сильное воспаление и компрессию нервов [84]. Это подтверждает детальное исследование A.L. Oaklander и соавт. [83], в котором проанализированы поперечные и продольные данные о пациентах с «длинным COVID» без предшествующей истории нейропатии (средний возраст 43 года), фиксируя стандартизированные симптомы, результаты объективных нейродиагностических тестов и исходы. Ни у одного из них не было полного разрешения в течение 1,4 года наблюдения. Наиболее часто встречалась длительная инвалидизирующая невропатия тонких волокон после лёгкой формы SARS-CoV-2, которая началась в течение 1 месяца от начала COVID-19. Интерпретация сложна, поскольку ранние подъёмы уровней биомаркеров могут быть неспецифически связаны с острым COVID-19, а много месяцев спустя воспаление и маркеры могут исчезнуть, оставив резидуальную аксонопатию в качестве непосредственной причины сохраняющихся симптомов. Регенерация может занять до 2 лет или быть неполной. Результаты иммунотерапии (кортикостероиды и/или внутривенные иммуноглобулины) и другие данные свидетельствуют о том, что иммунная дисрегуляция, вызванная инфекцией, является распространённым механизмом развития полинейропатии [83].

Обсуждаются также аутоиммунные механизмы развития психоневрологического PACS. После заражения SARS-CoV-2 у некоторых пациентов развиваются острый диссеминированный энцефаломиелит, острый некротизирующий энцефаломиелит, синдром Гийена–Барре или поперечный миелит, которые, как считается, вызваны молекулярной мимикрией [80]. Специфичный аутоиммунный ответ центральной нервной системы после инфекции SARS-CoV-2 подтверждает эту гипотезу [85]. Примечательно, что неврологический PACS имеет некоторое сходство с синдромом хронической усталости, при котором обнаруживаются аутоантитела против нейротрансмиттеров, изменение профилей цитокинов и снижение цитотоксичности

естественных клеток-киллеров. Среди выздоровевших от COVID-19, которые не были госпитализированы, через 3–9 месяцев после инфицирования SARS-CoV-2 увеличилось число лиц с диагнозом синдрома хронической усталости [86].

И аутоиммунитет, и персистенция вируса могут способствовать хроническому воспалению у пациентов с PACS [87]. Сложные взаимодействия между ранее существовавшим психическим заболеванием, психотропными препаратами, стрессом и воздействием инфекции SARS-CoV-2 на воспаление и функцию нейронов требуют дальнейшего изучения. Например, лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, в частности флуоксетином или флувоксамином, эффективно снижает потребность в интубации и смертность от COVID-19, предположительно благодаря функциональному ингибированию кислой сфингомиелиназы, уменьшению воспаления и снижению агрегации тромбоцитов [88].

Психоневрологические дисфункции при пост-COVID состояниях и миалгическом энцефалите/синдроме хронической усталости. Различные симптомы «длинного COVID» (необъяснимая патологическая усталость/непереносимость физической нагрузки, нарушения вегетативной нервной системы и чувствительности) совпадают с симптомами полинейропатии тонких волокон. Слабость присутствовала у 98% респондентов, постнагрузочное недомогание — у 89%, скелетно-мышечная боль — у 94%, когнитивная дисфункция — у 85% [8]. Наиболее распространённым симптомом, связанным с воспалением, после выздоровления от COVID-19 оказалась утомляемость (47%). Во время острой фазы инфекции госпитализация пациентов с утомляемостью была более длительной, хотя связи между тяжестью заболевания и наличием утомляемости не наблюдалось. Однако после поправок на критерии «болезни системной непереносимости физической нагрузки» только у 13% пациентов в этой когорте был диагностирован миалгический энцефалит/синдром хронической усталости, что указывает на совпадение клинических симптомов пост-COVID синдрома и миалгического энцефалита/синдрома хронической усталости у некоторых пациентов [89, 90]. Наблюдаемая патофизиология нервной системы после COVID-19 указывает на потенциальную предрасположенность перенёсших COVID-19 к развитию миалгического энцефалита/синдрома хронической усталости.

В продольном исследовании L.A. Jason и соавт. [91] при сравнении симптомов у пациентов с пост-COVID синдромом и пациентов с миалгическим энцефалитом/синдромом хронической усталости выявлены сходные наборы симптомов: проблемы со сном, постнагрузочное недомогание, сухой кашель, заложенность носа, выпадение волос, а также иммунные, нейроэндокринные, болевые, желудочно-кишечные и ортостатические симптомы. Когда группу пост-COVID сравнивали с пациентами с миалгическим энцефалитом/синдромом хронической усталости в течение первых нескольких недель болезни,

их симптоматика имела несколько различающиеся паттерны с сопоставимым количеством симптомов. Многие симптомы в иммунной и ортостатической областях были более выражены у пост-COVID пациентов, а группа миалгического энцефалита/синдрома хронической усталости имела значительно худшие показатели по большинству нейрокогнитивных симптомов. Именно в этой категории симптомов с течением времени (в среднем за 22 недели) произошло наибольшее ухудшение симптомов у пациентов с «длинным COVID».

Общий синдром для «длинного COVID» и миалгического энцефалита/синдрома хронической усталости, проявляющийся чувством крайней усталости, невосстанавливающим/неосвежающим сном, неспецифической миалгией и головной болью, а также проблемами с мышлением/запоминанием, описываемыми как «мозговой туман», может быть результатом повышенного сопротивления оттоку спинномозговой жидкости через решётчатую пластинку и застоя в глимфатической (глиально-лимфатической) системе с последующим накоплением токсических веществ в центральной нервной системе. Если эта гипотеза подтвердится, глимфатическая система может стать мишенью в борьбе с синдромом усталости после COVID-19 [92]. Стратегии, восстанавливающие клиренс за счёт улучшения глимфатического транспорта, могут иметь большие перспективы в лечении симптомов утомляемости и мозгового тумана у выздоровевших после COVID-19. Например, продемонстрировано благотворное влияние полиненасыщенных жирных кислот омега-3 на функционирование нейронов, в частности, как они снижают продукцию и агрегацию β -амилоида в головном мозге и способствуют интерстициальному клиренсу β -амилоида через глимфатическую систему [93].

SARS-CoV-2 или реактивированные патогены могут индуцировать патологическую активность иммунных клеток или глии. В тех случаях, когда постоянные резервуары SARS-CoV-2 или активность других патогенов способствуют возникновению PACS, можно ожидать, что такие патогены будут сохраняться в виде «инфекции с низкой биомассой», при которой инфицировано относительно небольшое количество клеток-хозяев, особенно в центральной нервной системе. Тем не менее инфекция с низкой микробной биомассой может вызывать серьёзные воспалительные симптомы, активируя иммунные и метаболические сигнальные каскады. Тучные и глиальные клетки способны усиливать иммунные сигнальные каскады в ответ на инфекцию с низкой микробной биомассой. Активированные тучные клетки дегранулируют и высвобождают множество воспалительных и липидных медиаторов, пытаясь контролировать вирус. Однако если инфекцию невозможно полностью сдержать, те же тучные клетки могут вызвать патологический иммунный ответ. В центральной нервной системе тучные клетки действуют в тесном сотрудничестве с микроглией — резидентными клетками врождённого иммунитета макрофагального

происхождения. Когда глиальные клетки обнаруживают инфекцию или медиаторы воспаления, они активируются и высвобождают свои собственные нейровоспалительные медиаторы. После активации они сохраняют праймированное функциональное состояние, что вызывает стойкий ответ на последующие вызовы. Стерильное повреждение тканей также приводит к повышению активности тучных клеток. Таким образом, пациент с PACS и множественными текущими воспалительными процессами будет страдать от иммунопатологии, связанной с тучными клетками и глией. Это состояние является важной частью таких симптомов, как сенсорная чувствительность у людей, которые перенесли острое нейровоспалительное событие, и носителей персистирующих или латентных нейротропных патогенов [3].

С помощью [18F]DPA714 ПЭТ/МРТ показано глубокое распространённое нейровоспаление (увеличение связывания радиомеченного фтора-18 по всему серому веществу мозга в среднем вдвое) у пациентов с пост-COVID синдромом и серьёзными неврологическими (когнитивными и функциональными) нарушениями. Эти данные согласуются с результатами посмертных гистопатологических исследований, которые показали обширные воспалительные реакции в головном мозге пациентов с острым COVID-19. Активация микроглии является наиболее распространённой патологией в мозге с самыми высокими уровнями активации в обонятельных луковицах, продолговатом мозге, стволе мозга и мозжечке. В отличие от посмертных исследований пациентов с острым COVID-19, ПЭТ-исследование *in vivo* показывает, что процесс нейровоспаления при «длинном COVID» может быть более распространённым. D. Visser и колл. [2] обнаружили у пациентов связывание [18F]DPA714 в таламусе, который является важным регулятором усталости и когнитивных функций. «Степень нейровоспаления у пациентов с длинным COVID впечатляет», — пишут авторы.

В исследовании G. Douaud и соавт. [94] описано снижение когнитивных функций у пациентов с «длинным COVID», связанное с истончением коры и потерей объёма серого вещества. У этих пациентов также обнаружены распространённое нейровоспаление по всему мозгу и значительные функциональные нарушения при минимальных отклонениях на магнитно-резонансной томографии. Прижизненная количественная [18F]DPA-714 ПЭТ позволила получить пространственную информацию о нейровоспалении после COVID-19 и показала, что оно ассоциировано с персистирующими неврологическими симптомами [2]. Хотя точная связь между нейровоспалением, функциональными нарушениями и долгосрочными структурными изменениями головного мозга ещё не установлена, вопрос о том, будет ли полезным лечение противовоспалительными препаратами, заслуживает клинического исследования, особенно с учётом того, что вакцинация до заражения обеспечивает лишь частичную защиту в пост-острой фазе заболевания [95].

Нефрологический тип PACS

Исследователи, изучающие нефрологический тип PACS, приходят к выводу, что у пациентов без хронических болезней почек в анамнезе во время острой фазы COVID-19 он обусловлен повреждением почечных тканей, включая паренхиму, протоки и сосуды [96–98]. По данным системы здравоохранения Нью-Йорка, острое повреждение почек развилось у 46% пациентов, госпитализированных с COVID-19; 35% пациентов с COVID-19-ассоциированным острым повреждением почек не восстановили исходной функции почек на момент выписки. Сохранение дисфункции почек у выживших после COVID-19-ассоциированного острого повреждения почек, по-видимому, связано с обширным острым повреждением канальцев, микротромбозом и протеинурией [99]. Такие же данные получены в Китае: нарушение функции почек наблюдалось у 35% пациентов через 6 месяцев после госпитализации по поводу COVID-19 [100]. Острый канальцевый некроз является основным признаком, обнаруженным при биопсии и аутопсии почек, который способствует переходу COVID-19-ассоциированного острого повреждения почек в хроническую болезнь почек [101].

Когорта из 89 216 пациентов, выживших после COVID-19, и 1 637 467 неинфицированных лиц контрольной группы создана для изучения риска развития острого повреждения почек, снижения расчётной скорости клубочковой фильтрации, развития абсолютной почечной недостаточности и тяжёлого поражения почек через 30 и более дней после выздоровления. Критерием исключения была абсолютная почечная недостаточность до или в течение 30-дневного периода после положительного результата теста на коронавирус SARS-CoV-2. Тяжёлое поражение почек определяли как снижение расчётной скорости клубочковой фильтрации на $\geq 50\%$, абсолютную почечную недостаточность или смертность от всех причин. Через ≥ 30 дней после выздоровления у тех, кто пережил COVID-19, наблюдалась повышенная частота острого повреждения почек, снижения расчётной скорости клубочковой фильтрации, абсолютной почечной недостаточности и тяжёлого поражения почек вплоть до терминальной стадии по сравнению с неинфицированным контролем, которая увеличивалась в зависимости от тяжести острой инфекции (негоспитализированные пациенты → госпитализированные пациенты → пациенты в отделении интенсивной терапии). Несмотря на то, что острое повреждение почек в острой фазе COVID-19 увеличивает риск развития PACS почечного типа, повышенный риск пост-COVID почечной недостаточности очевиден даже у тех, у кого не было острого повреждения почек в острой фазе инфекции, а также у тех, чьё заболевание не требовало госпитализации (эта группа составляет большинство людей, болевших COVID-19). Изучение индивидуальных изменений расчётной скорости клубочковой фильтрации в динамике показало, что у лиц, перенёсших COVID-19, наблюдалась более значительная потеря расчётной скорости клубочковой фильтрации, чем

у неинфицированных лиц из контрольной группы, тем более значительная, чем тяжёлое было течение острой фазы COVID-19. В совокупности эти результаты показывают, что COVID-19 повышает риск поражения почек у выздоровевших. Ведение пациентов с пост-COVID синдромом должно включать в себя в качестве компонента междисциплинарной помощи внимание к состоянию почек [102].

Механизм или механизмы повышенного риска развития острого повреждения почек, абсолютной почечной недостаточности и тяжёлого поражения почек в пост-острой фазе COVID-19 не ясны. Хотя первоначальные наблюдения предполагали, что коронавирус SARS-CoV-2 обладает тропизмом к тканям почек, более поздние данные в основном не подтверждают это. Другие возможные объяснения включают дисрегуляцию иммунного ответа или аутоиммунитет, стойкое воспаление, нарушения эндотелиальной функции и системы коагуляции, нарушения в вегетативной нервной системе. Возможно, эпидемиология пост-COVID почечных осложнений изменится с течением времени по мере развития пандемии, появления новых вариантов вируса, реализации эффекта вакцинации и улучшения стратегий лечения острого COVID-19 [102–104].

Наблюдение в течение 5–6 месяцев позволяет констатировать, что у половины выживших после тяжёлой формы COVID-19 пациентов полностью разрешилось острое повреждение почек, даже в случаях заместительной почечной терапии, но у остальных оно переросло в хроническую болезнь почек, и большинство таких пациентов по-прежнему нуждаются в заместительной почечной терапии. Для всех пациентов, перенёсших COVID-19 в отделении интенсивной терапии, обязателен тщательный амбулаторный мониторинг функции почек [96].

Повреждение эндотелия, вызванное вирусом SARS-CoV-2, инициирует активацию тромбоцитов, взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов и высвобождение в циркуляцию нейтрофильных внеклеточных ловушек (сетей внеклеточной нейтрофильной ДНК), приводящих к быстрой окклюзии, нарушению микроциркуляции и повреждению органов. Возникающее в результате тромбовоспаление вызывает ишемически-реперфузионное повреждение органов-мишеней. При тяжёлом течении COVID-19 развивается липидно-медиаторный шторм с массивным повышением уровней тромбоксана A2 (TxA2, ключевой медиатор тромбоза и повреждения почек ишемией/реперфузией) и простагландина D2 (PGD2, медиатор ишемического повреждения почек), которые способствуют тромбовоспалению и апоптозу клеток почечных канальцев соответственно и тем самым усиливают почечный фиброз. У 15–30% пациентов имеется длительное повреждение почек, что повышает вероятность трансформации острого повреждения почек в хроническую болезнь. Сигнальный путь TxA2/PGD2 представляет собой терапевтическую мишень, потенциально способную смягчить липидно-медиаторный шторм при остром и «длинном COVID» и предотвратить переход острого повреждения

почек в хроническую болезнь почек, например, благодаря использованию раматробана — двойного антагониста сигнального пути TxA₂/PGD₂ [103].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Через 3 года после постановки первого диагноза COVID-19 важные вопросы остаются без ответа. Учитывая большое количество людей, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2 во всём мире, число лиц с синдромом «длинного COVID», нуждающихся в медицинской помощи, вероятно, будет ошеломляющим и создаст значительную нагрузку на и без того перегруженные системы здравоохранения.

«Длинный COVID» всё ещё является новой клинической концепцией, которая не полностью охарактеризована. Существует настоятельная необходимость разработать основной набор исходов для состояния после COVID-19, чтобы гарантировать, что важные результаты измеряются и регистрируются согласованным образом. Чтобы удовлетворить эту потребность, международная междисциплинарная группа экспертов — людей с опытом длительного пост-COVID состояния и лиц, ухаживающих за ними, — предприняла проект «Набор основных исходов состояния после COVID-19» (Post-COVID-19 Condition Core Outcome Set, PC-COS) под эгидой Международного консорциума по тяжёлым острым респираторным и новым инфекционным заболеваниям (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium, ISARIC) и Всемирной организации здравоохранения. Результаты проекта привели к разработке согласованного стандартизированного основного набора исходов для состояния после COVID-19 у взрослых (в возрасте ≥18 лет), предназначенного для использования в клинических исследованиях и практике. В будущем планируется работа по достижению консенсуса относительно инструментов измерения, которые наиболее подходят для каждого исхода из набора PC-COS, что необходимо для обеспечения большей согласованности и сопоставимости результатов исследований. Эта важная цель будет

достигнута по завершении второй фазы проекта, в ходе которой будут продолжать учитывать точки зрения клиницистов, исследователей, пациентов с синдромом «длинного COVID» и лиц, осуществляющих уход за ними.

Существует острая необходимость в исследованиях биологии «длинного COVID», чтобы справиться с этой проблемой общественного здравоохранения. Это повлияет на разработку классификации типов пост-COVID синдрома и отсутствующих в настоящее время проверенных методов лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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 — написание текста статьи; С.В. Макаренко, Д.А. Вологжанин, А.М. Сарана — написание и редактирование текста статьи; Т.А. Камилова — поисково-аналитическая работа, обсуждение и редактирование текста рукописи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (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.

Conflict of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions. S.G. Shcherbak, A.S. Golota — manuscript writing; S.V. Makarenko, D.A. Vologzhanin, A.M. Sarana — revision and the manuscript writing; T.A. Kamilova — search and analytical work, manuscript revision. 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

- Lambert N., Corps S., El-Azab S.A., et al. The other COVID-19 survivors: Timing, duration, and health impact of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection // *J Clin Nurs*. 2022. Vol. 10.1111/jocn.16541. doi: 10.1111/jocn.16541
- Visser D., Golla S.S., Verfaillie S.C., et al. Long COVID is associated with extensive in-vivo neuroinflammation on [18F]DPA-714 PET // *medRxiv*. 2022. Preprint. doi: 10.1101/2022.06.02.22275916
- Proal A.D., Van Elzakker M.B. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): An overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms // *Front Microbiol*. 2021. N 12. P. 698169. doi: 10.3389/fmicb.2021.698169
- Higgins V., Sohaei D., Diamandis E.P., Prassas I. COVID-19: From an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences // *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2021. Vol. 58, N 5. P. 297–310. doi: 10.1080/10408363.2020.1860895
- Finney L.J., Doughty R., Lovage S., et al. Lung function deficits and symptom burden in survivors of COVID-19 requiring mechanical ventilation // *Ann Am Thorac Soc*. 2021. Vol. 18, N 10. P. 1740–1743. doi: 10.1513/AnnalsATS.202102-099RL
- Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B., et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery // *EClinicalMedicine*. 2020. N 25. P. 100463. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100463
- Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A., et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: Results from a prospective UK cohort // *Thorax*. 2021. Vol. 76, N 4. P. 399–401. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086
- Vijayakumar B., Tonkin J., Devaraj A., et al. CT lung abnormalities after COVID-19 at 3 months and 1 year after hospital discharge // *Radiology*. 2022. Vol. 303, N 2. P. 444–454. doi: 10.1148/radiol.2021211746

9. 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
10. Wu X., Liu X., Zhou Y., et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: A prospective study // *Lancet Respir Med*. 2021. Vol. 9, N 7. P. 747–754. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0
11. Van Gassel R.J., Bels J.L., Raafs A., et al. High prevalence of pulmonary sequelae at 3 months after hospital discharge in mechanically ventilated survivors of COVID-19 // *Am J Respir Crit Care Med*. 2021. Vol. 203, N 3. P. 371–374. doi: 10.1164/rccm.202010-3823LE
12. Xu J., Xu X., Jiang L., et al. SARS-CoV-2 induces transcriptional signatures in human lung epithelial cells that promote lung fibrosis // *Respir Res*. 2020. Vol. 21, N 1. P. 182. doi: 10.1186/s12931-020-01445-6
13. Wells A.U., Devaraj A., Desai S.R. Interstitial lung disease after COVID-19 infection: A catalog of uncertainties // *Radiology*. 2021 Apr. Vol. 299, N 1. P. E216–E218. doi: 10.1148/radiol.2021204482
14. Whitaker M., Elliott J., Chadeau-Hyam M., et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection in a random community sample of 508,707 people // *medRxiv*. 2021. Vol. 18, N 9. P. 1–40. doi: 10.1101/2021.06.28.21259452
15. Havervall S., Rosell A., Phillipson M., et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers // *JAMA*. 2021. Vol. 325, N 19. P. 2015–2016. doi: 10.1001/jama.2021.5612
16. Huang L., Yao Q., Gu X., et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study // *Lancet*. 2021. Vol. 398, N 10302. P. 747–758. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4
17. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact // *E Clin Med*. 2021. N 38. P. 101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019
18. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol*. 2020. Vol. 5, N 11. P. 1265–1273. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557
19. Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 // *Nat Med*. 2022. Vol. 28, N 3. P. 583–590. doi: 10.1038/s41591-022-01689-3
20. Chung M.K., Zidar D.A., Bristow M.R., et al. COVID-19 and cardiovascular disease: From bench to bedside // *Circ Res*. 2021. Vol. 128, N 8. P. 1214–1236. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.317997
21. Delorey T.M., Ziegler C.G., Heimberg G., et al. COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets // *Nature*. 2021. Vol. 595, N 7865. P. 107–113. doi: 10.1038/s41586-021-03570-8
22. Gluckman T.J., Bhawe N.M., Allen L.A., et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and other myocardial involvement, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, and return to play: A report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee // *J Am Coll Cardiol*. 2022. Vol. 79, N 17. P. 1717–1756. doi: 10.1016/j.jacc.2022.02.003
23. Rezel-Potts E., Douiri A.B., Sun X., et al. Cardiometabolic outcomes up to 12 months after COVID-19 infection. A matched cohort study in the UK // *PLoS Med*. 2022. Vol. 19, N 7. P. e1004052. doi: 10.1371/journal.pmed.1004052
24. Rajpal S., Tong M.S., Borchers J., et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 infection // *JAMA Cardiol*. 2021. Vol. 6, N 1. P. 116–118. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4916
25. Singh I., Joseph P., Heerdt P.M., et al. Persistent exertional intolerance after COVID-19: Insights from invasive cardiopulmonary exercise testing // *Chest*. 2022. Vol. 161, N 1. P. 54–63. doi: 10.1016/j.chest.2021.08.010
26. Stahlberg M., Reistam U., Fedorowski A., et al. Post-COVID-19 tachycardia syndrome: A distinct phenotype of post-acute COVID-19 syndrome // *Am J Med*. 2021. Vol. 134, N 12. P. 1451–1456. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.07.004
27. Aparisi A., Ybarra-Falcon C., Garcia-Gomez M., et al. Exercise ventilatory inefficiency in post-COVID-19 syndrome: Insights from a prospective evaluation // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10, N 12. P. 2591. doi: 10.3390/jcm10122591
28. Mancini D.M., Brunjes D.L., Lala A., et al. Use of cardiopulmonary stress testing for patients with unexplained dyspnea post-coronavirus disease // *J Am Coll Cardiol*. 2021. Vol. 9, N 12. P. 927–937. doi: 10.1016/j.jchf.2021.10.002
29. Espejo C., Mejia-Renteria H., Travieso A., et al. Myocardial ischaemia of non-obstructive origin as a cause of new onset anginal chest pain in the long COVID syndrome // *Eur Heart J*. 2021. Vol. 42, Suppl. 1. P. ehab724–1078. doi: 10.1093/eurheartj/ehab724.1078
30. Rinaldo R.F., Mondoni M., Parazzini E.M., et al. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors // *Eur Respir J*. 2021. Vol. 58, N 2. P. 2100870. doi: 10.1183/13993003.00870-2021
31. Singh I., Joseph P., Heerdt P.M., et al. Persistent exertional intolerance after COVID-19: Insights from invasive cardiopulmonary exercise testing // *Chest*. 2022. Vol. 161, N 1. P. 54–63. doi: 10.1016/j.chest.2021.08.010
32. Blomberg B., Mohn K.G., Brokstad K.A., et al.; Bergen COVID-19 Research Group. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients // *Nat Med*. 2021. Vol. 27, N 9. P. 1607–1613. doi: 10.1038/s41591-021-01433-3
33. Raj S.R., Arnold A.C., Barboi A., et al. Long-COVID postural tachycardia syndrome: An American Autonomic Society statement // *Clin Auton Res*. 2021. Vol. 31, N 3. P. 365–368. doi: 10.1007/s10286-021-00798-2
34. Mahmoud Z., East L., Gleva M., et al. Cardiovascular symptom phenotypes of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 // *Int J Cardiol*. 2022. N 366. P. 35–41. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.07.018
35. Peluso M.J., Lu S., Tang A.F., et al. Markers of immune activation and inflammation in individuals with postacute sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 infection // *J Infect Dis*. 2021. Vol. 224, N 11. P. 1839–1848. doi: 10.1093/infdis/jiab490
36. Wang E.Y., Mao T., Klein J., et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19 // *Nature*. 2021. Vol. 595, N 7866. P. 283–288. doi: 10.1038/s41586-021-03631-y
37. Visvabharathy L., Hanson B., Orban Z., et al. Neuro-COVID long-haulers exhibit broad dysfunction in T cell memory generation and responses to vaccination // *medRxiv*. 2021. Vol. 2021. P. 1–48. doi: 10.1101/2021.08.08.21261763
38. Gold J.E., Okyay R.A., Licht W.E., Hurley D.J. Investigation of long COVID prevalence and its relationship to Epstein-Barr virus reactivation // *Pathogens*. 2021. Vol. 10, N 6. P. 763. doi: 10.3390/pathogens10060763

