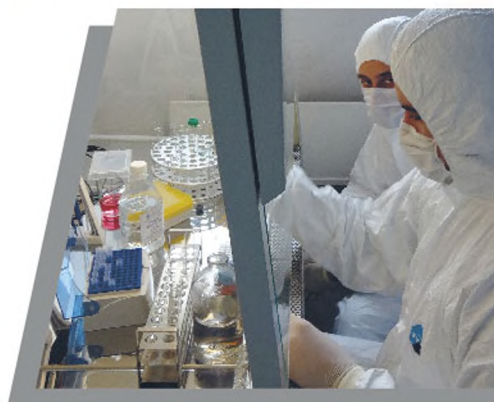


Е. П. ТИХОНОВА, А. А. САВЧЕНКО, Т. А. ЕЛИСТРАТОВА, Э. В. КАСПАРОВ,
Д. А. КУДЛАЙ, Т. Ю. КУЗЬМИНА, И. Э. КАСПАРОВА, И. В. КУДРЯВЦЕВ,
Ю. С. КАЛИНИНА, А. Г. БОРИСОВ



Учебное пособие

ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЁСШИХ COVID-19

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр Красноярский научный центр
Сибирского отделения Российской академии наук»

ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЁСШИХ COVID-19

Учебное пособие

Красноярск
2023

УДК [616.98: 578.834.1]:615.37(075.8)

ББК 55.14

И53

Рекомендовано: Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия для использования в образовательных учреждениях, реализующих основные профессиональные образовательные программы подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 31.08.35 «Инфекционные болезни» и программы дополнительного профессионального образования. Регистрационный номер рецензии: 2207 ЭКУ от «20» апреля 2023 г.

Рецензенты: В. А. Козлов, научный руководитель НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук; Н. В. Карбышева, заведующая кафедрой инфекционных болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, д-р мед. наук, профессор.

Авторы: Е. П. Тихонова, А. А. Савченко, Т. А. Елистратова, Э. В. Каспаров, Д. А. Кудлай, Т. Ю. Кузьмина, И. Э. Каспарова, И. В. Кудрявцев, Ю. С. Калинина, А. Г. Борисов.

Иммунореабилитация больных, перенёсших COVID-19: Учебное пособие / Е. П. Тихонова, А. А. Савченко, Т. А. Елистратова [и др.]. – Красноярск: изд. АС-КИТ, 2023. – 112 с.

ISBN 978-5-6050478-0-3

Учебное пособие демонстрирует современные достижения в области иммунореабилитации после перенесённой новой коронавирусной инфекции. Без нормализации работы иммунной системы невозможно окончательное выздоровление больного, перенёсшего COVID-19, поэтому разработка принципов иммунореабилитации позволит врачу оказать реальную и долговременную помощь больному с выявленными иммунными нарушениями.

Учебное пособие подготовлено для ординаторов, обучающихся по специальности 31.08.35 «Инфекционные болезни», и слушателей дополнительного профессионального образования. Настоящее издание иллюстрировано схемами, рисунками, таблицами. Имеются тестовые задания и ситуационные задачи для самоконтроля знаний.

Рекомендовано к печати решением ЦКМС (протокол № 7 от «23» марта 2023 г.).

УДК [616.98: 578.834.1]:615.37(075.8)

ББК 55.14

Без объявления

ISBN 978-5-6050478-0-3

- © Е. П. Тихонова, А. А. Савченко, Т. А. Елистратова, Э. В. Каспаров, Д. А. Кудлай, Т. Ю. Кузьмина, И. Э. Каспарова, И. В. Кудрявцев, Ю. С. Калинина, А. Г. Борисов, 2023
- © ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, 2023
- © ФИЦ КНЦ СО РАН Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

Авторы	4
Глоссарий.....	5
Введение	7
Часть I.	
Иммунопатогенез COVID-19	10
Иммунные нарушения у больных с COVID-19.....	10
Реакции врождённого иммунитета.....	14
Реакции адаптивного иммунитета.....	16
Иммунные нарушения у больных, переболевших COVID-19	18
Диагностика некоторых клинических проявлений у больных, перенёсших COVID-19	22
Диагностика иммунных нарушений у больных, перенёсших COVID-19.....	29
Часть II.	
Принципы иммунореабилитации	44
Иммунореабилитация больных, переболевших COVID-19	68
I этап. Система отбора для иммунореабилитации с проведением при необходимости противовоспалительной терапии	68
II этап. Проведение диагностики иммунных нарушений с последующей иммунотерапией	71
III этап. Проведение таргетной иммунотерапии с учётом топической диагностики иммунных нарушений	75
Заключение	79
Тестовые задания для самоконтроля	80
Эталоны ответов на тестовые задания	86
Ситуационные задачи	87
Эталоны ответов на ситуационные задачи	93
Список литературы	96
Приложения	106



<https://clinimm.ru> –
образовательный портал
для врачей-клиницистов

КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

**ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ
БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЁСШИХ
COVID-19**

Учебное пособие

АВТОРЫ

Тихонова Елена Петровна, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, доктор медицинских наук, профессор.

Савченко Андрей Анатольевич, НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, руководитель лаборатории, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, заведующий кафедрой физиологии имени профессора А.Т. Пшоники, доктор медицинских наук, профессор.

Елистратова Татьяна Анатольевна, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии.

Каспаров Эдуард Вильямович, НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, директор, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор.

Кудлай Дмитрий Анатольевич, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), профессор кафедры фармакологии, ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России, ведущий научный сотрудник, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор.

Кузьмина Татьяна Юрьевна, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, кандидат медицинских наук.

Каспарова Ирина Эдуардовна, НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, старший научный сотрудник, доцент кафедры подготовки медицинских кадров, кандидат медицинских наук.

Кудрявцев Игорь Владимирович, Институт экспериментальной медицины, заведующий лабораторией клеточной иммунологии, НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, заведующий НИЛ аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, доцент, кандидат биологических наук.

Калинина Юлия Сергеевна, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, кандидат медицинских наук.

Борисов Александр Геннадьевич, НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, ведущий научный сотрудник, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, кандидат медицинских наук.

ГЛОССАРИЙ

Адаптивный иммунитет – активный компонент иммунного ответа хозяина, опосредованный антигенспецифическими лимфоцитами.

Астенизация – состояние психофизиологического истощения.

Атония мышц – отсутствие нормального тонуса скелетных мышц и внутренних органов, развивающееся вследствие недостаточности общего питания, расстройств нервной системы, при инфекционных заболеваниях, нарушениях деятельности желез внутренней.

Васкулит – группа системных заболеваний, поражающих стенки артерий и сосудов.

Врожденный иммунитет – наследственно закреплённая система защиты многоклеточных организмов от любых патогенных/непатогенных микробов, а также эндогенных продуктов тканевой деструкции.

Иммунные нарушения – состояние, обусловленное нарушением различных неспецифических функций клеток иммунной системы.

Иммуномодуляторы – разнородные биологически активные вещества, влияющие на иммунную систему либо участвующие в её функционировании, не оказывающие прямого воздействия на патогены, но могут изменять иммунный ответ клеток.

Иммунореабилитация – комплекс медицинских мероприятий, направленных на максимально возможное восстановление или компенсацию нарушенных или полностью утраченных в результате болезни нормальных физиологических функций иммунной системы.

Миопатия – острая миопатия с выраженностью клинических проявлений, от незначительных функциональных нарушений до грубой миопатии, и структурных показателей, от нормальной гистологической картины до поражения мышц с атрофией и некрозом.

Мукоцилиарный клиренс секрета – неспецифический механизм, осуществляющий местную защиту слизистой оболочки органов дыхания от внешних воздействий, включая инфекцию.

Острый респираторный дистресс-синдром – тип дыхательной недостаточности, характеризующийся быстрым началом широкого воспалительного процесса в лёгких.

Полинейропатия критических состояний – заболевание периферической нервной системы, которое возникает в связи с тяжёлыми, требующими интенсивной терапии заболеваниями.

Полиорганная недостаточность – тяжёлое общее патологическое состояние, которое возникает в ответ на тяжёлую травму, обострившуюся хроническую патологию, гнойно-септическое заболевание и сопровождается функциональной несостоятельностью двух или более систем, играющих важную роль в жизнеобеспечении организма секреции.

Сепсис – жизнеугрожающее нарушение функций органов, вызванное реакцией организма хозяина на инфекцию.

Септический шок – разновидность сепсиса, которая сопровождается выраженными гемодинамическими, клеточными и метаболическими расстройствами с более высоким риском развития летального исхода.

Фиброз легких – процесс образования в легких фиброзной (рубцовой) ткани, который приводит к нарушениям дыхательной функции.

Введение

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) затронула миллионы людей во всем мире. Ни у кого не вызывает сомнения, что COVID-19, вызванный новым коронавирусом (SARS-CoV-2), является серьёзным заболеванием, которое привело к повсеместной заболеваемости и смертности во всем мире.

Пациентам, которые успешно вылечились от COVID-19, потребуется медицинская помощь для определения и количественной оценки последствий заболевания. Последующее наблюдение в настоящее время является новой проблемой, так как в настоящее время остаётся неясным, оставляет ли COVID-19 необратимые повреждения, и если да, то какова степень их выраженности.

Даже легкая форма коронавирусной инфекции способна нанести серьёзные повреждения здоровью, не говоря уже о людях, которые были госпитализированы. В реальной клинической практике были случаи, когда даже молодые, ранее здоровые люди ощущали негативное воздействие COVID-19. У них продолжал сохраняться широкий ряд симптомов, которые не купировались в течение нескольких недель и даже месяцев, а у некоторых пациентов симптомы так и не исчезли.

В рамках опубликованных литературных данных относительно последствий перенесённой новой коронавирусной инфекции COVID-19 нет единой стандартизации или согласования определяющих терминологию данного состояния, как нет и единой классификации. Указанное состояние на сегодняшний день в разных источниках звучит как длительный COVID-19, постострый COVID-19, синдром длительных и долгосрочных последствий COVID-19, носители стойких симптомов COVID-19. Все указанные термины использовались для описания стойких признаков и симптомов или физиологических показателей, которые не вернулись к нормальному уровню после прекращения вирусывыделения. В сентябре 2020 г. Управлением по классификации и терминологии ВОЗ были созданы коды МКБ-10 и МКБ-11 для «состояния после COVID-19».

Иммунная система – это мощная эшелонированная, многокомпонентная система, которую сложно вывести из равновесия, и часто при незначительных сбоях работы иммунитета самое главное иммунной системе «не мешать»: она сама восстановится. Однако если такое восстановление

не произойдёт, развиваются стойкие иммунные нарушения с формированием уже патологических состояний. С дисфункцией иммунной системы связаны все виды инфекционной патологии. В настоящее время ясно, что существует тесное взаимодействие между вирусом SARS-CoV-2 и иммунной системой человека, приводящее к разнообразным клиническим проявлениям заболевания. Защитные реакции организма врождённого, а также приобретённого иммунологического ответа на внедрение вируса SARS-CoV-2 могут быть различными и приводят к развитию мультиорганной патологии различной степени тяжести: от бессимптомных до фатальных форм.

Следовательно, иммунопатологическое состояние, особенно после тяжёлых инфекций, которым является COVID-19, нужно выявлять и корригировать.

Проводимая диспансеризация позволит диагностировать у больных, перенёсших COVID-19, различные клинические и иммунные нарушения. Однако до настоящего времени нет единого подхода к выявлению и проведению коррекции иммунных нарушений у больных, перенёсших COVID-19, несмотря на то, что иммунопатология лежит в основе многих заболеваний.

Цель настоящего учебного пособия – развитие профессиональной компетентности специалистов, желающих приобрести, обобщить или усовершенствовать имеющиеся знания, умения и навыки по диагностике, современным принципам лечения последствий новой коронавирусной инфекции (COVID-19) с учётом выявленных иммунопатологических состояний.

Методический материал учебного пособия позволит обучающимся, выполняя практические задания в ходе изучения, получить необходимый объём знаний.

Должен знать:

- основы медицинской иммунореабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19);
- методы медицинской иммунореабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19);
- медицинские показания и медицинские противопоказания к проведению иммунореабилитационных мероприятий у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и их последствиями, в том числе в рамках индивидуальной программы реабилитации;

– медицинские показания для направления пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) к врачам-специалистам для назначения и проведения индивидуальной программы иммунореабилитации.

Должен уметь:

– определять медицинские показания для проведения мероприятий иммунореабилитации пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), в том числе при реализации индивидуальной программы реабилитации, в соответствии с действующими порядками оказания медицинской помощи, клиническими рекомендациями:

– разрабатывать план мероприятий по реабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), состояниями и их последствиями.

Таким образом, необходимо сделать вывод о том, что реабилитация, в том числе и иммунореабилитация, должна стать ключевой стратегией, гарантирующей, что состояние пациентов не ухудшится после выписки и не потребует повторной госпитализации. В этой связи изучение иммунопатологических состояний, разработка эффективных комплексных программ медицинской реабилитации и иммунореабилитации пациентов, перенёвших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, их внедрение в практическую деятельность на основании учебных пособий и методических рекомендаций являются в настоящее время важнейшими задачами практической медицины. Настоящее учебное пособие базируется на материалах по диагностике, лечению и медицинской реабилитации пациентов с COVID-19, опубликованных экспертами ВОЗ, на данных зарубежных и отечественных систематических обзоров.



Часть I. Иммунопатогенез COVID-19

Иммунные нарушения у больных с COVID-19

Острый период заболевания COVID-19 может протекать бессимптомно или с разнообразными клиническими проявлениями (лихорадка, кашель, боль в горле, потеря обоняния и вкуса, головная боль, боль в мышцах, понос и пр.), развитием вирусной пневмонии, гипервоспалением, острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), полиорганной недостаточностью. Критические формы с системными проявлениями, множественными органными дисфункциями и, как следствие, полиорганной недостаточностью в отличие от других инфекций встречаются достаточно часто (5 % случаев). Все эти варианты заболевания связаны с функцией иммунной системы (рис. 1).

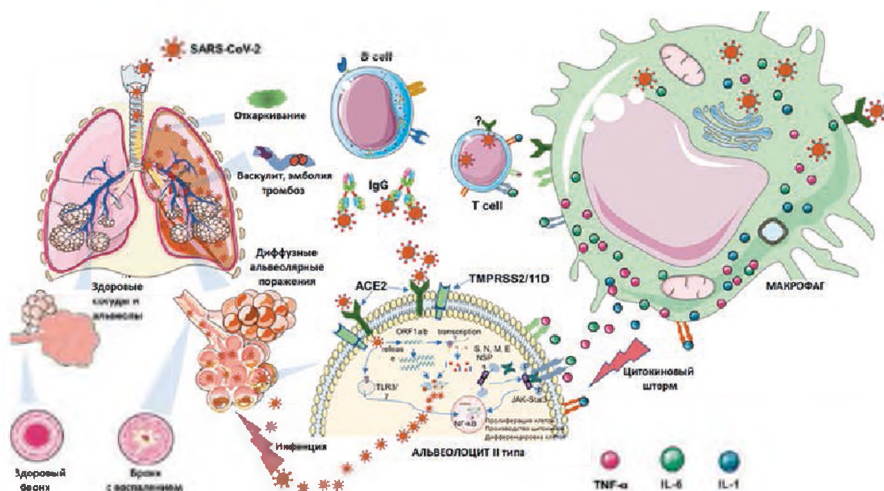


Рис. 1. Общие клинические симптомы COVID-19
(адаптировано из Critical ReviewsTM in Immunology, 40(6):513–526 (2020).
DOI: 10.1615/CritRevImmunol.2020035633)

Обычно врождённая иммунная система быстро распознаёт инфекцию и запускает синтез IFN типа I и связанных с ним молекул. Врождённый иммунитет ограничивает репликацию вируса в инфицированных клетках, создаёт локально противовирусную защиту за счёт воспаления и привлечения эффекторных клеток врождённой иммунной системы, презентрует антигены патогена адаптивному иммунитету. Для адаптивного иммунитета требуется 6–10 дней после «праймирования», чтобы генерировать достаточное количество эффекторных клеток для контроля над вирусной инфекцией. При таком развитии событий Т-клеточные реакции и антитела достаточно быстро контролируют инфекцию, и заболевание протекает бессимптомно или в лёгкой форме (рис. 2).

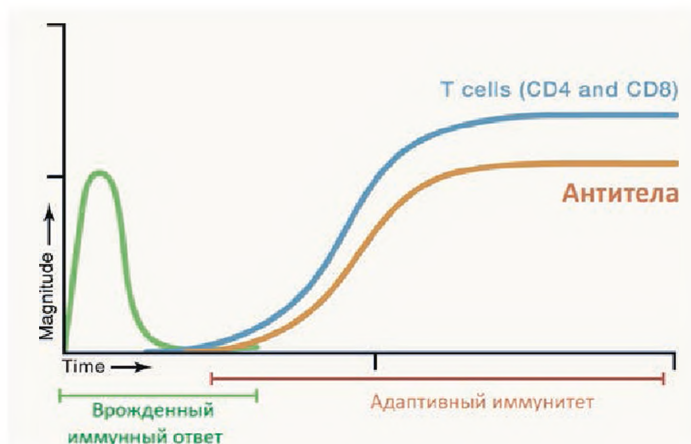


Рис. 2. Пример иммунного ответа на вирусную инфекцию (адаптировано из Cell V.184(4): 861-880 (2021) DOI: 10.1016/j.cell.2021.01.007)

Вирус SARS-CoV-2 использует в качестве молекул для инфицирования клеток рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (ACE2) и мембраносвязанную сериновую протеиназу (TMPRSS2), находящиеся на многих типах клеток (поэтому COVID-19 следует рассматривать как системную инфекцию). В основном поражаются эпителиальные клетки, альвеолярные эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки кровеносных сосудов и макрофаги. После инфицирования клеток вирус SARS-CoV-2 предотвращает или замедляет запуск синтеза интерферонов I и III типа. Без этих ответов вирус способен поражать другие клетки верхних дыхательных путей и лёгкие. Поражённые клетки запускают программи-

руемую клеточную смерть в виде пироптоза. Это воспалительный тип гибели клеток (по типу некроза) с повреждением клеточных мембран и выходом в межклеточное пространство большого количества аларминов или молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMP – damage-associated molecular pattern). Сама вирусная РНК выявляется патогенраспознающими рецепторами (TLR 3, 7, 8, RIG-I, MDA-5), которые через систему адаптивных белков запускают синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-18, ФНО).

Распознавание DAMP приводит к активации цитоплазматического комплекса – инфламасомы, позволяющего переводить некоторые провоспалительные цитокины (IL-1 β и IL-18, например) из проформы в активный и готовый для секреции белок. В целом, воспаление – это необходимая часть иммунного ответа, без которой успешное разрешение инфекционного процесса и прекращение повреждения клеток невозможны, однако в некоторых случаях, обычно на 7–10-е сутки болезни, наблюдается ухудшение состояния пациентов: нарастает лихорадка, одышка, повышаются острофазовые маркеры воспаления (СОЭ, С-реактивный белок, ферритин), развиваются коагулопатия (повышение концентрации D-димера) и цитолиз (повышение активности АЛТ, АСТ, КФК, ЛДГ). Это всё проявления синдрома системной воспалительной реакции гиперцитокинемии или «цитокинового шторма». Развивающийся «цитокиновый шторм» приводит к поражению органов и систем и формированию острой полиорганной недостаточности. Если адаптивный иммунный ответ в течение длительного времени не запускается, это приводит к тяжёлому заболеванию (рис. 3).

Более того, нейтрализующие антитела, продуцируемые В-лимфоцитами, могут усилить инфекцию SARS-CoV-2 через феномен антителозависимого усиления инфекции, что приводит к дальнейшему органному повреждению.

При нормальном иммунном ответе IFN I и III типов блокируют развитие инфекции в заражённых клетках, вирус-специфические Т-лимфоциты поступают в очаг воспаления в самом начале воспалительного процесса и элиминируют поражённые клетки до распространения вируса. Нейтрализующие антитела блокируют вирусную инфекцию, альвеолярные макрофаги распознают комплексы антитело-вирус, а также клетки, подвергшиеся апоптозу, и уничтожают их путём фагоцитоза. Таким образом,

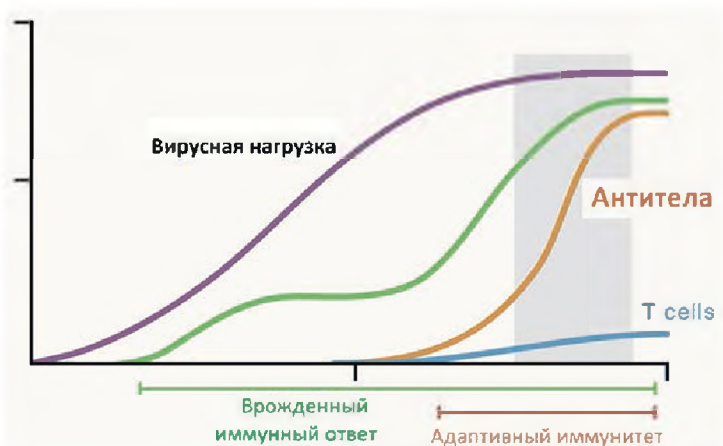


Рис. 3. Иммунный ответа при тяжёлой SARS-CoV-2 инфекции
(адаптировано из Cell V.184(4): 861-880 (2021) DOI: 10.1016/j.cell.2021.01.007)

происходит клиренс вирусов при минимальном повреждении ткани (рис. 4). При этом синтез и секреция цитокинов происходит непродолжительное время (матричная РНК цитокинов короткоживущая), так как «запрос» на их синтез из-за блокирования вируса прекращается. Клетки, синтезирующие цитокины, переключаются на синтез супрессорных цитокинов и/или экспрессируют ингибиторные рецепторы или рецепторы для сигналов к апоптозу. При несостоятельности местных защитных реакций синтез цитокинов возрастает в разы. Прежде всего, это синтез провоспалительных цитокинов врождённого иммунитета, в меньшей степени цитокинов продукта активированных Т-лимфоцитов.

В настоящее время ясно, что существует тесное взаимодействие между вирусом SARS-CoV-2 и иммунной системой человека, приводящее к разнообразным клиническим проявлениям заболевания. На этапе проникновения вируса в клетку человека происходит презентация вирусного антигена антигенпрезентирующим клеткам и распознавание вируса рецепторами врождённого иммунитета. Эффективность иммунного ответа зависит от функциональной активности Т- и В-лимфоцитов. При этом у 80 % заразившихся инфекция будет протекать бессимптомно или в лёгкой форме. В 15 % случаев возможно развитие тяжёлой пневмонии, и 5 % пациентов будут иметь осложнения в виде острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной недостаточности.



Рис. 4. Иммунный ответа при нетяжелой SARS-CoV-2 инфекции (адаптировано из Cell V.184(4): 861-880 (2021) DOI: 10.1016/j.cell.2021.01.007)

Реакции врождённого иммунитета

Увеличение уровня нейтрофилов в циркуляции является одним из важнейших признаков воспалительного процесса при COVID-19. Так, повышение уровня этих клеток в циркуляции в совокупности с некоторыми другими рутинными клиническими тестами позволяет отличить пациентов в критическом состоянии от пациентов с тяжёлым течением заболевания уже на ранних этапах развития инфекции. Одним из потенциальных маркеров COVID-19 является появление в периферической крови больных со средним и тяжёлым течением заболевания незрелых форм нейтрофилов с фенотипом CD16lowCD11bright, тогда как у условно здоровых добровольцев и больных с лёгкой формой заболевания этих клеток не обнаруживалось.

Выявлены изменения численности моноцитов в периферической крови, нарушениями в их субпопуляционном составе (снижение «неклассических моноцитов», в первую очередь) и в их функциональной активности (снижение способности к презентации антигенов и костимуляции). Кроме того, снижение уровня экспрессии HLA-DR на моноцитах может являться следствием «цитокинового шторма» и гиперстимуляции этих клеток IL-6, что позволяет рассматривать блокаду данного цитокина в качестве одного из способов повышения эффективности функционирования моноцитарного звена иммунитета. Наконец, выявленные изменения в суб-

популяционном составе моноцитов могут использоваться в диагностических целях, так как позволяют с высокой точностью дифференцировать пациентов с лёгким и тяжёлым течением COVID-19.

Для острой фазы инфекции SARS-CoV-2 отмечено снижение уровня базофилов в периферической крови больных. Восстановление уровня этих клеток до нормативных значений могло расцениваться как прогностический параметр перехода от острой фазы воспаления, вызванного COVID-19, к фазе восстановления.

Сниженное содержание эозинофилов в периферической крови было характерно примерно для 75 % больных с COVID-19. Пациенты с низким содержанием эозинофилов при поступлении в стационар были более склонны к лихорадке, усталости и одышке, отличались большим количеством поражений лёгочной ткани при рентгенографическом исследовании. В целой серии работ была отмечена взаимосвязь между эозинофилией и сниженной тяжестью течения COVID-19, что указывает на важную роль этих клеток в ограничении воспаления при данном инфекционном процессе.

Уже первые исследования показали снижение количества NK-клеток в циркулирующей крови у пациентов с COVID-19, минимальные значения были характерны для критических больных. Длительный воспалительный процесс при COVID-19, связанный с продолжительной вирусной нагрузкой, обычно связан с прогрессивным снижением NK-клеток в циркуляции и может рассматриваться как маркер неблагоприятного исхода заболевания. Также было отмечено увеличение в периферической крови критически больных пациентов CXCR3+ NK-клеток, уровень которых снижался при проведении эффективной терапии. При остром инфекционном процессе, вызванном SARS-CoV-2, отмечаются существенные изменения в фенотипе NK-клеток инфицированных пациентов. Так, при COVID-19 наблюдается увеличение уровня экспрессии ингибиторного рецептора NKG2A, который традиционно рассматривается как маркер клеточного старения, а его наличие напрямую связано с нарушением функциональной активности NK-клеток, что подтверждается снижением уровней экспрессии NK-клетками цитокинов (IFN γ , IL-2 и TNF- α), а также маркера дегрануляции CD107a. Кроме того, среди NK-клеток пациентов с COVID-19 было отмечено увеличение клеток, несущих на своей поверхности CD39 – экзофермент, способный запускать каскад реакций, приводящих к формированию

из провоспалительного АТФ к противовоспалительному аденозину, что также может снижать эффективность противовирусного ответа. Для пациентов с тяжёлым течением заболевания было характерно накопление в крови NK-клеток с фенотипом NKG2C+CD57+CD56dim, тогда как средняя тяжесть течения COVID-19 по данному показателю от контроля не отличалась. Накопление в периферической крови зрелых NK-клеток, накопивших перфорин или гранзим в составе своих цитоплазматических гранул, коррелировало с уровнем IL-6 в сыворотке крови. Кроме того, высокий уровень высокодифференцированных CD56dimCD57+ NK-клеток был тесно связан с неблагоприятным исходом заболевания и был характерен для пациентов в критическом состоянии.

Реакции адаптивного иммунитета

В рамках общего пула лейкоцитов периферической крови у больных COVID-19 отмечалось снижение CD3+ Т-лимфоцитов по мере увеличения тяжести заболевания, тогда как повышение доли этих клеток могло рассматриваться в качестве благоприятного признака. Пониженный уровень Т-лимфоцитов в динамике наблюдений, равно как и CD3+CD4+ и CD3+CD8+ клеток, был характерен для больных тяжёлой формой заболевания при сравнении со средней тяжестью. Кроме того, была обнаружена зависимость между уровнем Т-клеток в циркуляции и тяжестью течения COVID-19, выраженной в баллах шкалы APACHE II. У пациентов с тяжёлой формой COVID-19 наблюдалось снижение доли CD4+ Т-клеток в рамках общего пула CD3+ Т-лимфоцитов. Во время острой фазы инфекции SARS-CoV-2 в периферической крови больных процентное содержание CD3+CD4+ клеток было снижено относительно контроля. По мнению ряда авторов, уровень CD3+CD4+ Т-клеток может иметь значение для раннего выявления тяжёлого развития SARS-CoV-2, равно как и применяться для отбора пациентов-кандидатов для быстрого получения агрессивного лечения кортикостероидами или ингибиторами IL-6.

