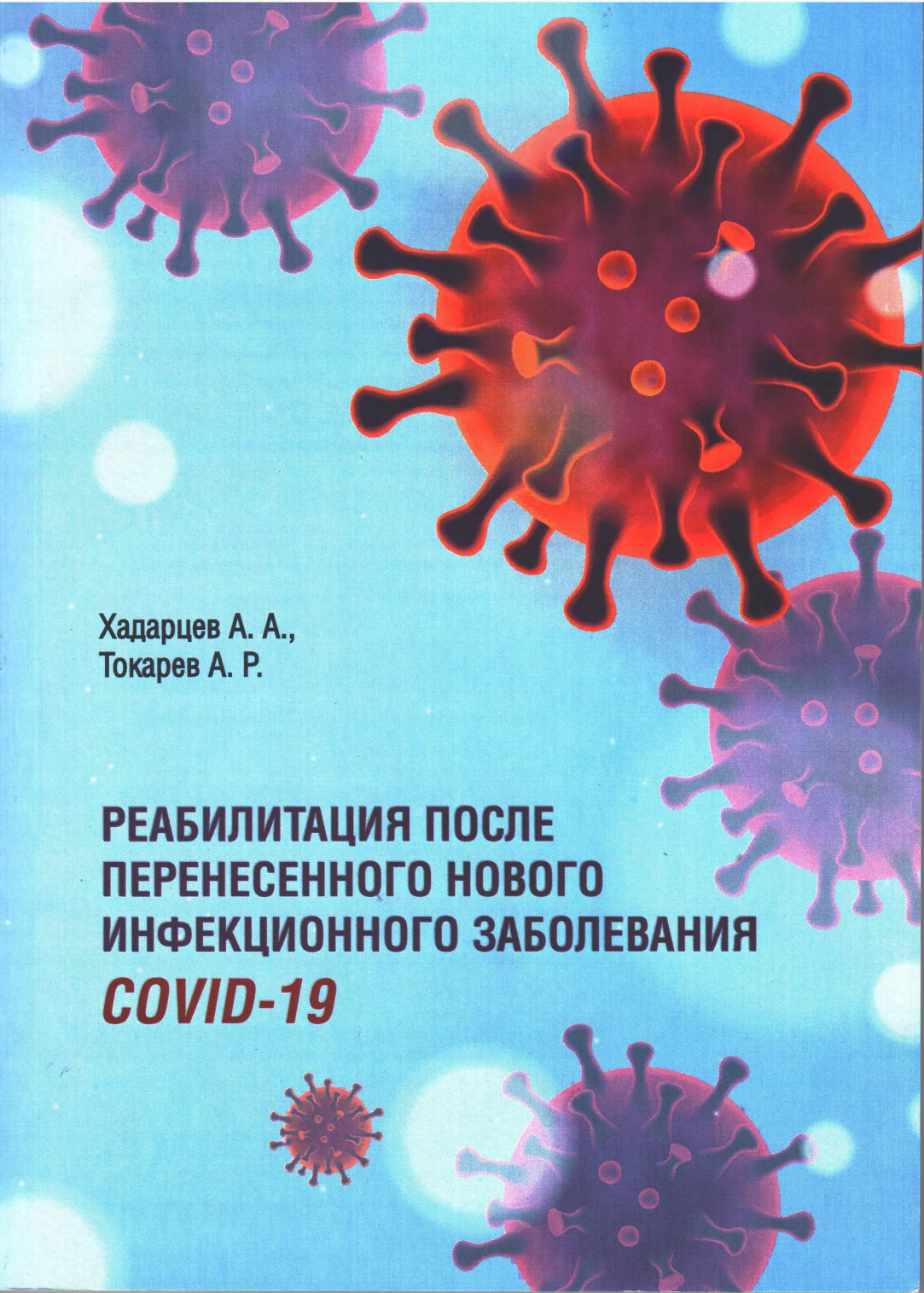




Хадарцев А. А.,
Токарев А. Р.

**РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСЛЕ
ПЕРЕНЕСЕННОГО НОВОГО
ИНФЕКЦИОННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ**
COVID-19

Хадарцев А.А., Токарев А.Р.

**РЕАБИЛИТАЦИЯ
ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО НОВОГО
ИНФЕКЦИОННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ
*COVID-19***

Тула – 2021

УДК 614.4
ББК 51.1(2)2

X14 Хадарцев А.А., Токарев А.Р. Реабилитация после перенесенного нового инфекционного заболевания *COVID-19*: монография. Тула: ООО «ТППО», 2021. 170 с.

В монографии отражены результаты общемировых и отечественных исследований, а также результаты авторских работ по реабилитации после перенесенного *COVID-19*. Показаны преимущественно возможности немедикаментозных способов восстановительно-реабилитационной терапии.

Книга рассчитана на врачей разных специальностей, участвующих в реабилитации больных, перенесших *COVID-19*.

Работа выполнена за счет средств гранта правительства Тульской области в сфере науки и техники в 2020 году.

ISBN 978-5-907462-08-3

Рецензенты:
академик РАН В.Г. Зилов
чл.-корр. РАН Н.А. Фудин

© Хадарцев А.А.,
© Токарев А.Р.

ВВЕДЕНИЕ

В монографии из 3 глав (коронавирусная инфекция, диагностические технологии, реабилитационные мероприятия при новой коронавирусной инфекции – «*Coronavirus disease 2019*» (*COVID-19*)) освещены узловые вопросы современного состояния реабилитологии после перенесенного заболевания *COVID-19*.

I глава знакомит читателей с этиологией и патогенезом *COVID-19*. Особое внимание уделяется стрессу при этом заболевании, как следствие экзо- и эндогенного влияния. Вкратце охарактеризованы частые постковидные осложнения (пневмофиброз, серотониновая недостаточность, панические расстройства).

Во II главе дается детальная характеристика диагностических технологий при постковидных осложнениях (общая диагностика и функциональная диагностика). Детально описываются возможности определения на программно-аппаратном комплексе «Симона III» – показателей функционального состояния организма, включая показатели гемодинамики, вариабельности сердечного ритма и др. Особо выделена стрессоустойчивость, как параметр активного сопротивления организма стрессогенным факторам. Дана усовершенствованная авторами монографии оценка стрессоустойчивости, в т.ч. по Международной классификации функционирования.

В III главе детально характеризуются реабилитационные мероприятия при *COVID-19*. Описывается метод транскраниальной электростимуляции (показания, противопоказания, материально-техническое оснащение).

Охарактеризованы приборы для домашнего использования и работы в медицинских учреждениях. Дано описание методики применения метода в этих условиях.

Показаны также возможности использования технологий электромагнитных полей и излучений (наружного облучения, лазерофореза), поляризованного видимого и инфракрасного света.

Охарактеризован способ карбокситерапии (сухие углекислые ванны, внутрикожное введение углекислоты).

Определена роль сочетанных лечебно-реабилитационных воздействий (сочетания транскраниальной электростимуляции и трансцеребрального электрофореза серотонина адипината).

Показаны возможности нутрициологии в коррекции постковидных расстройств. Приведены варианты использования в реабилитации лечебных технологий, используемых в острый период *COVID-19* (экстракорпоральная мембранная оксигенация, гелий-кислородные ингаляции).

Определена роль кинезиотерапии и возможности использования реабилитационных технологий у пожилых пациентов.

ГЛАВА 1

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

1. Коронавирус, как этиологический фактор

Начало 2020 года ознаменовалось стремительным распространением *COVID-19* в Азии, Америке, Европе и активным заносом возбудителя заболевания на территорию Российской Федерации. Считается, что первая вспышка *COVID-19* произошла в декабре 2019 года в Китайской Народной Республике с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции – *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV-2)*. Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 г. дала официальное название новому инфекционному заболеванию – *COVID-19*.

Коронавирусы представляют собой семейство вирусов диаметром 80–229 нм, включающее около 37 видов возбудителей в двух подсемействах, которые поражают человека, кошек, птиц, собак, крупный рогатый скот и свиней. Впервые вирус был выделен в 1965 г. у пациента с острым ринитом. У человека известно четыре типа коронавирусов: *229E*, *OC43*, *NL63*, *HKU1*, которые часто ассоциируются с лёгкой инфекцией верхних дыхательных путей. Известен также серотип *SARS-CoV*, вызывающий тяжёлый острый респираторный синдром, и *MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome)*, вызвавший респираторный синдром на Ближнем Востоке. В настоящее время считается, что коронавирусы обуславливают от 3 до 20% всех случаев *острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ)* и проявляются преимущественным поражением верхних дыхательных путей. В последнее время отмечены коронавирусные гастроэнтериты, что существенно меняет представле-

ние о тропности этих вирусов [183]. Проведенный сравнительный анализ летальности от вирусных инфекций показал, что сезонный (обычный) грипп приводит к смертности в 0,01%, у пожилых – до 2%, *SARS-CoV* (тяжелый острый респираторный синдром 2003 года) – 10%, *MERS-CoV* (ближневосточный респираторный синдром 2012 года) – 34%, «свиной» грипп 2009-2010 годов – 0,02%, новая вспышка *SARS-CoV-2* (уханьский коронавирус) – 2–3,5% [48].

2. Патогенез *COVID-19*

Из-за вспышки коронавируса пациентам, принимающим *ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента* (иАПФ) или *блокаторы рецепторов к ангиотензину II* (БРА II), – нельзя их отменять, по официальному мнению, Американской коллегии кардиологов, Европейского общества кардиологов, Российского кардиологического общества [95].

Установлено, что *ренин-ангиотензин-альдостероновая система* (РААС) представлена регуляторными и контррегуляторными пептидами. Так, ангиотензин II расщепляется до ангиотензина-1-7 *ангиотензинпревращающим ферментом второго типа* (АПФ2), ослабляя его влияние на вазоконстрикцию, задержку натрия и фиброз. Он также расщепляет ангиотензин I до ангиотензина-1-9 и участвует в гидролизе других пептидов [271]. АПФ2 экспрессируется в сердце, почках, в клетках альвеолярного эпителия, поэтому интенсивно изучаются механизмы блокады РААС при заболевании коронавирусной инфекцией – *COVID-19*. Поскольку вирус *SARS-CoV-2* для проникновения внутрь клетки использует АПФ2, как посредника, считалось, что применение антигипертензивных препаратов (ингибиторов РААС) приведет к увеличению экспрессии АПФ2 и увеличению числа мишеней для вируса. Однако, было показано, что применение *ингибиторов АПФ* (иАПФ)

и блокаторов ренина-ангиотензина (БРА) показала необходимость применения этих препаратов у пациентов с С. В настоящее время считается, что отмена ингибиторов РААС может нанести более значимый вред пациентам высокого риска с известным или предполагаемым *COVID-19*, чем какие-либо другие риски, связанные с их применением. Существует мнение, что связь между ангиотензином II и риском тяжелого течения инфекции может иметь двухфазный характер. При наличии текущей инфекции *COVID-19* – блокада РААС обеспечивает снижение рисков негативного прогноза. Не исключается, что эти препараты окажут позитивное действие при профилактике развития острого респираторного дистресс-синдрома. Изучается возможность применения рекомбинантного белка АПФ2 для лечения дыхательных расстройств. Было показано, что введение рекомбинантного АПФ2 уменьшало количество ангиотензина II и увеличивало количество более коротких продуктов метаболизма [275,278]. При этом рекомбинантный АПФ2 будет связываться с вирусом, но находиться в плазме крови, а не на поверхности клетки, связывая и инактивируя вирус. Так, в клеточной культуре при добавлении рекомбинантного белка к вирусному тесту репликации, регистрируется значительное снижение вирусной РНК, хотя добавление мышинной версии АПФ2 – не обладало таким эффектом. Этот препарат используется в клинических исследованиях в Китае и Европе, для оценки возможности уменьшения числа пациентов, нуждающихся в искусственной вентиляции легких [258].

Известно, что наличие *ишемической болезни сердца* (ИБС) повышает риск тяжелого течения *COVID-19* в 2,5 раза, а артериальной гипертензии – почти в 7 раз [289]. Важно не отменять отработанную эффективную терапию, включая иАПФ, бета-блокаторы, антиагреганты, статины. Отдается предпочтение препаратам, доказавшим свою эф-

фективность в отношении конечных результатов. показано, что как иАПФ, так и БРА II существенно повышают экспрессию данного фермента. Однако подробный анализ литературы показал, что доказательств собственно наличия этого эффекта практически нет, а его клиническая значимость вызывает большие сомнения. Показано, что иАПФ при клиническом применении непосредственно не влияет на активность АПФ2 [247,274,285].

2.1. Стресс, как следствие экзо- и эндогенного воздействия

Стресс, возникающий при действии различных раздражителей, не является самостоятельным феноменом, а представляет собой частное звено адаптации организма к различным факторам внешней или внутренней среды [192]. Предложено называть нормальный стресс *эустрессом*, патологический – *дисстрессом*. В одной из последних работ Г. Селье [171] определяет стресс как совокупность стереотипных, филогенетически запрограммированных, неспецифических реакций целого организма, первично подготавливающих его к физической активности, то есть к сопротивлению или бегству. Реакции эти могут быть вызваны любым экстремальным воздействием, нарушающим целостность организма, и лежат в основе многих патологических расстройств. Отсюда и распространенная формула: *стресс – нарушение функций – болезнь*. Адаптивные механизмы (синтоксические и кататоксические) связаны с функцией мозга и включаются в зависимости от силы раздражителя и реактивности центральной нервной системы. Включение *кататоксических программ адаптации* (КПА), наблюдаемое при действии стресса большой интенсивности [38], сопровождается активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Это приводит к

выработке энергии, мобилизуемой адреналином, норадреналином и глюкокортикоидами – через усиленный распад жиров и белков (гликолиз и глюконеогенез), с одновременной депрессией антиоксидантных, противосвертывающих механизмов крови и активацией иммуногенеза. Одновременно с активацией КПА запускаются и *синтоксические программы адаптации* (СПА), направленные на ослабление эффекта действия сильного раздражителя. Вместо дальнейшего усиления ответной реакции на экстремальный раздражитель, организм ее ослабляет, хотя от интенсивности ответной реакции зависит продолжение жизни. Но дальнейшее угнетение антиоксидантных и противосвертывающих механизмов с явлениями иммуноактивации может привести к снижению физиологической устойчивости организма с разрушением мембранных структур, массивным тромбиногенезом и развитием коагулопатии потребления. Поэтому СПА сдерживают активность КПА. По данным Ф.З. Меерсона [124] – торможение стресс-реакции зависит от стресс-лимитирующих систем. При этом важным фактором адаптации к стрессовым ситуациям является активация центральных регуляторных механизмов при действии различных раздражителей, которая тормозит выход либеринов и способствует этим продуцированию *γ-аминомасляной кислоты* (ГАМК), *серотонина*, опиоидных пептидов и других тормозных медиаторов. В ходе возникновения реакции на стресс остается неясным вопрос о пусковых механизмах, активирующих системы – симпатoadреналовую и гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников. Их возбуждение сопровождается накоплением катехоламинов, кортикостероидов и тироксина, происходит резкое повышение энергетического потенциала, направленного на оказание активного сопротивления. В современной физиологической литературе недостаточно освещена роль *гипоталамо-гипофизарно-половой* (в т.ч. репродуктивной) сис-

темы, которая в ответ на раздражители выделяет *фертильные факторы* – *синтоксины*, включающие СПА, обеспечивающие повышение тонуса холинореактивных структур мозга. Это – *$\alpha 2$ -микроглобулин фертильности* (АМГФ), *трофобластический- $\beta 1$ -гликопротеид* (ТБГ) и др., которые были изучены нами в условиях нормального и патологического репродуктивного цикла. Были уточнены общие анти-стрессовые механизмы, объединяющие максимум известных стресслимитирующих факторов. Изучена роль недостаточного включения СПА при стрессовых реакциях, зависящих от депрессии гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной системы (недостаточной активации фертильных факторов).

Установлено, что длительное воздействие экзогенных и эндогенных стрессорных факторов сопровождается активацией адренергических структур мозга с включением КПА, проявляющейся накоплением в крови адреналина, норадреналина, кортизола и гормонов щитовидной железы. Возбуждение эфферентных звеньев адаптивного рефлекса активирует деятельность супраспинальной моторной системы и адренергических механизмов мозга. Первая из них определяет объем и характер адаптации сократительной активности скелетных мышц, вторая – субстратное обеспечение и метаболическую модуляцию окислительных процессов в мышцах и внутренних органах, а также неметаболические терморегуляционные эффекты. Выделяющиеся фертильные факторы сдерживают активность КПА. Введение *фитоэкдистерона* (естественного *синтоксина*) – сопровождается активацией антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с иммуносупрессией, что позволяет организму сопереживать со стрессорными агентами. Часть углеводного обмена вне митохондрий не требует присутствия кислорода (анаэробная фаза), начинается с глюкозо-6-фосфата и приводит к образованию пирувиноградной кислоты. В присутствии кислорода следует

полное окисление пировиноградной кислоты в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса), с образованием углекислого газа и воды в митохондриях. Введение *гликоделинов*, *фитоэкдистерона* сдерживает образование пировиноградной кислоты, и малата, которые идут на синтез щавелевоуксусной кислоты, из-за чего увеличивается количество промежуточных продуктов цикла Кребса. При отмене фитоэкдистерона и гликоделинов у животных, получающих глюкозу – значительное количество пировиноградной кислоты входит в цикл Кребса, образуя после декарбоксилирования C2-фрагмент и большое количество энергии. От этого метаболического пути зависит сознательная моторная активность индивида, связанная с энергией, освобождающейся в нервной и мышечной системах. Глюкоза полностью окисляется аэробным путем прямого окисления (пентозный цикл Варбурга-Дикенса-Липмана или гексозомонофосфатный шунт), в котором образуется рибоза, необходимая для синтеза нуклеиновых кислот, превращающаяся также во фруктозу, затем в глюкозу, которая вновь может пойти по экономному пути прямого окисления. Пентозный цикл – не только источник рибозы, но и НАДФ и НАДФ.Н₂. Под влиянием НАДФ.Н₂ происходит восстановительное карбоксилирование пирувата в малат, из-за чего регенерируются дикарбоновые кислоты цикла Кребса. Обеспечивается участие в синтезе и гидроксилировании стероидов, а также в гидроксилировании предшественников адреналина и тироксина. Модулятором этих процессов являются *фитоэкдистерон* и другие *фитоэкдистероиды*. Увеличение концентрации ГАМК в гипоталамических структурах является индикатором включения СПА. Введение *фитоэкдистероидов* в течение двух недель способствует снижению активности КПА, с нормализацией липидного, углеводного и других видов обмена с восстановлением гомеостаза. Подобными свойствами обладают и *глико-*

делины. Нарушение выработки *фертильных факторов* является основным патогенетическим звеном в развитии болезней адаптации. При развитии гипертонии, инфаркта миокарда, сосудистых нарушений конечностей и мозга – снижается выработка *синтоксिन*ов – *фертильных факторов*, нарушаются обменные процессы в органах и тканях, приводя к усиленному распаду глюкозы за счет усиленного энергообразования в цикле Кребса и включению гипоталамусно-адреналовой системы с запуском КПА, длительное действие которых вызывает дизадаптацию [90]. Активация СПА, улучшая агрегатное состояние крови, тормозя антиоксидантный потенциал мозга и крови, улучшая микроциркуляцию в зоне действия раздражителя, способствует нормализации патологического процесса. При стрессе гипоталамус через гипофиз модулирует ряд нейрогуморальных реакций, характерных для стресса. Трудно согласиться с П.Д. Горизонтовым [49], понимавшим под стрессом общую адаптивную реакцию, возникающую только в неблагоприятных жизненных условиях, угрожающих нарушению гомеостаза. Стрессовая реакция возникает всегда при действии любого раздражителя, но его реакция зависит от активности *фертильных факторов*, которые через активацию ГАМК запускают холинергические механизмы, сопровождающиеся включением СПА [124].

Установлено, что при эустрессе – *коэффициент активности синтоксических программ адаптации* (КАСПА) > 1 , при дистрессе (когда уже имеются повреждения) – КАСПА < 1 . Действие любого раздражителя (слабой, средней и сильной величины) сопровождается возбуждением адренореактивных структур мозга, что показано в наших экспериментах. Дистресс наступает не вследствие длительного и интенсивного напряжения, а в результате депрессии СПА – механизма, в норме ограничивающего действие КПА. При этом КАСПА становится < 1 . Запус-

каемые через гипоталамические структуры фертильными факторами половых желез СПА, активируют стресслимитирующие системы, повышают в 2–3 раза концентрацию ГАМК. Удаление половых желез у самцов и самок сопровождается отсутствием реакции АМГФ, ТБГ, ПЛЧ на действие раздражителя. В эксперименте крысы на интенсивное стрессорное воздействие отвечают включением стрессовой реакции (атрофия тимико-лимфатического аппарата, кровоизлияния по ходу желудочно-кишечного тракта и гипертрофия коркового слоя надпочечников) и соответствующими биохимическими изменениями (увеличением концентрации адреналина, норадреналина, тиреоидных гормонов, кортизона, ТБГ, увеличением перекисного окисления липидов в мозге и крови с активацией иммуногенеза). Удаление у них половых желез сопровождается дистрессом с резкой активацией КПА (снижением концентрации ТБГ и кортизона, адреналина и норадреналина и ГАМК), коагулопатией потребления с 50 %-м смертельным исходом.