- 39.** Charfeddine S., Amor H., Jdidi J., et al. Long COVID-19 syndrome: Is it related to microcirculation and endothelial dysfunction? Insights from TUN-EndCOV Study // *Front Cardiovasc Med.* 2021. N 8. P. 745758. doi: 10.3389/fcvm.2021.745758
- 40.** Baratto C., Caravita S., Faini A., et al. Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology: A combined cardiopulmonary and echocardiographic exercise study // *J Appl Physiol.* 2021. Vol. 130, N 5. P. 1470–1478. doi: 10.1152/jappphysiol.00710.2020
- 41.** Clavario P., De Marzo V., Lotti R., et al. Cardiopulmonary exercise testing in COVID-19 patients at 3 months follow-up // *Int J Cardiol.* 2021. N 340. P. 113–118. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.07.033
- 42.** Sukocheva O.A., Maksoud R., Beeraka N.M., et al. Analysis of post COVID-19 condition and its overlap with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome // *J Adv Res.* 2022. N 40. P. 179–196. doi: 10.1016/j.jare.2021.11.013
- 43.** Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., et al. Autonomic dysfunction in “long COVID”: Rationale, physiology and management strategies // *Clin Med (Lond).* 2021. Vol. 21, N 1. P. e63–e67. doi: 10.7861/clinmed.2020-0896
- 44.** Becker R.C. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy // *J Thromb Thrombolysis.* 2020. Vol. 50, N 3. P. 499–511. doi: 10.1007/s11239-020-02230-4
- 45.** Wang S.Y., Adejumo P., See C., et al. Characteristics of patients referred to a cardiovascular disease clinic for post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection // *Am Heart J Plus.* 2022. N 18. P. 100176. doi: 10.1016/j.ahjo.2022.100176
- 46.** Frontera J.A., Simon N.M. Bridging knowledge gaps in the diagnosis and management of neuropsychiatric sequelae of COVID-19 // *JAMA Psychiatry.* 2022. Vol. 79, N 8. P. 811–817. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.1616
- 47.** Oran D.P., Topol E.J. The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic // *Ann Intern Med.* 2021. Vol. 174, N 9. P. 1344–1345. doi:10.7326/L21-0491
- 48.** Frontera J.A., Sabadia S., Lalchan R., et al. A prospective study of neurologic disorders in hospitalized patients with COVID-19 in New York City // *Neurology.* 2021. Vol. 96, N 4. P. e575–e586. doi: 10.1212/WNL.0000000000001979
- 49.** Misra S., Kolappa K., Prasad M., et al. Frequency of neurologic manifestations in COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *Neurology.* 2021. Vol. 97, N 23. P. e2269–e2281. doi: 10.1212/WNL.00000000000012930
- 50.** Deng J., Zhou F., Hou W., et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: A meta-analysis // *Ann N Y Acad Sci.* 2021. Vol. 1486, N 1. P. 90–111. doi: 10.1111/nyas.14506
- 51.** Krishnamoorthy Y., Nagarajan R., Saya G.K., Menon V. Prevalence of psychological morbidities among general population, healthcare workers and COVID-19 patients amidst the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis // *Psychiatry Res.* 2020. N 293. P. 113382. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113382
- 52.** Taquet M., Luciano S., Geddes J.R., et al. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: Retrospective cohort studies of 62354 COVID-19 cases in the USA // *Lancet Psychiatry.* 2021. Vol. 8, N 2. P. 130–140. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4
- 53.** 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
- 54.** Vai B., Mazza M.G., Colli C., et al. Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalisation, and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Psychiatry.* 2021. Vol. 8, N 9. P. 797–812. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00232-7
- 55.** Frontera J.A., Yang D., Lewis A., et al. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications // *J Neurol Sci.* 2021. N 426. P. 117486. doi: 10.1016/j.jns.2021.117486
- 56.** Frontera J.A., Boutajangout A., Masurkar A.V., et al. Comparison of serum neurodegenerative biomarkers among hospitalized COVID-19 patients versus non-COVID subjects with normal cognition, mild cognitive impairment, or Alzheimer’s dementia // *Alzheimers Dement.* 2022. Vol. 18, N 5. P. 899–910. doi: 10.1002/alz.12556
- 57.** Mazza M.G., Palladini M., De Lorenzo R., et al.; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up // *Brain Behav Immun.* 2021. N 94. P. 138–147. doi: 10.1016/j.bbi.2021.02.021
- 58.** Xie Y., Xu E., Al-Aly Z. Risks of mental health outcomes in people with COVID-19: Cohort study // *BMJ.* 2022. N 376. P. e068993. doi: 10.1136/bmj-2021-068993
- 59.** COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic // *Lancet.* 2021. Vol. 398, N 10312. P. 1700–1712. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7
- 60.** Taquet M., Sillett R., Zhu L., et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: An analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1284437 patients // *Lancet Psychiatry.* 2022. Vol. 9, N 10. P. 815–827. doi: 10.1016/S2215-0366(22)00260-7
- 61.** Ray S.T., Abdel-Mannan O., Sa M., et al. Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in hospitalised children and adolescents in the UK: A prospective national cohort study // *Lancet Child Adolesc Health.* 2021. Vol. 5, N 9. P. 631–641. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00193-0
- 62.** Balcom E.F., Nath A., Power C. Acute and chronic neurological disorders in COVID-19: Potential mechanisms of disease // *Brain.* 2021 Dec 31. Vol. 144, N 12. P. 3576–3588. doi: 10.1093/brain/awab302
- 63.** Hingorani K.S., Bhadola S., Cervantes-Arslanian A.M. COVID-19 and the brain // *Trends Cardiovasc Med.* 2022. Vol. 32, N 6. P. 323–330. doi: 10.1016/j.tcm.2022.04.004
- 64.** Hugon J., Msika E.F., Queneau M., et al. Long COVID: Cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex // *J Neurol.* 2022. Vol. 269, N 1. P. 44–46. doi: 10.1007/s00415-021-10655-x
- 65.** Tenforde M., Kim S.S., Lindsell C.J., et al.; IVY Network Investigators; CDC COVID-19 Response Team; IVY Network Investigators. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network: United States // *Morb Mortal Wkly Rep.* 2020. Vol. 69, N 30. P. 993–998. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1
- 66.** Lauria A., Carfi A., Benvenuto F., et al. Neuropsychological measures of Long COVID-19 fog in older subjects // *Clin Geriatr Med.* 2022. Vol. 38, N 3. P. 593–603. doi: 10.1016/j.cger.2022.05.003
- 67.** Amalakanti S., Arepalli K.V., Jillella J.P. Cognitive assessment in asymptomatic COVID-19 subjects // *Virusdisease.* 2021. Vol. 32, N 1. P. 146–149. doi: 10.1007/s13337-021-00663-w

- 68.** Liu Y.H., Chen Y., Wang Q.H., et al. One-year trajectory of cognitive changes in older survivors of COVID-19 in Wuhan, China: A longitudinal cohort study // *JAMA Neurol.* 2022. Vol. 79, N 5. P. 509–517. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.0461
- 69.** Taquet M., Dercon Q., Luciano S., et al. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19 // *PLoS Med.* 2021. Vol. 18, N 9. P. e1003773. doi: 10.1371/journal.pmed.1003773
- 70.** 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
- 71.** Frontera J.A., Yang D., Lewis A., et al. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications // *J Neurol Sci.* 2021. N 426. P. 117486. doi: 10.1016/j.jns.2021.117486
- 72.** Xiong Q., Xu M., Li J., et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: A single-centre longitudinal study // *Clin Microbiol Infect.* 2021. Vol. 27, N 1. P. 89–95. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.023
- 73.** 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
- 74.** 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
- 75.** Frontera J.A., Lewis A., Melmed K., et al. Prevalence and predictors of prolonged cognitive and psychological symptoms following COVID-19 in the United States // *Front Aging Neurosci.* 2021. N 13. P. 690383. doi: 10.3389/fnagi.2021.690383
- 76.** Lee M., 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
- 77.** Yang C., Zhao H., Tebbutt S.J. A glimpse into long COVID and symptoms // *Lancet Respir Med.* 2022. Vol. 10, N 9. P. e81. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00217-X
- 78.** Baker A.M., Maffitt N.J., Vecchio A.D., et al. Neural dysregulation in postcovid fatigue // *medRxiv.* 2022. doi: 10.1101/2022.02.18.22271040
- 79.** Pretorius E., Vlok M., Venter C., et al. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin // *Cardiovasc Diabetol.* 2021. Vol. 20, N 1. P. 172. doi: 10.1186/s12933-021-01359-7
- 80.** Su Y., Yuan D., Chen D.G., et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae // *Cell.* 2022. Vol. 185, N 5. P. 881–895.e20. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.014
- 81.** Lu Y., Li X., Geng D., et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients: An MRI-based 3-month follow-up study // *E Clin Med.* 2020. N 25. P. 100484. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100484
- 82.** Ferini-Strambi L., Salsone M. COVID-19 and neurological disorders: Are neurodegenerative or neuroimmunological diseases more vulnerable? // *J Neurol.* 2021. Vol. 268, N 2. P. 409–419. doi: 10.1007/s00415-020-10070-8
- 83.** 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
- 84.** 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
- 85.** Song E., Bartley C.M., Chow R.D., et al. Divergent and self-reactive immune responses in the CNS of COVID-19 patients with neurological symptom // *Cell Rep Med.* 2021. Vol. 2, N 5. P. 100288. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100288
- 86.** Estiri H., Strasser Z.H., Brat G.A., et al.; Consortium for Characterization of COVID-19 by EHR (4CE). Evolving phenotypes of non-hospitalized patients that indicate long COVID // *BMC Med.* 2021. Vol. 19, N 1. P. 249. doi: 10.1186/s12916-021-02115-0
- 87.** Mehandru S., Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID // *Nat Immunol.* 2022. Vol. 23, N 2. P. 194–202. doi: 10.1038/s41590-021-01104-y
- 88.** Hoertel N. Do the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants fluoxetine and fluvoxamine reduce mortality among patients with COVID-19? // *JAMA Netw Open.* 2021. Vol. 4, N 11. P. e2136510–e2136510. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.36510
- 89.** Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact // *E Clin Med.* 2021. N 38. P. 101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019
- 90.** González-Hermosillo J.A., Martínez-López J.P., Carrillo-Lampón S.A., et al. Post-acute COVID-19 symptoms, a potential link with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A 6-month survey in a Mexican cohort // *Brain Sci.* 2021. Vol. 11, N 6. P. 760. doi: 10.3390/brainsci11060760
- 91.** Jason L.A., Islam M.F., Conroy K., et al. COVID-19 symptoms over time: Comparing long-haulers to ME/CFS // *Fatigue Biomed Health Behav.* 2021. Vol. 9, N 2. P. 59–68. doi: 10.1080/21641846.2021.1922140
- 92.** Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? // *Med Hypotheses.* 2021. N 146. P. 110469. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110469
- 93.** Yang C.P., Chang C.M., Yang C.C., et al. Long COVID and long chain fatty acids (LCFAs): Psychoneuroimmunity implication of omega-3 LCFAs in delayed consequences of COVID-19 // *Brain Behav Immun.* 2022. N 103. P. 19–27. doi: 10.1016/j.bbi.2022.04.001
- 94.** 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
- 95.** Al-Aly Z., Bowe B., Xie Y. Long covid after breakthrough COVID-19: The post-acute sequelae of breakthrough COVID-19 // *Nat Med.* 2022. Vol. 28, N 7. P. 1461–1467. doi: 10.1038/s41591-022-01840-0
- 96.** Chand S., Kapoor S., Naqvi A., et al. Long-term follow up of renal and other acute organ failure in survivors of critical illness due to Covid-19 // *J Intensive Care Med.* 2022. Vol. 37, N 6. P. 736–742. doi: 10.1177/08850666211062582
- 97.** Copur S., Berkkan M., Basile C., et al. Post-acute COVID-19 syndrome and kidney diseases: What do we know? // *J Nephrol.* 2022. Vol. 35, N 3. P. 795–805. doi: 10.1007/s40620-022-01296-y
- 98.** Yende S., Chirag P.R. Long COVID and kidney disease // *Nat Rev Nephrol.* 2021. Vol. 17, N 12. P. 792–793. doi: 10.1038/s41581-021-00487-3
- 99.** Chan L., Chaudhary K., Saha A., et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19 // *J Am Soc Nephrol.* 2021. Vol. 32, N 1. P. 151–160. doi: 10.1681/ASN.2020050615
- 100.** Huang Q., Wu X., Zheng X., et al. Targeting inflammation and cytokine storm in COVID-19 // *Pharmacol Res.* 2020. N 159. P. 105051. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105051

- 101.** 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
- 102.** Bowe B., Xie Y., Xu E., Al-Aly Z. Kidney outcomes in long COVID // *J Am Soc Nephrol.* 2021. Vol. 32, N 11. P. 2851–2862. doi: 10.1681/ASN.2021060734
- 103.** Chiang K.C., Imig J.D., Kalantar-Zadeh K., Gupta A. Kidney in the net of acute and long-haul coronavirus disease 2019: A potential

- role for lipid mediators in causing renal injury and fibrosis // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2022. Vol. 31, N 1. P. 36–46. doi: 10.1097/MNH.0000000000000750
- 104.** Munblit D., Nicholson T., Akrami A., et al. A core outcome set for post-COVID-19 condition in adults for use in clinical practice and research: An international Delphi consensus study // *Lancet Respir Med.* 2022. Vol. 10, N 7. P. 715–724. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00169-2

REFERENCES

- 1.** Lambert N, Corps S, El-Azab SA, et al. The other COVID-19 survivors: Timing, duration, and health impact of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *J Clin Nurs.* 2022;10.1111/jocn.16541. doi: 10.1111/jocn.16541
- 2.** Visser D, Golla SS, Verfaillie SC, et al. Long COVID is associated with extensive in-vivo neuroinflammation on [18F]DPA-714 PET. *medRxiv.* 2022. Preprint. doi: 10.1101/2022.06.02.22275916
- 3.** Proal AD, Van Elzakker MB. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): An overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. *Front Microbiol.* 2021;(12):698169. doi: 10.3389/fmicb.2021.698169
- 4.** Higgins V, Sohaei D, Diamandis EP, Prassas I. COVID-19: From an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2021;58(5):297–310. doi: 10.1080/10408363.2020.1860895
- 5.** Finney LJ, Doughty R, Lovage S, et al. Lung function deficits and symptom burden in survivors of COVID-19 requiring mechanical ventilation. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(10):1740–1743. doi: 10.1513/AnnalsATS.202102-099RL
- 6.** Zhao YM, Shang YM, Song WB, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *E Clin Med.* 2020;(25):100463. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100463
- 7.** Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: Results from a prospective UK cohort. *Thorax.* 2021;76(4):399–401. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086
- 8.** Vijayakumar B, Tonkin J, Devaraj A, et al. CT lung abnormalities after COVID-19 at 3 months and 1 year after hospital discharge. *Radiology.* 2022;303(2):444–454. doi: 10.1148/radiol.2021211746
- 9.** 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
- 10.** Wu X, Liu X, Zhou Y, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: A prospective study. *Lancet Respir Med.* 2021;9(7):747–754. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0
- 11.** Van Gassel RJ, Bels JL, Raafs A, et al. High prevalence of pulmonary sequelae at 3 months after hospital discharge in mechanically ventilated survivors of COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(3):371–374. doi: 10.1164/rccm.202010-3823LE
- 12.** Xu J, Xu X, Jiang L, et al. SARS-CoV-2 induces transcriptional signatures in human lung epithelial cells that promote lung fibrosis. *Respir Res.* 2020;21(1):182. doi: 10.1186/s12931-020-01445-6
- 13.** Wells AU, Devaraj A, Desai SR. Interstitial lung disease after COVID-19 infection: A catalog of uncertainties. *Radiology.* 2021;299(1):E216–E218. doi: 10.1148/radiol.2021204482
- 14.** Whitaker M, Elliott J, Chadeau-Hyam M, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection in a random community sample of 508,707 people. *medRxiv.* 2021;18(9):1–40. doi: 10.1101/2021.06.28.21259452
- 15.** Havervall S, Rosell A, Phillipson M, et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. *JAMA.* 2021;325(19):2015–2016. doi: 10.1001/jama.2021.5612
- 16.** Huang L, Yao Q, Gu X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: A longitudinal cohort study. *Lancet.* 2021;398(10302):747–758. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4
- 17.** Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *E Clin Med.* 2021;(38):101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019
- 18.** Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265–1273. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557
- 19.** Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(3):583–590. doi: 10.1038/s41591-022-01689-3
- 20.** Chung MK, Zidar DA, Bristow MR, et al. COVID-19 and cardiovascular disease: From bench to bedside. *Circ Res.* 2021;128(8):1214–1236. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.317997
- 21.** Delorey TM, Ziegler CG, Heimberg G, et al. COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets. *Nature.* 2021;595(7865):107–113. doi: 10.1038/s41586-021-03570-8
- 22.** Gluckman TJ, Bhave NM, Allen LA, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and other myocardial involvement, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, and return to play: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):1717–1756. doi: 10.1016/j.jacc.2022.02.003
- 23.** Rezel-Potts E, Douiri AB, Sun X, et al. Cardiometabolic outcomes up to 12 months after COVID-19 infection. A matched cohort study in the UK. *PLoS Med.* 2022;19(7):e1004052. doi: 10.1371/journal.pmed.1004052
- 24.** Rajpal S, Tong MS., Borchers J, et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 infection. *JAMA Cardiol.* 2021;6(1):116–118. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4916

25. Singh I, Joseph P, Heerdt PM, et al. Persistent exertional intolerance after COVID-19: Insights from invasive cardiopulmonary exercise testing. *Chest*. 2022;161(1):54–63. doi: 10.1016/j.chest.2021.08.010
26. Stahlberg M, Reistam U, Fedorowski A, et al. Post-COVID-19 tachycardia syndrome: A distinct phenotype of post-acute COVID-19 syndrome. *Am J Med*. 2021;134(12):1451–1456. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.07.004
27. Aparisi A, Ybarra-Falcon C, Garcia-Gomez M, et al. Exercise ventilatory inefficiency in post-COVID-19 syndrome: Insights from a prospective evaluation. *J Clin Med*. 2021;10(12):2591. doi: 10.3390/jcm10122591
28. Mancini DM, Brunjes DL, Lala A, et al. Use of cardiopulmonary stress testing for patients with unexplained dyspnea post-coronavirus disease. *J Am Coll Cardiol*. 2021;9(12):927–937. doi: 10.1016/j.jchf.2021.10.002
29. Espejo C, Mejia-Renteria H, Travieso A, et al. Myocardial ischaemia of non-obstructive origin as a cause of new onset anginal chest pain in the long COVID syndrome. *Eur Heart J*. 2021;42(Suppl 1):ehab724–1078. doi: 10.1093/eurheartj/ehab724.1078
30. Rinaldo RF, Mondoni M, Parazzini EM, et al. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. *Eur Respir J*. 2021;58(2):2100870. doi: 10.1183/13993003.00870-2021
31. Singh I, Joseph P, Heerdt PM, et al. Persistent exertional intolerance after COVID-19: Insights from invasive cardiopulmonary exercise testing. *Chest*. 2022;161(1):54–63. doi: 10.1016/j.chest.2021.08.010
32. Blomberg B, Mohn KG, Brokstad KA, et al. Bergen COVID-19 Research Group. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nat Med*. 2021;27(9):1607–1613. doi: 10.1038/s41591-021-01433-3
33. Raj SR, Arnold AC, Barboi A, et al. Long-COVID postural tachycardia syndrome: An American Autonomic Society statement. *Clin Auton Res*. 2021;31(3):365–368. doi: 10.1007/s10286-021-00798-2
34. Mahmoud Z, East L, Gleva M, et al. Cardiovascular symptom phenotypes of post-acute sequelae of SARS-CoV-2. *Int J Cardiol*. 2022;(366):35–41. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.07.018
35. Peluso MJ, Lu S, Tang AF, et al. Markers of immune activation and inflammation in individuals with postacute sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 infection. *J Infect Dis*. 2021;224(11):1839–1848. doi: 10.1093/infdis/jiab490
36. Wang EY, Mao T, Klein J, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*. 2021;595(7866):283–288. doi: 10.1038/s41586-021-03631-y
37. Visvabharathy L, Hanson B, Orban Z, et al. Neuro-COVID long-haulers exhibit broad dysfunction in T cell memory generation and responses to vaccination. *medRxiv*. 2021;2021:1–48. doi: 10.1101/2021.08.08.21261763
38. Gold JE, Okyay RA, Licht WE, Hurley DJ. Investigation of long COVID prevalence and its relationship to Epstein-Barr virus reactivation. *Pathogens*. 2021;10(6):763. doi: 10.3390/pathogens10060763
39. Charfeddine S, Amor H, Jdidi J, et al. Long COVID 19 syndrome: Is it related to microcirculation and endothelial dysfunction? Insights from TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med*. 2021;(8):745758. doi: 10.3389/fcvm.2021.745758
40. Baratto C, Caravita S, Faini A, et al. Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology: A combined cardiopulmonary and echocardiographic exercise study. *J Appl Physiol*. 2021;130(5):1470–1478. doi: 10.1152/jappphysiol.00710.2020
41. Clavario P, De Marzo V, Lotti R, et al. Cardiopulmonary exercise testing in COVID-19 patients at 3 months follow-up. *Int J Cardiol*. 2021;(340):113–118. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.07.033
42. Sukocheva OA, Maksoud R, Beeraka NM, et al. Analysis of post COVID-19 condition and its overlap with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Adv Res*. 2022;(40):179–196. doi: 10.1016/j.jare.2021.11.013
43. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in “long COVID”: Rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):e63–e67. doi: 10.7861/clinmed.2020-0896
44. Becker RC. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(3):499–511. doi: 10.1007/s11239-020-02230-4
45. Wang SY, Adejumo P, See C, et al. Characteristics of patients referred to a cardiovascular disease clinic for post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Am Heart J Plus*. 2022;(18):100176. doi: 10.1016/j.ahjo.2022.100176
46. Frontera JA, Simon NM. Bridging knowledge gaps in the diagnosis and management of neuropsychiatric sequelae of COVID-19. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(8):811–817. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.1616
47. Oran DP, Topol EJ. The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic. *Ann Intern Med*. 2021;174(9):1344–1345. doi: 10.7326/L21-0491
48. Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, et al. A prospective study of neurologic disorders in hospitalized patients with COVID-19 in New York City. *Neurology*. 2021;96(4):e575–e586. doi: 10.1212/WNL.0000000000010979
49. Misra S, Kolappa K, Prasad M, et al. Frequency of neurologic manifestations in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2021;97(23):e2269–e2281. doi: 10.1212/WNL.0000000000012930
50. Deng J, Zhou F, Hou W, et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: A meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1486(1):90–111. doi: 10.1111/nyas.14506
51. Krishnamoorthy Y, Nagarajan R, Saya GK, Menon V. Prevalence of psychological morbidities among general population, healthcare workers and COVID-19 patients amidst the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2020;(293):113382. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113382
52. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, et al. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: Retrospective cohort studies of 62354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(2):130–140. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4
53. Taquet M, Geddes JR, 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;8(5):416–427. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5
54. Vai B, Mazza MG, Colli C, et al. Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalisation, and intensive care unit admission: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(9):797–812. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00232-7
55. Frontera JA, Yang D, Lewis A, et al. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications. *J Neurol Sci*. 2021;(426):117486. doi: 10.1016/j.jns.2021.117486

- 56.** Frontera JA, Boutajangout A, Masurkar AV, et al. Comparison of serum neurodegenerative biomarkers among hospitalized COVID-19 patients versus non-COVID subjects with normal cognition, mild cognitive impairment, or Alzheimer's dementia. *Alzheimers Dement.* 2022;18(5):899–910. doi: 10.1002/alz.12556
- 57.** Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, et al.; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group. 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
- 58.** Xie Y, Xu E, Al-Aly Z. Risks of mental health outcomes in people with COVID-19: Cohort study. *BMJ.* 2022;(376):e068993. doi: 10.1136/bmj-2021-068993
- 59.** COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2021;398(10312):1700–1712. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7
- 60.** Taquet M, Sillett R, Zhu L, et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1,284,437 patients. *Lancet Psychiatry.* 2022;9(10):815–827. doi: 10.1016/S2215-0366(22)00260-7
- 61.** Ray ST, Abdel-Mannan O, Sa M, et al. Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in hospitalised children and adolescents in the UK: A prospective national cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(9):631–641. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00193-0
- 62.** Balcom EF, Nath A, Power C. Acute and chronic neurological disorders in COVID-19: Potential mechanisms of disease. *Brain.* 2021;144(12):3576–3588. doi: 10.1093/brain/awab302
- 63.** Hingorani KS, Bhadola S, Cervantes-Arslanian AM. COVID-19 and the brain. *Trends Cardiovasc Med.* 2022;32(6):323–330. doi: 10.1016/j.tcm.2022.04.004
- 64.** Hugon J, Msika EF, Queneau M, et al. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *J Neurol.* 2022;269(1):44–46. doi: 10.1007/s00415-021-10655-x
- 65.** Tenforde M, Kim SS, Lindsell CJ, et al.; IVY Network Investigators; CDC COVID-19 Response Team; IVY Network Investigators. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network: United States. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(30):993–998. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1
- 66.** Lauria A, Carfi A, Benvenuto F, et al. Neuropsychological measures of long COVID-19 fog in older subjects. *Clin Geriatr Med.* 2022;38(3):593–603. doi: 10.1016/j.cger.2022.05.003
- 67.** Amalakanti S, Arepalli KV, Jillella JP. Cognitive assessment in asymptomatic COVID-19 subjects. *Virusdisease.* 2021;32(1):146–149. doi: 10.1007/s13337-021-00663-w
- 68.** Liu YH, Chen Y, Wang QH, et al. One-year trajectory of cognitive changes in older survivors of COVID-19 in Wuhan, China: A longitudinal cohort study. *JAMA Neurol.* 2022;79(5):509–517. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.0461
- 69.** Taquet M, Dercon Q, Luciano S, et al. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med.* 2021;18(9):e1003773. doi: 10.1371/journal.pmed.1003773
- 70.** 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
- 71.** Frontera JA, Yang D, Lewis A, et al. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications // *J Neurol Sci.* 2021;(426):117486. doi: 10.1016/j.jns.2021.117486
- 72.** Xiong Q, Xu M, Li J, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: A single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):89–95. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.023
- 73.** 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
- 74.** 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
- 75.** Frontera JA, Lewis A, Melmed K, et al. Prevalence and predictors of prolonged cognitive and psychological symptoms following COVID-19 in the United States. *Front Aging Neurosci.* 2021;(13):690383. doi: 10.3389/fnagi.2021.690383
- 76.** Lee M, 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
- 77.** Yang C, Zhao H, Tebbutt SJ. A glimpse into long COVID and symptoms. *Lancet Respir Med.* 2022;10(9):e81. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00217-X
- 78.** Baker AM, Maffitt NJ, Vecchio AD, et al. Neural dysregulation in postcovid fatigue. *medRxiv.* 2022. doi: 10.1101/2022.02.18.22271040
- 79.** Pretorius E, Vlok M, Venter C, et al. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin // *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):172. doi: 10.1186/s12933-021-01359-7
- 80.** Su Y, Yuan D, Chen DG, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell.* 2022;185(5):881–895.e20. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.014
- 81.** Lu Y, Li X, Geng D, et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients: An MRI-based 3-month follow-up study. *E Clin Med.* 2020;(25):100484. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100484
- 82.** Ferini-Strambi L, Salsone M. COVID-19 and neurological disorders: Are neurodegenerative or neuroimmunological diseases more vulnerable? *J Neurol.* 2021;268(2):409–419. doi: 10.1007/s00415-020-10070-8
- 83.** 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
- 84.** 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
- 85.** Song E, Bartley CM, Chow RD, et al. Divergent and self-reactive immune responses in the CNS of COVID-19 patients with neurological symptoms. *Cell Rep Med.* 2021;2(5):100288. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100288
- 86.** Estiri H, Strasser ZH, Brat GA, et al.; Consortium for Characterization of COVID-19 by EHR (4CE). Evolving phenotypes of non-hospitalized patients that indicate long COVID. *BMC Med.* 2021;19(1):249. doi: 10.1186/s12916-021-02115-0
- 87.** Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol.* 2022;23(2):194–202. doi: 10.1038/s41590-021-01104-y

88. Hoertel N. Do the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants fluoxetine and fluvoxamine reduce mortality among patients with COVID-19? *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):e2136510–e2136510. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.36510
89. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *E Clin Med*. 2021;(38):101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019
90. González-Hermosillo JA, Martínez-López JP, Carrillo-Lampón SA, et al. Post-acute COVID-19 symptoms, a potential link with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A 6-month survey in a Mexican cohort. *Brain Sci*. 2021;11(6):760. doi: 10.3390/brainsci11060760
91. Jason LA, Islam MF, Conroy K, et al. COVID-19 symptoms over time: Comparing long-haulers to ME/CFS. *Fatigue: Biomed Health Behav*. 2021;9(2):59–68. doi: 10.1080/21641846.2021.1922140
92. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses*. 2021;(146):110469. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110469
93. Yang CP, Chang CM, Yang CC, et al. Long COVID and long chain fatty acids (LCFAs): Psychoneuroimmunity implication of omega-3 LCFAs in delayed consequences of COVID-19. *Brain Behav Immun*. 2022;(103):19–27. doi: 10.1016/j.bbi.2022.04.001
94. 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
95. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long covid after breakthrough COVID-19: The post-acute sequelae of breakthrough COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(7):1461–1467. doi: 10.1038/s41591-022-01840-0
96. Chand S, Kapoor S, Naqvi A, et al. Long-term follow up of renal and other acute organ failure in survivors of critical illness due to Covid-19. *J Intensive Care Med*. 2022;37(6):736–742. doi: 10.1177/08850666211062582
97. Copur S, Berkkan M, Basile C, et al. Post-acute COVID-19 syndrome and kidney diseases: What do we know? *J Nephrol*. 2022;35(3):795–805. doi: 10.1007/s40620-022-01296-y
98. Yende S, Chirag PR. Long COVID and kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(12):792–793. doi: 10.1038/s41581-021-00487-3
99. Chan L, Chaudhary K, Saha A, et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(1):151–160. doi: 10.1681/ASN.2020050615
100. Huang Q, Wu X, Zheng X, et al. Targeting inflammation and cytokine storm in COVID-19. *Pharmacol Res*. 2020;(159):105051. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105051
101. 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
102. Bowe B, Xie Y, Xu E, Al-Aly Z. Kidney outcomes in long COVID. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(11):2851–2862. doi: 10.1681/ASN.2021060734
103. Chiang KC, Imig JD, Kalantar-Zadeh K, Gupta A. Kidney in the net of acute and long-haul coronavirus disease 2019: A potential role for lipid mediators in causing renal injury and fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2022;31(1):36–46. doi: 10.1097/MNH.0000000000000750
104. Munblit D, Nicholson T, Akrami A, et al. A core outcome set for post-COVID-19 condition in adults for use in clinical practice and research: An international Delphi consensus study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(7):715–724. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00169-2

ОБ АВТОРАХ

* **Голота Александр Сергеевич**, канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 197706, Санкт-Петербург,
г. 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-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5036-1259>;
eLibrary SPIN: 1537-9822; e-mail: b40@zdrav.spb.ru

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

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

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

Сарана Андрей Михайлович, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3198-8990>;
eLibrary SPIN: 7922-2751; e-mail: asarana@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Aleksandr S. Golota**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
address: 9B Borisova street, 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

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

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

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

Andrey M. Sarana, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3198-8990>;
eLibrary SPIN: 7922-2751; e-mail: asarana@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab345206>

Механизмы низкотемпературных реабилитационных технологий. Естественная и искусственная гипотермия

О.А. Шевелев^{1, 2}, М.В. Петрова^{1, 2}, Э.М. Менгисту^{1, 2}, В.А. Якименко², Д.А. Менжуренкова²,
И.Н. Колбаскина¹, М.А. Жданова¹, Н.А. Ходорович², Е.О. Шевелева²

¹ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Российская Федерация

² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обзор литературы посвящён анализу механизмов типовых защитно-приспособительных реакций, развивающихся у спонтанно гибернирующих мелких грызунов при резком похолодании окружающей среды, у теплокровных животных и человека во время циркадианных понижений температуры тела в ночное время и в фазах медленного сна, а также при искусственной терапевтической гипотермии.

