

## Влияние SARS-CoV-2 на мультиорганное поражение и реабилитационная тактика в постковидном периоде

© О.Ш. ОЙНОТКИНОВА<sup>1, 3, 4</sup>, С.Т. МАЦКЕПЛИШВИЛИ<sup>2</sup>, В.Н. ЛАРИНА<sup>3</sup>, Н.Н. КАМЫНИНА<sup>1</sup>,  
Е.А. КАРАВАШКИНА<sup>6</sup>, М.А. БРАЛЮК<sup>5</sup>, А.А. РЫЖИХ<sup>3</sup>, Т.А. ПОНОМАРЕВА<sup>6</sup>, Л.И. БИКБАЕВА<sup>3</sup>,  
А.С. ДЕМЕНТЬЕВА<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

<sup>2</sup>Университетская клиника «Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

<sup>5</sup>ГБУ «Поликлиника №8», Сочи, Россия;

<sup>6</sup>ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

### Резюме

Представлены данные литературы, отражающей влияние новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) на органном уровне с вовлечением системы гемостаза, нейтрофильных ловушек, сердечно-сосудистой, нервной системы, желудочно-кишечного тракта. Показано, что требуется дальнейшее детальное изучение процессов, возникающих в организме на фоне SARS-CoV-2, с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента и мультисистемного вирусного поражения в постковидном периоде. Представлен протокол ведения больных с применением митохондриальной, антиоксидантной терапии фосфокреатин, мельдонием, пробиотиком закофальком и интервальной гипоксии-гипероксигенацией в постковидном периоде.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, сердечно-сосудистая система, нервная система, гастроинтестинальный, печень, поджелудочная железа, свертываемость крови, постковидный период, нейтрофильные ловушки, реабилитация, митохондриальная терапия, фосфокреатин, мельдоний, закофальк, пробиотик, интервальная гипоксии-гипероксигенация.

### Информация об авторах:

Ойноткинова О.Ш. — <https://orcid.org/0000-0002-9856-8643>

Мацкеплишвили С.Т. — <https://orcid.org/0000-0002-5670-167X>

Ларина В.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

Камынина Н.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-0925-5822>

Каравашкина Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7090-5003>

Бралюк М.А. — <https://orcid.org/0000-0003-2953-4260>

Рыжих А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0673-5775>

Пономарева Т.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4850-3945>

Бикбаева Л.И. — <https://orcid.org/0000-0001-6054-5924>

Дементьева А.С. — <https://orcid.org/0000-0003-2512-3560>

**Автор, ответственный за переписку:** Ойноткинова О.Ш. — e-mail: [olga-oynotkina@yandex.ru](mailto:olga-oynotkina@yandex.ru)

### Как цитировать:

Ойноткинова О.Ш., Мацкеплишвили С.Т., Ларина В.Н., Камынина Н.Н., Каравашкина Е.А., Бралюк М.А., Рыжих А.А., Пономарева Т.А., Бикбаева Л.И., Дементьева А.С. Влияние SARS-CoV-2 на мультиорганное поражение и реабилитационная тактика в постковидном периоде. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2022;15(2):202–214. <https://doi.org/10.17116/kardio202215021202>

## The effect of SARS-CoV-2 on multi-organ damage and rehabilitation tactics in the post-COVID period

© O.SH. OYNOTKINOVA<sup>1, 3, 4</sup>, S.T. MATSKEPLISHVILI<sup>2</sup>, V.N. LARINA<sup>3</sup>, N.N. KAMYNINA<sup>1</sup>, E.A. KARAVASHKINA<sup>6</sup>,  
M.A. BRALYUK<sup>5</sup>, A.A. RYZHIKH<sup>3</sup>, T.A. PONOMAREVA<sup>6</sup>, L.I. BIKBAEVA<sup>3</sup>, A.S. DEMENTIEVA<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>University's Hospital "Medical Research and Educational Center of the Lomonosov Moscow State University", Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Polyclinic No. 8, Sochi, Russia;

<sup>6</sup>Polyclinic No. 1 of the Presidential Administration, Moscow, Russia

### Abstract

Literature data on the impact of the new coronavirus infection SARS-CoV-2 on hemostatic system, neutrophil traps, cardiovascular, nervous system and gastrointestinal tract are analyzed. It was shown that further study of the processes following SARS-CoV-2 in-

fection is required taking into account individual characteristics of each patient and multiple organ lesion in post-COVID period. Management of patients with mitochondrial, antioxidant therapy with phosphocreatine, meldonium, probiotic zakofalk and interval hypoxic-hyperoxytherapy in post-COVID period is presented.

**Keywords:** new coronavirus infection, cardiovascular system, nervous system, gastrointestinal, liver, pancreas, blood clotting, post-COVID period, neutrophil traps, rehabilitation, mitochondrial therapy, phosphocreatine, meldonium, zacofalk, probiotic, interval hypoxic-hyperoxytherapy.

#### Information about the authors:

Oynotkinova O.Sh. — <https://orcid.org/0000-0002-9856-8643>

Matskeplishvili S.T. — <https://orcid.org/0000-0002-5670-167X>

Larina V.N. — <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

Kamynina N.N. — <https://orcid.org/0000-0002-0925-5822>

Karavashkina E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7090-5003>

Bralyuk M.A. — <https://orcid.org/0000-0003-2953-4260>

Ryzhikh A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0673-5775>

Ponomareva T.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4850-3945>

Bikbaeva L.I. — <https://orcid.org/0000-0001-6054-5924>

Dementieva A.S. — <https://orcid.org/0000-0003-2512-3560>

**Corresponding author:** Oynotkinova O.Sh. — e-mail: [olga-oynotkinova@yandex.ru](mailto:olga-oynotkinova@yandex.ru)

#### To cite this article:

Oynotkinova OSh, Matskeplishvili ST, Larina VN, Kamynina NN, Karavashkina EA, Bralyuk MA, Ryzhikh AA, Ponomareva TA, Bikbaeva LI, Dementieva AS. The effect of SARS-CoV-2 on multi-organ damage and rehabilitation tactics in the post-COVID period. *Russ. Jour. of Card. and Cardiovasc. Surg. = Kard. i serd.-sosud. khir.* 2022;15(2):202–214. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kardio202215021202>

## Введение

SARS-CoV-2 остается мировой пандемией и актуальной проблемой в клинике внутренних болезней, так как продолжает прогрессировать из-за высокой контагиозности и постоянных мутаций. Появляются все более агрессивные штаммы, которые приводят к тяжелому течению с полиорганным поражением и ранней инвалидизацией [1]. В настоящее время очевиден мультисистемный характер поражения, однако отдаленные последствия воздействия нового вируса COVID-19 на органы и ткани остаются до конца неизученными. До сих пор объективная информация о заболеваемости, клинических особенностях, последствиях перенесенной инфекции представлена немногочисленными исследованиями. Нет единого мнения о патофизиологических механизмах отдаленных постковидных органных нарушений и таргетной медикаментозной терапии.

Среди лиц с подтвержденными случаями заражения вирусом SARS-CoV-2 около 40% имеют бессимптомное вирусноносительство, у 25% лиц отмечено легкое, неосложненное течение инфекции, у трети пациентов инфекция протекает с осложнениями. Летальность в стационарных условиях по-прежнему достигает более 10%, увеличиваясь с возрастом и количеством сопутствующих заболеваний [2]. Несмотря на тропизм вируса SARS-CoV-2 к легочной ткани, отдаленные результаты наблюдения за пациентами в постковидном периоде показывают метаболические поражения сердечно-сосудистой системы (ССС), головного мозга с нейрокогнитивными нарушениями и психоэмоциональными расстройствами, желудочно-кишечного тракта с гастроинтестинальными проявлениями, печени, поджелудочной железы [3–5]. Высокая частота тяжелых форм заболевания (около 10–20% случаев) вследствие системной воспалительной реакции, гемореологического и сосудистого компонентов с транскapиллярными микроциркуляторными нарушениями увеличивает вероятность прогрессирования хронических коморбидных

заболеваний [6, 7]. Более чем в 60% случаев наблюдается развитие так называемого постковидного синдрома с теми или иными нарушениями со стороны как сердечно-сосудистой, так и нервно-мышечной, цереброваскулярной, эндокринной, желудочно-кишечной, почечной систем. В этой связи синдромно-патогенетический подход актуализирует разработку принципов персонализированной организации медицинской реабилитации лиц, перенесших COVID-19, в постковидном периоде. Основными требованиями к проведению медицинской реабилитации в постковидном периоде являются адекватность и своевременность, а основными принципами — раннее начало, этапность, непрерывность и последовательность, комплексность, персонализация, активное участие самого пациента.

#### Мультисистемность новой коронавирусной инфекции

Постковидный синдром — это сложный мультисистемный постковидный симптомокомплекс, включающий вовлечение эндотелия сосудов, развитие коагулопатий с микротромбообразованием, ангиопатий и поражение органов и тканей. Клинические проявления и изучение аутопсийного материала позволили выделить клинико-морфологические маски в постковидном периоде: респираторную, сердечно-сосудистую, мозговую, печеночную, интерстициальную, почечную, диабетическую.