Активация КПА при стрессе оказывает существенное воздействие на биомембраны, выполняющие особые функции (барьерную, функцию матрицы белков-ферментов, каналов ионного транспорта и рецепторов). Главная особенность данной структуры состоит в наличии гидрофобной зоны, которая образована двумя слоями фосфолипидов, в который встроены функционально активные белки мембран. Интегральные белки образуют глобулы, включающие сахара и специфические липиды с образованием глико- и липопротеинов, погруженные в липидный бислой. В адаптации участвуют натрий/калиевая АТФ-аза, Са-АТФ-аза, рецепторно-ферментный комплекс аденилатциклазы, белки, образующие каналы медленной кальцеевой проводимости. Катехоламины и фертильные факторы могут модифицировать жирно-кислотный состав и изме-

нять активность перекисного окисления липидов. Таким образом, адаптивные механизмы (синтоксические и катоксические) включаются в зависимости от силы раздражителя и реактивности центральной нервной системы. Этим механизмом объясняется развитие второй фазы стресса (резистентности), которая напрямую зависит от состояния репродуктивной системы. При угасании репродуктивной системы быстрее наступает третья фаза стресса – истощение. Активностью репродуктивной системы в динамике стрессорного воздействия можно объяснить развитие всех трех фаз общего адаптационного синдрома. Репродуктивная система является сдерживающим фактором, обеспечивающим выживание организма при действии сильного раздражителя. Полученные экспериментальные данные указывают на действие фертильных факторов на уровне гипоталамических структур. Функция выживания – поддерживаемая КПА, и функция репродукции, поддерживаемая СПА – работают в реципрокном режиме.

3. Наиболее частые постковидные осложнения

3.1. Пневмофиброз

«Изменения легочной ткани, которые мы наблюдаем при *COVID-19*, – это не пневмонии, а пневмониты с диффузным поражением альвеол и выпадением большого количества фибринов. Действительно, в этих случаях часто развиваются фиброзы легочной ткани, которые могут определяться рентгенологически и через месяц, и через три после начала заболевания» – президент Российского респираторного общества, создатель отечественной пульмонологической школы, академик РАН А.Г. Чучалин [40].

Пневмофиброз – заболевание, при котором ткань легких заменяется соединительной под воздействием воспалительных, деструктивных, дистрофических процессов.

Основу легких составляет соединительная ткань, окружающая бронхи, артерии, межалвеолярные перегородки. Она состоит из переплетенных волокон коллагена и эластина, которые дают легким возможность расширяться при вдохе и возвращаться в начальное положение при выдохе. Благодаря коллагеновым волокнам каркасу легочной ткани обеспечена прочность (рис. 1).

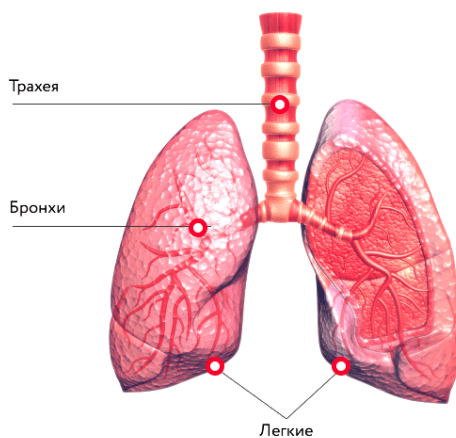


Рис. 1. Трахеобронхиальная система легких

Также в соединительной ткани продуцируются ферменты протеиназы, которые разрушают белковые элементы и ингибиторы протеиназ, тормозящие процессы разрушения. Процесс работы такой системы сбалансирован, но при развитии воспаления он нарушается, что вызывает дефицит фермента $\alpha 1$ -антитрипсин (A1AT). Недостаточность этого фермента приводит к разрушению эластина и коллагена.

На месте поврежденных альвеол образуются пустоты, иммунные реакции провоцируют активность фибробластов (клеток соединительной ткани организма, синтезирующих внеклеточный матрикс) и чрезмерную выработку эластазы и коллагена 1-го типа.

3.2. Серотониновая недостаточность

Нарушение оксигенирующей функции легких, как основного процесса в работе аппарата внешнего дыхания, приводит к развитию дыхательной недостаточности, которая ведет к гипоксии, нарушению метаболизма, дисфункции органов, моно-полиорганной недостаточности и летальному исходу. Об эффективности газообмена в легких свидетельствует в основном лабораторный показатель – парциальное давление (напряжение) кислорода в артериальной крови (PaO_2), и показатель измеренный пульсоксиметром – степень насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO_2) [41].

Ряд авторов в течении *COVID-19* отмечают прямое цитотоксическое действие вируса на альвеолоциты 2-го типа, приводящее к коллапсу альвеол и нарушению газообмена с развитием «шокового легкого», называемого в литературе – *острым респираторным дистресс-синдромом* (ОРДС). Также они отмечают важное значение альвеолярного повреждения эндотелия с микрососудистым тромбозом, что свидетельствует об атипичности ОРДС при *COVID-19*, и дали ему собственное название – *MicroCLOTS* – микрососудистый *COVID-19* сосудов легкого с обструктивным тромбовоспалительным синдромом [243].

ОРДС при *COVID-19*, по их данным, включает нарастающую гипоксемию с микрососудистым тромбозом легких, которые выявляются не только в легких, но и переходят на микрососудистое русло мозга, сердца, почек и дру-

гих органов [263]. Пневмония при *COVID-19* ведет к полной потере тонуса сосудов из-за сосудосуживающих или вазодилатирующих агентов [287].

Ранее считалось, что в случае ОРДС и тяжелой пневмонии при назначении ранней интубации и *искусственной вентиляции легких* (ИВЛ) улучшается выживаемость пациентов [239]. Однако по данным исследований, проведенных в Великобритании и США, при *COVID-19* летальность пациентов на ИВЛ очень велика и составляет 65–88 % [256]. Поэтому в терапии гипоксемии при *COVID-19* начали использоваться методики респираторной поддержки, позволяющие отсрочить или вовсе снизить частоту переводов пациентов на ИВЛ и, как следствие, уменьшить летальность. К ним относят следующие: кислородотерапию, высокопоточную оксигенацию и *неинвазивную вентиляцию легких* (НВЛ) [270]. Методики респираторной поддержки малоэффективны у тяжелых пациентов. Например, в реанимационном отделении Китая до 56% больных находились на НВЛ, однако из них 76 % в последующем были переведены на ИВЛ. Смертность среди пациентов, получавших НВЛ, перед ИВЛ составила 78 % [266].

Актуальной научно-практической задачей стала разработка новых патогенетически обоснованных методов профилактики и лечения нарушенной оксигенации легких у больных *COVID-19*, что позволяет отсрочить или избежать ИВЛ и, соответственно, улучшить результаты лечения этих больных и уменьшить затраты сил и средств на их лечение.

Известны сообщения о применении ингаляционного оксида азота (*NO*) для коррекции гипоксемии у неинтубированных пациентов с *COVID-19*, позволяющего отсрочить ИВЛ [273].

Однако, по данным итальянской школы респираторной терапии ингаляция *NO* показана не всем пациентам. Определение же детальных показаний при ОРДС у неинтубиро-

ванных пациентов с *COVID-19* технически сложно, так как состояние пациентов не всегда позволяет провести КТ (компьютерную томографию) исследование. К тому же ингаляционный *NO* не универсален для всех типов пациентов *COVID-19*, поскольку выполняет лишь роль вазодилататора [249], а известно, что нарушение тонуса гладких мышц сосудов при ОРДС носит мозаичный характер и сопровождается как вазоспастическими, так и вазодилатационными реакциями. Проведение ингаляции *NO* требует дополнительных затрат сил и средств, что ограничивает применение методики в условиях пандемии *COVID-19*.

Разработанный в медицинском институте Тульского государственного университета способ улучшения оксигенирующей функции лёгких у больных с дыхательной недостаточностью, находящихся на ИВЛ имеет аналог [177], в котором приводятся данные о том, что больным, имеющим дыхательную недостаточность и находящимся на ИВЛ, внутривенно вводят 10–500 мг 1% раствора *серотонина адипината* (СА) со скоростью 10–30 мг/час, растворенного в физиологическом растворе. Введение повторяют в течение 10–14 дней. У больных улучшается функция *гладкой мускулатуры* (ГМ) микроциркуляторного русла легких и других органов, вследствие чего улучшается газообмен с повышением PaO_2 и устранением или уменьшением выраженности тотальной гипоксии (гипоксемии), что улучшает метаболизм в тканях и ведет к выздоровлению. Прирост PaO_2 при этом, составляет в среднем 40–42%. Аналогичные результаты улучшения оксигенирующей функции легких при использовании СА получены независимыми исследователями РФ и Казахстана [91,104,94].

Однако этот способ не был пока апробирован у больных *COVID-19*, имеющих особенности от других ранее известных инфекций, а также у больных, находящихся на респираторной поддержке, кроме того, в этом аналоге не

отражена роль антикоагулянтов, способных улучшать реологические свойства крови и, соответственно, оказывать возможное синергетическое действие на улучшение нарушенной оксигенирующей функции легких.

Была решена техническая задача, заключающаяся в улучшении нарушенной оксигенирующей функции легких внутривенным введением СА и прямых антикоагулянтов больным, находящимся на респираторной поддержке, что приведет к снижению количества их переводов на ИВЛ, к улучшению результатов лечения и, соответственно, снижению сроков госпитализации больных с *COVID-19* и уменьшению расходов на их лечение.

При этом достигалась нормализация функции ГМ сосудистого русла, улучшения микроциркуляции и газообмена в легких, для этого внутривенно вводят раствор серотонина адипината со скоростью 10–30 мг/ч, отличающийся тем, что больным *COVID-19* проводится респираторная поддержка и дополнительно происходит введение прямых антикоагулянтов в лечебной дозе.

В организме человека имеется *серотонин* (20–300 мкг/л), необходимый для нормальной жизнедеятельности. В 1991 г. был описан «Синдром серотониновой недостаточности у человека и животных», который РАМН был признан открытием. Синдром серотониновой недостаточности возникает при различных заболеваниях. В норме серотонин, взаимодействуя с серотониновыми рецепторами ГМ, обеспечивает в организме перистальтику кишечника и эндогенную вазомоторику. Эндо- и/или экзотоксины, связываясь с серотониновыми рецепторами ГМ вместо серотонина, вызывают спазм или паралич ГМ. Циркулирующего в крови серотонина уже недостаточно для поддержания нормальной функции как ГМ, так и тромбоцитов, т.е. в организме возникает относительная недостаточность серотонина. В зависимости от количества нарушенных миоцитов,

клиническая картина будет проявляться в виде функциональной кишечной непроходимости и/или сосудистой недостаточности, нарушения оксигенирующей функции легких, а при локальных нарушениях микроциркуляции – тканевой гипоксии, повреждения и некроза тканей в различных органах (инфаркт миокарда и мозга, некроз тканей стопы и т.п.).

Серотонина адипинат (СА) – это лекарственная форма естественного (эндогенного) серотонина, и поэтому только он, являясь специфическим медиатором для серотониновых рецепторов ГМ, способен устранять серотониновую недостаточность и восстанавливать нарушенную функцию ГМ, независимо от того, была ли ее дисфункция вызвана параличом или спазмом. Это объясняет также и то, что СА – единственный препарат, улучшающий газообмен в легких у больных, находящихся в критическом состоянии, кроме того, СА устраняет тромбоцитопению и повышает неспецифический иммунитет. Суточная доза СА носит индивидуальный характер и зависит от длительности полученного клинического эффекта и может достигать 900мг СА в сутки. Доза *letalis50* для СА составляет 164 мг/кг [175].

Старение человека сопровождается деградацией серотониновых рецепторов в организме, что объясняет, на наш взгляд, высокую летальность пожилых больных от *COVID-19*. За рубежом серотонин не применяется в клинической практике. Таким образом, применение экзогенного серотонина патогенетически обосновано и является дополнительным и необходимым компонентом при лечении ОРДС у больных с *COVID-19*.

Предложенный способ основан на устранении дисфункции ГМ и нарушенной эндогенной вазомоторики (перистальтики сосудов, вазомоции), на нормализации микроциркуляции в легких и восстановление нарушенной окси-

генирующей функции легких, что ведет к устранению гипоксемии и нормализации метаболизма в тканях и выздоровлению больных.

Улучшение оксигенирующей функции легких у больных *COVID-19* с помощью только прямых антикоагулянтов обосновано, но в то же время, как показывает практика, малоэффективно, несмотря на его положительное влияние на реологию крови [276].

Мы считаем, что совместное использование СА и прямых антикоагулянтов способно синергетически улучшать нарушенную оксигенацию легких при лечении ОРДС у больных с *COVID-19*.

Таким образом, разработанный нами комбинированный способ, включающий применение СА и прямых антикоагулянтов у больных *COVID-19*, является патогенетически обоснованным.

Далее приведены клинические примеры применения заявленного способа.

Пример № 1.

Больной Г. мужчина 63 года, вес 112 кг, рост 184 см. Врач, заболел на рабочем месте. Находился на лечении с 06.06.2020 по 26.06.20 в инфекционном госпитале ГУЗ «Тульский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», оказывающем помощь больным с *COVID-19* (далее инфекционный госпиталь). Болен в течение 2-х недель: симптомы простуды, повышение температуры до 38,0°C, в течение последних 5-дней жалобы на одышку, повышение температуры до 39,0°C. Лечился самостоятельно симптоматически. Дома появилась одышка в покое, вызвал скорую помощь. Выполнена КТ *органов грудной клетки* (ОГК) – картина соответствует двусторонней полисегментарной пневмонии, вирусного характера, объем поражения 75%, КТ-3. Госпитализирован по тяжести состояния с диагнозом: коронави *коронави-*

русная инфекция, вызванная вирусом *COVID-19*, вирус не идентифицирован (*U07.2*). При поступлении начата респираторная поддержка – кислородотерапия потоком 10 л/мин. Стандартная терапия *COVID-19* [41], доза надропарина кальция «профилактическая» – 0,6 мл 1 раз в сутки. В течение 2 суток нарастала дыхательная недостаточность, произведен перевод пациента на НВЛ, потребность в кислороде увеличилась до 70%, проведено «ужесточение» параметров НВЛ, кроме того, с момента поступления отсутствует стул на протяжении 3 суток, беспокоит бессонница, тревожность. Переведен на титрование нефракционного гепарина в/в в «промежуточной дозе» – 1000 ед/час дозатором. 08.06.20 увеличена доза нефракционного гепарина до «лечебной» – 2200 ед/час. До введения СА – PaO_2 82,4 мм рт.ст., SpO_2 94%. Параметры вентиляции и фракция кислорода (FiO_2) во вдыхаемой смеси во время введения не менялись. После в/в введения СА 30 мг в разведении на 500 мл *NaCl* 0.9% в течение 3 часов отмечается улучшение оксигенирующей функции легких, проявляющееся в виде повышения PaO_2 до 137 мм рт.ст., и SpO_2 до 96–98%. Это свидетельствует о нормализации эндогенной вазомоторики и микроциркуляции в легких. Как следствие, происходит устранение тканевой гипоксии, что ведет к улучшению гемодинамики, стабилизации артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижению частоты дыхательных движений (ЧДД), увеличению диуреза, появлению стула и физиологического сна. После сна отмечается нормализация нервно-психологического статуса. 09.06.20 в 08.00 «смягчены» параметры НВЛ, на этом фоне достигнуты целевые значения – SpO_2 равное 94% и ЧДД равное 20 в мин, коагулограмма: АЧТВ 45 секунд, МНО 1,2 (табл. 1).

Таблица 1

Оценка показателей мониторинга

Время	До СА 16.00 08.06.2020	После 30 мг СА 19.31 08.06.2020	До СА 12.06.2020 20.00	После 20 мг СА 13.06.2020 00.00
<i>Ph</i>	7,39	7,42	—	—
<i>PO₂</i>	82,4	137	—	—
<i>PCO₂</i>	45,2	35	—	—
<i>BE</i>	-2,1	-1,0	—	—
<i>SpO₂</i>	94	96-98	90	94
ЧДД	30-35	18-20	22	16-18
ЧСС	110	85	64	65-70
АД	152/90	135/75	144/88	144\88
<i>t</i>	37,0	37,4	38,0	37,5
Ско- рость диуреза, мл/кг/час	0,48	0,77 *	0,8	0,8 **
<i>FiO₂</i> , %	70	70 (50*)	30	30**

12.06.2020 назначен надропарин кальция в «лечебной дозе» 1,2 мл п/к 2 раза в день, повторно введен СА в дозе 20 мг. После введения отмечается улучшение оксигенирующей функции легких в виде роста *SpO₂* на 4% от исходных значений, снижение компенсаторной функции внешнего дыхания в виде нормализации ЧДД, появления стула через 2 часа после введения. Ночью спал, к утру 08.00 13.06.20 «смягчены» параметры НВЛ, на этом фоне ЧДД и *SpO₂* без отрицательной динамики. Коагулограмма:

АЧТВ 44 сек, МНО 1,18, фибриноген 4,5 г/л. Дальнейшее состояние с положительной динамикой, 16.06.20 снят с НВЛ и переведен на кислородотерапию, поток 3–5 л/мин, учитывая стабилизацию состояния, переведен в инфекционное отделение. 26.06.20 выписан из инфекционного госпиталя в удовлетворительном состоянии. Диагноз при выписке тот же – *U07.2* ввиду получения трех отрицательных мазков из зева и носа методом *полимеразно-цепной реакции* (ПЦР) на *COVID-19*. После выписки самостоятельно сдал анализ крови на *иммуноглобулины (Ig)*, по результатам которого отмечен высокий титр *IgG* и *IgM*, свидетельствующий о подтвержденном случае *COVID-19*.

Пример № 2.

Больной К. мужчина 52 года, вес 118 кг, рост 182 см. Заведующий РОЦРБ, заболел на рабочем месте. Находился на лечении в инфекционном госпитале с 03.07.2020 по 20.07.20. Болен с 01.07.20: симптомы простуды, повышение температуры до 37,5°C. 03.07.20 появилась одышка в покое, кашель, выполнена КТ ОГК: картина соответствует двусторонней полисегментарной пневмонии, вирусного характера, объем поражения 80%, КТ–4. Проживает с супругой, супруга заболела с явлениями дыхательной недостаточности и диагнозом *U07.2*, госпитализирована в инфекционной госпиталь. По тяжести состояния пациент поступил сразу с диагнозом: *U07.2*. При поступлении начата респираторная поддержка – НВЛ, *FiO₂* 40%. Начата стандартная терапия *COVID-19* [41]. Доза эноксапарина натрия «промежуточная» 0,8 мл 1 раз в сутки. В течение 2-х суток нарастание явлений дыхательной недостаточности, нарастание *FiO₂* до 70%, «ужесточение» параметров НВЛ, кроме того, с момента поступления отсутствует стул в течение 3 суток, бессонница и тревожность.

05.07.20 в 08.00 увеличена доза эноксапарина натрия до «лечебной» 0,8 мл п/к 2 раза в день, взят анализ крови

до введения СА: PaO_2 48,9 мм рт.ст., SpO_2 90%, введен СА 30 мг, растворенный в 200 мл 0,9% раствора $NaCl$, 10 мг/час. После СА PaO_2 86,1 мм рт.ст., SpO_2 96–98%. Во сне 06.07.20 в 04.00 отмечается падение SpO_2 , нарастание ЧДД, решено ввести повторно в/в СА 20 мг со скоростью 10 мг/час (табл. 2).

Клинически улучшение отмечается в виде снижения ЧДД, увеличения диуреза, появления стула и сна, а после сна отмечается нормализация нервно-психологического статуса, а так же повышение SpO_2 88 до 94%.

Таблица 2

Оценка показателей мониторинга

Время	До СА 05.07.2020 16.00	После 30 мг СА 05.07.2020 19.31	До СА 06.07.2020 04.00	После 20 мг СА 06.07.2020 07.00
Ph	7,393	7,444	—	7,464
PaO_2	48,9	86,1	—	79,7
PCO_2	50,2	38,8	—	35,3
BE	4,5	1,2	—	0,7
SpO_2	90	96–98	88	94
ЧДД	30–35	18–20	25	18–22
ЧСС	88	54	64	70
АД	166/94	135/75	144/88	138/72
t	37,4	37,4	37,4	36,8
Ско- рость диуреза, мл/кг/час	1,0	1,2	0,8	0,8
FiO_2 , %	70	70 (50*)	50	50

09.07.20 снят с НВЛ, дальнейшая респираторная поддержка проводилась в виде кислородотерапии (поток 8 л/мин), учитывая стабилизацию состояния, переведен в инфекционное отделение. 20.07.20 выписан из госпиталя в удовлетворительном состоянии. Диагноз при выписке тот же – *U07.2*, ввиду получения трех отрицательных мазков из зева и носа методом ПЦР на *COVID-19*. В тоже время известно, что чувствительность мазков из зева и носа методом ПЦР на *COVID-19* составляет не более 68% [272]. Однако, учитывая профессию, тяжесть и типичность клинико-лабораторных проявлений течения болезни больного, а также схожие проявления болезни у супруги пролеченного больного, согласно критериям ВОЗ высока вероятность наличия *COVID-19* у больного [282].

Пример № 3.

Больной Л. Мужчина 60 лет, вес 82 кг, рост 176 см. Находился на лечении с 28.07.2020 в инфекционном госпитале. Болен с 18.07.20: симптомы простуды, повышение температуры тела до 37,5°C. 21.07.20 назначено лечение участковым терапевтом, мазок из зева и носа методом ПЦР на определение *COVID-19* положительный. Повторный визит врача 28.07.20, появилась одышка в покое, повышение температуры тела до 39,9°C, направлен на госпитализацию в инфекционный госпиталь, выполнена КТ ОГК: картина соответствует двусторонней полисегментарной пневмонии, вирусного характера, объем поражения 40%, КТ-3. Поступил в инфекционное отделение инфекционного госпиталя с диагнозом: коронавирусная инфекция, вызванная вирусом *COVID-19*, вирус идентифицирован (*U07.1*). При поступлении начата стандартная терапия *COVID-19* [41], респираторная поддержка в виде кислородотерапии потоком 6 л/мин, доза надропарина кальция «промежуточная» 0,6 мл 2 раза в сутки. В течение суток нарастание явлений дыхательной недостаточности: ЧДД до 35 в мин, SpO_2 78%

на фоне респираторной поддержки в виде кислородотерапии – 15 л/мин, бессонница, беспокойство и в течение 3 суток отсутствует стул. По тяжести состояния поступил в РО в 19.00. Доза надрупарина кальция увеличена до лечебной 0,9 мл 2 раза в сутки, респираторная поддержка в виде НВЛ, FiO_2 90%, SpO_2 96%, в 20.00 снижена FiO_2 до 70%, SpO_2 97%, в 00.00 параметры вентиляции прежние, FiO_2 70%, SpO_2 97%. Учитывая высокую потребность в кислороде, наличие признаков компенсаторной реакции организма в ответ на гипоксию сердечно-сосудистой системы в виде тахикардии (ЧСС 118 в мин) и гипертензии (АД 150/100 мм рт.ст.), дыхательной системы (учащенное ЧДД до 30 в мин), отсутствие стула в течение трех дней, введен СА 20 мг в разведении на 200 мл 0,9% раствора *NaCl* со скоростью 10 мг/час. После введения СА отмечается повышение оксигенирующей способности легких в виде повышения PaO_2 на 39 %, SpO_2 на 3% от исходных значений, снижения ЧДД, стабилизации АД и ЧСС, также после введения отмечается появление стула, снижение беспокойства и сон (табл. 3).