Выделены общие черты в развитии состояния нейропротекции при естественной эндогенной и индуцированной гипотермии, включающие метаболические, эпигенетические и биофизические реакции, обеспечивающие формирование неспецифической толерантности головного мозга к потенциально повреждающим воздействиям. Значительное внимание уделено участию белков гибернации, опиоидной и антиоксидантных систем в процессах безопасного выхода животных из состояния торпора и в реализации восстановительной функции сна. Учитывая циркадианный характер формирования эндогенной гипотермии мозга в ночное время и в фазах медленного сна, высказано предположение о возможности применения периодических температурных воздействий на кору больших полушарий в целях восстановления нарушенной суточной ритмики. С позиций общности механизмов эндогенной и индуцированной гипотермии селективную гипотермию коры больших полушарий правомочно рассматривать как природоподобную технологию.

Опираясь на обширный экспериментальный материал, свидетельствующий о значительном нейропротекторном потенциале действия низких температур при гибернации и суточной гипотермии, а также искусственно вызываемой гипотермии, высказано положение о перспективности применения технологии селективной гипотермии коры больших полушарий в целях предупреждения развития негативных последствий церебральных катастроф.

Ключевые слова: гипотермия; реабилитация; гибернация; циркадианные ритмы; сон; механизмы адаптации.

Как цитировать

Шевелев О.А., Петрова М.В., Менгисту Э.М., Якименко В.А., Менжуренкова Д.А., Колбаскина И.Н., Жданова М.А., Ходорович Н.А., Шевелева Е.О. Механизмы низкотемпературных реабилитационных технологий. Естественная и искусственная гипотермия // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2023. Т. 5, № 2. С. 141–156. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab345206>

DOI: <https://doi.org/10.366425/rehab345206>

Mechanisms of low-temperature rehabilitation technologies. Natural and artificial hypothermia

Oleg A. Shevelev^{1, 2}, Marina V. Petrova^{1, 2}, Elias M. Mengistu^{1, 2}, Vladislav A. Yakimenko², Darina N. Menzhurenkova², Irina N. Kolbaskina¹, Maria A. Zhdanova¹, Nadezhda A. Khodorovich², Ekaterina O. Sheveleva²

¹ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The literature review covers an analysis of the typical protective and adaptive reaction mechanisms that develop in small rodents that spontaneously hibernate under the cold snap, together with warm-blooded animals and humans during circadian fall of the body temperature at night time and in a course of a slow-wave sleep, along with induced artificial therapeutic hypothermia.

The general features of neuroprotection states development in natural endogenous and induced hypothermia are highlighted, which include metabolic, epigenetic and biophysical reactions that ensure the formation of nonspecific tolerance of the brain to potentially damaging effects. Significant attention has been devoted to the participation of hibernation proteins, opioids and antioxidant systems in the processes of safe exit from state of torpor in animals and in implementation of sleep restoration functions. Taking into account the circadian nature formation of endogenous brain's hypothermia at night and in the phases of slow sleep, it is suggested that periodic temperature exposure on the cerebral cortex can be applied in order to restore the disturbed circadian rhythms. From the standpoint of common mechanisms of endogenous and induced hypothermia, selective hypothermia of the cerebral cortex can be considered as a nature-like technology.

Based on the extensive experimental material indicating a significant neuroprotective potentials of low temperatures during hibernation, diurnal hypothermia as well as artificially induced hypothermia, it was stated that implementation of the technology for selective hypothermia of the cerebral cortex in order to prevent the negative consequences of cerebral catastrophes are a perspective trend.

Keywords: hypothermia; rehabilitation; hibernation; circadian rhythms; sleep; adaptation mechanisms.

To cite this article

Shevelev OA, Petrova MV, Mengistu EM, Yakimenko VA, Menzhurenkova DA, Kolbaskina IN, Zhdanova MA, Khodorovich NA, Sheveleva EO. Mechanisms of low-temperature rehabilitation technologies. Natural and artificial hypothermia. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2023;5(2):141–156. DOI: <https://doi.org/10.366425/rehab345206>

ВВЕДЕНИЕ

Развитие адаптивных механизмов, обеспечивших выживание в суровых условиях меняющегося климата, явилось ведущим фактором эволюции, итогом которой стало появление гомеотермных (теплокровных) животных и человека. Наиболее агрессивным климатическим фактором являлся холод, который рассматривается одной из ведущих причин ускорения эволюционных процессов. Совершенствование адаптивных реакций под влиянием «ледникового стимулирования», по мнению В.И. Вернадского, стало основой появления «нового организма, обладающего исключительной центральной нервной системой, которая привела, в конце концов, к созданию разума» [1].

Чрезвычайно интересным способом переживания неблагоприятных климатических периодов является «зимняя спячка», или гибернация. Гибернация у различных животных различается по длительности, степени снижения основных показателей жизнедеятельности и характеристикам периодов в структуре спячки. Несмотря на имеющиеся различия, механизмы развития спячки и выхода из неё имеют общие черты у всех спонтанно гибернирующих животных, обнаруживая признаки типовых реакций, которые правомочно отнести к защитным реакциям с широким диапазоном эффектов. Адаптация к резким колебаниям гомеостаза при гибернации подразумевает колоссальный потенциал эндогенных систем защиты, возможность управления которыми является весьма заманчивой целью современной медицины. Существенно, что фрагменты этих реакций в большей степени присутствуют у человека.

В условиях нормы гомеостатические механизмы теплокровных животных и человека допускают значительные отклонения показателей жизнедеятельности, примером чего являются циркадианные ритмы, сопровождающиеся снижением базальной температуры и температуры мозга в ночное время и фазах медленного сна. Понижение температуры мозга в указанные периоды на 1–1,5 °С обеспечивает развитие разнообразных реакций, составляющих основу восстановительной функции сна и имеющих значительный нейропротекторный потенциал. В основе защитных эффектов такой эндогенной гипотермии лежат типовые механизмы, выработавшиеся эволюционно, закреплённые генетически и имеющие общие черты с феноменом гибернации.

Искусственно вызываемая терапевтическая гипотермия, издавна применяемая в лечении различных заболеваний, так и не нашла своего должного места в неотложной медицине. В то же время обширный экспериментальный материал свидетельствует о значительном терапевтическом потенциале гипотермии применительно к защите центральной нервной системы от последствий действия самых различных повреждающих факторов. Примечательно, что толерантность мозга к повреждению при терапевтической гипотермии развивается при участии

реакций, присущих состояниям гибернации и суточной гипотермии, что позволяет рассматривать терапевтическую гипотермию как природоподобную технологию. Затруднения трансляции экспериментальных результатов в клиническую практику, по-видимому, обусловлены значительным числом побочных эффектов и осложнений, развивающихся при общем охлаждении тела пациента [2].

В задачи предлагаемого обзора входит рассмотрение одного из ключевых вопросов применения терапевтической гипотермии в неотложной медицине — защиты головного мозга от последствий ишемически-гипоксических, реперфузионных и травматических повреждений. Целевым органом для терапевтической гипотермии является головной мозг, и в первую очередь кора больших полушарий. В этой связи перспективной является технология селективной гипотермии коры мозга, основанная на краниocereбральном охлаждении, — краниocereбральная гипотермия.

Цель обзора — информирование врачей реабилитологов, анестезиологов-реаниматологов и неврологов о механизмах действия и эффектах естественной и искусственной гипотермии, а также о методиках применения терапевтической гипотермии при церебральной патологии.

СПОНТАННАЯ ГИБЕРНАЦИЯ

Способностью к спонтанному развитию состояния гибернации в климатически неблагоприятных условиях обитания обладают теплокровные животные, принадлежащие к различным группам: мелкие грызуны, например суслики, летучие мыши; крупные млекопитающие, в частности барсуки, еноты, бурые медведи и др. [3, 4].

У крупных млекопитающих, например у бурых медведей, в период торпора (оцепенение) частота сердечных сокращений понижается в среднем на 75% (от 75 уд./мин в эутермии до 20 уд./мин во время спячки), а температура тела — на 11% (от 37,7 °С до 33,4 °С). Состояние торпора неглубокое: животные реагируют на изменения температуры среды обитания, а внешние стимулы способны легко прервать спячку [5].

Драматично выглядят изменения жизненно важных показателей у мелких грызунов, на примере гибернации которых проведём анализ этого экстремального способа адаптации.

Понижение температуры окружающей среды инициирует падение теплопродукции и температуры тела [6], метаболизм замедляется [7], и животное постепенно впадает в оцепенение, причём температура тела в итоге оказывается на уровне окружающей среды, достигая значений от +2 до -2 °С [8], а метаболизм, в частности у сусликов, может опуститься до 1% от «базального» уровня [9].

В глубоком торпоре частота сердечных сокращений понижается до 5–10 уд./мин, тогда как при эутермии она составляла 350–400 уд./мин. Дыхание становится эпизодическим, всего 5–10 вдохов и выдохов, после которых

наблюдается период апноэ, который может длиться от нескольких минут до часа. Глубоко заторможенными оказываются все регуляторные и сенсорные функции, включая ноцицептивную. Амплитуда электроэнцефалограммы снижается вплоть до изолинии. Во время торпора мозг животных теряет до 40–50% всех синапсов. Однако, несмотря на крайнюю депрессию всех видов регуляции и метаболизма, животные оказываются способны реагировать на дальнейшие изменения внешней температуры и при её понижении до $-6\text{ }^{\circ}\text{C}$, включаются механизмы увеличения теплопродукции, повышающие температуру тела до безопасных пределов без выхода из торпора [10].

В таком состоянии животные находятся не весь период гибернации. Структура зимней спячки состоит из баутов торпора (*bout of torpor* — приступ оцепенения), которые сменяют периоды пробуждения (*interbout arousals*) [8]. Длительность баутов достигает 10–16 дней и более, а периодов пробуждения — 1–2 суток. В гибернационном периоде у ряда мелких грызунов насчитывается до 15–17 баутов, после каждого из них развивается период пробуждения, и животное чрезвычайно быстро — за 2–3 часа — разогревается до нормотермии, при этом восстанавливаются частота сердечных сокращений и частота дыхания, двигательные и сенсорные функции, менее чем за 24 часа восстанавливаются утраченные синапсы [11]. Во время баута количество лейкоцитов и тромбоцитов падает, в частности у европейского суслика примерно на 90%, и быстро возрастает в период пробуждения [12]. В течение баута животное неподвижно, однако признаки мышечной дистрофии не выражены [13]. Крайне низкая температура тканей, казалось бы, не допускает каких-либо геномных или метаболических реакций, тем не менее показано усиление экспрессии некоторых генов и синтеза белков [14].

Баут — экстремальное состояние, но не менее чрезвычайным событием является переход в период пробуждения. Во время торпора мелкие грызуны находятся в состоянии, близком к клинической смерти, а выход из него (успешная «самореанимация») не сопровождается развитием постреанимационной болезни, не обнаруживаются признаки реперфузионных и гипоксически-ишемических повреждений органов и тканей. По завершении гибернационного периода животные готовы к активной жизни и воспроизводству потомства.

Перечисление поразительных феноменов гибернации можно продолжить, но в рамках темы обзора целесообразно остановиться на механизмах развития спячки и адаптации к столь экстремальным условиям существования.

Развитие состояния гибернации связывают с активацией гипоталамических структур, участвующих в регуляции пищевого поведения, метаболизма и температуры. Q-нейроны гипоталамуса (Q-neuron-induced hypothermia and hypometabolism, QIH) продуцируют пептид QRFP (pyroglutamylated RFamide peptide), являющийся сигнальной молекулой, участвующей в переключении метаболизма

на экономный уровень и снижении температуры тела. По мере достижения экстремальных отклонений основных показателей жизнедеятельности включаются эпигенетические механизмы, формирующие цитопротекторный фенотип при участии белковых комплексов, которые правомочно назвать «белками гибернации».

Белок FGF21 (Fibroblast growth factor 21) рассматривают как ключевой индуктор зимней спячки и интегральный гормон метаболического ответа млекопитающих на переохлаждение [15]. Белки класса FGF относят к факторам роста, участвующим в ангиогенезе, заживлении ран и эмбриональном развитии. Они играют ключевую роль в процессах пролиферации и дифференциации различных клеток и тканей [16]. Больше всего FGF21 продуцируется в органах с высоким метаболизмом — печени и мозге [17]. Увеличение уровня FGF21 сопровождается увеличением белка *irisin* и его прекурсора FNDC5 (Fibronectin type III domain-containing protein 5, FNDC5), который значимо влияет на метаболизм головного мозга [18].

Кооперация белков *irisin*, FGF21 и UCP (разобщающие белки — uncoupling proteins, UCP) активно участвует в регуляции метаболизма, а UCP1 получил название «термогенин» благодаря способности к усилению метаболической теплопродукции. Разобщая окисление и фосфорилирование в митохондриях, UCP1 обеспечивает стремительное согревание животных при выходе из торпора, в первую очередь за счёт утилизации бурого жира [19].

Важной популяцией белков гибернации является класс белков холодового шока — CSPs (cold shock proteins). Их рассматривают как антифризные белки, препятствующие агрегации молекул при низких температурах, облегчая процесс синтеза белка — трансляцию, в неблагоприятных для метаболизма условиях. Индуцированная холодом экспрессия генов, кодирующих CSPs, присуща большинству типов клеток млекопитающих и развивается при температурах, близких к полной блокаде метаболизма [20].

В период согревания продукция CSPs тормозится, и, напротив, нарастает продукция белков теплового шока — HSPs (Hot shock proteins) [21, 22]. Увеличение продукции HSPs провоцируется не понижением температуры, а её повышением в период согревания [23, 24], стартуя при низких значениях [22]. Изменения температуры мозга даже на $1\text{ }^{\circ}\text{C}$ оказываются значимым сигналом для увеличения продукции HSPs [25].

FGF21, UCP, *irisin*, CHPs и HSPs обладают выраженными цитопротекторными свойствами, обеспечивающими толерантность к крайне низким температурам в период баутов и предупреждающими развитие негативных последствий при выходе из торпора [26–28].

CHPs и HSPs выполняют шапероновые функции, контролируют фолдинг, рефолдинг и процессы ренатурации повреждённых белков не только при эутермии, но и при гипотермии [29, 30]. CSPs обеспечивают защиту и восстановление нативных конформаций РНК во время клеточного стресса, способствуют восстановлению микротубулярной системы

нейрона, улучшению аксонального транспорта, сохранению и восстановлению повреждённого цитоскелета [20]. Белок убиквитин (ubiquitous — вездесущий) участвует в регуляции процессов внутриклеточной деградации патологических белков, обеспечивает эффективность восстановления морфоструктуры клеток при фолдинге и имеет черты белка теплового шока [31].

Перечисленные представители стресс-протекторных белков не единственные, но наиболее яркие участники гибернационного процесса, в котором значительную роль играют и другие классы молекул.

Период пробуждения после торпора сопровождается окислительным стрессом в связи с выраженным повышением потребления кислорода, необходимого для поддержания термогенеза бурой жировой тканью и скелетными мышцами [32]. Развитие негативных последствий реперфузионных процессов предупреждают ферментативные антиоксидантные системы, включающие супероксиддисмутазу, каталазу и глутатион-пероксидазу [33]. Белки холодового и теплового шока также проявляют антиоксидантные свойства [34].

Свободные радикалы стимулируют экспрессию генов, кодирующих синтез стресс-белков, и обладают вазодилатирующим эффектом, что важно при восстановлении кровообращения.

Подготовка спонтанно гибернирующих животных к спячке и при переходе в активное состояние происходит в условиях взаимодействия опиоидной и моноаминергической систем мозга [35]. Во время гибернации уровень циркулирующих опиоидных пептидов резко увеличивается. Их также рассматривают «спусковым крючком» гибернации, поскольку введение опиоидных антагонистов выводит животных из гибернации [36]. Введение сыворотки гибернирующих грызунов негибернантам индуцирует состояние гибернации при участии δ -опиоидных пептидов [37, 38]. Одним из ведущих индукторов торпора и анальгезии среди опиоидов является бета-эндорфин (β -endorphin — агонист μ -opioid receptor) [39], а мощный нейропротекторный потенциал обеспечивает лей-энкефалин DADLE (D-Ala²-D-Leu²-Enkephalin), тормозя основные каскады реакций повреждения клеток нервной системы [40, 41].

Гибернация — наиболее яркий, но не единственный феномен адаптации, в основе которого лежит гипотермия. Циркадианные изменения температуры и смена фаз сна расширяют картину участия пониженной температуры в реализации внутренних потребностей организма.

ЕСТЕСТВЕННАЯ ЭНДОГЕННАЯ ГИПОТЕРМИЯ. БИОРИТМЫ И СОН

Циклические колебания интенсивности различных биологических процессов в организме, связанные со сменой дня и ночи, представляют собой циркадианный (околосуточный) ритм, период которого близок к 24 часам.

Циркадианный ритм, сформированный благодаря вращению нашей планеты вокруг солнца, подчиняется не только внешним влияниям, но и внутренним механизмам регуляции, представляющим своеобразные биологические часы организма [42].

Центральный циркадианный осциллятор, или «водитель» эндогенных ритмов, находится в супрахиазматическом ядре гипоталамуса и представлен комплексом нейронов, содержащих часовые гены (clock-genes proteins), обеспечивая синтез белков, которые поддерживают околосуточную ритмику большинства функций [43, 44]. Супрахиазматическое ядро определяет циркадианный ритм эпифиза и выработку мелатонина — одного из основных участников регуляции суточного цикла.

Наряду с супрахиазматическим ядром в формировании ритмов организма участвуют периферические осцилляторы, к числу которых относятся органые и клеточные водители ритма, являющиеся наиболее филогенетически древними [45]. Внутренние ритмы организма приближены к тем циклам среды, с которыми они согласованы [46].

Супрахиазматическое ядро является не только центральным водителем ритмов, но и участником центральных процессов терморегуляции. В течение суток температура тела существенно меняется, демонстрируя наличие отчётливого ритма. Наибольшие значения базальной температуры регистрируются в 12–16 часов (acroфаза: 36,6–36,8 °C), а наименьшие — в 04–08 часов (batiфаза: 36,0–36,3 °C). Максимальная амплитуда колебаний суточной базальной температуры у здоровых взрослых людей достигает 0,7–1,0 °C. При использовании неинвазивной радиотермометрии было обнаружено, что ритм изменения температуры коры мозга также имеет 24-часовую периодичность. Максимальная амплитуда колебаний превышает 1,4 °C при акрофазе в 12–16 часов (36,5–37,5 °C) и батифазе в 04–08 часов (35,3–36,1 °C). Корреляционные связи вариаций температуры коры больших полушарий с базальной температурой в течение суток оказываются средней силы, что отражает относительную независимость церебральной температуры от температуры тела [47].

Снижение температуры мозга, более выраженное, чем базальной, связано с внутренними потребностями головного мозга, требующими относительного метаболического покоя и восстановления после дневных нагрузок.

Эндогенная суточная гипотермия и сон фундаментально связаны [48]. Во время засыпания и сна, начинающегося с медленноволновой фазы — NREM-фаза (non rapid eye movement — нет быстрых движений глаз), снижаются температура тела, артериальное давление, частота сердечных сокращений и дыхания; мышцы релаксированы. Снижение температуры начинается с увеличения теплоотдачи за счёт расширения периферических сосудов.

В структуре NREM-сна присутствуют несколько стадий, которые сменяет фаза, характеризующаяся быстрыми движениями глаз, нерегулярной частотой сердечного

ритма и дыхания, повышением температуры мозга — REM-фаза (rapid eye movement) [49]. Электрическая активность мозга в REM-фазу отражает состояние активации как при бодрствовании. Церебральная температура повышается в связи с усилением мозгового метаболизма и снижением элиминации теплоты по каротидным артериям при увеличении кровотока в базилярном бассейне, не затрагивая периферическую теплоотдачу. У взрослого здорового человека доля REM-фазы в структуре сна составляет 20–25%.

Основные процессы, обеспечивающие восстановительную функцию сна, связывают с NREM-фазой, т.е. периодом эндогенной гипотермии.

Чем интенсивнее работает мозг и чем длительнее бодрствование, тем выше скорость метаболизма и больше образуется метаболитов, элиминация которых обеспечивается глимфатической системой, получившей название от слияния терминов «лимфатическая система» и «глия» [50, 51].

Глимфатическая система представляет собой глиязависимую систему периваскулярных каналов и межклеточных пространств, посредством которых происходит обмен между цереброспинальной и интерстициальной жидкостями. Астроциты формируют вокруг сосудов мозга своеобразные каналы, по которым циркулирует цереброспинальная жидкость [52]. Предположительно, отток ликвора может происходить и по периневральным каналам [53]. Наибольшая активность глимфатической системы приходится на NREM-фазу сна, обеспечивая пассаж ликвора на 90% больше, чем в состоянии дневного бодрствования. При снижении температуры мозга в ночное время и в NREM-фазу расширяются глимфатические каналы, увеличивается пространство между клетками, что обеспечивает эффективное удаление метаболитов в лимфатическую систему [54, 55].

В период бодрствования метаболиты накапливаются, и это приводит к торможению нейронов ретикулярной формации ствола мозга, голубого пятна, ядер шва и ряда других метаболически активных структур, поддерживающих уровень бодрствования (wake-promoting system) [56]. Температура их понижается, способствуя засыпанию [57].

Снижение температуры мозга в NREM-фазу и повышение в REM-фазу легло в основу концепции о фазовом переходном восстановлении мембраны в быстрых синапсах [58]. Согласно этой концепции, во сне происходят очистка и восстановление пресинаптической мембраны путём её перекристаллизации — перехода из относительно жидкого состояния в твёрдое и обратно. Передача возбуждения сопровождается образованием поры, через которую нейромедиатор выходит в синаптическую щель, а в дефекты мембраны включаются посторонние липиды. В прохладном медленном NREM-сне мембрана уплотняется, пора смыкается, удаляется часть материала, оставшегося в жидком состоянии и содержащего примеси.

Потерянный материал восполняется в фазе быстрого REM-сна, когда температура повышается, и мембрана снова становится жидкой и способной «впитать» недостающие компоненты, восстанавливая свою целостность.

Особенности функционирования глимфатической системы и положения концепции о перекристаллизации синаптической мембраны демонстрируют прямое участие сниженных температур в восстановительной функции сна. Не меньшее значение имеют белки гибернации, продукция которых провоцируется суточными вариациями температуры.

Концентрация FGF21 в крови имеет 24-часовой ритм, повышаясь при засыпании, достигая пика в ранние утренние часы и снижаясь к середине дня [59]. Ограничение сна приводит к повышению уровня, циркулирующего в крови FGF21 [60].

Убиквитин помечает дефектные белки для деградации протеосомой, обеспечивая 24-часовой период ритмического синтеза и разрушения, в том числе часовых белков, и его концентрации имеют отчётливый суточный ритм [61].

Циркадианные колебания температуры достаточны для активации продукции белков холодового шока CSPs — RBM3 (RNA binding motif 3) и CIRBP (Cold inducible RNA binding protein) [62, 63] — ночью и в период NREM-фазы. Они способны модулировать экспрессию генов основных биологических часов организма — PER1 и PER2 (PER — gene encodes the period circadian protein homolog), участвуя в формировании суточного ритма [64].

Депривация сна запускает экспрессию шаперонов семейства белков теплового шока — Hsp27, Hsp70 и Hsp90. В NREM-фазе сна создаются условия для усиления анаболических процессов и реализации ключевой биологической функции сна, заключающейся в восстановлении структуры и функции нейронов [65]. В период REM-фазы индуцируется экспрессия генов теплового шока, в частности *Hspa1*, кодирующего *Hsp70*, а участие шаперонов в процессах фолдинга может рассматриваться как профилактика возможных негативных последствий интенсификации белкового синтеза, поскольку около 1/3 новосинтезированных белков могут иметь неправильную пространственную укладку [66].