Для всех не «наивных» субпопуляций CD4+ Т-лимфоцитов (в первую очередь, клеток эффекторной памяти) было показано увеличение содержания не только активированных CD38+HLA-DR+ Th, но и Ki-67+ клеток, которые были особенно выражены среди у пациентов с COVID-19. Уровни этих субпопуляций клеток в периферической крови больных коррелировали с концентрацией ферритина и тяжестью заболевания, выра-

женной в баллах шкалы APACHE II, что ещё раз указывает на взаимосвязь между уровнем активации Т-хелперов и тяжестью течения COVID-19. Более того, уровень экспрессии HLA-DR и CD38+ Th и CTL периферической крови был значительно повышен у пациентов с COVID-19, а максимальные значения наблюдались у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания. Уровни HLA-DR+CD4+ и PD-1+CD4+ Т-клеток (совместно с концентрациями тропонина I, CRP, D-димера и ЛДГ) также могут служить в качестве предикторов неблагоприятного исхода заболевания.

В рамках одной из первых работ было показано, что уровень цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов в периферической крови больных COVID-19 значимо не изменялся, однако отмечалось снижение уровня «наивных» (обладающих широчайшим спектром Т-клеточных рецепторов и способных к распознаванию широкого круга патогенов клеток) CD3+CD8+ клеток в циркуляции на фоне повышения доли выше дифференцированных клеток. Более того, авторами было отмечено увеличение доли зрелых перфорин-позитивных клеток в рамках общего пула CD3+CD8+ лимфоцитов по мере увеличения тяжести заболевания. Следует отметить, что повышение перфорин+ клеток коррелировало с повышением уровня СРБ в сыворотке крови больных. Во время острой фазы инфекции SARS-CoV-2 в периферической крови больных процентное содержание CD3+CD8+ клеток было снижено относительно контроля. Более того, авторами были отмечены обратные зависимости между уровнем цитотоксических Т-лимфоцитов и концентрациями D-димера и ферритина в сыворотке крови больных. Минимальные значения как относительного, так и абсолютного содержания CD3+CD8+ лимфоцитов в периферической крови были свойственны пациентам с неблагоприятным исходом COVID-19.

Во всех субпопуляциях «не наивных» цитотоксических Т-лимфоцитов увеличивался уровень клеток, ко-экспрессировавших CD38 и HLA-DR. Следует отметить, что содержание CD38+HLA-DR+ клеток коррелировало с уровнем Ki-67+ лимфоцитов, которые также были повышены у больных COVID-19 при сравнении с контролем, что также подтверждалось исследователями. Помимо маркеров «хронической» активации – CD38 и HLA-DR – столь же важным прогностическим значением обладает оценка экспрессии CD69, который традиционно рассматривается в качестве маркера «ранней» активации цитотоксических Т-клеток. У подавляющего большинства пациентов с COVID-19 уровень CD3+CD8+CD69+

клеток возрастал по сравнению с контролем, однако максимальных значений концентрация этих клеток в крови достигала именно у пациентов с неблагоприятным прогнозом исхода заболевания. В случае цитотоксических CD8+ Т-клеток отмечалось увеличение экспрессии PD-1 и TIM3, которые традиционно рассматриваются в качестве маркеров «клеточного старения». Кроме того, увеличение экспрессии PD-1 и TIM3 цитотоксическими Т-лимфоцитами было тесно связано с тяжестью течения заболевания, так как у больных с тяжёлой формой COVID-19 содержание этих клеток в циркуляции превосходило значения, полученные для больных с лёгким течением заболевания.

В-лимфоциты. Содержание CD19+ В-лимфоцитов у пациентов с COVID-19 в периферической крови было снижено относительно контрольных показателей. Причём это снижение было особенно заметно у тяжёлых пациентов по сравнению с пациентами с лёгкой и средней степенью заболевания. Снижение количества В-клеток в крови больных было отмечено и другими исследователями. Это было связано со снижением в циркуляции как «наивных» В-клеток, так и В-клеток памяти с переключённым и непереключённым классом синтезируемых антител. С другой стороны, уровень IgM+ и IgM– плазмобластов и «дважды-негативных» В-клеток памяти (CD27–IgD–) при COVID-19 значительно увеличивался. Более того, в рамках этой популяции клеток у пациентов с тяжёлым течением заболевания растёт доля IgD–CD27–CXCR5–, не способных проникать в В-зависимые зоны и участвовать в развитии повторного ответа на антиген. Вместе с тем IgM+ и В-клетки памяти с переключённым классом синтезируемых антител постепенно увеличивались у большинства пациентов, особенно через 2 недели после появления симптомов, тогда как доля циркулирующих плазмобластов снижалась с достижением нормативных значений к дню выписки.

Иммунные нарушения у больных, переболевших COVID-19

Большинство людей, заболевших COVID-19, полностью выздоравливают в течение нескольких недель, однако, согласно международным исследованиям, выявлены различные нарушения врождённого и адаптивного иммунитета как в период острого течения, так и период реконвалесценции.

Проведённые нами исследования показали наличие иммунных нарушений у переболевших COVID-19 в раннем периоде в 85 % случаев, в позднем – в 78 % случаев. Чаще всего это были комбинированные нарушения, которые касались всех звеньев иммунной системы. Детальные изменения представлены в таблице (табл. 1).

Таблица 1

Частота иммунных нарушений у переболевших COVID-19 (%)

Тип нарушения	Ранний период (30 дней после выздоровления)	Поздний период (более 60 дней по- сле выздоровления)
Снижение количества нейтрофилов	22,5	13,2
Нарушение активности/дифференцировки нейтрофилов	27,5	18,8
Эозинофилия	15,0	8,8
Базофилия	37,5	22,1
Моноцитоз/моноцитопения	39,5	38,8
Изменение состава моноцитов	64,2	18,8
Лимфоцитопения	59,4	45,6
Снижение TREK	28,8	17,7
Снижение KREK	16,5	7,5
Снижение количества NK-клеток	60,0	60,3
Изменение состава NK-клеток	32,5	33,8
Снижение активности NK-клеток	25,0	36,8
Увеличение NKT-клеток	12,5	44,1
Снижение активности NKT-клеток	20,0	13,2
Снижение количества CTL	15,0	13,2
Увеличение количества CTL	25,0	23,5
Изменение состава CTL	57,5	44,1
Снижение активности CTL	42,5	29,4
Снижение высокоэффекторных CTL	35,0	17,7
Снижение количества Th	30,0	26,5
Изменение субпопуляционного состава Th	67,5	45,6
Снижение активности Th	27,5	17,7
Увеличение/снижение количества Treg	42,5	10,3
Нарушение транслокации Treg	7,5	4,4
Снижение количества BL	27,5	23,5
Увеличение B1-лимфоцитов	45,0	4,4
Снижение активности BL	12,5	11,8
Определение циркулирующих предше- ственников плазматических клеток	15,0	1,5

Иммунологические исследования подтверждаются клинической симптоматикой. Пациенты, переболевшие COVID-19 даже в лёгкой форме болезни, продолжают испытывать симптомы более четырёх недель после выздоровления. Признаки и симптомы, которые сохраняются с течением времени, включают усталость, потерю трудоспособности, лихорадку, одышку или затруднённое дыхание, кашель, боли в суставах, мышцах, головную боль, учащённое сердцебиение, когнитивные нарушения, в том числе потерю обоняния или вкуса, проблемы с памятью, концентрацией внимания или сном, депрессию или тревогу, многие из этих симптомов связаны с дисфункцией иммунной системы. Баланс воспалительной (врождённый иммунитет) и провоспалительной (адаптивный иммунитет) систем является ключевым для развития и течения синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и быстрого выздоровления либо затяжного течения и развития неблагоприятных исходов в случае дисбаланса этих систем (рис. 5). Взаимоотношения и варианты исходов клинического течения в зависимости от преобладания активности той или иной системы идентичны реакциям иммунитета при сепсисе. Так, при гиперэргическом воспалительном ответе и полной несостоятельности противовоспалительной системы, а также стремительном течении возможно развитие полиорганной недостаточности, приводящей к смерти пациента.

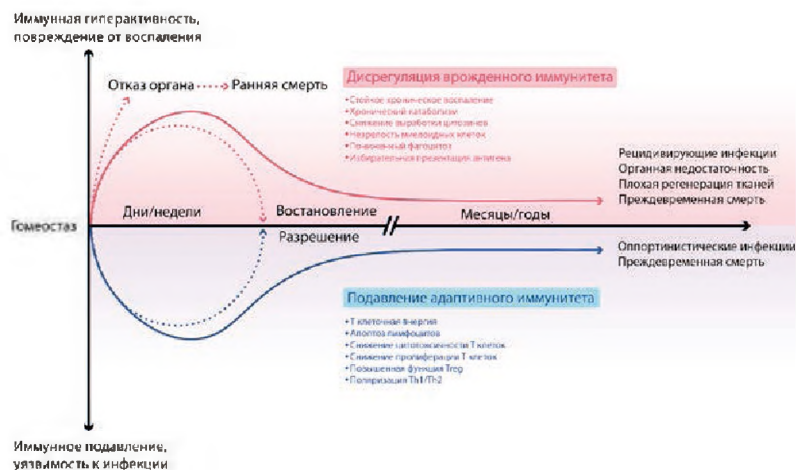


Рис. 5. Взаимоотношение воспалительного и противовоспалительного ответа
(адаптировано из Клиническая иммунология, 2020. DOI: 10.17513/np.438)

При недостаточной эффективности противовоспалительной системы, но при выраженном воспалительном ответе течение заболевания затягивается, что может привести к персистирующему хроническому воспалению с иммуносупрессией и катаболическим синдромом. С другой стороны, при явном преобладании противовоспалительной системы и, соответственно, активности адаптивной иммунной системы возможно развитие прогрессивной иммуносупрессии, а при умеренном дисбалансе с преобладанием противовоспалительной системы – усиление катаболизма белков, кахексии и, в самых неблагоприятных случаях, смерти в отдалённом периоде.

Прежде всего, это синдромы, связанные с «цитокиновым штормом» и системным воспалением (SIRS – systemic inflammatory response syndrome), описанные выше. CARS (compensatory anti-inflammatory response syndrome) – синдром компенсаторного противовоспалительного ответа, MARS (mixed antagonist response syndrome) – синдром смешанного антагонистического ответа, PICS (persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome) – синдром стойкого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма. Все они формируются за счёт дисрегуляции про- и противовоспалительных реакций и нарушением работы адаптивного иммунитета (табл. 2).

Таблица 2

Реакция иммунитета при формировании синдромов системного ответа

Реакция иммунитета	SIRS	CARS	MARS	PICS
Провоспалительная	+++	+	+++	++
Противовоспалительная	+	+++	+++	+

+ реакция слабо выражена, ++ реакция выражена сильно,

+++ реакция выражена очень сильно

Таким образом, у больных, перенёсших COVID-19, определяются длительные нарушения функции иммунной системы. Они разнообразны, но в основном страдает эффекторное звено иммунитета. Если иммунные нарушения не восстановить, у больного будет затяжной период реконвалесценции, и могут развиваться различные осложнения. Повышается риск развития опухолей (особенно на фоне длительной вирусной репликации).

Нарушаются процессы регенерации. С дисфункцией иммунной системы связано развитие различных инфекций, в том числе их хронических форм, аутоиммунной патологии, различных видов аллергий. Всё это требует у переболевших пациентов с признаками иммунных нарушений проводить иммунореабилитационные мероприятия.

Диагностика некоторых клинических проявлений у больных, перенёсших COVID-19

В феврале 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщила, что время от начала заболевания до клинического выздоровления в лёгких случаях составляет приблизительно 2 недели, а выздоровление у пациентов с тяжёлым или критическим течением заболевания занимает от 3 до 6 недель.

Клиницисты во всём мире ввели термин для стойкой совокупности этих симптомов и нарушений – «постковидный синдром», который может быть дополнительно подразделён на острый или хронический подтипы в зависимости от того, распространяются ли симптомы более чем на 12 недель после первоначального диагноза.

Таблица 3

Коды МКБ-10 COVID-19

Код	Название
U09	Состояние после COVID-19
U10	Мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19

В рамках опубликованных литературных данных относительно последствий перенесённой новой коронавирусной инфекции COVID-19 нет единой стандартизации или согласования определяющих терминологию данного состояния, как нет и единой классификации. Указанное состояние на сегодняшний день в разных источниках звучит как длительный COVID-19, постострый COVID-19, синдром длительных и долгосрочных последствий COVID-19, носители стойких симптомов COVID-19. Все указанные термины использовались для описания стойких признаков и симптомов или физиологических показателей, которые не вернулись к нормальному уровню после прекращения вирусывыделения.

Сложнее с определением временных рамок, используемых для описания остаточных признаков и симптомов после перенесённой новой коронавирусной инфекции COVID-19. Так, в разных источниках значительно варьируется во временных рамках спектр «длительных» последствий перенесённой новой коронавирусной инфекции COVID-19; термин «последствия» перенесённой новой коронавирусной инфекции COVID-19 является широким и охватывает физические, психологические, социальные и духовные аспекты жизни пациента; также нет единого мнения в применении временного промежутка относительно определения «стойких» побочных эффектов перенесённой новой коронавирусной инфекции COVID-19.

По некоторым литературным данным встречается следующее определение временных рамок последствий перенесённой новой коронавирусной инфекции COVID-19:

1. Заболевание, при котором выздоровевшие после новой коронавирусной инфекции COVID-19 испытывают необычные симптомы дольше, чем ожидалось;
2. Заболевание, при котором лица, выздоровевшие после новой коронавирусной инфекции COVID-19, продолжают испытывать необычные симптомы до двух недель, это период восстановления;
3. Симптомы, сохраняющиеся дольше трёх месяцев после заболевания новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Кроме того, National Institute For Health And Care Excellence (NICE) различает продолжающийся симптомокомплекс после перенесённой новой коронавирусной инфекции COVID-19 следующим образом:

- длительность от 4 до 12 недель – это длительный COVID-19;
- симптомокомплекс, сохраняющийся более 12 недель – это постCOVID-19.

Учитывая существующие расхождения в доступной литературе относительно распространённости осложнений после перенесённой новой коронавирусной инфекции COVID-19, в данном тексте будем использовать классификацию NICE.

При анализе систематических обзоров был получен ряд клинически важных результатов, связанных с конкретными, стойкими или возникающими симптомами, влияющими на качество жизни пациентов после перенесённой новой коронавирусной инфекции COVID-19.

При распределении указываемых симптомов в порядке убывания по частоте их встречаемости картина выглядит следующим образом:

- 1) самыми сильными и наиболее часто встречаемыми являются последствия, нарушающие физическое состояние пациента;
- 2) на втором месте по встречаемости и частоте упоминания последствия психологические;
- 3) когнитивные расстройства упоминаются несколько реже и занимают третью позицию;
- 4) и реже всех упоминаются последствия социального характера (сюда же отнесу проблемы, связанные с системами здравоохранения и расстройства духовного состояния).

Коронавирусная инфекция – это респираторная инфекция, которая поражает, прежде всего, органы дыхания. Однако при этом страдает весь организм, в том числе нервная, сердечно-сосудистая и пищеварительная системы

Независимо от механизмов развития, формы и тяжести коронавирусной инфекции сформировавшиеся стойкие нарушения нервной системы, требующие дальнейшей реабилитации, можно свести к нескольким основным синдромам:

- постинфекционному астеническому синдрому;
- синдрому нарушения вегетативной нервной системы;
- синдрому двигательных нарушений в виде парезов конечностей по центральному или периферическому типу;
- координаторным нарушениям;
- нарушению психоречевых функций.

Чаще всего в обзорах, касающихся изучения конкретных стойких или возникающих новых симптомов, потенциально связанных с перенесённой новой коронавирусной инфекцией COVID-19, включали опрос по телефону обученными студентами медицинских вузов с помощью анкет, включающих опросник с самооценкой EuroQol – это пятимерный пятиуровневый вопросник (EQ-5D-5L), с визуальной аналоговой EuroQol (EQ-VAS). Участникам было предложено сообщить о новых и постоянных симптомах или о любых симптомах, которые были хуже, чем до развития новой коронавирусной инфекции COVID-19 на момент сбора анамнеза.

Итак, распространённость симптомов и их интенсивность в обзорах литературных данных по всему миру однозначна. Наиболее часто регистрируемыми симптомами после перенесённой новой коронавирусной инфекции COVID-19 являются

А) Респираторные

Включают по убыванию: одышка, кашель, боль в грудной клетке. Для оценки интенсивности одышки оптимальной и эффективной оказалась модифицированная шкала одышки British Medical Research Council (mMRC) (Британского совета по медицинским исследованиям), которая представляет собой 5-балльную шкалу для характеристики интенсивности одышки при физической нагрузке.

Оценки в диапазоне от 0 до 5, где:

0 – у меня перехватывает дыхание только при интенсивных физических упражнениях;

1 – одышка, когда я спешу по ровному или небольшому уклону;

2 – хожу пешком медленнее, чем люди того же возраста, и мне приходится останавливаться, чтобы перевести дух, когда иду в привычном темпе;

3 – останавливаюсь, чтобы перевести дух, пройдя 100 метров или через несколько минут;

4 – запыхаюсь и не могу выйти из дома, задышаюсь, когда одеваюсь;

5 – одышка в покое.

Самооценка одышки показала, что порядка 15 % пациентов через 3 месяца после перенесённой новой коронавирусной инфекции COVID-19 отмечают её присутствие, при этом ни у кого не отмечалось одышки 4-й степени и выше по шкале British Medical Research Council (mMRC). Среди тех пациентов, у кого отмечались респираторные симптомы, чаще встречалась одышка 1 по шкале British Medical Research Council (mMRC) в 34 %, о выраженной одышке 3-й степени сообщили 3 % опрошенных. Почти 27 % пациентов сообщили об усилении одышки по сравнению с их статусом до заболевания новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Кашель. Наравне с одышкой кашель относится к ключевым и распространённым симптомам, наблюдаемым при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Кашель представляет собой важный защитный рефлекс, усиливая клиренс секрета и частиц из дыхательных путей, таким образом, защищая нижние дыхательные пути от аспирации чужеродных

материалов, в острой фазе болезни и сохраняется у большинства пациентов в постинфекционной фазе болезни.

Кашель не только беспокоит пациента, но и стигматизирует его как источник инфекции, что приводит к социальной изоляции. Оценка продолжительности кашля на современном этапе рассматривается как первый шаг для сужения списка возможных причин кашля и потенциальных диагнозов. Многие авторы сходятся во мнении, что классификация кашля по длительности при новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 не отличается от классификации кашля после других респираторных вирусных инфекций.

В настоящее время выделяют:

- острый кашель (длится <3 недель);
- подострый кашель (длится 3–8 недель);
- хронический кашель (длится >8 недель).

Большинством исследователей характер этого кашля трактуется как постинфекционный, при этом подчеркивается необходимость дальнейшего изучения его природы. Приведённые клинические наблюдения свидетельствуют о многочисленных патофизиологических изменениях, характерных для постковидного синдрома, способных провоцировать различный по своим характеристикам кашель.

«Входными воротами» новой коронавирусной инфекции является эпителий верхних дыхательных путей, поэтому кашель признан характерным признаком заболевания. Отмечается его разнообразие по срокам возникновения, продолжительности и характеру. Чаще всего при НКИ провоцируется сухой мучительный кашель, однако у части больных он приобретает продуктивный характер.

Б) Диарейные

Проведённые исследования показали, что длительное персистирование вируса в пределах желудочно-кишечного тракта доказывается выделением вирусных частиц SARS-CoV с калом у пациентов, имеющих симптомы лонг-ковида, в течение 1,5 месяцев после получения отрицательных ПЦР-тестов материалов носоглотки. Предполагается, что развитие желудочно-кишечных симптомов при постковидном синдроме определяется следующими факторами: прямым влиянием вируса на рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 кишечных эпителиоцитов, вирус-ассоциированным изменением кишечного микробиома с развитием

дисбиотических процессов, повреждением слизистых оболочек системной и местной гипериммунной реакцией, тромботическими процессами, а также влиянием антибактериальных и других препаратов, применявшихся в комплексной терапии COVID-19 в острый период болезни.

Основные гастроинтестинальные жалобы в лонг-ковидный период можно объединить в два главных клинических синдрома: желудочно-кишечный и гепатобилирный, для которых характерны дискомфорт в животе, диарея, запор, рвота, тошнота, повышение печёночных трансаминаз. Необходимо сделать акцент, что одним из наиболее частых форм развития лонг-ковид-синдрома является вирусный гастроэнтерит.

В) Астенические

Отражают нарушения работы центральной и вегетативной нервной системы.

Астения – наиболее часто отмечаемый симптом, она имеет преимущественно органический, а не психоэмоциональный генез. Проявление астении – постоянная беспричинная усталость, даже после хорошего отдыха. Её возникновение и стойкий характер обусловлены первично нейротропным воздействием вируса на нервные клетки, а также вторично развивающейся гипоксией, дисфункцией эндотелия с эндотелиопатией и развитием микротромбозов, а также аутоиммунными реакциями с микроглиальной активацией.

Клинические проявления постковидной астении:

- *мышечная слабость*, может быть настолько выраженной, что человек в течение нескольких недель вынужден соблюдать постельный режим;
- *боли в мышцах* после незначительной физической нагрузки, при коронавирусной инфекции любой формы всегда идет значительное снижение белковой массы, что отрицательно влияет на состояние мышц;
- *снижение выносливости*, резкое снижение толерантности к физической нагрузке, даже небольшая активность приводит к полному истощению физических сил;
- *нарушение ритмов жизнедеятельности*, могут развиваться бессонница, избыточная сонливость, инверсия сна (бодрствование ночью, сон днём);
- *снижение аппетита*, изменение объёма потребляемой пищи, отклонение массы тела от привычной, появление извращённых вкусовых пристрастий;

- **лабильность настроения**, характеризуется лёгкостью развития аффективной реакции в ответ на слабые и умеренные раздражители; пациентам свойственны плаксивость, пугливость, вспышки раздражения и гнева, смущение, открытая демонстрация радости;

- **головные боли напряжения** проявляются цефалгическими эпизодами (несколько минут – нескольких суток). Боль, как правило, двусторонняя, давящего или сжимающего характера, умеренной или легкой интенсивности, не усиливается при обычной физической нагрузке;

- **гиперестезии и разнообразные вегетативные симптомы**, характеризуются обострённым восприятием при воздействии раздражителей. Повышение тактильной чувствительности выявляется при снижении порога восприятия различных неспецифических стимулов: прикосновения, трения, изменения температуры и пр. При поражении периферической нервной системы, как правило, сочетается с другими сенсорными расстройствами: парестезиями, аллодинией, дизестезией;

- **нарушение концентрации внимания** и снижение мотивации проявляются в нарушении способности концентрировать внимание на какой-либо задаче, теме разговора или предмете; при нарушении человек постоянно отвлекается на посторонние раздражители, не может заниматься одной задачей, проявляет забывчивость, опаздывает на работу, не может организовать рабочий график. Эти проблемы сопровождаются импульсивностью и другими проблемами эмоциональной сферы: постоянными сменами настроения, гиперактивностью, нервным возбуждением и постоянной усталостью;

- характерным для постковидного синдрома является **развитие ангедонии**, т. е. снижение или утрата способности получать удовольствие от жизни.

В отличие от обычной усталости постковидная астения является патологическим состоянием и не устраняется отдыхом. Такое состояние ведёт к значительному снижению работоспособности, нарушению привычной жизнедеятельности и может создать почву для более тяжёлых психических и соматических нарушений.

Психоземotionalные проблемы

- **Депрессия** – пониженное настроение, снижение способности получать удовольствие, снижение энергетического потенциала.

- **Тревожность** – постоянное фоновое беспокойство, пессимизм и пугающие предчувствия, повышенная чувствительность к стресс-факторам (например, при чтении новостей), частые панические атаки (например, на фоне одышки).
- **Эмоциональная лабильность** – неустойчивое настроение с низким порогом раздражительности, склонностью к обидам и конфликтам, повышенная эмоциональная чувствительность.
- **Снижение когнитивных функций** – памяти, концентрации внимания, восприятия и обработки информации, скорости реакции и т. д.
- **Бессонница** – невозможность заснуть, беспокойный прерывистый сон, ощущение сонливости и разбитости в течение дня, кошмарные сновидения.
- **Болевой синдром** – головные, мышечные и суставные боли без видимой причины.
- **Вегетативные нарушения** – скачки давления и температуры, головокружение, тошнота и другие нарушения ЖКТ, повышенное потоотделение.
- **Панические атаки.** У людей возникают приступы тяжёлой тревоги в сочетании с другими признаками: повышенным артериальным давлением, удушьем, тошнотой, головокружением.

Диагностика иммунных нарушений у больных, перенёвших COVID-19

Развитие иммунных нарушений после COVID-19 классически связывают с нарушениями клеточного звена иммунитета. Однако при этом присутствует гиперэргическая реакция вплоть до системного воспаления, нередко с полиорганной недостаточностью. В период реабилитации важно выявить хотя бы один признак нарушения функции иммунной системы, важнейшим из которых является синдром системного воспалительного ответа.

Диагноз синдрома системного воспалительного ответа (ССВО или SIRS – systemic inflammatory response syndrome) чисто клинический и, согласно конвенции Американской коллегии торакальных хирургов и Общества специалистов интенсивной терапии, принятой на конференции в Чикаго в 1992 г., определяется на основании температуры тела, частоты сер-

дечных сокращений, частоты дыхания и клинического анализа крови. На основании этих данных можно выделить две его разновидности (табл. 4):

I – преобладание провоспалительной реакции (фебрильная температура, лейкоцитоз и/или смещение лейкоцитарной формулы влево),

II – преобладание противовоспалительной реакции (гипотермия, лейкопения и/или лимфопения).

Таблица 4

Критерии синдрома системного воспалительного ответа

Показатель	Значения	
Температура тела	$\geq 38^{\circ}\text{C}$ (фебрильная температура)	или $\leq 36^{\circ}\text{C}$ (гипотермия)
Частота сердечных сокращений	$\geq 90/\text{мин.}$ (тахикардия)	
Частота дыхания	$\geq 20/\text{мин.}$ или содержание диоксида углерода в крови $\leq 32\text{ mmHg}$	
Клинический анализ крови	Лейкоцитоз $>12 \cdot 10^9/\text{л}$ или содержание молодых форм гранулоцитов более 10 %	Лейкопения $<4 \cdot 10^9/\text{л}$

Но все эти проявления касаются острого этапа заболевания. Когда острые воспалительные реакции не прекращаются после того, как патоген нейтрализован, формируется хроническое системное воспаление (SCI или SICR – *systema inflammationis chronicae responsionis*), которое способно нанести вред тканям и органам с формированием хронических критических заболеваний, что и наблюдается при COVID-19. Хроническое системное воспаление слабовыраженное часто остаётся незамеченным – может длиться месяцами или даже годами. Обычные классические признаки воспаления – покраснение, отёк, жар и боль – практически отсутствуют. На первый план выступают психоэмоциональные и когнитивные изменения, нарушения, связанные с функцией иммунитета, подтверждающиеся лабораторными исследованиями. Единые критерии SCI ещё не определены. Поэтому на основании литературных данных и собственных исследований мы выделили клинические проявления синдрома хронического системного воспалительного ответа, которые представлены в таблице (табл. 5).