01.08.20 пациент предъявлял жалобы на отсутствие стула в течение 2-х суток, повторно введен СА в дозе 30 мг на 200 мл 0,9% раствора *NaCl* со скоростью 30 мг/час. После введения СА отмечается повышение оксигенирующей способности легких в виде повышения PaO_2 на 23%, SpO_2 на 3% от исходных значений и появление стула (табл. 3). В 20.00 снят с НВЛ и проводилась дальнейшая респираторная поддержка в виде кислородотерапии (поток 8 л/мин) SpO_2 98%. 03.08.20 переведен в инфекционное отделение. Выписан из госпиталя в удовлетворительном состоянии с тем же диагнозом – *U07.1*.

Таблица 3

Оценка показателей мониторинга

Время	До СА 30.07.2020 00.00	После 20 мг СА 30.07.2020 02.00	До СА 01.08.2020 12.37	После 30 мг СА 01.08.2020 14.04
<i>Ph</i>	7,495	7,505	7,496	7,490
<i>PaO₂</i>	117,4	163,3	60,0	74,0
<i>PCO₂</i>	26,1	24,6	33,0	31,7
<i>BE</i>	-3,0	-2,5	1,9	0,9
<i>SpO₂</i>	96	99	91	94
ЧДД	30	22	17	17
ЧСС	118	79	73	76
АД	150/100	111/74	144/83	129/93
<i>t</i>	37,4	36,6	36,6	36,6
Ско- рость диуреза, мл/кг/час	1,0	1,2	1,0	1,0
<i>FiO₂</i> , %	70	70	35	35

Наши данные патогенетически обоснованы и не противоречат ранее полученным научным данным, а только их расширяют и дополняют.

Способ основан на новых данных, выявленных при изучении действия СА и прямых антикоагулянтов на оксигенирующую функцию легких у больных *COVID-19*, он обеспечивает высокий клинический эффект и может быть рекомендован для внедрения в широкую клиническую практику лечения больных с дыхательной недостаточностью, находящихся на респираторной поддержке.

3.3. Панические расстройства

По оценкам Центров по контролю и профилактике заболеваний (*Centers for Disease Control and Prevention*), в Соединённых Штатах с 2010 по 2017 год инфекция вирусом гриппа привела от 9,2 млн. до 35,6 млн. случаев заболеваний и от 140000 до 710000 случаев госпитализации. В обычный год от 3 до 5 миллионов случаев тяжёлых заболеваний в мире бывают вызваны сезонной инфекцией вирусом гриппа. Вирусы гриппа *A* и *B* вызывают сезонные эпидемические инфекции, приводящие к 500 000 смертей ежегодно во всем мире, причём последние рассчитанные оценки составляют 291243–645832 случая смерти в год в период 1999–2015 годов. Смертность от сезонного вируса гриппа в Соединённых Штатах колеблется от 5000 до 52000 человек в год, в зависимости от года [259].

Из клинических особенностей необходимо выделить следующие параметры. Инкубационный период составляет от 2 до 14 суток, в среднем 5 дней. Для *COVID-19* в разгаре заболевания характерно наличие клинических синдромов острой респираторной вирусной инфекции:

- лихорадка (>90%) различной степени выраженности (отсутствие лихорадки не исключает *COVID-19*);
- проявления общей инфекционной интоксикации (слабость, ломота в мышцах, снижение аппетита, нарушение сна);
- респираторная симптоматика: першение и сухость в горле, кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты) в 80 % случаев.

При поражении нижних отделов респираторного тракта появляются: одышка при физической нагрузке (ходьбе) или в покое (55%); ощущение нехватки воздуха, затрудненности вдоха, заложенности в грудной клетке (>20%) [57].

На момент написания статьи (2-ая декада апреля) в России было подтверждено около 28000 заболевших *COVID-19*, умерших менее 240 человек, что составляло 0,83%, за период с начала вспышки с конца января 2020 года (2,5 месяца). Самое большое количество заболевших было зафиксировано в Москве – около 16500 человек [98]. За этот же период гриппа и ОРВИ по России было зафиксировано около 12 млн. новых случаев [179]. Известны базовые понятия из эпидемиологии. *Эпидемия* – категория интенсивности эпидемического процесса, характеризующаяся уровнем заболеваемости определенной инфекционной болезнью, значительно превышающим обычно регистрируемый на данной территории за аналогичный период. В обиходе универсальным эпидемическим порогом считается заболевание 5% жителей территории, или, иногда, 5% какой-либо социальной группы. Однако многие медицинские ведомства рассчитывают собственные эпидемические пороги для обычных заболеваний, исходя из среднестатистического уровня этого заболевания в течение многих лет. Такие эпидемические пороги могут быть равны, например, 1%. *Пандемия* – (*pandemia*; греч. *pandemos* всеобщий, все-народный) категория интенсивности эпидемического процесса, характеризующаяся массовым распространением инфекционной болезни, когда ею охвачено население страны, нескольких стран или континентов.

Несмотря на отсутствие эпидемического порога по заболеваемости, 5 марта 2020 года вводятся по г. Москве меры, которые отчасти напоминают карантинные, при этом не вводится карантин и не вводится режим чрезвычайной ситуации [197]. Появляется новый термин «режим самоизоляции».

По оценкам экспертов, сейчас в режиме самоизоляции и карантине находится 3,38 миллиарда человек – 43% населения Земли. Самоизоляция, карантин, пандемия – это

конечно вынужденные меры, но они значительно ухудшают условия и привычный образ жизни. В сложившейся ситуации для человека естественны реакции утраты по известной модели доктора Элизабет Кюблер-Росс (*отрицание, злость, торг, депрессия, принятие*): нам становятся недоступными – прежний уровень жизни, свобода перемещений, иллюзия безопасности вокруг [108]. Мы проходим через стадию *отрицания* – «все не так плохо, как они говорят», так же возникает *злость* на «истериков и паникёров», или на тех, кто отрицает угрозу, на систему здравоохранения. *Торг* выражается в том, как мы договариваемся с собой – в магазин буду выходить в маске, изолируюсь дома, в гости ходить не буду и гостей приглашать не буду. В такой ситуации эмоциональное состояние людей очень уязвимо, в изоляции человек может столкнуться со спектром разных эмоций – страх и тревога, агрессия. Страх и тревога за здоровье своё и близких, за будущее – что будет, когда карантин закончится. Люди находятся в стрессе, и нет возможности справляться привычными способами (спортзал, прогулки, поход в кино, театр). Все столкнулись с такими экзистенциальными данностями, как одиночество, неопределённость, неуверенность в завтрашнем дне, и это рождает ещё большую тревогу и страх, которые потенцируются нелогичными и непоследовательными действиями государственных управленческих структур, поступлением противоречивых сведений из *средств массовой информации* (СМИ).

Самоизоляция, карантин, экономическая ситуация, невозможность работать, ухудшение финансовых условий, постоянные сообщения о заболевании и заболевших в СМИ – это все провоцирует кризисную ситуацию в межличностных отношениях, так как повышается уровень страха, тревожности, которые сопровождаются раздражением, конфликтами, растерянностью и непониманием. Хо-

чается отметить, что весь мир оказался в очень травмирующей ситуации, по сути, все люди испытывают психоэмоциональную травму, которая вызывает у человека мощнейший психологический кризис, последствия которого могут тянуться годами. У многих людей наблюдается состояние близкое к панике. Паника считается это особым *психическим состоянием* человека или группы людей, имеющих преувеличенный страх, неадекватные поведенческие реакции, утрату способности к критическому мышлению и трезвой оценке обстоятельств на фоне смятения чувств. Слово «паника» происходит от имени Пана, греческого бога пастухов. Пастухи часто наблюдали, что от самой незначительной причины, особенно ночью, стада овец или коз, полностью выйдя из-под контроля, одно за другим бросались в воду, огонь или прыгали в пропасть. *Психическое состояние* является многосторонним целостным процессом, в который включаются когнитивные, эмоциональные, мотивационно-поведенческие, активационные компоненты. *Психическое состояние* отражает работу психики и личностной деятельности человека за определённый отрезок времени. Паника, как состояние, может возникать у здоровых лиц под воздействием внешних обстоятельств, таких как боевые действия, террористические акты или чрезвычайные ситуации. Классификация паники предполагает деление на два основных типа (после непосредственного экстремального воздействия и длительного пребывания в дезадаптации), а также по масштабу, длительности и глубине охвата личности. При этом состояние паники входит в структуру такого нервно-психического заболевания, как *паническое расстройство* (F41.0 по МКБ10). Расстройство протекает приступообразно, когда непосредственно состояния паники («панические атаки») сменяются относительно спокойным фоновым состоянием или «межприступным периодом». Часто повторяющиеся при-

ступы могут приводить к вторичным депрессивным реакциям, агорафобии, личностным расстройствам и другим осложнениям [200].

В ситуации изоляции все члены семьи вынуждены находиться на одной территории и даже в дружной, любящей семье (их в России всего 8%) [251] могут возникать конфликты, так как нарушается привычный ритм жизни – невозможность выходить из дома – (работа, детский сад, школа, встреча с друзьями, развлечения), а семья – это совокупность людей, объединённых выполнением репродуктивной функции, проживающих на одной территории, занятых ведением общего хозяйства, имеющих родственные отношения и особые иные, формально установленные государственной администрацией связи (в частности, опекуна, усыновления и т.д.), а так же объединенных комплексом «взаимоотношений», складывающихся в процессе совместной деятельности по удовлетворению потребностей семьи [110]. Получается, что *семья* – это всё-таки совместная деятельность по удовлетворению *потребностей семьи*, а в сложившихся условиях многие из этих потребностей невозможно удовлетворить.

В период «самоизоляции» между членами семьи повышается уровень тревожности, который сопровождается конфликтами, непониманием, раздражением, проявлением агрессии, и, как следствием, возникновением кризисной ситуации. Можно прогнозировать, что «самоизоляция» в этих случаях приведет или к пересмотру отношений, или к их распаду. «Изоляция семьи» в условиях неопределенности усиливает потенциал агрессивности и деструктивности.

Кризисы в межличностных отношениях сопровождаются психоэмоциональными и соматическими расстройствами членов семьи, и как следствие усиливается проявление агрессии. При режиме «самоизоляции» из-за вспыш-

ки коронавирусной инфекции количество фактов семейно-бытового насилия увеличивается. Об этом заявила специальный докладчик ООН по вопросам насилия в отношении женщин Дубравка Симонович. В ряде стран (Франция, Китай, Турция) полиция уже рапортует о значительном росте фактов насилия в семье. В России подобная статистика властями, к сожалению, не сообщается.

Службы спасения в Европе и Азии фиксируют резкий рост числа обращений на горячие линии от жертв издевательств со стороны супругов и самих актов проявления агрессии – во Франции на 30%, а в Китае – в три раза [255]. Между тем, в кризисные центры России стали поступать сообщения о домашнем насилии после введения «режима самоизоляции». По данным ООН, каждая третья женщина в мире сталкивается с физическим или сексуальным насилием, что выводит это преступление в ряд самых частых, но наименее задокументированных нарушений прав человека. И карантин, и режим обязательной «самоизоляции», действующие сейчас в большом числе стран планеты, лишь усугубляет эту проблему.

История военных конфликтов каждый раз доказывает, что насилие против женщин, ограниченных в свободе передвижения, в таких стрессовых условиях неизменно набирает обороты. Условия, в которых население огромного числа стран оказалось сейчас, стал для многих женщин, запертых в домах с агрессивными партнерами, новым испытанием, а зачастую и борьбой за выживание, не столько из-за вируса, сколько из-за домашнего насилия. В России традиционно в семьях страдают от насилия женщины [172].

Первой ласточкой, подтвердивший печальный тренд, стал Китай. В феврале полиция провинции Хубэй, бывшей эпицентром заболевания и целиком отправленной сидеть по домам, сообщила о трехкратном увеличении случаев

домашнего насилия по сравнению с прошлым годом – с 47 до 162. И, увы, в этом нет никакой «китайской специфики». В ушедшей в самоизоляцию с 17 марта Франции, где избиениям и насилию со стороны нынешних и бывших партнеров ежегодно подвергаются около 219 тыс. женщин, число случаев домашней агрессии за последние недели увеличилось на 30%, признал на днях глава МВД Пятой республики Кристоф Кастанер [252]. В Париже эта печальная статистика подросла сразу на 36%. Недалеко ушла и Испания, совсем недавно ужесточившая наказание как за изнасилования, так и за другие проявления недостойного поведения в семьях. 19 марта была зафиксирована первая официальная жертва карантина – в Валенсии муж убил жену прямо на глазах у детей спустя всего пять дней после начала режима вынужденной изоляции [252].

В ООН проблему «домашнего насилия» признали общемировой. «В последние недели по мере усиления экономического и социального давления и страха мы становимся свидетелями ужасающей глобальной вспышки насилия в семье», – заявил 5 апреля Генсек ООН Антониу Гутерреш [253]. Международная организация призвала правительства всех стран включить в национальные планы борьбы с коронавирусом положения о предотвращении насилия в отношении женщин и возмещении ущерба, причиненного в результате такого насилия. Гутерреш заявил о необходимости увеличить господдержку профильным некоммерческим организациям и работающим в онлайн-режиме службам поддержки, установить аварийные системы сообщения об угрозе в аптеках и продуктовых магазинах, а также приравнять приюты к объектам жизнеобеспечения.

Глава одной из благотворительной организации отмечает: основной механизм абьюзивных взаимоотношений (*Абьюзивные отношения – отношения, в которых партнёр*

нарушает личные границы другого человека, унижает, допускает жестокость в общении и действиях с целью подавления воли жертвы) – это установление тотального контроля обидчика над жертвой, что легко достигается в условиях карантина и «самоизоляции».

Дело в том, что межличностное насилие в таких отношениях работает циклично: первая фаза – это период нарастания напряжения, затем идёт перемирие, а потом вновь возникает агрессия. При этом каждый раз «спокойная» фаза становится короче, а насильственные действия – серьезнее.

Девять российских общественных организаций, помогающих жертвам семейно-бытового насилия, 2 апреля обратились к премьер-министру России Михаилу Мишустину и главам регионов с просьбой принять срочные меры для защиты пострадавших от домашнего насилия в «режиме самоизоляции». Об этом журналу «Снобу» сообщили в правозащитной организации «Зона права» [254]. Письмо подписали – «Зона права», Консорциум женских неправительственных объединений, центр «Насилию – нет», центр «Сестры», Центр против насилия в отношении женщин «АННА», проект «Правовая инициатива», женский кризисный центр «Китеж», Сеть взаимопомощи «ТыНеОдна», а также РОО «Кризисный центр для женщин».

В России, которая периодически ужесточает «режим самоизоляции», также прогнозируется увеличение числа звонков в кризисные службы. Между тем, в полиции приостановлен личный приём граждан, теперь обратиться за помощью можно только по телефону, через электронную почту или почту России.

Длительное нахождение в условиях «самоизоляции», усиливающееся ростом домашнего насилия, постоянное поступление негативных новостей из СМИ – эти факторы значительно повышают нагрузку на симпатoadреналовую

систему. При этом увеличивается уровень катаболических гормонов, что приводит к увеличению в крови глюкозы, снижению синтеза белка, в совокупности уменьшая протекторные свойства иммунокомпетентных клеток. На фоне выраженной гиподинамии, изменения вязкостных характеристик крови ведет к нарушению гомеостаза, перфузии и функционирования органов и систем [68]. Невозможность своевременно получить квалифицированную медицинскую и психологическую помощь через незначительный промежуток времени приведет к резкому росту не только соматических, но и психических заболеваний, что вызовет повышенную нагрузку на все звенья медицинской помощи для проведения различных восстановительных методик [14,81,83,84,117]. Увеличение распадов семей на фоне негативной экономической ситуации даёт основание на пессимистичные прогнозы по коррекции роста заболеваемости и смертности в РФ.

Резюме:

– постоянное воздействие из всех средств массовой информации о вирусной инфекции, не относящейся к особо опасным инфекциям, оказывает крайне негативное воздействие на функционирование симпатoadреналовой системы, приводя индивидуума к тревожному, беспокойному состоянию, близкому к паническому, а также усилению хаотичных, непоследовательных действий и нелогичных поступков, приводящих к нагнетанию неблагоприятной обстановки в социуме;

– кардинальное изменение повседневного образа жизни, «дистанционная» работа, принудительная изоляция в условиях квартир, угроза штрафных санкций при нарушениях режима, эти и другие факторы приводят к всплеск у семейного насилия, усилению конфликтности и нарастанию социальной депрессии;

– для предотвращения, при возможных повторных вспышках инфекционных заболеваний, массовых негативных воздействий на индивидуума в социуме, на семейные пары и семьи – необходима последовательная, методичная информационная работа с разъяснениями от уполномоченных государственных структур о необходимости выполнения определенных действий, что позволит избежать отдаленных, крайне негативных последствий на функционирование как индивидуума, так и семьи в целом.

ГЛАВА 2

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

1. Общая диагностика COVID-19

Диагноз устанавливается на основании клинического обследования, данных эпидемиологического анамнеза и результатов инструментальных и лабораторных исследований.

1. Подробная оценка жалоб, анамнеза заболевания, эпидемиологического анамнеза.

2. Физикальное обследование:

– оценка слизистых оболочек верхних дыхательных путей;

– аускультация и перкуссия легких;

– пальпация лимфатических узлов;

– исследование органов брюшной полости с определением размеров печени и селезенки;

– термометрия;

– измерение ЧСС, АД и ЧДД;

– измерение SpO_2 ;

– оценка уровня сознания.

3. Лабораторная диагностика

Этиологическая:

– выявление РНК SARS-CoV-2;

– выявление антигена SARS-CoV-2;

– выявление иммуноглобулинов класса A, M и класса G к SARS-CoV-2.

Общая:

– общий анализ крови;

– биохимический анализ крови;

– исследование уровня С-реактивного белка;

– коагулограмма;

– прокальцитонин, NT-proBNP/BNP.

4. Инструментальная диагностика:

– КТ легких (максимальная чувствительность);

- обзорная рентгенография легких (большая пропускная способность);
- УЗИ легких (дополнительный метод);
- ЭКГ;
- пульсоксиметрия;
- лучевая диагностика.

Госпитализация осуществляется с учетом требований, предусмотренных *приказом Минздрава России от 19.03.2020 № 198н ред. от 15.09.2020 «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19».*

2. Функциональная диагностика

2.1. Программно-аппаратный комплекс «Симона 111»

После перенесенного *COVID-19* необходимо использовать методы оценки стресса и стрессоустойчивости, включающие аппаратное функциональное исследование и психологическое тестирование.

Аппаратное исследование *функциональных систем организма* (ФСО) можно проводить на отечественном *аппаратно-программном комплексе* (АПК) «Симона» (регистрационное удостоверение ФСР 2008/03787 от 15 декабря 2008 г.) в специально оборудованном кабинете, с нормальной комнатной температурой, освещением, влажностью, с отсутствием вредных производственных факторов.

АПК «Симона» применяется для неинвазивного измерения физиологических показателей центральной и периферической гемодинамики, транспорта и потребления кислорода, функции дыхания, температуры тела, функциональной активности мозга, активности *вегетативной нервной системы* (ВНС) и метаболизма. Элементами АПК «Симона» являются компьютер и электронно-измерительный блок с девятью измерительными каналами (линиями мониторинга): реокардио-

граф (биоимпедансометрия), электрокардиограф, фотоплетизмограф + пульсоксиметр, сфигмоманометр (определение АД), термометр (2 канала), электроэнцефалограф, капнометр + оксиметр (определение CO_2+O_2), модуль механики дыхания, температуры, метаболограф. Мониторинг ведется по 123 показателям и их трендам с использованием 17 осциллограмм и номограмм. Исследование применяется у всех категорий пациентов (в условиях интенсивной терапии, во время любых видов хирургических операций), при диспансеризации, беременности, в амбулаторной и санаторно-курортной реабилитационно-оздоровительной практике [5]. Программное обеспечение позволяет с помощью этого комплекса расширить представления о физиологии *сердечно-сосудистой системы* (ССС), как интегральных принципах динамического наблюдения. Исследования базируются на одновременном непрерывном измерении и оценке взаимовлияния гемодинамических регуляторов, а именно: преднагрузки, сократимости миокарда и постнагрузки, формирующих АД и *сердечный индекс* (СИ), который, в свою очередь, обеспечивает DO_2 в соответствии с метаболическими потребностями организма. Перечень показателей АПК «Симона» соответствует требованиям к функционально-диагностическому обследованию пациентов, перенесших *COVID-19* [6].

К психофункциональному обследованию приступать целесообразно не ранее, чем через 1,5–2 часа после еды. Помещение для проведения исследования должно иметь нормальную комнатную температуру, влажность, притупленное освещение, отсутствие воздействия вредных факторов. В помещении пациент раздевается по пояс и ложится спиной на удобную кушетку с невысокой подушкой. Женщины бюстгальтер могут не снимать. На грудную клетку накладывают датчики АПК «Симона» по методике тетраполярной реокардиографии по Кубичеку, а на плечо – манжету измерителя артериального давления. На палец другой руки надевают датчик *пульсоксиметра*. Измеряют температуру тела. На рис. 2 показано проведение исследования на АПК «Симона».