В период NREM-фазы усиливаются активность и количество антиоксидантных факторов (супероксиддисмутаза, глутатион-S-трансфераза, глутатион пероксидаза, каталаза, метионин сульфоксидредуктаза, тиоредоксинредуктаза), а концентрация активных форм кислорода падает [67, 68]. В качестве участников, предотвращающих избыточное накопление активных форм кислорода, также выступают стресс-белки, разобщающие белки UCP и мелатонин.

UCP-1 не обнаруживает суточной ритмичности изменений, однако депривация сна ведёт к увеличению экспрессии UCP-2, -3 и -5 на 40–50% в мышцах и коре больших полушарий, разобщая окислительное фосфорилирование, что способно увеличить температуру мозга при бессоннице [69, 70].

Эндогенная опиоидная система подчинена циркадианному ритму. В тёмное время суток увеличивается продукция бета-эндорфина, достигающая максимума в 03 часа ночи, т.е. на пике периодической гипотермии [71, 72]. Тканевое содержание энкефалинов (met-enkephalin, leu-enkephalin, synenkephalin), их пресинаптическое высвобождение и количество рецепторов достигают максимума к 24 часам, а минимума — к 05 часам. Недостаток мелатонина в мозге снижает содержание энкефалина, а его экзогенное введение восстанавливает уровень опиоидов [73, 74].

NREM-фаза наиболее полно изучена, и её роль связывают с восстановительной функцией сна. Значение REM-фазы остаётся в большей степени дискуссионной, но применительно к проблеме, затрагиваемой нами, следует отметить, что сон в эту фазу характеризуется интенсивным синтезом мРНК, предшествующим воспроизводству белков, способствует развитию и восстановлению нейронных цепей, повышению нейропластичности и восстановлению синапсов, расширению синаптических взаимодействий [75–77].

Описанные процессы и приведённые молекулярные представители систем, участвующих в реакциях восстановительной функции сна, не исчерпывают всю картину протекающих событий, но важно выделить фактор снижения температуры в качестве ключевого в организации реакций, направленных на поддержание и восстановление функций. Типовой характер системного и клеточного ответа на действие сниженных температур, закреплённый генетически и прослеживаемый при гибернации и естественных суточных флуктуациях, позволяет более полно раскрыть картину эффектов искусственно вызываемой гипотермии.

МЕХАНИЗМЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИИ

Механизмы терапевтической гипотермии применительно к тяжёлым поражениям головного мозга, связанным с цереброваскулярными катастрофами и нейротравмой, традиционно связывают с депрессией метаболизма при понижении температуры клеток и тканей [78]. Снижение потребности в кислороде и субстрате способствует уменьшению реакций нейронов на ишемию, удлиняет период их жизни в условиях гипоперфузии. Уменьшаются продукция и выброс возбуждающих сигнальных молекул, снижается активность клеточного дыхания и продукция свободных радикалов, стабилизируется трансмембранная проницаемость, уменьшаются отёк и эксайтотоксические реакции, провоцируемые ишемическим каскадом и воспалением [79].

Снижение внутричерепного давления при терапевтической гипотермии может быть связано с улучшением условий функционирования лимфатической системы. Понижение температуры создаёт условия,

необходимые для реализации фазово-переходных процессов, и может способствовать восстановлению мембран быстрых синапсов.

Основные эффекты гипотермии демонстрируют участие факторов гибернации и естественной периодической гипотермии в механизмах нейропротекции при терапевтической гипотермии. В основном они получены при экспериментальных исследованиях, в которых показано, что развитие толерантности связано с явлениями геномного перепрограммирования клеток и формированием цитопротекторного фенотипа. В частности, обнаружено, что FGF21, содержание которого в тканях повышается при снижении их температуры, обладает прямым нейропротекторным действием [80], уменьшая объём гибели нейронов, индуцированной глутаматом. FGF21 усиливает индукцию нейропротекторного действия белка CSP RBM3 в кортикальных нейронах крыс [81], т.е. взаимодействует с белками холодового шока. FGF21 у взрослых мышей способствует ремиелинизации в центральной нервной системе после повреждения [82], увеличивает целостность гематоэнцефалического барьера, уменьшает отёк мозга и объём повреждения после экспериментальной черепно-мозговой травмы, обеспечивает снижение неврологического дефицита [83]. Применение рекомбинантного FGF21 уменьшает воспалительный ответ и размер инфаркта мозга в модели ишемического инсульта [84].

Внутривенное введение irisin уменьшает объём инфаркта мозга у крыс после окклюзии среднемозговой артерии, в том числе за счёт торможения апоптоза [18].

Белки UCP стимулируют синаптогенез, нейрогенез и нейропластичность, обладают антиоксидантными свойствами. Под действием UCP и irisin повышается экспрессия мозгового нейротрофического фактора BDNF (brain-derived neurotrophic factor) [85, 86]. Введение irisin животным, пережившим период обратимой тотальной остановки кровообращения, уменьшает объём повреждений миокарда и лёгких [87].

Умеренная общая гипотермия (33 °C) у крыс уменьшает ишемические повреждения гиппокампа и сопровождается повышением синтеза убиквитина, снижая скорость апоптоза [88].

Представитель CSPs — RBM3 в нейрональной культуре при понижении её температуры снижает индуцированную оксидом азота гибель клеток в кооперации с FGF21 [89]. Ещё один представитель CSPs — CIRBP — уменьшает вызванный гипоксией объём повреждения нейронов у мышей, а при понижении температуры культуры нейронов до 32 °C приводит к нарастанию антиапоптотического белка Bcl-2 (Apoptosis regulator Bcl-2) и снижению уровня проапоптотического белка Bax (Bcl-2 associated protein X), каспазы-3 и каспазы-9, ограничивая объём повреждения нейронов [90].

Белки семейства HSPs, обеспечивая шапероновые функции, выступают в качестве регуляторов окислительно-

восстановительного состояния клеток, принимают участие в широком круге реакций организма, включая иммунологический ответ; контролируют регуляцию активности воспалительного процесса, проявляя выраженные нейропротекторные эффекты [26, 34, 91].

Понижение температуры тканей сопровождается снижением потребления кислорода, что ослабляет окислительный стресс [92] и требует меньшего напряжения антиоксидантных систем, а гипотермия мозга, воспроизведённая в эксперименте с окклюзией церебральных артерий, обеспечивает снижение расхода эндогенных антиоксидантов [93]. При длительной гипотермии в эксперименте обнаружено постепенное повышение супероксиддисмутазы в крови [94]. После экспериментальной сердечно-лёгочной реанимации концентрация глутатиона в крови и спинномозговой жидкости животных, которым индуцировали мягкую гипотермию, оказывается значительно выше, чем у животных с нормотермией [95]. Генерация активных радикалов усиливается при согревании, что кажется вполне закономерным [96] и может рассматриваться в качестве триггера индукции сигнальных путей внутриклеточных процессов.

Эндогенные опиоиды являются важнейшими участниками стресс-протекции. Бета-эндорфин наиболее известен своим мощным обезболивающим действием [97] с широкими областями продукции пептида в мозге, включая микроглию [98], а приоритеты в цитопротекции отдаются лей-энкефалинам [99]. Агонисты δ -опиоидных рецепторов предупреждают развитие гипоксического и ишемического повреждения головного мозга, ингибируют высвобождение возбуждающих медиаторов и способствуют восстановлению нарушенной синаптической передачи. Их нейропротекторная роль реализуется при участии нейротрофического фактора BDNF [40]. С эффектами действия DADLE связывают торможение апоптоза и повышение неспецифической толерантности клеток мозга [100]. Применение DADLE оказалось более эффективным в сохранении функции сердца после 5-минутной фибрилляции, чем лёгкая терапевтическая гипотермия [101]. Клеточный стресс любого происхождения, в том числе вызванный переохлаждением, включает цитопротекторную защиту при участии опиоидов.

Приведённый материал подчёркивает общность механизмов экстремальной адаптации при гибернации с восстановительными процессами во время периодической гипотермии и медленноволнового сна, а также с реакциями нейропротекции при искусственной гипотермии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гибернационный процесс и циркадианные периоды гипотермии, затрагивая весь организм, в своих позитивных проявлениях в большой степени адресованы головному мозгу.

Существенно, что снижение температуры клеточных культур, в частности культуры корковых нейронов, обеспечивает воспроизведение фрагментов эпигенетических перестроек, свойственных гибернации и эндогенной гипотермии [102]. Это позволяет транслировать экспериментальные результаты в практику применения терапевтической гипотермии при церебральных поражениях. В частности, с применением метода неинвазивной радиотермометрии коры больших полушарий показано, что охлаждение кожи краниocereбральной области головы позволяет понизить температуру коры мозга [103]. Экспозиция холодового воздействия длительностью от 60 минут до 24 часов при температуре кожи головы 3–7 °C приводит к снижению температуры коры мозга до 35–30 °C соответственно без значимого влияния на базальную температуру. Другими словами, краниocereбральная гипотермия оказывается способной индуцировать температурный сигнал, достаточный не только для локальной депрессии метаболизма, повышающей толерантность к ишемии, гипоксии и реперфузии, но и для формирования цитопротекторного фенотипа клеток коры, в основе чего лежат типовые реакции, свойственные гибернации и периодической эндогенной гипотермии [104]. В частности, показано значительное снижение летальности, уменьшение неврологического дефицита и улучшение функционального результата терапии при однократной 24-часовой процедуре краниocereбральной гипотермии, применённой в первые сутки острой церебральной ишемии [105, 106]. Курсовое применение сеансов краниocereбральной гипотермии длительностью 120 минут у пациентов в хронических критических состояниях (вегетативное состояние, состояние минимального сознания), развившихся после тяжёлых поражений головного мозга (инсульт, травма), позволяет значительно повысить уровень сознания [107]. Кроме того, краниocereбральную гипотермию рекомендовано применять для предупреждения негативных последствий спортивной черепно-мозговой травмы [108].

Способность влиять на температурный баланс головного мозга позволяет в перспективе рассматривать краниocereбральную гипотермию как методику биоритмотерапии, имея в виду возможность применения в периоды, свойственные естественной суточной гипотермии, у пациентов с нарушениями биоритмов, для восстановления нарушений сна и повышения восстановительной его функции [109]. Краниocereбральная гипотермия может оказаться перспективным методом терапии ряда заболеваний, сопровождающихся нарушениями церебрального теплового баланса, в частности в психиатрии и наркологии, у пациентов с возрастными инволюционными заболеваниями [110, 111].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические исследования эффективности применения краниocereбральной гипотермии до настоящего

времени носят характер пилотных исследований, несмотря на относительно большие выборки в различных нозологиях. Очевидно, что достойное внедрение селективной гипотермии коры мозга в клиническую практику требует более широкомасштабных многоцентровых исследований, результаты которых позволят расширить объём применения этой природоподобной технологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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. Э.М. Менгисту, В.А. Якименко, Д.А. Менжуренкова, И.Н. Колбаскина, М.А. Жданова, Н.А. Ходорович, Е.О. Шевелева — анализ данных, написание статьи; О.А. Шевелев, М.В. Петрова — кураторство работы, рецензирование и одобрение статьи для публикации. Авторы подтверждают соответствие

своего авторства международным критериям ICMJE (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.

Conflict of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions. E.M. Mengistu, V.A. Yakimenko, D.A. Menzhurenkova, I.N. Kolbasina, M.A. Zhdanova, N.A. Khodorovich, 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. Мочанов Ю.А., Федосеева С.А. Влияние холодного климата на происхождение и эволюцию человечества // Наука и техника в Якутии. 2015. № 1. С. 69–75.
2. Noyes A.M., Lundbye J.B. Managing the complications of mild therapeutic hypothermia in the cardiac arrest patient // Intensive Care Med. 2015. Vol. 30, N 5. P. 259–269. doi: 10.1177/0885066613516416
3. Evans A.L., Singh N.J., Friebe A., et al. Drivers of hibernation in the brown bear // Front Zool. 2016. N 13. P. 7. doi: 10.1186/s12983-016-0140-6
4. Geiser F. Seasonal expression of avian and mammalian daily torpor and hibernation: Not a simple summer-winter affair // Front Physiol. 2020. N 11. P. 436. doi: 10.3389/fphys.2020.00436
5. Jansen H.T., Leise T., Stenhouse G., et al. The bear circadian clock does not “sleep” during winter dormancy // Front Zool. 2016. N 13. P. 42. doi: 10.1186/s12983-016-0173-x
6. Van Breukelen F., Martin S. Reversible depression of transcription during hibernation // J Comp Physiol B. 2002. Vol. 172, N 5. P. 355–361. doi: 10.1007/s00360-002-0256-1
7. Geiser F. Metabolic rate and body temperature reduction during hibernation and daily torpor // Annu Rev Physiol. 2004. N 66. P. 239–274. doi: 10.1146/annurev.physiol.66.032102.115105
8. Heldmaier G., Ortmann S., Elvert R. Natural hypometabolism during hibernation and daily torpor in mammals // Respir Physiol Neurobiol. 2004. Vol. 141, N 3. P. 317–329. doi: 10.1016/j.resp.2004.03.014
9. Buck C.L., Barnes B.M. Effects of ambient temperature on metabolic rate, respiratory quotient, and torpor in an arctic hibernator // Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol. 2000. Vol. 279, N 1. P. 255–262. doi: 10.1152/ajpregu.2000.279.1.R255
10. Carey H.V., Andrews M.T., Martin S.L. Mammalian hibernation: Cellular and molecular responses to depressed metabolism and low temperature // Physiol Rev. 2003. Vol. 83, N 4. P. 1153–1181. doi: 10.1152/physrev.00008.2003

11. Dave K.R., Christian S.L., Perez-Pinzon M.A., Drew K.L. Neuroprotection: Lessons from hibernators // Comp Biochem Physiol. 2012. Vol. 162, N 1-3. P. 1–9. doi: 10.1016/j.cbpb.2012.01.008
12. Bouma H.R., Carey H.V., Kroese F.G. Hibernation: The immune system at rest? // J Leukocyte Biology. 2010. Vol. 88, N 4. P. 619–624. doi: 10.1189/jlb.0310174
13. Shavlakadze T., Grounds M.D. Of bears, frogs, meat, mice and men: Insight into the complexity of factors affecting skeletal muscle atrophy/hypertrophy and myogenesis/adipogenesis // Bio Essays. 2006. Vol. 28, N 10. P. 994–1009. doi: 10.1002/bies.20479
14. Eddy S.F., Storey K.B. p38 MAPK regulation of transcription factor targets in muscle and heart of hibernating bats, *Myotis lucifugus* // Cell Biochem Funct. 2007. Vol. 25, N 6. P. 759–765. doi: 10.1002/cbf.1416
15. Nelson B.T., Ding X., Boney-Montoya J., et al. Metabolic hormone FGF21 is induced in ground squirrels during hibernation but its overexpression is not sufficient to cause torpor // PLoS One. 2013. Vol. 8, N 1. P. e53574. doi: 10.1371/journal.pone.0053574
16. Itoh N., Ornitz D.M. Functional evolutionary history of the mouse *Fgf* gene family // Dev Dyn. 2008. Vol. 237, N 1. P. 18–27. doi: 10.1002/dvdy.21388
17. Fisher F.M., Maratos-Flier E. Understanding the physiology of FGF21 // Annu Rev Physiol. 2016. N 78. P. 223–241. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105339
18. Bostrom P., Wu J., Jedrychowski M.P., et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis // Nature. 2012. Vol. 481, N 7382. P. 463–468. doi: 10.1038/nature10777
19. Ikeda K., Yamada T. UCP1 Dependent and independent thermogenesis in brown and beige adipocytes // Front Endocrinol. 2020. N 11. P. 498. doi: 10.3389/fendo.2020.00498
20. Lindquist J.A., Mertens P.R. Cold shock proteins: From cellular mechanisms to pathophysiology and disease // Cell Commun Signal. 2018. Vol. 16, N 1. P. 63. doi: 10.1186/s12964-018-0274-6

21. Скабкин М.А., Скабкина О.В., Овчинников Л.П. Мультифункциональные белки с доменом холодового шока в регуляции экспрессии генов // Успехи биологической химии. 2004. № 44. С. 3–52.
22. Neutelings T., Lambert C.A., Nusgens B.V., Alain C. Colige effects of mild cold shock (25 °C) followed by warming up at 37 °C on the cellular stress response // PLoS One. 2013. Vol. 8, N 7. P. e69687. doi: 10.1371/journal.pone.0069687
23. Laios E., Rebeyka I.M., Prody C.A. Characterization of cold-induced heat shock protein expression in neonatal rat cardiomyocytes // Mol Cell Biochem. 1997. Vol. 173, N 1-3. P. 153–159. doi: 10.1023/a:1006844114348
24. Fujita J. Cold shock response in mammalian cells // Mol Microbiol Biotechnol. 1999. Vol. 1, N 2. P. 243–255.
25. Yasushi S., Yasuko T., Hiroyuki O. Molecular mechanisms underlying hypothermia-induced neuroprotection // Stroke Restarch and Treatment. 2011. Vol. 2011. P. 809874. doi: 10.4061/2011/809874
26. Murshid A., Gong J., Calderwood S.K. The role of heat shock proteins in antigen cross presentation // Front Immunol. 2012. N 3. P. 63. doi: 10.3389/fimmu.2012.00063
27. Hammerer-Lercher A., Mair J., Bonatti J., et al. Hypoxia induces heat shock protein expression in human coronary artery bypass grafts // Cardiovasc Res. 2001. Vol. 50, N 1. P. 115–124. doi: 10.1016/s0008-6363(01)00198-5
28. Usman M.G., Rafii M.Y., Ismail M.R., et al. Heat shock proteins: Functions and response against heat stress in plants // Int J Sci Technol Res. 2017. Vol. 3, N 11. P. 204–218.
29. De Maio A. Heat shock proteins: Facts, thoughts, and dreams // Shock. 1999. Vol. 11, N 1. P. 1–12. doi: 10.1097/00024382-199901000-00001
30. Walter S., Buchner J. Molecular chaperones-cellular machines for protein folding // Angewandte Chemie Int Ed Engl. 2002. Vol. 41, N 7. P. 1098–1113. doi: 10.1002/1521-3773(20020402)41:7<1098::aid-anie1098>3.0.co;2-9
31. Lahvic J.L., Ji Y., Marin P., et al. Small heat shock proteins are necessary for heart migration and laterality determination in zebrafish // Dev Biol. 2013. Vol. 384, N 2. P. 166–180. doi: 10.1016/j.ydbio.2013.10.009
32. Allan M.E., Storey K.B. Expression of NF- κ B and downstream antioxidant genes in skeletal muscle of hibernating ground squirrels, *Spermophilus tridecemlineatus* // Cell Biochem Funct. 2012. Vol. 30, N 2. P. 166–174. doi: 10.1002/cbf.1832
33. Антонова Е.П., Илюха В.А., Сергина С.Н. Антиоксидантная защита у зимоспящих млекопитающих // Принципы экологии. 2015. № 2. С. 4–20. doi: 10.15393/j1.art.2015.3962
34. Santoro M.G. Heat shock factors and the control of the stress response // Biochemical Pharmacol. 2000. Vol. 59, N 1. P. 55–63. doi: 10.1016/S0006-2952(99)00299-3
35. Semenova T.P., Zakharova N.M. Seasonal features of the effects of blockade of opioid receptors on adaptive behavior in hibernating animals // Neurosci Behav Physi. 2015. Vol. 45, N 6. P. 658–663. doi: 10.1007/s11055-015-0125-5
36. Peart J.N., Gross E.R., Gross G.J. Opioid-induced preconditioning: Recent advances and future perspectives // Vascular Pharmacology. 2005. Vol. 42, N 5-6. P. 211–218. doi: 10.1016/j.vph.2005.02.003
37. Benedict P.E., Benedict M.B., Su T.P., Bolling S.F. Opiate drugs and delta-receptor-mediated myocardial protection // Circulation. 1999. Vol. 100, Suppl. 19. P. 11357–11360. doi: 10.1161/01.cir.100.suppl_2.ii-357
38. Borlongan C.V., Wang Y., Su T.P. Delta opioid peptide (D-Ala 2, D-Leu 5) enkephalin: Linking hibernation and neuroprotection // Front Biosci. 2004. N 9. P. 3392–3398. doi: 10.2741/1490
39. Lee J.Y., Liska M., Crowley M., et al. Multifaceted effects of delta opioid receptors and daldle in diseases of the nervous system curr // Drug Discov Technol. 2018. Vol. 15, N 2. P. 94–108. doi: 10.2174/1570163814666171010114403
40. Sheng S., Huang J., Ren Y., et al. Neuroprotection against hypoxic/ischemic injury: δ -Opioid receptors and BDNF-TrkB pathway // Cell Physiol Biochem. 2018. Vol. 47, N 1. P. 302–315. doi: 10.1159/000489808
41. Tamura Y., Shintani M., Inoue H., et al. Regulatory mechanism of body temperature in the central nervous system during the maintenance phase of hibernation in Syrian hamsters: Involvement of β -endorphin // Brain Res. 2012. N 1448. P. 63–70. doi: 10.1016/j.brainres.2012.02.004
42. Halberg F., Chibisov S.M., Radysh I.V., et al. Time structures (chronomes) in us and around us. Moscow: PFUR, 2005. 186 c.
43. Huang R.C. The discoveries of molecular mechanisms for the circadian rhythm: The 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine // Biomed. 2018. Vol. 41, N 1. P. 5–8. doi: 10.1016/j.bj.2018.02.003
44. Millius A., Ode K.L., Ueda H.R. A period without PER: Understanding 24-hour rhythms without classic transcription and translation feedback loops // F1000Res. 2019. N 8. P. F1000 Faculty Rev-499. doi: 10.12688/f1000research.18158.1
45. Hastings M., O'Neill J.S., Maywood E.S. Circadian clocks: Regulators of endocrine and metabolic rhythms // J Endocrinol. 2007. Vol. 195, N 2. P. 187–198. doi: 10.1677/JOE-07-0378
46. Refinetti R. Circadian rhythmicity of body temperature and metabolism // Temperature. 2020. Vol. 7, N 4. P. 321–362. doi: 10.1080/23328940.2020.1743605
47. Шевелев О.А., Петрова М.В., Юрьев М.Ю., и др. Метод микроволновой радиотермометрии в исследованиях циркадианных ритмов температуры головного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2022. Т. 173, № 3. С. 380–383. doi: 10.47056/0365-9615-2022-173-3-380-383
48. Harding E.C., Franks N.P., Wisden W. The temperature dependence of sleep front // Neurosci. 2019. N 13. P. 336. doi: 10.3389/fnins.2019.00336
49. Peplow M. Structure: The anatomy of sleep // Nature. 2013. Vol. 497, N 7450. P. S2–S3. doi: 10.1038/497S2a
50. Iliff J.J., Wang M., Liao Y., et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β // Sci Transl Med. 2012. Vol. 4, N 147. P. 147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748
51. Yan T., Qiu Y., Yu X., Yang L. Glymphatic dysfunction: A bridge between sleep disturbance and mood disorders // Front Psychiatry. 2021. N 12. P. 658340. doi: 10.3389/fpsy.2021.658340
52. Bacyinski A., Xu M., Wang W., Hu J. The paravascular pathway for brain waste clearance: Current understanding, significance and controversy // Front Neuroanat. 2017. N 11. P. 101. doi: 10.3389/fnana.2017.00101
53. Ma Q., Ineichen B.V., Detmar M., Proulx S.T. Outflow of cerebrospinal fluid is predominantly through lymphatic vessels and