Выделение и характеристика системного воспалительного ответа, как острого, так и хронического, обязательна для врача любой специальности. Его своевременное распознавание является основой эффективного и точного лечения.

Таблица 5

**Клинические проявления
хронического системного воспалительного ответа**

Симптом	Показатель
Психоземotionalные и когнитивные нарушения	Быстрая утомляемость, вялость. Депрессия. Ухудшение умственной работоспособности, снижение памяти. Нарушения сна. Боли различной локализации
Температура тела	Постоянный или перемежающийся субфебрилитет с возможными пиками температуры $>38,0^{\circ}\text{C}$ и ознобом
Нарушения функции иммунной системы	Формирование различных, в том числе комбинированных иммунопатологических синдромов
Нарушение пищеварения	Запор и поносы, вздутие живота
Нарушения гемостаза	Фибриноген $<1,5$ г/л, D-димер более 243 нг/мл
Нарушения обмена белка	Мышечная атрофия (саркопения, кахексия). Общий белок <50 г/л
Нарушение обмена углеводов	Гликированный Hb >6
Нарушение обмена липидов	Триглицериды натощак $>3,0$ ммоль/л
Нарушения кислотно-щелочного баланса	Метаболический ацидоз – HCO_3^- в сыворотке крови <24 ммоль/л, pH мочи $<5,0$
Изменения, связанные с повреждением органов и тканей	Повышение билирубина, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинина, ЛДГ
Лимфаденопатия/гепатомегалия/спленомегалия	Системное увеличение периферических лимфатических узлов. Печень, селезенка пальпируется ниже края реберной дуги
Лейкоцитоз	$>12 \times 10^9$ /л или содержание молодых форм гранулоцитов более 10 %
С-реактивный белок	Более 5 мг/л
Ферритин в сыворотке	>500 мкг/л
Цитопения с вовлечением более 2 клеточных ростков	Hb <90 г/л, тромбоциты $<100 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $<1 \times 10^9$ /л, лимфоциты $<1,0 \times 10^9$ /л
НК-клетки, ЦТЛ	Снижение или отсутствие активности
Цитокины ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО	Повышены

В последующем без дополнительных иммунологических исследований возможно диагностировать нарушения функции иммунной системы, происходящие в том или ином звене адаптивного иммунитета. Выделение определённых иммунопатологических синдромов является основанием для проведения топической диагностики иммунных нарушений.

Гиперэргические иммунопатологические синдромы:

1. ***Реагиновый (анафилактический, атопический) синдром.*** Его развитие связано с действием IgE и, частично, IgG на тучные клетки. Синдром проявляется реакциями, возникающими обычно через 5-30 мин. после контакта сенсибилизированного организма со специфическим аллергеном. Бывает общий (анафилактический шок) и местный (крапивница, отёк Квинке, бронхоспазм, аллергический ринит). При COVID-19 может проявляться как осложнение от проведения массивной лекарственной терапии.

2. ***Антителозависимый цитотоксический синдром*** (цитолитический, или антителозависимая цитотоксическая гиперчувствительность). Наблюдается при попадании в организм гомологичных антигенов, при лекарственной аллергии. Это один из механизмов развития аутоиммунных заболеваний, где в качестве антигена выступают собственные аутоантигены. При COVID-19 может встречаться в виде хронической системной воспалительной реакции.

3. ***Синдром патогенного воздействия иммунных комплексов.*** Проявления, обусловленные образованием иммунных комплексов, обычно связаны с хроническими персистирующими инфекциями, аутоиммунными заболеваниями, поступлениями большого количества антигена в сенсибилизированный или интактный организм (сывороточная болезнь). В период реконвалесценции COVID-19 может проявляться различными васкулитами, сыпью, нарушением свёртывания крови.

4. ***Клеточно-опосредованная цитотоксичность*** (гиперчувствительность замедленного типа). Клинически это проявляется через 21-28 суток с развитием гранулёмы, способствующей ограничению инфекции. К основным заболеваниям с реакциями гиперчувствительности замедленного типа относятся туберкулёз, шистосомоз, саркоидоз, болезнь Крона, бруцеллёз, сифилис. На активацию цитотоксических Т-клеток указывают диагностические внутрикожные пробы с туберкулином, бруцеллином, ток-

соплазмином и пр. При COVID-19 это проявляется отсутствием должной динамики в восстановлении прежде всего лёгких (фиброз).

Гипоэргические иммунопатологические синдромы:

1. Недостаточность (иммунодефицит) клеточно-эффекторного звена иммунитета проявляется одним или несколькими следующими признаками, в том числе и у пациентов, перенёсших COVID-19:

- частые ОРВИ (более 4 раз в год) после выздоровления;
- клинически выраженные инфекции, вызванные группой вирусов герпеса (рецидивирующее течение герпеса 1-го и 2-го типа, затяжное и/или рецидивирующее течение герпеса зостера, цитомегаловирусная инфекция, заболевания, вызванные вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ);
- все виды бородавок, остроконечные кондиломы, опосредованные папилломавирусом человека и контагиозным моллюском;
- повторные детские инфекции и/или инфекции, развивающиеся после проведения вакцинации (у детей в возрасте старше 7 лет и взрослых);
- грибковые инфекции (кандидамикоз, дерматомироз) кожи, ногтей, слизистых оболочек (молочница), внутренних органов, трихофития.

2. Гуморально-эффекторный иммунодефицит (недостаточность) диагностируется при наличии у больного, в том числе и у пациентов, перенёсших COVID-19:

- бактериальных инфекций верхних дыхательных путей и лор-органов (более 3-4 раз в год с затяжным течением, с остаточными явлениями в виде субфебрилитета, астении);
- бактериальных инфекций лёгких (хронические бронхиты с пневмониями в анамнезе или в качестве монозаболевания с бронхоспастическим компонентом или без него, острые и хронические пневмонии различной этиологии и тяжести);
- бактериальных инфекций кожи и подкожной клетчатки (пиодермии, фурункулёз, абсцессы, флегмоны, септические гранулёмы, рецидивирующий парапроктит у взрослых);
- инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы (цистит, пиелонефрит, инфекции мочевыводящих путей, инфекции мочеполовой системы, заболевания, передающиеся половым путём);
- заболеваний пищеварительного тракта, вызванных бактериями (стоматит, гингивит, пародонтит, эзофагит, гастрит, гастродуоденит, яз-

венная болезнь, колит, энтероколит, холецистит, инфекционный гастроэнтерит);

- других бактериальных инфекций: менингоэнцефалита, артрита, сепсиса и пр.;

- дисбактериоз, в том числе кишечный.

3. Синдром недостаточности регуляторного звена иммунитета.

Диагностируется при сочетании вышеописанных синдромов. При этом необходимо выделить некоторые особенности течения этих заболеваний, а именно:

- затяжное или хроническое течение с частыми рецидивами (непрерывно рецидивирующие бактериальные и/или вирусные инфекции слизистых оболочек респираторного, желудочно-кишечного и мочеполового трактов, кожных покровов);

- активация условно-патогенной флоры, микст-инфекция, смена возбудителя в динамике болезни (как правило, на фоне специфической терапии), вовлечение в процесс других органов;

- устойчивость к стандартной специфической терапии или быстрое развитие рецидива после лечения.

4. Синдром недостаточности макрофагально-фагоцитарного звена. Диагностические признаки нередко идентичны признакам синдрома недостаточности гуморального звена иммунитета. Однако обычно при этом синдроме бактериальные инфекции протекают вяло, без высокой температуры и других признаков воспаления. Характерными признаками недостаточности макрофагально-фагоцитарного звена считаются рецидивирующие абсцессы разных локализаций и локальные бактериальные инфекции.

5. Гипорегенеративный синдром определяется тогда, когда после повреждения не происходит возмещение дефекта ткани, идентично погибшей, с восстановлением структуры и способности органа к выполнению специализированной функции. У пациентов, перенёсших COVID-19, это может проявляться отсутствием восстановления функции отдельных органов и/или систем, прежде всего лёгких.

Принимая во внимание клонально-селекционный тип реагирования иммунной системы и то, что в развитии иммунных нарушений принимает участие, как правило, не один, а несколько типов реакций, мы выделяли по

механизму действия смешанные, а по уровню нарушения – комбинированные иммунные нарушения.

Следующим этапом мы определяли степень тяжести иммунных нарушений. Лёгкая степень дисфункции определялась при локальном поражении с вовлечением в процесс одного органа без нарушений функций всего организма. Иммунопатология тяжёлой степени диагностирована при генерализованном процессе с нарушением функций организма, с угрозой для жизни больного. Все оставшиеся клинические случаи нами квалифицированы как среднетяжёлые.

В дальнейшем клинические признаки иммунных нарушений необходимо подтвердить лабораторными исследованиями. Общепринято считать, что для диагностики иммунных нарушений необходимы специальные иммунологические исследования. Это отчасти верно. Хотя и другие лабораторные исследования имеют значимую информацию о работе иммунной системы и причинах её неадекватного функционирования.

Суммарно клиническая классификация нарушений функций иммунной системы представлена в таблице (табл. 6).

Таблица 6

Клиническая классификация иммунных нарушений

По длительности	По этиологии	По механизму	По уровню нарушения	По степени тяжести
Стойкие	Индукцированные	Гипо-реактивные	Макрофагально-фагоцитарные	Лёгкая
		Гипер-реактивные	Клеточно-эффекторные	Средней тяжести
Транзиторные	Спонтанные	Смешанные	Гуморально-эффекторные	
	Врождённые		Регуляторные	
				Комбинированные

Прежде всего, основным лабораторным исследованием для оценки иммунитета является клинический анализ крови с количественной и качественной оценкой всех классов форменных элементов крови. Определение общего количества лейкоцитов и процентного соотношения их основных субпопуляций (нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов) позволяет характеризовать различные звенья иммунной системы, дать предварительную оценку состояния иммунной системы.

Анализируя данные клинического анализа крови, возможно определить тип и характер иммунного ответа. Тип реакции иммунной системы рассчитывается из соотношения абсолютного количества гранулоцитов и лимфоцитов и характеризует состояние врождённого и адаптивного иммунитета (табл. 7).

Таблица 7
Определение типа реакции иммунитета по лейкоформуле

Показатели		Лимфоциты, абс.		
		Понижены	Норма	Повышены
Лейкоциты, абс.	Повышены	Активация врождённого иммунитета	Активация врождённого иммунитета	Активация адаптивного иммунитета
	Норма	Угнетение иммунитета	Ареактивность иммунитета	Активация адаптивного иммунитета
	Понижены	Угнетение иммунитета	Угнетение иммунитета	Активация адаптивного иммунитета

Характеристика типа реакции рассчитывается из соотношения процентного и абсолютного количества лимфоцитов в крови пациента и характеризует механизм реакции костного мозга, формирующий соответствующее состояние иммунной системы (табл. 8).

Таблица 8
Определение характера реакции иммунитета по лейкоформуле

Показатели		Лимфоциты, %		
		Понижены	Норма	Повышены
Лимфоциты, абс.	Повышены	Асимметричная стимуляцией лейкопоза	Активация лимфопоза	Активация лимфопоза
	Норма	Асимметричная стимуляцией лейкопоза	Нормореакция	Недостаточная активация лимфопоза
	Понижены	Декомпенсированный лейкопоз	Недостаточная активация лимфопоза	Недостаточная активация лимфопоза

Выделенные иммунотипы позволяют в дальнейшем определить тактику иммунологических исследований, в том числе используя методы проточной цитометрии, проводить топическую диагностику нарушений в отдельных звеньях иммунной системы.

На состояние иммунной системы большое влияние оказывают нарушения обменных процессов и/или функций отдельных органов и систем.

Важным являются для диагностики белкового обмена общий уровень белков и альбуминов. Снижение их количества менее 60 и 30 г/л соответственно свидетельствуют о белковой недостаточности. Это можно расценивать как причину иммунных нарушений.

О нарушении углеводного обмена будет свидетельствовать повышение/понижение уровня глюкозы (гипергликемия более 6 ммоль/л, гипогликемия менее 4 ммоль/л). Глюкоза – основной субстрат энергетического обмена человека. Метаболизм глюкозы в условиях гипоксии сопровождается образованием большого количества лактата. Лактоацидоз (значение лактата более 2,2 ммоль/л) – основная причина слабости и утомления.

На нарушение липидного обмена будут указывать увеличение или снижение уровня холестерина (норма от 3 до 5,2 ммоль/л). Нарушения функции иммунной системы могут быть связаны именно со снижением холестерина.

На недостаточность функции печени будут указывать уровень билирубина (более 30 ммоль/л) и АлАТ (более 35 Ед/л). На недостаточность функции почек – мочевины более 8 ммоль/л, креатинин более 100 мкмоль/л, калий более 4,5 ммоль/л. На нарушение системы регуляции агрегатного состояния крови указывают изменения показателей содержания плазменных факторов и тромбоцитов на более чем на 20 % от границ физиологической нормы. Повышение уровня ЛДГ более 220 Ед/л свидетельствует о любых патологических процессах, которые сопровождаются разрушением клеток и потерей цитоплазмы.

В дальнейшем необходимо проведение специальных иммунологических исследований. Для детального изучения клеток иммунной системы в клинической практике широкое применение нашли методы: проточная цитофлуориметрия (современная технология измерения характеристик клеток при помощи моноклональных антител или других зондов). Несмотря на то, что основное количество клеток иммунной системы находится в тканях и прежде всего в слизистых и коже (барьерные органы). Тем не ме-

нее возможно определить даже малые популяции клеток, которые свидетельствуют об активности или недостаточности той или иной популяции клеток.

Для первого этапа диагностики возможно использовать стандартизованную технологию «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов» (руководство одобрено Профильной комиссией по клинической лабораторной диагностике Министерства здравоохранения России 18.03.2014). В качестве нормативных показателей на территории Российской Федерации применяют значения, полученные С.В. Хайдуковым и соавторами (табл. 9).

Таблица 9

Относительное и абсолютное содержание основных популяций лимфоцитов крови

Популяции и субпопуляции	Относительное кол-во позитивных клеток (%)	Абсолютное кол-во ($\times 10^9$)
Лимфоциты (CD45bright)	28–36	1,363–2,808
В-клетки общие (CD3 ⁺ CD19 ⁺)	7–17	0,111–0,376
НК-клетки (CD3-CD16+CD56+)	8–17	0,123–0,369
Т-клетки общие (CD3 ⁺ CD19 ⁺)	61–85	0,946–2,079
Т-хелперы (CD3+CD4+)	35–55	0,576–1,336
Т-цитотоксические (CD3 ⁺ CD8 ⁺)	19–35	0,372–0,974
НКТ-клетки (CD16+CD56+CD3+)	0,5–6	0,007–0,165
Расчётные показатели		
Показатель	Нормативные показатели	
Индекс соотношения (Тх/Тц)	1,5–2,6	
Контрольная сумма (Т+В+НК)	100±5%	

Набор других клеточных маркеров позволяет судить о типе (приложение 1) и функциональном состоянии (приложение 2) той или иной клетки.

Помимо этого существуют и другие методы первоначальной оценки иммунной системы. Так, например, на первом этапе для определения дифференцировки лейкоцитов возможно использовать смесь моноклональных

антител Cytodif. Краситель (Cytodiff) включает в себя следующие антитела: CD36-FITC, CD2-PE, CD294-PE, CD19-ECD, CD16-PC5 и CD45-PC7. Данная панель позволяет разделить лейкоциты на 16 популяций.

Достаточно быстрый, недорогой и информативный метод, позволяющий судить о количестве и дифференцировке Т- и В-лимфоцитов – это количественное определение TREC и KREC (побочных продуктов рекомбинации генов Т- и В-клеточных рецепторов) методом ПЦР-РВ. Снижение количества TREC и/или KREC в крови свидетельствует о наличии Т- и/или В-иммунодефицитного состояния соответственно. Количественный характер данного метода позволяет не только заподозрить иммунодефицит, но и оценить динамику изменений в результате терапии и реабилитации.

Гуморальный иммунитет обеспечивается различными молекулами, которые осуществляют эффекторные и регуляторные функции иммунной системы. Их концентрация в организме обычно стабильна и изменяется при развитии каких-либо патологических процессов.

Проведённые иммунологические исследования позволяют определить определённый иммунотип в формировании заболевания. Иммунотипы (эндотипы иммунного ответа) – это кластеры клинических компонентов заболевания (физиологические, иммунологические, патологические, генетических признаков, ответ на лечение и другие), которые в совокупности формируют фенотип заболевания. Однако наиболее важно ответить на вопрос, какие конкретно нарушения имеются у иммунной системы. Учитывая сложность и многокомпонентность организации иммунной системы (клеточный/гуморальный, мукозальный/врождённый/адаптивный иммунитет), необходима точечная, топическая диагностика.

Топическая диагностика (по аналогу определения в неврологии) – определение локализации и распространённости нарушений иммунной системы на основании выявленных при комплексном обследовании нарушений иммунной системы. Учитывая, что основная структурная и функциональная единица иммунной системы клетка, основной акцент на выявление нарушений функции иммунитета стоит сфокусировать на исследовании клеток иммунной системы и эффекторных и регуляторных молекулах. В настоящее время с помощью проточной цитометрии возможно дифференцировать практически любые виды клеток, определить их функциональную активность (приложения 1, 2). Однако для оценки гуморального и

клеточного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 необходимо провести дополнительные исследования.

Определение специфических антител к вирусу SARS-CoV-2 даёт важную информацию о состоянии гуморального иммунитета, определяет степень защиты организма. В настоящее время существует большое количество тест-систем по распознаванию уровня АТ – для стандартизации всех этих методов ВОЗ принят международный стандарт First WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 Immunoglobulin (Human), изданный NIB SC и устанавливающий в качестве единиц измерения BAU/мл. BAU (binding antibody units) – единицы связывания антител в мл крови. Производители проводят измерение эталонного материала, который предоставляется ВОЗ и содержит концентрацию нейтрализующих антител 1000 ME/мл, на своих тест-наборах и таким образом калибруют. Чем выше был уровень BAU/мл, тем ниже была вероятность заразиться. Согласно проведённым исследованиям, защиту от заболевания на 90 % имели те, кто после второй прививки показал уровень в 899 BAU/ml. В 80 % – при уровне антител в 264 BAU/ml, в 70 % – 113 BAU/ml, в 60 % – 54 BAU/ml, в 50 % – 29 BAU/ml. Всё это позволило делать определённые выводы по необходимости вакцинации (табл. 10).

Таблица 10

Ориентировочная градация по уровню вируснейтрализующих антител

Антитела в BAU (binding antibody units (единицы связывающих антител))	Результат
<10,0 BAU /мл	Отрицательный результат
11-79 BAU/мл	Вируснейтрализующий эффект низкий
80-149,9 BAU/мл	Вируснейтрализующий эффект в 50 %
>150 BAU/мл	Выраженная вируснейтрализующая активность
500 BAU/мл и выше	Максимальный уровень антител

Особо важное значение имеет информация об отсутствии или низком количестве антител после перенесённого заболевания. Низкие концентрации АТ к коронавирусу после перенесённого тяжёлого заболевания свидетельствуют об иммунной дисфункции и служат основанием для проведения ревакцинации как лечебного мероприятия. Важным является наличие

АТ и их концентрация при хронических инфекциях, прежде всего, группы герпес-вирусов, а также ВИЧ, сифилиса, туберкулёза, токсоплазмоза, боррелиоза и пр.

Не менее важным является оценка клеточного компонента эффекторного ответа. В отличие от гуморального звена иммунитета сделать это достаточно сложно, т. к. основное количество клеток иммунной системы находится в тканях и, прежде всего, в слизистых и коже (барьерные органы). Однако используя метод ELISPOT (англ. Enzyme-Linked ImmunoSPOT analysis), возможно оценить специфический ответ к тому или иному патогену.

Принцип метода заключается в специфической реакции сенсibilизированных антител с секретируемыми клеткой молекулами. В результате этой реакции формируются окрашенные пятна (споты).

Каждое пятно представляет собой единственную клетку, секретирующую специфический цитокин. Пятна подсчитываются либо вручную (с помощью стереомикроскопа), либо с использованием ELISPOT-ридеров, которые обладают компьютерными возможностями визуализации клеток, активно продуцирующих цитокины.

Благодаря уникально высокой чувствительности ELISPOT-анализа идентификация малочисленных клеточных популяций (при антиген-специфичных ответах), которая была недоступна ранее, теперь стала относительно простой задачей. Такая уникально высокая чувствительность во многом определяется тем, что цитокины связываются буквально рядом с секретирующими их клетками до растворения в супернатанте и до захвата рецепторами соседних клеток или разрушения. Это делает ELISPOT-анализ значительно более чувствительным, чем ИФА. Пределы его чувствительности ниже 1/100 000, что делает этот метод очень полезным для мониторинга антиген-специфичных ответов в различных областях иммунологических исследований, включая исследования рака, пересадку органов, инфекционные заболевания и разработку вакцин.

Метод ELISPOT благодаря своей высокой чувствительности, воспроизводимости и простоте остаётся сегодня эталонной технологией для измерения специфических ответов Т-лимфоцитов с применением в различных областях исследований (разработка вакцин, диагностика инфекционных заболеваний, аллергии, опухоли и аутоиммунных заболеваний). Так, например, в АО «Генериум» локализовано производство набора T-SPOT.TB® (компания Oxford Immunotech) для диагностики туберкулёза. Платформа ELISPOT нашла своё применение и в комплексной оценке им-

мунного ответа на вирус SARS-CoV-2. Так, набор реагентов «Тигра-Тест® SARS-CoV-2» позволяет выявить *in vitro* в крови Т-лимфоциты, специфически отвечающие на антигены вируса SARS-CoV-2. По количеству SARS-CoV-2-специфичных Т-клеток можно сделать вывод о состоятельности Т-клеточного иммунного ответа. Кроме того, тест-система позволяет отличить иммунный ответ, сформировавшийся в результате естественной встречи с вирусом, от ответа Т-клеток на вакцину, несущую информацию о S-белке SARS-CoV-2 (рис. 6).

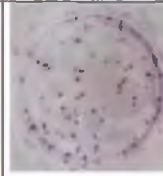
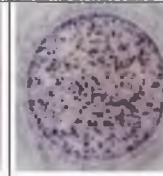
	Негативный контроль	Позитивный контроль	Панель антигенов 1 (пептиды белка S)	Панель антигенов 2 (пептиды белков N, M, OR, OR*)
Иммунограмма				
Количество спотов	19	>500	56	>100
Параметр	Критерий		Значение	Заключение
Негативный контроль	не более 14		19	Не соответствует
Позитивный контроль	не менее 100		>500	
Количество спотов в панели антигенов 1 (за вычетом количества спотов в отрицательном контроле)	Отрицательный = 10 спотов Неопределенный = 11-12 спотов Положительный = 12 спотов		6*	Положительный
Количество спотов в панели антигенов 2 (за вычетом количества спотов в отрицательном контроле)	Отрицательный = 10 спотов Неопределенный = 11-12 спотов Положительный = 12 спотов		>100	Положительный

Рис. 6. Пример оценки Т-клеточного ответа на SARS-CoV-2 методом ELISPOT

(Тест-система ТиграТест SARS-CoV-2 (АО «Генериум»))

Большое значение для здоровья человека играет нормальная микробиота. Микробиота – устойчивое сообщество микроорганизмов, обитающих на определённом участке организма хозяина, активно участвует в формировании мукозального иммунитета. Однако первостепенным является выявление патогенных микроорганизмов. Главная задача при реабилитации COVID-19 – быстрое и точное количественное определение вируса SARS-CoV-2. В настоящее время для этого применяются различные методы диагностики: ПЦР-системы, ИХА экспресс-тесты, методы иммунофлуоресцентного анализа. Хотелось бы обратить внимание на иммунофлуоресцентный анализатор FIC-Q100N и набор реагентов «SARS-CoV-2 N Ag» (табл. 11). Преимуществом данного анализатора является высокая специ-

фичность и точность диагностики, исследования можно производить из любого биологического материала (в смывах из носовой полости), разные серотипы коронавируса не могут влиять на достоверность результатов. На точность работы прибора также не оказывают влияние принимаемые пациентом лекарственные препараты (назальные спреи, антигистаминные и противовирусные препараты, антибиотики).

Таблица 11

**Таблица сравнения различных систем для диагностики
коронавирусной инфекции SARS-CoV-2**

Показатель	ИХА экспресс- тесты	ПЦР- системы	Иммунофлуо- ресцентный анализ
Аналит SARS-CoV-2	N-белок	РНК вируса	N-белок
Минимальный порог обнаружения, копий РНК/мл	10^4-10^6	10^3-10^4	10^2-10^3
Аналитическая чувствительность, %*	73 %	95,1 %	99,8 %
Аналитическая специфичность, %*	99,6 %	99 %	99,9 %
Время выполнения анализа	15 минут	4 часа	15 минут
Информации о текущей вирусной нагрузке	Нет	Нет	Да
Зависимость от штамма вируса	Нет	Да	Нет
Мобильность системы	Да	Нет	Да
Обеспечения стерильных условий	Нет	Да	Нет
Печать протокола	Нет	Да	Да

* www.cochrane.org/CD013705/INFECTN_how-accurate-are-rapid-antigen-tests-diagnosing-covid-19.



Часть II. Принципы иммунореабилитации

Иммунореабилитация — комплекс медицинских мероприятий, направленных на максимально возможное восстановление или компенсацию нарушенных или полностью утраченных в результате болезни нормальных физиологических функций иммунной системы.

Современные достижения иммунологии и других смежных специальностей позволяют врачу оказать реальную и долговременную помощь больным с иммунными нарушениями. Однако назначение только иммуноактивных средств не всегда приводит к положительным результатам, так как стандартное лечение проводится без учёта всех патогенетических факторов развития болезни. Поэтому при коррекции иммунных нарушений в период иммунореабилитации необходимо проводить комплексную терапию и решать следующие задачи, а именно:

- удалить, если это возможно, причины иммунных нарушений всеми возможными способами (протозойные и глистные инвазии, хронические инфекции), избегать неблагоприятные факторы внешней среды (переохлаждение, перегревание, тяжёлые физические нагрузки), интоксикации (ограничить приём алкоголя), обеспечить полноценное питание, скорректировать имеющиеся гормональные нарушения и стресс;
- применить средства, влияющие на метаболизм клетки и клеточное окружение, в том числе все необходимые виды детоксикации;
- провести иммуноактивную терапию, в том числе в особо тяжёлых случаях необходимо рассматривать вопрос о заместительной терапии.

Устранение причины иммунных нарушений

Выявив и устранив причину иммунных нарушений, возможно практически полностью решить проблемы, связанные с иммуноопосредованной патологией. Общеизвестными мероприятиями по улучшению функции иммунитета является сбалансированное питание, полноценный сон и режим отдыха, двигательная активность, ограничение стресса. Неотъемлемой частью этих мероприятий является санация хронических инфекций, в том числе с удалением любых образований на коже и слизистых.

На основании проведённого анализа литературных данных предлагается адаптированная нами противовоспалительная диета (табл. 12).