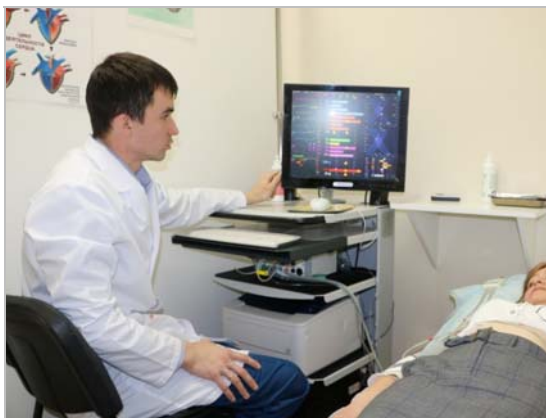


Рис. 2. Аппаратное функциональное исследование на АПК «Симона»

2.1.1. Описание показателей гемодинамики

– *Волемический статус (ВОЛ)* – преднагрузка левого желудочка (%). Норма $\pm 20\%$. Показывает отклонение волемического статуса от нормы индивидуума. При гиповолемии $< -20\%$. При гиперволемии $> 20\%$.

– *Инотропия (ИНО)* – сократимость левого желудочка (5%). Норма $\pm 20\%$ от нормы ИОСВ. $= УИ / VET$. *VET* – время изгнания. Показывает отклонение сократимости левого желудочка от нормы индивидуума. При гипоинотропии $< -20\%$. При гиперинотропии $\rightarrow 20\%$, что отражает соотношение между УИ и *VET*. Увеличивается при положительном и снижается при отрицательном инотропном действии медикаментов.

– *Периферическое сосудистое сопротивление (ПИПСС)* – $(10^{-3} \times \text{дин} \times \text{сек} / \text{см}^5 / \text{м}^2)$, норма – $150 \pm 30 \times 10^{-3} \times \text{дин} \times \text{сек} / \text{см}^5 / \text{м}^2$. Зависит от пола, возраста и температуры тела, характеризует постнагрузку.

– *Ударный индекс работы левого желудочка (УИРЛЖ)* – ($\text{г} \times \text{м} / \text{уд} / \text{м}^2$). Норма зависит от пола, возраста и температуры тела. Отражает суммарный баланс волемического статуса и сократимости миокарда левого желудочка. Физиологически этот показатель показывает способность миокарда совершать определенный объем работы и, тем самым, усваивать кислород в течение одного сердечного цикла. Другими словами, если потребление кислорода миокардом находится на нормальном уровне, то насосная функция сердца тоже нормальная и коррелирует с работоспособностью.

– *Конечный диастолический индекс левого желудочка (КДИ)* ($\text{мл} / \text{м}^2$). При нормоволемии низкий КДИ отражает сниженную диастолическую функцию левого желудочка. При улучшении этой функции КДИ увеличивается.

– *Среднее артериальное давление (АДср.)* в мм рт.ст. Норма 90 ± 18 мм рт.ст., связана с возрастом. Отражает давление крови внутри капилляров, гемодинамически значимое давление крови.

– *Ударный индекс (УИ)* ($\text{мл} / \text{удар} / \text{м}^2$). Норма 47 ± 9 $\text{мл} / \text{удар} / \text{м}^2$. Зависит от пола, возраста и температуры тела. Определяет вместе с АДср гемодинамический статус индивидуума.

– *СИ* в $\text{л} / \text{мин} / \text{м}^2$, норма $3,3 \pm 0,7$ $\text{л} / \text{мин} / \text{м}^2$. Зависит от пола, возраста и температуры тела. Отражает объем перфузионного кровотока крови. У пациентов в критическом состоянии коррелирует с выживаемостью. Физическая размерность СИ представлена линейной скоростью.

– *ЧСС* в 1/мин. Норма 67 ± 13 в 1/мин. Зависит от пола, возраста и температуры тела. Регулирует перфузионный кровоток. Главной причиной колебаний ЧСС являются пульсовые колебания УИ.

– *Индекс доставки кислорода (DO_2I)* – в $\text{мл} / \text{мин} / \text{м}^2$. Зависит от пола, возраста и температуры тела. Прямо пропорционально зависит от содержания кислорода в артериальной крови и перфузионного кровотока, т.е. СИ. У критических пациентов коррелирует с выживаемостью.

2.1.2. Описание показателей функционального состояния организма

Индекс Баевского (ИБ). Нормальное значение $0 \pm 100\%$. ИБ представляет собой сумму процентных отклонений от нормы показателей центральной и периферической гемодинамики и транспорта кислорода по формуле:

$$\text{ИБ} = \Sigma (\text{ВОЛ, ИСМ, ИСИ, ИНО, СИ, УИ, УИРЛЖ, DO}_2, \text{ПИПСС, КДИ}) \Delta\%. \quad (1)$$

Нормальное значение $0 \pm 100\%$. ИБ характеризует уровень функционирования ССС индивида в покое по сравнению с обычным здоровым человеком такого же пола, возраста, веса и роста. У людей с высоким уровнем здоровья ИБ всегда выше 100%. У спортсменов высокого уровня в спокойном состоянии на пике спортивной формы ИБ может достигать 400–700%, а сразу же после соревнований или изнурительных тренировок может опускаться до -400%, но в течение нескольких часов или суток снова возвращается на прежний уровень. По ИБ можно судить об эффективности восстановительных мероприятий и физиологической стоимости нагрузки. У пациентов в критических состояниях ИБ может снижаться до -700%. Учитывая все многообразие изменений показателей гемодинамики и транспорта кислорода при стрессе и дистрессе, ИБ можно рассматривать как оптимальный интегральный показатель, характеризующий уровень функциональной активности ССС и адекватность транспорта кислорода. Именно ИБ суммирует все стрессиндуцированные положительные и отрицательные отклонения от нормы всех показателей центральной, периферической гемодинамики и транспорта кислорода. Учитывая, что у пациентов физиологическая адаптация при стресс-реакции проявляется увеличением

уровня функционирования ССС, мобилизацией резервов, то будет наблюдаться рост ИБ, а при дезадаптации будет наблюдаться снижение ИБ относительно исходных величин. По ИБ можно судить об эффективности восстановительных мероприятий и физиологической стоимости нагрузки.

– *Кардиальный резерв (КР)*. Нормальное значение $5,0 \pm 1,0$ у.е. КР отражает соотношение продолжительности фаз сердечного цикла времени электрической систолы (*PEP*), *VET*, *фракции выброса (ФВ)* и ЧСС по формуле:

$$КР = F (PEP, VET, ФВ, ЧСС) \quad (2)$$

По своей физиологической сущности КР отражает функциональные возможности миокарда. У больных в критических состояниях КР снижается до 1,0 у.е. У хорошо тренированных спортсменов в спокойном состоянии КР может достигать 11,0 у.е., а при максимальных физических нагрузках может снижаться до 1,0 у.е. КР при физических нагрузках расходуется, то есть уменьшается, для поддержания высокого ИБ. После соревнований или тренировок КР всегда ниже, чем у отдохнувшего спортсмена. То есть КР, как и ИБ, отражает физиологическую стоимость нагрузки. После интенсивной или повседневной физической работы КР всегда ниже, чем у отдохнувшего работника.

– *АР*. Нормальное значение 500 ± 100 у. е., отражает суммарный баланс ИБ и КР. У спортсменов высокого уровня в спокойном состоянии на пике спортивной формы может достигать 1500 у.е. После болезни или при донозологическом течении болезни АР может снижаться до 200 у.е., но в течение нескольких часов или суток после отдыха или применения восстановительных методик снова возвращается на прежний уровень. У больных, находящихся в критическом состоянии, может снижаться до 50 у.е.

Таким образом, совместный анализ трех показателей ФСО дает представление о текущем функционировании организма, наличии резервов для поддержания уровня функционирования и о его способности к адаптации. Учитывая гетерогенность гемодинамических показателей в разных гендерно-возрастных группах, в АПК «Симона» реализован принцип автоматизированного определения нормы показателей гемодинамики от нормы расчетного основного обмена пациента и с учетом колебаний гемодинамических параметров в течение суток. Для того, чтобы нивелировать гендерно-возрастные различия в исследовании, были использованы не абсолютные значения показателей, а относительные – процентные отклонения от среднего значения индивидуальной нормы, то есть их *дельту* (δ). Причем, значения $\pm 20\%$ от среднего значения нормы считались диапазоном нормы.

Вышеуказанные показатели характеризуют 3 традиционные группы функциональных показателей ССС:

1. Центральная гемодинамика.

Гемодинамические регуляторы: преднагрузка – ВОЛ, сократимость миокарда – ИНО, ФВ, постнагрузка – ПИПСС.

Работа левого желудочка – УИРЛЖ.

Диастолическая функция – КДИ.

Гемодинамический статус: АДср, УИ.

2. Периферическая гемодинамика.

Перфузионный кровоток: СИ и его регулятор – ЧСС.

Транспорт кислорода: DO_2I .

3. Интегральные показатели ССС: ИБ, КР и АР.

2.1.2.1. Описание показателей вариабельности сердечного ритма

Распространенным и признанным методом оценки уровня стресса является оценка *вариабельности сердечного ритма* (ВСР).

Индекс напряжения Баевского (ИНБ) известен как *индекс напряжения регуляторных систем* – оценивает вовлечение регуляторных механизмов в патологический процесс.

Рассчитывается по формуле (3):

$$ИНБ = \frac{AM_0}{2M_0 \times \Delta RR}, \quad (3)$$

где AM_0 – амплитуда моды – характеризует активность *симпатической нервной системы* (СНС); M_0 – мода характеризует активность эндокринного «канала» регуляции; ΔRR – разброс кардиоинтервалов отражает активность ПНС.

Этот показатель был предложен в 1973 году Г.И. Сидоренко, а затем модифицирован Баевским Р.М. и др. Было выделено три диапазона ИНБ, из которых первый (30–90 усл. ед.) отражает состояние организма, находящегося вне стрессовой ситуации, второй (90–160 усл. ед.) – состоянии организма, находящегося в зоне адаптации при стрессовой ситуации, а третий (более 160 у. ед.) – состояние организма, находящегося в стрессовой ситуации, при которой имеется перенапряжение регуляторных систем [211]. Ширяев О.Ю. и Ивлева Е.И. дополнили данные по ИНБ по отношению к СНС. С учетом того, что при сильном стрессе и заболеваниях ИНБ может возрастать до более высоких значений, авторы выделили пять диапазонов ИНБ – ваготонический (до 30 у.ед.), нормотонический (31–120 у.ед.),

симпатикотонический (121–300 у.ед.), сверхсимпатикотонический (301–600 у. ед.) и запредельный (более 600 у.ед.) [227]. ИНБ, является достаточно чувствительным индикатором общей активации СНС при физической деятельности, эмоциональном стрессе, ряде соматических и психических заболеваний. Показано, что ИНБ тесно коррелирует с интенсивностью метаболизма при стрессах, с показателями теплопродукции, в частности, с нормированным общим обменом (ккал/кг массы тела). По данным исследователей, ИНБ для здоровых людей, находящихся вне стрессовой ситуации, колеблется от 50 до 100 у. ед. [143]. Показано, что в состоянии покоя величина ИНБ положительно коррелирует с ЧСС ($r = 0,67$; $p < 0,001$), с АД ($r = 0,24$; $p < 0,05$), дАД ($r = 0,21$; $p < 0,05$), вегетативным индексом Кердо ($r = 0,44$; $p < 0,001$), с МОК ($r = 0,42$; $p < 0,001$) и коэффициентом Хилдебранта ($r = 0,31$; $p < 0,01$) [211]. В состоянии эмоционального стресса направленность этих связей и их интенсивность в целом сохраняется, однако величина их снижается, что, по мнению авторов, говорит о вмешательстве гормональных механизмов в регуляцию работы ССС.

Индекс симпатической активности (ИСА) известен так же как *нормированная мощность LF-волн* – отражает активность симпатических центров продолговатого мозга (кардиостимулирующего и вазоконстрикторного). Характеризует активность симпатического отдела. Вычисляется по формуле:

$$\text{ИСА} = LF / (HF + LF) \times 100, \%, \quad (4)$$

где *LF (Low Frequency)* – мощность низкочастотной части спектра, мс^2 , *HF (High Frequency)* – мощность высокочастотной части спектра, мс^2 .

Повышение регистрируется при физических нагрузках, стрессе, различных функциональных или органических изменениях ССС. Снижение – в покое, во время сна, при гипервентиляции. Среднее абсолютное значение у здоровых людей в покое: $50,6 \pm 9,4\%$ [201] известна также (норма 30–70) [6]. ИСА выше 70 говорит о наличии симпатикотонии.

В целом показатель ИСА позволяет оценить относительную активность СНС и ПНС, а также участие в процессах регуляции сердечного ритма гуморальных факторов [280]. Преимуществом спектрального анализа является его точность в отношении вклада СНС или ПНС в ВСР [15]. Считается, что при стрессе повышается активность СНС и падает общая ВСР, следовательно, наблюдается рост ИСА.

Оба показателя ИСА и ИНБ дополняют друг друга и достаточно полно отражают текущее функциональное состояние ВНС [60].

2.1.2.2. Описание показателей тестирования

В научных исследованиях для оценки уровня стресса принято проводить тестовые методики, имеющие следующие недостатки:

- психологическое интервью на рабочем месте у инженерно-технических работников, рабочих, спортсменов и военных необъективно, ввиду присутствия многих субъективных факторов, таких как опасение пациента в возможном отсутствии конфиденциальности, сознательная неискренность пациента, стремление пациента приукрасить свой реальный образ;

- повторно проводимое психологическое интервью и тестирование может исказить действительный результат, ввиду повторяемости.

– тестовые методики оценивают ощущение стресса пациентом, а не реакцию организма на стресс, поэтому по тестам некорректно делать вывод о стрессоустойчивости.

С целью нивелирования вышеописанного негативного субъективного фактора присущего тестовым методикам проводилось обезличивание исследуемых методом группового тестирования. Исследуемый ИТР вместо персональных данных в тесте указывал подгруппу, к которой принадлежит (А, Б, В, Г, К), свой возраст, пол, и номер тестирования по счету (от 1 до 3). Подведение результатов тестирования осуществилось в подгруппах и в группах.

При проведении психофункционального тестирования использовались следующие тестовые методики:

Тестирование на определение уровня стресса – Шкала психологического стресса *PSM-25*. Подсчитывается сумма всех ответов – чем больше сумма баллов, тем выше уровень психологического стресса:

– больше 125 баллов – высокий уровень стресса, свидетельствует о состоянии дезадаптации и психического дискомфорта, необходимости применения широкого спектра средств и методов для снижения нервнопсихической напряженности, психологической разгрузки, изменения стиля мышления и жизни.

– 124–100 баллов – средний уровень стресса.

– меньше 99 баллов – низкий уровень стресса, свидетельствует о состоянии психологической адаптированности к рабочим нагрузкам [107].

Тестирование на определение уровня функционального состояния – опросник функционального состояния «САН» [107]. Опросник состоит из трех шкал: *самочувствие, активность, настроение*. Опросник имеет шкалу от 1 до 7. Рассчитывалось среднее арифметическое из оценок по трем шкалам. Высокий балл соответствует хорошему ФСО тестируемого сотрудника, а низкий – плохому ФСО.

Выявление психосоматических жалоб проводилось с помощью теста *Гиссенского опросника* психосоматических жалоб, использовался суммарный показатель интенсивности жалоб – «Давление» (от 0–96 баллов) [165].

2.2. Стрессоустойчивость

2.2.1. Стрессоустойчивость и Международная классификация функционирования

Профессиональный стресс соответствует коду МКБ: *F* 43.2 «Расстройства приспособительных реакций», а нарушение функции справляться со стрессом, ничто иное, как стрессоустойчивость, соответствует коду *Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья* (МКФ) с доменом *d2408 «способность справляться со стрессом и другими психологическими нагрузками, другая уточненная»*. Выраженность признака определяется по первому после точки определителю «реализации»:

d2408.0 Нет проблем (никаких, отсутствуют, ничтожные) – 0–4%

d2408.1 Легкие проблемы (незначительные, слабые) – 5–24%

d2408.2 Умеренные проблемы (средние, значимые) – 25–49%

d2408.3 Тяжелые проблемы (высокие, интенсивные) – 50–95%

d2408.4 Абсолютные проблемы (полные) – 96–100% [125].

МКФ – это признанная специалистами во всем мире классификация составляющих здоровья и связанных со здоровьем факторов, была рекомендована для использования в медицинской реабилитации. В практике реабилита-

ции МКФ используется для установки реабилитационного диагноза и формулировки цели реабилитации, а также для реализации базовых принципов реабилитации [127].

Оценка стрессоустойчивости по МКФ имеет следующие недостатки:

- МКФ не является количественной оценочной шкалой. Оценка доменов осуществляется ориентировочно – с целью указать выраженность ограничения или нарушения (норма, легкая, средняя, тяжелая или абсолютная). Оценку выраженности нарушения стрессоустойчивости по МКФ, следует расценивать как индикатор существования глобальной проблемы в состоянии здоровья, но не в качестве количественной оценочной шкалы [284;

- МКФ не оценивает людей с высокой стрессоустойчивостью;

- в МКФ отсутствуют единые валидные инструменты для оценки стрессоустойчивости;

- отсутствие количественной оценочной шкалы и валидных инструментов не позволяет объективно мониторировать уровень стрессоустойчивости и контролировать эффективность лечения.

Среди исследователей и лидеров практического применения МКФ пользуется популярностью идея создания на основе МКФ или вместо МКФ универсальной шкалы для оценки здоровья индивида и инвалидности. Для реализации данной цели для каждого домена приводится инструмент для точной оценки (в виде шкалы, опросника, инструментальной оценки и иных технологий). В настоящий момент пока не создано таких валидизированных инструментов, которые можно было бы использовать для практической работы [277]. Объективизировать данные исследований возможно с помощью аппаратно-программных методов исследования ФСО, ВНС.

Учитывая вышеописанные недостатки оценки стрессоустойчивости по МКФ и по тестовым методикам, а так-

же наличие связи активности СНС с ССС целесообразно разработать аппаратный способ диагностики стрессоустойчивости позволяющий количественно и качественно оценить текущую стрессоустойчивость пациента, мониторировать уровень стрессоустойчивости и контролировать эффективность лечения.

2.2.2. Способ диагностики стрессоустойчивости

Поставленная задача решается в создании способа диагностики стрессоустойчивости *по индексу стрессоустойчивости* (ИСУ).

О стрессоустойчивости пациента можно сделать вывод по адекватности механизмов физиологической адаптации. Адекватность механизмов физиологической адаптации можно оценить, используя соотношение активности ССС к активности СНС. То есть, при адекватных механизмах физиологической адаптации рост активности, СНС будет сопровождаться увеличением активности ССС, конечным результатом которой является мобилизация энергетических ресурсов. У категории людей с высокими функциональными резервами организма, например, у спортсменов, при повышении активности СНС наблюдается высокая способность физиологической адаптации к мобилизации энергетических ресурсов, то есть высокая стрессоустойчивость. У категории людей с наличием ожирения, вредных привычек, острых или хронических заболеваний с низкими функциональными резервами организма, рост активности СНС будет приводить не к мобилизации энергетических ресурсов, а к прогрессирующему истощению резервов ССС. Данная категория людей обладают низкой стрессоустойчивостью. Учитывая все многообразие изменений показателей гемодинамики и транспорта кислорода при остром и хроническом стрессе, оптимальным интегральным показателем, характеризующим уровень функцио-

нальной активности ССС и адекватность транспорта кислорода с учетом энергетических потребностей индивида в зависимости от пола, роста и веса индивида, является ИБ. Именно он суммирует все стрессиндуцированные положительные и отрицательные отклонения от индивидуальной гендерно-возрастной и весовой нормы всех показателей центральной, периферической гемодинамики и транспорта кислорода. А оптимальным показателем оценки функциональной активности СНС, характеризующим процентное преобладание активности СНС над общей активностью ВНС, является ИСА.

Для диагностики стрессоустойчивости в формуле (5) выбрано соотношение ИБ к ИСА потому, что именно оно позволяет оценить баланс между активностью СНС и ССС. При наличии резервов физиологической адаптации организма вместе с активизацией СНС растет активность ССС, что соответствует первой стадии стресса по Г. Селье. То есть, при нормальной стрессоустойчивости вместе с увеличением ИСА будет расти и ИБ. Уравнение ИСУ принимает вид:

$$\text{ИСУ} = (1000 + \text{ИБ}) / (1,2 \times \text{ИСА} + 40), \quad (5)$$

где ИСУ – индекс стрессоустойчивости, у.е., ИБ – интегральный баланс, %, ИСА – индекс симпатической активности, у.е.

Постоянная числовая поправка «1000» использована для придания положительного значения ИСУ для всего множества возможных отрицательных значений ИБ. Постоянные числовые поправки «*a*» и «*b*» введены для придания весовой роли ИСА в формуле. Определение весовых коэффициентов проводилось методом «прямой расстановки весовых коэффициентов» на основании данных исследований ФСО и ВСР, проведенном на АПК «Симона». По-

сле проведения математического анализа нашей базы данных протоколов исследования на АПК «Симона», включающей более 1225 пациентов, в том числе спортсменов различных видов спорта из национальных команд РФ, рабочих разных профессий, инженерно-технических работников и больных, находящихся в критическом состоянии в отделении интенсивной терапии, получены следующие числовые поправки $a=1,2$ и $b=40$.

Классификация стрессоустойчивости по предложенной формуле принимает вид:

- высокая стрессоустойчивость, когда ИСУ больше 12,0,
- нормальная стрессоустойчивость, когда ИСУ от 8,0 до 12,0,
- низкая стрессоустойчивость, когда ИСУ меньше 8,0.

Когда баланс между СНС и ССС нормальный и активность обеих систем находится на уровне среднего значения нормы, то и показатели ИСУ, характеризующие стрессоустойчивость, будут на уровне среднего значения нормы. То есть, при ИБ равном 0 % и ИСА равном 50 у.е., ИСУ равен 10,0 у.е. В качестве пределов нормы ИСУ взято принятое отклонение от среднего значения нормы равное $\pm 20\%$, то есть $10,0 \pm 2,0$ у.е. или от 8,0 до 12,0 у.е.