- is reduced in aged mice // *Nat Commun.* 2017. Vol. 8, N 1. P. 1434. doi: 10.1038/s41467-017-01484-6
- 54.** Xie L., Kang H., Xu Q., et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain // *Science.* 2013. Vol. 342, N 6156. P. 373–377. doi: 10.1126/science.1241224
- 55.** Кондратьев А.Н., Ценципер Л.М. Глимфатическая система мозга: строение и практическая значимость // *Анестезиология и реаниматология.* 2019. № 6. С. 72–80. doi: 10.17116/anaesthesiology2
- 56.** Reddy O.C., van der Werf Y.D. The sleeping brain: Harnessing the power of the glymphatic system through lifestyle choices // *Brain Sci.* 2020. Vol. 10, N 11. P. 868. doi: 10.3390/brainsci10110868
- 57.** Eban-Rothschild A., Appelbaum L., de Lecea L. Neuronal mechanisms for sleep/wake regulation and modulatory drive // *Neuropsychopharmacol.* 2018. Vol. 43, N 5. P. 937–952. doi: 10.1038/npp.2017.294
- 58.** Харакоз Д.П. Температура мозга и сон // *Журнал высшей нервной деятельности.* 2013. Т. 63, № 1. С. 113–124. doi: 10.7868/S0044467713010061
- 59.** Yu H., Xia F., Lam K.S., et al. Circadian rhythm of circulating fibroblast growth factor 21 is related to diurnal changes in fatty acids in humans // *Clin Chem.* 2011. Vol. 57, N 5. P. 691–700. doi: 10.1373/clinchem.2010.155184
- 60.** Brandão L., Espes D., Westholm J.O., et al. Cedernaes. Acute sleep loss alters circulating fibroblast growth factor 21 levels in humans: A randomised crossover trial // *Sleep Res.* 2022. Vol. 31, N 2. P. e13472. doi: 10.1111/jsr.13472
- 61.** Abdalla O.H., Mascarenhas B., Cheng HY. Death of a protein: The role of E3 ubiquitin ligases in circadian rhythms of mice and flies // *Int J Mol Sci.* 2022. Vol. 23, N 18. P. 10569. doi: 10.3390/ijms231810569
- 62.** Morf J., Rey G., Schneider K., et al. Cold-inducible RNA-binding protein modulates circadian gene expression posttranscriptionally // *Science.* 2012. Vol. 338, N 6105. P. 379–383. doi: 10.1126/science.1217726
- 63.** Liu Y., Hu W., Murakawa Y., et al. Cold-induced RNA-binding proteins regulate circadian gene expression by controlling alternative polyadenylation // *Sci Rep.* 2013. N 3. P. 2054. doi: 10.1038/srep02054
- 64.** Jagannath A., Butler R., Godinho S.I., et al. The CRTCL-SIK1 pathway regulates entrainment of the circadian clock // *Cell.* 2013. Vol. 154, N 5. P. 1100–1111. doi: 10.1016/j.cell.2013.08.004
- 65.** Пастухов Ю.Ф. Медленноволновой сон и молекулярные шапероны // *Эволюция биохимии и физиологии.* 2016. Т. 52, № 1. С. 79–90.
- 66.** Симонова В.В., Гузев М.А., Пастухов Ю.Ф. Восстановление сна после его тотальной депривации в условиях длительного дефицита стресс-индуцибельного шаперона hsp70 // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2018. Т. 104, № 8. С. 957–965. doi: 10.7868/S0869813918070055
- 67.** Hardeland R., Coto-Montes A., Poeggeler B. Circadian rhythms, oxidative stress, and antioxidative defense mechanisms // *Chronobiol Int.* 2003. Vol. 20, N 6. P. 921–962. doi: 10.1081/cbi-120025245
- 68.** Budkowska M., Cecerska-Heryć E., Marcinowska Z., et al. The influence of circadian rhythm on the activity of oxidative stress enzymes // *Int J Mol Sci.* 2022. Vol. 23, N 22. P. 14275. doi: 10.3390/ijms232214275
- 69.** Koban M., Swinson K.L. Chronic REM-sleep deprivation of rats elevates metabolic rate and increases UCP1 gene expression in brown adipose tissue // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005. Vol. 289, N 1. P. E68–74. doi: 10.1152/ajpendo.00543.2004
- 70.** Giannetto C., Arfuso F., Giudice E., et al. Clock gene per 2 daily rhythm: Correlation with the serum level of uncoupling protein 1 (UCP1) in goat and horse // *J Therm Biol.* 2021. N 97. P. 102891. doi: 10.1016/j.jtherbio.2021.102891
- 71.** Dent R.R., Guilleminault C., Albert L.H., et al. Diurnal rhythm of plasma immunoreactive beta-endorphin and its relationship to sleep stages and plasma rhythms of cortisol and prolactin // *J Clin Endocrinol Metab.* 1981. Vol. 52, N 5. P. 942–947. doi: 10.1210/jcem-52-5-942
- 72.** Berezin C.T., Bergum N., Luchini K.A., et al. Endogenous opioid signaling in the retina modulates sleep/wake activity in mice // *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms.* 2022. N 13. P. 100078. doi: 10.1016/j.nbscr.2022.100078
- 73.** Miguel A., Marcela V., Matamoros-Trejo G., Garcia D. Melatonin induces the synthesis and release of enkephalins in rat brain // *Salud Mental.* 2010. Vol. 33, N 2. P. 123–131.
- 74.** Asai M.A., Mayagoitia L.M., García D.G., et al. Rat brain opioid peptides-circadian rhythm is under control of melatonin // *Neuropeptides.* 2007. Vol. 41, N 6. P. 389–397. doi: 10.1016/j.npep.2007.09.001
- 75.** Park S.H., Weber F. Neural and homeostatic regulation of rem sleep // *Front Psychol.* 2020. N 11. P. 1662. doi: 10.3389/fpsyg.2020.01662
- 76.** Renouard L., Hayworth C., Rempe M., et al. REM sleep promotes bidirectional plasticity in developing visual cortex in vivo // *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms.* 2022. N 12. P. 100076. doi: 10.1016/j.nbscr.2022.100076
- 77.** Li W., Ma L., Yang G., et al. REM sleep selectively prunes and maintains new synapses in development and learning // *Nat Neurosci.* 2017. Vol. 20, N 3. P. 427–437. doi: 10.1038/nn.4479
- 78.** Lampe J.W., Becker L.B. State of the art in therapeutic hypothermia // *Annu Rev Med.* 2011. N 62. P. 79–93. doi: 10.1146/annurev-med-052009-150512
- 79.** Шевелев О.А., Гречко А.В., Петрова М.В. Терапевтическая гипотермия. Москва: РУДН, 2019. 265 с.
- 80.** Leng Y., Wang Z., Tsai L.K., et al. FGF-21, a novel metabolic regulator, has a robust neuroprotective role and is markedly elevated in neurons by mood stabilizers // *Mol Psychiatry.* 2015. Vol. 20, N 2. P. 215–223. doi: 10.1038/mp.2013.192
- 81.** Jackson T.C., Manole M.D., Kotermanski S.E., et al. Cold stress protein RBM3 responds to temperature change in an ultra-sensitive manner in young neurons // *Neuroscience.* 2015. N 305. P. 268–278. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.08.012
- 82.** Kuroda M., Muramatsu R., Maedera N., et al. Peripherally derived FGF21 promotes remyelination in the central nervous system // *J Clin Invest.* 2017. Vol. 127, N 9. P. 3496–3509. doi: 10.1172/JCI94337
- 83.** Chen J., Hu J., Liu H., et al. FGF21 protects the blood-brain barrier by upregulating PPARγ via FGFR1/β-klotho after traumatic brain injury // *Neurotrauma.* 2018. Vol. 35, N 17. P. 2091–2103. doi: 10.1089/neu.2017.5271
- 84.** Jiang Y., Liu N., Wang Q., et al. Endocrine regulator rFGF21 (recombinant human fibroblast growth factor 21) improves neurological outcomes following focal ischemic stroke of Type 2 diabetes mellitus male mice // *Stroke.* 2018. Vol. 49, N 12. P. 3039–3049. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022119

- 85.** Dietrich M.O., Andrews Z.B., Horvath T.L. Exercise-Induced synaptogenesis in the hippocampus is dependent on UCP2-regulated mitochondrial adaptation // *J Neuroscience*. 2008. Vol. 28, N 42. P. 10766–10771. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2744-08.2008
- 86.** Li D.J., Li Y.H., Yuan H.B., et al. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia // *Metabolism*. 2017. Vol. 68. P. 31–42. doi: 10.1016/j.metabol.2016.12.003
- 87.** Asadi Y., Gorjipour F., Behrouzifar S., Vakili A. Irisin peptide protects brain against ischemic injury through reducing apoptosis and enhancing BDNF in a rodent model of stroke // *Neurochem Res*. 2018. Vol. 43, N 8. P. 1549–1560. doi: 10.1007/s11064-018-2569-9
- 88.** Liu J.J., Zhao H., Sung J.H., et al. Hypothermia blocks ischemic changes in ubiquitin distribution and levels following stroke // *Neuroreport*. 2006. Vol. 17, N 16. P. 1691–1695. doi: 10.1097/01.wnr.0000236868.83970.79
- 89.** Xia W., Su L., Jiao J. Cold-induced protein RBM3 orchestrates neurogenesis via modulating Yap mRNA stability in cold stress // *Cell Biol*. 2018. Vol. 217, N 10. P. 3464–3479. doi: 10.1083/jcb.201801143
- 90.** Liu J., Xue J., Zhang H., et al. Cloning, expression, and purification of cold inducible RNA-binding protein and its neuroprotective mechanism of action // *Brain Res*. 2015. N 1597. P. 189–195. doi: 10.1016/j.brainres.2014.11.061
- 91.** Santos-Junior V.A., Lollo P.C., Cantero M.A., et al. Heat shock proteins: Protection and potential biomarkers for ischemic injury of cardiomyocytes after surgery // *Braz Cardiovasc Surg*. 2018. Vol. 33, N 3. P. 291–302. doi: 10.21470/1678-9741-2017-0169
- 92.** Bayir H., Adelson P.D., Wisniewski S.R., et al. Therapeutic hypothermia preserves antioxidant defenses after severe traumatic brain injury in infants and children // *Crit Care Med*. 2009. Vol. 37, N 2. P. 689–695. doi: 10.1097/CCM.0b013e318194abf2
- 93.** Zhang H., Zhang J.J., Mei Y.W., et al. Effects of immediate and delayed mild hypothermia on endogenous antioxidant enzymes and energy metabolites following global cerebral ischemia // *Chin Med*. 2011. Vol. 124, N 17. P. 2764–2766.
- 94.** Park Y., Ahn J.H., Lee T.K., et al. Therapeutic hypothermia reduces inflammation and oxidative stress in the liver after asphyxial cardiac arrest in rats // *Acute Crit Care*. 2020. Vol. 35, N 4. P. 286–295. doi: 10.4266/acc.2020.00304
- 95.** Zhao H., Chen Y. Effects of mild hypothermia therapy on the levels of glutathione in rabbit blood and cerebrospinal fluid after cardiopulmonary resuscitation // *Iran Basic Med Sci*. 2015. Vol. 18, N 2. P. 194–198.
- 96.** Alva N., Palomeque J., Carbonell T. Oxidative stress and antioxidant activity in hypothermia and rewarming: Can RONS modulate the beneficial effects of therapeutic hypothermia? // *Oxidative Med Cellular Longevity*. 2013. Vol. 2013. P. 2–10. doi: 10.1155/2013/957054
- 97.** Pilozi A., Carro C., Huang X. Roles of β -endorphin in stress, behavior, neuroinflammation, and brain energy metabolism // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 22, N 1. P. 338. doi: 10.3390/ijms22010338
- 98.** Wu H.Y., Mao X.F., Fan H., Wang Y.X. p38 β mitogen-activated protein kinase signaling mediates exenatide-stimulated microglial β -endorphin expression // *Mol Pharmacol*. 2017. Vol. 91, N 5. P. 451–463. doi: 10.1124/mol.116.107102
- 99.** Lai Z., Gu L., Yu L., et al. Delta opioid peptide [d-Ala², d-Leu⁵] enkephalin confers neuroprotection by activating delta opioid receptor-AMPK-autophagy axis against global ischemia // *Cell Biosci*. 2020. Vol. 10. P. 79. doi: 10.1186/s13578-020-00441-z
- 100.** Staples M., Acosta S., Tajiri N., et al. Delta opioid receptor and its peptide: A receptor-ligand neuroprotection // *Int J Mol Sci*. 2013. Vol. 14, N 9. P. 17410–17419. doi: 10.3390/ijms140917410
- 101.** Rungatscher A., Linardi D., Giacomazzi A., et al. Cardioprotective effect of δ -opioid receptor agonist vs. mild therapeutic hypothermia in a rat model of cardiac arrest with extracorporeal life support // *Resuscitation*. 2013. Vol. 84, N 2. P. 244–248. doi: 10.1016/j.resuscitation.2012.06.016
- 102.** Shevelev O.A., Petrova M.V., Mengistu E.M., et al. Correction of local brain temperature after severe brain injury using hypothermia and medical microwave radiometry (MWR) as companion diagnostics // *Diagnostics (Basel)*. 2023. Vol. 13, N 6. P. 1159. doi: 10.3390/diagnostics13061159
- 103.** Shevelev O., Petrova M., Smolensky A., et al. Using medical microwave radiometry for brain temperature measurements // *Drug Discovery Today*. 2021. Vol. 27, N 3. P. 881–889. doi: 10.1016/j.drudis.2021.11.004
- 104.** Шевелев О.А., Гречко А.В., Петрова М.В., и др. Гипотермия головного мозга в терапии церебральных поражений. Теория и практика. Москва, 2020. 230 с.
- 105.** Бояринцев В.В., Журавлев С.В., Ардашев В.Н., и др. Особенности мозгового кровотока в норме и при патологии на фоне краниocereбральной гипотермии // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2019. Т. 53, № 4. С. 59–64. doi: 10.21687/0233-528X-2019-53-4-59-64
- 106.** Shevelev O.A., Petrova M.V., Saidov S.K., Khodorovich N.A. Pranil Pradkhan neuroprotection mechanisms in cerebral hypothermia (review). *General Reanimatology*. 2019. Vol. 15, N 6. P. 94–114. doi: 10.15360/1813-9779-2019-6-94-114
- 107.** Петрова М.В., Шевелев О.А., Юрьев М.Ю., и др. Селективная гипотермия коры больших полушарий в комплексной реабилитации пациентов с хроническими нарушениями сознания // *Общая реаниматология*. 2022. Т. 18, № 2. С. 45–52. doi: 10.15360/1813-9779-2022-2-45-52
- 108.** Шевелев О.А., Смоленский А.В., Петрова М.В., и др. Механизмы низкотемпературных реабилитационных технологий. Спортивная черепно-мозговая травма // *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2022. Т. 4, № 1. С. 4–13. doi: 10.36425/rehab88833
- 109.** Shevelev O.A., Petrova M.V., Yuriev M.Y., Mengistu E.M. Circadian temperature rhythms of the healthy and damaged brain // *Neurosci Neurol Disord*. 2022. N 6. P. 32–33. doi: 10.29328/journal.jnnd.1001065
- 110.** Шевелев О.А., Петрова М.В., Юрьев М.Ю., и др. Исследование температурного баланса головного мозга методом микроволновой радиотермометрии // *Общая реаниматология*. 2023. Т. 19, № 1. С. 41–50. doi: 10.15360/1813-9779-2023-1-2192
- 111.** Зозуля С.А., Шевелев О.А., Тихонов Д.В., и др. Тепловой баланс головного мозга и маркеры воспалительной реакции у пациентов с шизофренией // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2022. Т. 173, № 4. С. 522–526. doi: 10.47056/0365-9615-2022-173-4-522-526

REFERENCES

1. Molchanov YuA, Fedoseeva SA. The influence of cold climate on the origin and evolution of mankind. *Nauka i tekhnika v Yakutii*. 2015;(1):69–75. (In Russ).
2. Noyes AM, Lundbye JB. Managing the complications of mild therapeutic hypothermia in the cardiac arrest patient. *Intensive Care Med*. 2015;30(5):259–269. doi: 10.1177/0885066613516416
3. Evans AL, Singh NJ, Friebe A, et al. Drivers of hibernation in the brown bear. *Front Zool*. 2016;(13):7. doi: 10.1186/s12983-016-0140-6
4. Geiser F. Seasonal expression of avian and mammalian daily torpor and hibernation: Not a simple summer-winter affair. *Front Physiol*. 2020;(11):436. doi: 10.3389/fphys.2020.00436
5. Jansen HT, Leise T, Stenhouse G, et al. The bear circadian clock does not “sleep” during winter dormancy. *Front Zool*. 2016;(13):42. doi: 10.1186/s12983-016-0173-x
6. Van Breukelen F, Martin S. Reversible depression of transcription during hibernation. *J Comp Physiol B*. 2002;172(5):355–361. doi: 10.1007/s00360-002-0256-1
7. Geiser F. Metabolic rate and body temperature reduction during hibernation and daily torpor. *Annu Rev Physiol*. 2004;(66):239–274. doi: 10.1146/annurev.physiol.66.032102.115105
8. Heldmaier G, Ortman S, Elvert R. Natural hypometabolism during hibernation and daily torpor in mammals. *Respir Physiol Neurobiol*. 2004;141(3):317–329. doi: 10.1016/j.resp.2004.03.014
9. Buck CL, Barnes BM. Effects of ambient temperature on metabolic rate, respiratory quotient, and torpor in an arctic hibernator. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*. 2000;279(1):255–262. doi: 10.1152/ajpregu.2000.279.1.R255
10. Carey HV, Andrews MT, Martin SL. Mammalian hibernation: Cellular and molecular responses to depressed metabolism and low temperature. *Physiol Rev*. 2003;83(4):1153–1181. doi: 10.1152/physrev.00008.2003
11. Dave KR, Christian SL, Perez-Pinzon MA, Drew KL. Neuroprotection: Lessons from hibernators. *Comp Biochem Physiol*. 2012;162(1-3):1–9. doi: 10.1016/j.cbpb.2012.01.008
12. Bouma HR, Carey HV, Kroese FG. Hibernation: The immune system at rest? *J Leukocyte Biology*. 2010;88(4):619–624. doi: 10.1189/jlb.0310174
13. Shavlakadze T, Grounds MD. Of bears, frogs, meat, mice and men: Insight into the complexity of factors affecting skeletal muscle atrophy/hypertrophy and myogenesis/adipogenesis. *Bio Essays*. 2006;28(10):994–1009. doi: 10.1002/bies.20479
14. Eddy SF, Storey KB. p38 MAPK regulation of transcription factor targets in muscle and heart of hibernating bats, *Myotis lucifugus*. *Cell Biochem Funct*. 2007;25(6):759–765. doi: 10.1002/cbf.1416
15. Nelson BT, Ding X, Boney-Montoya J, et al. Metabolic hormone FGF21 is induced in ground squirrels during hibernation but its overexpression is not sufficient to cause torpor. *PLoS One*. 2013;8(1):e53574. doi: 10.1371/journal.pone.0053574
16. Itoh N, Ornitz DM. Functional evolutionary history of the mouse Fgf gene family. *Dev Dyn*. 2008;237(1):18–27. doi: 10.1002/dvdy.21388
17. Fisher FM, Maratos-Flier E. Understanding the physiology of FGF21. *Annu Rev Physiol*. 2016;(78):223–241. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105339
18. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463–468. doi: 10.1038/nature10777
19. Ikeda K, Yamada T. UCP1 Dependent and independent thermogenesis in brown and beige adipocytes. *Front Endocrinol*. 2020;(11):498. doi: 10.3389/fendo.2020.00498
20. Lindquist JA, Mertens PR. Cold shock proteins: From cellular mechanisms to pathophysiology and disease. *Cell Commun Signal*. 2018;16(1):63. doi: 10.1186/s12964-018-0274-6
21. Skobkin MA, Skopina OV, Ovchinnikov LP. Multifunctional proteins with a cold shock domain in the regulation of gene expression. *Adv Biological Chemistry*. 2004;44:3–52. (In Russ).
22. Neutelings T, Lambert CA, Nusgens BV, Alain C. Colige effects of mild cold shock (25 °C) followed by warming up at 37 °C on the cellular stress response. *PLoS One*. 2013;8(7):e69687. doi: 10.1371/journal.pone.0069687
23. Laios E, Rebeyka IM, Prody CA. Characterization of cold-induced heat shock protein expression in neonatal rat cardiomyocytes. *Mol Cell Biochem*. 1997;173(1-3):153–159. doi: 10.1023/a:1006844114348
24. Fujita J. Cold shock response in mammalian cells. *Mol Microbiol Biotechnol*. 1999;1(2):243–255.
25. Yasushi S, Yasuko T, Hiroyuki O. Molecular mechanisms underlying hypothermia-induced neuroprotection. *Stroke Research and Treatment*. 2011;2011:809874. doi: 10.4061/2011/809874
26. Murshid A, Gong J, Calderwood SK. The role of heat shock proteins in antigen cross presentation. *Fron Immunol*. 2012;(3):63. doi: 10.3389/fimmu.2012.00063
27. Hammerer-Lercher A, Mair J, Bonatti J, et al. Hypoxia induces heat shock protein expression in human coronary artery bypass grafts. *Cardiovasc Res*. 2001;50(1):115–124. doi: 10.1016/s0008-6363(01)00198-5
28. Usman MG, Rafii MY, Ismail MR, et al. Heat shock proteins: Functions and response against heat stress in plants. *Int J Sci Technol Res*. 2017;3(11):204–218.
29. De Maio A. Heat shock proteins: Facts, thoughts, and dreams. *Shock*. 1999;11(1):1–12. doi: 10.1097/00024382-199901000-00001
30. Walter S, Buchner J. Molecular chaperones-cellular machines for protein folding. *Angewandte Chemie Int Ed Engl*. 2002;41(7):1098–1113. doi: 10.1002/1521-3773(20020402)41:7<1098::AID-ANIE1098>3.0.CO;2-9
31. Lahvic JL, Ji Y, Marin P, et al. Small heat shock proteins are necessary for heart migration and laterality determination in zebrafish. *Dev Biol*. 2013;384(2):166–180. doi: 10.1016/j.ydbio.2013.10.009
32. Allan ME, Storey KB. Expression of NF- κ B and downstream antioxidant genes in skeletal muscle of hibernating ground squirrels, *Spermophilus tridecemlineatus*. *Cell Biochem Funct*. 2012;30(2):166–174. doi: 10.1002/cbf.1832
33. Antonova EP, Ilyukha VA, Sergina SN. Antioxidant protection in winter-sleeping mammals. *Principles Ecology*. 2015;(2):4–20. (In Russ).
34. Santoro MG. Heat shock factors and the control of the stress response. *Biochemical Pharmacology*. 2000;59(1):55–63. doi: 10.1016/S0006-2952(99)00299-3
35. Semenova TP, Zakharova NM. Seasonal features of the effects of blockade of opioid receptors on adaptive behavior in hibernating animals. *Neurosci Behav Physiol*. 2015;45(6):658–663. doi: 10.1007/s11055-015-0125-5
36. Peart JN, Gross ER, Gross GJ. Opioid-induced preconditioning: Recent advances and future perspectives. *Vascular Pharmacol*. 2005; 42(5-6):211–218. doi: 10.1016/j.vph.2005.02.003

37. Benedict PE, Benedict MB, Su TP, Bolling SF. Opiate drugs and delta-receptor-mediated myocardial protection. *Circulation*. 1999; 100(19 Suppl):11357–11360. doi: 10.1161/01.cir.100.suppl_2.ii-357
38. Borlongan CV, Wang Y, Su TP. Delta opioid peptide (D-Ala 2, D-Leu 5) enkephalin: Linking hibernation and neuroprotection. *Front Biosci*. 2004;(9):3392–3398. doi: 10.2741/1490
39. Lee JY, Liska M, Crowley M, et al. Multifaceted effects of delta opioid receptors and dandle in diseases of the nervous system *curr. Drug Discov Technol*. 2018;15(2):94–108. doi: 10.2174/1570163814666171010114403
40. Sheng S, Huang J, Ren Y, et al. Neuroprotection against hypoxic/ischemic injury: δ -Opioid receptors and BDNF-TrkB pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):302–315. doi: 10.1159/000489808
41. Tamura Y, Shintani M, Inoue H, et al. Regulatory mechanism of body temperature in the central nervous system during the maintenance phase of hibernation in Syrian hamsters: Involvement of β -endorphin. *Brain Res*. 2012;(1448):63–70. doi: 10.1016/j.brainres.2012.02.004
42. Halberg F, Chibisov SM, Radysh IV, et al. Time structures (chronomes) in us and around us. Moscow; 2005. 186 p.
43. Huang RC. The discoveries of molecular mechanisms for the circadian rhythm: The 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Biomed*. 2018;41(1):5–8. doi: 10.1016/j.bj.2018.02.003
44. Millius A, Ode KL, Ueda HR. A period without PER: Understanding 24-hour rhythms without classic transcription and translation feedback loops. *F1000Res*. 2019;(8):F1000 Faculty Rev-499. doi: 10.12688/f1000research.18158.1
45. Hastings M, O'Neill JS, Maywood ES. Circadian clocks: Regulators of endocrine and metabolic rhythms. *J Endocrinol*. 2007;195(2): 187–198. doi: 10.1677/JOE-07-0378
46. Refinetti R. Circadian rhythmicity of body temperature and metabolism. *Temperature*. 2020;7(4):321–362 doi: 10.1080/23328940.2020.1743605
47. Shevelev OA, Petrova MV, Yuryev MY, et al. The method of microwave radiothermometry in studies of circadian rhythms of brain temperature. *Bulletin Exp Biology Med*. 2022;173(3):380–383. (In Russ).
48. Harding EC, Franks NP, Wisden W. The temperature dependence of sleep front. *Neurosci*. 2019;(13):336. doi: 10.3389/fnins.2019.00336
49. Peplow M. Structure: The anatomy of sleep. *Nature*. 2013; 497(7450):S2–S3 doi: 10.1038/497S2a
50. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med*. 2012;4(147):14Tra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748
51. Yan T, Qiu Y, Yu X, Yang L. Glymphatic dysfunction: A bridge between sleep disturbance and mood disorders. *Front Psychiatry*. 2021;(12):658340. doi: 10.3389/fpsy.2021.658340
52. Bacynski A, Xu M, Wang W, Hu J. The paravascular pathway for brain waste clearance: Current understanding, significance and controversy. *Front Neuroanat*. 2017;(11):101. doi: 10.3389/fnana.2017.00101
53. Ma Q, Ineichen BV, Detmar M, Proulx ST. Outflow of cerebrospinal fluid is predominantly through lymphatic vessels and is reduced in aged mice. *Nat Commun*. 2017;8(1):1434. doi: 10.1038/s41467-017-01484-6
54. Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373–377. doi: 10.1126/science.1241224
55. Kondratiev AN, Tsentsiper LM. The lymphatic system of the brain: structure and practical significance. *Anesthesiol Res*. 2019;(6):72–80. (In Russ).
56. Reddy OC, van der Werf YD. The sleeping brain: Harnessing the power of the glymphatic system through lifestyle choices. *Brain Sci*. 2020;10(11):868. doi: 10.3390/brainsci10110868
57. Eban-Rothschild A, Appelbaum L, de Lecea L. Neuronal mechanisms for sleep/wake regulation and modulatory drive. *Neuropsychopharmacol*. 2018;43(5):937–952. doi: 10.1038/npp.2017.294
58. Characosis DP. Brain temperature and sleep. *J Higher Nervous Activity*. 2013;63(1):113–124. (In Russ). doi: 10.7868/S0044467713010061
59. Yu H, Xia F, Lam KS, et al. Circadian rhythm of circulating fibroblast growth factor 21 is related to diurnal changes in fatty acids in humans. *Clin Chem*. 2011;57(5):691–700. doi: 10.1373/clinchem.2010.155184
60. Brandão L, Espes D, Westholm JO, et al. Acute sleep loss alters circulating fibroblast growth factor 21 levels in humans: A randomised crossover trial. *Sleep Res*. 2022;31(2):e13472. doi: 10.1111/jsr.13472
61. Abdalla OH, Mascarenhas B, Cheng HY. Death of a protein: The role of e3 ubiquitin ligases in circadian rhythms of mice and flies. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10569. doi: 10.3390/ijms231810569
62. Morf J, Rey G, Schneider K, et al. Cold-inducible RNA-binding protein modulates circadian gene expression posttranscriptionally. *Science*. 2012;338(6105):379–383. doi: 10.1126/science.1217726
63. Liu Y, Hu W, Murakawa Y, et al. Cold-induced RNA-binding proteins regulate circadian gene expression by controlling alternative polyadenylation. *Sci Rep*. 2013;(3):2054. doi: 10.1038/srep02054
64. Jagannath A, Butler R, Godinho SI, et al. The CRT1-SIK1 pathway regulates entrainment of the circadian clock. *Cell*. 2013;154(5): 1100–1111. doi: 10.1016/j.cell.2013.08.004
65. Pastukhov YF. Slow-wave sleep and molecular chaperones. *Evolution Biochemistry Physiology*. 2016;52(1):79–90. (In Russ).
66. Simonova VV, Guzeev MA, Pastukhov YF. Recovery of sleep after its total deprivation in conditions of prolonged deficiency of stress-inducible chaperone hsp70. *I.M. Sechenov Russ J Physiology*. 2018;104(8):957–965. (In Russ).
67. Hardeland R, Coto-Montes A, Poeggeler B. Circadian rhythms, oxidative stress, and antioxidative defense mechanisms. *Chronobiol Int*. 2003;20(6):921–962. doi: 10.1081/cbi-120025245
68. Budkowska M, Cecerska-Heryć E, Marcinowska Z, et al. The influence of circadian rhythm on the activity of oxidative stress enzymes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):14275. doi: 10.3390/ijms232214275
69. Koban M, Swinson KL. Chronic REM-sleep deprivation of rats elevates metabolic rate and increases UCP1 gene expression in brown adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;289(1):E68–74. doi: 10.1152/ajpendo.00543.2004
70. Giannetto C, Arfuso F, Giudice E, et al. Clock gene per 2 daily rhythm: Correlation with the serum level of uncoupling protein 1 (UCP1) in goat and horse. *J Therm Biol*. 2021;(97):102891. doi: 10.1016/j.jtherbio.2021.102891
71. Dent RR, Guilleminault C, Albert LH, et al. Diurnal rhythm of plasma immunoreactive beta-endorphin and its relationship to sleep stages and plasma rhythms of cortisol and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;52(5):942–947. doi: 10.1210/jcem-52-5-942