Таргетные этиопатогенетические механизмы не вполне ясны, но тем не менее очевидно вовлечение системы гемостаза, системной микроангиопатии на фоне иммуновоспалительных процессов, которые имеют пролонгированное вялотекущее, латентное течение в постковидном периоде. Важным звеном в патогенезе COVID-19 является иммунная дисрегуляция, в основе которой лежит синдром активации макрофагов (macrophage activation syndrome — MAS) [8]. При генерализации инфекционного процесса наблюдается высокая продукция провоспалительных цитокинов

и хемокинов с развитием цитокинового шторма, что сопровождается высоким уровнем в сыворотке крови интерлейкинов (interleukin — IL) 6, 8, 18, 13 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha — TNF $\alpha$ ). Не исключено, что гиперергическая иммунная реакция лежит в основе развития постковидной полиорганной недостаточности [9, 10].

Примерно у 50% больных с COVID-19 выявляется более одной коморбидности, а при тяжелом течении число таких больных увеличивается до 72% [3, 4]. Анализ базы данных 5700 больных с COVID-19 (средний возраст 63 года), госпитализированных в 12 госпиталей Нью-Йорка показал, что 88% больных имели одну коморбидность и более, артериальная гипертония (АГ) встречалась у 56,6% больных, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — у 11,1%, ожирение — у 41,7%, сахарный диабет (СД) — у 33,8% [12, 13]. Согласно данным международного регистра АКТИВ SARS-CoV-2 (Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2), включившего 919 госпитализированных больных, сопутствующая АГ имела у 59,4%, ожирение — у 42,2%, ИБС — у 21,5%, СД — у 18,3%, хроническая болезнь почек (ХБП) — у 7%, хроническая обструктивная болезнь легких — у 6,1% больных [6]. Проспективное когортное наблюдение (ISARIC WHO CCP-UK) на выборке, состоящей из 20 133 больных, показало, что каждый третий мужчина пожилого возраста имел ИБС, каждый пятый — СД, каждый шестой — ХБП, 41% пациентов были выписаны после выздоровления, 26% умерли, 17% потребовалась реанимационная помощь. У 143 пациентов, перенесших COVID-19, результаты комплексного обследования оценивались в среднем через 60,3 дня после появления первого симптома COVID-19. На момент оценки у 18 (12,6%) пациентов не было каких-либо признаков или симптомов острого заболевания COVID-19, 32% имели 1 или 2 симптома, 55% — 3 симптома и более, ухудшение качества жизни наблюдалось у 44,1% пациентов, сохраняющаяся усталость — у 53,1%, одышка — у 43,4%, боли в суставах — у 27,3%, боли в груди — у 21,7% [13, 14]. Нередко наблюдаемые постковидные симптомокомплексы, так называемые дальнобойщики, в виде незначительных цереброваскулярных и когнитивных нарушений с астено-депрессивными расстройствами, вестибулопатии, нейропатии, аритмический синдром с превалированием тахикардии, симптом малого сердечного выброса, развитие воспалительно-токсического колита, нефропатии, тиреоидита должны настораживать клинициста и требуют коррекции.

### Роль системы гемостаза при инфекции COVID-19

Система гемостаза становится доминирующей мишенью при инфекции COVID-19. Наличие тромбоземболического синдрома как в остром, так и в постковидном периодах рассматривается с позиций присутствия фосфолипидного синдрома с касадом тех или иных нарушений. Развитие латентного диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), гипервязкости крови с транскапиллярными нарушениями, тромботической микроангиопатии (ТМА) и эндотелиита, внутрисосудистой коагулопатии, микроциркуляторного обструктивного тромбовоспалительного синдром (MicroCLOTS), вторичного гемофагocитарного лимфогистиоцитоза [15—17] — вот перечень дисфункциональных нарушений при COVID-19. Несомненно, состояние гиперкоагуляции и гипервязко-

сти на фоне иммуновоспалительного процесса обуславливает развитие эндотелиальной дисфункции под влиянием экспрессии рецепторов АПФ-2 на индукцию агрегации тромбоцитов и эритроцитов и повышения титров антител к фосфолипидам [18]. Транзиторные изменения со стороны титров фосфолипидов носят неспецифический характер и являются маркерами выраженной воспалительной реакции. Развитие тромбозов и тромбоземболий, наличие высокой концентрации уровня D-димера определяют тяжесть течения и отдаленные последствия у пациентов, перенесших COVID-19 [19—21], что позволяет рассматривать их предикторами неблагоприятного постковидного прогноза [22]. Клинические проявления также зависят от вовлеченности сосудистого бассейна, в котором происходят те или иные сосудистые события. Так, например, распространенность тромбоза глубоких вен (ТГВ) варьирует от 2,9 до 46,1% (в среднем 13%), тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА) — от 2,8 до 30% (в среднем 8%), венозный тромбоз наблюдается в пределах 9%. При COVID-19 диспропорция между ТГВ и тромбоземболией той или иной артерии может рассматриваться предиктором первичного тромбоза артерий [23—25]. У пациентов с постковидными органными тромботическими осложнениями, так же как и признаки микротромбоза на микроциркуляторном уровне, прижизненно диагностировать сложно. Несмотря на проводимую фармакопрофилактику непрямыми антикоагулянтами, имеющиеся статистические показатели относительно развившихся тромботических сосудистых осложнений превышают эти показатели, характерные для пациентов при отсутствии антикоагулянтной профилактики [26—29]. Такие пациенты требуют длительного диспансерного наблюдения, мониторинга показателей коагуляции и антитромбоцитарной терапии в постковидном периоде.

### Роль нейтрофильных экстраклеточных ловушек в патогенезе COVID-19

Одним из патогенетических механизмов рассматриваются нейтрофильные экстраклеточные ловушки (НКЛ) [30]. НКЛ — это форма реагирования предварительно активированных нейтрофилов на контактные взаимодействия с клетками, находящимися в состоянии апоптоза. Не исключено, что данный процесс служит дополнительным звеном, определяющим клиническую картину заболевания. При тяжелом клиническом течении инфекции у пациентов вирусиндуцированный апоптоз развивается только в части инфицированных клеток. Экспрессируя фосфатидилсерин на поверхности и индуцируя раскрытие нейтрофильных экстраклеточных ловушек, нейтрофилы захватывают апоптозирующие клетки и их остатки. Другая часть инфицированных клеток не входит в апоптоз из-за функциональной недостаточности митохондриальных антивирусных сенсоров. Участвуя в вирусной репликации и поддерживая распространение вируса по организму, нейтрофилы увеличивают число апоптозирующихся клеток и, соответственно, количество раскрывающихся нейтрофильных экстраклеточных ловушек. Нейтрофилы при формировании экстраклеточных ловушек секретируют воспалительные цитокины, ферменты, активные формы кислорода (АФК), такие пептиды с порообразующей активностью, как LL-37, TNF $\alpha$ , предназначенные для повреждения и уничтожения микроорганизмов. В отсутствие бактериальной инфекции повреждению

подвергаются собственные ткани и клетки крови. Эндотелиоциты капилляров малого круга становятся пористыми, что приводит к органному интерстициальному отеку с увеличением проницаемости мембран эритроцитов и тромбоцитов, это ведет к гемокоагуляции, потере гемоглобина [31]. Наличие дисфункционального эндотелиального компонента отчасти объясняет развитие тех или иных органических осложнений, возникающих через несколько месяцев после перенесенной инфекции COVID-19.

#### Влияние COVID-19 на сердечно-сосудистую систему

В настоящее время очевидно, что инфекция SARS-CoV-2 может дестабилизировать состояние CCC, увеличивая риск развития острого повреждения миокарда, неатерогенного инфаркта миокарда, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, выпотного перикардита, нарушений ритма и проводимости [32, 33]. SARS-CoV-2-ассоциированное повреждение миокарда верифицировано присутствием вирусной РНК в 35% (7/20) образцов при аутопсийном исследовании, проведенном в клиниках Торонто [22]. В исследовании R.M. Inciardi и соавт. [33] с участием 99 пациентов, госпитализированных в больницу с пневмонией и стратифицированных в группу риска с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в анамнезе (53 человека) и без ССЗ (46 человек), показано, что 40% пациентов имели в анамнезе сердечную недостаточность, 36% — фибрилляцию предсердий и 30% — ИБС. Средний возраст составил  $67 \pm 12$  лет, при этом 80 (81%) пациентов были мужчины. Скорректированный многофакторный анализ подтвердил вирусное поражение CCC с развитием острой кардиальной дисфункции, нарушениями ритма и проводимости, коррелирующими с повышением высокочувствительного тропонина и летальностью ( $\beta=0,613$ ,  $p<0,001$ ). Ретроспективный анализ историй болезни 671 пациента из клиники г. Ухань (Китай) с повышенным уровнем тропонина I и 5257 пациентов с гипоксемической острой дыхательной недостаточностью в Нью-Йорке показал корреляционную связь с пожилым возрастом ( $p<0,001$ ), наличием АГ ( $p<0,001$ ), ИБС и ХСН ( $p<0,001$ ), высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ) ( $p<0,0001$ ) [36], тропонина I, МВ-фракции креатинфосфокиназы и натрийуретического пептида (NTproBNP) [37, 38]. При магнитно-резонансной томографии миокарда у 78% пациентов наблюдалось повышение показателей фиброза миокарда T1 (73%), отека T2 (60%), снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), повышение объема и массы миокарда ЛЖ, что коррелировало с повышением уровня тропонина и развитием воспалительных и диффузных дистрофических изменений в миокарде.