Из 1225 наших пациентов была выделена группа в количестве 429 человек с отсутствием вредных привычек, а также острых и хронических заболеваний и, имеющие риск развития ПС, в которой выявлен пациент с максимальным ИСА равным 100 у.е. и одновременно с самым низким ИБ равным -245%, у которого ИСУ по формуле (5) равен 4,7 у.е. То есть, данный пациент имел низкую активность ССС (ИБ равен -245%) и одновременно максимальную активность СНС (ИСА равен 100 у. е.), на основании чего низкий ИСУ равный 4,7 у.е. информируют о низком уровне стрессоустойчивости. В этой же группе выявлен инженер после отпуска, ведущий здоровый образ жизни, включаю-

щий легкие физические нагрузки без регулярных занятий спортом, у которого ИСА равен 30 у.е., ИБ равен +141%, а ИСУ равен 15,0 у.е. То есть у данного пациента была выявлена высокая активность функционирования ССС (высокий ИБ равный +141%) в условиях отсутствия стресса (низкий ИСА равный 30 у.е.), на основании чего высокие ИСУ (15,0 у.е.) информируют о высоком уровне стрессоустойчивости, существенно превышающем верхнюю границу нормы (диапазон нормы ИСУ от 8,0 до 12,0 у.е.).

Таким образом, у наших пациентов ИСУ, вычисленный по формуле (5), объективно характеризуют уровень стрессоустойчивости и показывают существенные отклонения от среднего значения нормы, как в сторону увеличения (+5,0 у. е.), так и в сторону уменьшения (-5,3 у. е.), что позволяет качественно и количественно проводить диагностику стрессоустойчивости.

С позиции теории стресса Г. Селье физиологическая интерпретация показателя ИСУ следующая. При стрессе активируются КПА, повышается функциональная активность ССС в виде роста ИБ и повышается активность СНС в виде роста ИСА. Данное состояние интерпретируется как нормальная активность физиологической адаптации, то есть, сохранена способность организма отвечать на стресс. Если в формуле (5) будут пропорционально увеличиваться числитель и знаменатель, имеющие одинаковый вес, то ИСУ будет находиться в нормальных пределах и лежать в диапазоне нормы, то есть от 8,0 до 12,0 у.е. Продолжающаяся симпатическая активность приведет ко второй стадии стресса по Г. Селье, то есть к дистрессу, в течение которой включаются синтоксические программы адаптации, сдерживающие КПА и снижающие функционирование ССС. При прогрессирующем снижении функциональных резервов организма, стресс переходит от второй к третьей стадии, ведущей к доминированию КПА, приводящему к

истощению ССС, то есть к падению ИБ и неспособности организма бороться со стрессом. Таким образом, при дистрессе, в зависимости от силы и продолжительности воздействия стрессоров, наблюдается снижение весовой роли ИБ в числителе формулы (5) с одновременным увеличением знаменателя за счет увеличения ИСА. И тогда ИСУ снизится ниже 8,0 у.е. Описанный выше статус объясняется снижением способности организма бороться со стрессом, то есть низкой стрессоустойчивостью.

Люди, имеющие стрессассоциированные нарушения гемодинамики и, как следствие, низкую стрессоустойчивость, имеют ИСУ ниже 8,0 у.е. Спортсмены на пике физической формы и при отсутствии стресса имеют низкую активность СНС, что отражается в низком значении ИСА. Одновременно у них присутствует высокая функциональная активность ССС, что отражается в большом значении ИБ. И тогда ИСУ будет выше 12,0 у.е., что соответствует высокой стрессоустойчивости по предложенной нами классификации.

2.2.3. Усовершенствование оценки стрессоустойчивости по Международной классификации функционирования

Для объективной оценки стрессоустойчивости и его формализации по домену МКФ d2408 «способность справляться со стрессом и другими психологическими нагрузками, другая уточненная» предлагаем использовать разработанный показатель ИСУ, причем нарушение стрессоустойчивости по МКФ характеризуется снижением ИСУ ниже середины нормы равной 10 у.е. Состояние адаптации к стрессу по смысловой значимости соответствуют низкому ИСУ, но находящемуся в пределах нормы (8–10 у.е.), и коду МКФ: d2408.1 «легкие проблемы (незначительные, слабые) – 5–24%».

Классификация стрессоустойчивости по МКФ с учетом ИСУ принимает следующий вид:

– d2408.0 Нет проблем (никаких, отсутствуют, ничтожные) – 0–4%.

Состояние человека, при котором отсутствует реакция организма на стресс либо отсутствует стресс. ИСУ 10,0 у.е. и более

– d2408.1 Легкие проблемы (незначительные, слабые) – 5–24%.

Состояние человека, при котором организм адаптирован к стрессовой ситуации. ИСУ 8,0–9,9 у.е.

– d2408.2 Умеренные проблемы (средние, значимые) – 25–49%.

Состояние человека, при котором организм находится в состоянии субадаптации к стрессу. ИСУ 6,0–7,9 у.е.

– d2408.3 Тяжелые проблемы (высокие, интенсивные) – 50–95%.

Состояние человека, при котором организм находится в состоянии дезадаптации к стрессу, то есть в дистрессе, при воздействии чрезмерного стрессового раздражителя. ИСУ 4,0–5,9 у.е.

d2408.4 Абсолютные проблемы (полные) – 96–100%.

Состояние человека, при котором организм находится в состоянии дезадаптации к стрессу. ИСУ меньше 4,0 у.е.

ГЛАВА 3

РЕАБИЛИТАЦИОННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПРИ *COVID-19*

Во время пандемии *COVID-19* выяснилось, что в клинической картине наиболее опасной является двухстороннее поражение легких, трактовавшееся как пневмония, или пневмонит – с четкой картиной при МРТ-исследовании (симптом «матового стекла»), а также симптоматикой острого респираторного дистресс-синдрома.

При составлении программы реабилитационного патогенетического воздействия целесообразно использовать уже известные технологии лечения *гипоксемии, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, острого респираторного дистресс-синдрома*. К ним относится *экстракорпоральная мембранная оксигенация* – для улучшения поставки кислорода в кровь мембранными оксигенаторами любого типа. Обосновано использование в этих же целях переносчиков кислорода – перфторуглеродов (*перфторана*) внутривенно. Обосновано использование подогретых гелий-кислородных смесей для улучшения газотранспортной функции дыхательных путей через наркозно-дыхательную, или специальную аппаратуру для подачи гелий-кислородных смесей. Аппаратная искусственная вентиляция легких обеспечивает адекватную вентиляцию, однако без нормализации *оксигенации* крови, гемокоагуляции, обеспечения газотранспортной функции дыхательных путей – она может быть неэффективной. Назначение прямых *антикоагулянтов* (гепарина, клексана или эноксапарина, фраксипарина) – надежно уменьшает гиперкоагуляцию крови. Введение *серотонина-адипината* способствует ликвидации *острого респираторного дистресс-синдрома*.

1. Транскраниальная электростимуляция

В период пандемии новой коронавирусной инфекции *COVID-19* актуальной проблемой для каждого человека является экзогенный (информационный) и эндогенный (поражение вирусом внутренних органов) стресс. Это чревато массовым распространением соматоформных (проявляющихся в виде напоминающих соматическое заболевание симптомов) и психосоматических заболеваний, которые на протяжении последующих лет могут повлечь за собой значительный экономический ущерб и представлять собой не меньшую нагрузку на систему здравоохранения, чем сама пандемия.

При воздействии стресса или инфекционного агента развивается физиологическая адаптация в виде усиления тонуса симпатической нервной системы, влияющая на функциональную активность сердечно-сосудистой системы, которая обеспечивает адаптационно-приспособительную функцию организма.

При сильном и продолжительном воздействии стрессоров происходит расходование и истощение функциональных резервов сердечно-сосудистой системы. Это приводит к срыву физиологической адаптации, выражающемуся в снижении работоспособности, угнетении иммунитета и появлении разнообразной патологии. Именно этим и объясняется тяжёлое течение *COVID-19* у пожилых людей, у лиц с артериальной гипертензией, диабетом, ожирением, сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями.

Кроме того, больным *COVID-19* назначается большое количество медикаментов, нередко оказывающих токсические эффекты.

В сложившейся ситуации остро встаёт вопрос разработки немедикаментозных методов реабилитации данной

категории пациентов, оказывающих комплексное гомеостатическое влияние.

Обосновано применения *транскраниальной электростимуляции* (ТЭС) при стрессе, обусловленным *COVID-19*, с позиции теории стресса Г. Селье. ТЭС – это неинвазивное электрическое воздействие на организм человека, избирательно активирующее защитные (антиноцицептивные) механизмы мозга в подкорковых структурах, работа которых осуществляется с участием эндорфинов и серотонина – как нейротрансмиттеров и нейромодуляторов. ТЭС – метод, разработанный в Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН (Санкт-Петербург) коллективом авторов во главе с В.П. Лебедевым. Открыты многочисленные положительные ответные реакции организма на ТЭС, включающие восстановление центральной регуляции гемодинамики, нормализацию периферического кровообращения, водно-солевого и азотистого обмена, активизацию процессов окислительного фосфорилирования.

Механизм действия связан с неинвазивной избирательной активацией защитных (эндорфинергических и серотонинергических) механизмов головного мозга [112]. При действии импульсного тока на эндорфинергические структуры головного мозга происходит стимуляция выработки β -эндорфина, который является стресс-лимитирующим гормоном, снижается активность СНС, активность *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой* системы, при этом снижается активность КПА, стимулируются СПА. Эндокринные эффекты опиоидных пептидов включают торможение выработки вазопрессина, окситоцина, глюкокортикоидов, катехоламинов, ингибирование гонадотропной секреции гипоталамо-гипофизарного комплекса [42].

Кроме того, ТЭС влияет на функциональную активность *центральной нервной системы* (ЦНС). Воздействие импульсного тока низкой частоты подавляет активирующую

щее влияние ретикулярной формации на кору головного мозга и гиппокамп, что приводит к снижению сосудистого тонуса и восстановлению метаболических процессов, нарушенных при наличии хронического стрессирующего фактора. Известны работы, доказывающие эффективность ТЭС в лечении *психозмоционального стресса* [73,185,193].

Саногенетическое действие ТЭС при психозмоциональном стрессе состоит в активации системы саморегуляции мозгового кровотока и проявляется в нормализации тонуса церебральных сосудов, снижении вазомоторных реакций в ответ на стресс, оптимизации мозговой нейродинамики и стабилизации артериального давления, вегетативного дисбаланса, нормализации психофизиологического статуса, антистрессорном действии, снятии утомления, устранении признаков депрессии, повышении нейропсихической устойчивости, стимулировании процессов репарации в различных органах и тканях [136,169,204]. Известно о профилактическом применении ТЭС, обладающей кардиопротективным, церебропротективным, гепатопротективным действием [28,74,194,195,230,231,240]. Известно о применении ТЭС при синдроме хронической усталости, при этом происходит нормализация цитокинового статуса и, как следствие, исчезают симптомы, связанные с цитокиновым дисбалансом, купируются признаки вегетативной дисфункции [120]. Гомеостатическое действие ТЭС на иммунную систему обусловлено снижением продукции провоспалительных цитокинов и увеличением содержания противовоспалительных в крови и ликворе [73,196].

Учитывая воздействие ТЭС на основные патогенетические звенья стресса при *COVID-19*, в том числе на ликвидацию симптоматики «цитокинового шторма», – ТЭС является перспективным методом в лечении и реабилитации больных *COVID-19*.

Недостатками ТЭС-терапии являются – необходимость курсового применения, интенсивность стимуляции ограничивается местными раздражающими эффектами на кожу, метод редко используется как самостоятельный и применяется в комплексном лечении заболеваний. Поэтому в настоящее время существует множество сочетанных с ТЭС-терапией методик – при лечении мигрени, заболеваний печени, наркомании и алкоголизма, заболеваний желудочно-кишечного тракта, при сопровождении беременности и т.д. [138]. Известно о потенцировании эффектов ТЭС через серотонинергическую систему с помощью препаратов увеличивающих содержание *серотонина (5-HT)* в ЦНС [169].

Применение экзогенного *5-HT* обосновано у больных с *COVID-19*, так как известно, что он в малых дозах (25–50 мкг/100 г веса тела) обеспечивает формирование СПА и вазодилатации: рост активности *парасимпатической нервной системы*, антиокислительной и антисвертывающей активности, вызывает подъем в гипоталамусе ГАМК, умеренное снижение ацетилхолина и норадреналина. В плазме крови достоверно увеличивается содержание ацетилхолина, умеренно снижается содержание адреналина, норадреналина, *5-HT*, кортизола.

В больших дозах свыше 50 мкг/100 г веса тела особи – вызывает вазокон-стрикцию и кататоксический эффект, проявляющийся в виде достоверной динамики ацетилхолина, норадреналина и ГАМК. В плазме крови наблюдались противоположные эффекты, в отличие от режима малых доз, проявляющиеся снижением содержания ацетилхолина, в то время, как адреналин, норадреналин, *5-HT* и кортизол – возвращаются к исходному уровню, или значительно превышают его [50,73]. Известно об участии *5-HT* (экзогенного), как регулятора вазоконстрикторных реакций. Из концепции «серотониновой недостаточности» сле-

дует, что для восстановления регуляции сосудистого тонуса требуется экзогенное введение дополнительных доз 5-НТ в виде лекарственного препарата – СА. На фоне внутривенного введения СА установлено улучшение микроциркуляции ишемизированных зон миокарда, снятие стресс-ассоциированной ишемии тканей [176], обнаружена эффективность при ДВС-синдроме, критической ишемии нижних конечностей и функциональной кишечной непроходимости. Введение СА способно замедлять патогенетические механизмы старения [174].

Кроме того, можно предположить наличие противовоспалительных эффектов экзогенного 5-НТ у больных с COVID-19, доказаны противовоспалительные эффекты препаратов, увеличивающих содержание 5-НТ в ЦНС [140]. Выявлено снижение противовоспалительных цитокинов, вызывающих депрессию [283,286], в частности, снижение продукции *IL-1 β* и *TNF- α* [244,260]. Выявлено, что при эффективном лечении умеренной и тяжелой депрессии снижались цитокины *Th1* (*IFN- γ*) и повышались противовоспалительные *Th2* (*IL-10*) [257]. Данные изменения связаны с повышением *TGF- β* продуцируемого *Th3*, играющего ключевую роль в модулировании баланса между пулами клеточного иммунитета *Th1* и *Th2* [264,279]. Непрямые противовоспалительные эффекты антидепрессантов проявляются через повышение норадреналина, обладающего иммуносупрессивными свойствами ЦНС [261]. Дополнительным доказательством служит тот факт, что резистентные к лечению депрессии – ассоциированы с признаками иммунной активации [168,246,262,267]. Противовоспалительный эффект обнаружен и у других препаратов: препаратов лития [265], вальпроевой кислоты [288] и атипичных нейролептиков [281]. Влияние на иммунные показатели было зарегистрировано также при использовании электросудорожной терапии [250] и метода стимуляции вагусного

нерва [245], методов, применяемых для лечения резистентной депрессии. Связь между нейровоспалением и депрессией, то есть нехваткой 5-НТ в малом серотониновом центре, доказывает эффективность короткого курса глюкокортикоидных препаратов [240,241,242].

Однако, применение фармакологических препаратов, электросудорожной терапии ограничено из-за наличия побочных эффектов. СА, вводимый внутривенно, в норме не проникает через ГЭБ, но способен проникнуть в ионной форме с помощью электрофореза.

Нами изучено применение *транскеребрального электрофореза* (ТЭ) СА в потенцировании антистрессорных эффектов ТЭС, выбран оптимальный режим, при котором будет происходить как ТЭС, так и ТЭ. Применение ТЭ СА улучшает состояние больных с рассеянным склерозом [199], бронхиальной астмой [27]. С помощью данного воздействия реализуются как периферический эффект 5-НТ в виде релаксации сосудов головного мозга, так и, учитывая проникающие действие электрофореза СА через ГЭБ, – центральное действие в виде усиления активации серотонинергической и опиоидергической систем.

1.1. Показания к применению ТЭС

1. Реабилитация пациентов после перенесенного *COVID-19*.
2. Реабилитация медицинского персонала, работающего с *COVID-19*.
3. Лечение родственников больных находящихся в состоянии стресса.

1.2. Противопоказания к применению ТЭС

1. Артериальная гипертензия III степени
2. Эпилепсия.
3. Травмы и опухоли головного мозга.
4. Инфекционные поражения ЦНС.

5. Острые психические расстройства.
6. Гипертиреоз.
7. Мерцательная аритмия.
8. Наличие кардиостимуляторов.
9. Отрицательное отношение пациентов к ТЭС.
10. Проведение совместно с оксигенотерапией.

1.3. Материально-техническое обеспечение технологии ТЭС

1.3.1. Приборы для домашнего применения:

– ***Альфария*** (РУ ФСР № 208/03489 от 10.10.2008 г.).

Способ околушного наложения электродов. Аппарат «Альфария» работает от трех батареек типа ААА (1,5 В), которые поставляются в комплекте с аппаратом. Одного комплекта из трех батареек обычно хватает на 50 сеансов. «Альфария» – портативный аппарат, работать с которым просто и удобно. Автоматический таймер обеспечивает контроль длительности воздействия, даже если Вы заняты другими делами или спите. Сила тока легко регулируется для достижения максимального комфорта и эффективности (рис. 3).

Технические характеристики:

Аппарат генерирует сложную последовательность импульсов тока величиной от 35 до 520 мкА с периодом автокорреляции 10 сек.

- Амплитуда на электродах без нагрузки 19 +/- 1 В
- Сила максимально возможного тока (10 уровней) для уровня 1: 50 +/- 15 мкА для уровня 10: 500 +/- 20 мкА
- Напряжение источника питания (3 х ААА) 3,3 – 5 В
- Габаритные размеры аппарата (ширина, длина, высота), мм 62х115х20
- Масса аппарата в комплекте 200 г
- Производитель: ПромКапитал, г. Москва.



Рис. 3. «Альфария»

– *Доктор «ТЭС-03»* (РУ: № ФСР 2010/07219 от 29.03.2010)

Аппарат «Доктор ТЭС-03» – это упрощенная версия профессиональных аппаратов для ТЭС-терапии. «Доктор ТЭС» имеет один режим работы и позволяет регулировать силу воздействия от 0 до 1,5 мА. Аппарат «Доктор ТЭС-03» подходит для проведения общего профилактического курса ТЭС-терапии, а также в комплексном лечении вне стационара в периоды вне обострений, в отдаленные периоды после травм, включая послеоперационные состояния. Расположение электродов лобно-окципитальное (рис. 4).

Технические характеристики

- Вид тока – импульсный, биполярный
- Сила тока 0–1,5 мА
- Таймер автоматический 30 мин.
- Напряжение питания 6–9 В
- Масса аппарата без батареи 0,1 кг
- Производитель: ООО «ЦЕНТР ТЭС» г. Санкт-Петербург.



Рис. 4. «ТЭС-3»

1.3.2. Для использования в медучреждениях:

– **Трансаир-03** – портативный аппарат для врачебного и домашнего использования. Он генерирует в 2 раза меньший ток, чем другие стационарные модели. Зато его размеры позволяют свободно поместить его в любом портфеле, дамской сумке и легко транспортировать его из кабинета в кабинет, из палаты в палату и к пациенту на дом. **Трансаир-03** имеет два режима работы и голосовой (речевой) интерфейс необходимый набор сервисных функций.



Рис. 5. Трансаир-03

Виды тока: импульсный биполярный, импульсный монополярный. Величина тока: до 3 мА, питание от сети: 220 В, 50 Гц, габариты: 200х111х64 мм

Масса: 0,5 кг

– **Трансаир-04** рекомендован при необходимости силы тока более 3 мА: при сильных болях, лечении алкоголизма, наркомании. Имеет 3 режима работы, режим автопроверки, индикатор времени сеанса с обратным отсчетом, контроль частоты. Имеется электронная система защиты пациента. Модель простая для освоения и работы, включая фельдшерско-акушерские пункты.



Рис. 6. Трансаир-04

Виды тока: импульсный *биполярный*, импульсный *монополярный* и *сочетание монополярного и постоянного* токов в сочетании 1:1. Питание от сети: 220 В, 50 Гц. Габариты: 290x200x120 мм. Масса: 1,5 кг.

– В схему **Трансаир-05** включена электронная система защиты пациента (автоматическое отключение при нарушении работы). В аппарате применена голосовая и мелодическая поддержка всех режимов работы с возможностью цифровой регулировки громкости, что производит благотворное психотерапевтическое действие.



Рис. 7. Трансаир-05

Виды тока: импульсный *монополярный* и *биполярный* с возможностью включения *частотной модуляции*, *постоянный в сочетании с импульсным монополярным, постоянный*. Величина импульсного тока: до 5 мА, Величина постоянного тока: до 5 мА. Питание от сети: 220 В, 50 Гц. Габариты: 290x200x155мм. Масса: 2 кг.

– «**Магنون ДКС**» (РУ: ФСР 2011/11238 от 07.12.2015 г.) – предназначен для проведения процедур электросна, микрополяризации головного мозга, ТЭС, мезодизэнцефальной модуляции, центральной электроанальгезии и других вариантов трансцеребральной терапии, а также трансцеребральной диагностики. С помощью «**Магنون**

ДКС» можно проводить трансцеребральный электрофорез лекарственных препаратов (рис. 8).

Методы ТЭС и мезодиэнцефальной модуляции характерны тем, что в них не предусмотрена индивидуализации подбора параметров для каждого конкретного пациента при проведении терапии (кроме силы тока). Это значительно облегчает процесс проведения лечения для медицинского персонала: необходимые режимы воздействия могут быть извлечены из памяти аппарата «Магنون ДКС» и, единственное, что необходимо сделать – это подобрать по ощущениям пациента необходимую силу тока.