Таблица 12

Противовоспалительная диета

Исключить	Рекомендовано
Сахар, маргарин, кондитерский жир. Соль. Кондитерские изделия. Торты с масляным кремом, чипсы, картофель фри. Любые жареные блюда. Хлебобулочные изделия, вафли, печенье. Шоколадные конфеты на основе масло-какао	Продукты, богатые хлорофиллом (всё, что имеет зелёный цвет), с высоким уровнем пищевых волокон. Капуста. Гречка, семена чиа, овёс, чечевица, фасоль, горох, нут (одна чашка, два раза в неделю). Миндаль, кедровые и другие орехи. Лук, чеснок. Чистый тёмный шоколад без сахара (какао 70-100 %).
Любой хлеб, слоёное и сдобное тесто, пирожки, торты, бисквит, печенье	Хлеб и сахар исключён
Жирные сорта мяса (свинина, баранина, утка, гусь), печень, почки, мозги, свиной, бараний, говяжий жир, рыба солёная. Жирные мясные бульоны. Копчёности в любом виде, колбасы, ветчина, бекон, мясные консервы и соусы на мясной основе и пр.	Нежирные сорта мяса – говядина, кролик, язык говяжий. Свиное сало солёное (20-30 граммов в день). Птица – курица, индейка. Рыба – жирные сорта рыбы (лосось, скумбрия, муксун, чир, белуга, кета, осётр, севрюга, нельма). Куриный бульон, рыбные и грибные бульоны
Рафинированное растительное масло (пальмовое, подсолнечное, кукурузное, соевое, масло из косточек винограда)	Льняное, рапсовое, оливковое масло одна-две столовые ложки в день (Extra Virgin нерафинированное в тёмной бутылке, срок годности не прошёл более половины)
Жирный творог, солёный и острый сыр, мороженое, сливочное масло	Кефир
Очищенные злаки (пшеница, овёс, ячмень, рожь, пшено, кукуруза, рис (включая дикий)	Цельнозерновые продукты, овёс, рис, полба, ячмень (перловая крупа), просо, гречиха, семена чиа. Цельнозерновые макаронные изделия, блюда из неочищенных круп
Баклажаны, помидоры, перец, картофель	Капуста, в т. ч. квашеная, брокколи, брюссельская капуста, морковь, тыква, кабачки, свёкла, артишок, шпинат, огурцы, лук, чеснок, листовая зелень, горчица
Сахар, мёд, варенье, джемы из спелых и сладких фруктов и ягод, мармелад, пастила, зефир, фруктовые и ягодные соусы	Груши, яблоки, авокадо, мандарин, апельсин, гранат, грейпфрут. Косточковые – абрикосы, персики, слива, вишня. Сухофрукты – чернослив, курага, инжир, изюм Черника, брусника, клюква, малина, смородина, клубника, ежевика Миндаль, грецкие, кедровые орехи, фисташки
Газированные и сладкие напитки, соки	Зелёный, чёрный чай. Кофе (<3 чашек в день)

Пищу готовят в основном в измельчённом и протёртом виде, варят в воде, на пару, запекают. Очень горячие и холодные блюда исключаются. Использование интервального голодания (в течение суток: приём пищи – 6 часов, полный отказ от пищи – 18 часов) позволяет активировать процессы аутофагии и тем самым предотвращать хроническое системное воспаление.

Некоторые микроэлементы играют ключевую роль в иммунной системе. Это некоторые аминокислоты (глутамин, аргинин, лизин), витамины С, D, А, Е, В6, В12, фолиевая кислота, цинк, железо, медь, селен, магний. Они поддерживают структурную и функциональную целостность клеток слизистой оболочки врождённых барьеров, обеспечивают синтез антимикробных факторов и антител, участвуют в дифференциации, пролиферации, функционировании и миграции клеток врождённого и адаптивного иммунитета, распознавании антигена, играют важную роль в воспалении, антиоксидантных эффектах и эффектах окислительного взрыва.

Полноценный сон – вторая составляющая формирования хорошего иммунитета. Сон влияет на различные параметры иммунной системы, связан со снижением риска инфицирования и может улучшить исход инфекции и реакцию на вакцинацию. Индукция гормонального фона, поддерживающего иммунные функции, является одним из вероятных механизмов, лежащих в основе иммуностимулирующих эффектов сна. Длительный дефицит сна (например, короткая продолжительность сна, нарушение сна) может привести к хроническому системному воспалению низкой степени и связан с различными заболеваниями, имеющими воспалительный компонент. Стимуляция иммунной системы микробами вызывает воспалительную реакцию, которая, в зависимости от её величины и времени, может вызвать увеличение продолжительности и интенсивности сна, а также нарушение сна.

Сон и иммунитет связаны двунаправленно. Активация иммунной системы изменяет сон, а сон, в свою очередь, влияет на иммунитет.

Помимо сна необходимо чередовать пассивный отдых и физические нагрузки. Любые аэробные упражнения (физические упражнения низкой или умеренной интенсивности, выполняемые длительное время – ходьба или походы (10000 шагов), бег трусцой, плавание, коньки, лыжи, танцы, баскетбол, теннис и пр.) способствуют выработке эндорфинов. Эндорфины способствуют ликвидации тревожности и депрессии. Таким же действием

обладает дофамин, который в больших количествах вырабатывается во время положительного, по представлению человека, действия (например, секс, приём вкусной пищи, приятные телесные ощущения) и противостоит стрессу.

Первым и очень важным звеном подготовки к лечению пациентов с нарушениями функции иммунной системы является улучшение состояния межклеточного взаимодействия. Во многих случаях без этого этапа в лечении реакция на иммуномодулирующую терапию может быть неадекватной или даже парадоксальной. Под действием токсинов, микробных супрессорных белков, длительного избыточного воздействия АГ, оксидантов, противовоспалительных цитокинов и других факторов меняются свойства мембран клеток иммунной и сопряжённой с ними систем, блокируются рецепторы мембран. После длительной активации тех или иных клеток наступает фаза их супрессии или гипореактивности. Для предотвращения этих процессов используется детоксикационная терапия, средства для улучшения реологии крови.

Детоксикация

Детоксикация — это комплекс лечебных мероприятий, проводимых с целью прекращения воздействия токсичных веществ и их последующего удаления из организма. Достижению этой цели служит большое число методов, направленных на стимуляцию естественной детоксикации, а также проведение искусственной и антидотной дезинтоксикационной терапии. В клинике нашло широкое применение внутривенное введение растворов, в том числе с использованием межклеточных детоксикантов, и гастроинтестинальная энтеросорбция.

МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ДЕТОКСИКАНТЫ

В качестве такого препарата выступает отечественное лекарственное средство азоксимера бромид (полиоксидоний). Азоксимера бромид блокирует растворимые токсические вещества и микрочастицы, обладает способностью выводить из организма токсины, соли тяжёлых металлов, ингибирует перекисное окисление липидов как за счёт перехвата свободных радикалов, так и посредством элиминации каталитически активных ионов Fe^{2+} . Помимо этого он сорбирует DAMP и/или алармины, способствуя их захвату, нейтрализации и выводу из организма. За счёт этого происходит

подавление синтеза цитокинов, регуляция баланса про- и противовоспалительных медиаторов.

ЭНТЕРОСОРБЕНТЫ представляют собой мельчайшие частицы с очень большой сорбирующей поверхностью, способные извлекать, фиксировать на себе и выводить из кишечника вирусы, микробы и их экзо- и эндотоксины, биологически активные метаболиты, аллергены, а также усиливать защитные свойства муцинового слоя кишечника (смекта, мукофальк, энтеросгель). Благодаря этому энтеросорбенты оказывают saniрующий и детоксикационный эффекты, снижают иммуносупрессивное действие микробов, вирусов и токсинов, оказывают противоаллергическое действие.

Необходимым условием повышения терапевтической эффективности энтеросорбентов является их раннее назначение, использование препаратов с первых часов болезни значительно улучшает исход заболевания. Курс лечения энтеросорбентами составляет не более 5-7 дней.

Критерием отмены препарата является стойкая нормализация стула или его задержка в течение 2 суток.

При назначении сорбентов следует помнить, что их нельзя давать одновременно с другими лекарствами и питанием во избежание адсорбции и выведения последних из организма.

Виды сорбентов:

– Угольные:

Активированный уголь – это вещество с большой поверхностной активностью. Его действие на организм обусловлено способностью связывать снижающие поверхностную энергию вещества, не изменяя при этом их химическую природу. Сорбирует алкалоиды, гликозиды, токсины, барбитураты, газы, салицилаты, соли тяжёлых металлов и прочие соединения, уменьшает их абсорбцию в пищеварительном канале и способствует выведению из организма с содержимым кишечника.

Дозировка активированного угля взрослому – от 1 до 2 г 3 или 4 р./сут. Высшая доза – 8 г/сут., перед употреблением измельчить таблетированный уголь в порошок в 100 мл воды, чтобы избежать повреждения стенки кишечника.

Белосорб оказывает энтеросорбирующее, дезинтоксикационное и противодиарейное действие. При острых отравлениях лечение начинают с промывания желудка 10-20%-ной взвесью, затем переходят на приём

внутрь – 20-30 г/сут. в виде водной взвеси: необходимое количество порошка для приготовления суспензии разводят в 100-150 мл воды (в 1 ч. ложке содержится 1 г). Лечение продолжают из расчета 0,5-1,0 г/кг/сут. в 3-4 приёма в течение 2-3 дней.

Сорбекс – угольный энтеросорбент с усиленной адсорбционной способностью. Активно связывает всевозможные токсичные вещества и выводит их из организма в составе содержимого кишечника. Кроме того, усиливает кровоснабжение и стимулирует моторику кишечника. Капсулы по 250 мг рекомендовано принимать по 2-4 шт. внутрь, обильно запивая водой, через 2 часа после или за 1 час до приёма пищи и других лекарственных препаратов. Длительность лечения зависит от степени тяжести заболевания и составляет от 3 до 15 суток.

– **Волокнистые:**

Билигнин – при приёме внутрь связывает желчные кислоты в кишечнике, уменьшает их обратное всасывание и тем самым способствует их выведению с каловыми массами. Внутрь за 30-40 мин. до еды по 5-10 г (1-2 ч. ложки) 3 раза в день (запивая водой).

Полифепан связывает и нейтрализует токсические вещества разного происхождения, которые оказались в желудочно-кишечном тракте человека, и выводит их из организма наружу, оказывает детоксикационный эффект. Пакетик порошка Полифепан размешивают в четверти или половине стакана воды (в 50–100 мл) и полученную суспензию выпивают. Можно проглатывать сухой порошок, после чего запивать тем же количеством воды – 50–100 мл. Суточная дозировка порошка рассчитывается по массе тела пациента. На один килограмм веса человека должно приходиться от 0,5 до 1 г порошка в зависимости от тяжести патологии.

Фильтрум обладает высокой сорбирующей способностью, связывая токсины любого характера в просвете кишечника. Именно высокие сорбционные свойства и универсальность препарата обуславливают его эффективность для устранения множества патологических симптомов, появление которых связано с токсическим воздействием различных веществ, в том числе продуктов жизнедеятельности бактерий. Таблетки принимают внутрь 1 стандартная доза за 1 час до еды или других лекарств по 3–4 раза в сутки, запивая водой. Оптимально перед приёмом измельчить таблетку и выпить её в виде мелкодисперсного порошка.

– **Низкомолекулярные поливинилпирролидоны:**

Энтеродез связывает токсины в ЖКТ и выводит их из организма. Вывод вредных веществ осуществляется через кишечник. Уже через 20 минут после приёма суспензии проявляется эффект лекарства. Препарат не поступает в системный кровоток, не претерпевает реакций метаболизма, выводится вместе с токсинами.

Препарат принимают внутрь спустя 1-2 часа после приёма пищи или лекарственных препаратов, разводят из расчета 2,5 г порошка на 50 мл холодной кипячёной воды. Взрослым назначают по 100 мл приготовленного раствора 1-3 раза/сут. в течение 2-7 дней (до исчезновения симптомов интоксикации).

Энтеросорб связывает токсины, образующиеся в организме, и токсические вещества, поступающие извне, и выводит их через кишечник. Эффект препарата проявляется через 15-30 мин. после приёма. Применяется внутрь, перед употреблением 5 г порошка Энтеросорба (1 ч. ложка) растворяют в 100 мл кипячёной воды. По 100 мл приготовленного раствора 1-3 раза в сутки в течение 2-7 дней (до исчезновения симптомов интоксикации).

– **Естественные пористые природные:**

Смекта – это противодиарейное средство, алюмосиликат природного происхождения (пористая глина), который обладает выраженным адсорбирующим действием. Это вещество стабилизирует слизистый барьер ЖКТ, увеличивает слизь, образуя с гликопротеидами слизи поливалентные связи, уменьшает отрицательное воздействие токсинов, патогенных микроорганизмов, желчных солей, ионов водорода соляной кислоты, поскольку связывает токсические соединения и выводит их с каловыми массами. Поскольку действующее вещество имеет дискоидно-кристаллическую структуру, оно обладает селективным сорбционным свойством и адсорбирует только бактерии, вирусы, токсины, находящиеся в просвете ЖКТ, то есть не всасывается организмом, а выходит из кишечника вместе с химическими и вредными веществами. При приёме препарата в терапевтических дозах не происходит негативного воздействия на моторику кишечника. Взрослым рекомендуется применять 6 пакетиков в сутки, содержимое пакетиков растворяют в 1/2 стакана воды, постепенно высыпая порошок и равномерно его размешивая. Назначенную дозу распределяют на 3 приёма в течение дня.

Неосмектин – препарат природного происхождения, оказывает адсорбирующее действие. Стабилизирует слизистый барьер, образует поливалентные связи с гликопротеинами слизи, увеличивает количество слизи, улучшает её гастропротекторные свойства (в отношении отрицательного действия ионов водорода HCl, желчных солей, микроорганизмов и их токсинов). Обладает селективными сорбционными свойствами, которые объясняются его дискоидно-кристаллической структурой; адсорбирует находящиеся в просвете ЖКТ бактерии, вирусы. В терапевтических дозах не влияет на моторику кишечника. Доза для взрослых и дети старше 12 лет – 3 пакетика. Суточная доза разделяется на 3-4 приёма. Порошок постепенно всыпают в жидкость и равномерно размешивают. Дозу для детей после 12 лет и взрослых рекомендуется растворять в 100 мл воды.

Каолин – белая глина, обладает отличными адсорбирующими свойствами. При приёме внутрь глина сорбирует и уносит с собой из организма все ядовитые вещества, токсины и микроорганизмы. Ее назначают при интоксикации организма, для улучшения работы органов пищеварения, для улучшения обменных процессов. Принимают внутрь, добавляя в воду до 4 чайных ложек в день, разделив на два приёма.

Атапульгит (каопектат, неointестопан) способен адсорбировать на себя многие токсины в желудочно-кишечном тракте, а также некоторые патогенные бактерии и газы, снижает интоксикацию, способствует нормализации кишечной микрофлоры, устраняет спастические явления в кишечнике, влияет на образование оформленного стула, кроме этого, снижает частоту опорожнений, обладает вяжущим действием, за счёт чего снимается раздражение слизистой оболочки всех отделов кишечника, помимо этого уменьшаются спазмы. Применяется взрослыми и подростками – суспензия и таблетки: 1200-1500 мг после каждой дефекации; не больше 9000 мг в сутки. Жевательные таблетки 1200 мг после каждой дефекации, не больше 8400 мг в сутки.

– **Ионно-обменные смолы:**

Холестирамин способен связывать в кишечнике желчные кислоты, таким образом, образуя нерастворимые хелатные комплексы, которые затем выводятся естественным путём с калом. Также вещество способно снизить абсорбционную способность холестерина и прочих жирных кислот, стимулировать синтез желчных кислот в тканях печени (механизм об-

ратной связи). Для взрослых суточная дозировка составляет от 4 до 24 грамм действующего вещества, распределённых на 2, 3 или 4 приёма.

– **Кремнийорганические соединения:**

Энтеросгель обладает энтеросорбирующим, противодиарейным, обволакивающим, дезинтоксикационным действиями; активен в отношении любых токсинов, выводит аллергены и вирусы, способствует восстановлению тканей и слизистых оболочек. Патогенные микробы он разрушает и выводит из организма все продукты распада, а полезная микрофлора и микроэлементы от него не страдают, даже если применять его достаточно долго. Энтеросгель эффективен при дисбактериозе: он создаёт условия для восстановления полезной микрофлоры и защищает слизистые оболочки от патогенных микробов.

Взрослым и подросткам старше 14 лет назначают по 1 ст. л. препарата (15 г); максимально допустимая суточная доза составляет: для взрослых – 45 г, для детей младше 7 лет – 15-20 г. Продолжительность лечения препаратом Энтеросгель составляет 10 суток в случае острого отравления; 2-3 недели – при хронических интоксикациях.

Полисорб – универсальный активный сорбент со свойствами антацидного препарата. Полисорб отлично связывает различные токсические вещества и микроорганизмы при прохождении через органы пищеварительной системы (желудок и кишечник). Данный сорбент является универсальным, поскольку способен связывать и выводить из организма человека продукты обмена веществ, микробные токсины, аллергены пищи, лекарственные средства, яды и т. д. Производится в порошковой форме, для приёма необходимо приготовить из порошкового сырья и воды лекарственную смесь и принять её между едой. Дозировка: 100–200 мг на 1 кг веса, что составляет от 6 до 12 г порошка, который разбалтывают в воде. Взрослые могут принимать препарат в максимальной суточной дозировке не более 20 г. Рассчитав суточное количество сорбента, эту дозировку делят на 3–4 приёма в день.

– **Комбинированные:**

Лактофилтрум – комбинированный лекарственный препарат, содержащий одновременно сорбент и пребиотик. Сорбент связывает на своей поверхности различные токсические вещества, как поступившие извне, так и образовавшиеся в самом организме в процессе его жизнедеятельности, а

пребиотик создаёт наиболее комфортные условия для роста и размножения полезных бактерий нормальной микрофлоры кишечника.

Взрослым и подросткам старше 12 лет принимать по 2–3 таблетки трижды в день; рекомендуется применять курсами длительностью 2–3 недели. Однако при лечении острых инфекций и отравлений можно прекратить приём препарата после нормализации общего состояния.

Накопленный к настоящему времени опыт этого вида лечения показал целесообразность его применения как в остром периоде заболевания, так и с целью профилактики рецидивов и в период реабилитации. По степени детоксикации энтеросорбция в течение 1–2 дней сопоставима с однократной экстракорпоральной процедурой. Так же, как и другие методы эфферентной терапии, энтеросорбция не заменяет, а дополняет обычное этиотропное и патогенетическое лечение.

Выбор сорбентов зависит от конкретных задач терапии, сорбционной емкости и удобства приема препарата, возможности применения у детей с рождения, беременных и кормящих женщин, у пациентов с отягощенным анамнезом и наличием сопутствующих заболеваний и других условий. При инфекционной патологии и аллергических заболеваниях наиболее эффективны современные сорбенты, способные связывать молекулы разного размера и массы, а также бактерии, вирусы, токсины, аллергены и биологически активные вещества (Полисорб, препараты на основе лигнина). Накопленный к настоящему времени опыт этого вида лечения показал целесообразность его применения как в остром периоде заболевания, так и с целью профилактики рецидивов, на что указывают и наши исследования.

Пациенты с постковидным синдромом, как правило, в большей степени подвержены инфицированию любыми другими возбудителями, и заболевание на фоне дисбаланса иммунной системы может протекать тяжелее. Поэтому особое внимание необходимо обратить на восстановление мукоциллиарного клиренса, уровня секреторных IgA, продукции антимикробных пептидов, активности фагоцитоза, препятствующих инфицированию. Для этого рекомендуется применять Полиоксидоний интраназально или местного. При местном применении он обладает способностью активировать факторы ранней защиты организма от инфекции (стимулирует бактерицидные свойства нейтрофилов, макрофагов, усиливает их способность поглощать бактерии, повышает бактерицидные свойства слюны и секрета слизистых верхних дыхательных путей).

Метаболическая терапия

Большое значение в реабилитации больного с наличием иммунных нарушений имеет нормализация и/или стимуляция работы клетки. Основные группы препаратов представлены в таблице (табл. 13).

Таблица 13
Препараты, применяемые для иммунометаболической терапии

Группа	Препараты
Препараты, влияющие на энергетические процессы	Субстраты – глюкоза, янтарная кислота, гамма-аминомасляная кислота
	Витамины – В ₁ (тиамин), В ₂ (рибофлавин), В ₅ (никотиновая кислота), С (аскорбиновая кислота)
	Синтетические стимуляторы – предуктал, энерион, цитохром С
Средства, направленные на пластические реакции	Субстраты – глутаминовая кислота, таурин, левокарнитин, инозин, калия оротат, препараты дезоксирибонуклеиновой кислоты (деринат, нуклеинат натрия), производные пиримидина и пурина (метилурацил, изопринозин)
	Витамины – В ₃ (пантотеновая кислота), В ₆ (пиридоксин), В ₉ (фолиевая кислота), В ₁₂ (цианокобаламин), U (S-метилметионин), А (ретинол), D (кальциферол)
	Анаболические гормоны – метандростенолон, феноболин, ретаболил
	Индукторы синтеза интерферона – циклоферон, йодантипирин, неовир, амиксин
Средства, устраняющие продукты метаболизма в клетке	Препараты, способствующие утилизации – витамин В15 (пангамовая кислота), милдронат, натрия тиосульфат, глутоксим, аллопуринол
	Антиоксиданты прямые (витамин Е и С, биофлавоноиды (витамин Р), эмоксипин, дибунол, пробукол) и непрямые (глутатион, метионин, метилметионинсульфоний), тамерон
	Стабилизаторы мембран – липолева кислота, эссенциале

Широкое применение имеют комплексные препараты, влияющие на энергетический обмен, пластические процессы, улучшающие утилизацию.

Особая активность при этом методе терапии принадлежит комплексным препаратам, например, таким как цитофлавин.

Препарат «**Цитофлавин**» (инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота) за счет комплексного воздействия на метаболизм клетки усиливает интенсивность аэробного гликолиза, увеличивает устойчивость мембран клеток к ишемии. Обладая антиоксидантным и антигипоксантичным действием, препарат оказывает положительное влияние на энергообразование в клетке, уменьшает продукцию свободных радикалов, активизирует окислительно-восстановительные ферменты дыхательной цепи митохондрий, ресинтез макроэргов, способствуя утилизации глюкозы и жирных кислот, что позволяет сделать вывод о целесообразности его использования при реабилитации пациентов с постковидным синдромом. «Цитофлавин» может влиять на ключевое патофизиологическое звено полиорганной недостаточности при новой коронавирусной инфекции за счёт того, что усиливает тканевое дыхание и восстанавливает митохондриальное звено энергетического обмена клетки. Проведён анализ клинической практики применения лекарственных препаратов на основе сукцинатов у пациентов с тяжёлым течением новой коронавирусной инфекции. Применение препарата «Цитофлавин» повышало успех прекращения респираторной поддержки, ранней реабилитации и ускоряло выздоровление.

Добавление курсового последовательного применения «Цитофлавина» (10,0 мл на 200 мл физиологического раствора в течение 10 дней 1 раз/сут. с переходом на пероральную форму препарата – по 2 таблетки 2 раза/сут. в течение 25 дней) в схему комплексной реабилитации постковидного синдрома позволяло достоверно улучшить общее функциональное состояние организма, снизить выраженность астенического синдрома и повысить толерантность к физическим нагрузкам.

Обладая противовоспалительным, антиоксидантным и антигипоксантичным действием, «Цитофлавин» оказывает положительное влияние на энергообразование в клетке и восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты. Это позволяет сделать вывод о целесообразности его использования при реабилитации пациентов с постковидным синдромом. По данным рандомизированного проспективного исследования ЦИТАДЕЛЬ с участием 100 пациентов (средний возраст $40,4 \pm 11,7$ года, давность перенесённого COVID-19 от 30 до 90 дней с момента выздоровления), назначение препарата «Цитофлавин» по 2 таблетки 2 раза/сут. в те-

чение 25 дней позволило добиться выраженного регресса астенических симптомов и коррекции когнитивных нарушений. Оценка состояния проводилась по шкале оценки астении (MFI-20), краткой шкале оценки психического статуса (опросник MMSE), опроснику качества жизни (EQ-5D), шкале оценки общего состояния здоровья, Питтсбургскому опроснику качества сна (PSQI). Ретроспективно выполнялся анализ лабораторных показателей. Был выявлен дополнительный положительный эффект «Цитофлавина» – уменьшение выраженности тромбоцитопении. Преимущества этого лекарственного препарата заключаются в синергичных механизмах действия его активных компонентов.

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что «Цитофлавин» обладает антиишемическим действием, улучшает коронарный и мозговой кровоток, в том числе при COVID-19. Результаты исследований позволяют рекомендовать «Цитофлавин» в программе лечения и реабилитации пациентов с постковидным синдромом при астенических расстройствах, нарушении когнитивных функций, особенно у коморбидных пациентов. Назначение препарата не требует возрастной корректировки дозы и хорошо сочетается с другой лекарственной терапией.

Помимо средств, направленных на метаболическое состояние клеток, отдельно имеет смысл выделить иммунометаболические препараты. Различают препараты нуклеиновых кислот животного (деринат, ферровир и пр.) и грибкового происхождения (нуклеинат натрия). К этой же группе следует отнести производные пиримидина и пурина (метилурацил, изопринозин).

Иммунотерапия

Актуальность проблемы восстановления иммунологических нарушений с помощью иммунокорригирующих препаратов в настоящее время несомненна и не требует обоснования. Однако при всей очевидности использование иммуностропных средств в комплексном лечении больных представляет собой сложную задачу и в настоящее время разработано недостаточно. При иммунореабилитации больных, перенёсших COVID-19, назначение того или иного препарата обосновано в зависимости от наличия иммунных нарушений и имеющейся клинической целесообразности.

С учётом иммунопатогенеза COVID-19 имеет смысл выделить группу иммунодепрессантов, иммуностимуляторов, таргетных препаратов и препаратов для заместительной терапии.

Иммунодепрессивная терапия в период реабилитации COVID-19 прежде всего показана при признаках системного воспалительного ответа. При таких состояниях показаны короткие курсы глюкокортикоидов и/или применение препаратов, устраняющих реакции, сопровождающие иммунные процессы (нестероидные противовоспалительные средства, антигистаминные препараты).

Уникальным противовоспалительным препаратом является **Тамерон** (аминодигидрофталазиндион натрия). Механизм действия связан со способностью воздействовать на функционально-метаболическую активность фагоцитарных клеток (моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, естественных киллеров). При постковидном синдроме, как и при COVID-19, нарушается регуляция соотношения воспроизводства и деградации транскрипционных факторов. Происходит инверсия в работе защитных каскадов несмотря на повреждение клеток и развитие окислительного стресса вместо активации NRF2 наблюдаются гидролиз и подавление синтеза NRF2. В результате резко падает уровень противовоспалительного фактора NRF2, возрастает экспрессия провоспалительного фактора NF- κ B. Снижение уровня NRF2 является патогенетической основой для применения Тамерона. Он обратимо (на 6-8 ч) ингибирует избыточный синтез гиперактивированными макрофагами ФНО α , интерлейкина-1, интерлейкина-6 и других провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, уровень которых определяет степень воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикации и уровень оксидантного стресса. Происходит нормализация функционального состояния макрофагов, что приводит к восстановлению антиген-представляющей и регулирующей функции макрофагов, снижению уровня аутоагрессии. Стимулирует бактерицидную активность нейтрофильных гранулоцитов, усиливая фагоцитоз и повышая неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям. Нормализуется антителообразование, опосредовано стимулирует выработку эндогенных интерферонов (интерферона альфа и гамма).

Применение иммуностимулирующих препаратов при реабилитации больных после COVID-19 целесообразно разделить на две группы в соответствии с точкой приложения. Первая группа препаратов – с воздействи-

ем на адаптивный иммунитет (вакцины), вторая – с воздействием на врождённый иммунитет (препараты бактериального происхождения, иммунорегуляторные пептиды, индукторы интерферона).

Иммуностимулирующим препаратом с противофиброзным действием является бовгиалуронидаза азоксимер (лонгидаза).