Развивающиеся клинические сердечно-сосудистые синдромы в отдаленном постковидном периоде рассматриваются с позиций дестабилизации системы АПФ-2, интегрального белка плазматической мембраны митохондриальных и эндотелиальных клеток [34]. SARS-CoV-2 связывается с поверхностной молекулой цинковой пептидазы АПФ-2 для проникновения в клетку хозяина. Вследствие развития инфильтрации миокарда мононуклеарными клетками, иммуновоспалительной и свободнорадикальной окислительной реакции на уровне сарколеммы и митохондрий развивается повреждение кардиомиоцитов. Митохондриальная и эндотелиальная дисфункция, сопровождаемая дестабилизацией атеросклеротической бляшки, макро- и микротромбозами и тромбозом-

болями, микроциркуляторной и трансапиллярной дисфункцией, способствует повреждению миокарда с развитием острого коронарного синдрома, фульминантного миокардита и, очевидно, неатерогенного инфаркта миокарда. Клеточным гисто-морфологическим субстратом, определяющим развитие постковидного сердечно-сосудистого синдрома, является диффузный отечно-воспалительный процесс с ишемическими дистрофическими нарушениями, некрозом кардиомиоцитов. Сохраняющийся токсически-гипоксический метаболический энергодефицит кардиомиоцитов, обусловленный митохондриальной и эндотелиальной дисфункцией, мембранопатией, микро- и макроангиопатией с микроциркуляторными сладжами и трансапиллярными нарушениями вследствие гиперреологического синдрома [39, 40], является субстратом развития электрической нестабильности и нарушения реполяризации миокарда, снижения сократительной способности, развития аритмического синдрома и сердечной недостаточности вплоть до развития классической картины острого неатерогенного инфаркта миокарда. В этой связи такие маркеры некроза миокарда, как тропониновый тест, инттерлейкины, натрийуретический пептид, являющиеся специфическими прогностическими факторами в остром периоде, должны контролироваться и мониторироваться у пациентов с отягощенным кардиоваскулярным анамнезом в постковидном периоде [32, 35]. Исходя из представленных целевых патогенетических нарушений, можно сделать вывод об очевидной целесообразности применения методов медикаментозной и немедикаментозной терапии, восстанавливающей энергетический и антиоксидантный дефицит, стабилизирующей клеточные мембраны [39, 40].

#### Влияние на центральную нервную систему

В острой фазе заболевания неврологические проявления сглаживаются превалированием дыхательной недостаточности. По данным исследований, проведенных Глобальным Консорциумом неврологических нарушений при COVID-19 (GCS-NeuroCOVID) и Регистром нейро-COVID Европейской академии неврологии (ENERGY), наиболее частыми неврологическими нарушениями, описанными самими пациентами, были головная боль (37%), anosmia или ageйзия (26%) [41, 54]. По наблюдениям неврологов, наиболее частые нарушения в неврологическом статусе — это энцефалопатия (49%), кома (17%), инсульт (6%), в то время как менингит или энцефалит выявлялись только у 0,5% пациентов [50—53]. Среди всей палитры неврологических нарушений в постковидном периоде выделено несколько основных неврологических синдромов, обусловленных системной митохондриопатией (mtDNA damage response) [55]. Астенический синдром (синдром хронической усталости) обусловлен митохондриальной дисфункцией и нарушением гормонального статуса, преимущественно за счет дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, прямого ишемического повреждения надпочечников и колебания уровня гормонов коры надпочечников [56]. Сосудистый синдром проявляется в виде головных болей и головокружений, в его основе лежат эндотелиальная дисфункция и венозная дисциркуляция. Поражая клетки эндотелия, SARS-CoV-2 оказывает прямое повреждающее действие на митохондрии, вызывая цитокиновый шторм, диффузное воспалительное поражение эндотелиальных клеток с миграцией лейкоцитов в микрососуды, что сопро-

вождается микро- и макроvasкулярными тромбозами как в венозном, так и в артериальном русле [60]. Гистоморфологическим субстратом является эндотелиит с сосудистыми нарушениями. Маркером митохондриальной и эндотелиальной дисфункции рассматривается повышение уровня асимметричного диметиларгинина [57, 61]. 3. Обострение хронических заболеваний нервно-мышечной и цереброваскулярной систем проявляется в виде ухудшения когнитивных и коммуникативных функций, рецидивирующего и более тяжелого протекания хронических цереброваскулярных, неврологических заболеваний [8]. Нейрональное повреждение сходно с демиелинизацией [58, 62] и обусловлено длительным влиянием экзогенных и эндогенных пирогенов. Непосредственное воздействие SARS-CoV-2 на активацию иммуновоспалительных медиаторов (цитокинов, глутамата, циклооксигеназы-2, простагландинов E<sub>2</sub>, оксида азота, активных форм кислорода) обуславливает увеличение уровня такого воспалительного маркера, как кальцитонин-ген-связанный пептид [59, 63]. Точный путь передачи SARS-CoV-2 пока неизвестен.

Транссинаптический путь SARS-CoV-2 проходит через ГЭБ посредством вирусной клеточной инвазии, миграции с лейкоцитами, моноцитами и макрофагами с инфицированием нейронов, поражая головной мозг. Мишенью проникновения SARS-CoV-19 в ЦНС являются эндотелиальные клетки ГЭБ, экспрессирующие рецепторы АПФ-2 и CD209L, и периферическая нервная система (ПНС) [41–43], поражается зрительный и обонятельный нервы, эндотелий сосудов, нарушается интраназальная инокуляция [44–47]. Выделяют три основные группы неврологических осложнений, ассоциированных с COVID-19: симптомы со стороны ЦНС и ПНС. Нарушения в сфере ЦНС неспецифические: энцефалопатия составляла 13–40% от всех неврологических проявлений в виде постинфекционных синдромов, включая острый демиелинизирующий энцефаломиелит, острую некритизирующую энцефалопатию, энцефалит Бикерстаффа, генерализованный миоклонус, острый поперечный миелит, лимбический энцефалит и др. Среди острых цереброваскулярных заболеваний отмечены ишемический инсульт, составляющий 1,3–4,7%, геморрагический инсульт, тромбоз вен головного мозга, обратимая энцефалопатия. У ряда пациентов с мигренью головная боль может быть первым признаком заболевания COVID-19 и иметь длительный, непрекращающийся характер в постковидном периоде [60, 64].

При повреждении ПНС отмечено повреждение скелетных мышц [46] вследствие нейровоспаления, активации провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, 2, 6, 8, 10, 17, 18, CXCL10, CCL2). Обнаруживаемые в спинномозговой жидкости антитела IgM к SARS-CoV-2 свидетельствуют о возможности COVID-19 протекать в виде острого энцефалита/энцефаломиелита, синдрома Гийена—Барре, Миллера—Фишера, лицевой диплегии, изолированной невропатии глазодвигательного нерва [41, 48]. По данным L. Мао и соавт., неврологические осложнения отмечаются у 45,5% пациентов с COVID-19, включая головную боль, нарушение сознания и парестезию [49]. Длительное внутриклеточное персистирование вируса SARS-CoV-2 аффилировано с латентным вялотекущим воспалительным процессом и высвобождением воспалительных медиаторов и свободных радикалов [12], формированием аутоантител к адренкортикотропному гормону, так как вирус экспрес-

сирует сходные с этим гормоном аминокислотные последовательности по механизму мимикрии [57]. Результатом этого становится формирование у части пациентов, перенесших COVID-19, постковидного гипокортицизма, преимущественно за счет нарушения функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [58].

В постковидном периоде сохраняющийся аутоиммунный компонент поддерживает нейровоспаление и нарушение потребления кислорода митохондриями, тем самым усиливая оксидативное окислительное повреждение, нарушая толерантность к глюкозе, снижая содержание и распределение металлов, включая медь, цинк, марганец, снижая активность митохондриальной антиоксидантной марганец-зависимой супероксиддисмутазы, защищающей от свободных радикалов [55, 59].

На фоне пандемии и в отдаленном периоде отмечается увеличение числа пациентов с постковидным психоэмоциональным синдромом и когнитивными нарушениями, снижением памяти, исполнительной функции, «гомеостаза настроения», что требует персонализированного ведения и коррекции.