Рис. 8. «Магنون-ДКС»

Технические характеристики:

Количество каналов – 2 (два разъема для подключения электродов – отдельный разъем для каждого канала); функциональные режимы: терапия, диагностика;

- форма импульса – прямоугольная;
- полярность импульса – двуполярный импульсный сигнал и однополярный импульсный сигнал с *дополнительной постоянной составляющей* тока или без нее;

- длительность импульса: от 0,2 миллисекунд до 4,0 миллисекунд;
- частота следования импульсов: от 1 Гц до 2000 Гц;
- частота заполнения импульса: от 2 кГц до 20 кГц;
- наличие режима частотной модуляции: частота модуляции от 1,0 Гц до 20,0 Гц;
- амплитуда импульсного тока: от 0,0 до 12,0 мА (отдельно в каждом канале);
- амплитуда дополнительной постоянной составляющей тока: от 0,0 до 1,5 мА (отдельно в каждом канале);
- напряжение и частота сети питания: 220В/50Гц;
- мощность, потребляемая аппаратом от сети питания 220В: не более 25 Вт;
- габаритные размеры: не более 160х205х125 мм;
- масса: не более 2,5 кг.

1.4. Описание метода

Для проведения коррекции сначала пациенту разъясняются механизмы действия ТЭС, цель лечения и ожидаемые реакции и эффекты. Пациенты информируются о возможном временном чувстве покалывания раздражении покраснении кожи в месте стояния электродов, мерцание в глазах, лёгкий металлический привкус в полости рта. Помещение для проведения воздействия должно иметь нормальную комнатную температуру, влажность, притупленное освещение и отсутствие шума. При проведении воздействия пациент находится на удобной кушетке в положении лежа на спине с приподнятой головой.

Во время сеанса электростимуляции чаще всего наступает сон. Именно такая реакция на лечебное воздействие является оптимальной и косвенно подтверждает правильность выбранного режима лечения. Сон может продолжаться либо до конца процедуры, либо даже до 40–60 мин. после окончания электростимуляции. Лечебный отдых со-

вершенно не нарушает последующий ночной сон. Перед проведением сеансов ТЭС заполняется специальная форма добровольного информированного согласия. Перед использованием прибора для ТЭС необходимо ознакомиться с руководством к эксплуатации соответствующего прибора [71].

1.4.1. Методика применения ТЭС в медицинских организациях

В медицинских организациях возможно проведение комбинированного воздействия ТЭС совместно с ТЭ СА с помощью аппарата «Магنون-ДКС». Данное комбинированное воздействие имеет больший по сравнению с ТЭС терапией антистрессовый эффект, улучшает функциональное состояние организма и снижает уровень психосоматических расстройств.

Сеанс ТЭС совместно с ТЭ СА начинается с подключения электродов ТЭС и наложения катодов на лобную область, прокладки смачивают водой, анодов – на сосцевидную область, прокладки смачивают водой и дополнительно раствором 1% СА 2.0 мл. Используется импульсный биполярный ток с постепенным увеличением силы тока с 0,2 до 2 мА до появления ощущения легкого покалывания, жжения, отчетливой безболезненной вибрации под электродом, с добавлением постоянного тока, в соотношении с импульсным 1:5. Частота тока 77.5 Гц, режимом частотной модуляции +/-2.5 Гц. Длительность следования импульсов 3 мс. Длительность процедуры – 20 минут, курс составляет 10 процедур.

Процедуры ТЭС возможно проводить без ТЭ СА. Отличием является то, что прокладки под анодами не смачивают дополнительно 1% раствором СА.

Процедуры ТЭС и ТЭС с ТЭ СА целесообразно проводить с *музыкально-речевым суггестивным воздействием* (МРСВ).

МРСВ проводятся с целью увеличения эффективности воздействия. Известно, что МРСВ могут также в известной степени стимулировать выделение эндорфинов. МРСВ включает релаксирующую музыку природы. Известно, что звуки природы снижают ЧСС, АД, концентрацию кортизола, и ИСА [269]. МРСВ включает три основных этапа: подготовительный, релаксационный и заключительный. На первом этапе (2 мин до начала электростимуляции при наложении электродов) пациенту дается позитивная информация о предстоящем сеансе, снижающая тревожность перед проведением данного электрического воздействия. На втором этапе (15 мин) проводятся суггестивные речевые воздействия, ориентированные на расслабление на фоне музыкального сопровождения. На заключительном этапе (5 мин) проводимые МРСВ направлены на мобилизацию сил и переход от релаксации к повседневной рабочей деятельности. МРСВ были записаны на аудиотрек и включались с помощью аудиопроигрователя со стереодинамикой.

Рекомендованный курс воздействия ТЭС и ТЭС с ТЭСА – 10 сеансов по 20 минут. При переносимости возможно увеличение длительности воздействия для усиления эффектов ТЭС до 30 минут.

1.4.2. Методика применения ТЭС в домашних условиях

Сеансы ТЭС возможно проводить в домашних условиях с помощью домашних аппаратов ТЭС «Альфария» и «Доктор ТЭС-03».

Рекомендации по применению ТЭС аппаратом «Доктор ТЭС-03»

Первый сеанс электростимуляции является ознакомительным и имеет целью адаптацию пациента к процедуре. Поэтому для первой процедуры выбирается минимальная величина стимулирующего тока, которая находится в пределах до 0,5 мА, длительность процедуры 15–20 минут (время определяется по часам, процедуру заканчивают не автоматически, а ручным снижением тока до 0). Даже если у пациента отсутствуют субъективные ощущения на коже под электродами, во время первой процедуры не следует превышать указанную величину тока.

Основными критериями подбора индивидуального режима лечения являются хорошая переносимость процедур и появление положительного клинического эффекта. В большинстве случаев достаточной считается величина тока, при которой под электродами появляются ощущения легкого покалывания, слабой вибрации или субъективного ощущения мелькания света при закрытых глазах.

Начиная со второй процедуры, стандартная продолжительность составляет 30 минут (отмеряется встроенным таймером, процедура заканчивается автоматически). ТЭС-терапию проводят ежедневно или через день.

Стандартный курс лечения состоит из 6–12 процедур и может быть повторен через 2–3 месяца. Однако, в некоторых случаях (например, при возникновении каких-либо новых показаний или заболеваний) возможно проведение нового курса через 2–3 недели. В случае лечения острых заболеваний или типичного обострения хронических, курс лечения продолжается до ликвидации основных симптомов, то есть может быть сокращен до 4–6 процедур. В случае лечения вяло текущих хронических заболеваний вне обострения – после первого курса ТЭС-терапии рекомендуется проведение повторных курсов через 3–4 месяца до трех в год. Общее число процедур определяется врачом, но, как правило, не должно превышать 50–60 в год.

Рекомендации по применению ТЭС аппаратом «Альфария»

1. Перед наложением электродов промойте мочки ушей теплой водой с мылом или протрите спиртовым раствором. Вытрите насухо.

2. ТЭС рекомендуется проводить не позже чем за 2 часа до сна во избежание перевозбуждения.

3. Рекомендуемая длительность воздействия – 20–60 минут. Для тех, кому некомфортна сила воздействия выше 4-го уровня (Р-4), рекомендуются сеансы длительностью более 20 минут.

4. Количество процедур 1–2 раза в день по 20 мин максимально до 60 минут при переносимости и длительность курса лечения 14–20 сеансов, можно повторить курс через 3–4 месяца.

5. Не позволяйте использовать и не допускайте попадания аппарата в руки детям.

6. Не рекомендуется управлять транспортным средством вовремя и, в некоторых случаях, в течение нескольких часов после сеанса электростимуляции.

7. Пациентам, принимающим антигипертензивные препараты, рекомендуется отслеживать артериальное давление.

1.4.3. Способы коррекции возможных осложнений при использовании метода ТЭС

ТЭС – эффективный физиотерапевтический метод лечения, разработанным на основе принципов доказательной и фундаментальной медицины. Метод практически не имеет противопоказаний и практически не оказывает нежелательных реакций. Обострение симптомов болезни может возникнуть изредка после второй-третьей процедуры. Поэтому при проведении ТЭС необходимо тщательно рассмотреть возможные другие причины реакций. Отмена ТЭС целесообразна при категорическом отказе самого пациента, либо при убеждении пациента в несомненной связи с ухудшением са-

мочувствия. Изредка встречается индивидуальная реакция пациентов на металл или электрический ток в виде раздражения кожи в зоне наложения электродов. При появлении раздражения нужно убедиться в хорошем смачивании прокладок и их правильном положении под электродами. Признаки легкого ожога из-за открытого контакта металла с кожей по ходу проведения сеанса являются недопустимыми. Для исключения таких осложнений перед включением необходимо повторно проверить положение прокладок и убедиться в отсутствии контакта металла дисков с открытой кожей.

2. Технологии применения электромагнитных полей и излучений

2.1. Лазерное излучение

Низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ):

- активизирует практически все компоненты иммунной системы: *цитокины*, в том числе *интерфероны*, играющие ключевую роль в первой линии *защиты от вирусов*, формируя *адаптивный иммунитет*, различные клетки иммунной системы (лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы), иммуноглобулины, факторы роста;

- нормализует микро- и макроциркуляцию, улучшая трофическое обеспечение тканей, повышая устойчивость к внешним негативным влияниям;

- улучшает насыщение тканей кислородом, ускоряет метаболизм и клеточную пролиферацию, способствуя восстановлению повреждённых тканей.

Способ реабилитации больных COVID-19 предполагает воздействие импульсным НИЛИ на область проекции патологического очага, лазерным излучением с длиной волны 904 нм, длительностью светового импульса 100 нс, импульсной мощностью 60–80 Вт, плотностью мощности 8–10 Вт/см², частотой 80 Гц. Экспозиция 1,5 мин на одну зону.

Дополнительно с этими же параметрами НИЛИ проводится воздействие на тимус и селезёнку – по 1 мин, печень – в течение 2 мин, а также с использованием импульсного НИЛИ красного спектра: длина волны 635 нм, импульсная мощность 5 Вт, плотность мощности 5 Вт/см², длительность светового импульса 100 нс, частота повторения импульсов 80 Гц, на левую надключичную область в течение 5 мин и точку акупунктуры *E36* (цзу сань ли) – 0,5 мин. На курс 12–15 процедур, ежедневно.

Выбор параметров – длины волны 904 нм, длительности светового импульса 100 нс, частоты 80 Гц и плотности мощности 8–10 Вт/см², а также экспозиции для каждой из зон воздействия, определяется известными рекомендациями по оптимизации параметров НИЛИ при данной локализации воздействия, увеличение импульсной мощности НИЛИ позволяет равномернее распределять энергию лазерного света в объёме, более глубоко и эффективно воздействовать на внутренние органы. Указанный диапазон мощности (60–80 Вт) и плотности мощности (8–10 мВт/см²) определяется погрешностью измерений и не может быть меньше в силу требований к достоверности результатов.

Локализация зон воздействия связана с особенностями патогенеза *COVID-19*, показана стимуляция работы иммунокомпетентных органов (тимус и селезёнка, нормализация микро- и макроциркуляции крови, активизация трофики тканей (облучение крупных вен и артерий через левую надключичную область), детоксикация (облучение области печени) и общеукрепляющее действие (облучение точки акупунктуры *E36*).

Аппаратная миостимуляция (электро- и лазерная) может сочетаться с введением через кожу методом *лазерофореза* пластических веществ для формирования мышечных волокон, а также *антигипоксантов* (сукцината натрия), *гликозаминогликанов* (гиалуроната натрия). Это является

важным способом гармонизации физической активности. Проблема *утомляемости и оптимизации физических нагрузок* при занятиях массовой физической культурой и спортом – может быть решена широким внедрением предлагаемых в проекте технических устройств после их усовершенствования для проведения целевой *дозированной электролазерной миостимуляции*.

Новизна принципиально нового научно обоснованного метода оптимизации деятельности опорно-двигательного аппарата человека обусловлена тем, что используется влияние низкоинтенсивного лазерного излучения, которое многократно усиливает восстановительную способность мышц. При этом создаются оптимальные условия для осуществления лазерофореза ионизированных биологически активных веществ (стимуляторов митохондриальной активности) с их проведением в микроциркуляторное русло, обеспечением интегрального эффекта повышения эффективности тренировочного процесса и восстановления после физических нагрузок различного объема и интенсивности.

В предложенном методе лазерное излучение подготавливает мембраны клеток мышечной ткани к активному транспорту ионов через нее, улучшает микроциркуляцию крови и лимфы в сосудах. При этом создается возможность проведения внутрь клеток биологически активных веществ различной природы. Их антигипоксический и пластический эффект обеспечивает гипоксическую устойчивость, повышенную работоспособность и адекватное течение восстановительных процессов после интенсивных физических нагрузок.

Непосредственный эффект лазерного воздействия обеспечивает интенсификацию выносливости и скоростно-силовых качеств за счет интенсивной стимуляции кровотока, проницаемости мембран и активирующего влияния

на сократительную активность гладкомышечных клеток сосудов. При этом, низкоинтенсивное лазерное воздействие приводят к конформационным перестройкам в структуре гемоглобина с увеличением pCO_2 и снижением pCO_2 в мышечной ткани. Понятие биорезонанса в медико-биологической науке известно давно и подразумевает изменение функций живых организмов, их органов и тканей в ответ на биофизические воздействия лазерного излучения, но только в определенных временных пределах и воздействующих режимах, в результате чего в физиологических пределах стимулируется сократительная способность мышц и повышается устойчивость коллагеновых структур опорно-двигательного аппарата. При этом улучшается переносимость длительных тренировочных воздействий на локомоторные структуры и их быстрее восстановление после нагрузок.

Предлагаемый метод не только способствует повышению работоспособности в тренировочной и соревновательной деятельности, но также высокоэффективен при реабилитационно-восстановительных мероприятиях. При мышечных переутомлениях, растяжениях и микроразрывах мышц, соединительной ткани и суставов, сопровождающихся болевым синдромом, предусматривается использование лазерофореза препаратов гиалуроновой и янтарной кислот, а также ряда других биологически-активных веществ, используемых в спортивной медицине.

Представленные научно обоснованные теоретические положения являются основополагающими при решении проблемы оптимальной активации опорно-двигательного аппарата с помощью лазерофореза биологически активных веществ у спортсменов в различных видах спорта в периоды тренировочной и соревновательной деятельности, а также в период восстановления и проведения лечебно-оздоровительных мероприятий.

Лазерофорез – это способ нанесения того или иного вещества на площадь до 80 см² с последующим воздействием на эту же зону красным или инфракрасным низкоэнергетическим *лазерным излучением* расфокусированным лучом не более 10 Дж в течение 15 минут.

Преимущество *лазерофореза* перед *электрофорезом* заключается в отсутствии продуктов электролиза. Был также апробирован и используется в течение многих лет способ *фитолазерофореза*, под которым понимается способ проведения биологически активных веществ растительного происхождения во внутренние среды организма при помощи *лазерного излучения низкой интенсивности*, оказывающего также самостоятельное положительное воздействие на энергетический баланс организма через активацию трансмембранного механизма переноса биологически значимых веществ.

Воздействие электрического тока осуществляется, как с лечебной, так и с диагностической целью, поскольку в биологических тканях он вызывает усиление функциональной активности систем, органов и тканей. Наиболее выражен этот эффект в возбудимых тканях: нервной и мышечной. *Электростимуляция* опорно-двигательного аппарата применяется с целью предупреждения мышечной атрофии при ослаблении двигательных функций, для увеличения силы мышечного сокращения при дистрофиях для временного поддерживания функционального состояния денервированных мышц. Простейшая методика заключается в подведении электрических стимулов от генераторов возбуждения к паре электродов, расположенных на коже в проекции мотонейронов, мышечных волокон или в двигательных точках. При *подпороговом режиме электромиостимуляции* мышечный тонус поддерживается на более высоком уровне, чем в покое. Пороговая *электромиостимуляция* вызывает незначительные сокращения мышечных

групп, при этом увеличивается сила мышц, и улучшаются их функции. При *надпороговом режиме* – сокращение мышц различной выраженности связано с интенсивностью воздействующего стимула.

Предполагается на основе имеющегося макетного образца разработать техническую документацию на портативное устройство, состоящее из генератора электрических импульсов и источника низкоэнергетического импульсного лазерного излучения, реализующих дозированное воздействие на мышечную систему человека. Они будут дополнены ионизатором (для ионизации лекарственных и биологически активных веществ, антигипоксантов, гликозаминогликанов с целью улучшения их проведения во внутренние среды организма при *лазерофорезе*). Предполагается объединение всех компонентов устройства в одном корпусе. В соответствии с разработанной технической документацией будет осуществлено изготовление экспериментальных образцов устройства. После соответствующей доработки технической документации – возможна трансформация ее для малосерийного производства.

Для объективизации процесса *лазерофореза* и эффектов электрического и лазерного стимулирующего воздействия – необходимо экспериментальное исследование на различных биологических объектах с целью выявления глубины проникновения излучений при транскутанном воздействии. Предполагается разработка детальных методических рекомендаций по применению предложенной медицинской технологии для врачей.

Упростится борьба с гипокинезией. Улучшение микроциркуляции крови обеспечит лучшее проникновение биологически активных веществ, фитопрепаратов к органам-мишеням с повышением профилактического и оздоровительного эффекта.

2.2. Высокочастотное излучение

Биологические эффекты КВЧ-излучения регистрируются при излучении значительно ниже 10 мВт/см^2 . Было показано, что энергия квантов КВЧ-излучения меньше энергии теплового движения молекул, а также значительно меньше энергии водородных (самых слабых) связей в молекулах живых организмов. Поэтому механизм биологического действия КВЧ-излучения не связан с повреждающим воздействием на живой организм, а ЭМИ КВЧ относится к нетепловым, «информационным» воздействиям. Термин «информационное воздействие» применительно к проблеме воздействия слабых электромагнитных колебаний на биологические объекты предполагает наличие «плато» на кривой зависимости «биологический эффект – мощность падающего излучения», а также отсутствие теплового эффекта при воздействии. Такой сигнал является слабым или низкоинтенсивным, что типично для радиотехнических систем передачи информации в аналоговом или цифровом виде. Эти условия в полном объёме выполняются при использовании низкоинтенсивных ЭМИ в мм диапазоне длин волн. В последнее время проблема слабых (информационных) сигналов в электромагнитобиологии становится особенно актуальной, что связано с жесткими требованиями экологического характера и предельно допустимыми уровнями облучения лиц, работающих с электромагнитными колебаниями или попадающих под их воздействие. Повышенный интерес к проблеме низкоинтенсивных воздействий в электромагнитобиологии в последнее время связан также с «эффектом (парадоксом) сверхмалых доз». Проблема сверхмалых доз выходит далеко за рамки терапии лекарственными препаратами и имеет фундаментальное общебиологическое значение [9, 41, 206].

Были выявлены закономерности модулирующего воздействия ЭМИ миллиметрового диапазона на пролифера-

цию и дифференцировку стволовых клеток *in vivo*. В ходе эксперимента изучены особенности дифференцировки стволовых клеток в условиях блокады иммунной системы цитостатиками, выявлены особенности дифференцировки стволовых клеток при модулирующем воздействии ЭМИ КВЧ на фоне применения цитостатиков. Всем животным контрольной группы вводились стволовые клетки по приведенной схеме, затем часть животных подвергалась модулирующему воздействию ЭМИ КВЧ в стандартном для эксперимента режиме. Оценка полученных результатов проводилась на основании морфологического исследования красного костного мозга. Эти исследования важны при определении подходов к лечению симптоматики *COVID-19* при использовании ЭМИ КВЧ.

В первой экспериментальной группе у всех животных после введения цитостатика в исследуемых тканях выявлены морфологические изменения, свидетельствующие о блокаде иммунной системы. В ткани красного костного мозга выявлены признаки гипоплазии, характеризующиеся уменьшением количества переходных форм (I–III классов) клеток всех ростков красного костного мозга. У животных второй группы – с введенным цитостатиком, но подвергшихся воздействию ЭМИ КВЧ, в исследуемых тканях наблюдалась аналогичная морфологическая картина, указывающая на блокаду иммунокомпетентных клеток. В первой группе у той части животных, которой были введены стволовые клетки, на фоне блокады иммунной системы в морфологических препаратах регистрировалась тенденция к усилению пролиферативной активности клеток. В красном костном мозге наблюдается увеличение плюрипотентных клеток и появление переходных клеток, но обращает на себя внимание наличие единичных миелобластов с гипертрофированными палочковидными ядрами, что указывает на нарушение процессов дифференцировки. На фоне облу-

чения ЭМИ КВЧ у той части животных второй группы, которым были введены стволовые клетки, зарегистрирована более выраженная положительная динамика морфологических изменений, указывающая на активацию процессов пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток. В ткани красного костного мозга наблюдается гиперплазия клеточных элементов, увеличение плюрипотентных клеток и пролиферирующих клеток II–III ряда. Таким образом, полученные предварительные результаты в исследуемых экспериментальных группах свидетельствуют о том, что воздействие ЭМИ КВЧ является фактором, стимулирующим пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток. Морфологические изменения в иммунокомпетентных тканях указывают на преимущественную пролиферацию и дифференцировку лимфоидного и моноцитарного ростков и в меньшей степени миелоцитарного ростка [85].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что в патогенезе состояния, формирующегося под действием цитостатиков, одним из ключевых механизмов является активация перекисного окисления липидов, характеризующаяся дисбалансом между оксидантами и антиоксидантными системами. Этот же механизм заложен в основу патологии при *COVID-19*. Воздействие электромагнитных полей миллиметрового диапазона способствует увеличению каталазной и супероксиддисмутазной активности, но в условиях сформировавшегося патологического процесса не может рассматриваться как фактор, обладающий саногенными эффектами, так как в условиях необратимой утраты морфологического субстрата (клеток красного костного мозга) повышение активности каталазы и супероксиддисмутазы в поврежденных клеточных элементах является механизмом образования дополнительно источника свободных радикалов кислорода, как следст-

вие неконтролируемого синтеза и распада перекиси водорода [29,134, 188, 205]. При этом нельзя исключать из патогенеза высокую активность атомов железа с переменной валентностью, концентрация которого закономерно повышается при распаде клеток красного костного мозга. Введение стволовых клеток, сопровождающееся модулирующим воздействием ЭМИ КВЧ, способствует формированию дифференцированных классов клеток с адаптивными физико-химическими параметрами свободнорадикальных процессов и антиокислительных механизмов [209].