Специфическая активная иммунотерапия основана на применении препаратов из антигенов возбудителей заболевания, соответственно, имеет смысл применять вакцины. В острый период инфекционного заболевания они противопоказаны, так как способны увеличить иммунодепрессивный эффект, обусловленный инфекционным процессом, и способствовать неблагоприятному его течению. Вакцины, как правило, следует назначать в период ремиссии болезни с целью обеспечения формирования полноценного иммунитета, способного предупредить развитие рецидива, или, при затяжном и хроническом течении, с незначительно выраженными клиническими проявлениями инфекционного процесса. При COVID-19 из существующих отечественных вакцин целесообразно применять «Гам-КОВИД-Вак» и «КовиВак». В период применения вакцин с лечебной целью противопоказано использование глюкокортикоидов, антибиотиков, цитостатиков и других веществ, угнетающих формирование иммунитета.

Иммуностимуляторы бактериального происхождения и их синтетические аналоги – это разновидность бактериальных вакцин, обладающих неспецифическим действием в основном на врождённый иммунитет и гуморальное звено адаптивного иммунитета. По способу получения различают следующие группы препаратов: лизаты и антигенные экстракты бактерий («Бронхо-Ваксом», «Бронхомунал», «Исмиген», ИРС-19, «Имудон»), липополисахариды бактерий («Пирогенал», «Продигиозан») и фрагменты пептидогликана клеточной стенки и РНК («Ликопид»). Предпочтение стоит отдать отечественному препарату «Ликопид» как высокотехнологичному препарату широкого спектра действия с точно известным механизмом действия.

Иммунорегуляторные пептиды представлены гормонами тимуса и их аналогами. При реабилитации COVID-19 предлагаются тимические иммунорегуляторные пептиды (тактивин, тималин, вилозен) – препараты, представляющие собой комплекс полипептидных фракций, выделенных из вилочковой железы (тимуса) крупного рогатого скота и их синтетические аналоги (тимоген, имунофан, гепон). При реабилитации стоит использо-

вать синтетические препараты, т. к. они имеют чётко определённую, стабильную дозу активного вещества и не вызывают осложнений.

Особое место при иммунореабилитации COVID-19 занимают индукторы выработки эндогенного интерферона, группа которых разнородна по составу. К ним относится «Амиксин» («Лавомакс», тилорон), «Циклоферон», полудан, «Неовир». В качестве иммуномодулирующего средства обосновано применение препаратов на основе антител к внутренним биогенным модуляторам: к интерферону гамма, CD 4, гистамину («Эргоферон»).

В контексте реабилитации пациентов после COVID-19 препарат «Лонгидаза» показан при пневмофиброзе. Это показание является зарегистрированным и отражено в инструкции по медицинскому применению. Отложение гиалинового материала в альвеолярных мембранах снижает эффективность газообмена, затрудняя дыхание, в связи с чем может продолжительно сохраняться одышка и требоваться дополнительная кислородная поддержка, что значительно снижает качество жизни. «Лонгидаза» за счёт своей гиалуронидазной активности воздействует на разных стадиях развития патологического процесса (как в фазу острого воспаления, так и на фоне выраженного фиброза).

Заместительная терапия длительное время успешно применяется в клинике в виде введения специфических антител и сывороток (иммуноглобулинов и свежезамороженной плазмы). В тяжёлых случаях с нарушением гуморального звена иммунитета у больных, перенёсших COVID-19, целесообразно применение внутривенных иммуноглобулинов («Привиджен», «Гамунекс-С», «Октагам»).

Цитокинотерапия. В клинической практике существуют три основных направления использования цитокинов:

1. **Цитокиновая иммунотерапия**, при которой цитокины выступают в роли лекарственных средств – заместительная терапия.

2. **Антицитокиновая терапия**, направленная на блокирование биологического действия или удаление избытка цитокинов из организма – таргетная терапия.

3. **Индукция цитокинов.** Применяется с целью усиления противоопухолевого иммунитета, коррекции дефектов в системе цитокинов и их рецепторов.

Если антицитокиновые препараты и интерфероны целесообразно применять в период острого COVID-19, то для ряда рекомбинантных цитокинов (ИЛ-2, IFN γ , КСФ, ФНО) и индукторов интерферона обосновано применение в период реабилитации.

Интерфероны. Основная группа активно применяемых цитокинов. Это биологически активные белки, которые синтезируются клеткой в процессе защитной реакции. Они секретируются во внеклеточную жидкость и через рецепторы действуют на другие клетки, повышая устойчивость к внутриклеточным микроорганизмам, в первую очередь, к вирусам. По структуре и биологическим свойствам ИФН подразделяются на три вида: ИФН- α , ИФН- β и ИФН- γ .

Альфа-интерфероны (альтевир, альфарона, гриппферон, офтальмоферон, герпферон, виферон, вагиферон, микоферон, альгерон). Препятствуют вирусному инфицированию клеток, изменяют свойства клеточной мембраны, предотвращает адгезию и проникновение вируса внутрь клетки. Иницируют синтез ряда специфических ферментов, нарушают синтез вирусной РНК и белков вируса в клетке. Изменяют цитоскелет мембраны клетки, метаболизм, предотвращая пролиферацию опухолевых (особенно) клеток. Оказывают модулирующее влияние на синтез некоторых онкогенов, приводящее к нормализации неопластической трансформации клеток и ингибированию опухолевого роста. Стимулируют процесс презентации антигена иммунокомпетентным клеткам, модулируют активность киллеров, участвующих в противовирусном иммунитете.

Бета-интерфероны (интерферон бета-1b, инфибета). Обладают противовирусным, антипролиферативным и противовоспалительным действием. При рассеянном склерозе стимулируют противовоспалительные цитокины, тормозят пролиферацию лейкоцитов с нарушением презентации аутоантигенов, снижают темпы миграции лейкоцитов через ГЭБ. Являются антагонистами интерферона-гамма, повышают супрессорную активность и снижают устойчивость Т-лимфоцитов к апоптозу, вызывая гибель аутореактивных клонов.

Гамма-интерферон (ингарон). Цитокин, вырабатываемый Th1, ЦТЛ, НК-клетками, антиген-презентующими клетками. Активирует макрофаги, нейтрофилы, НК-клетки, ЦТЛ. Повышает экспрессию МНС I и II. Ингибирует В-клеточный ответ, ИЛ-4, подавляет продукцию IgE и экспрессию CD23-антигена, активирует продукцию IgG. Является индуктором апоптоза дифференцированных В-клеток, дающих начало аутореактивным кло-

нам, и активует клеточный иммунный ответ. Отменяет супрессивный эффект ИЛ-4 на ИЛ-2-зависимую пролиферацию киллеров. Блокирует синтез β -TGF, предотвращая фиброз лёгких и печени. Активирует продукцию белков острой фазы воспаления, усиливает экспрессию генов C2- и C4-компонентов системы комплемента. Блокирует репликацию вирусных ДНК и РНК. Потенцирует активность интерферонов I типа.

Интерлейкин-2 (IL-2) является мощным индуктором пролиферации NK-клеток, в том числе и изменяя фенотип клеток и стимулируя синтез литических молекул (таких как перфорин и гранзим В). В частности, в исследовании R. Sharma and A. Das (2018) показано, что стимуляция IL-2 приводила к увеличению популяции NK-клеток и увеличивала уровень экспрессии активационных маркеров. При проведении иммунореабилитации пациентов с post-COVID syndrome рекомбинантным IL-2 также достигнуто восстановление абсолютного и процентного содержания NK-клеток в крови. При этом сохраняются нарушения в субпопуляционном составе клеток, проявляющиеся в снижении количества зрелых и цитотоксических NK-клеток при увеличении уровней провоспалительных и незрелых NK-клеток. Полностью восстанавливается количество CD57+NK-клеток. После проведённой иммунореабилитации у пациентов с post-COVID syndrome восстанавливается содержание CD8+NK-клеток, которые также определяются как клетки с высоким уровнем цитотоксической активности. Также после проведённой цитокинотерапии восстанавливается миграционный потенциал NK-клеток (по маркеру CD62L) у пациентов с post-COVID syndrome. В целом применение рекомбинантного IL-2 при иммунореабилитации пациентов с post-COVID syndrome позволило значительно стимулировать функциональный потенциал NK-клеток, что безусловно важно для профилактики вирусных инфекций и развития онкологических заболеваний. В России производится современный биотехнологический продукт, генно-инженерный аналог эндогенного человеческого цитокина – ИЛ-2 Ронколейкин® («Биотех», Россия). Рекомбинантную форму ИЛ-2 получают из клеток продуцента – рекомбинантного штамма непатогенных пекарских дрожжевых клеток вида *Saccharomyces cerevisias*, в генетический аппарат которых встроен ген ИЛ-2 человека. Иммуномодулирующее действие «Ронколейкина» заключается в восполнении дефицита эндогенного ИЛ-2 и воспроизводит его эффекты. Взаимодействуя с рецепторами, индуцирует рост, дифференцировку и пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов/макрофагов, олигодендроглиальных клеток, эпидермальных клеток Лангерганса, стимулирует цитологическую активность натураль-

ных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов, повышает устойчивость клеток к программированной клеточной гибели – апоптозу.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (лейкостим, граноцит, лонгвекс). Стимулирует клетки-предшественники нейтрофильного ростка костного мозга, вызывает заметное увеличение количества нейтрофилов в периферической крови. Способен стимулировать пролиферацию эндотелиальных клеток человека.

Фактор некроза опухоли альфа 1 (рефнот). Прямое противоопухолевое действие: цитотоксическое или цитостатическое действие, геморрагический некроз опухолей, блокирование ангиогенеза.

Таким образом, имеется обширный арсенал терапии для нормализации работы иммунной системы. Однако необходимо решить вопрос о способе и показаниях приёма того или иного препарата.

Коррекция поражений желудочно-кишечного тракта

При коронавирусной инфекции COVID-19 нет особенных методов лечения диареи. Важно устранить основную причину, которая привела к проблемам – вирус – и восстановить полноценную функцию ЖКТ. Важнейшим является коррекция дисбиоза.

Коррекция дисбиоза. Цель фармакологического вмешательства в симбиоз – нормализация взаимоотношений между индигенной (нормальной) и условно-патогенной флорой (УПМ) в условиях единой экологической системы. Коррекция микрoэкологических нарушений включает элиминацию УПМ, коррекцию питания, введение субстратов и пищевых добавок, способствующих колонизации кишечника облигатной микрофлорой, препаратов, содержащих нормальную микрофлору и конкурирующую с УПМ стимуляцию иммунитета, регуляцию скорости транзита кишечного содержимого. Основные группы этих биотических препаратов представлены в таблице (табл. 14).

Функции биотических препаратов:

- **Защитная функция** (барьер против микробной контаминации (кислая среда, конкуренция колоний за средства питания, место колонизации); снижение проницаемости слизистой оболочки для макромолекул за счёт укрепления муцинового слоя (гликокаликса) на поверхности эпителия кишечной стенки).

Разновидности биотических препаратов

Группа	Определение
Пробиотики	Живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина
Пребиотик	Избирательно ферментированный ингредиент, вызывающий специфические изменения в составе и/или активности микробиоты желудочно-кишечного тракта, что положительно сказывается на здоровье хозяина.
Синбиотики	Смесь, содержащая живые микроорганизмы и субстрат(ы), избирательно используемые микроорганизмами-хозяевами, которые приносят пользу здоровью хозяина.
Постбиотики	Препарат из неодушевленных микроорганизмов и/или их компонентов, который оказывает благотворное влияние на здоровье хозяина.

• **Иммунная функция** (синтез факторов иммунной защиты (лизозим, пропердин, комплемент); стимуляция созревания лимфоидного аппарата кишечника и синтеза секреторного иммуноглобулина А; активация фагоцитоза; стимуляция системы цитокинов и интерферонов).

• **Метаболическая функция** (участие в синтезе витаминов группы В, в обмене железа и желчных кислот).

• **Пищеварительная функция** (гидролиз углеводов вследствие участия в синтезе ферментов-дисахаридаз; активация пристеночного пищеварения; регуляция процессов всасывания; стимуляция моторики кишечника из-за изменения рН и осмотического давления в полости толстой кишки).

Направления коррекции дисбиоза:

1. Целенаправленное воздействие на микрофлору с селективным уничтожением (антибиотиками, бактериофагами в кишечнике) нежелательных микроорганизмов и заселением кишечника недостающими представителями флоры.

2. Общее воздействие на микрофлору с целью создания неблагоприятных условий для нежелательных микроорганизмов, но благоприятных для заселения недостающими представителями нормальной микрофлоры.

3. Коррекция осложнений.

Все биотические препараты отличаются по количественному и видовому представительству входящих в них штаммов микробов. Основными микроорганизмами, входящими в состав практически всех препаратов, являются бифидо- и лактобактерии, но могут включаться и другие микроор-

ганизмы (стрептококки, энтерококки, эшерихии и др.). В зависимости от количества включённых в препарат штаммов индигенных микроорганизмов и их сочетаний различают несколько групп препаратов (табл. приложение 4).

Механизмы эффекта биотических препаратов:

- Ингибирование роста потенциально вредных микроорганизмов в результате продукции антимикробных субстанций, конкуренции с ними за рецепторы адгезии и питательные вещества, активации иммуннокомпетентных клеток и стимуляции иммунитета.

- Стимуляция роста представителей индигенной микрофлоры в результате продукции витаминов и других ростостимулирующих факторов, нормализации pH, E-потенциала, нейтрализации токсинов.

- Восстановление и оптимизация функционирования биоплёнки, выстилающей слизистую пищеварительного тракта.

- Изменение микробного метаболизма, ведущего к повышению или снижению синтеза и активности бактериальных ферментов и, как следствие этого, продукции соответствующих метаболитов (ЛЖК, глутамина, аргинина, витаминов, пептидогликанов и т. д.), обладающих способностью местно или после проникновения в кровь и другие биологические жидкости макроорганизма непосредственно вмешиваться в метаболическую активность клеток соответствующих органов и тканей, модулировать их морфокинетические характеристики, физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции.

- Другие механизмы (прямые эффекты компонентов микробных клеток или их метаболитов после всасывания из пищеварительного тракта на ферментативные и иные клеточные реакции гормональных, нервных, выделительных, иммунных и других органов и тканей).

Выбор препаратов и тактика применения пробиотиков проводится с учётом основного заболевания, преморбидного фона, возраста, микробиологических анализов кала. Учитывается выраженность и глубина дисбиоза кишечника – компенсированный, субкомпенсированный или декомпенсированный.

На **первом этапе** для коррекции дисбиоза кишечника после перенесенного COVID-19 могут использоваться самоэлиминирующиеся антагонисты – бациллярные препараты. Длительность первого этапа 7–10 дней.

На **втором (восстановительном) этапе** проводится назначение комбинированных пробиотиков, иммунопрепаратов, метаболических пробиотиков в течение 2–4-х недель. Особое внимание здесь необходимо уделить постбиотикам, прежде всего, полученным из бактериальной клеточной стенки – мурамилдипептид глюкозаминилмурамилдипептид (Липоид). Хотя они не содержат живых микроорганизмов, тем не менее оказывают благотворное воздействие на здоровье, как и пребиотики, не имеют серьезных побочных эффектов, сохраняя при этом действенность, обладают многими полезными характеристиками, включая иммуномодулирующие, противовоспалительные, антиоксидантные и противораковые свойства.

Терапия неврологических и нейропсихиатрических проявлений постковидного синдрома

В основе развития неврологических проявлений постковидного синдрома могут лежать многочисленные механизмы, включая гипоксию, аутоагрессию, гиперкоагуляцию, эндотелиальную дисфункцию, хроническую воспалительную реакцию.

Симптоматически это проявляется астенией, тревогой, когнитивными нарушениями, моторными и сенсорными нарушениями.

При выборе **медикаментозных средств**, способных обеспечить значительную астенизацию организма, необходимо учитывать патогенетические механизмы формирования астенического состояния на фоне коронавирусной инфекции – оксидантный стресс, энергодефицит и др. В частности, показана способность комбинированного лекарственного препарата «Реамберин»/«Цитофлавин» (инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота) усиливать процессы тканевого дыхания и восстанавливать митохондриальное звено энергообмена клетки. Последовательное применение этого препарата в инъекционной и пероральной формах позволяет улучшить общее функциональное состояние организма, снизить выраженность астенического синдрома и повысить толерантность к физическим нагрузкам.

L-карнитин – природное вещество, родственное витаминам группы В. Участвует в процессах обмена веществ в качестве переносчика длинноце-

почечных жирных кислот (пальмитиновой и др.) из цитоплазмы в митохондрии, где эти кислоты подвергаются процессу β -окисления с образованием аденозинтрифосфорной кислоты и ацетил-КоА. Повышает устойчивость к физическим нагрузкам, угнетает образование кетокислот и анаэробный гликолиз, уменьшает степень лактацидоза, способствует экономному расходованию гликогена и увеличивает его запасы в печени и мышцах.

Перспективным препаратом патогенетического действия, показанным для лечения астении, является мельдоний: он улучшает энергетический потенциал клеток, защищает их от опасных продуктов окислительного стресса, обладает дополнительными положительными эффектами в отношении состояния сосудистой стенки и микроциркуляции, а также активирующим действием на центральную нервную систему.

Для преодоления постковидной астении рекомендованы ранняя реабилитация, постепенное увеличение повседневной активности, аэробная дозированная нагрузка. Полезны упражнения на растяжку, дыхательная гимнастика. При появлении неблагоприятных симптомов необходимо увеличить периоды отдыха и временно уменьшить физическую нагрузку.

Тем не менее важнейший механизм развития неврологических и нейропсихиатрических проявлений постковидного синдрома связан с нейровоспалением. Провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин- 1β (ИЛ- 1β), интерлейкин-6 (ИЛ-6), вызывают трансформацию астроцитов с массивным высвобождением глутамата в синапсах и чрезмерной стимуляцией N-метил-D-аспартат – рецептора (NMDAR) – до формирования эксайтотоксичности (патологический процесс, ведущий к повреждению и гибели нервных клеток под воздействием нейромедиаторов, способных гиперактивировать NMDA-рецепторы). Несбалансированные уровни глутамата нарушают синаптическую передачу, что приводит к ослаблению памяти, снижению концентрации внимания, повышенной утомляемости, симптомам депрессии и т. д. В такой ситуации препаратом выбора является мемантин.

Мемантин является антагонистом NMDA-рецептора, используется для замедления нейротоксичности, связанной с нейродегенеративными заболеваниями. При этом, предотвращая чрезмерную активацию глутамата, обеспечивает нормальную активность NMDA-рецептора.

Из имеющихся на рынке препаратов мемантина (акатинол, мемантин, меманталь, ауранекс, земотин, марукса, нооджерон, меманейрин и т. д.) в связи с особенностями фармакокинетики имеет смысл отдать предпочтение раствору (меманейрин). Препарат следует принимать внутрь 1 раз/сут., всегда в одно и то же время, независимо от приема пищи.

Назначают по следующей схеме: 1-я неделя (1–7-й день): суточная доза – 5 мг (12 капель); 2-я неделя (8–14-й день): суточная доза – 10 мг (24 капли); 3-я неделя (15–21-й день): суточная доза – 15 мг (36 капель); начиная с 4-й недели: суточная доза – 20 мг (48 капель). Длительность лечения определяется выраженностью ответа пациента на терапию и переносимостью препарата.

Физиотерапевтические процедуры

Врачи рекомендуют: электрофорез, магнитотерапию, оздоровительный массаж, галотерапию, рефлексотерапию. Методики помогают ускорить восстановление организма, повысить иммунитет, нормализовать сон и психологическое состояние.

Средства народной медицины

Главное преимущество метода состоит в натуральности и минимуме побочных эффектов. **Помогают восстанавливать организм травы:**

1. **Элеутерококк.** Оказывает тонизирующее и адаптогенное действие. Стимулирует ЦНС. Устраняет или уменьшает раздражительность, переутомление, повышает работоспособность, ускоряет обменные процессы, улучшает аппетит.

2. **Китайский лимонник.** Обладает стимулирующим и тонизирующим воздействием на ЦНС. Борется с усталостью и упадком сил. Помогает в терапии реактивной депрессии, астенических состояний и вегетативных расстройств.

3. **Родиола розовая.** Экстракт назначают после соматических и инфекционных заболеваний с астеническими проявлениями. Оказывает противовоспалительное действие. Стимулирует ЦНС. Повышает умственную деятельность, уменьшает беспокойство и чувство страха, борется с синдромом усталости, устраняет головные боли.

Иммунореабилитация больных, переболевших COVID-19

Иммунореабилитации пациентов, переболевших COVID-19, происходит в несколько этапов, на каждом из которых решаются определённые задачи.

I этап. Система отбора для иммунореабилитации с проведением при необходимости противовоспалительной терапии

На первом этапе проводится отбор пациентов, переболевших COVID-19, с признаками иммунных нарушений.

Для диагностики иммунных нарушений используются все методы и приёмы, применяемые в клинике внутренних болезней (опрос больного, анализ анамнестических данных, объективный осмотр, лабораторные и инструментальные методы исследования). Как итог диагностики, формируется иммунологический диагноз. В зависимости от диагноза определяется необходимая терапия (рис. 7).

Вместе с тем необходимо отметить, что единой стандартизированной клинической оценки функции иммунной системы нет. С целью устранения данной проблемы предлагается использовать программы ЭВМ. Программа по выявлению иммунных нарушений при скрининговых исследованиях (программа для ЭВМ «МедТест» зарегистрирована в реестре программ для ЭВМ 22.07.2011 № 2011615772) и программа по клинической оценке состояния иммунной системы (программа для ЭВМ «ИммуноТест» зарегистрирована в реестре программ для ЭВМ 2.02.2012 № 2012611346), позволяющие оценить состояние иммунной системы каждого конкретного исследуемого. В виде простых вопросов сгруппированы основные (ключевые) жалобы, возникающие при нарушениях функции иммунной системы. При положительных ответах на эти вопросы определяется риск развития иммунных нарушений, их длительность, тип, уровень и степень тяжести. На выходе программа выделяет иммунопатологические синдромы и дифференцирует иммунопатологию по длительности, причине, механизму, уровню, степени тяжести. Ещё одним преимуществом является возможность проведения такого опроса онлайн с дальнейшими персональными рекомендациями по дальнейшей маршрутизации пациента.

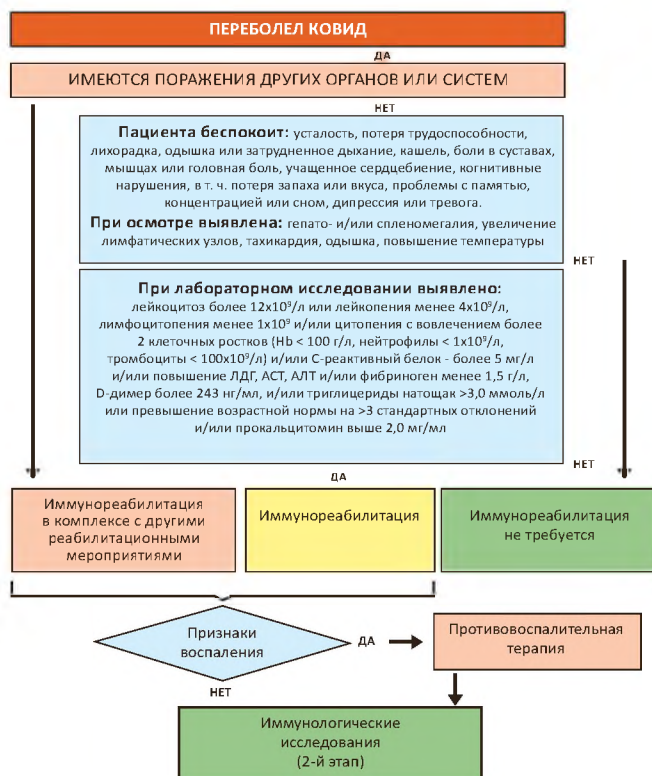


Рис. 7. Отбор пациентов, переболевших COVID-19, для последующей иммунореабилитации (I этап)

Ведущими признаками для иммунореабилитации пациентов, переболевших COVID-19, будут усталость, потеря трудоспособности, лихорадка, одышка или затруднённое дыхание, кашель, боли в суставах мышцах или головная боль, учащённое сердцебиение, когнитивные нарушения, в т. ч. потеря обоняния и/или вкуса, проблемы с памятью, концентрацией или сном, депрессия или тревога. При осмотре выявлена гепато- и/или спленомегалия, увеличение лимфатических узлов, тахикардия, одышка, повышение температуры.

Затем анализируются лабораторные данные. Ведущим из них является развёрнутый анализ крови.

С целью оптимизации оценки состояния иммунной системы по развёрнутому анализу крови предлагается программа ЭВМ «ПРОТИСТ»

(Программа оценки типа реакции иммунной системы), зарегистрированная в реестре программ для ЭВМ 3.06.2017 № 2017619658. После ввода исходных данных клинического исследования крови программа выдаёт результат.

Определение типа реакции иммунитета в виде активации врождённого иммунитета, угнетения иммунитета или характера реакции в виде недостаточной активации лимфопоэза, ассиметричной стимуляции лейкопоэза, декомпенсированного лейкопоэза требует проведения иммунореабилитационных мероприятий. Аналогичный вывод возможно сделать при определении изменений и других лабораторных исследований, а именно ускоренное СОЭ, цитопения с вовлечением более 2 клеточных ростков (гемоглобин менее 100 г/л, нейтрофилы $<1 \times 10^9$ /л, тромбоциты $<100 \times 10^9$ /л), С-реактивный белок – более 5 мг/л., повышение ЛДГ, АСТ, АЛТ. Фибриноген менее 1,5 г/л. Триглицериды натощак $>3,0$ ммоль/л или превышение возрастной нормы на >3 стандартных отклонений.

При этом необходимо отметить, что иммунореабилитационные мероприятия показаны всем больным с наличием вторичных повреждений после COVID-19 (фиброз лёгких, миокардит, гепатит и пр.).

Проведение противовоспалительной терапии

При наличии остаточных явлений системного воспаления проводится детоксикационная и противовоспалительная терапия.

В качестве детоксикационной терапии рекомендуются внутривенные инфузии тканевого детоксиканта полиоксидония по 6 мг три дня подряд, затем через день, всего 10 инъекций.

Полисорб МП в дозе 2 столовые ложки с горкой на 1 приём 3 раза/сут. При этом интервал между применением препарата Полисорб МП и других лекарственных средств составлял не менее 1–2 ч., 10 дней

Противовоспалительная терапия подразумевает применение нестероидных противовоспалительных средств, антигистаминных препаратов, средств, угнетающих активность нейтрофилов – колхицина, галавита как препарата, нормализующего работу макрофагов.

Нестероидные противовоспалительные препараты:

Малые дозы аспирина («Кардиомагнил») 1 табл. препарата в дозе 150 мг, 1 раз в сутки, 10 дней, затем – по 1 табл. препарата в дозе 75 мг 1 раз в сутки длительно.

Парацетамол по 0,5–1 г до 4 раз в сутки 5–7 дней.

Индометацин по 50 мг 3 раза в сутки, 5–7 дней и др.

Антигистаминные препараты:

«Цетиризин» 10 мг 1 раз в сутки, до 20 дней.

«Левосетиризин» 5 мг 1 раз в сутки, до 20 дней.

«Дезлоратадин» 5 мг 1 раз в сутки, до 20 дней и др.

При увеличении нейтрофилов *колхицин* по 1 мг в первый день – 1 табл. утром и 2 табл. вечером, во 2-й и 3-й дни – 2 по 1 табл. утром и вечером, в 4-й и последующие дни – по 1 табл. вечером, до 20 дней.