72. Berezin CT, Bergum N, Luchini KA, et al. Endogenous opioid signaling in the retina modulates sleep/wake activity in mice. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*. 2022;(13):100078. doi: 10.1016/j.nbscr.2022.100078
73. Miguel A, Marcela V, Matamoros-Trejo G, Garcia D. Melatonin induces the synthesis and release of enkephalins in rat brain. *Salud Mental*. 2010;33(2):123–131.
74. Asai MA, Mayagoitia LM, García DG, et al. Rat brain opioid peptides-circadian rhythm is under control of melatonin. *Neuropeptides*. 2007;41(6):389–397. doi: 10.1016/j.npep.2007.09.001
75. Park SH, Weber F. Neural and homeostatic regulation of REM sleep. *Front Psychol*. 2020;(11):1662. doi: 10.3389/fpsyg.2020.01662
76. Renouard L, Hayworth C, Rempé M, et al. REM sleep promotes bidirectional plasticity in developing visual cortex in vivo. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*. 2022;(12):100076. doi: 10.1016/j.nbscr.2022.100076
77. Li W, Ma L, Yang G, et al. REM sleep selectively prunes and maintains new synapses in development and learning. *Nat Neurosci*. 2017;20(3):427–437. doi: 10.1038/nn.4479
78. Lampe JW, Becker LB. State of the art in therapeutic hypothermia. *Annu Rev Med*. 2011;(62):79–93. doi: 10.1146/annurev-med-052009-150512
79. Shevelev OA, Grechko AV, Petrova MV. Therapeutic hypothermia. Moscow; 2019. 265 p. (In Russ).
80. Leng Y, Wang Z, Tsai LK, et al. FGF-21, a novel metabolic regulator, has a robust neuroprotective role and is markedly elevated in neurons by mood stabilizers. *Mol Psychiatry*. 2015;20(2):215–223. doi: 10.1038/mp.2013.192
81. Jackson TC, Manole MD, Kotermanski SE, et al. Cold stress protein RBM3 responds to temperature change in an ultra-sensitive manner in young neurons. *Neuroscience*. 2015;(305):268–278. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.08.012
82. Kuroda M, Muramatsu R, Maedera N, et al. Peripherally derived FGF21 promotes remyelination in the central nervous system. *J Clin Invest*. 2017;127(9):3496–3509. doi: 10.1172/JCI94337
83. Chen J, Hu J, Liu H, et al. FGF21 Protects the blood-brain barrier by upregulating ppar γ via fgfr1/ β -klotho after traumatic brain injury. *Neurotrauma*. 2018;35(17):2091–2103. doi: 10.1089/neu.2017.5271
84. Jiang Y, Liu N, Wang Q, et al. Endocrine regulator rFGF21 (recombinant human fibroblast growth factor 21) improves neurological outcomes following focal ischemic stroke of Type 2 diabetes mellitus male mice. *Stroke*. 2018;49(12):3039–3049. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022119
85. Dietrich MO, Andrews ZB, Horvath TL. Exercise-Induced synaptogenesis in the hippocampus is dependent on UCP2-regulated mitochondrial adaptation. *J Neuroscience*. 2008;28(42):10766–10771. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2744-08.2008
86. Li DJ, Li YH, Yuan HB, et al. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia. *Metabolism*. 2017;(68):31–42. doi: 10.1016/j.metabol.2016.12.003
87. Asadi Y, Gorjipour F, Behrouzifar S, Vakili A. Irisin peptide protects brain against ischemic injury through reducing apoptosis and enhancing BDNF in a rodent model of stroke. *Neurochem Res*. 2018;43(8):1549–1560. doi: 10.1007/s11064-018-2569-9
88. Liu JJ, Zhao H, Sung JH, et al. Hypothermia blocks ischemic changes in ubiquitin distribution and levels following stroke. *Neuroreport*. 2006;17(16):1691–1695. doi: 10.1097/01.wnr.0000236868.83970.79
89. Xia W, Su L, Jiao J. Cold-induced protein RBM3 orchestrates neurogenesis via modulating Yap mRNA stability in cold stress. *Cell Biol*. 2018;217(10):3464–3479. doi: 10.1083/jcb.201801143
90. Liu J, Xue J, Zhang H, et al. Cloning, expression, and purification of cold inducible RNA-binding protein and its neuroprotective mechanism of action. *Brain Res*. 2015;(1597):189–195. doi: 10.1016/j.brainres.2014.11.061
91. Santos-Junior VA, Lollo PC, Cantero MA, et al. Heat shock proteins: Protection and potential biomarkers for ischemic injury of cardiomyocytes after surgery. *Braz Cardiovasc Surg*. 2018;33(3):291–302. doi: 10.21470/1678-9741-2017-0169
92. Bayir H, Adelson PD, Wisniewski SR, et al. Therapeutic hypothermia preserves antioxidant defenses after severe traumatic brain injury in infants and children. *Crit Care Med*. 2009;37(2):689–695. doi: 10.1097/CCM.0b013e318194abf2
93. Zhang H, Zhang JJ, Mei YW, et al. Effects of immediate and delayed mild hypothermia on endogenous antioxidant enzymes and energy metabolites following global cerebral ischemia. *Chin Med*. 2011;124(17):2764–2766.
94. Park Y, Ahn JH, Lee TK, et al. Therapeutic hypothermia reduces inflammation and oxidative stress in the liver after asphyxial cardiac arrest in rats. *Acute Crit Care*. 2020;35(4):286–295. doi: 10.4266/acc.2020.00304
95. Zhao H, Chen Y. Effects of mild hypothermia therapy on the levels of glutathione in rabbit blood and cerebrospinal fluid after cardiopulmonary resuscitation. *Iran Basic Med Sci*. 2015;18(2):194–198.
96. Alva N, Palomeque J, Carbonell T. Oxidative stress and antioxidant activity in hypothermia and rewarming: Can RONS modulate the beneficial effects of therapeutic hypothermia? *Oxidative Med Cellular Longevity*. 2013;2013:2–10. doi: 10.1155/2013/957054
97. Pillozzi A, Carro C, Huang X. Roles of β -endorphin in stress, behavior, neuroinflammation, and brain energy metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):338. doi: 10.3390/ijms22010338
98. Wu HY, Mao XF, Fan H, Wang YX. p38 β mitogen-activated protein kinase signaling mediates exenatide-stimulated microglial β -endorphin expression. *Mol Pharmacol*. 2017;91(5):451–463. doi: 10.1124/mol.116.107102
99. Lai Z, Gu L, Yu L, et al. Delta opioid peptide [d-Ala², d-Leu⁵] enkephalin confers neuroprotection by activating delta opioid receptor-AMPK-autophagy axis against global ischemia. *Cell Biosci*. 2020;(10):79. doi: 10.1186/s13578-020-00441-z
100. Staples M, Acosta S, Tajiri N, et al. Delta opioid receptor and its peptide: A receptor-ligand neuroprotection. *Int J Mol Sci*. 2013;14(9):17410–17419. doi: 10.3390/ijms140917410
101. Rungtatscher A, Linardi D, Giacomazzi A, et al. Cardioprotective effect of δ -opioid receptor agonist vs. mild therapeutic hypothermia in a rat model of cardiac arrest with extracorporeal life support. *Resuscitation*. 2013;84(2):244–248. doi: 10.1016/j.resuscitation.2012.06.016
102. Shevelev OA, Petrova MV, Mengistu EM, et al. Correction of local brain temperature after severe brain injury using hypothermia and medical microwave radiometry (MWR) as companion diagnostics. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(6):1159. doi: 10.3390/diagnostics13061159
103. Shevelev O, Petrova M, Smolensky A, et al. Using medical microwave radiometry for brain temperature measurements. *Drug Discovery Today*. 2021;27(3):881–889. doi: 10.1016/j.drudis.2021.11.004

- 104.** Shevelev OA, Grechko AV, Petrova MV, et al. Hypothermia of the brain in the treatment of cerebral lesions. Theory and practice. Moscow; 2020. 230 p. (In Russ).
- 105.** Boyarintsev VV, Zhuravlev SV, Ardashev VN, et al. Features of cerebral blood flow in normal and pathological conditions on the background of craniocerebral hypothermia. *Aerospace Environmental Med.* 2019;53(4):59–64. (In Russ). doi: 10.21687/0233-528X-2019-53-4-59-64
- 106.** Shevelev OA, Petrova MV, Saidov SK, Khodorovich NA. Pranil pradkhan neuroprotection mechanisms in cerebral hypothermia (review). *General Reanimatol.* 2019;15(6):94–114. doi: 10.15360/1813-9779-2019-6-94-114
- 107.** Petrova MV, Shevelev OA, Yuryev MY, et al. Selective hypothermia of the cerebral cortex in the complex rehabilitation of patients with chronic disorders of consciousness. *General Resuscitation.* 2022; 18(2):45–52. (In Russ). doi: 10.15360/1813-9779-2022-2-45-52
- 108.** Shevelev OA, Smolensky AV, Petrova MV, et al. Mechanisms of low-temperature rehabilitation technologies. Sports traumatic brain injury. *Physical Rehabilitation Med Medical Rehabilitation.* 2022;4(1):4–13. (In Russ). doi: 10.36425/rehab88833
- 109.** Shevelev OA, Petrova MV, Yuriev MY, Mengistu EM. Circadian temperature rhythms of the healthy and damaged brain. *Neurosci Neural Disord.* 2022;(6):32–33. doi: 10.29328/journal.ljnd.1001065
- 110.** Shevelev OA, Petrova MV, Yuryev MY, et al. Investigation of the temperature balance of the brain by microwave radiothermometry. *General Res.* 2023;19(1):41–50. (In Russ). doi: 10.15360/1813-9779-2023-1-2192
- 111.** Zozulya SA, Shevelev OA, Tikhonov DV, et al. The heat balance of the brain and markers of inflammatory response in patients with schizophrenia. *Bulletin Exp Biology Med.* 2022;173(4):522–526. (In Russ). doi: 10.47056/0365-9615-2022-173-4-522-526

ОБ АВТОРАХ

* **Шевелев Олег Алексеевич**, д-р мед. наук, 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

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

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

Якименко Владислав Андреевич; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2308-6313>; eLibrary SPIN: 3572-7563; e-mail: Yavladislav87@gmail.com

Менжуренкова Дарина Николаевна; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7997-0079>; e-mail: pechenki2013@mail.ru

Колбаскина Ирина Николаевна; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2804-8952>; e-mail: kolbaskinairinka@mail.ru

Жданова Мария Александровна; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6550-4777>; eLibrary SPIN: 4514-3020; e-mail: mchubarova@fnkcr.ru

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

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

AUTHORS' INFO

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

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

Vladislav A. Yakimenko; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2308-6313>; eLibrary SPIN: 3572-7563; e-mail: Yavladislav87@gmail.com

Darina N. Menzhurenkova; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7997-0079>; e-mail: pechenki2013@mail.ru

Irina N. Kolbaskina; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2804-8952>; e-mail: kolbaskinairinka@mail.ru

Maria A. Zhdanova; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6550-4777>; eLibrary SPIN: 4514-3020; e-mail: mchubarova@fnkcr.ru

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

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/rehab405659>

Перспективы применения VR-технологий в ранней реабилитации пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения

М.В. Петрова¹, О.В. Рыжова¹, Д.В. Чебоксаров¹, И.В. Саенко², В.С. Суева³, С.С. Петриков³¹ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитации, Москва, Российская Федерация² Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Москва, Российская Федерация³ Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Среди всех новейших технологий виртуальная реальность (virtual reality, VR) может быть мощным и перспективным инструментом для достижения основных целей реабилитации. Экспериментально доказано, что реабилитация, основанная на виртуальных технологиях, способна воссоздавать реалистичное восприятие и соответствующую реакцию у пациента, за счёт чего улучшается качество когнитивной и моторной реабилитации с наименьшими затратами. Однако успех такой реабилитации зависит в основном от технологий и методик, используемых врачами.

Статья посвящена актуальной на сегодняшний день проблеме применения технологий виртуальной реальности у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения на этапе ранней реабилитации. Основное внимание в работе авторы акцентируют на нейрофизиологических аспектах применения технологий виртуальной реальности и механизмах нейропластичности головного мозга. Представлены характерные особенности, современные подходы к применению виртуальной реальности и концептуально новый подход применения современных технологий виртуальной реальности у пациентов в отделениях реанимации. Раскрыты возможности применения технологий виртуальной реальности, позволяющие моделировать любую ситуацию, а также возможность синхронного воспроизведения музыкальной дорожки с имитацией ходьбы у пациентов в остром периоде инсульта, находящихся в отделении реанимации, на этапе ранней реабилитации с применением технологий виртуальной реальности.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения; виртуальная реальность; ранняя реабилитация.

Как цитировать

Петрова М.В., Рыжова О.В., Чебоксаров Д.В., Саенко И.В., Суева В.С., Петриков С.С. Перспективы применения VR-технологий в ранней реабилитации пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2023. Т. 5, № 2. С. 157–166. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab405659>

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab405659>

An outlook of early rehabilitation of stroke patients using VR technologies

Marina V. Petrova¹, Olga V. Ryzhova¹, Dmitrii V. Cheboksarov¹, Irina V. Saenko²,
Victoria S. Sueva³, Sergey S. Petrikov³

¹ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation

² Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

³ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Among all the latest technologies, virtual reality (virtual reality, VR) can be a powerful and promising tool for achieving the main goals of rehabilitation. It has been experimentally proven that rehabilitation based on virtual technologies is able to recreate a realistic perception and corresponding reaction in a patient, thereby improving the quality of cognitive and motor rehabilitation with the least cost. However, the success of such rehabilitation depends mainly on the technologies and techniques used by doctors.

This study is devoted to the important problem — application of virtual reality technologies in patients with acute impairment of cerebral circulation at the stage of early rehabilitation. We focus on the neurophysiological aspects of the VR technology application and the mechanisms of the brain's neuroplasticity during application of virtual reality. The characteristic features of modern approaches to application of virtual reality are highlighted. Also, a novel concept is proposed for the modern VR-technology application in intensive care unit patients. In conclusion, we discuss the possibilities of VR-technologies application, allowing for the simulation of any situation, as well as a possibility of synchronous playback of a music track with walking simulation in ICU patients in the acute period of stroke at the stage of early rehabilitation.

Keywords: stroke; virtual reality technologies; early rehabilitation.

To cite this article

Petrova MV, Ryzhova OV, Cheboksarov DV, Saenko IV, Sueva VS, Petrikov SS. An outlook of early rehabilitation of stroke patients using VR technologies. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2023;5(2):157–166. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab405659>

Received: 15.05.2023

Accepted: 20.05.2023

Published: 30.06.2023

Список сокращений

ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения

VR (virtual reality) — виртуальная реальность

ВВЕДЕНИЕ

Основная цель реабилитации — улучшение качества жизни и возможность самостоятельного обслуживания.

Исходя из нормативных документов и методических рекомендаций, у пациента с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) реабилитация должна начинаться как можно раньше. Реабилитационные мероприятия чаще всего занимают длительное время не только из-за глубокого двигательного дефицита, но зачастую вследствие потери интереса пациента к занятиям и/или дефицита человеческих и технических ресурсов. Основной задачей ранней реабилитации являются раннее начало, улучшение качества и количества реабилитационных процедур. М. Iosa и соавт. [1] было высказано предположение, что сочетание реабилитационного протокола с использованием новых технологий, таких как робототехника, интерфейсы мозг–компьютер (биологическая обратная связь), неинвазивные стимуляторы мозга (транскраниальная магнитная стимуляция), носимые устройства для анализа движений (смартфоны и планшеты), даёт оптимальное решение для реабилитации когнитивных и моторных функций. Не все пациенты с ОНМК, находящиеся в отделении реанимации, получают ранние реабилитационные мероприятия в полном объёме: с учётом тяжести состояния (уровень сознания, гемодинамические и лабораторные показатели) программа восстановления ограничивается зачастую только позиционированием в кровати и мероприятиями по уходу.

ВИРТУАЛЬНАЯ РЕАЛЬНОСТЬ: НОВЕЙШИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДОСТИЖЕНИИ ОСНОВНЫХ ЦЕЛЕЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Среди всех новейших технологий виртуальная реальность (virtual reality, VR) может быть мощным и перспективным инструментом для достижения основных целей реабилитации [2]. Экспериментально было доказано, что реабилитация, основанная на VR-технологиях, способна воссоздавать реалистичное восприятие и соответствующую реакцию у пациента, за счёт чего улучшалось качество проведения когнитивной и моторной реабилитации с наименьшими затратами [3]. Однако успех VR-реабилитации зависит в большинстве своём от технологий и методик, используемых врачами.

При метаанализе 24 исследований по реабилитации пациентов с ОНМК с применением VR-технологий было выявлено, что физическая терапия с виртуальной реальностью не хуже и не лучше, чем обычная физическая терапия, однако её применение может улучшить результаты комплексного лечения пациентов с инсультом при отсутствии стандартных методов реабилитации, таких как кинези- и механотерапия. Доказано также, что виртуальная реальность является безопасным и эффективным методом реабилитации для улучшения не только моторной функции конечностей, но и когнитивной функции головного мозга в повседневной активности пациентов, перенёсших ОНМК [3].

В настоящее время исследования по VR-реабилитации неоднородны из-за отсутствия стандартизированного программного и аппаратного обеспечения VR-терапии [3]. Нет единой методики проведения VR-реабилитации. Например, в клинических исследованиях под руководством J.A. Kleim [4] и Y.M. Kim [5] VR-технологии применялись у пациентов с унилатеральным игнорированием. В VR и контрольной группах, в зависимости от нейропластичности головного мозга, был предоставлен одинаковый объём воздействия, что соответствует принципам интенсивности, повторения и времени [4]. В методиках VR-реабилитации возможно обеспечение обратной связи, например визуальной и тактильной [5], слуховой и вербальной [5]. Тем не менее в исследовании Y.M. Kim [5] в заданиях VR было задействовано больше активных движений (например, вращение верхней конечности и туловища), чем в задании J.A. Kleim [4], где задача заключалась в нажатии набора клавиш для управления положением аватара при переходе улицы. Кроме того, ни в одном из 23 исследований по применению VR-реабилитации не указана точная продолжительность сеанса (в минутах), но известно, что в среднем проводилось 13 сеансов у одного пациента. Кроме того, необходимо учитывать, что во всех рассмотренных исследованиях использовалась неиммерсивная VR, что может влиять на ощущение присутствия и потенциальные результаты.

Таким образом, использование VR-технологий в реабилитации пациентов с постинсультным унилатеральным игнорированием является перспективным подходом по сравнению с традиционными методами реабилитации за счёт расширения ограниченных возможностей данных методов. Виртуальная реальность даёт возможность демонстрации реалистичных типов сцен и участия в функциональной деятельности, которые в реальной жизни пациенту выполнять небезопасно. VR-реабилитация

хорошо мотивирует пациента, а уровень сложности можно градировать в зависимости от тяжести унилатерального игнорирования.

По данным метаанализа эффективности интерактивного виртуального обучения было показано повышение мотивации пациентов, а также улучшение стимуляции когнитивных способностей, таких как attentивно-мнестические функции и визуально-пространственное познание, что привело к улучшению бихевиоральных (поведенческих) способностей у пациентов с ОНМК [6]. Создание положительного опыта обучения позволяет продлить реабилитационные сеансы [7]. Используя принцип реабилитации от «простого к сложному», при помощи VR можно постепенно моделировать жизненные ситуации без риска получения травм, и тем самым подготавливать пациента к более сложным упражнениям в реальной среде [7, 8].

С точки зрения нейрофизиологии, у пациентов с ОНМК при использовании VR-технологий происходит стимуляция нейропластичности головного мозга с помощью задействования холинергического и дофаминергического нейротрансмитторных путей [9]. Исследования Н.Ф. Васе и соавт. [10] установили связь между когнитивными и двигательными функциями, подчёркивая положительное влияние когнитивных функций на моторную реабилитацию, особенно когда физическая терапия начинается с VR-технологий и проводится в виртуальной среде.

В ранних исследованиях применения VR-реабилитации выявлены такие факторы, как удобство взаимодействия [11], чувство контроля пользователя, реалистичность задачи, продолжительность воздействия [12], социальные (например, взаимодействие с аватарами) [13] и системные (например, более широкое поле зрения, мультимодальное взаимодействие, погружение в образ от первого лица, устройства обратной связи и т.д.) факторы [10], которые должны быть учтены при разработке VR-интервенции для усиления чувства погружения и предчувствия и, возможно, улучшения общего терапевтического эффекта.

ХРОМОТЕРАПИЯ КАК СОСТАВЛЯЮЩАЯ РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ ПОМОЩИ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ

Для оптимизации процесса VR-реабилитации и с целью улучшения стимуляции триггерных зон локомоции был проведён анализ нейрофизиологических исследований по восприятию цвета и звуковых раздражителей. Выявлено, что люди различаются по своим цветовым предпочтениям, однако, как показали исследования S.E. Palmer и соавт. [14], синий цвет является самым предпочтительным, тогда как жёлто-зелёный — наиболее неприятным. Кроме того, если построить график зависимости предпочтений от вариаций оттенка, обнаруживается систематическая кривая предпочтения оттенка, которая неуклонно

повышается по мере того, как оттенки становятся более синими и менее жёлтыми, хотя существует также некоторое взаимодействие с лёгкостью и насыщенностью (например, насыщенный жёлтый цвет нравится больше, чем тёмно-жёлтый).

Эта модель цветовых предпочтений остаётся относительно стабильной на протяжении долгого времени. Например, такие предпочтения были выявлены в самых ранних исследованиях цветовых предпочтений, проведённых ещё в XIX веке [14]. Кроме того, несмотря на некоторые культурные различия в кривой предпочтения оттенков, некоторые аспекты цветовых предпочтений являются «универсальными» [15]. Однако ни одно из исследований не позволяет на 100% определить области мозга, которые более активны, когда люди видят цвета, которые им нравятся, и области мозга, реагирующие на цвета, которые им неприятны [16]. Например, орбитофронтальная часть коры и миндалина связаны с суждениями о цветовой гармонии, хотя этот процесс отличается от определения цветовых предпочтений [17]. Передняя медиальная префронтальная часть коры и ретроспленальная кора более активны, когда люди говорят о предпочтениях в цвете, по сравнению с суждениями о сходстве цветов [18].

В исследовании на здоровых добровольцах было показано, что вне зависимости от интенсивности цветопередачи и цветовой схемы, а также предпочтений испытуемого происходит активация задней теменной коры в обоих полушариях и распространяется от прекунеуса в заднюю поясную извилину. В свою очередь, для распознавания и вербального обозначения цвета происходит активация нейронов в нижнелатеральной затылочной коре, затылочной фузиформной, парамедиальной и прецентральной извилинах левой лобной области, в то время как насыщенность и контрастность активируют сначала среднюю линию в обоих полушариях с передачей нейронного импульса через прекунеус в затылочную долю. И чем ярче цвет, тем больше активируется лобная доля в области клиновидной кости (рис. 1, 2) [16, 19–21].

При влиянии целенаправленного визуального раздражителя происходит активация большей части сети пассивного режима работы мозга, включающей в себя вентромедиальную префронтальную область коры, дорсальную медиальную префронтальную кору и заднюю поясную кору, а также прилегающий прекунеус, латеральную теменную кору (приблизительно 39-е поле Бродмана), энторинальную кору (заднемедиальная, средняя темпоральная кора, медиальная префронтальная кора и угловая извилина) [21]. На данный момент известно, что сеть пассивного режима работы мозга отвечает за восприятие и когнитивные способности человека [16, 22].

Полученные данные по цветовосприятию активно используются в реабилитации с использованием сенсорных комнат, где за счёт использования хромотерапии происходит коррекция нервно-психической деятельности [23]. Однако данный метод можно также использовать на втором

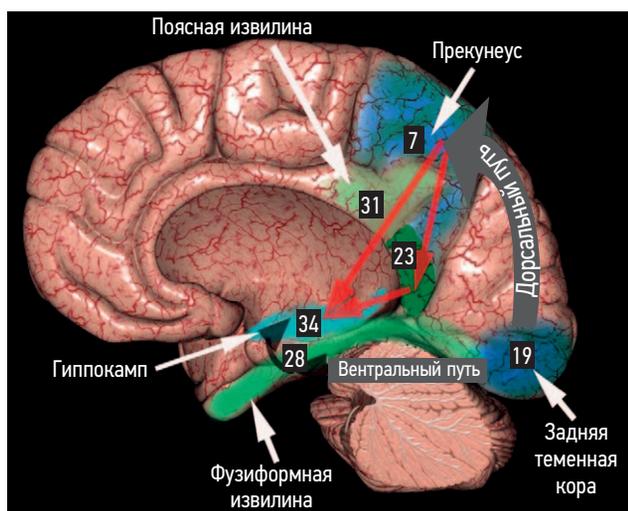


Рис. 1. Цветовосприятие головного мозга [19].
Примечание. Цифровые обозначения: 7 — 7-е поле по Бродману, вторичная сенсорная область (получение информации от органов зрения, её обработка и управление движениями тела в ответ на визуальные стимулы); 19 — 19-е поле по Бродману, вторичная визуальная область (трёхмерное зрение позволяет обнаруживать изменения в интенсивности света и связывать зрительные стимулы с памятью, сохраняет воспоминания в форме изображения); 23 — 23-е поле по Бродману, лимбическая область коры головного мозга (развитие эмоций); 28, 34 — 28-е и 34-е поле по Бродману, обонятельная кора (стимулирует восстановление воспоминаний от восприятий определённых запахов, контроль движения тела) [20].

Fig. 1. Color perception of the brain [19].
Note: Digital designations: 7 — Brodmann area 7, secondary sensory, receiving and processing information from the organs of vision, control over body movements in response to visual stimuli; 19 — Brodmann area 19, secondary visual area: 3D vision provides detecting changes in the illumination intensity and relating the visual stimuli to the memory (stores memories in the visual form); 23 — Brodmann area 23, a limbic part of the brain cortex, development of emotions; 28, 34 — Brodmann area 28, 34, olfactory cortex, stimulates restoration of the perception of certain smells, control over body movement [20].

и третьем этапах реабилитации пациентов с ОНМК. В исследовании по применению хромотерапии у здоровых добровольцев было показано, что использование зелёного, жёлтого, оранжевого и красного цветов улучшает когнитивные способности человека [24].

ВОЗМОЖНОСТИ МУЗЫКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В КАЧЕСТВЕ КОМПОНЕНТА РЕАБИЛИТАЦИИ С ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТЬЮ

Наряду с хромотерапией активно используется музыкальная терапия у пациентов с заболеваниями центральной нервной системы [25]. Методы музыкальной терапии способствуют устранению когнитивных, сенсорных и моторных дисфункций, возникающих в результате данных

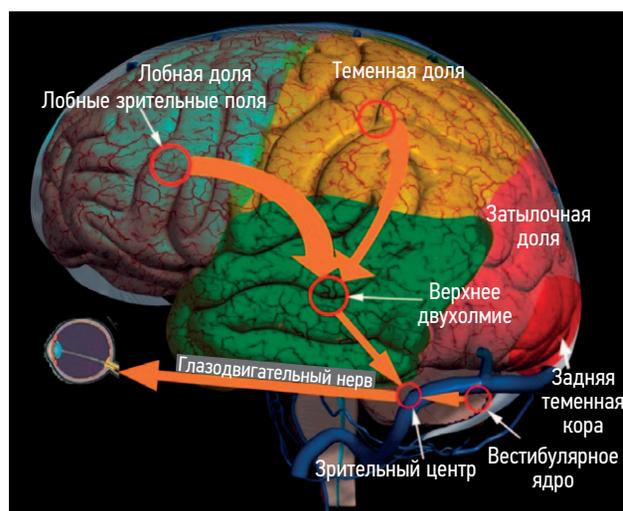


Рис. 2. Восприятие головного мозга при насыщенности и контрастности цвета [19].
Примечание. Стрелками указаны связи между глазами и основными областями мозга, участвующими в процессе зрительного внимания (лобными полями глаз и задней теменной корой), которые направляют пространственное внимание; и верхнее двухолмие, которое контролирует как движения глаз, так и скрытое переключение внимания [21].