При *внебольничной постковидной пневмонии* (ВКП) в период реконвалесценции имеются предпосылки развития обструкции бронхов, которая приводит к повышению работы дыхания, росту энергозатрат, повышению кислородной стоимости дыхания и в результате – к развитию дыхательной недостаточности. Воздействуя на механорецепторы, можно оказывать опосредованное влияние на вегетативные функции с нормализацией деятельности внутренних органов. Установлено, что при наличии фазы положительного давления на вдохе в $1/2$ дыхательного цикла уменьшается ударный объем, а при $1/3$ – это действие не проявляется. Дыхательные экскурсии грудной клетки и диафрагмы на вдохе приводят к снижению внутригрудного давления, увеличению кровенаполнения легочной артерии из-за роста внутрибрюшного давления (сопряженного с сокращением диафрагмы) и улучшением притока венозной крови из системы нижней полый вены. Однослойные клетки легочных капилляров, через которые осуществляется газообмен, обеспечивают максимальную дилатацию капилляров при увеличении кровотока, что не приводит к повышению давления в малом круге кровообращения и, в то же время, осуществляет депонирование до 25% всей циркулирующей крови. В фазу выдоха, продолжающуюся у бодрствующего человека в покое 2–3,5 с, (при вдохе 1–2,5 с), происходит

уменьшение объема грудной полости перед последующим дыхательным циклом. При внешних компрессионных воздействиях на грудную клетку наблюдаются непостоянные рефлекторные реакции. Установлена рефлекторная взаимосвязь между степенью изменения объема грудной клетки в момент ее компрессии и деятельностью дыхательной мускулатуры. Компрессия грудной клетки обуславливает уменьшение полости грудной клетки с раздражением механорецепторов, уменьшение избыточного напряжения дыхательной мускулатуры, улучшение пассажа содержимого дыхательных путей, тренировку произвольного компонента системы управления дыханием, активацию бронходилатации с рефлексогенной зоны диафрагмы, благоприятное функционирование легких в обмене метаболитов [26,39].

Метод *наружного аппаратного компрессионного воздействия* (НАКВ) состоит в синхронизированном с фазой выдоха сдавливании грудно-брюшной области пневматической манжетой, которое обеспечивает более интенсивный выдох. При реконвалесценции после ВКП утомление дыхательных мышц развивается вследствие возросших энергетических затрат на дыхание в условиях резистивного (при бронхообструкции) и эластического (при интерстициальном отеке) сопротивления. Падает сократительная способность диафрагмы, дыхательная мускулатура становится несостоятельной при обеспечении вентиляции. Увеличение глубины выдоха при НАКВ облегчает сокращение диафрагмы, кратковременно уменьшая остаточный объем легких. С увеличением вентиляции рефлекторно активизируется бронхолегочное дренирование. Определены лечебные эффекты вибрационно-компрессионного воздействия на грудную клетку [80].

Изучено содержания в *моноклеарных клетках* (МНК) периферической крови в постклиническую стадию ВКП регуляторных факторов (белка *p53*, β -катенина, протеин-

киназ *FAK*, *AKT1*, фактора транскрипции *CREB*, белков *RB* и *SMAD2*) на фоне воздействия микроволн частотой 1 ГГц. У пациентов, перенесших ВКП в МНК отмечено повышение уровня β -катенина, *CREB*, *FAK*, *RB*, а также усиление фосфорилирования *AKT1*. Кроме того, выявлено снижение уровня *p53*, *AKT1*, *SMAD2*, подавление фосфорилирования *CREB* по серину-133. Установлено, что микроволны спустя 3 часа после облучения способствуют повышению исходно сниженного содержания *p53*, *FAK*, β -катенина, тогда как через 24 часа имело место изменение уровня фосфорилирования исследованных молекул, в том числе, повышение фосфорилирования *SMAD2* и *RB*, снижение – *AKT1* и *CREB*. Констатировано, что микроволны способствует снижению транскрипции генов предраннего ответа, оптимизации метаболизма, ускорению процессов саногенеза у больных, перенесших пневмонию. Определенное значение в механизме эффекта различных электромагнитных излучений при воздействии на биообъекты является донор-акцепторный перенос сано- или патогенных характеристик органов и тканей организма. При этом сохраняются фактальные закономерности, присущие живому, в том числе биологическим жидкостям, являющимся субстратом воздействия излучений. Изменение гомеостаза при различных воздействиях могут рано регистрироваться, но обработка результатов должна осуществляться в рамках теории хаоса и самоорганизации систем путем расчета параметров квазиаттракторов [69,75,82, 88, 92,93,169].

Все внешние управляющие воздействия (механические, физические, химические) могут обеспечить позитивное влияние на динамику программ адаптации через ГАМК-допаминергическую, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую и гипоталамо-гипо-физарно-репродуктивную системы с соответствующим балансом синтоксических и кататоксических программ адаптации [54,133,189,190].

Обследовано и пролечено 79 пациентов с ВКП. В основной группе из 53 человек (28 мужчин и 25 женщин) на фоне базовой терапии в соответствии с национальными рекомендациями по лечению ВКП (антимикробная, противовоспалительная, антиагрегантная, муколитическая, бронхолитическая терапия) – проводилось НАКВ по 15 минут ежедневно (через 3 дня пребывания в стационаре). НАКВ осуществлялось при помощи отечественного физиотерапевтического аппарата вибрационно-компрессионного воздействия на грудную клетку – ВКВ-01 (Россия), рег. удост. № ФСР 2011/10394. В контрольной группе ($n=26$) лечение осуществлялось также согласно национальным рекомендациям по лечению ВКП [224], но без НАКВ. Степень тяжести ВКП определялась по шкалам *SMART-COP* и *SMART-CO*. *Функция внешнего дыхания* (ФВД) определялась на автоматическом спирометре *ST-300 (Fucuda Sanyo, Япония)*. Проводилось рентгеновское и лабораторное обследование в соответствии со стандартами диагностики больных с ВКП.

Материалом для исследования влияния СВЧ-излучения служила венозная кровь, забиравшаяся в утренние часы (с 7:00 до 7:30) из локтевой вены. Для проведения исследования внутриклеточных маркеров 1 мл цельной крови вносили во флакон, содержащий 4 мл среды *DMEM*, гепарин (2,5 ЕД/мл), гентамицин (100 мкг/мл) и *L*-глутамин (0,6 мг/мл). Подготовленные таким образом образцы облучали в течение 45 минут аппаратом микроволновой терапии «Акватон-02» (ООО «ТЕЛЕМАК», г. Саратов), на частоте $1,0 \pm 0,03$ ГГц (плотность потока энергии 50 нВт/см^2) [24,25, 188].

После облучения флаконы помещались на 1, 3, 6 и 24 часа в термостат при 37°C с последующим выделением на градиенте фиколл-верографина ($\rho=1,077$) МНК и приготовлением лизатов, для чего использовали 1 мл клеточной суспензии содержащих $0,5 \times 10^6$ МНК. Выделенные клетки

дважды отмывали в фосфатно-солевом буфере, после чего лизировали, используя раствор следующего состава: 10 mM Tris, pH 7,4; 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1 mM NaF, 20 mM Na₄P₂O₇, 2 mM Na₃VO₄, 1% Triton X-100, 10% глицерола, 0,1% SDS, 0,5% деоксихолата, 1 mM PMSF (матричный 0,3 M раствор в DMSO). В лизирующий раствор добавляли (*ex temporo*) 1% коктейля ингибитора протеаз («Sigma-Aldrich», США), выдерживали на льду (при $t=+4-5^{\circ}\text{C}$) в течение 15 минут. Полученные ядерно-цитоплазматические лизаты центрифугировали в течение 10 минут при 15 000 об/мин, с последующим аликвотированием и замораживанием при -76°C .

Подсчет клеток и анализ жизнеспособности осуществляли с помощью счетчика TC20 (Bio-Rad, США). Жизнеспособность клеток подготовленных культур составляла более 90%.

В клеточных лизатах методом *иммуноферментного анализа* оценивали содержание (концентрацию) субъединицы $\alpha 1$ (GN11) и $\gamma 12$ (GNG12) G-протеина, а также белков RGS1 и RGS2. Исследование выполняли на автоматическом анализаторе Personal LAB (Adaltis Italia S.p.A., Италия), с использованием наборов реактивов производства CUSABIO BIOTECH (Китай).

Обработка результатов – с помощью прикладных программ Statistica for Windows 10.0.

В результате лечения в основной группе отмечен регресс клинической симптоматики, который наблюдался достоверно ($p<0,05$) раньше, чем в контрольной группе на $3,2\pm 1,1$ дня. В 9 случаях тяжелого течения ВКП регресс симптоматики на фоне НАКВ и воздействия микроволн наступал на $4,8\pm 1,7$ дня раньше, чем в контрольной группе ($p<0,05$). Также отмечена более быстрая положительная динамика острофазовых лабораторных показателей крови. ФВД также достоверно быстрее нормализовалась. Отмечен выраженный прирост ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁.

Результаты рентгеновского исследования показали, что в основной группе при нетяжелом течении ВКП инфильтрация разрешалась на $10,8 \pm 2,3$ день от начала лечения. В контрольной группе – на $14,6 \pm 3,1$ день. При тяжелом течении разрешение инфильтрации – на $17,2 \pm 2,5$ день, в контрольной группе – на $24,3 \pm 1,9$ день.

Фаза реконвалесценции ВКП сопровождалась статистически значимым снижением содержания в МНК субъединицы *GNAI1* и *GNG12* с тенденцией к повышению в клетках содержания вспомогательных белков *RGS1* и *RGS2*.

В облученных культурах МНК практически здоровых лиц спустя сутки после воздействия уровень *GNAI1* возрастал в среднем на 71,3‰ ($p=0,005$), а *GNG12* на 111,1‰ ($p=0,0017$), при соответствующем повышении содержания данных белков в группе контроля на 80,5‰ ($p=0,009$) и 129,2‰ ($p=0,0012$) соответственно. Облучение так же способствовало уменьшению содержания в клетках белка *RGS1* в основной группе на 59,4‰ ($p=0,01$), а *RGS2* – на 6,8‰ ($p=0,1$), при изменении их в группе контроля на 49,3‰ ($p=0,015$) и 7,5‰ ($p=0,07$) соответственно.

Учитывая универсальный характер воздействия микроволн на клетки, а также общие молекулярные механизмы, инициируемые микроволнами, можно полагать, что облучение способствует изменению метаболической активности не только иммунокомпетентных клеток, но и негемопоэтических клеток за счет изменения функциональной активности рецепторного аппарата, в частности, глутаматных рецепторов, адренергических, М-холинорецепторов и рецепторов хемокинов.

Результаты исследования позволяют говорить о том, что низкоинтенсивные микроволны частотой 1 ГГц являются важным фактором, влияющим на функциональную активность клеток, в том числе на их чувствительность к

гормональным и паракринным сигнальным регуляторам. Представляется перспективным использование биологических эффектов данного физиотерапевтического фактора для реабилитации, в том числе иммунореабилитации и нейрореабилитации, а также восстановления клеточной пластичности после перенесенных стрессов, в том числе, ишемической и гипоксической природы.

Резюме. Полученные результаты свидетельствуют о положительном эффекте НАКВ на грудную клетку при ВКП, заключающемся в более быстром восстановлении структуры легочной ткани, ускорении разрешения инфильтрации, показателей ФВД, снижении экономических затрат на лечение.

Полученные результаты изменения клеток крови после воздействия СВЧ-излучения позволяют установить выраженный резерв лечебных манипуляций для достижения еще большего эффекта терапии. Отработка методов СВЧ-облучения организма человека *in vivo* позволит разработать комплексную технологию лечения ВКП с возможной её персонализацией.

2.3. Поляризованный видимый и инфракрасный поляризованный свет

Светотерапия прибором «Биоптрон». Его спектральный диапазон – 480-3400 нм – осуществляется воздействием видимого и инфракрасного излучения.

Полихроматический видимый и инфракрасный поляризованный свет активирует ферменты *никотинамидадениндинуклеотидфосфат*-оксидазу (НАДФ-оксидазу) и нуклеотид, содержащий биоптерофлавопротеид-NO-синтазы, локализованные в клеточной мембране. Продуцируются активные формы кислорода – супероксид-анион, перекись водорода, гидроксильный радикал и *окись азота (NO)*.

Они проводят световой сигнал от поверхности облученной клетки к ее ядру, воздействуя на специализированные внутриклеточные механизмы проведения активационного сигнала (фосфолирование белков; состояние кальциевых каналов, содержание в клетке кальция и др.). Оксид азота – *NO*, является важнейшей частью механизма расширения кровеносных сосудов и дезагрегации тромбоцитов, без которых фототерапия едва ли могла быть высокоэффективной. После ежедневных 5–10 облучений на 14–17% возрастает количество циркулирующих в крови моноклеарных лейкоцитов – моноцитов и лимфоцитов. Через 30 минут после первого облучения полихроматическим видимым и инфракрасным поляризованным светом происходят «исчезновение» из циркулирующей крови провоспалительных цитокинов – *фактора некроза опухоли* (ФНО- α), *интерлейкинов* – ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-12. Так, при исходно повышенном содержании ФНО- α оно падает в 30 раз, ИЛ-8 – в 4–6 раз, ИЛ-2 – в 4–10 раз и ИЛ-12 – в 12 раз, к концу курса, возрастает содержание в плазме крови противовоспалительных цитокинов – ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста – ТФР- β 1, достигается быстрое 6-и кратное увеличение в крови *интерферона- γ* (ИФН- γ). Важнейшей функцией этого цитокина является активация клеточного иммунитета (функционального состояния моноцитов, макрофагов, естественных киллеров и цитотоксических *T*-лимфоцитов), повышающих противовирусную и противоопухолевую резистентность организма.

Поскольку инкубационный период *COVID-19* – от 2 до 14 дней, то в это время симптомы отсутствуют. Уже с момента подозрения на коронавирусную инфекцию следует начать профилактическую физиотерапию светотерапией аппаратом «Биоптрон». Два раза в день, ежедневно, курс лечения 14 дней:

- *воздействие на лицо* с расстояния 10 см – 5 минут;

- на область шеи с расстояния 10 см – 5 минут;
- на межлопаточную область с расстояния 5 см – 10 минут;
- на подошвенные поверхности стоп с расстояния 5 см – по 5 минут;
- на ладонные поверхности с расстояния 5 см – по 5 минут.

3. Технологии рефлекторного воздействия

3.1 Карбокситерапия

В современной реабилитологии тесно переплетаются давно используемые в практике способы восстановления жизнедеятельности организма человека с современными высокотехнологическими возможностями коррекции нарушенного саногенеза. Чаще находятся современные принципы объяснения механизмов действия и причин эффективности тех или иных столетиями применяемых методов терапии и реабилитации. Определяются их новые перспективные направления использования. Так, многолетнее изучение газового состава крови позволило определить реальные возможности применения такого способа воздействия, как карбокситерапия.

Карбокситерапия – лечение двуокисью углерода – углекислым газом (CO_2). Инъекции углекислого газа – *пневмопунктура*, точнее – *карбоксипунктура*. Начато использование во Франции в тридцатые годы XX века, тогда же метод получил название *карбокситерапия*. Широко используется на курортах Чехии, в России – в последние десятилетия. Осуществляется введение CO_2 пункцией при помощи тонкой инъекционной иглы в мягкие ткани [67].

В тканях CO_2 снижает показатель pH , приводя к закислению среды, стимулирующему насыщению тканей кислоро-

дом. При этом повышается гибкость коллагеновых волокон, проницаемость стенок капилляров, улучшается эластичность кожи, сухожилий и связок. Последующая динамика *pH* обеспечивает ощелачивание среды с купированием спазма и болевых ощущений.

Эффекты *карбокситерапии*: расширение просвета коронарных сосудов, снижение вязкости крови, тонуса капилляров, повышение проницаемости их стенок, ускорение обменных процессов, нормализация синтеза гормонов и ферментов, улучшение легочной вентиляции и газообмена. Клинически эти эффекты реализуются в снижении артериального давления, оптимизации функционирования сердечно-сосудистой системы, улучшении кровоснабжения головного мозга и периферических сосудов конечностей. Устраняются отеки, происходит регенерация тканей, улучшение пищеварения, снижение массы тела, нормализация дыхания, уменьшение воспаления [32,173].

Определены **показания** к применению *карбокситерапии*:

- сердечно-сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца);
- облитерирующий эндартериит, хронический тромбоз, варикозное расширение вен;
- артриты, тендовагиниты, остеохондроз;
- псориаз, нейродермит, экзема, язвы, пролежни, угревая сыпь;
- сахарный диабет, диабетическая ангиопатия, ожирение;
- эректильная дисфункция, снижение функции половых желез;
- недостаточность функции печени, поджелудочной железы;
- невриты, неврозы, болезнь Рейно, нарушение сна;
- дисциркуляторная энцефалопатия;
- эстетические проблемы, целлюлит;

- восстановление после инсульта, инфаркта, после травм и оперативных вмешательств;
- ревматизм;
- подготовка к спортивным соревнованиям, восстановление после них.

Новая коронавирусная инфекция побудила расширить показания для реабилитации после перенесенного *COVID-19*. Это обусловлено основными эффектами *карбоксите- рии*, которые являются патогенетически обоснованными и применимыми в восстановительно-реабилитационном периоде [55,61,77].

Противопоказания к применению карбоксите- рии:

- доброкачественные и злокачественные опухоли;
- выраженная дыхательная, почечная, печеночная, сердечно-сосудистая недостаточность;
- тяжелая артериальная гипертензия;
- острый тромбофлебит;
- бронхоэктатическая болезнь, острые пневмонии и бронхиты;
- тяжело протекающий климакс;
- беременность;
- вегетативное возбуждение при неврозах;

Карбоксите- рия может быть инвазивной и неинва- зивной.

Инвазивная карбоксите- рия – проводится при помо- щи одноразовых тонких игл, подведение газа осуществля- ется через специальные газовые дозаторы очищенным га- зом. Введение осуществляется после обеззараживания ко- жи – либо в болевые точки, либо в акупунктурные зоны.

Неинвазивная карбоксите- рия может быть наружной – при помощи нанесения геля на кожу (в виде лицевых ге- левых карбоновых масок), или общей – в виде сухих угле- кислых ванн [142].

3.1.1. Сухие углекислые ванны «Реабокс»

Сухие углекислые ванны – метод чрескожного лечебного действия углекислого газа на пациента, тело которого до уровня шеи находится в специально оборудованном боксе. Применение ванн «Реабокс» (рис. 9) обеспечивает неинвазивное, т.е. не нарушающее целостность кожных покровов введение углекислого газа, что отличает этот метод от инъекций CO_2 .



Рис. 9. Сухая углекислая ванна «Реабокс»

Нормальные диапазоны общего содержания CO_2 в крови должны быть следующими. Единицы в системе СИ при возрасте 18–59 лет – 23–29 ммоль/л, в возрасте 60–89 лет – 23–31 ммоль/л, в возрасте 90+ – 20–29 ммоль/л. Увеличение содержания CO_2 в крови стимулирует дыхание как за счет снижения pH , так и непосредственно действием самого CO_2 . Влияние CO_2 и ионов H^+ на дыхание опосредовано главным образом их действием на особые структуры ствола

мозга, обладающие хемочувствительностью. Непосредственное (прямое) действие углекислоты на дыхательный центр возбуждает дыхательный центр, вызывая повышение концентрации водородных ионов в клетках дыхательного центра.

Параметры отпуска процедур:

- концентрация CO_2 18–20%, 15 минут, 1 раз в день, курс лечения 14 дней.

3.1.2. Внутрикожное введение CO_2

Разработка эффективных способов лечения является одним из приоритетных направлений в физиотерапии и реабилитологии. Одним из самых эффективных методов, улучшающих состояние микроциркуляторного русла, является инъекционная *карбокситерапия* – введение мезотерапевтическим способом CO_2 . Множество отечественных и зарубежных работ подтверждают перспективность использования *карбокситерапии*, которая явно улучшает микроциркуляцию, трофику и оксигенацию тканей, венозный и лимфатический отток, детоксикацию и дренаж.

Процедуру *карбокситерапии* проводят аппаратом «*CarboxyPen*» (рис. 10) путем мезотерапевтического введения CO_2 , с помощью мезотерапевтических игл, 30G по шкале Гейдж, длиной от 6 до 13 мм: внутрискожно или подкожно, в 3–10 точек, на глубину 3–6 мм. При этом на 1 вкол используют от 2 до 5 мл CO_2 . Общее количество CO_2 на одну процедуру составляет 10–20 мл. Курс лечения – 5–6 раз, через день. Способ позволяет повысить точность, превентивность, сократить длительность лечения, уменьшить затраты и упростить технологию медицинской реабилитации и терапии [3].



Рис. 10. Карбоксипунктура

В *карбокситерапии* очищенный медицинский осушенный газ CO_2 вводится в подкожные ткани с помощью иглы, CO_2 вызывает сильный сосудорасширяющий эффект на микроциркуляторном уровне, улучшая кровоток в жировой и мышечной тканях. В результате мезотерапевтического воздействия в способе срабатывают такие механизмы регуляции, как *биохимические* – при избытке CO_2 в зоне введения происходит снижение pH среды. Создается локальный ацидоз, характеризующийся гипоксией тканей и усиленным потреблением O_2 , что способствует притоку артериальной крови к этому участку (оксигенации), улучшению микроциркуляции и транскапиллярного обмена.

Рефлекторно-химические механизмы – CO_2 с водой образует угольную кислоту, которая возбуждает хеморецепторы рефлексогенных зон, от которых импульсы идут в дыхательный и вазомоторный центры головного мозга и активируют их. Это улучшает функцию внешнего дыхания, регулирует просвет магистральных сосудов, коронарных артерий, сосудов мозга. Усиление кровотока и норма-

лизация реологических характеристик крови уменьшают венозный застой, способствуют вазодилатации артериол.