При увеличении моноцитов *тамерон* только парентерально в/м по 100 мг ежедневно 5 инъекций, затем по 100 мг через день 15 инъекций.

С целью улучшения трофики тканей, уменьшения отёка, повышения эластичности рубцово-изменённых участков как можно раньше необходимо проводить курс лечения *лонгидазы* (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 3000 МЕ внутримышечно по 1 инъекции 1 раз в 5 дней, 15 инъекций). За счёт её применения увеличивается проницаемость тканей, устраняются контрактуры и спайки, увеличивается подвижность суставов. Эффект наиболее выражен в начальных стадиях патологического процесса.

Все препараты применяются согласно инструкциям. Обычный курс лечения составляет до 10 дней. После чего необходимо оценить эффект лечения. При отсутствии эффекта рекомендуется применение глюкокортикостероидов коротким курсом 1–3 дня (дексаметазон в дозе 8–12 мг/сут. или аналог в эквивалентной дозе) внутривенно в зависимости от выраженности системной воспалительной реакции. При купировании воспаления проводятся иммунологические исследования с решением вопроса о применении иммунотерапии (этап 2 и 3).

II этап. Проведение диагностики иммунных нарушений с последующей иммунотерапией

До проведения иммунотерапии с целью решения вопроса о методах и объёме иммунотерапии проводятся иммунологические исследования.

Иммунологические исследования проходят в две стадии. Первая стадия подразумевает оценку состояния иммунной системы с выделением определённых иммунотипов с последующим применением системных им-

муностимулирующих и иммунометаболических препаратов (II этап). При недостаточности данных или при отсутствии эффекта от проводимой иммунотерапии проводится вторая стадия исследований, а именно топическая диагностика иммунных нарушений с решением вопросов о применении таргентных препаратов (II этап).

На втором этапе проводится исследование количества основных популяций клеток иммунной системы. Наиболее удобно для определения дифференцировки лейкоцитов, чтобы образцы крови были проанализированы с помощью проточного цитометра методом Hematoflow с использованием предварительно смешанного красителя (Cytodiff). Наряду с определением иммуноглобулинов А, М, G, Е мы имеем полную информацию для проведения иммунотерапии.

В зависимости от количества нейтрофилов, моноцитов, В- Т- и NK-лимфоцитов и концентрации иммуноглобулинов необходимо определить пациентов к одному из шести иммунотипов (табл. 15). При этом для всех популяций клеток оценивается их абсолютное количество. Показатели, полученные различными методами, оцениваются качественно (повышено/норма/понижено). Так, например популяции нейтрофилов, моноцитов, базофилов и эозинофилов можно оценить с помощью развёрнутого анализа крови и методом Hematoflow.

При отсутствии необходимого проточного цитометра для оценки дифференцировки Т- и В-лимфоцитов вместе с развёрнутым анализом крови проводится количественное определение TREC и KREC. Снижение количества TREC и/или KREC (табл. 16) свидетельствует о дефектах дифференцировки Т- и/или В-клеточного звеньев соответственно. Особого внимания заслуживают взрослые с отсутствием TREC и KREC, т. к., согласно нашим исследованиям в этой группе, очень высокий риск развития смертельных исходов в острый период COVID-19.

Для иммунотипов с активацией врождённого и гиперреакцией адаптивного иммунитета показана терапия I этапа.

При активации адаптивного иммунитета необходимо проведение метаболической терапии и мероприятий, направленных на нормализацию микробиоты кишечника.

Таблица 15

Характеристика иммунотипов

Характеристика иммунотипа	Показатели								
	Нейтрофилы	Незрелые гранулоциты	Моноциты классические	Моноциты не классические	НК-лимфоциты	Т-лимфоциты	В-лимфоциты	Ig A и/или G	Ig M и/или E
Активация врождённого иммунитета	++	++	++	++	++/0	0/-	0/-	0	+
Активация адаптивного иммунитета	0/-	0	0	0	0	++	++	++	0
Гиперреакция адаптивного иммунитета	0	0	0	0	0	++	++	++	++
Дизрегуляция	++	++	++	0	0	--	++/-	0/- -	++
Иммунодефицит	0/-	0/-	0/-	0/-	--	--	0/-	0/-	0/-
Ареактивность	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Примечание: показатель ++ – повышен; 0 – в пределах нормы; -- – понижен

Таблица 16

Нормативные показатели TREC и KREC у взрослых

Показатель (копий/10 ⁵ клеток)		Возраст (лет)			
		18-24	25-45	45-60	старше 60
TREC	Кровь	35,35	11,21	0,18	0,21
	Сухие пятна	15,6	3,8	0,26	0,18
KREC	Кровь	16,77	12,57		5,67
	Сухие пятна	2,25			

* Давыдова Н.В., Продеус А.П., Образцов И.В. и др. Референсные значения концентрации TREC и KREC у взрослых. Врач. 2021; 32 (6): 21–28. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-06-05>

Метаболическая терапия подразумевает применение селективных иммунометаболических препаратов (инозин пранобекс, деринат, ферровир) и комплекса препаратов, обеспечивающих пластические и энергетические процессы в клетках.

Инозин пранобекс (изопринозин, гроприносин, нормомед) таблетки 500 мг, по 2 табл. 3 раза в день в течение 10 дней, далее при необходимости проводят 2–3 аналогичных курса с интервалом в 10–14 дней.

Деринат раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл; флакон 5 мл в/м – 5 инъекций с интервалом 24 ч., далее – 5 инъекций с интервалом 72 ч.

Ферровир раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл; флакон 5 мл в/м введения 1 раз в сутки с интервалом 24 ч., курс – 10 инъекций.

Энергетические процессы в клетки наиболее эффективно активирует «Цитофлавин» по 2 табл. 2 раза в сутки с интервалом между приёмами 8–10 ч. Таблетки следует принимать не менее чем за 30 мин. до еды, не разжёвывая, запивая водой (100 мл). Рекомендован приём препарата в утреннее и дневное время суток (не позднее 18 ч.). Продолжительность курса лечения – 25 дней. Назначение повторного курса возможно с интервалом не менее 1 мес. В крайних случаях рекомендуется начальное введение раствора «Цитофлавина» в/в капельно в разведении на 100–200 мл 5–10%-ного раствора декстрозы или 0,9%-ного раствора натрия хлорида.

Пластические процессы оптимально поддерживают витаминные комплексы с большим содержанием витаминов, например, «Берокка Плюс» 1 таблетка в день, продолжительность курса составляет 30 дней.

При ареактивном и иммунодефицитном иммунотипе наряду с метаболической терапией и нормализацией микробиоты применяются иммуностимуляторы. Оптимальным является применение синтетического препарата широкого спектра действия с точно известным механизмом действия – глюкозаминилмурамилдипептид (ликопид).

Ликопид по 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Помимо иммуностимуляторов при нарушениях Т-клеточного иммунитета необходимо применять гормоны тимуса или их аналоги.

Тимоген раствор для внутримышечного введения 100 мкг/мл, по 1 мл в/м 1 раз в сутки 10 дней.

В качестве специфической иммуноактивной терапии целесообразно применение векторной вакцины для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2 «Спутник Лайт» 1 дозу (0,5 мл) в/м однократно.

При выявлении грубых количественных (относительных и/или абсолютных) нарушений отдельных популяций клеток, или при несоответствии иммунологических проявлений с патофизиологическим развитием патологического процесса, или при отсутствии эффекта от иммунотерапии у пациентов с дисрегуляторным иммунотипом проводится топическая диагностика иммунных нарушений.

Алгоритм ведения пациентов представлен на рисунке (рис. 8).

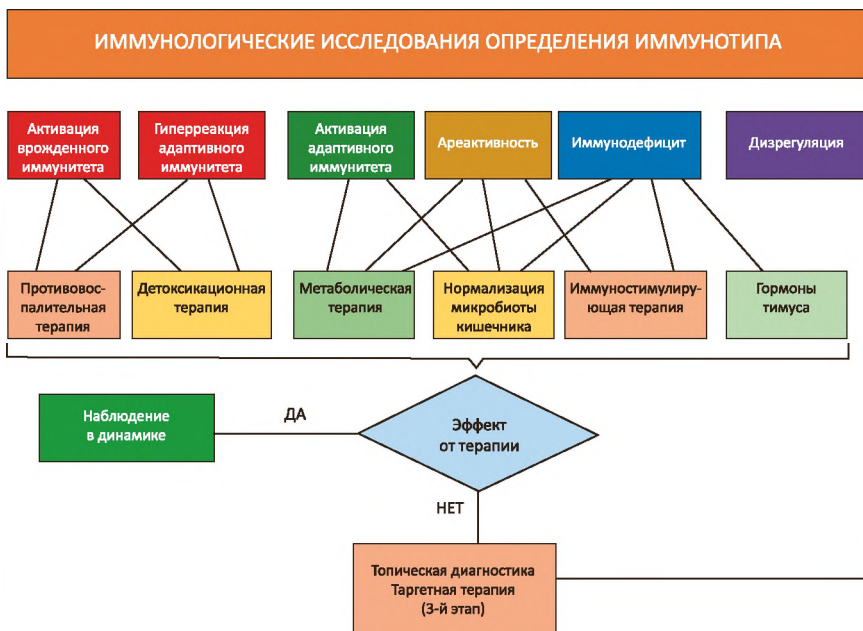


Рис. 8. Алгоритм ведения иммунореабилитации на II этапе

III этап. Проведение таргетной иммунотерапии с учётом топической диагностики иммунных нарушений

Топическая диагностика позволяет определить локализацию и пространённость нарушений иммунной системы. В настоящее время с помощью проточной цитометрии возможно дифференцировать практически

любые виды клеток определить их функциональную активность. Характеристика популяционных нарушений проводится методом проточной цитометрии с использованием различных наборов моноклональных антител (табл. 17).

Таблица 17

Наборы моноклональных антител для характеристики отдельных популяций клеток иммунной системы

Популяция клеток	Рекомендуемый набор моноклональных антител
Общая характеристика лимфоцитов	CD3/CD4/CD8/CD45/CD25 CD3/CD16+56/CD19/CD45/HLA-DR CD4/CD19/CD56/CD8/CD3/CD45 CD45/CD16/CD56/CD19/CD14/CD4/CD8/CD3
Моноциты	CD14/CD64/CD16/CD45/HLA-DR CD64/CD195/CD184/HLA-DR/CD16/CD14/CD45
Дендритные клетки	HLA-DR/CD45/CD16/CD1c/CD11c/Clec9A/CD123
Нейтрофилы	CD3/CD16/CD8/CD56/CD11b CD15/CD45/CD294/CD16/CD33/CD11b/PD-L1/CD62L
NK- и NKT-клетки	CD3/CD16/CD8/CD56/CD57 CD57/CD94/CD62L/CD56/CD16/CD8/CD3/CD45
Цитотоксические Т- лимфоциты	CD3/CD4/CD8/CD45RA/CD57 CD57/CD45/CD45RA/CCR7/CD28/PD1/CD27/CD4/CD8/CD3
Т-хелперы	CD3/CD4/CD25/CD127/CD62L CD31/CD197/CD45RA/CD8a/CD4/CD3/CD45
Т-регуляторные	CD45RA/CD25/CD62L/CD39/CD127/CD4/CD3/CD45
В-лимфоциты	CD19/CD27/CD5/CD23/CD45 IgD/CD38/CD19/CD27/CD24/CD5 IgM/CD45/IgD/CD21/CD19/CD27/CD24/CD38

Все эти панели позволяют получить информацию о количестве различных субпопуляций клеток иммунной системы (приложение 1), а наличие тех или иных маркеров характеризуют активность этих клеток (приложение 2).

Подбор препаратов происходит в зависимости от нарушений, выявленных при проведении топической диагностики (рис. 9). В некоторых случаях наличия того или иного активационного маркера требует применение таргетных препаратов.

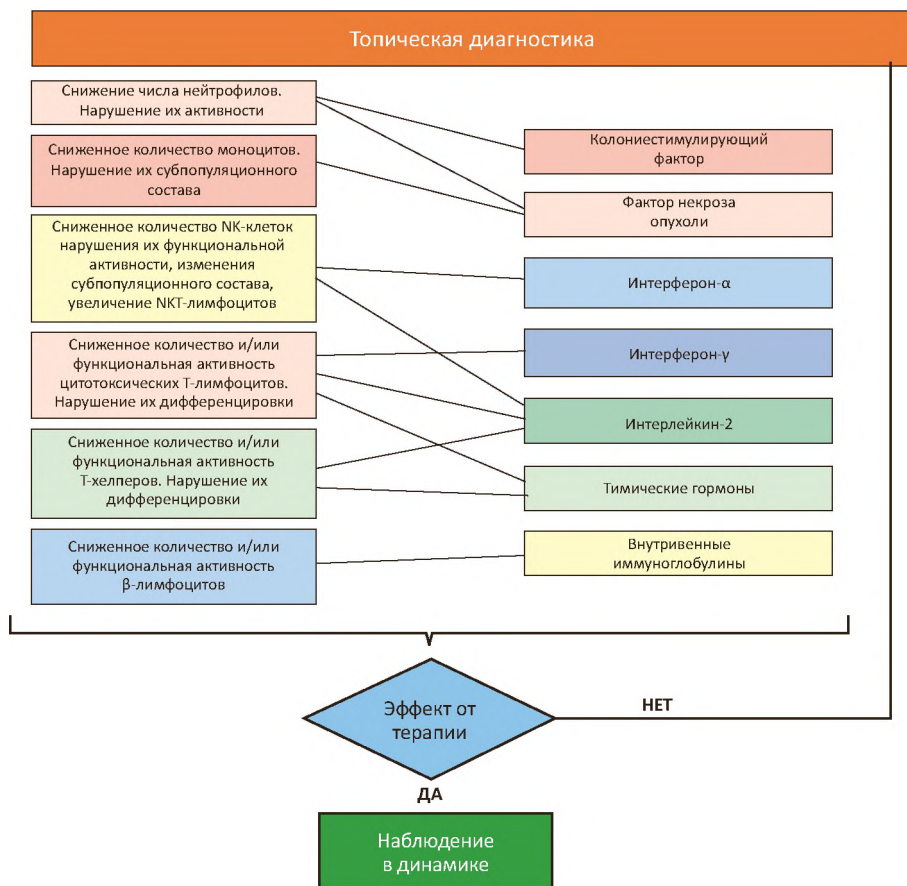


Рис. 9. Алгоритм ведения иммунореабилитации на III этапе

В качестве препаратов для иммунореабилитации применяется группа цитокинов (альфа- и гамма-интерфероны, колонистимулирующие факторы, интерлейкин-2 и фактор некроза опухоли) и внутривенные иммуноглобулины.

Альфа-интерфероны:

Альтевир раствор для инъекций Интерферон альфа-2b. П/к, в/м, 1 млн МЕ через день № 3.

Реальдирон раствор для инъекций Интерферон альфа-2b. П/к, в/м, 1 млн МЕ через день № 3.

Реаферон-ЕС раствор для инъекций Интерферон альфа-2b. П/к, в/м, 1 млн МЕ через день № 3.

Альгерон пегилированный интерферон альфа-2b (цепэгинтерферон альфа-2b) п/к в дозе 1,5 мкг/кг однократно.

Гамма-интерферон:

Ингарон. Интерферон гамма человеческий рекомбинантный. 500 тыс. МЕ. Вводится 1 раз в сутки, ежедневно или через день. На курс – 5–15 инъекций, при необходимости курс продлевают или повторяют через 10–14 дней.

Гранулоцитарный - колониестимулирующий фактор:

Лейкостим раствор для подкожного введения 300 мкг/мл, 1 раз в сутки по 0,5–1 мл через день № 3.

Нейпоген раствор для подкожного введения 300 мкг/мл, 1 раз в сутки по 0,5-1 мл через день №3

Интерлейкин-2:

Ронколейкин. Интерлейкин-2 человека рекомбинантный. Раствор для инфузий и подкожного введения. В ампулах по 1 мл в дозах по 1 мг (1000000 МЕ), 0,5 мг (500000 МЕ) или 0,25 мг ИЛ-2 (250000 МЕ). П/к или в/в, капельно. 1 раз в сутки по 0,5–1 мг с интервалами 1–3 дня, на курс – 1–3 введения.

Фактор некроза опухолей:

Рефнот. Фактор некроза опухолей-тимозин альфа-1 рекомбинантный. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 100000 ЕД. По 100000 ЕД, п/к 1 раз в сутки, через день № 5.

Внутривенные иммуноглобулины:

Интралект раствор для инфузий 50 мг/мл в/в в виде инфузии (капельно), из расчета дозы 0,2–0,4 г/кг массы тела.

Привиджен раствор для инфузий 100 мг/мл в/в в виде инфузии (капельно), из расчета дозы 0,2–0,4 г/кг массы тела.

Препарат следует вводить первоначально со скоростью 0,3 мл/кг массы тела/ч. (0,5 мг/кг массы тела/мин. приблизительно в течение 30 мин.). В случае хорошей переносимости препарата скорость инфузии может быть постепенно увеличена до 4,8 мл/кг массы тела/ч. (8 мг/кг массы тела/мин.).

Результаты исследований, связанных с проблемой постковидного синдрома, подтверждают, что патогенетические механизмы его многогранны и требуют коррекции. Нарушения в системе иммунитета после COVID-19 обеспечивают поддержание воспалительного процесса в поражённых органах с нарушением микроциркуляции и дистелектазами в альвеолярных структурах лёгких и других поражённых органах, в частности, ремоделированием эпителия бронхов с отложением гиалуроновой кислоты в интерстициальной ткани периальвеоларно и бронхов с образованием соединительной ткани (фиброза).

В целом, исходя из всего вышесказанного, реабилитационные меры должны включать мероприятия по:

- оптимизации состояния здоровья и улучшению результатов функционирования организма;
- уменьшению количества осложнений, связанных с лечением в острый период болезни в отделении интенсивной терапии, таких как синдром постинтенсивной терапии, приобретённая слабость из-за попадания в отделение интенсивной терапии;
 - устранению таких последствий тяжёлой формы COVID-19, как физические нарушения, когнитивные нарушения, нарушения глотания;
 - обучению врачей различных специализаций с целью их участия в программах реабилитации, а также акцентированию внимания на иммунореабилитации.

Исходя из всего вышесказанного, необходимо сделать вывод о том, что иммунореабилитация должна стать одной из ключевых стратегией, гарантирующей, что состояние пациентов не ухудшится после выписки и не потребует повторной госпитализации.

А у врача (особенно амбулаторно-поликлинического звена, на чьи плечи ложится основная ответственность за реабилитацию постковидных пациентов) в арсенале медикаментозных средств должны быть препараты, способные усиливать пролиферативную активность тканей, повреждённых вирусом SARS-CoV-2, без активации каскада провоспалительных и цитокиновых реакций, то есть обладающие наиболее выраженной безопасностью и эффективностью.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Выберите один правильный ответ:

01. ПРИ ЗАРАЖЕНИИ SARS-COV-2 НА РАННЕМ ЭТАПЕ ПАТОГЕНЕЗА ПРОИСХОДИТ

- 1) проникновение в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензин-превращающего фермента I типа
- 2) проникновение в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II типа
- 3) активация рецепторов mTOR
- 4) блокирование трансмембранной сериновой протеазы типа 2
- 5) связывание с рецепторами интерлейкина-6

02. НАЛИЧИЕ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ IGM И IGG К SARS-COV-2 ПРИ ОТСУТСТВИИ РНК ВИРУСА В МАЗКАХ ИЗ НОСО- И РОТОГЛОТКИ СВИДЕТЕЛЬСТВУЕТ О

- 1) стадии инкубации
- 2) ранней фазе периода разгара заболевания
- 3) поздней фазе периода разгара заболевания
- 4) периоде реконвалесценции
- 5) ранее перенесённом заболевании

03. НАЛИЧИЕ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ IGM И IGG К SARS-COV-2 ПРИ НАЛИЧИИ РНК ВИРУСА В МАЗКАХ ИЗ НОСО- И РОТОГЛОТКИ СВИДЕТЕЛЬСТВУЕТ О

- 1) стадии инкубации
- 2) ранней фазе периода разгара заболевания
- 3) поздней фазе периода разгара заболевания
- 4) периоде реконвалесценции
- 5) ранее перенесённом заболевании

04. ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ

- 1) тромбоцитопенией
- 2) эритроцитозом
- 3) лимфоцитозом, появлением атипичных мононуклеаров
- 4) анэозинофилией
- 5) снижением гемоглобина

05. К КЛЕТКАМ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА ОТНОСЯТСЯ

- 1) нейтрофилы
- 2) базофилы
- 3) моноциты
- 4) эозинофилы
- 5) лимфоциты

06. ПОД ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЕЙ ПОДРАЗУМЕВАЕТСЯ

- 1) комплекс терапевтических мероприятий, направленных на максимально возможное восстановление или компенсацию нарушенных или полностью утраченных в результате болезни нормальных физиологических функций иммунной системы
- 2) совокупность методов лечения, обеспечивающих исправление дефектов в иммунной системе
- 3) временное повышение или снижение тех или иных показателей иммунитета
- 4) физиологическое или патологическое угнетение иммунной системы
- 5) комплекс мероприятий, нацеленный на повышение работоспособности иммунной системы

07. ИММУНОДЕПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕРИОД РЕАБИЛИТАЦИИ COVID-19 ПРЕЖДЕ ВСЕГО ПОКАЗАНА ПРИ

- 1) признаках системного воспалительного ответа
- 2) развитии ОРДС
- 3) признаках «цитокинового шторма»
- 4) высоких показателях С-реактивного белка
- 5) тромбоцитопении

08. ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИМ ПРЕПАРАТОМ С ПРОТИВОФИБРОЗНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) тоцилизумаб
- 2) индукторы интерферонов
- 3) лонгидаза
- 4) осельтамивир
- 5) олокизумаб

09. АБСОЛЮТНОЕ ПОКАЗАНИЕ ДЛЯ ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЁСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ COVID-19

- 1) лёгкое или среднетяжёлое течение болезни
- 2) развитие ОРДС
- 3) выраженные признаки «цитокинового шторма»
- 4) наличие вторичных повреждений после COVID-19 – фиброз лёгких, миокардит, гепатит

5) наличие в анамнезе тяжёлой соматической патологии

10. ПРИ ОТСУТСТВИИ ЭФФЕКТА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЁСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ COVID-19, РЕКОМЕНДОВАНО

- 1) увеличить дозу и длительность курса НПВС
- 2) увеличить дозу и длительность курса антигистаминных препаратов
- 3) увеличить дозу и длительность курса препаратов, угнетающих активность нейтрофилов
- 4) назначить цитокинотерапию
- 5) назначить короткий курс глюкокортикостероидов

11. ПРИ НАРУШЕНИЯХ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА НАРЯДУ С ИММУНОСТИМУЛЯТОРАМИ ЦЕЛЕСООБРАЗНО ПРИМЕНЯТЬ

- 1) интерфероны
- 2) цитокинотерапию
- 3) глюкокортикостероиды
- 4) полиоксидоний
- 5) гормоны тимуса

12. МАРКЕР ОСТРОЙ ФАЗЫ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

- 1) цитокины
- 2) С-реактивный белок
- 3) альфа-1-глобулины
- 4) альфа-2-глобулины
- 5) альбумины

13. С ЦЕЛЬЮ АКТИВАЦИИ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА ЦЕЛЕСООБРАЗНО ПРОВЕДЕНИЕ

- 1) метаболической терапии
- 2) десенсибилизирующей терапии
- 3) противовирусной терапии
- 4) иммунодепрессивной терапии
- 5) антибактериальной терапии

14. СПЕЦИФИЧЕСКАЯ АКТИВНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ПОДРАЗУМЕВАЕТ НАЗНАЧЕНИЕ

- 1) иммуностимуляторов
- 2) препаратов цитокинов
- 3) вакцины
- 4) сыворотки
- 5) противовирусных препаратов

15. ФУНКЦИЯ НК-КЛЕТОК ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В

- 1) обеспечении Т-зависимой цитотоксичности
- 2) обеспечении антителозависимого, опосредованного клетками, лимфолиза
- 3) обеспечение «спонтанной» цитотоксичности против чужеродных клеток
- 4) синтезе антител
- 5) активации системы комплемента

16. КЛЕТОЧНЫЕ РЕАКЦИИ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА ОБЕСПЕЧИВАЮТСЯ

- 1) нейтрофилами
- 2) эозинофилами
- 3) плазматическими клетками
- 4) Т-лимфоцитами
- 5) В-лимфоцитами

17. ГУМОРАЛЬНЫЙ АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ ОБЕСПЕЧИВАЕТСЯ

- 1) нейтрофилами
- 2) эозинофилами
- 3) плазматическими клетками
- 4) Т-лимфоцитами
- 5) В-лимфоцитами

18. ЦЕНТРАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) Т- и В-лимфоциты
- 2) НК-клетки
- 3) моноциты
- 4) эозинофилы
- 5) нейтрофилы

19. РЕАКЦИИ КЛЕТОЧНОГО СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА ОСУЩЕСТВЛЯЮТСЯ

- 1) Т-лимфоцитами
- 2) В-лимфоцитами
- 3) плазматическими клетками
- 4) дендритными клетками
- 5) тучными клетками

20. ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЁННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 ФОРМИРУЕТСЯ

- 1) искусственный активный иммунитет
- 2) искусственный пассивный иммунитет

- 3) естественный активный иммунитет
- 4) естественный пассивный иммунитет
- 5) иммунитет не формируется

21. АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ ФОРМИРУЕТСЯ ПОСРЕДСТВОМ ДЕЙСТВИЯ

- 1) антител
- 2) антигенов
- 3) иммунокомпетентных клеток
- 4) иммуномодуляторов
- 5) иммунодепрессантов

22. ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ИММУНИТЕТ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ

- 1) развитием ГЧНТ
- 2) гуморальными механизмами защиты
- 3) воспалением
- 4) сенсibilизацией
- 5) выработкой интерферонов

23. УКАЖИТЕ ВЕРНОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ В ОТНОШЕНИИ ЦИТОКИНОВ

- 1) депонируются в клетках
- 2) не депонируются в клетках
- 3) обладают ферментативной активностью
- 4) действуют только в высоких концентрациях
- 5) связывают комплемент

24. ОСНОВНАЯ ФУНКЦИЯ ЭОЗИНОФИЛОВ

- 1) контроль аллергических реакций
- 2) фагоцитоз
- 3) противовирусная защита
- 4) хемотаксис
- 5) связывание комплемента

25. МОНОЦИТЫ ОБЛАДАЮТ

- 1) противовирусной активностью
- 2) фагоцитарной активностью
- 3) протеолитической активностью
- 4) способностью связывать комплемент
- 5) способностью подавлять процессы перекисного окисления липидов

26. КАКИЕ ЦИТОКИНЫ ОБЛАДАЮТ ЯРКИМ ПРОТИВОВИРУСНЫМ ЭФФЕКТОМ

- 1) альфа- и бета-интерферон

- 2) гамма-интерферон
- 3) ИЛ-1 и ФНО
- 4) ИЛ-2
- 5) ИЛ-6

27. КАКИЕ ЦИТОКИНЫ СИНТЕЗИРУЮТСЯ НА ПЕРВОМ ЭТАПЕ ФОРМИРОВАНИЯ ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА

- 1) альфа- и бета-интерферон
- 2) гамма-интерферон
- 3) ИЛ-1 и ФНО
- 4) ИЛ-2
- 5) ИЛ-6

28. КАКИЕ ЦИТОКИНЫ СИНТЕЗИРУЮТСЯ НА ВТОРОМ ЭТАПЕ ФОРМИРОВАНИЯ ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА

- 1) альфа- и бета-интерферон
- 2) гамма-интерферон
- 3) ИЛ-1 и ФНО
- 4) ИЛ-2
- 5) ИЛ-6

29. КАКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ НЕ ЯВЛЯЮТСЯ ПРОЯВЛЕНИЯМИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

- 1) температура тела $> 38^{\circ}\text{C}$ (фебрильная температура) $< 36^{\circ}\text{C}$ (гипотермия)
- 2) одышка
- 3) лейкоцитоз или лейкопения
- 4) при аускультации хрипы в лёгких
- 5) тахикардия

30. КАКОЙ ЛАБОРАТОРНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ СВИДЕТЕЛЬСТВУЕТ О НАРУШЕНИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ Т-ЛИМФОЦИТОВ

- 1) снижение KREC
- 2) снижение TREC
- 3) лейкопения
- 4) лимфопения
- 5) уровень IgG

31. ИНТЕРФЕРОНЫ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) поликлональными активаторами
- 2) плеотропными лимфокинами
- 3) стимуляторами В-лимфоцитов
- 4) моноклональными антителами
- 5) «чистыми» антителами

32. ОСНОВОЙ ИММУНОСЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ COVID-19 ЯВЛЯЕТСЯ СЛЕДУЮЩИЙ ПРИНЦИП

- 1) выявление бактериемии
- 2) выявление антигенемии
- 3) выявление циркулирующих фрагментов микробного генома
- 4) выявление специфических иммунных сдвигов, связанных с инфекцией
- 5) выявление неспецифических реакций, связанных с инфекцией

Укажите несколько правильных ответов:

33. ИММУННЫЙ ОТВЕТ МОЖЕТ БЫТЬ СЛЕДУЮЩИХ ТИПОВ

- 1) антибактериальный
- 2) антитоксический
- 3) антиаллергический
- 4) противовирусный
- 5) противогрибковый

34. ИНТЕРФЕРОН ПРИ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВЫПОЛНЯЕТ СЛЕДУЮЩИЕ ФУНКЦИИ

- 1) действует непосредственно на внутриклеточный вирус
- 2) связывается с рецептором на мембране клетки
- 3) индуцирует ферментные системы, подавляющие в клетке все биосинтетические процессы
- 4) нейтрализует вирусную частицу
- 5) препятствует адсорбции вируса на клетках-мишенях

35. К КЛЕТОЧНЫМ ФАКТОРАМ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ОТНОСЯТСЯ

- 1) тучные клетки
- 2) макрофаги
- 3) Т-лимфоциты
- 4) гепатоциты
- 5) естественные киллерные клетки

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1 - 2	8 - 3	15 - 3	22 - 5	29 - 4
2 - 3	9 - 4	16 - 4	23 - 2	30 - 2
3 - 2	10 - 5	17 - 5	24 - 1	31 - 2
4 - 1	11 - 5	18 - 1	25 - 2	32 - 4
5 - 5	12 - 2	19 - 1	26 - 1	33 - 1,2,4,5
6 - 1	13 - 1	20 - 3	27 - 3	34 - 2,3
7 - 1	14 - 3	21 - 3	28 - 5	35 - 1,2,5

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Ситуационная задача 1

Больной Н., 48 лет, находится на стационарном лечении в инфекционном отделении многопрофильной больницы с диагнозом: новая корона-вирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, тяжёлое течение. Осложнение: дыхательная недостаточность II ст. Сопутствующий: бронхи-альная астма неаллергическая, эозинофильная, средней степени тяжести, частично контролируемое течение.