Fig. 2. Brain perception of the color saturation and contrast [19].
Note: The arrows point to the connections between the eyes and basic areas of the brain participating in the process of visual attention: frontal areas of the eyes and posterior parietal cortex, which direct the spatial attention; and the superior colliculus, which controls both eye movements and covert attention shifting [21].

заболеваний нервной системы человека. Особенность музыкальной терапии заключается в стимуляции сенсорных, моторных, перцептивно-когнитивных и эмоциональных зон коры головного мозга [26]. Современные клинические исследования показывают, что музыкальная терапия обладает большим терапевтическим эффектом при нейрореабилитации [25, 27–29]. Данные улучшения возможны, поскольку музыка активирует не только слуховые области, но и практически все нейронные сети головного мозга, такие как инсулярная, дорсальная фронтотемпоропаретальная, сеть пассивного режима работы мозга и др. [30–34]. Исследования методом функциональной магнитно-резонансной томографии показали, что прослушивание полифонической музыки задействует двусторонние височные, лобные и теменные нейронные цепи, лежащие в основе различных форм внимания, рабочей памяти, семантической и синтаксической обработки, а также образного мышления [35, 36]. У здоровых людей при прослушивании приятной музыки временно улучшались показатели в тестах на пространственно-временные способности [37], внимание [38], беглость речи [39] и креативность [38]. Слуховая стимуляция музыкой временно улучшала показатели в тестах на автобиографическую память у пациентов с деменцией [40] и в тестах на зрительное внимание у пациентов с ОНМК [41]. В частности,

при прослушивании любимой музыки пациентами с инсультом по 1–2 часа в день в течение 2 месяцев значительно улучшаются внимание, вербальная память, чем у пациентов, которые слушали аудиокниги или проходили стандартную реабилитационную терапию [42]. Более того, большинство музыкальных произведений также содержали тексты, что играет решающую роль в восстановлении когнитивных функций. К примеру, пациенты с афазией повторяют и вспоминают больше слов из новых песен, когда поют, чем когда говорят по слуховой модели [43]. Тот факт, что прослушивание музыки, особенно с текстами, связан с активностью более широкой и билатерально распределённой нейронной сети, чем прослушивание только текстового материала [44], также объясняет наблюдаемое превосходство музыкальной стимуляции над чисто вербальной стимуляцией, особенно у пациентов с поражением левого полушария [45]. Помимо влияния на познание и настроение, прослушивание музыки дополнительно стимулирует как перинфарктные области в повреждённом полушарии, так и области в контралатеральном — здоровом — полушарии, которые обычно демонстрируют повышенную пластичность на данном этапе восстановления [46, 47]. Данные по нейропластичности подтверждены пока только в экспериментах на животных, где было показано, что музыка улучшает функции слуховой коры, обучение и память [48–51], увеличивая нейрогенез в гиппокампе [50], изменяя экспрессию глутаматного рецептора GluR2 в слуховой коре и передней поясной извилине [52], тем самым повышая уровень нейротрофического фактора мозга в гиппокампе [53] и гипоталамусе [51], а также уровень рецептора тирозинкиназы B (TrkB) и рецептора нейротрофического фактора мозга в коре головного мозга [49]. Изменение передачи глутамата в перинфарктной зоне [54] и повышение уровня нейротрофического фактора мозга [55] являются важнейшими механизмами нейропластичности, способствующими восстановлению после инсульта.

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство врачей и исследователей в понятие реабилитации с VR-технологиями вкладывают преимущественно методику биологической обратной связи (БОС-терапия) в комбинации с методами физической реабилитации, либо VR-терапию со сложным программным обеспечением для стабильных пациентов, находящихся в госпитальном отделении или на втором этапе реабилитации со средним или малым неврологическим дефицитом, в то время как реабилитационные мероприятия стоит начинать у больных, проходящих лечение в отделении реанимации. Однако, как показывает практика, большинство пациентов, находящихся на респираторной и/или вазопрессорной поддержке, из-за тяжести состояния не получают должного объёма реабилитационных мероприятий (чаще всего вследствие нестабильных гемодинамических

показателей), что ухудшает исход заболевания и реабилитационный прогноз.

Исходя из знаний о нейропластичности мозга, стоит начинать именно с построения простых цветовых программ, синхронизированных в то же время с аппаратом, стимулирующим нижние конечности. Тем самым раннюю реабилитацию можно будет начинать в первые дни госпитализации вне зависимости от тяжести состояния пациента. Единственным условием для начала VR-реабилитации является спонтанное открытие глаз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учётом уровня развития VR-технологий, позволяющих моделировать любую ситуацию, а также возможности синхронного воспроизведения музыкальной дорожки с имитацией ходьбы возможно проведение ранней VR-реабилитации у пациентов в острейшем периоде ОНМК, находящихся в отделении реанимации, в том числе в критическом состоянии, минимизируя, таким образом, риск осложнений, травматизации и увеличивая реабилитационный потенциал пациентов с инсультом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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. О.В. Рыжова — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание статьи; С.С. Петриков, М.В. Петрова — разработка и утверждение дизайна исследования, редактирование рукописи; Д.В. Чебоксаров — оформление результатов исследования, написание статьи; И.В. Саенко, В.С. Суева — анализ полученных данных, описание и оформление результатов исследования, написание статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (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.

Conflict of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions. O.V. Ryzhova — search and analytical work, manuscript writing; M.V. Petrova, S.S. Petrikov — concept and design of the study, manuscript editing; D.V. Cheboksarov — results of the study description, I.V. Saenko, V.S. Sueva — analytical work, results of the study description, 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. Iosa M., Morone G., Fusco A., et al. Seven capital devices for the future of stroke rehabilitation // *Stroke Res Treat*. 2012. Vol. 2012. P. 187965. doi: 10.1155/2012/187965
2. Morone G., Paolucci S., Mattia D., et al. The 3Ts of the new millennium neurorehabilitation gym: Therapy, technology, translationality // *Expert Rev Med Devices*. 2016. Vol. 13, N 9. P. 785–787. doi: 10.1080/17434440.2016.1218275
3. Laver K.E., Lange B., George S., et al. Virtual reality for stroke rehabilitation // *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. Vol. 11, N 11. P. CD008349. doi: 10.1002/14651858.CD008349.pub4
4. Kleim J.A., Jones T.A. Principles of experience-dependent neural plasticity: Implications for rehabilitation after brain damage // *J Speech Lang Hear Res*. 2008. Vol. 51, N 1. P. S225–S239. doi: 10.1044/1092-4388(2008/018)
5. Kim Y.M., Yun G.J., Song Y.J., Young H.E. The effect of virtual reality training on unilateral spatial neglect in stroke patients // *Ann Rehabilitation Med*. 2011. Vol. 35, N 3. P. 309–315. doi: 10.5535/arm.2011.35.3.309
6. De Luca R., Buono V.L., Leo A., et al. Use of virtual reality in improving poststroke neglect: Promising neuropsychological and neurophysiological findings from a case study // *Appl Neuropsychol Adult*. 2017. Vol. 26, N 1. P. 96–100. doi: 10.1080/23279095.2017.1363040
7. Calabr J.R., Naro A., Russo M., et al. The role of virtual reality in improving motor performance as revealed by EEG: A randomized clinical trial // *J Neuroeng Rehabil*. 2017. Vol. 14, N 1. P. 53. doi: 10.1186/s12984-017-0268-4
8. Russo M., De Luca R., Naro A., et al. Does body shadow improve the efficacy of virtual reality-based training with BTS NIRVANA? A pilot study // *Medicine (Baltimore)*. 2017. Vol. 96, N 38. P. e8096. doi: 10.1097/MD.0000000000008096
9. Sofroniew N.J., Vlasov Y.A., Hires S.A., et al. Neural coding in barrel cortex during whisker-guided locomotion // *Elife*. 2015. N 4. P. e12559. doi: 10.7554/eLife.12559
10. Bagce H.F., Saleh S., Adamovich S.V., Tunik E. Visuomotor gain distortion alters online motor performance and enhances primary motor cortex excitability in patients with stroke // *Neuromodulation*. 2012. Vol. 15, N 4. P. 361Y366. doi: 10.1111/j.1525-1403.2012.00467.x
11. Billinhurst M., Weghorst S. The use of sketch maps to measure cognitive maps virtual of environments // *Conference: Virtual Reality Annual International Symposium (VRAIS '95)*. University of Washington, Seattle, WA, 1995. doi: 10.1109/VRAIS.1995.512478
12. Witmer B.G., Singer M.J. Measuring presence in virtual environments: A presence questionnaire // *Teleoperators and Virtual Environments*. 1998. Vol. 7, N 3. P. 225–240.
13. Slater M., Usoh M. Representations systems, perceptual position, and presence in virtual environments // *Teleoperators and Virtual Environments*. 1993. Vol. 2, N 3. P. 221–233. doi: 10.1162/pres.1993.2.3.221
14. Palmer S.E., Schloss K.B. An ecological valence theory of human color preference // *Proceedings National Academy Sci*. 2010. Vol. 107, N 19. P. 8877–8882. doi: 10.1073/pnas.0906172107
15. Franklin A., Bevis L., Ling Y., Hurlbert A. Biological components of colour preference in infancy // *Developmental Science*. 2009. Vol. 13, N 2. P. 346–354. doi: 10.1111/j.1467-7687.2009.00884.x
16. Racey C., Franklin A., Bird C.M. The processing of color preference in the brain // *NeuroImage*. 2019. N 191. P. 529–536. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.02.041
17. Ikeda T., Matsuyoshi D., Sawamoto N., et al. Color harmony represented by activity in the medial orbitofrontal cortex and amygdala // *Front Hum Neurosci*. 2015. N 9. P. 382. doi: 10.3389/fnhum.2015.00382
18. Johnson S.C., Schmitz T.W., Kawahara-Baccus T.N., et al. The cerebral response during subjective choice with and without self-reference // *J Cognitive Neurosci*. 2005. Vol. 17, N 12. P. 1897–1906. doi: 10.1162/0899892905775008607
19. *Anatomy 3D atlas. Learn human anatomy in 3D* [интернет]. Режим доступа: <https://anatomy3datlas.com>. Дата обращения: 15.04.2023.
20. Liu Y., Li M., Zhang X., et al. Hierarchical representation for chromatic processing across macaque V1, V2, and V4 // *Neuron*. 2020. Vol. 108, N 3. P. 538–550.e5. doi: 10.1016/j.neuron.2020.07.037
21. Raichle M.E. The brain's default mode network // *Ann Rev Neurosci*. 2015. Vol. 38, N 1. P. 433–447. doi: 10.1146/annurev-neuro-071013-014030
22. Smallwood J., Bernhardt B.C., Leech R., et al. The default mode network in cognition: A topographical perspective // *Nature Rev Neurosci*. 2021. Vol. 22, N 8. P. 503–513. doi: 10.1038/s41583-021-00474-4
23. Новикова К.В. Психологическая коррекция нервно-психического состояния людей, перенесших инсульт в условиях сенсорной комнаты // *Психолог*. 2021. № 2. С. 1–19. doi: 10.25136/2409-8701.2021.2.35461
24. Шумакер Г.И., Елисеев В.В., Быкодаров А.В. Применение хромотерапии у лиц, занимающихся интенсивным умственным трудом // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012. Т. 8, № 2. С. 567–570.
25. Thaut M.H. *Rhythm, music and the brain: Scientific foundations and clinical applications*. New York: Routledge, 2005. 247 p.
26. Leins A.K., Spintge R., Thaut M. Music therapy in medical and neurological rehabilitation settings // Hallam S., Cross I., Thaut M., ed. *The Oxford handbook of music psychology*. Oxford, New York: Oxford University Press, 2011. P. 526–536.
27. Altenmüller E., Schlaug G. Neurologic music therapy: The beneficial effects of music making on neurorehabilitation // *Acoust Sci Technol*. 2013. Vol. 34, N 1. P. 5–12. doi: 10.1250/ast.34.5
28. Tomaino C.M. *Music and limbic system* // Bejjani F., ed. *Current research in arts and medicine*. Chicago: A Capella Books, 1993. P. 393–398.
29. Schlaug G. Music, musicians, and brain plasticity // Hallam S., Cross I., Thaut M., ed. *The Oxford handbook of music psychology*. Oxford, New York: Oxford University Press, 2011. P. 197–207.
30. Blood A.J., Zatorre R.J. Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001. Vol. 98, N 20. P. 11818–11823. doi: 10.1073/pnas.191355898
31. Brown S., Martinez M.J., Parsons L.M. Passive music listening spontaneously engages limbic and paralimbic systems // *Neuroreport*. 2004. Vol. 15, N 13. P. 2033–2037. doi: 10.1097/00001756-200409150-00008
32. Menon V., Levitin D.J. The rewards of music listening: Response and physiological connectivity of the mesolimbic system // *NeuroImage*. 2005. Vol. 28, N 1. P. 175–184. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.05.053

33. Koelsch S., Fritz T.V., Cramon D.Y., et al. Investigating emotion with music: An fMRI study // *Hum Brain Mapp.* 2006. N 27. P. 239–250. doi: 10.1002/hbm.20180
34. Ashby F.G., Isen A.M., Turken A.U. A neuropsychological theory of positive affect and its influence on cognition // *Psychol Rev.* 1999. Vol. 106, N 3. P. 529–550. doi: 10.1037/0033-295x.106.3.529
35. Janata P., Tillmann B., Bharucha J.J. Listening to polyphonic music recruits domain-general attention and working memory circuits // *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2002. Vol. 2, N 2. P. 121–140. doi: 10.3758/cabn.2.2.121
36. Peretz I., Zatorre R.J. Brain organization for music processing // *Annu Rev Psychol.* 2005. N 56. P. 89–114. doi: 10.1146/annurev.psych.56.091103.070225
37. Thompson W.F., Schellenberg E.G., Husain G. Arousal, mood, and the Mozart effect // *Psychol Sci.* 2001. Vol. 12, N 3. P. 248–251. doi: 10.1111/1467-9280.00345
38. Schellenberg E.G., Nakata T., Hunter P.G., Tamoto S. Exposure to music and cognitive performance: Tests of children and adults // *Psychol Music.* 2007. Vol. 35, N 1. P. 5–19. doi: 10.1177/0305735607068885
39. Thompson R.G., Moulin C.J., Hayre S., Jones R.W. Music enhances category fluency in healthy older adults and Alzheimer's disease patients // *Exp Aging Res.* 2005. Vol. 31, N 1. P. 91–99. doi: 10.1080/03610730590882819
40. Foster N.A., Valentine E.R. The effect of auditory stimulation on autobiographical recall in dementia // *Exp Aging Res.* 2001. Vol. 27, N 3. P. 215–228. doi: 10.1080/036107301300208664
41. Hommel M., Peres B., Pollak P., et al. Effects of passive tactile and auditory stimuli on left visual neglect // *Arch Neurol.* 1990. Vol. 47, N 5. P. 573–576. doi: 10.1001/archneur.1990.00530050097018
42. Sarkamo T., Tervaniemi M., Laitinen S., et al. Music listening enhances cognitive recovery and mood after middle cerebral artery stroke // *Brain.* 2008. Vol. 131, N 3. P. 866–876. doi: 10.1093/brain/awn013
43. Racette A., Bard C., Peretz I. Making non-fluent aphasics speak: Sing along! // *Brain.* 2006. Vol. 129, Pt. 10. P. 2571–2584. doi: 10.1093/brain/awl250
44. Callan D.E., Tsytarev V., Hanakawa T., et al. Song and speech: Brain regions involved with perception and covert production // *Neuroimage.* 2006. 31, N 3. P. 1327–1342. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.036
45. Demonet J.F., Thierry G., Cardebat D. Renewal of the neurophysiology of language: Functional neuroimaging // *Physiol Rev.* 2005. Vol. 85, N 3. P. 49–95. doi: 10.1152/physrev.00049.2003
46. Witte O.W. Lesion-induced plasticity as a potential mechanism for recovery and rehabilitative training // *Curr Opin Neurol.* 1998. Vol. 11, N 6. P. 655–662. doi: 10.1097/00019052-199812000-00008
47. Kreisel S.H., Bazner H., Hennerici M.G. Pathophysiology of stroke rehabilitation: Temporal aspects of neuro-functional recovery // *Cerebrovasc Dis.* 2006. Vol. 21, N 1-2. P. 6–17. doi: 10.1159/000089588
48. Engineer N.D., Percaccio C.R., Pandya P.K., et al. Environmental enrichment improves response strength, threshold, selectivity, and latency of auditory cortex neurons // *J Neurophysiol.* 2004. Vol. 92, N 1. P. 73–82. doi: 10.1152/jn.00059.2004
49. Chikahisa S., Sei H., Morishima M., et al. Exposure to music in the perinatal period enhances learning performance and alters BDNF/TrkB signaling in mice as adults // *Behav Brain Res.* 2006. Vol. 169, N 2. P. 312–319. doi: 10.1016/j.bbr.2006.01.021
50. Kim H., Lee M.H., Chang H.K., et al. Influence of prenatal noise and music on the spatial memory and neurogenesis in the hippocampus of developing rats // *Brain Dev.* 2006. Vol. 28, N 2. P. 109–114. doi: 10.1016/j.braindev.2005.05.008
51. Angelucci F., Ricci E., Padua L., et al. Music exposure differentially alters the levels of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in the mouse hypothalamus // *Neurosci Lett.* 2007. Vol. 429, N 2-3. P. 152–155. doi: 10.1016/j.neulet.2007.10.005
52. Xu F., Cai R., Xu J., et al. Early music exposure modifies GluR2 protein expression in rat auditory cortex and anterior cingulate cortex // *Neurosci Lett.* 2007. Vol. 420, N 2. P. 179–183. doi: 10.1016/j.neulet.2007.05.005
53. Angelucci F., Fiore M., Ricci E., et al. Investigating the neurobiology of music: Brain-derived neurotrophic factor modulation in the hippocampus of young adult mice // *Behav Pharmacol.* 2007. Vol. 18, N 5-6. P. 491–496. doi: 10.1097/FBP.0b013e3282d28f50
54. Centonze D., Rossi S., Tortiglione A., et al. Synaptic plasticity during recovery from permanent occlusion of the middle cerebral artery // *Neurobiol Dis.* 2007. Vol. 27, N 1. P. 44–53. doi: 10.1016/j.nbd.2007.03.012
55. Schabitz W.R., Steigleder T., Cooper-Kuhn C.M., et al. Intravenous brain-derived neurotrophic factor enhances poststroke sensorimotor recovery and stimulates neurogenesis // *Stroke.* 2007. Vol. 38, N 1. P. 2165–2172. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.477331

REFERENCES

1. Iosa M, Morone G, Fusco A, et al. Seven capital devices for the future of stroke rehabilitation. *Stroke Res Treat.* 2012;2012:187965. doi: 10.1155/2012/187965
2. Morone G, Paolucci S, Mattia D, et al. The 3Ts of the new millennium neurorehabilitation gym: Therapy, technology, translationality. *Expert Rev Med Devices.* 2016;13(9):785–787. doi: 10.1080/17434440.2016.1218275
3. Laver KE, Lange B, George S, et al. Virtual reality for stroke rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD008349. doi: 10.1002/14651858.CD008349.pub4
4. Kleim JA, Jones TA. Principles of experience-dependent neural plasticity: Implications for rehabilitation after brain damage. *J Speech Lang Hear Res.* 2008;51(1):S225–S239. doi: 10.1044/1092-4388(2008/018)
5. Kim YM, Yun GJ, Song YJ, Young HE. The effect of virtual reality training on unilateral spatial neglect in stroke patients. *Ann Rehabilitation Med.* 2011;35(3):309–315. doi: 10.5535/arm.2011.35.3.309
6. De Luca R, Buono VL, Leo A, et al. Use of virtual reality in improving poststroke neglect: Promising neuropsychological and neurophysiological findings from a case study. *Appl Neuropsychol Adult.* 2017;26(1):96–100. doi: 10.1080/23279095.2017.1363040
7. Calabrj RS, Naro A, Russo M, et al. The role of virtual reality in improving motor performance as revealed by EEG: A randomized clinical trial. *J Neuroeng Rehabil.* 2017;14(1):53. doi: 10.1186/s12984-017-0268-4
8. Russo M, de Luca R, Naro A, et al. Does body shadow improve the efficacy of virtual reality-based training with BTS NIRVANA?

- A pilot study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(38):e8096. doi: 10.1097/MD.0000000000008096
9. Sofroniew NJ, Vlasov YA, Hires SA, et al. Neural coding in barrel cortex during whisker-guided locomotion. *Elife*. 2015;(4):e12559. doi: 10.7554/eLife.12559
10. Bagece HF, Saleh S, Adamovich SV, Tunik E. Visuomotor gain distortion alters online motor performance and enhances primary motor cortex excitability in patients with stroke. *Neuromodulation*. 2012;15(4):361Y366. doi: 10.1111/j.1525-1403.2012.00467.x
11. Billinhurst M, Weghorst S. The use of sketch maps to measure cognitive maps virtual of environments. In: Conference: Virtual Reality Annual International Symposium (VRAIS '95). University of Washington, Seattle, WA; 1995. doi: 10.1109/VRAIS.1995.512478
12. Witmer BG, Singer MJ. Measuring presence in virtual environments: A presence questionnaire. *Presence: Teleoperators Virtual Environments*. 1998;7(3):225–240.
13. Slater M, Usoh M. Representations systems, perceptual position, and presence in virtual environments. *Presence: Teleoperators Virtual Environments*. 1993;2(3):221–233. doi: 10.1162/pres.1993.2.3.221
14. Palmer SE, Schloss KB. An ecological valence theory of human color preference. *Proceedings National Academy Sci*. 2010; 107(19):8877–8882. doi: 10.1073/pnas.0906172107
15. Franklin A, Bevis L, Ling Y, Hurlbert A. Biological components of colour preference in infancy. *Developmental Sci*. 2009;13(2):346–354. doi: 10.1111/j.1467-7687.2009.00884.x
16. Racey C, Franklin A, Bird CM. The processing of color preference in the brain. *NeuroImage*. 2019;(191):529–536. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.02.041
17. Ikeda T, Matsuyoshi D, Sawamoto N, et al. Color harmony represented by activity in the medial orbitofrontal cortex and amygdala. *Front Hum Neurosci*. 2015;(9):382. doi: 10.3389/fnhum.2015.00382
18. Johnson SC, Schmitz TW, Kawahara-Baccus TN, et al. The cerebral response during subjective choice with and without self-reference. *J Cognitive Neurosci*. 2005;17(12):1897–1906. doi: 10.1162/089892905775008607
19. Anatomy 3D atlas. Learn human anatomy in 3D [Internet]. Available from: <https://anatomy3datlas.com>. Accessed: 15.04.2023.
20. Liu Y, Li M, Zhang X, et al. Hierarchical representation for chromatic processing across macaque V1, V2, and V4. *Neuron*. 2020;108(3):538–550.e5. doi: 10.1016/j.neuron.2020.07.037
21. Raichle ME. The brain's default mode network. *Ann Rev Neurosci*. 2015;38(1):433–447. doi: 10.1146/annurev-neuro-071013-014030
22. Smallwood J, Bernhardt BC, Leech R. The default mode network in cognition: A topographical perspective. *Nature Rev Neurosci*. 2021;22(8):503–513. doi: 10.1038/s41583-021-00474-4
23. Novikova KV. Psychological correction of the neuropsychic state of people who have suffered a stroke in a sensory room. *Psychologist*. 2021;(2):1–19. (In Russ). doi: 10.25136/2409-8701.2021.2.35461
24. Schumacher GI, Eliseev VV, Bykadorov AV. The use of chromotherapy in persons engaged in intensive mental labor. *Saratov Sci Med J*. 2012;8(2):567–570. (In Russ).
25. Thaut MH. Rhythm, music and the brain: Scientific foundations and clinical applications. New York: Routledge; 2005. 247 p.
26. Leins AK, Spintge R, Thaut M. Music therapy in medical and neurological rehabilitation settings. In: Hallam S, Cross I, Thaut M, ed. The Oxford handbook of music psychology. Oxford, New York: Oxford University Press; 2011. P. 526–536.
27. Altenmüller E, Schlaug G. Neurologic music therapy: The beneficial effects of music making on neurorehabilitation. *Acoust Sci Technol*. 2013;34(1):5–12. doi: 10.1250/ast.34.5
28. Tomaino CM. Music and limbic system. In: Bejjani F, ed. Current research in arts and medicine. Chicago: A Capella Books; 1993. P. 393–398.
29. Schlaug G. Music, musicians, and brain plasticity. In: Hallam S, Cross I, Thaut M, ed. The Oxford handbook of music psychology. Oxford, New York: Oxford University Press; 2011. P. 197–207.
30. Blood AJ, Zatorre RJ. Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(20):11818–11823. doi: 10.1073/pnas.191355898
31. Brown S, Martinez MJ, Parsons LM. Passive music listening spontaneously engages limbic and paralimbic systems. *Neuroreport*. 2004;15(13):2033–2037. doi: 10.1097/00001756-200409150-00008
32. Menon V, Levitin DJ. The rewards of music listening: Response and physiological connectivity of the mesolimbic system. *Neuroimage*. 2005;28(1):175–184. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.05.053
33. Koelsch S, Fritz TV, Cramon DY, et al. Investigating emotion with music: An fMRI study. *Hum Brain Mapp*. 2006;27(3):239–250. doi: 10.1002/hbm.20180
34. Ashby FG, Isen AM, Turken AU. A neuropsychological theory of positive affect and its influence on cognition. *Psychol Rev*. 1999;106(3):529–550. doi: 10.1037/0033-295x.106.3.529
35. Janata P, Tillmann B, Bharucha JJ. Listening to polyphonic music recruits domain-general attention and working memory circuits. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2002;2(2):121–140. doi: 10.3758/cabn.2.2.121
36. Peretz I, Zatorre RJ. Brain organization for music processing. *Annu Rev Psychol*. 2005;(56):89–114. doi: 10.1146/annurev.psych.56.091103.070225
37. Thompson WF, Schellenberg EG, Husain G. Arousal, mood, and the Mozart effect. *Psychol Sci*. 2001;12(3):248–251. doi: 10.1111/1467-9280.00345
38. Schellenberg EG, Nakata T, Hunter PG, Tamoto S. Exposure to music and cognitive performance: Tests of children and adults. *Psychol Music*. 2007;35(1):5–19. doi: 10.1177/0305735607068885
39. Thompson RG, Moulin CJ, Hayre S, Jones RW. Music enhances category fluency in healthy older adults and Alzheimer's disease patients. *Exp Aging Res*. 2005;31(1):91–99. doi: 10.1080/03610730590882819
40. Foster NA, Valentine ER. The effect of auditory stimulation on autobiographical recall in dementia. *Exp Aging Res*. 2001;27(3): 215–228. doi: 10.1080/036107301300208664
41. Hommel M, Peres B, Pollak P, et al. Effects of passive tactile and auditory stimuli on left visual neglect. *Arch Neurol*. 1990;47(5): 573–576. doi: 10.1001/archneur.1990.00530050097018
42. Sarkamo T, Tervaniemi M, Laitinen S, et al. Music listening enhances cognitive recovery and mood after middle cerebral artery stroke. *Brain*. 2008;131(3):866–876. doi: 10.1093/brain/awn013
43. Racette A, Bard C, Peretz I. Making non-fluent aphasics speak: Sing along! *Brain*. 2006;129(Pt 10):2571–2584. doi: 10.1093/brain/awt250
44. Callan DE, Tsytsarev V, Hanakawa T, et al. Song and speech: Brain regions involved with perception and covert production. *Neuroimage*. 2006;31(3):1327–1342. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.036
45. Dé monet JF, Thierry G, Cardebat D. Renewal of the neurophysiology of language: Functional neuroimaging. *Physiol Rev*. 2005;85(1):49–95. doi: 10.1152/physrev.00049.2003