#### **Поражение желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы при COVID-19**

Постковидный желудочно-кишечный синдром подобен синдрому раздраженного кишечника (СРК) и носит маски обострений хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Поражение органов пищеварения вирусом SARS-CoV-2 обусловлено экспрессией рецепторов АПФ-2 на эпителиальных клетках слизистой оболочки [65]. Возникновение гастроинтерстициальной клиники в виде анорексии (83,8%), диареи (29,3%), рвоты (0,8%), боли в животе [66] обусловлено способностью COVID-19 проникать в организм через рецепторы АПФ-2, экспрессия которых отмечается не только в альвеолярных клетках легких, но и на железистых эпителиальных клетках слизистой оболочки пищевода, подвздошной и толстой кишки [67–71]. Непосредственное влияние бактериальной транслокации вируса SARS-CoV-2 на эпителиоциты, нарушение функции гастроинтестинального мукозального барьера, опосредованное нейротропное воздействие на механизмы нейрорегуляции кишечника, развитие синдрома повышенной кишечной проницаемости с транскапиллярной дисфункцией вследствие перенесенного цитокинового шторма — все это можно рассматривать таргетными «входными воротами» для вируса, который сохраняется длительно и поддерживает устойчивую репликацию в постковидном периоде. В эпителиальных клетках слюнных желез, желудка, двенадцатиперстной кишки, прямой кишки определяется нуклеокапсидный белок вируса. Необходимо учитывать то, что у 50% больных, ранее инфицированных SARS-CoV-2, при полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в кале обнаружены высокие титры живых штаммов вируса при отрицательных анализах фарингеальных мазков с наличием клинической респираторной симптоматики со стойким и длительным выявлением в кале вирусной SARS-CoV-2 рибонуклеиновой кислоты (РНК), в 1/4 случаев РНК-вирус сохраняется в фекалиях до 27,9 дня — по сравнению с 16,7 дня в дыхательных путях от начала заболевания [72]. Длительное время сохраняющееся рецептор-ассоциированное проникновение вируса SARS-CoV-2 в эпителий ЖКТ «модулирует

ет» местные иммунные реакции, поддерживая воспаление и изменяя проницаемость слизистых оболочек, приводя к развитию микробного дисбаланса в пристеночном слое слизи. Инфицирование SARS-CoV-2 оказывает не только наибольшее, но и опережающее влияние на микробиоту кишечника по сравнению с воздействием прочих факторов, включая применение антибиотиков [73]. Следствием микробиологических нарушений в постковидном периоде являются повреждение барьерной функции кишечника, повышение кишечной проницаемости, нарушение всасывания воды из просвета кишки, сохранение провоспалительного потенциала внутрикишечного содержимого вследствие токсинной нагрузки на организм. Нарушение состава микробиоты и виroma кишечника характеризуется уменьшением полезных представителей комменсальной микробиоты, преимущественно бутират-продуцирующих бактерий (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Lachnospiraceae*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus obeum*, *Blautia obeum*). По данным исследований Т. Zuo и соавт. наблюдается стойкое нарушение микробиоты кишечника с присутствием условно-патогенных микроорганизмов в виде *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium hathewayi*, сохраняющихся даже после элиминации вируса и купирования респираторной симптоматики [74] в отдаленном постковидном периоде. Установлена корреляционная связь между уменьшением бутират-продуцирующей микрофлоры с выраженностью интоксикационного синдрома и степенью тяжести гастроинтестинальных проявлений в отдаленном периоде. Уменьшение численности бутират-продуцирующих бактерий влечет за собой уменьшение продукции бутирата, определяя степень тяжести гастроинтестинальных проявлений. Интоксикационный синдром поддерживает вялотекущий воспалительный процесс, повреждая микробно-слизистый барьер кишечной стенки, и это отражается на развитии отдаленных гастроэнтерологических нарушений [75]. Бутират активизирует Toll-подобные рецепторы сигнальных путей противовирусного иммунитета, нарушенного у пациентов с COVID-19, и, по-видимому, повышает выработку интерферонов 1-го и 3-го типа в кишечнике [76, 77]. В настоящее время доказана способность только бутирата предотвращать гибель кишечного эпителия, вызванную SARS-CoV-2, за счет подавления генов активации вируса. Таким образом, основной задачей терапии гастроинтестинального синдрома является восстановление количества и видового разнообразия бутират-продуцирующих бактерий, образующих масляную кислоту, так как это оказывает влияние на отдаленные проявления постковидного гастроинтестинального синдрома [77].

При повреждении печени, наблюдаемом в 57—87% случаев, отмечено развитие симптомов цитолиза гепатоцитов в виде гиперферментемии с повышением трансаминаз, в 55% случаев отмечена гипопроотеинемия с пониженным уровнем альбумина. Патоморфологическая картина представлена невыраженной синусоидальной дилатацией с минимальной лимфоцитарной инфильтрацией, умеренным микровезикулярным стеатозом с лобулярной и портальной активностью. Факторами повреждения гепатоцитов рассматриваются как ятрогенное медикаментозное гепатотоксичное влияние на фоне системного иммуновоспалительного процесса, так и непосредственно клеточное повреждение эпителиоцитов желчных протоков, гепатоцитов SARS-CoV-2 экспрес-

сирующими рецепторами АПФ-2 [67]. Провоспалительная активность SARS-CoV-2 и продукты цитолиза усиливают воспалительный ответ через систему Toll-подобных рецепторов, активацию Т-лимфоцитов-киллеров, что сопровождается развитием апоптоза и некроза инфицированных клеток. Истощение пула Т-лимфоцитов сопровождается вторичным иммунодефицитом, активизацией макрофагов, тем самым поддерживая вялотекущий воспалительный процесс за счет активных форм кислорода, усиливая процессы свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) и высвобождение провоспалительных факторов, усугубляя гипоксическое и апоптотическое состояние с повреждением митохондрий гепатоцитов [67]. Создавшийся порочный круг формирует функционально-морфологический субстрат токсического стеатоза печени и требует гепатотропной митохондриальной, антиоксидантной, мембраностабилизирующей коррекции. Ряд авторов, включая Н. Chen и соавт. [67], рассматривают применение глицирризиновой кислоты, оказывающей противовирусное действие через взаимодействие с рецепторами АПФ-2 для проникновения его путем связывания с ARG-559, GLN-388, ARG-393, ASP-30, что требует дальнейшего изучения. Ранее проведенные исследования по SARS-CoV показали наличие вируса в ткани поджелудочной железы (ПЖ). Повышенная экспрессия рецепторов АПФ-2 в островковом аппарате ПЖ во взаимодействии с SARS-CoV сопровождалась формированием сахарного диабета. Лабораторными признаками повреждения ПЖ рассматриваются повышение уровня амилазы и липазы крови более 90 Ед/л и 70 Ед/л, гипергликемия панкреатогенного характера. В 17% случаев повреждение поджелудочной железы сопровождается одновременным повреждением сердца (33%) и печени (29%), но без тяжелого течения панкреатита [67].

В основе постковидного желудочно-кишечного синдрома рассматривается латентный аутоиммуновоспалительный механизм с митохондриальным повреждением, нарушением микробиоты кишечника, трофики, с одной стороны, токсическим влиянием медикаментозной терапии — с другой. Отдаленные проявления требуют дальнейшего изучения и разработки протокола лечения.

#### **Особенности медикаментозной коррекции и организации реабилитации пациентов с перенесенной инфекцией COVID-19 в отдаленном постковидном периоде**

Коронавирусная пандемия обозначила перед клиницистами новые реабилитационные вызовы. Ряд вопросов до сих пор остаются открытыми: надолго ли формируется иммунитет после перенесенной инфекции и какие последствия могут быть в отдаленном постковидном периоде, как долго должна проводиться медицинская реабилитация при полиорганном поражении? Учитывая замедленное клиническое и функциональное восстановление пациентов после инфицирования SARS-CoV-2, важной задачей является снижение степени постковидных проявлений и своевременность проведения комплексных реабилитационных мероприятий. С позиции сроков и объема проведения реабилитации, по мнению Международной специализированной целевой группы (AD HOC International task force) (2020), после перенесенной инфекции COVID-19 в зависимости от физической активности через 6 мес после постановки диагноза пациентов классифицируют по груп-

пам: 1-я группа — пациенты, выписанные с инвалидностью по физической функции, которая не улучшилась через 6 мес; 2-я группа — пациенты, выписанные с ограниченными физическими возможностями и первоначально продемонстрировавшие минимальное улучшение, однако оставшиеся функциональными инвалидами через 6 мес; 3-я группа — пациенты с низкой физической функцией при выписке и улучшенной до промежуточной физической функцией; 4-я группа — пациенты с промежуточной физической функцией при выписке с быстрым улучшением до высокой физической функции через 2 мес, которая сохраняется в течение 6 мес. Наибольшее изменение физической функции после диагностики острой дыхательной недостаточности при COVID-19, по-видимому, происходит в первые 2 мес после выписки [78].

Этапы реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, складываются из раннего этапа — до 6 нед дистанционной реабилитации, восстановительного этапа с мультидисциплинарной программой реабилитации начиная с 6-й недели после получения отрицательного ПЦР-теста реабилитационного этапа, который может продолжаться до 12 мес и более. Ковид-ассоциированные полиорганные повреждения требуют мультисистемного подхода, и терапевтическим «окном» для проведения реабилитационных мероприятий рассматривается 2 мес. Постковидный период рассматривается от 12 нед до 12 мес и более. Повторная реабилитация может проводиться уже через 6 мес после выздоровления. Вместе с тем единые подходы и протоколы лечения постковидных органных и системных осложнений отсутствуют [78, 79]. Пациентам после перенесенной инфекции COVID-19 необходима этапная комплексная реабилитация, включающая медикаментозную терапию, физиотерапевтические методы, психотерапию.