На стационарное лечение поступил 9 дней назад по направлению скорой медицинской помощи. На третий день болезни в состоянии средней степени тяжести ввиду высокой лихорадки и дыхательной недостаточно-сти.

Лечение согласно временным клиническим рекомендациям. На фоне лечения самочувствие улучшилось. Купированы синдромы интоксикаци-онный, катаральный, дыхательной недостаточности, сохраняется астенове-гетативный синдром.

Объективно: состояние средней тяжести. Сохраняется редкий мало-продуктивный кашель, слабость, недомогание. Температура 36,6 °С, ЧСС – 76 уд./мин., АД – 117/74 мм рт. ст., ЧДД – 20/мин. Кожные покровы чи-стые, обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличе-ны. В зеве гиперемии нет. В лёгких выслушивается ослабленное везику-лярное дыхание, по всем полям редкие сухие рассеянные хрипы. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Физиологиче-ские отправления в норме.

В общем анализе крови: L – $8,5 \cdot 10^9$ /л, Eг – $4,8 \cdot 10^{12}$ /л, Hb – 138 г/л, Tг – $260 \cdot 10^9$ /л, СОЭ – 7 мм/ч; эоз – 13 %, нейт – 72 %, лимф – 42 %; мон – 4 %.

В биохимическом анализе сыворотки крови: общий белок – 68 г/л, глюкоза – 4,2 ммоль/л, Ала – 34 Е/л, АсАТ – 42 Е/л, общий билирубин – 7,9 мкмоль/л, С-реактивный белок – 55 мг/л.

КТ органов грудной клетки на 8-й день болезни: визуализируются единичные уплотнения лёгочной ткани по типу «матового стекла».

Мазок из носоглотки методом ПЦР на COVID-19 на 8-й день пребывания в стационаре – отрицательно.

Вопросы:

1. Является ли пациент реконвалесцентом по новой коронавирусной инфекции COVID-19, обоснование?
2. Перечислите критерии выписки данного пациента из стационара.
3. Диспансерное наблюдение каких специалистов требуется пациенту на амбулаторном этапе?
4. Подлежит ли пациент реабилитации после перенесённой новой коронавирусной инфекции COVID-19?
5. Какие изменения вы ожидаете в показателях клеточного иммунитета в данном клиническом случае?

Ситуационная задача 2

В инфекционное отделение многопрофильной больницы с диагнозом: новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус не идентифицирован, средне-тяжёлое течение, доставлен старший работник смены М., 38 лет, осуществляющий государственный контроль в пункте пропуска через государственную границу в местном международном аэропорту. Анамнестические данные: заболел остро во второй половине дня, но первые симптомы появились утром при следовании к месту работы, которым не придал особого значения. Со слов заболевшего, 3 месяца назад был привит вакциной против новой коронавирусной инфекции COVID-19, без ощутимых послепрививочных проявлений. Хронических заболеваний не отмечает. Было установлено, что у него есть семья (жена и ребёнок 4 лет, детский сад не посещает), проживают в отдельной квартире, у членов семьи в настоящий момент простудных заболеваний не отмечается.

Сбор эпидемиологического анамнеза показал, что данный больной, согласно его профессиональным обязанностям, постоянно имеет контакт с лицами, пересекающими границу, и, как он отмечал, среди них были лица с незначительными проявлениями ринита.

При осмотре данного заболевшего врачом приёмного покоя в его состоянии отмечались следующие симптомы: кашель, боли в горле постоянного характера, боли в теле, ощущение ломоты, заложенность носа (насморк), сильная головная боль (преимущественно в лобно-орбитальной области), озноб и слабость, также наличие высокой температуры ($39,0^{\circ}\text{C}$), $\text{SpO}_2 - 90\%$, позже к данным симптомам присоединились диарея и однократная рвота. Общее состояние больного – средней тяжести за счёт интоксикационного синдрома. Кожные покровы гиперемированы, отмечается инъекция сосудов склер. В зеве – умеренные катаральные явления. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС – 110/мин., АД – 112/65 мм рт. ст. В лёгких ослабленное везикулярное дыхание, хрипы не выслушиваются. Живот мягкий, чувствительный при пальпации. Диурез сохранён. Стул кашицеобразный, дважды за сутки.

В развёрнутом анализе крови: $\text{Eg} - 4,8 \cdot 10^{12}/\text{л}$, $\text{Hg} - 153 \text{ г/л}$, $\text{L} - 2,5 \cdot 10^9/\text{л}$, $\text{Tg} - 215 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ – 24 мм/ч, нейт – 39 %, эоз – 2 %, мон – 11 %, лф – 43 %.

На КТ органов грудной клетки – патологии не выявлено.

Экспресс-тест на COVID-19 – положительный.

Вопросы:

1. Сформулируйте диагноз данному пациенту.
2. Что необходимо осуществить в плане эпидемиологического обследования?
3. Требуется ли стационарное лечение данному пациенту, обоснование?
4. Назначьте этиотропную и патогенетическую терапию с учётом полученных результатов лабораторных и инструментальных методов иссле-

дований. Назначьте дополнительные методы обследования пациента к уже имеющимся, обоснуйте их назначения.

5. Требуется ли данному пациенту реабилитация после выздоровления при отсутствии осложнений?

Ситуационная задача 3

На амбулаторное лечение из инфекционного отделения многопрофильной больницы выписывается больная И., 66 лет. Диагноз клинический: новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, тяжёлое течение. Осложнение: двусторонняя полисегментарная пневмония, КТ II ст. Сопутствующий: сахарный диабет II типа. Гипертоническая болезнь 3, риск 4.

Известно, что больная по тяжести заболевания первые трое суток находилась на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии.

К моменту выписки жалобы на выраженную слабость, повышенную утомляемость, сохраняются изменения вкуса и обоняния. В объективном статусе – без патологии.

В ОАК – ускоренное СОЗ до 44. В биохимическом анализе крови – повышение АЛТ 74, АСТ 65, Д-димер – 1100, сахар крови не превышает 9,8 в течение суточного мониторинга, на фоне приёма метформина. Контроль АД в течение суток – повышение АД не наблюдается, на фоне приёма гипотензивных препаратов.

Вопросы:

1. Диспансерное наблюдение каких специалистов требуется пациенту на амбулаторном этапе?
2. Назначьте дополнительные обследования пациенту на амбулаторный этап для проведения иммунореабилитационной терапии.
3. Какие изменения вы ожидаете в показателях клеточного иммунитета в данном клиническом случае?

4. Составьте примерный план лечения реконвалесцента, исходя из его клинического состояния на данный момент.
5. Дайте рекомендации пациенту по профилактике COVID-19.

Ситуационная задача 4

Больной К., 41 год, 3 недели назад выписан из инфекционного отделения с диагнозом: новая коронавирусная инфекция COVID-19, средней степени тяжести. Осложнение: двусторонняя полисегментарная пневмония КТ I ст. Обратился к участковому терапевту по поводу выраженной слабости, утомляемости, изменения вкусовых и обонятельных ощущений, трудности, раздражительности, нарушения сна в ночное время. Объективный статус в пределах нормы.

Вопросы:

1. Какое состояние развилось у пациента после перенесённой новой коронавирусной инфекции COVID-19?
2. Какое обследование необходимо назначить реконвалесценту для проведения иммунореабилитационной терапии?
3. Составьте примерный план лечения реконвалесцента, исходя из его клинического состояния на данный момент.
4. Подлежит ли пациент диспансерному наблюдению после перенесённой новой коронавирусной инфекции COVID-19?
5. Дайте рекомендации пациенту по профилактике COVID-19.

Ситуационная задача 5

Пациент Т., 47 лет, приглашён к участковому терапевту для прохождения диспансеризации после перенесённой новой коронавирусной инфекции COVID-19, лёгкое течение.

Из анамнеза известно, что новую коронавирусную инфекцию COVID-19 перенес 3 месяца назад, лечился амбулаторно согласно клиническим рекомендациям. Выписан в связи с выздоровлением на 10-й день. В ходе бесе-

ды отмечает, что после болезни сохраняется слабость, утомляемость. Снижена трудоспособность, подъём температуры тела до субфебрильных цифр в вечернее время.

Вопросы:

1. Какое состояние развилось у больного?
2. Составьте план обследования данного пациента.
3. Какие результаты исследования ожидаете получить?
4. Составьте план примерной иммунореабилитационной терапии.
5. Дайте рекомендации пациенту по профилактике COVID-19.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ

Эталон ответа к задаче 1:

1. Да, является. Мазок из носоглотки методом ПЦР на COVID-19 на 8-й день пребывания в стационаре – отрицательно.
2. На фоне лечения самочувствие улучшилось. Купированы синдромы интоксикационной, катаральной, дыхательной недостаточности, сохраняется астеновегетативный синдром. Мазок из носоглотки методом ПЦР на COVID-19 – отрицательно.
3. Терапевт, пульмонолог-аллерголог.
4. Да, обязательно подлежит.
5. Угнетение субпопуляций CD-клеток.

Эталон ответа к задаче 2:

1. Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, лёгкое течение.
2. Необходимо подать экстренное извещение в СЭС на подтверждённый диагноз.
3. Нет, на данном этапе возможно амбулаторное лечение.
4. Необходимо выяснить вес пациента. Дообследование: биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, креатинин, мочеви́на, билирубин, ЛДГ, СРБ, калий, натрий, хлор); коагулограмма. Подсчёт СКФ на предмет наличия противопоказаний к назначению этиотропной терапии. При отсутствии противопоказаний: 1) Этиотропная терапия: Фавипиравир по основной схеме. 2) Патогенетическая терапия: антикоагулянты, обильное питье, НПВП. 3) Симптоматическая терапия: муколитики. 4) Местное лечение: полоскание горла. 5) Наблюдение и лечение у терапевта по месту жительства.
5. Нет, реабилитация не требуется.

Эталон ответа к задаче 3:

1. Терапевта, кардиолога, эндокринолога.
2. Необходима иммунограмма с определением показателей клеточного, фагоцитарного и гуморального звеньев иммунитета, развёрнутый анализ крови, биохимический анализ сыворотки крови, гликемический профиль.
3. Угнетение субпопуляций CD-клеток.
4. Наблюдение и лечение под контролем терапевта по месту жительства. Продолжить приём муколитиков до 1 месяца, антикоагулянтов до 1 месяца после выписки из стационара. Дыхательная гимнастика. Иммуно-терапия в зависимости от изменений иммунного статуса.
5. Плановая вакцинация против новой коронавирусной инфекции. Соблюдение правил респираторной гигиены.

Эталон ответа к задаче 4:

1. Постковидный синдром.
2. Иммунограмма с определением показателей клеточного, фаго-цитарного и гуморального звеньев иммунитета, развёрнутый анализ крови, биохимический анализ сыворотки крови.
3. Детоксикация (полиоксидоний, полисорб), седативные препараты (афабазол, ново пассит), иммунотерапия в зависимости от изменений иммунного статуса.
4. Да, подлежит.
5. Плановая вакцинация против новой коронавирусной инфекции. Соблюдение правил респираторной гигиены.

Эталон ответа к задаче 5:

1. Постковидный синдром, сопровождаемый иммунодефицитом.
 2. Иммунограмма с определением показателей клеточного, фагоцитарного и гуморального звеньев иммунитета, развёрнутый анализ крови, биохимический анализ сыворотки крови.
 3. Лимфопения, угнетение субпопуляций CD-клеток.
 4. Метаболическая терапия (деринат), витаминотерапия (Берокка), иммуностимуляторы (ликопид), иммунорегуляторы (тимоген).
 5. Плановая вакцинация против новой коронавирусной инфекции.
- Соблюдение правил респираторной гигиены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ уровня экспрессии CD56 и CD57 цитотоксическими Т-лимфоцитами различного уровня дифференцировки / И. В. Кудрявцев, А. Г. Борисов, А. Е. Волков [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – № 2 (60). – С. 30–35.
2. Астенические расстройства в рамках постковидного синдрома / В. Э. Медведев, В. И. Фролова, Е. В. Гушанская [и др.]. – DOI 10.17116/jnevro2021121041152 // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 4. – С. 152–158.
3. Асфандиярова, Н. С. Постковидный синдром / Н. С. Асфандиярова. – DOI 10.30629/0023-2149-2021-99-7-8-429-435 // Клиническая медицина. – 2021. – Т. 99, № 7–8. – С. 429–435.
4. Борисов, А. Г. Кластерный анализ типов иммунных нарушений при инфекционно-воспалительных заболеваниях / А. Г. Борисов // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8 (17), № 4. – С. 1002–1011.
5. Борисов, А. Г. Клиническая характеристика нарушения функции иммунной системы / А. Г. Борисов // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 45–50.
6. Борисов, А. Г. Особенности иммунного реагирования при вирусных инфекциях / А. Г. Борисов, А. А. Савченко, И. В. Кудрявцев. – DOI 10.15789/2220-7619-2015-2-148-156 // Инфекция и иммунитет. – 2015. – Т. 5, № 2. – С. 148–156.
7. Бугоркова, С. А. Некоторые аспекты формирования иммунного ответа у пациентов с COVID-19 / С. А. Бугоркова. – DOI 10.21055/preprints-3111717 // COVID19-PREPRINTS. – URL: <https://covid19-preprints.microbe.ru/article/21> (дата обращения: 20.03.2023).
8. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9" (утв. Министерством здравоохранения РФ 26 октября 2020 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097 (дата обращения: 20.03.2023).
9. Зурочка, А. В. Цитометрический анализ субпопуляций Т-хелперов (Th1, Th2, Treg, Th17, Т-хелперы активированные) / А. В. Зурочка, С. В. Хайдуков // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 7–16.
10. Изменение уровня субпопуляций Т-регуляторных клеток и Т-хелперов 17 в периферической крови здоровых людей в зависимости от возраста / А. П. Топтыгина, Е. Л. Семикина, С. В. Петричук [и др.]. – DOI

10.15789/1563-0625-2017-4-409-420 // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 409–420.

11. Каспаров Э.В., Клеменков А.С., Кубушко И.В., и др. Магнито-терапия в комплексном восстановительном лечении больных коронарной болезнью сердца с нарушением ритма / // Красноярск -Томск -Москва, 2002.

12. Клеменков А.С., Фурсова Я.Е., Клеменков С.В., и др. Влияние общих пресных ванн и физических тренировок при разной длительности назначения на физическую работоспособность больных стабильной стенокардией с нарушением ритма // Фундаментальные исследования.– 2006.– № 3.– С. 13.

13. Клиническая иммунология / В. А. Козлов, А. А. Савченко, И. В. Кудрявцев [и др.]. – Красноярск : Поликор, 2020. – 345 с.

14. Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов : монография / В. А. Козлов, Е. П. Тихонова, А. А. Савченко [и др.] ; Красноярский медицинский университет, НИИ медицинских проблем Севера СО РАН. – Красноярск : Поликор, 2021. – 576 с.

15. Клиническая иммунология. Реабилитация иммунной системы / Каспаров Э.В., Савченко А.А., Кудлай Д.А., Кудрявцев И.В., Тихонова Е.П., Головкин А.С., Борисов А.Г. Красноярск : Поликор, 2022. – 196 с.

16. Костинов, М. П. Иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии / М. П. Костинов. – DOI 10.33029/0206-4952-2020-41-1-83-91 // Иммунология. – 2020. – Т. 41, № 1. – С. 83–91.

17. Кудрявцев, И. В. Анализ основных популяций цитотоксических Т-лимфоцитов периферической крови на основании уровня экспрессии CD27, CD28, CD45R0 и CD62L / И. В. Кудрявцев, Д. С. Елезов // Российский иммунологический журнал. – 2013. – Т. 7, № 2–3 (1). – С. 57–61.

18. Кудрявцев, И. В. Опыт измерения параметров иммунного статуса с использованием шестицветного цитофлуориметрического анализа / И. В. Кудрявцев, А. И. Субботовская // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 19–26.

19. Кудрявцев, И. В. Т-клетки памяти: основные популяции и стадии дифференцировки / И. В. Кудрявцев // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8, № 4 (17). – С. 947–964.

20. Куртасова Л.М., Савченко А.А., Манчук В.Т. Метаболические аспекты иммунных нарушений у детей с заболеваниями органов дыхания. Новосибирск, 2001. – 108 с.

21. Куртасова Л.М., Савченко А.А., Шмидт А.Р. Мониторинг течения аллергического воспаления у больных атопической бронхиальной астмой // Пульмонология.– 2003.– № 5.– С. 47-52.

22. Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» (утверждены на XVI Национальном Конгрессе терапевтов 18.11.2021). – URL:

<https://www.rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/%D0%9C%D0%95%D0%A2%D0%9E%D0%94%D0%98%D0%A7%D0%95%D0%A1%D0%9A%D0%98%D0%95%20%D0%A0%D0%95%D0%9A%D0%9E%D0%9C%D0%95%D0%9D%D0%94%D0%90%D0%A6%D0%98%D0%98.pdf?ysclid=lfhw1rznwn516630082> (дата обращения: 20.03.2023).

23. Неврологические проявления постковидного синдрома / П. Р. Камчатнов, Р. А. Черемин, Л. А. Скипетрова [и др.]. – DOI 10.17116/jnevro20221220317 // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 3. – С. 7–15.

24. Основные и малые популяции лимфоцитов периферической крови человека и их нормативные значения (методом многоцветного цитометрического анализа) / С. В. Хайдуков, А. В. Зурочка, Арег А. Тотолян [и др.] // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11, № 2–3. – С. 227–238.

25. Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : пособие для врачей / под ред. М. П. Костинова. – Москва : Группа МДВ, 2020. – 112 с.

26. Особенности экспрессии поверхностных рецепторов семейства KLR цитотоксическими Т-клетками различного уровня дифференцировки / И. В. Кудрявцев, А. Г. Борисов, И. И. Кробинец [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2016. – Т. 10, № 3 (19). – С. 297–302.

27. Практический опыт применения программ восстановительного лечения пациентов после COVID-19 в условиях амбулаторно-поликлинических медицинских организаций / А. А. Зуйкова, Д. Ю. Бутримов, О. Н. Красноруцкая [и др.]. – DOI 10.26295/OS.2020.19.74.014 // Лечащий врач. – 2020. – № 12. – С. 72–79.

28. Савченко А.А., Смирнова С.В., Борисов А.Г. Содержание АТФ и активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах при иммунодефицит-ассоциированных заболеваниях у припых жителей Эвенкии// Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2010. Т. 30. № 3. С. 33-38.

29. Савченко А.А., Здзитоцкий Д.Э., Борисов А.Г., Лузан Н.А. Особенности состояния клеточного и гуморального иммунитета у больных с распространенным гнойным перитонитом // Бюллетень Восточно-

Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2012. № 3-2 (85). С. 159-163.

30. Савченко А.А., Модестов А.А., Мошев А.В., Тоначева О.Г., Борисов А.Г. Цитометрический анализ NK- и NKT-клеток у больных почечноклеточным раком // Российский иммунологический журнал. 2014. Т. 8. № 4 (17). С. 1012-1018.

31. Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г., Лузан Н.А. Хемилюминесцентная и энзиматическая активность нейтрофильных гранулоцитов у больных распространенным гнойным перитонитом в зависимости от исхода заболевания // Вестник Российской академии медицинских наук. 2014. Т. 69. № 5-6. С. 23-28.

32. Савченко А.А., Борисов А.Г., Здзитовецкий Д.Э., Кудрявцев И.В. Состояние клеточного и гуморального иммунитета в зависимости от исхода распространенного гнойного перитонита // Инфекция и иммунитет.– 2015.– Т. 5, № 1.– С. 63-70.

33. Савченко А.А., Борисов А.Г., Кудрявцев И.В., Мошев А.В. Роль Т- и В-клеточного иммунитета в патогенезе онкологических заболеваний // Вопросы онкологии.– 2015.– Т. 61, № 6.– С. 867-875.

34. Савченко, А. А. Методы оценки и роль респираторного взрыва в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний / А. А. Савченко, И. В. Кудрявцев, А. Г. Борисов. – DOI 10.15789/2220-7619-2017-4-327-340 // Инфекция и иммунитет. – 2017. – Т. 7, № 4.–С. 327–340.

35. Садовский И.С., Круглова О.С., Савченко А.А., Собко Е.А., Каспаров Э.В., Демко И.В., Борисов А.Г. Комплексные показатели воспаления у больных с постковидным синдромом// Российский иммунологический журнал. 2023. Т. 26. № 1. С. 77-86.

36. Смирнова О.В., Манчук В.Т., Савченко А.А. Состояние иммунного статуса и активность ферментов в лимфоцитах крови у больных на разных стадиях острого лимфобластного лейкоза // Медицинская иммунология. 2008. Т. 10. № 6. С. 543-550.

37. Смирнова О.В., Титова Н.М., Каспаров Э.В., Елманова Н.Г. Хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов в прогрессировании механической желтухи в зависимости от уровня билирубина и генеза желтухи // Медицинская иммунология.– 2016.– Т. 18, № 3.– С. 269-278.

38. Субботина Т.Н., Титова Н.М., Савченко А.А., и др. Перекисное окисление липидов и проницаемость мембран эритроцитов у детей и подростков с сахарным диабетом типа 1 // Клиническая лабораторная диагностика.– 2004.– № 5.– С. 20-35.

39. Тихонова Е.П., Савченко А.А., Кузьмина Т.Ю., Калинина Ю.С., Дьяченко Н.А., Мастерова А.А., Беленюк В.Д., Борисов А.Г., Попилов М.А. Применение энтеросорбентов в иммунореабилитации больных, переболевших новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10. № 4 (39). С. 29-37.
40. Тихонова Е.П., Савченко А.А., Елистратова Т.А., Калинина Ю.С., Кузьмина Т.Ю., Каспаров Э.В., Беленюк В.Д., Садовский И.С., Борисов А.Г. Влияние этиотропной терапии на формирование иммунных нарушений у пациентов с COVID-19// Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11. № 3 (42). С. 61-68.
41. Фенотипическая характеристика цитотоксических Т-лимфоцитов: регуляторные и эффекторные молекулы / И. В. Кудрявцев, А. Г. Борисов, Е. В. Васильева [и др.]. – DOI 10.15789/1563-0625-2018-2-227-240 // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 227–240.
42. Филатов, О. Ю. Образраспознающие рецепторы врожденного иммунитета и их роль в иммунотерапии (обзор) / О. Ю. Филатов, В. А. Назаров. – DOI 10.25557/2310-0435.2020.04.4-15 // Патогенез. – 2020. – Т. 18, № 4. – С. 4–15.
43. Хемокиновые рецепторы на Т-хелперах различного уровня дифференцировки: основные субпопуляции / И. В. Кудрявцев, А. Г. Борисов, И. И. Кробинец [и др.]. – DOI 10.15789/1563-0625-2016-3-239-250 // Медицинская иммунология. – 2016. – Т. 18, № 3. – С. 239–250.
44. Черданцев Д.В., Первова О.В., Шапкина В.А., и др. Современный подход к лечению пациентов с распространенным гнойным перитонитом // Сибирское медицинское обозрение.– 2016.– № 6 (102).– С. 24-35.
45. Чучалин А.Г., Яблонский П.К., Рубаник Т.В., Чернявская О.А., Наумов В.В., Корнева Л.И., Куделя Л.М., Петухова А.Ю., Масалкина О.В., Аргамасова Ю.В., Игнатова Г.Л., Борисов А.Г., Касьянова Т.Р., Сулейманова А.К. Эффективность и безопасность применения бовгиалуронидазы азоксимера (лонгидаза) у пациентов с постковидным синдромом: результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного многоцентрового клинического исследования DISSOLVE // Пульмонология. 2023. Т. 33. № 1. С. 52-63.
46. Abbas, A. K. Basic immunology : functions a. disorders of the immune system / A. K. Abbas, A. H. Lichtman. – 2nd ed. – Philadelphia (Pa) : Saunders, 2004. – 322 с.
47. Association of dyslipidemia with the severity and mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis / Y. Liu, Y. Pan, Y. Yin. [et al.]. – DOI 10.1186/s12985-021-01604-1 // Virology journal. – 2021. – Vol. 18, № 1. – P. 157.

48. Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19 / Y. Peng, A. J. Mentzer, G. Liu [et al.]. – DOI 10.1038/s41590-020-0782-6 // *Nature immunology*. – 2020. – Vol. 21, № 11. – P. 1336–1345.