46. Witte OW. Lesion-induced plasticity as a potential mechanism for recovery and rehabilitative training. *Curr Opin Neurol*. 1998;11(6): 655–662. doi: 10.1097/00019052-199812000-00008
47. Kreisel SH, Bazner H, Hennerici MG. Pathophysiology of stroke rehabilitation: Temporal aspects of neuro-functional recovery. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21(1-2):6–17. doi: 10.1159/000089588
48. Engineer ND, Percaccio CR, Pandya PK, et al. Environmental enrichment improves response strength, threshold, selectivity, and latency of auditory cortex neurons. *J Neurophysiol*. 2004;92(1):73–82. doi: 10.1152/jn.00059.2004
49. Chikahisa S, Sei H, Morishima M, et al. Exposure to music in the perinatal period enhances learning performance and alters BDNF/TrkB signaling in mice as adults. *Behav Brain Res*. 2006;169(2):312–319. doi: 10.1016/j.bbr.2006.01.021
50. Kim H, Lee MH, Chang HK, et al. Influence of prenatal noise and music on the spatial memory and neurogenesis in the hippocampus of developing rats. *Brain Dev*. 2006;28(2):109–114. doi: 10.1016/j.braindev.2005.05.008
51. Angelucci F, Ricci E, Padua L, et al. Music exposure differentially alters the levels of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in the mouse hypothalamus. *Neurosci Lett*. 2007; 429(2-3):152–155. doi: 10.1016/j.neulet.2007.10.005
52. Xu F, Cai R, Xu J, et al. Early music exposure modifies GluR2 protein expression in rat auditory cortex and anterior cingulate cortex. *Neurosci Lett*. 2007;420(2):179–183. doi: 10.1016/j.neulet.2007.05.005
53. Angelucci F, Fiore M, Ricci E, et al. Investigating the neurobiology of music: Brain-derived neurotrophic factor modulation in the hippocampus of young adult mice. *Behav Pharmacol*. 2007; 18(5-6):491–496. doi: 10.1097/FBP.0b013e3282d28f50
54. Centonze D, Rossi S, Tortiglione A, et al. Synaptic plasticity during recovery from permanent occlusion of the middle cerebral artery. *Neurobiol Dis*. 2007;27(1):44–53. doi: 10.1016/j.nbd.2007.03.012
55. Schabitz WR, Steigleder T, Cooper-Kuhn CM, et al. Intravenous brain-derived neurotrophic factor enhances poststroke sensorimotor recovery and stimulates neurogenesis. *Stroke*. 2007;38(7): 2165–2172. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.477331

ОБ АВТОРАХ

* Рыжова Ольга Валерьевна;

адрес: Россия, 141534, Московская область,
Солнечногорский район, д. Лыткино, д. 777, корп. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7461-4222>;
eLibrary SPIN: 8980-4019; e-mail: dr.origa@gmail.com

Петрова Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>;
eLibrary SPIN: 9132-4190; e-mail: mail@petrovamv.ru

Чебоксаров Дмитрий Васильевич, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9462-6423>;
eLibrary SPIN: 2056-9908; e-mail: dcheboksarov@gmail.com

Саенко Ирина Валерьевна, канд. мед. наук;
e-mail: isayenko@mail.ru

Суева Виктория Сергеевна;
e-mail: victoriasueva@gmail.com

Петриков Сергей Сергеевич, д-р мед. наук,
член-корр. РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>;
eLibrary SPIN: 7873-3673; e-mail: petrikovss@sklif.mos.ru

AUTHORS' INFO

* Olga V. Ryzhova;

address: 777/1 Lytkino,
141534 Moscow region, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7461-4222>;
eLibrary SPIN: 8980-4019; e-mail: dr.origa@gmail.com

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

Dmitrii V. Cheboksarov, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9462-6423>;
eLibrary SPIN: 2056-9908; e-mail: dcheboksarov@gmail.com

Irina V. Saenko, MD, Cand. Sci. (Med.);
e-mail: isayenko@mail.ru

Victoria S. Sueva;
e-mail: victoriasueva@gmail.com

Sergey S. Petrikov, MD, Dr. Sci. (Med.),
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>;
eLibrary SPIN: 7873-3673; e-mail: petrikovss@sklif.mos.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab123530>

Реабилитация пациента с постковидным синдромом: клинический случай

М.Н. Мальцева¹, А.А. Шмонин^{1, 2}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Ивановская государственная медицинская академия, Иваново, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

После пандемии COVID-19 медицина столкнулась с необходимостью реабилитации пациентов с постковидным синдромом, астенией, когнитивными нарушениями, низкой толерантностью к физической нагрузке.

В клиническом примере рассматривается случай ведения пациента на 3-м этапе реабилитации. Представлены реабилитационный диагноз по Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, а также программа реабилитации.

После перенесённого COVID-19 пациентка в возрасте 52 лет страдала общей слабостью и забывчивостью, роняла предметы (била посуду), могла упасть, было нарушено обоняние, периодически возникала одышка. Женщина не могла самостоятельно себя обслуживать, не выходила из квартиры без посторонней помощи. В программу курса мультидисциплинарной реабилитации был включён приём церебролизина с целью повышения потенциала пациента к восстановлению. Через 3 недели лечения, в том числе при психологической поддержке мужа, женщина научилась справляться со всеми бытовыми задачами. Результаты оценки качества реабилитации по шкалам свидетельствовали об улучшении физической толерантности, когнитивных функций и снижении астении.

Добавление в программу реабилитации церебролизина позволило ускорить процесс восстановления и повысить эффективность нелекарственных методов.

Ключевые слова: медицинская реабилитация; COVID-19; постковидный синдром; церебролизин; Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья; толерантность к нагрузке; эрготерапия.

Как цитировать

Мальцева М.Н., Шмонин А.А. Реабилитация пациента с постковидным синдромом: клинический случай // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2023. Т. 5, № 2. С. 167–174. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab123530>

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab123530>

Rehabilitation of a patient with post-covid syndrome: A clinical case

Maria N. Maltseva¹, Aleksei A. Shmonin^{1, 2}

¹ I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

² Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russian Federation

ABSTRACT

After the COVID-19 pandemic, medicine faces the need to rehabilitate patients with post-COVID syndrome, asthenia, cognitive impairment, and low physical tolerance.

We present a clinical case of a patient at the 3d stage of rehabilitation. The rehabilitation diagnosis according to the ICF and the rehabilitation programme are presented.

After COVID-19, the 52-year old patient suffered from general weakness and forgetfulness, she dropped objects (e.g., broke dishes), could fall, had an impaired sense of smell and occasional shortness of breath. She could not attend to herself and could not leave her home without help. The multidisciplinary rehabilitation course helped the patient to cope with all domestic tasks after 3 weeks, with the psychological support from her husband. The rehabilitation results according to the corresponding estimation scales show an improvement of the physical tolerance, cognitive functions and asthenia. Cerebrolysin was included into the rehabilitation programme to increase the patient's potential for rehabilitation.

The addition of Cerebrolysin to the rehabilitation programme has speeded up the recovery process and increased the effectiveness of non-medical treatments.

Keywords: medical rehabilitation; COVID-19; post-covid syndrome; case report; Cerebrolysin; International classification of functioning; ICF; physical tolerance; occupational therapy.

To cite this article

Maltseva MN, Shmonin AA. Rehabilitation of a patient with post-covid syndrome: A clinical case. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation.* 2023;5(2):167–174. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab123530>

Received: 15.05.2023

Accepted: 20.05.2023

Published: 30.06.2023

Список сокращений

МКФ — Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья

ФРМ — физическая и реабилитационная медицина

ОБОСНОВАНИЕ

Появление новой коронавирусной инфекции (COVID-19) не только поставило перед врачами новые задачи из области лечения инфекционных болезней, но сделало необходимой борьбу с последствиями [1]. Из миллионов переболевших не менее 1/3 нуждаются в реабилитационной помощи. Состояние после COVID-19 получило название «постковидный синдром» и соответствующую кодировку: «U09.9 Состояние после COVID-19 неуточнённое».

Постковидный синдром включает в себя такие состояния, как:

- парализующая слабость, одышка, неполный вдох, апноэ, тяжесть за грудиной;
- головные боли, миалгические боли в мышцах, неврологические и суставные боли;
- потеря обоняния, фантомсия, искажение запаха/вкуса;
- потеря волос, выпадение зубов, кистозные образования в полости челюстей;
- сосудистые и васкулитные проявления на коже, прочие кожные реакции (обширные крапивницы, капиллярные сетки);
- резкие скачки давления и пульса, аритмии, тахикардии, головокружения;
- когнитивные нарушения (потеря памяти, «туман в голове», дезориентация в пространстве, тревога и панические атаки);
- расстройство желудочно-кишечного тракта, диарея, возникающая волнообразно и не зависящая от диеты или приёма лекарств;
- продолжительная субфебрильная температура, либо гипотермия, либо скачки температуры [2].

На практике большая часть больных, обращающихся за реабилитационной помощью, имеет жалобы на слабость, астению, раздражительность, забывчивость, проблемы при выполнении сложных действий дома или на работе, одышку, снижение или искажение обоняния. Таким образом, практически у каждого пациента фиксируют снижение толерантности к физической нагрузке, астению, как минимум лёгкие когнитивные проблемы, часто одышку и потерю обоняния [3, 4].

Такие состояния, как астения и снижение толерантности к нагрузке, существенно затрудняют работу реабилитологов, т.к. пациенту необходимо выполнять физические и дыхательные упражнения, справляться с когнитивными и обонятельными тренингами. Фактически же у пациента нет на это сил: он выполняет упражнения недолго,

неохотно и не так часто, как это требуется для успешной реабилитации. В этой ситуации реабилитологам приходится искать дополнительные инструменты для увеличения ресурса пациента, для чего нами и был выбран препарат церебролизин, применяемый у пациентов с астенией [5].

Ранее мы уже использовали церебролизин в программе реабилитации для пациентов с астенией и депрессией и получили хороший результат [6, 7]. Имеются данные о необходимости нейротрофической поддержки пациентов после COVID-19 [8]. Исходя из этого опыта, мы предположили, что у пациента с постковидным синдромом церебролизин также поможет улучшить выносливость и когнитивные функции, снизить астению и дать ресурс для проведения достаточно интенсивного курса реабилитации.

Предлагаем к рассмотрению свой опыт применения церебролизина в программе реабилитации пациента после COVID-19.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О пациенте

Из анамнеза. Пациентка, 52 года, работает преподавателем в вузе. Через 2 месяца после перенесённого COVID-19 сохраняются слабость, астения; время от времени страдает от диареи, болей в кишечнике; при усталости появляется тремор рук, роняет предметы (бьёт посуду), может упасть; жалуется на «туман в голове», забывчивость и гневливость; периодически бывает одышка, особенно при утомлении или когда нервничает; обоняние нарушено, из-за чего может съесть испортившуюся пищу. Проживает с мужем, отношения напряжённые, т.к. после COVID-19 он её сильно раздражает (до приступов гнева). Не выходит из квартиры без стороннего сопровождения. Из-за страха падения и травмы ограничила самообслуживание (не убирает в квартире, не готовит пищу и т.п.), чем сильно угнетена.

При поступлении на реабилитацию

Оценка по шкале реабилитационной маршрутизации 2 балла. Реабилитация проводилась амбулаторно (3-й этап медицинской реабилитации) в соответствии с требованиями Приказа Минздрава России № 788н [9] и клиническими рекомендациями по реабилитации после COVID-19 [10] (табл. 1). В состав реабилитационной команды входили врач физической реабилитационной медицины, физический терапевт (инструктор-методист

Таблица 1. Описание курса реабилитации**Table 1.** Description of the patient's rehabilitation course

Состав курса реабилитации	Количество
Первичный осмотр мультидисциплинарной реабилитационной командой с участием пациентки для постановки цели реабилитации	2
Промежуточные обсуждения (без пациентки) специалистами мультидисциплинарной реабилитационной команды с целью корректировки задач	3
Консультации врача физической и реабилитационной медицины	4 приёма (еженедельно)
Физическая терапия	10 приёмов
Эрготерапия	10 приёмов
Психологическая помощь	10 приёмов
Логопедическая помощь (на первичном осмотре нарушений речи и глотания не выявлено, далее логопед в реабилитационной программе не участвовал)	0
Церебролизин, внутривенно, по 20 мл	14 дней (за 30–60 мин до работы специалистов)

по лечебной физкультуре), медицинский психолог, логопед, эрготерапевт, медицинская сестра.

Цели и задачи мультидисциплинарной реабилитационной команды

Цель курса реабилитации заключалась в том, чтобы через 3 недели пациентка при психологической поддержке

мужа научилась справляться со всем объёмом бытовых действий (табл. 2). Данная цель включает в себя профессиональные задачи всех специалистов мультидисциплинарной реабилитационной команды в соответствии с правилами постановки цели, которые описаны в статье ранее [11].

Задачи врача: оценить риски и ограничения реабилитации; подобрать лекарственные препараты, определить

Таблица 2. Реабилитационный диагноз и реабилитационный план**Table 2.** Rehabilitation diagnosis and rehabilitation plan

Категория МКФ	Оценка		Специалист	Индивидуальная программа медицинской реабилитации
	в начале	в конце		
<i>Активность и участие</i>				
Уборка по дому	44	00	Эрготерапевт	Планирование процесса с учётом утомляемости
Отношения с мужем	33	00	Психолог	Консультирование
Приготовление пищи	33	00	Эрготерапевт	Планирование процесса с учётом утомляемости
Приём пищи	33	00	Эрготерапевт	Определение свежести пищи по альтернативному алгоритму (без использования обоняния)
Посещение магазина	44	11	Эрготерапевт, физический терапевт, психолог	Тренировка выносливости при выполнении задачи, распределение сил
Ходьба на короткие дистанции	22	00	Физический терапевт	Тренировки ходьбы в зале лечебной физкультуры
Ходьба вне дома	44	11	Физический терапевт	Тренировки на дорожке
Управление уровнем собственной активности	33	00	Эрготерапевт, психолог	Навык адекватного определения усталости, распределение сил в течение дня
Забота о своём здоровье	33	00	Врач ФРМ	Обучение пациента контролировать пульс и величину физической нагрузки с использованием шкалы Борга в рамках «окна толерантности к нагрузке»

Таблица 2. Окончание
Table 2. Ending

Категория МКФ	Оценка		Специалист	Индивидуальная программа медицинской реабилитации
	в начале	в конце		
<i>Факторы среды</i>				
Муж	-2	+3	Психолог	Консультирование, информирование о состоянии здоровья пациента после ковид
Лекарства (церебролизин)	0	+4	Врач ФРМ, медсестра	Назначение, введение для повышения выносливости во всех тренируемых активностях
<i>Функции</i>				
Функции дыхания	2	1	Врач ФРМ	Дыхательные тренажёры
Толерантность к нагрузке	2	1	Врач ФРМ	Церебролизин, тренировка с физическим терапевтом
Функции эмоций	3	1	Врач ФРМ, психолог	Церебролизин, психологическая коррекция, консультирование
Функции внимания	2	0	Врач ФРМ, психолог	Церебролизин, когнитивная тренировка
Функции психомоторного контроля	2	0	Врач ФРМ, физический терапевт, эрготерапевт, психолог	Церебролизин, тренировка во всех занятиях
<i>Структуры</i>				
Лёгкие	2	2	Врач ФРМ	Оценка фиброза, определение показаний лекарственной терапии

Примечание. МКФ — Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья; ФРМ — физическая и реабилитационная медицина.

Note: МКФ — International classification of functioning, disability and health; ФРМ — physical and rehabilitation medicine.

продолжительность курса и дозировку церебролизина; организовать график введения препарата таким образом, чтобы основные реабилитационные мероприятия попадали в «окно» действия церебролизина, т.е. начинались не позже 30–60 минут после инфузии; проводить упражнения по тренировке дыхания с использованием дыхательного инспираторного тренажёра; обучить пациента контролировать пульс и величину физической нагрузки с использованием шкалы Борга в рамках «окна толерантности к нагрузке».

Задачи психолога: восстановление эмоциональных и когнитивных функций и навыков; проработка вопросов семейных отношений.

Задачи физического терапевта: восстановление толерантности к физической нагрузке; тренировка дыхательных мышц; коррекция паттерна дыхания; обучение дыхательным техникам.

Задача эрготерапевта: обонятельные тренировки; обучение безопасному альтернативному определению свежести продуктов; обучение умению распределять силы в процессе выполнения домашних активностей.

Результаты после курса реабилитации

По завершении курса цель реабилитации была достигнута: пациентка выполняет привычные для неё задачи в доме, посещает магазин, восстановила отношения с мужем и хочет выйти на работу. Пациентка удовлетворена результатом, высоко оценивает свои достижения и возможности.

Индивидуальная реабилитационная программа и динамика отражены с использованием Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ). Качество реабилитации оценивалось по шкалам. Так, по шкале переносимости физической нагрузки Борга оценка до реабилитации составляла 4 балла (довольно тяжело), после реабилитации — 2 (легко). Когнитивные функции по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) составляли 27 баллов до начала реабилитации и 29 — после, что демонстрирует улучшение когнитивных функций до нормы. Результаты по субъективной шкале оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) свидетельствовали о значительной положительной динамике (табл. 3).

Таблица 3. Результаты оценки по шкале астении (MFI-20)**Table 3.** The MFI-20 asthenia score results

До начала реабилитации			По завершении курса		
Субшкала	Баллы	%	Субшкала	Баллы	%
1. Общая астения	16	80	1. Общая астения	8	40
2. Пониженная активность	16	80	2. Пониженная активность	5	25
3. Снижение мотивации	15	75	3. Снижение мотивации	7	35
4. Физическая астения	15	75	4. Физическая астения	7	35
5. Психическая астения	15	75	5. Психическая астения	5	25
Общий результат Сильно выраженная астения: сильная утомляемость, болезненная чувствительность и плохая переносимость нагрузок, напряжения. Общая слабость, ограничение стремления к какой-либо деятельности, фиксация на неудовлетворительном состоянии соматического здоровья в виде повышенного самонаблюдения			Общий результат Отсутствие астенической симптоматики. Нет утомляемости, нормальная переносимость физических и психических нагрузок. Нет избегания физического напряжения и нагрузок на психику		
77 баллов			32 балла		

ОБСУЖДЕНИЕ

Современная реабилитация подразумевает участие реабилитационной команды, когда каждый специалист команды решает разные задачи в рамках своих компетенций. Специалисты согласуют между собой реабилитационные мероприятия, что позволяет выстраивать реабилитационные интервенции таким образом, чтобы они повышали эффективность друг друга и не было двойной работы над одной и той же проблемой. Это требует согласованной работы специалистов в команде. COVID-19 отличается от других заболеваний тем, что он может проявляться у разных пациентов по-разному, и невозможно разработать программу реабилитации, которая подошла бы для всех больных с этим диагнозом. При этом реабилитационные проблемы, с которыми сталкиваются специалисты команды, хорошо знакомы реабилитологам по другим заболеваниям, т.е. реабилитационный подход на основе МКФ, когда команда учится не лечить заболевание, а решать конкретные реабилитационные проблемы, будет эффективен и надёжен, а также позволит использовать таких специалистов при сочетании заболеваний и в разных областях одновременно. В этом контексте лекарственная терапия должна рассматриваться как дополнение к нелекарственным методам. В нашем примере церебролизин использовался как средство для борьбы с астенией и с целью потенцирования эффектов реабилитации — эрготерапии, работы психолога и врача, т.е. назначение препарата до начала занятий дало возможность повысить эффективность всей программы реабилитации. Следует уходить от практики назначения лекарственной терапии вне других нелекарственных методов. Должна

быть выработана единая стратегия, направленная на достижение общей цели реабилитации пациента.

Наши наблюдения в похожих случаях показывают, что у пациентов, получавших церебролизин, меньше отказов от реабилитации из-за ощущения неуспешности при выполнении заданий и в целом выше мотивация к реабилитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленный клинический случай продемонстрировал положительную динамику как по улучшению функций, так и по достижению цели реабилитации.

Описанный в статье случай не претендует на исследование, но опыт реабилитации пациентов после новой коронавирусной инфекции показывает, что в случае применения церебролизина в программе восстановления пациентов с низкой толерантностью к нагрузке, астенией и лёгкими когнитивными нарушениями больные восстанавливаются лучше.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке рукописи.

Конфликт интересов. Авторы сотрудничают с компанией «ЭВЕР Нейро Фарма» и читают лекции об опыте использования церебролизина.

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Согласие пациента. От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию клинического случая, медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) пациента в медицинском журнале «Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация», включая его электронную версию (дата подписания 06.06.2022).

ADDITIONAL INFORMATION

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

Conflict of interest. The authors work with EVER Neuro Pharma and read lecture about their experiences with cerebrolysin.

Authors' contributions. 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.

Informed consent. The legal representative has signed written voluntary informed consent on publication the clinical case description, medical data (results of diagnosis, treatment and observation) in medical journal "Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation", electronic version included (signed on 06.06.2022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В., и др. Медицинская реабилитация при коронавирусной инфекции: новые задачи для физической и реабилитационной медицины в России // Вестник восстановительной медицины. 2020. № 3. С. 14–21. doi: 10.38025/2078-1962-2020-97-3-14-21
2. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study // *Lancet*. 2021. Vol. 397, N 10270. P. 220–232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
3. Stefano G.B., Ptacek R., Ptackova H., et al. Selective neuronal mitochondrial targeting in SARS-CoV-2 Infection affects cognitive processes to induce 'brain fog' and results in behavioral changes that favor viral survival // *Med Sci Monit*. 2021. N 27. P. e930886. doi: 10.12659/MSM.930886
4. Townsend L., Dyer A.H., Jones K., et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection // *PLoS One*. 2020. Vol. 15, N 11. P. e0240784. doi: 10.1371/journal.pone.0240784
5. Решетова Т.В. Постковидная астения в общей врачебной практике. Методическое пособие. Санкт-Петербург, 2021. 20 с.
6. Melnikova E., Maltseva M., Shmonin A. Combination of cerebrolysin and occupational therapy for men with post-stroke depression // *Eur Stroke J*. 2018. Vol. 3, N 1S. P. 131. doi: 10.26226/morressier.5ab8f55dd462b8029238c986
7. Мальцева М.Н., Шмонин А.А., Дидур М.Д., Мельникова Е.В. Церебролизин в программе эрготерапевтической коррекции у пациентов-мужчин с постинсультной депрессией // Эффективная фармакотерапия. 2017. № 19. С. 74–79.
8. Иванова Г.Е., Боголепова А.Н., Левин О.С., и др. Основные направления лечения и реабилитации неврологических проявлений COVID-19. Резолюция совета экспертов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021. Т. 121, № 6. С. 145–151. doi: 10.17116/jnevro2021121061145
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых». Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74581688/>. Дата обращения: 15.02.2023.
10. Иванова Г.Е., Баландина И.Н., Бахтина И.С., и др. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Методические рекомендации. Москва, 2020. 115 с.
11. Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В. Мультидисциплинарная технология поиска цели реабилитации у пациентов с церебральным инсультом на основе Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья // *Consilium Medicum*. 2019. Т. 21, № 2. С. 9–17. doi: 10.26442/20751753.2019.2.190212

REFERENCES

1. Shmonin AA, Maltseva MN, Melnikova EV, et al. Medical rehabilitation in coronavirus infection: New challenges for physical and rehabilitation medicine in Russia. *Bulletin Res Med*. 2020;(3): 14–21. (In Russ). doi: 10.38025/2078-1962-2020-97-3-14-21
2. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220–232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
3. Stefano GB, Ptacek R, Ptackova H, et al. Selective neuronal mitochondrial targeting in SARS-CoV-2 Infection affects cognitive processes to induce 'brain fog' and results in behavioral changes that favor viral survival. *Med Sci Monit*. 2021;(27):e930886. doi: 10.12659/MSM.930886
4. Townsend L, Dyer AH, Jones K, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One*. 2020;15(11):e0240784. doi: 10.1371/journal.pone.0240784
5. Reshetova TV. Postcovid asthenia in general medical practice. Methodical manual. Saint Petersburg; 2021. 20 p. (In Russ).
6. Melnikova E, Maltseva M, Shmonin A. Combination of cerebrolysin and occupational therapy for men with post-stroke depression. *Eur Stroke J*. 2018;3(1S):131. doi: 10.26226/morressier.5ab8f55dd462b8029238c986
7. Maltseva MN, Shmonin AA, Didur MD, Melnikova EV. Cerebrolysin in the program of ergotherapeutic correction in male patients with

post-stroke depression. *Effective Pharmacotherapy*. 2017;(19):74–79. (In Russ).

8. Ivanova GE, Bogolepova AN, Levin OS, et al. The main directions of treatment and rehabilitation of neurological manifestations of COVID-19. Resolution of the council of experts. *J Neurol Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2021;121(6):145–151. (In Russ). doi: 10.17116/jnevro2021121061145

9. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 788n dated July 31, 2020 "On Approval of the Procedure for organizing medical rehabilitation of adults". (In Russ). Available

from: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74581688/>. Accessed: 02/15/2023.

10. Ivanova GE, Balandina IN, Bakhtina IS, et al. Medical rehabilitation for a new coronavirus infection (COVID-19). Methodological recommendations. Moscow; 2020. 115 p. (In Russ).

11. Shmonin AA, Maltseva MN, Melnikova EV. Multidisciplinary technology for finding the goal of rehabilitation in patients with cerebral stroke based on the international classification of functioning, disability and health. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):9–17. (In Russ). doi: 10.26442/20751753.2019.2.190212

ОБ АВТОРАХ

* **Шмонин Алексей Андреевич**, д-р мед. наук, доцент;

адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург,

ул. Льва Толстого, д. 6-8;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2232-4332>;

eLibrary SPIN: 7234-7870; e-mail: langendorff@mail.ru

Мальцева Мария Николаевна, д-р ветеринар. наук,

канд. тех. наук, доцент;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1698-4038>;

eLibrary SPIN: 5056-2161; e-mail: mmn.ktherapy@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* **Aleksei A. Shmonin**, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;

address: 6-8 Lev Tolstoy street, 197022

Saint Petersburg, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2232-4332>;

eLibrary SPIN: 7234-7870; e-mail: langendorff@mail.ru

Maria N. Maltseva, Dr. Sci. (Veterinary), Cand. Sci. (Tech),

Associate Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1698-4038>;

eLibrary SPIN: 5056-2161; e-mail: mmn.ktherapy@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author