### Медикаментозная коррекция

В настоящее время отсутствуют единые подходы или протоколы лечения постковидных осложнений. Наряду с симптоматической терапией важна метаболическая цитопротективная коррекция митохондриального энергодефицита, обусловленного токсическим повреждением клеточных мембран и эндотелиальной дисфункцией. Поскольку в основе развития постковидных органных синдромов рассматриваются митохондриальная и эндотелиальная дисфункция, микроангиопатия, нарушение микробиоты кишечника, протокол патогенетически обоснованной таргетной терапии складывается из: митохондриальной антиоксидантной цитопротективной терапии, персонализированной антитромбоцитарной/антикоагулянтной, детоксикационной терапии, коррекции микробиоты кишечника, симптоматического лечения. Медикаментозная митохондриальная терапия постковидных осложнений включает препараты как для парентерального введения, так и для приема внутрь. При проведении инфузионной терапии препаратами выбора являются фосфокреатин (неотон) и мельдоний (Милдронат). При выборе пероральной формы — мельдоний, коэнзима Q, витаминотерапия (витамины группы С, D и В). По мнению большинства авторов, при инфекционных процессах развивается клеточный энергетический дефицит с изменением соотношения фосфокреатина (ФК) и аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), что ведет к митохондриальным органным нарушениям. Инфек-

ция COVID-19 не является исключением, и это отчетливо проявляется в отдаленном постковидном периоде. Митохондриальные корректоры направлены на восстановление гомеостаза на клеточном, внутриклеточном, мембранном уровнях. Вместе с тем таргетный метаболический пул данной группы препаратов разнонаправлен. Так, например, триметазидин снижает скорость оксидации жирных кислот в митохондриях, креатинфосфат осуществляет мембранопротекцию и энергетическую стабилизацию сарколеммы кардиомиоцитов, мельдоний ограничивает транспорт жирных кислот через мембраны. В совокупности цитопротекторы через метаболический пул подавляют активные свободнорадикальные ферменты и восстанавливают работу блокированных антиоксидантных ферментов. Они не являются субстратами биохимических реакций. Действие митохондриальных парциальных ингибиторов оксидации жирных кислот (p-FOX) — корректоров метаболизма эффективно, если применять их в небольших дозах, при этом терапия должна быть длительной и комплексной.

Наиболее оптимальной комбинацией рассматривается сочетание фосфокреатина (ФК) (неотона) с мельдонием (Милдронатом). Целью коррекции является восстановление процессов окислительного фосфорилирования, пероксидации и антиоксидантной системы, энергетической и эндотелиальной дисфункции. Внеклеточный механизм фосфокреатина (неотона) обусловлен улучшением микроциркуляции в зоне ишемии за счет ингибирования АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов, снижения вязкости, предела текучести, улучшения деформируемости эритроцитов и восстановлением эндотелиальной дисфункции. Мембранный механизм направлен на стабилизацию мембран кардиомиоцитов. Согласно исследованию V. Saks и соавт. [80], мембраностабилизирующий эффект ФК обусловлен восстановлением поврежденных мембран фосфолипидов, стабилизацией цвиттер-ионного взаимодействия и снижением накопления лизофосфолипидов на клеточном, митохондриальном уровнях. Внутриклеточный механизм обусловлен участием ФК в энергетической транспортной системе креатинфосфатного челнока. В сарколемме экзогенный ФК поддерживает содержание ФК и АТФ при невысокой скорости внутриклеточного проникновения в ишемизированном миокарде, ингибирует деградацию и потери ферментов катаболизма аденозинмонофосфата — аденозинмонофосфатдезаминазу и 5'-нуклеотидазу [81—84]. По данным ряда исследований, ФК способен защищать миокард и ткани от окислительного стресса [80—83], уменьшать разрушение мембранных фосфолипидов и замедлять образование лизофосфолипидов (ЛФЛ). Накопление ЛФЛ в зоне ишемии является основным фактором развития электрической нестабильности ишемизированного миокарда [81]. Молекула ФК, имея положительные и отрицательные заряды, взаимодействует с полюсами фосфолипидов мембранной поверхности и способствует переходу мобильного домена мембраны (жидкая фаза) в структурированный домен (гелевая фаза). Таким образом происходит обеспечение снижения скорости распада фосфолипидов на лизофосфолипиды и стабилизации процессов перекисного окисления липидов. Ограничивая зону метаболического ишемического повреждения миокарда, ФК на метаболическом уровне поддерживает сарколемму и сократительную способность миокарда, предупреждает развитие токсиче-

ски-метаболически ассоциированных постковидных аритмий, в частности тахикардии [81].

**ФК (неотон).** Препарат вводится парентерально внутривенно капельно по 2 мг в день в течение 10–14 дней [86–88] с последующим переходом на второй мембрано-протективный митохондриальный таблетированный препарат — мельдоний в дозе 500 мг 2 раза в день, суточная доза составляет 1000 мг.

Выбор мельдония (Милдроната) как митохондриального парциального ингибитора бета-окисления жирных кислот, имеющего широкий фармакокинетический спектр [82–85], обусловлен его тропностью к тканям головного мозга и мышечной системы, возможностью корректировать нейронально-мышечные нарушения у пациентов с постковидными неврологическими синдромами, цереброваскулярной недостаточностью. Мельдоний (Милдронат) относится к классу парциальных ингибиторов б-окисления жирных кислот (pFOX — partial fatty acid oxidation inhibitors). Он улучшает эффективность использования кислорода, переключая процессы метаболизма на более экономные пути, что защищает ткани от последствий оксидативного стресса. Под действием препарата происходит уменьшение транспорта длинноцепочечных жирных кислот (ЖК) в митохондрии и их накопления там на фоне снижения интенсивности их б-окисления, что уменьшает риск повреждение клеток. При этом сохраняется транспорт аденозинтрифосфата в цитозоль и усиливается гликолиз, при котором для обеспечения энергетических процессов требуется существенно меньше кислорода. Таким образом, в условиях гипоксии с помощью Милдроната нивелируется наиболее кислородозатратный способ образования аденозинтрифосфата, обеспечивается более экономное потребление кислорода в условиях ишемии. Опосредованно мельдоний усиливает образование оксида азота (NO), что приводит к устранению вазоспазма и улучшению микроциркуляции, улучшению реологии крови (тормозит агрегацию тромбоцитов, повышает эластичность мембран эритроцитов - антипротромбогенный эффект), улучшает сократимость миокарда, уменьшает метаболический ацидоз и накопление молочной кислоты. Клинические кардиопротективные эффекты Милдроната достаточно хорошо изучены при ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Результаты проведенных клинических исследований доказали, что включение Милдроната в комплексную терапию ХСН в дозе 1000 мг в сутки в течение 12 нед. способствовало снижению функционального класса (ФК) сердечной недостаточности, повышению толерантности к выполнению физических нагрузок, увеличению сократимости миокарда (фракция выброса и систолический объем), улучшению диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), улучшению самочувствия и качества жизни больных.

Широко применяется Милдронат и в неврологической практике. Его выраженное нейропротекторное действие продемонстрировано при использовании в комплексном лечении острого периода ишемического инсульта, хронической ишемии мозга (препарат улучшает нейродинамические и регуляторные функции мозга, эффективен в коррекции когнитивной дисфункции) [91]. Так как у ряда пациентов в постковидном периоде длительное время сохраняется латентное вирусно-токсическое носитель-

ство, инкубация вируса на клеточном уровне сопровождается патологическими дискордантными метаболическими процессами и нарушением транспорта жирных кислот через мембраны клеток. В таких условиях длительное продолжение терапии мельдонием за счет индукции и повышения уровня оксида азота нормализует тонус кровеносных сосудов, вазодилатацию, ингибирует агрегацию тромбоцитов и уменьшает периферическое сопротивление, нормализует диастолическую функцию. Снижая концентрацию карнитина и ингибируя оксидацию жирных кислот, стимулирует оксидацию глюкозы, повышает бета-окисление СЖК, уровень глюкозы в синтезе АТФ, снижает лактацидоз и перекисное окисление липидов в митохондриях, способствует возобновлению транспорта АТФ, оптимизируя расход кислорода, восстанавливает митохондриальную функцию кардиомиоцитов, миоцитов и нейроцитов. Клинически это проявляется в нормализации когнитивных нарушений и купировании астенизации. Таким образом, протокол лечения представлен 2 этапами: 1-й этап — парентеральное введение фосфокреатина (неотона) по 1 г в 1–2-й день, с 3-го дня — по 2 г внутривенно капельно в течение 10–14 дней [86–88] с последующим переходом на 2-й этап — более длительную терапию мельдонием (Милдронат, «Гриндекс», Латвия) в суточной дозе 0,5–1 г. Возможно использование как последовательной двухэтапной схемы введения препарата Милдронат: внутривенное введение в течение 10 дней с последующим переходом на прием внутрь в капсулах, так и одноэтапная схема в виде перорального приема. Продолжительность лечения составляет 4–6 нед. Курс лечения можно повторять 2–3 раза в год. Форма введения и дозы препарата персонифицированы.

Персонифицированный подход к дозированию препаратов базируется на динамике клинической картины и проявлений сердечной и цереброваскулярной недостаточности, оценке мышечного тонуса, мониторингования показателей ЭКГ, ЭхоКГ, электроэнцефалографии.