49. Cañete, P. F. COVID-19 Makes B Cells Forget, but T Cells Remember / P. F. Cañete, C. G. Vinuesa. – DOI 10.1016/j.cell.2020.09.013 // *Cell*. – 2020. – Vol. 183, № 1. – P. 13–15.

50. Characteristics of SARS-CoV-2-specific cytotoxic T cells revealed by single-cell immune profiling of longitudinal COVID-19 blood samples / Q. Xiong, C. Peng, X. Yan [et al.]. – DOI 10.1038/s41392-020-00425-y // *Signal transduction and targeted therapy*. – 2020. – Vol. 5, № 1. – P. 285.

51. Clinical features of COVID-19 and SARS epidemics. A literature review / A. Zizza, V. Recchia, A. Aloisi, M. Guido. – DOI 10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.1.1680 // *Journal of preventive medicine and hygiene*. – 2021. – Vol. 62, № 1. – P. E13–E24.

52. Clinical value of alkaline phosphatase on the surface membrane of neutrophils for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome / C. Y. Zhang, H. H. Zhang, S. L. Zhao [et al.]. – DOI 10.1016/j.diagmicrobio.2016.05.022 // *Diagnostic microbiology and infectious disease*. – 2021. – Vol. 100, № 4. – P. 114105.

53. COVID-19 in two severe asthmatics receiving benralizumab: busting the eosinophilia myth / A. Renner, K. Marth, K. Patocka [et al.]. – DOI 10.1183/23120541.00457-2020 // *ERJ open research*. – 2020. – Vol. 6, № 4. – P. 00457-2020.

54. COVID-19 pneumonia: CD8+ T and NK cells are decreased in number but compensatory increased in cytotoxic potential / Y. Jiang, X. Wei, J. Guan [et al.]. – DOI 10.1016/j.clim.2020.108516 // *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*. – 2020. – Vol. 218. – P. 108516.

55. Cox, R. J. Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19 / R. J. Cox, K. A. Brokstad. – DOI 10.1038/s41577-020-00436-4 // *Nature Reviews Immunology*. – 2020. – Vol. 20, № 10. – P. 581–582.

56. Dynamic Changes of Lymphocyte Subsets in the Course of COVID-19 / M. Rezaei, M. Marjani, S. Mahmoudi [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2021. – Vol. 182, № 3. – P. 254–262.

57. Exanthema and eosinophilia in COVID-19 patients: has viral infection a role in drug induced exanthemas? / A. M. Rosell-Díaz, A. Mateos-Mayo, L. M. Nieto-Benito [et al.]. – DOI 10.1111/jdv.16709 // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2020. – Vol. 34, № 10. – P. e561–e563.

58. Expansion of plasmablasts and loss of memory B cells in peripheral blood from COVID-19 patients with pneumonia / S. De Biasi, D. Lo Tartaro, M. Meschiari. – DOI 10.1002/eji.202048838 // *European journal of immunology*. – 2020. – Vol. 50, № 9. – P. 1283–1294.
59. Extensive activation, tissue trafficking, turnover and functional impairment of NK cells in COVID-19 patients at disease onset associates with subsequent disease severity / F. Bozzano, C. Dentone, C. Perrone [et al.]. – DOI 10.1371/journal.ppat.1009448 // *PLoS pathogens*. – 2021. – Vol. 17, № 4. – P. e1009448.
60. Fatal COVID-19 in a Child with Persistence of SARS-CoV-2 Despite Extensive Multidisciplinary Treatment: A Case Report / S. Apostolidou, T. Harbauer, P. Lasch [et al.]. – DOI 10.3390/children8070564 // *Children*. – 2021. – Vol. 8, № 7. – P. 564.
61. Fischer, F. A. Posttranslational and Therapeutic Control of Gasdermin-Mediated Pyroptosis and Inflammation / F. A. Fischer, K. W. Chen, J. S. Bezradica. – DOI 10.3389/fimmu.2021.661162 // *Frontiers in immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 661162.
62. HLA-C*17 in COVID-19 patients: Hints for associations with severe clinical outcome and cardiovascular risk / I. Bonaccorsi, P. Carrega, E. Venanzi Rullo [et al.]. – DOI 10.1016/j.imlet.2021.04.007 // *Immunology Letters*. – 2021. – Vol. 234. – P. 44–46.
63. How is the iceberg of COVID-19? Results from a rapid literature review / G. Moradi, F. Gholami, M. A. Rasouli [et al.]. – DOI 10.47176/mjiri.35.77 // *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*. – 2021. – Vol. 35. – P. 77.
64. Imbalance of Regulatory and Cytotoxic SARS-CoV-2-Reactive CD4+ T Cells in COVID-19 / B. J. Meckiff, C. Ramírez-Suástegui, V. Fajardo [et al.]. – DOI 10.1016/j.cell.2020.10.001 // *Cell*. – 2020. – Vol. 183, № 5. – P. 1340–1353.e16.
65. Impaired Cytotoxic CD8+ T Cell Response in Elderly COVID-19 Patients / J. Westmeier, K. Paniskaki, Z. Karaköse. – DOI 10.1128/mBio.02243-20 // *mBio*. – 2020. – Vol. 11, № 5. – P. e02243-20.
66. Implications of SARS-CoV-2 infection for neurogastroenterology / G. Marasco, M. V. Lenti, C. Cremon [et al.]. – DOI 10.1111/nmo.14104 // *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. – 2021. – Vol. 33, № 3. – P. 14104.
67. Internet addiction and sleep problems among russian adolescents: a field school-based study / Tereshchenko S., Kasparov E., Smolnikova M., et al. // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – T. 18, № 19. – C. 397.

68. Katzka, D. A. Eosinophilic Esophagitis / D. A. Katzka. – DOI 10.7326/AITC202005050 // *Annals of internal medicine*. – 2020. – Vol. 172, № 9. – P. ITC65–ITC80.
69. Kaur, T. Automated Diagnosis of COVID-19 Using Deep Features and Parameter Free BAT Optimization / T. Kaur, T. K. Gandhi, B. K. Panigrahi. – DOI 10.1109/JTEHM.2021.3077142 // *IEEE journal of translational engineering in health and medicine*. – 2021. – Vol. 9. – P. 1800209.
70. Masselli, E. NK cells on the ViP stage of COVID-19 / E. Masselli, M. Vitale // *EBioMedicine*. – 2021. – Vol. 69. – P. 103458.
71. MIR-204-5P AND MIR-3065-5P EXERT ANTITUMOR EFFECTS ON MELANOMA CELLS / Palkina N., Komina A., Aksenenko M., Moshev A., Savchenko A., Ruksha T. // *Oncology Letters*. 2018. T. 15. № 6. C. 8269-8280.
72. Negative Clinical Evolution in COVID-19 Patients Is Frequently Accompanied With an Increased Proportion of Undifferentiated Th Cells and a Strong Underrepresentation of the Th1 Subset / J. F. Gutiérrez-Bautista, A. Rodriguez-Nicolas, A. Rosales-Castillo [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2020.596553 // *Frontiers in immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 596553.
73. Németh, T. Neutrophils as emerging therapeutic targets / T. Németh, M. Sperandio, A. Mócsai. – DOI 10.1038/s41573-019-0054-z // *Nature reviews. Drug discovery*. – 2020. – Vol. 19, № 4. – P. 253–275.
74. Neurobiological risk factors for the development of internet addiction in adolescents / Tereshchenko S., Kasparov E. // *Behavioral Sciences*. – 2019. – T. 9, № 6. – C. 62-71.
75. Nitesh, J. What we learned in the past year in managing our COVID-19 patients in intensive care units? / J. Nitesh, R. Kashyap, S. R. Surani. – DOI 10.5492/wjccm.v10.i4.81 // *World journal of critical care medicine*. – 2021. – Vol. 10, № 4. – P. 81–101.
76. Nonclassical Monocytes in Health and Disease / P. B. Narasimhan, P. Marcovecchio, A. A. J. Hamers [et al.]. – DOI 10.1146/annurev-immunol-042617-053119 // *Annual review of immunology*. – 2019. – Vol. 37. – P. 439–456.
77. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome / D. Weiskopf, K. S. Schmitz, M. P. Raadsen [et al.]. – DOI 10.1126/sciimmunol.abd2071 // *Science immunology*. – 2020. – Vol. 5, № 48. – P. eabd2071.
78. Phenotypical and functional alteration of unconventional T cells in severe COVID-19 patients / Y. Jouan, A. Guillon, L. Gonzalez [et al.]. – DOI

10.1084/jem.20200872 // The Journal of experimental medicine. – 2020. – Vol. 217, № 12. – P. e20200872.

79. Polat, C. Insights into the virologic and immunologic features of SARS-CoV-2 / C. Polat, K. Ergunay. – DOI 10.12998/wjcc.v9.i19.5007 // World journal of clinical cases. – 2021. – Vol. 9, № 19. – P. 5007–5018.

80. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review / J.-M. Anaya, M. Rojas, M. L. Salinas [et al.]. – DOI 10.1016/j.autrev.2021.102947 // Autoimmunity reviews. – 2021. – Vol. 20, № 11. – P. 102947.

81. Predicting clinical outcomes among hospitalized COVID-19 patients using both local and published models / W. Galanter, J. M. Rodríguez-Fernández, K. Chow [et al.]. – DOI 10.1186/s12911-021-01576-w // BMC medical informatics and decision making. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 224.

82. Raveendran, A. V. Long COVID: An overview / A. V. Raveendran, R. Jayadevan, S. Sashidharan. – DOI 10.1016/j.dsx.2021.04.007 // Diabetes & metabolic syndrome. – 2021. – Vol. 15, № 3. – P. 869–875.

83. Recombinant Human Interleukin-2 Corrects NK Cell Phenotype and Functional Activity in Patients with Post-COVID Syndrome/ Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Isakov D.V., Sadovsky I.S., Belenyuk V.D., Borisov A.G.// Pharmaceuticals. 2023. T. 16. № 4. C. 537.

84. Ruenjaiman, V. Innate immunity in COVID-19: Drivers of pathogenesis and potential therapeutic targets / V. Ruenjaiman, N. Hirankarn, T. Palaga. – DOI 10.12932/AP-130121-1037 // Asian Pacific journal of allergy and immunology. – 2021. – Vol. 39, № 2. – P. 69–77.

85. Saffron for "toning down" COVID-19-related cytokine storm: Hype or hope? A mini-review of current evidence / A. A. Mentis, M. Dalamaga, C. Lu [et al.]. – DOI 10.1016/j.metop.2021.100111 // Metabolism open. – 2021. – Vol. 11. – P. 100111.

86. Salleh, M. Z. Structural Evaluation of the Spike Glycoprotein Variants on SARS-CoV-2 Transmission and Immune Evasion / M. Z. Salleh, J. P. Derrick, Z. Z. Deris. – DOI 10.3390/ijms22147425 // International journal of molecular sciences. – 2021. – Vol. 22, № 14. – P. 7425.

87. SARS-CoV-2 Accessory Proteins in Viral Pathogenesis: Knowns and Unknowns / N. Redondo, S. Zaldívar-López, J. J. Garrido [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2021.708264 // Frontiers in immunology. – 2021. – Vol. 12. – P. 708264.

88. SARS-CoV-2: from its discovery to genome structure, transcription, and replication / A. C. Brant, W. Tian, V. Majerciak [et al.]. – DOI 10.1186/s13578-021-00643-z // Cell & bioscience. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 1–17.

89. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19 / J. Braun, L. Loyal, M. Frentsch [et al.]. – DOI 10.1038/s41586-020-2598-9 // *Nature*. – 2020. – Vol. 587, № 7833. – P. 270–274.
90. Savchenko A.A., Borisov A.G., Modestov A.A., et al. Monocytes subpopulations and chemiluminescent activity in patients with renal cell carcinoma // *Medical Immunology (Russia)*. – 2015. – T. 17, № 2. – C. 141-150.
91. Sepehrinezhad, A. SARS-CoV-2 may trigger inflammasome and pyroptosis in the central nervous system: a mechanistic view of neurotropism / A. Sepehrinezhad, A. Gorji, S. Sahab Negah. – DOI 10.1007/s10787-021-00845-4 // *Inflammopharmacology*. – 2021. – Vol. 29, № 4. – P. 1049–1059.
92. T-Cell Activation: Post-Infection Diagnostic Tool for COVID-19 / P. Simara, L. Tesarova, I. Tapuchova [et al.] // *Folia biologica*. – 2021. – Vol. 67, № 1. – P. 16–27.
93. Temporal trends of COVID-19 related in-hospital mortality and demographics in Switzerland - a retrospective single centre cohort study / M. Diebold, A. E. Martinez, K. M. Adam [et al.]. – DOI 10.4414/smw.2021.20572 // *Swiss medical weekly*. – 2021. – Vol. 151. – P. w20572.
94. The Role and Mechanism of Pyroptosis and Potential Therapeutic Targets in Sepsis: A Review / X. Zheng, W. Chen, F. Gong [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2021.711939 // *Frontiers in immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 711939.
95. TREC/KREC levels and T and B lymphocyte subpopulations in COVID-19 patients at different stages of the disease/ Savchenko A.A., Beleniuk V., Borisov A., Tikhonova E., Kudryavtsev I., Kudlay D., Korsunsky I. // *Viruses*. 2022. T. 14. № 3. C. 646.
96. 'Toxic erythema' and eosinophilia associated with tocilizumab therapy in a COVID-19 patient / A. Sernicola, G. Carnicelli, M. Di Fraia [et al.]. – DOI 10.1111/jdv.16620 // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2020. – Vol. 34, № 8. – P. e368–e370.

Приложение 1

Основные популяции клеток иммунной системы

Показатель	Клиническая трактовка
Нейтрофилы (CD45 ^{dim} CD16 ^{bright})	Самая распространённая и лабильная в кровотоке клетка, осуществляющая фагоцитоз и нейтрализацию патогенов, а также его элиминацию за счёт механизмов кислород-зависимого и кислород-независимого уничтожения. Появление в циркуляции незрелых форм клеток («левый сдвиг в формуле крови») является универсальным маркером воспаления
Эозинофилы (CD45 ^{bright} CD16 ^{low} CD66b ^{dim} CD294 ^{pos})	Осуществляют нейтрализацию крупных патогенов типа гельминтов, которые физически не могут быть фагоцитированы. Понижение количества наблюдается в начальной фазе воспалительного процесса, при тяжёлых гнойных инфекциях; шоке, стрессе; интоксикациях. Повышение при аллергической сенсибилизации, в период выздоровления инфекционных заболеваний, при злокачественных новообразованиях, воспалительных процессах соединительной ткани; инфаркте миокарда
Базофилы (CD45 ^{dim} CD16 ^{neg} CD14 ^{neg} CD123 ^{bright})	Базофилы и тучные клетки основное депо гистамина и серотонина. Повышение количества наблюдается при гиперчувствительности к пищевым продуктам или лекарственным средствам, реакция на введение чужеродного белка, при болезнях крови, микседеме
Моноциты (CD45 ⁺ CD13 ⁺ CD14 ⁺ CD33 ⁺)	Предшественники тканевых макрофагов и дендритных клеток. Понижение их количества определяется при болезнях крови, пиогенных инфекциях, шоке, приёме глюкокортикоидов. Повышение – при инфекциях, гранулематозах, системных коллагенозах, болезнях крови
Т-лимфоциты (CD3 ⁺)	Обеспечивают клеточный иммунный ответ и регуляцию иммунитета в целом. Выделяют αβТ- и γδТ-лимфоциты. Первые делятся на Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺), Т-цитотоксические (CD3 ⁺ CD8 ⁺) и NKT-клетки (CD3 ⁺ CD16/56 ⁺). Отдельно выделяют фракцию незрелых Т-лимфоцитов (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺)
Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺)	Многочисленный пул клеток, регулирующий иммунный ответ. Т-хелперы 1-го типа (Th1-клетки) стимулируют развитие клеточного иммунного ответа, Th2-клетки способствуют развитию гуморального иммунного ответа, Th17-лимфоциты привлекают и активизируют нейтрофилы и в тоже время часто приводят к развитию аутоиммунных процессов. Общая популяция Т-хелперов повышается при аутоиммунных заболеваниях, понижается при тяжёлых бактериальных инфекциях, опухолях
Регуляторные Т-клетки (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻ foxp3 ⁺)	Регуляторные Т-клетки функционально предотвращают реакции других Т-клеток на аутоантигены, а также ограничивают любые формы иммунного ответа. При снижении их количества возможно развитие аутоагрессии, при повышении – иммунодефицитные состояния

Показатель	Клиническая трактовка
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD8 ⁺)	Т-лимфоциты способны вызывать гибель перерождённых опухолевых клеток, уничтожать клетки, инфицированные вирусами (или другими внутриклеточными патогенами), а также другие повреждённые или дисфункциональные клетки. Повышение их количества свидетельствует об активации клеточно-эффекторного звена, понижение – о развитии иммунодефицитных состояний
NKT-клетки (CD3+CD16/56+)	Это неоднородная группа Т-клеток, имеющих свойства Т- и NK-клеток. Они синтезируют большое количество цитокинов (интерферон-γ, ИЛ-4, Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИЛ-2, ИЛ-13, ИЛ-17, ИЛ-21 и ФНО-α). Помимо этого они распознают и устраняют опухолевые клетки и клетки, инфицированные вирусами. Кроме того, они выполняют регуляторную функцию, ограничивая интенсивность иммунного ответа, аутоагрессию и аллергию. Их увеличение обычно связано с компенсаторной реакцией при онкологических, аутоиммунных и вирусных заболеваниях
γδТ-лимфоциты	Эти клетки рассматриваются как компонент адаптивного и врождённого иммунитета. Преобладающее место локализации γδТ-клеток – барьерные ткани: слизистая оболочка кишечника и респираторного тракта, эпидермис. При патологических процессах в этих органах обычно происходит увеличение количества γδТ-клеток в периферической крови
В-лимфоциты (CD19 ⁺)	В-лимфоциты играют основную роль в обеспечении гуморального иммунитета. Различают несколько разновидностей В-клеток. В-лимфоциты в основном локализованы в лимфоузлах, селезёнке, Пейеровых бляшках и других периферических органах иммунной системы. Причины повышения содержания В-лимфоцитов связаны с инфекциями, аутоиммунными и аллергическими заболеваниями, лимфолейкозами, миеломной болезнью. Снижение содержания – с иммунодефицитами и опухолями
CD5 ⁺ В-лимфоциты (CD19 ⁺ CD5 ⁺)	Эта весьма гетерогенная группа В-клеток (В1-клетки, В-клетки маргинальной зоны, частично – ещё и регуляторные В-лимфоциты), предназначенных, в первую очередь, для быстрой нейтрализации микроорганизмов, проникающих через барьерные структуры. Локализованы преимущественно в брюшной, плевральной и других серозных полостях, миндалинах, сальнике (депо CD5 ⁺ -клеток), они играют важную роль в развитии некоторых аутоиммунных патологий и лимфопролиферативных процессов
В2-лимфоциты (CD19 ⁺ CD5 ⁻)	Основная популяция В-лимфоцитов («фолликулярные» В-лимфоциты), клетки которой в ходе антиген-зависимой стадии дифференцировки формируют клетки памяти и плазматические клетки, продуцирующие антитела. Изменение их количества соответствует изменениям общего уровня В-лимфоцитов

Показатель	Клиническая трактовка
В-клетки памяти (CD19 ⁺ CD27 ⁺ CD5 ⁻)	В-клетки-памяти формируют гуморальную иммунную память. Повышаются при аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, СКВ), понижаются при первичных иммунодефицитах, бактериальных инфекциях
НК-клетки (CD3 ⁻ CD19 ⁻ CD16 ^{+/-} CD56 ⁺)	Лизируют опухолевые и инфицированные вирусами клетки, регулируют врождённый и адаптивный иммунный ответ за счёт синтеза большого количества цитокинов. Кроме того, запускают воспаление при распознавании на клетках эндогенных сигналов опасности (белки теплового шока). Низкое количество НК-лимфоцитов сопряжено с развитием опухолей и их метастазов, тяжёлых вирусных инфекций, аутоиммунных заболеваний. Выделяют цитотоксические (CD16 ⁺ CD56 ⁻) и цитокин-продуцирующие (CD16 ⁻ CD56 ⁺) НК-клетки
Дендритные клетки (CD3 ⁻ CD19 ⁻ CD16/56 ⁻ CD45 ⁺)	Циркулирующие в периферической крови дендритные клетки (DC) являются весьма гетерогенной популяций лейкоцитов, которые традиционно подразделяют на миелоидные или «классические» CD123 ⁻ CD11c ⁺ (cDC, от англ. «conventional dendritic cell») и CD123 ⁺ CD11c ⁻ плазмацитоидные (pDC. От англ. «plasmacytoid dendritic cell») дендритные клетки. Основная функция дендритных клеток разных популяций – презентация антигена Т-клеткам. Располагаются в основном в барьерных органах. В периферической крови выявляются в повышенном количестве при миграции к участкам внедрения микробов, при опухолевом росте или повреждении ткани

Маркеры, используемые для оценки функционального состояния
клеток иммунной системы

Маркер	Характеристика
HLA-DR	Экспрессируется различными клетками периферической крови. Определяется на всех В-лимфоцитах и моноцитах, на активных Т-лимфоцитах (маркер поздней активации). При наличии HLA-DR на моноцитах менее 50 % является неблагоприятным патогномическим признаком развития тяжёлой бактериальной инфекции (сепсис, перитонит)
CD11b	Экспрессируется на большинстве лейкоцитов. Относится к наиболее важным для миграции клеток интегринам, которые определяют активность фагоцитоза, клеточной цитотоксичности, хемотаксиса и клеточной активации Т-эффекторов, NK-клеток, макрофагов и гранулоцитов
CD14	Находится на всех моноцитах периферической крови. Сочетание его с CD16 маркером указывает на число «провоспалительных» и «переходных» моноцитов, который является критерием тяжести для некоторых инфекционно-воспалительных заболеваний
CD23	Экспрессируется на активированных В-клетках, макрофагах, клетках тимического эпителия, эозинофилах, тромбоцитах. Показатель активности В-клеток
CD25	α -Цепь рецептора IL-2. Экспрессируется на различных типах клеток периферической крови: регуляторных Т-клетках, $CD4^+$, $CD8^+$, NK, NKT-клетках, В-лимфоцитах, моноцитах. Маркер ранней активации Т-лимфоцитов. Повышение их количества, также как и общей популяции CD25-позитивных лимфоцитов, может говорить о воспалительном процессе любой природы (инфекционный, аутоиммунный)
CD27	Дополнительный маркер В2-лимфоцитов. Указывает на переход В-лимфоцитов из «наивных» клеток в клетки памяти, а также является маркером не эффекторных Т-лимфоцитов
CD28	Экспрессируется на большинстве активированных Т-лимфоцитах, NK-клетках и плазматических клетках. Необходим как костимулирующий фактор для индукции иммунного ответа (пролиферации и активации клеток)
CD38	Циклическая АДФ-рибозил гидролаза находится на поверхности лимфоцитов, обеспечивает адгезию, передачу сигнала. CD38 является также маркером активации клеток (метаболический маркер). Повышается на некоторых типах циркулирующих клеток крови при ВИЧ-инфекции, лейкомии, миеломе, солидных опухолях, сахарном диабете II типа
CD57	Экспрессируется на субпопуляции 15-20 % мононуклеарных клеток периферической крови, у 60 % NK-клеток и Т-клеток, характеризуя зрелость клеток. Повышение показателей определяется у онкологических больных, больных после трансплантации, у пациентов с ВИЧ
CD62L	Представитель семейства молекул клеточной адгезии (L-селектин), находящийся на клеточной поверхности лейкоцитов (Т- и NK-клеток, моноцитов, гранулоцитов), обеспечивает транслокацию лейкоцитов из крови в лимфоидную ткань, где они взаимодействуют с антигеном

Приложение 3

Популяции лейкоцитов, определяемые методом Hematoflow

Показатель	Популяция лейкоцитов	Нормы
Limf.B	В-лимфоциты	10,2–13,7
Limf.T CD16-	CD16- Т-лимфоциты	72,0–76,6
Limf.T&NK.CD16+	CD16 + Т-лимфоциты	10,5–16,4
Limf. T&NK.	Т- и NK-лимфоциты	33,4–44,5
Limf.Total	Все лимфоциты	33,4–44,5
Mono.CD16-	Классические моноциты	91,1–95,5
Mono.CD16+	Не классические моноциты	4,5–9,0
Mono.Total	Все моноциты	7,6–9,9
Imm Gran	Незрелые гранулоциты	0,1–0,3
Eosino.Total	Все эозинофилы	1,8–4,0
Neutro.Mature	Зрелые нейтрофилы	42,4–51,9
Neutro.Total	Все нейтрофилы	43,5–54,1
Blast B	Бластные В-клетки	0
Blast T	Бластные Т-клетки	0
Blast M	Бластные моноциты	0
Blast N	Бластные нейтрофилы	0
Blast.Total	Все бластные клетки	0
Baso.Total	Все базофилы	0,23–0,74

Группы и состав биотических средств

Группы биотических средств	Характеристика препарата	Название препаратов
Монокомпонентные	Содержат один штамм бактерий лактосодержащие бифидосодержащие колисодержащие	Ацилакт Лактобактерин Бифидобактерин Бифидобактериум лонгум 35624 (Альфалорекс) Колибактерин Мутафлор
Поликомпонентные (симбиотики)	Состоят из нескольких штаммов бак- терий одного или разных видов, усиливающих действие друг друга	Линекс Бификол
Комбинированные (синбиотики)	Комбинация пробиотиков и пребио- тиков (добавки, которые способствуют выживанию и усиливают действие пробиотиков)	Полибактерин Бифиформ Бифидумбактерин- форте
Рекомбинантные (генно-инженерные)	Созданы на основе генно- инженерных штаммов микроорганизмов	Субалин Аципол и др.
Инактивированные или синтетические компо- ненты микроорганизмов (постбиотики)	Компоненты микробного происхождения, которые влияющие на иммунитет и метаболизм человека	Ферментированные и пастеризованные- продукты Ликопид
Самозлиминирующие антагонисты (спорообразующие)	Содержат не свойственные биотипу человека самозлиминирующие микроорганизмы рода <i>Bacillus</i> (<i>B. Subtillis</i> , <i>B.licheniformis</i>)	Бактисубтил Биоспорин Флонивин В Энтероли др.
Сорбированные	Иммобилизованные на сорбенте живые бактерии	Пробифор Бифидумбактерин- форте Флорин-форте
Метаболические (пребиотики)	Продукты жизнедеятельности пробиотических штаммов	Хилак-форте
Мультипробиотики	Состоят из 7 и более симбиотических штаммов бактерий	Симбитер-2 Пробиз-фемина Бак-сет

Учебное издание

**Тихонова Елена Петровна
Савченко Андрей Анатольевич
Елистратова Татьяна Анатольевна
Каспаров Эдуард Вильямович
Кудлай Дмитрий Анатольевич
Кузьмина Татьяна Юрьевна
Каспарова Ирина Эдуардовна
Кудрявцев Игорь Владимирович
Калинина Юлия Сергеевна
Борисов Александр Геннадьевич**

ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЁСШИХ COVID-19

Учебное пособие

Оператор электронной вёрстки – Т. Н. Мойченко

ISBN 978-5-6050478-0-3



Подписано в печать 11.08.2023 г.

Бумага мел. 130 г/м². Усл. п. л. 7.

Тираж 3000 экз. Заказ № 1572.

Отпечатано в ООО «Версона».

660079, Красноярск, ул. А. Матросова, 30к.

Тел. 296-43-70, e-mail: tel2964370@yandex.ru

ISBN 978-5-6050478-0-3



9 785605 047803 >