Среди немедикаментозных методов коррекции в рамках митохондриальной терапии обоснованным рассматривается применение интервальной гипоксии-гиперокситерапии, проводимой на аппарате «ГИПО-ОКСИ-1 OXYTERRA» (Россия). Во время терапии проводится последовательная смена дыхания воздушной смесью, обедненной и обогащенной кислородом. Гипоксическая смесь содержит 9–15% кислорода в зависимости от интенсивности тренировки, гипероксическая смесь содержит 30% кислорода. За период тренировки осуществляется 4–5 циклов смены гипоксии и гипероксии. Общая длительность процедуры — 40–50 мин. Рекомендуются применение не менее 15–20 процедур для достижения эффекта. Процедура интервально гипоксии-гиперокситерапии позволяет сформировать пул «здоровых митохондрий», близких по качеству к наиболее эффективным, минимально поврежденным копиям мтДНК [89]. Методику интервальной гипоксии-гиперокситерапии целесообразно сочетать с медикаментозной терапией неотонем и милдронатом.

В качестве детоксицирующей терапии рассматривается препарат глутатион и N-ацетилцистеин, естественные метаболиты организма, участвующие в процессах естественной детоксикации за счет связывания токсических продуктов с антиоксидантным и иммуностимулирующим свойством [90].

При постковидном желудочно-кишечно синдроме подход к терапии дифференцированный и персонализированный. В качестве препарата выбора рассматривается комбинированный пребиотический препарат закофальк (Dr. Falk Pharma GmbH, Германия) [77]. Фармакологический механизм действия закофалька основан на полимерной мультиматриксной структуре, способной высвободить масляную кислоту и инулин непосредственно в толстой кишке. Масляная кислота в норме образуется в толстой кишке в результате расщепления нормальной микрофлоры кишки неперевариваемых углеводов, поступающих вместе с пищей. Ее основной функцией является снабжение энергией клеток слизистой оболочки толстой кишки и поддержание их в функциональном состоянии. Присутствующий второй компонент — инулин является растворимым пищевым волокном, создающим питательную среду для микрофлоры кишечника, тем самым стимулирующим рост полезных бактерий и оказывающим пребиотическое действие. В результате метаболизма инулина бактериями кишки образуется эндогенная масляная кислота и происходит высвобождение активных веществ в толстой кишке. При приеме внутрь, для того чтобы реализовать свои основные биологические функции, масляная кислота должна попадать в толстую кишку, избегая преждевременного всасывания в вышележащих отделах желудочно-кишечного тракта. При приеме препарата закофальк это становится возможным благодаря использованию специальной технологии на основе полимерной мультиматриксной структуры, позволяющей таблеткам преодолевать в неизменном виде желудок и тонкую кишку и достигать толстой кишки. На всем протяжении толстой кишки происходит постепенное высвобождение активных веществ. Таким образом, активность масляной кислоты в препарате закофальк усиливается присутствием инулина, который стимулирует рост физиологической кишечной микрофлоры и поддерживает эндогенную продукцию бутирата. Обладая пребиотическим, цитопротективным и противовоспалительным свойствами, закофальк способствует восстановлению микробиоты кишечника и редукции клинического постковидного гастроинтестинального синдрома. Сравнительное изучение формирования постковидных гастроинтестинальных синдромов показало, что у 25% пациентов без отягощенного анамнеза в течение первого месяца развивалась СРК-подобная симптоматика. У пациентов, принимавших закофальк в острый период, частота формирования СРК-подобных симптомов в отдаленном постковидном периоде (через 1 мес, 3 мес и 6 мес) достоверно меньше, чем у тех, кто принимал только кишечные адсорбенты. Клинические наблюдения показывают, что на 7—10-й день лечения отмечены нормализация опорожнения кишечника (тип 4—5 по БШ), регресс клинической симптоматики. Доза препарата закофальк 250 мг/1,36 г составляет по 3 таблетки в день с приемом до еды [77] в течение 30 дней.

Таким образом, постковидная реабилитация не просто представляет собой один из аспектов лечения, но приобретает все большее значение и должна быть комплексной, направленной на все модифицируемые факторы риска. Вместе с тем неприемлемым является то, что нередко те или иные неярко выраженные остаточные клинические и функциональные проявления не учитываются клиници-

стами и лишь небольшое число пациентов с теми или иными постковидными проявлениями проходят комплексную медикаментозную коррекцию.

## Заключение

Многоликость новой инфекции SARS-CoV-2 представляет мультисистемный длительный латентный воспалительный процесс с полиорганным поражением. Таргетным механизмом отдаленной митохондриальной дисфункции рассматриваются ангиопатия, эндотелиит с латентным нарушением гемостаза, гемореологии и микроциркуляции с транскапиллярными нарушениями. Развивающаяся мультиорганный эндотелиальная дисфункция может быть обусловлена экспрессией рецепторов АПФ-2 и индукцией агрегации тромбоцитов и эритроцитов вследствие латентного носительства SARS-CoV-2. Длительное сохранение симптомов возможно объяснить более длительным персистенцией вируса в организме, многообразием его действий с вовлечением в патологический процесс митохондриального аппарата многих органов и систем. Однако точно предположить и объяснить последствия инфицирования пока не представляется возможным, требуется дальнейшее детальное изучение процессов, возникающих в организме на фоне влияния SARS-CoV-2. Несомненно то, что пациенты, перенесшие COVID-19, будут нуждаться в реабилитации, цель которой — нормализация жизненно важных функций, профилактика осложнений и улучшение качества жизни пациентов. В этой связи не исключено то, что клиническая и функционально-морфологическая постковидная субстанция будет рассматриваться как актуальная проблема в медицинской практике в последующие годы. Оказание первичной медико-санитарной помощи такому контингенту пациентов должно стать важной составляющей медицинской реабилитации и диспансерного наблюдения на этапах оказания первичной медико-санитарной помощи. Неоспорим тот факт, что основная нагрузка лежит на поликлиническом звене, так как именно на этом этапе приходится работать с отдаленными постковидными синдромами и осложнениями в так называемый постковидный период. В этой связи необходима разработка клинических рекомендаций, протоколов по оказанию мультисистемной реабилитационной помощи в отдаленном постковидном периоде. В качестве базовой постковидной коррекции целесообразен комплексный подход к выбору методов коррекции. В протоколах лечения с постковидными сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными, нервно-мышечными синдромами препаратами выбора таргетной митохондриально-антиоксидантной, мембранопротективной медикаментозной терапии целесообразно рассматривать ФК (неотон) и Милдронат (мельдоний) в сочетании и интервальной гипоксии-гиперокситерапией. В качестве пребиотика возможно сочетание с закофальком. При развитии постковидного гастроинтестинального синдрома препаратом выбора является пребиотик закофальк.

*Работа выполнена при поддержке компаний «Альфа Сигма», «Гриндекс».*

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pericàs JM, Hernandez-Meneses M, Sheahan TP, Quintana E, Ambrosioni J, Sandoval E, et al. COVID-19: from epidemiology to treatment. *European Heart Journal*. 2020;41(22):2092-2112. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa46>
- Бубнова М.Г., Персиянова-Дуброва А.Л., Лямина Н.П., Аронов Д.М. Реабилитация после новой коронавирусной инфекции (COVID-19): принципы и подходы. *КардиоСоматика*. 2020;11(4):6-14.  
Bubnova MG, Persyanova-Dubrova AL, Lyamina NP, Aronov DM. Rehabilitation after new coronavirus infection (COVID-19): principles and approaches. *CardioSomatics*. 2020;11(4):6-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/22217185.2020.4.200570>
- Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603-605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
- Mandal S, Barnett J, Brill SE, et al. 'Long-COVID': A cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalization for COVID-19. *Thorax*. 2021;76:396-398. Epub ahead of print: 21 Sept 2020. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215818>
- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
- Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Revista Clínica Española (English Edition)*. 2020;220(8):480-494. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2020.07.003>
- Shi S, Qin M, Cai Y, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J*. 2020 June 07;41(22):2070-2079. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa408>
- Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 Patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe*. 2020;27(6):992-1000. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009>
- Astuti I, Ysrafil. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;18(4):407-412. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020>
- Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Летуневский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. *Клиническая практика*. 2020;11(2):21-37.  
Zabozlaev FG, Kravchenko EV, Gallyamova AR, Letunovsky NN. Pathological anatomy of the lungs in the new coronavirus infection (COVID-19). Preliminary analysis of autopsy studies. *Clinical Practice*. 2020;11(2):21-37. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/clinpract34849>
- Ларина В.Н., Головки М.Г., Ларин В.Г. Влияние коронавирусной инфекции (COVID-19) на сердечно-сосудистую систему. *Вестник ПГМУ*. 2020;(2):5-13.  
Larina VN, Golovko MG, Larin VG. The effect of coronavirus infection (COVID-19) on the cardiovascular system. *Bulletin of the Russian State Medical University*. 2020;(2):5-13. (In Russ.). <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.020>
- Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: A prospective cohort study. *Lancet*. 2020 June 06; 395(10239):1763-1770. Epub 2020 May 19. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2)
- Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, Winterton D. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. *J Card Fail*. 2020;26(6):470-475. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.04.009>
- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-810. Published online March 25, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
- Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res*. 2020;220:1-13. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endothelial dysfunction in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): An atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020.
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of Thrombotic Complications in Critically Ill ICU Patients With COVID-19. *Thromb Res*. 2020;S0049-3848(20)30120-1. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
- Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant Treatment Is Associated With Decreased Mortality in Severe Coronavirus Disease 2019 Patients With Coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-1099. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
- Ойноткинова О.Ш., Ларина В.Н., Зайратьянц О.В. Осложнения со стороны сердечнососудистой системы при COVID-19. *Московская медицина*. 2020;3:80-89.  
Oynotkinova OSh, Larina VN, Zayratyants OV. Complications from the cardiovascular system in COVID-19. *Moscow Medicine*. 2020;3:80-89. (In Russ.).
- Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Association of cardiovascular disease and myocardial injury with outcomes of patients hospitalized with 2019-coronavirus disease (COVID-19). *JAMA Cardiol*. Published online March 27, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
- Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023-1026. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
- Al Yami MS, Silva MA, Donovan JL, Kanaan AO. Venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients: A mixed treatment comparison meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;45(1):36-47. <https://doi.org/10.1007/s11239-017-1562-5>
- Minet C, Potton L, Bonadona A, Hamidfar-Roy R, Somohano CA, Lugosi M, et al. Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Critical Care*. 2015;19(1):287. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1003-9>

26. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-1026. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
27. Al Yami MS, Silva MA, Donovan JL, Kanaan AO. Venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients: A mixed treatment comparison meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2018;45(1):36-47. <https://doi.org/10.1007/s11239-017-1562-5>
28. Gurjar M. Heparin thromboprophylaxis in critically ill patients: Is it really changing outcome? *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine.* 2014;18(6):345-347. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.133867>
29. Лобастов К.В., Счастливцев И.В., Порембская О.Я., Дженнина О.В., Барганджия А.Б., Цаплин С.Н. COVID-19-ассоциированная коагулопатия: обзор современных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике. *Стационарнозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия.* 2020;3-4. Lobastov KV, Schastlivtsev IV, Porembskaya OYa, Dzhennina OV, Bargandzhiya AB, Tsaplin SN. COVID-19-associated coagulopathy: review of current recommendations for diagnosis, treatment and prevention. *Statsionarozameshchayushchie tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya.* 2020;3-4. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2020-3-4>
30. Ma R, Xie R, Yu C, Si Y, Wu X, Zhao L, et al. Phosphatidylserine-mediated platelet clearance by endothelium decreases platelet aggregates and procoagulant activity in sepsis. *Sci Rep.* 2017;7(1):4978. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04773-8>
31. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В. Антивирусная система врожденного иммунитета: патогенез и лечение COVID-19. *Вестник РГМУ.* 2020;(5):5-14. Kazimirsky AN, Salmasi JM, Poryadin GV. Antiviral system of innate immunity: pathogenesis and treatment of COVID-19. *Bulletin of the Russian State Medical University.* 2020;(5):5-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.054>
32. Ойноктинова О.Ш., Никонов Е.Л., Зайратьянц О.В., Ржевская Е.В., Крюков Е.В., Воевода М.И., Масленникова О.М., Ларина В.Н., Демидова Т.Ю., Дедов Е.И. Клинические и морфологические особенности повреждения миокарда и течения fulminантного миокардита на фоне COVID-19, диагностика и тактика лечения. *Вестник РАМН.* 2020;75(5S):414-425. Oynotkinova OSh, Nikonov EL, Zayratyants OV, Rzhetskaya EV, Kryukov EV, Voevoda MI, Maslennikova OM, Larina VN, Demidova TY, Dedov EI. Clinical and Morphological Features of Myocardial Damage and the Course of Fulminant Myocarditis on the Background of COVID-19, Diagnosis and Treatment Tactics. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020; 75(5S):414-425. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn1433>
33. Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J.* 2020;41:1821-1829. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa388>
34. Nagai T, Nitta K, Kanasaki M, Kova D, Kanasaki K. The biological significance of angiotensin-converting enzyme inhibition to combat kidney fibrosis. *Clin Exp Nephrol.* 2015;19(1):65-74.
35. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Association of cardiovascular disease and myocardial injury with outcomes of patients hospitalized with 2019-coronavirus disease (COVID-19). *JAMA Cardiol.* Published online March 27, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
36. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: A prospective cohort study. *Lancet.* 2020 June 06; 395(10239):1763-1770. Epub 2020 May 19. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2)
37. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, Winterton D. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. *J Card Fail.* 2020;26(6):470-475. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.04.009>
38. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Cardiac injury in patients with coronavirus disease 2019. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-810. Published online March 25, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
39. Ойноктинова О.Ш., Никулин А.И., Белякин С.А., Шкловский Б.Л. Значение гемореологических и транскапиллярных нарушений при остром коронарном синдроме. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2009;2(26):16-22. Oynotkinova OSh, Nikulin AI, Belyakin SA, Shklovsky BL. The significance of hemorheological and transcapillary disorders in acute coronary syndrome. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2009;2(26):16-22. (In Russ.).
40. Ойноктинова О.Ш., Немытин Ю.В. *Атеросклероз и абдоминальная ишемическая болезнь.* М.: Медицина; 2001:295. Oynotkinova OSh, Nemytin YuV. *Atherosclerosis and abdominal ischemic disease.* M.: Meditsina; 2001:295. (In Russ.).
41. Liang W, Feng Z, Rao S, Xiao O, Xue X, Lin Z, et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut.* 2020;69(6):1141-1143. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320832>
42. Терновых И.К., Топузова М.П., Чайковская А.Д. и др. Неврологические проявления и осложнения у пациентов с COVID-19. *Трансляционная медицина.* 2020;7(3):21-29. Ternovykh IK, Topuzova MP, Chaikovskaya AD, et al. Neurological manifestations and complications in patients with COVID-19. *Translational Medicine.* 2020;7(3):21-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2020-7-3-21-29>
43. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J Infect Dis.* 2016;213(5):712-722.
44. Desforges M, Miletti TC, Gagnon M, et al. Activation of human monocytes after infection by human coronavirus 229E. *Virus Res.* 2007;130(1-2):228-240.
45. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J Infect Dis.* 2016;213(5):712-722.
46. Chan JF, Chan KH, Choi GK, et al. Differential cell line susceptibility to the emerging novel human betacoronavirus 2c EMC/2012: implications for disease pathogenesis and clinical manifestation. *J Infect Dis.* 2013;207(11):1743-1752.
47. Li YC, Bai WZ, Hirano N, et al. Neurotropic virus tracing suggests a membranous-coating-mediated mechanism for transsynaptic communication. *J Comp Neurol.* 2013;521(1):203-212. <https://doi.org/10.1002/cne.23171>
48. Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N, et al. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris).* 2021;177(1-2):51-64. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.10.001>
49. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690. <https://doi.org/10.1001/ja-manurol.2020.1127>
50. Herman C, Mayer K, Sarwal A. Scoping review of prevalence of neurologic comorbidities in patients hospitalized for COVID-19. *Neurology.* 2020;95(2):77-84. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009673>

51. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767-783. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0)
52. The Lancet Neurology. The neurological impact of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(6):471. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30142-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30142-3)
53. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2268-2270. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>
54. Chou SH, Beghi E, Helbok R, et al. Global incidence of neurological manifestations among patients hospitalized with COVID-19 — a report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Netw. Open.* 2021;4(5):e2112131. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.12131>
55. Edeas M, Saleh J, Peyssonnaud C. Iron: innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? *Int J Infect Dis.* 2020;97:303-305. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.110>
56. Bellastella G, Maiorino MI, Esposito K. Endocrine complications of COVID-19: what happens to the thyroid and adrenal glands? *J Endocrinol Invest.* 2020;43(8):1169-1170. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01311-8>
57. Akbas EM, Akbas N. COVID-19, adrenal gland, glucocorticoids, and adrenal insufficiency. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2021;165(1):1-7. <https://doi.org/10.5507/bp.2021.01110.5507/bp.2021.011>
58. Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Сенюшкина Е.С., Мокрышева Н.Г. Адаптация гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем к новому инфекционному заболеванию — COVID-19 в условиях развития COVID-19-пневмонии и/или цитокинового шторма. *Клиническая и экспериментальная тиреодология.* 2020;16(1):21-27. <https://doi.org/10.14341/ket12461>
59. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, et al. Zinc and respiratory tract infections: perspectives for COVID-19 (review). *Int J Mol Med.* 2020;46(1):17-26. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4575>
60. Zhang J, Tecson KM, McCullough PA. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. *Rev Cardiovasc Med.* 2020;21(3):315-319. <https://doi.org/10.31083/j.rem.2020.03.126>
61. Hannemann J, Balfanz P, Schwedhelm E, et al. Elevated serum SDMA and ADMA at hospital admission predict in-hospital mortality of COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2021;11:9895. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89180-w>
62. St-Jean JR, Jacomy H, Desforges M, et al. Human respiratory coronavirus OC43: genetic stability and neuroinvasion. *J Virol.* 2004;78:16:8824-8834. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.16.8824-8834.2004>
63. Bobker SM, Robbins MS. COVID-19 and headache: A primer for trainees. *Headache.* 2020;60:8:1806-1811. <https://doi.org/10.1111/head.13884>
64. Sampaio Rocha-Filho PA, Voss L. Persistent headache and persistent anosmia associated with COVID-19. *Headache.* 2020;60(8):1797-1799. <https://doi.org/10.1111/head.13941>
65. Zarifian A, Bidary MZ, Arekhi S, et al. Gastrointestinal and hepatic abnormalities in patients with confirmed COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.26314>. doi:10.1002/jmv.26314
66. Pan L, Mu M, Ren HG, Yang P, Sun Y, Wang R, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(5):766-773. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000620>
67. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., Охлобистин А.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С., Широкова Е.Н., Гоник М.И., Трофимовская Н.И. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(3):7-13. Ivashkin VT, Sheptulin AA, Zolnikova OYu, Okhlobystin AV, Poluektova EA, Trukhmanov AS, Shirokova EN, Gonik MI, Trofimovskaya NI. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(3):7-13. (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-7>
68. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2002032>
69. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
70. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
71. Liang W, Feng Z, Rao S, Xiao O, Xue X, Lin Z, et al. Diarrhoea may be underestimated: A missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut.* 2020;69(6):1141-1143. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320832>
72. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology.* 2020.
73. Saleh J, Peyssonnaud C, Singh KK, Edeas M. Mitochondria and microbiota dysfunction in COVID-19 pathogenesis. *Mitochondrion.* 2020;54:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.06.008>
74. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology.* 2020;159(3):944-955.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048>
75. Tang L, Gu S, Gong Y, et al. Clinical significance of the correlation between changes in the major intestinal bacteria species and COVID-19 severity. *Engineering.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.05.013>
76. Li J, Richards EM, Handberg EM, et al. Butyrate Regulates COVID-19-Relevant Genes in Gut Epithelial Organoids From Normotensive Rats. *Hypertension.* 2021;77(2):13-16. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16647>
77. Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Калашникова М.А., Нугаева Н.Р., Овчинников Ю.В., Ойноткинова О.Ш. и др. Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии. *Терапевтический архив.* 2021;93(8):1005-1013. Ardatskaya MD, Butorova LI, Kalashnikova MA, Nugaeva NR, Ovchinnikov YuV, Oynotkinova OSh, et al. Gastroenterological symptoms in COVID-19 patients with mild severity of the disease: opportunities to optimize antiarrhythmic therapy. *Terapevticheskij arkhiv.* 2021;93(8):1005-1013. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.201020>
78. Временные методические рекомендации: медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), Версия 2 (31.07.20). [Электронный ресурс]. Дата обращения 10.12.21.

- Interim guidelines: medical rehabilitation for new coronavirus infection (COVID-19), Version 2 (31.07.20). Accessed December 10, 2021. (In Russ.)  
[https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/ai/doc/461/attach/28052020\\_Preg\\_COVID-19\\_v1.pdf](https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/ai/doc/461/attach/28052020_Preg_COVID-19_v1.pdf)
79. Brugliera L, Spina A, Castellazzi P, et al. Rehabilitation of COVID-19 patients. *J Rehabil Med*. 2020;52(4):jrm00046. <https://doi.org/10.2340/16501977-2678>
  80. Saks VA, Ventura-Clapier R, Huchua ZA. A creatine kinase in regulation of heart function and metabolism. I. Further evidence for compartmentation of adenine nucleotides in cardiac myofibrillar and sarcolemmal coupled ATPase-creatine kinase systems. *Biochim Biophys Acta*. 1984;803:254-264.
  81. *Фосфокреатин: биохимическое и фармакологическое действие и клиническое применение*. Под ред. Сакса В.А., Бобкова Ю.Г., Струмиа Е. Материалы III Всесоюзного симпозиума советской секции Международного общества по изучению сердца. Баку, 5–8 октября 1986 г. М.: Наука; 2014.  
*Phosphocreatine: biochemical and pharmacological action and clinical application*. Ed. Saxa V.A., Bobkova Yu.G., Strumia E. Proceedings of the III All-Union Symposium of Soviet Section of the International Society for the Study of the Heart. Baku, October 5–8, 1986. Moscow: Nauka; 2014.
  82. Bessman SP, Mohan C. *Phosphocreatine, exercise, protein synthesis, and insulin*. In: De Deyn PP, Marescau B, Stalon V, Qureshi IA. Guanidino Compounds in Biology and Medicine. London: John Libbey and Company; 1992.
  83. Dal Monte A, Leonardi LM, Figura F. Effects of the exogenous intake of phosphocreatine on human muscle power. *Gazz Med Ital*. 1976;135:1-11.
  84. Tegazzin V, Rossi M, Schiavon R. Investigation of the performance of cyclists treated and not treated with phosphocreatine. *Biol Med*. 1991;13:121-135.  
<https://www.researchgate.net/publication/243537463>
  85. Landoni G, Zangrillo A, Lomivorotov VV, Likhvantsev V, Ma J, De Simone F, Fominskiy E. Cardiac protection with phosphocreatine: A meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23(4):637-646. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw171>
  86. Ойноткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Зайратьянц О.В., Ржевская Е.В., Крюков Е.В., Воевода М.И., Масленникова О.М., Ларина В.Н., Демидова Т.Ю., Дедов Е.И. Клинические и морфологические особенности повреждения миокарда и течения фульминантного миокардита на фоне COVID-19, диагностика и тактика лечения. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(5):414-425.  
 Ойноткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Зайратьянц О.В., Ржевская Е.В., Сыров А.В., Дедов Е.И., Крюков Е.В., Есин Е.В., Журавлева М.В., Воевода М.И., Спасский А.А., Шахнович П.Г., Демидова Т.Ю. Согласованная экспертная позиция по диагностике и лечению фульминантного миокардита в условиях пандемии COVID-19. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2020;3:5-18.  
 Ойноткинова О.Ш., Масленникова О.М., Ларина В.Н., Ржевская Е.В., Сыров А.В., Дедов Е.И., Крюков Е.В., Есин Е.В., Журавлева М.В., Воевода М.И., Спасский А.А., Шахнович П.Г., Демидова Т.Ю. Согласованная экспертная позиция по диагностике и лечению фульминантного миокардита в условиях пандемии COVID-19. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2020;3:5-18.  
 Ойноткинова О.Ш., Масленникова О.М., Ларина В.Н., Ржевская Е.В., Сыров А.В., Дедов Е.И., Крюков Е.В., Есин Е.В., Журавлева М.В., Воевода М.И., Спасский А.А., Шахнович П.Г., Демидова Т.Ю. Согласованная экспертная позиция по диагностике и лечению фульминантного миокардита в условиях пандемии COVID-19. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2020;3:5-18.
  87. Ойноткинова О.Ш., Масленникова О.М., Ларина В.Н., Ржевская Е.В., Сыров А.В., Дедов Е.И., Крюков Е.В., Есин Е.В., Журавлева М.В., Воевода М.И., Спасский А.А., Шахнович П.Г., Демидова Т.Ю. Согласованная экспертная позиция по диагностике и лечению фульминантного миокардита в условиях пандемии COVID-19. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2020;3:5-18.  
 Ойноткинова О.Ш., Масленникова О.М., Ларина В.Н., Ржевская Е.В., Сыров А.В., Дедов Е.И., Крюков Е.В., Есин Е.В., Журавлева М.В., Воевода М.И., Спасский А.А., Шахнович П.Г., Демидова Т.Ю. Согласованная экспертная позиция по диагностике и лечению фульминантного миокардита в условиях пандемии COVID-19. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2020;3:5-18.  
 Ойноткинова О.Ш., Масленникова О.М., Ларина В.Н., Ржевская Е.В., Сыров А.В., Дедов Е.И., Крюков Е.В., Есин Е.В., Журавлева М.В., Воевода М.И., Спасский А.А., Шахнович П.Г., Демидова Т.Ю. Согласованная экспертная позиция по диагностике и лечению фульминантного миокардита в условиях пандемии COVID-19. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2020;3:5-18.
  88. Ойноткинова О.Ш., Ларина В.Н., Зайратьянц О.В. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы при COVID-19. *Московская медицина*. 2020;3(37):80-89.  
 Ойноткинова О.Ш., Ларина В.Н., Зайратьянц О.В. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы при COVID-19. *Московская медицина*. 2020;3(37):80-89. (In Russ.)
  89. Цыганова Т.Н., Прокопов А.Ф. Научные основы использования метода гипо-гиперокситерапии в практике митохондриальной медицины. *Физиотерапевт*. 2016;3:15-22.  
 Tsyganova TN, Prokopov AF. Scientific bases of using the method of hypo-hyperoxytherapy in the practice of mitochondrial medicine. *Physiotherapist*. 2016;3:15-22. (In Russ.)
  90. Wu JH, Batist G. Glutathione and glutathione analogues; therapeutic potentials. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(5):3350-3353. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.016>
  91. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е., Косивцова М.А. Пациент с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких: новые возможности лечения. *Медицинский совет*. 2022;16(6): 87-96

Поступила 08.02.2022

Received 08.02.2022

Принята к печати 10.03.2022

Accepted 10.03.2022