Рефлекторно-механические механизмы – инъекционное введение CO_2 локально раздражает определенные афферентные зоны (зоны Захарьина-Геда, триггерные точки, миофибралгические зоны), что при передаче импульса в центральную нервную систему вызывает рефлекторную эфферентную реакцию. Приток крови в зону инъекции усиливает микроциркуляцию, улучшает трансапиллярный обмен, что способствует сокращению анастомозов, устранению венозного и лимфатического стаза, используется при лечении дорсопатий [225]. Изучены современные представления о физиологических и лечебно-профилактических эффектах действия гипоксии и гиперкапнии [53]. Гиперкапнические и гипоксические тренировки на дыхательных тренажерах способствуют повышению общей и специальной работоспособности [221]. Сочетание гипоксических тренировок и углекислых ванн способствуют коррекции микроциркуляторных нарушений [105,106].

Разработан способ получения лечебных газовых смесей и способ тренировки пациентов лечебными газовыми смесями [66]. При этом атмосферный воздух подается в газоразделительный элемент. Атмосферный воздух смешивается с воздухом, выдыхаемым пациентом, сжимается и подается в первый поволоконный газоразделительный элемент, откуда газовая смесь попадает во внутриволоконное или межволоконное пространство. *Первый поток* газа, проникшего через стенку мембраны, образует гипероксическую смесь с гиперкапническим компонентом. *Второй поток* газа, не прошедший через мембрану, образует гипоксическую смесь. *Третий поток* газа, как часть потока газа, проникшего через стенку мембраны, компримируется и направляется во второй поволоконный газоразделительный элемент. Оттуда газовая смесь попадает во внут-

риволоконное или межволоконное пространство. *Четвертый поток* газа, не проникшего через стенку мембраны второго половолоконного газоразделительного элемента, рециркулирует на вход в первый половолоконный газоразделительный элемент. *Пятый поток* газа, проникшего через мембрану, смешивается с *шестым потоком* – частью потока газа, не проникшего через стенку мембраны первого половолоконного газоразделительного элемента, и образует *гипоксическую смесь с гиперкапническим компонентом*.

Это устройство может быть использовано для оказания сосудорасширяющего действия и предупреждения развития гипертонической болезни, ишемического инсульта и ишемической болезни сердца, а также в коррекции метаболического синдрома.

У здорового человека физиологический просвет микрососудов постоянно поддерживается за счет поддержания организмом физиологической (6–6,5% CO_2) концентрации растворенного в крови CO_2 , который постоянно вырабатывается в клетках организма как конечный продукт окисления углеводов (в основном глюкозы), и выделяется из организма через легкие. На пути к легким CO_2 некоторое время находится в крови, играя при этом роль естественного регулятора просвета микрососудов, сдерживая их сужение. Концентрация CO_2 (норма 6–6,5%) в артериальной крови – показатель отсутствия стойкого повышения АД, при этом предупреждается развитие гипертонической болезни, ишемического инсульта и ишемической болезни сердца, сосудистых заболеваний головного мозга, а также обеспечивает коррекцию *метаболического синдрома* (МС). Адаптация к сочетанному применению гипоксической смеси, гипоксической смеси с гиперкапническим компонентом и гипероксической смеси с гиперкапническим компонентом обладает выраженным защитным эффектом.

Сужение микрососудов происходящее при гипоксии, приводит к уменьшению кровотока в органах, и к нарушению нормального кровоснабжения их тканей – ишемии. На уровне клеток ишемия ведет к гипоксии тканей. Из-за нехватки кислорода при сужении микрососудов клетки перестают выполнять свои функции в полном объеме. Острый же дефицит кислорода приводит к гибели клеток – инфарктам органов, причем не только сердца (инфаркт миокарда) или головного мозга (ишемический инсульт), но и других органов. При гипертонической болезни истинное лечение должно быть направлено на нормализацию кровообращения, то есть на устранение причины гипертонической болезни (в том числе, на нормализацию содержания CO_2 в организме), а не на искусственное снижение артериального давления, заведомо приводящее к ухудшению мозгового кровообращения, а то и к инсульту, так как артериальная гипертензия – это всего лишь симптом, указывающий на недостаточность кровотока в органах и на перегрузку сердечной мышцы. МС – это сочетание различных метаболических нарушений и/или заболеваний, являющихся факторами риска раннего развития атеросклероза и его сердечно-сосудистых осложнений. Установлена патогенетическая связь висцерального ожирения, инсулинорезистентности (как следствия гиперинсулинемии), нарушения липидного обмена, артериальной гипертензии. Этот так называемый смертельный квартет включает в себя наиболее важные компоненты МС.

Выявлено, что наиболее значимыми медицинскими последствиями ожирения являются сахарный диабет 2-го типа и *сердечно-сосудистые заболевания* (ССЗ). Больные с абдоминальным типом ожирения часто имеют сочетание нескольких факторов риска ИБС. Основной причиной инвалидности и смертности этих больных являются ССЗ. Абдо-

минальный тип ожирения признан независимым от степени ожирения фактором риска развития диабета 2-го типа и ССЗ.

Постоянный недостаток в крови CO_2 ведет к артериальной гипертонии – постоянному сужению (спазму) артериол и мелких артерий. С возрастом, в результате стрессов и на фоне малоподвижного образа жизни, интенсивность дыхания постепенно увеличивается и к 50–60 годам уже составляет у большинства людей 8–12 литров в минуту, то есть превышает норму в 2–3 раза. Избыточная вентиляция легких приводит к усиленному вымыванию из артериальной крови CO_2 . Таким образом, причина гипертонии – пониженное содержание в артериальной крови CO_2 (*гипокапния*). В атмосферном воздухе содержится 0,03% CO_2 , в выдыхаемом нами воздухе находится около 3% CO_2 , то есть, примерно в 100 раз больше, чем в атмосфере. С возрастом человеческий организм теряет способность поддерживать в артериальной крови нормальное (около 6–6,5%) содержание CO_2 , играющего роль естественного спазмолитика. Внешне это выражается в увеличении интенсивности дыхания. Возникающая артериальная гипертония из-за сужения всех микрососудов ухудшает кровоснабжение всех органов, в чем и заключается сущность гипертонической болезни. Восстановление способности организма поддерживать оптимальную концентрацию CO_2 в крови – необходимое условие и часто единственный способ избавления, как от многих болезней, так и от разрушающих организм медикаментов.

Гипоксический и гиперкапнический стимулы в процессах регуляции физиологических функций в определенных пределах усиливают друг друга. В отсутствии гиперкапнического стимула гипоксия, в сущности, не стимулирует дыхания. В зависимости от соотношения уровня дефицита кислорода и гиперкапнии, от длительности их действия и индивидуальных особенностей организма они мо-

гут выступать в регуляции дыхания и как синергисты, и как антагонисты. В условиях гипоксии вентиляционный аппарат больше реагирует на тот же уровень CO_2 , чем при нормоксии. При гипероксии действие гиперкапнического фактора ослабляется, но усиливается процесс реоксигенации.

В способе тренировки пациентов лечебными смесями используются смеси, полученные при получении лечебных газовых смесей: гипоксическая смесь с гиперкапническим компонентом (7–18% кислорода, 0,1–7% CO_2), гипероксическая смесь с гиперкапническим компонентом (22–40% кислорода, 0,1–7% CO_2) и гипоксическая смесь (7–18% кислорода).

Перед началом курса тренировок определяют индивидуальную чувствительность пациента к гипоксии путем проведения 10-минутного гипоксического теста (дыхание гипоксической газовой смесью) с 12% содержанием кислорода с ежеминутным контролем ЧСС и SaO_2 (периферическая сатурация – насыщение крови кислородом). При переносимости теста у пациента в 10-минутном гипоксическом цикле наблюдается снижение насыщения гемоглобина кислородом не более чем до 82%, а максимальное значение ЧСС составляет не более 110 уд/мин. В случае нормальной переносимости теста тренировку начинают с 7–18% содержанием кислорода в лечебной газовой смеси. При этом выбирают процент кислорода в лечебной смеси таким образом, чтобы SaO_2 к концу четвертой минуты дыхания лечебной смесью находилась в пределах 82–85% и ЧСС не превышала 110 уд/мин. Перед началом курса процедур тренировки лечебными газовыми смесями у пациентов определяют пробу Штанге – определяют время задержки дыхания на выдохе. При получении задержки дыхания меньше 20 секунд, первые 5–10 процедур тренировки начинаются с подачи гипоксической смеси и гиперок-

сической смеси с гиперкапническим компонентом. В дальнейшем, после 5–10 процедур тренировки подают гипоксическую смесь с гиперкапническим компонентом и гипероксическую смесь с гиперкапническим компонентом. Если проба Штанге – время задержки дыхания на выдохе – 20 и более секунд, то тренировка пациентов начинается подачей гипоксической смеси с гиперкапническим компонентом и гипероксической смеси с гиперкапническим компонентом. Всего необходимо проведение 10–30 процедур тренировки. Каждая процедура состоит из 3–15 циклов применения гипоксической смеси или гипоксической смеси с гиперкапническим компонентом и гипероксической смеси с гиперкапническим компонентом. Цикл тренировки начинают с подачи через маску пациенту гипоксической смеси с содержанием кислорода 7–18% в течение 1–30 минут или гипоксической смеси с гиперкапническим компонентом с содержанием кислорода 7–18% и CO_2 – 0,1–7% в течение 1–30 минут, затем осуществляется подача гипероксической смеси с гиперкапническим компонентом с содержанием кислорода 22–40%, CO_2 – 0,1–7% и в течение 1–30 минут.

После каждых 3–5 процедур интенсивность гипоксии повышаем, уменьшая концентрацию кислорода в дыхательной смеси (гипоксической смеси или гипоксической смеси с гиперкапническим компонентом) на 0,5–1% в сочетании с увеличением гиперкапнии на 0,5–1% (увеличением концентрации CO_2). Концентрация CO_2 увеличивается на 0,5–1% через каждые 3–5 процедур в гипоксической смеси, гипоксической смеси с гиперкапническим компонентом и в гипероксической смеси с гиперкапническим компонентом.

Эффективность предложенного способа тренировки оценивается по динамике регистрируемых до и после каждого сеанса вегетативных показателей – ЧСС и SaO_2 (в динамике каждого сеанса), АД, параметров variability сердечного ритма.

Исследования способа тренировки пациентов лечебными газовыми смесями показали, что использование гипоксически-гипероксических тренировок с гиперкапническим компонентом оказывает ожидаемые тренирующие эффекты – повышение устойчивости к гипоксии по субъективным самоотчетам и объективным критериям – динамике SaO_2 и ЧСС, значениям пробы Штанге [66].

Различные виды гипоксически-гипероксических тренировок используются при профилактике митохондриальных дисфункций, в лечении эндокринной патологии, гинекологических заболеваний, анкилозирующего спондилоартрита [216,217,218,219].

Гиперкапния используется также при определении степени тренированности организма. Так, выполняют измерение минутного объема дыхания и ЧСС при функциональной нагрузке в состоянии мышечного покоя. Минутный объем дыхания измеряют в исходном состоянии и в конце функциональной нагрузки с нарастающей ингаляционной гиперкапнией при содержании CO_2 – 7.5 об. % в составе вдыхаемого воздуха. ЧСС измеряют в исходном состоянии и в конце функциональной нагрузки с нарастающей ингаляционной гипоксией при содержании кислорода 11 об. % в составе вдыхаемого воздуха. Оценивают *хемореактивный индекс тренированности* (ХИТ) кардиореспираторной системы организма по оригинальной формуле. При величине ХИТ в интервале 28–38% включительно делают заключение о хорошей тренированности спортсмена. За пределами указанного интервала – о недостаточной тренированности спортсмена в видах спорта, связанных с циклической аэробной мышечной деятельностью, сопровождающейся волевыми задержками дыхания. При величине ХИТ в интервале 44–58% включительно – делают заключение о хорошей тренированности спортсмена. За пределами указанного интервала – о недостаточной тренированности спортсмена в видах спорта, связанных с цикличе-

ской аэробной мышечной деятельностью без волевых задержек дыхания. При величине ХИТ в интервале 62–78% включительно – делают заключение о хорошей тренированности спортсмена. За пределами указанного интервала – о недостаточной тренированности спортсмена в видах спорта, связанных с ациклической мышечной деятельностью с резкими изменениями мощности нагрузки силовой или скоростной направленности. Способ позволяет, не прибегая к использованию физических нагрузок разной интенсивности и направленности, определить тренированность организма и является универсальным для использования при разных видах спортивных занятий: по типу выполняемых движений (циклических и ациклических), а также по выраженности важного тренируемого элемента – волевого управления паттерном дыхания [59].

Гипоксически-гипероксические тренировки применяются при оздоровлении людей с факторами риска ССС, в спорте, в практиках дыхательных гимнастик [12,36,58,118,184].

Резюме. *Карбокситерапия* в современной медицине нашла не только научное объяснение механизмов воздействия, но и претерпела определенную динамику в аппаратном обеспечении. Так разработаны и выпускаются различные газовые дозаторы для внутрикожного введения, устройства для приготовления газовых смесей с целью их ингаляционного применения. Расширились показания – до использования в космической медицине, в восстановительных мероприятиях при постковидных осложнениях. Перспективным способом оценки эффективности методов восстановительной медицины является изучение комплекса объективных показателей математическими методами (анализ в квазиаттракторах, способом алгебраической модели конструктивной логики) в рамках теории хаоса и самоорганизации систем, а также диагностика различных фаз стресса и стрессоустойчивости [70,191,212,213].

4. Сочетанные лечебно-реабилитационные технологии

4.1. Обоснование сочетания транскраниальной электростимуляции и трансцеребрального электрофореза серотонина адипината

Совместный отпуск процедур ТЭС с *трансцеребральным электрофорезом* (ТЦЭ) СА проводили в разработанном нами способе позволяющим совместно проводить ТЭС и ТЦЭ. Теоретически обосновано положение электродов, доза СА, режим и длительность воздействия электрического тока для сочетанной процедуры ТЭС с ТЦЭ-СА.

4.1.1. Обоснование положения электродов

Оптимальным положением электродов, обеспечивающим подведение электрического тока, а вместе с ним и ионов лекарственных веществ к антиноцицептивной системе, является лобно-сосцевидное положение, используемое при ТЭС [113]. Кроме того, известно, что при электрофорезе происходит накопление препарата в межэлектродной области. Например, при ТЦЭ по глазнично-затылочной методике происходит накопление вещества в тканях межэлектродного пространства [198]. В данном случае при ТЦЭ по лобно-сосцевидной методике накопление СА будет происходить в области расположения антиноцицептивной системы. Из этого следует, что данное положение электродов может использоваться с целью электрогенного движения ионов лекарственных веществ, а именно СА, к антиноцицептивной системе и для проведения ТЭС.

4.1.2. Обоснование дозы серотонина адипината

Известно, что расход препарата при проведении электрофореза зависит от размера и материала прокладок под электродами. Количество заготавливаемого препарата рассчитывают с учетом количества и вида процедур и объема, расходуемого на них раствора. Расход лекарственного вещества определяется из расчета 5–10 мл на каждые 100 см² площади матерчатой лекарственной прокладки и 2–3 мл на 100 см² фильтровальной бумаги [198]. В то же время, доза введенного лекарственного вещества посредством электрофореза определяется силой электрического тока и длительностью воздействия. Электрофорез лекарственных веществ может дозироваться либо по легко учитываемым параметрам тока (сила и длительность), либо по количеству вводимого в организм вещества. Второй способ, ввиду его сложности и недостаточной разработанности, пока используется ограниченно и, в основном, в научно-исследовательских целях [198]. В практической физиотерапии дозирование электрофореза лекарственных веществ осуществляется по силе (или плотности) тока и продолжительности процедуры. Эти параметры зависят от размеров электродов, их расположения, характера и стадии патологического процесса, выбранной методики электрофореза и многих других факторов [198]. Известно, что доля лекарственного вещества, проникающего в организм при помощи электрофореза, составляет 5–10% от используемого при проведении процедуры [17]. Существуют таблицы с расчетом доз для электрофореза в которых представлена доза СА, составляющая 1.0 мл 1% СА. Однако, учитывая, что не указана методика лекарственного электрофореза, сила тока, длительность воздействия, размер прокладок, можно сделать вывод, что количество лекарственного вещества, наносимого на прокладки, эмпирическая, и не адаптирована к электрофорезу по лобно-затылочной мето-

дике [17]. Доза СА, вводимая в организм посредством электрофореза при использовании глазнично-затылочной методики, была рассчитана и составляет 2–4 мг [198]. В способе лечения рассеянного склероза, доказана безопасность и эффективность транскраниальной методики электрофореза, но не указано количество раствора, смачивающего прокладки [199].

С учетом выше изложенного, предлагаем для ТЦЭ использовать объем раствора больший чем в табличных данных [17] и равным 2 мл СА 1% (20 мг), с учетом того что за процедуру в организм поступает до 10% лекарственного вещества. Данный объем должен быть достаточный для того, чтобы в организм было введено – 2 мг СА. Будет реализован эффект низкой терапевтической дозы, необходимый при лечении стресса.

4.1.3. Обоснование режима воздействия электрического тока

Постоянный непрерывный электрический ток (гальванический) по сравнению с другими токами оказывает наибольшее электрогенное движение вещества, т. е. движение, обусловленное действием электрического поля во время процедуры [198]. Поэтому мы ввели постоянную составляющую электрического тока.

Установлено, что у человека резонансные характеристики возбуждения эндорфинергических структур лежат в диапазоне 75 Гц – 80 Гц, максимум возбуждения у большинства популяции составляет 77.5 Гц. Поскольку у отдельных пациентов различные положения максимума возбуждения, а его определение невозможно в амбулаторных условиях, для увеличения доли пациентов и улучшения эффекта применяют не постоянную частоту электрического тока, составляющую 77.5 Гц, а его модуляцию. Например, известно, о применении периода следования стимули-

рующих импульсов в процессе воздействия в пределах $\pm 0,4$ мс от статистически среднего. Во избежание бросков силы тока (т.к. средний ток есть частное от деления амплитуды импульсов на скважность), при смене периода должно строго соблюдаться условие постоянной скважности, хотя само значение скважности может выбираться любым в указанных выше пределах [113]. Учитывая данное положение, мы применяем режим частотной модуляции $\pm 2,5$ Гц.

Интенсивность воздействия при ТЭС ограничивается раздражающим действием электрического тока на кожу в месте стояния электродов. Уменьшение раздражающего действия без изменения эффективности стимуляции достигается использованием биполярных импульсов, получаемых из последовательности монополярных импульсов путем исключения постоянной составляющей спектра импульсной последовательности [113]. В связи с этим предлагаем использовать биполярный импульсный ток.

Как известно, импульсный ток также, как и гальванический ток, обеспечивает электрофоретическое движение лекарственных веществ, а по ряду критериев (глубина проникновения, распределение в органах и тканях) даже могут превосходить постоянный ток. Однако для преодоления кожного барьера рекомендовано использовать постоянный электрический ток [198]. Таким образом, при добавлении постоянной составляющей к импульсной будет сохранена электрофоретическая проникающая способность электрического тока, без снижения эффективности стимуляции эндорфинергических структур головного мозга. Это позволит сочетать процедуры ТЭС с ТЦЭ СА, без изменения эффективности.

4.1.4. Обоснование длительности воздействия

При воздействии ТЭС, через 10–15 минут после начала процедуры происходит выделение β -эндорфина, пик возбуждения антиноцицептивной системы происходит на 15–20 минуте и заканчивается к 40 минуте [111]. Кроме того, длительность ТЭС ограничена раздражающим действием на кожу [123]. Длительность, составляющая 40 минут невозможна в условиях производственного процесса, учитывая наличие установленного перерыва в 30 минут. Мы были ограничены длительностью коррекции 20 минут. Известно, что средняя длительность электрофореза составляет 10–30 минут [198]. Таким образом, длительность воздействия в 20 минут будет достаточной для совместного отпуска двух процедур, без потери эффективности воздействия. Предлагаем отпускать ТЭС совместно с ТЭ СА курсом 10 процедур, учитывая пятидневную рабочую неделю, с перерывом в 2 дня в связи с выходными.

4.1.5 Описание медицинского вмешательства

Таким образом, предложен оптимальный способ совместного проведения ТЭС с ТЦЭ-СА. Процедура начинается с подключения электродов ТЭС и наложения катодов на лобную область, прокладки смачивают водой, анодов – на сосцевидную область, прокладки смачивают водой и дополнительно раствором 1% СА 2.0 мл. Используется импульсный биполярный ток с постепенным увеличением силы тока с 0,2мА до появления ощущения легкого покалывания, жжения, отчетливой безболезненной вибрации под электродом максимум до 2 мА. Добавляется постоянный ток, в соотношении с импульсным как 1:5, выставляется частота тока 77.5 Гц, выбирается режим частотной модуляции +/-2.5 Гц и длительность следования импульсов 3 мс. Длительность процедуры 20 минут. ТЭС с ТЦЭ от-

пускается курсом 10 процедур. При проведении коррекции в группах сначала проводили предварительную беседу с пациентом о целях лечения, ожидаемых реакциях и эффектах. Пациенты не были информированы о том, что именно им проводится ТЭС или ТЭС с ТЦЭ-СА. Помещение для проведения воздействия имело нормальную комнатную температуру, влажность, притушенное освещение и отсутствие воздействия вредных производственных факторов. При проведении воздействия пациент находился на удобной кушетке в положении лежа на спине с приподнятой головой. ТЭС и ТЦЭ-СА проводилось аппаратом Магнот ДКС (Регистрационное удостоверение ФСР 2011/11238 от 07.12.2015 г.).

При проведении процедур ТЭС прокладки под электродами смачивались водой, режим и длительность воздействия электрического тока использовалась та же, что и при ТЭС с ТЦЭ-СА.

Процедуры ТЭС и ТЭС с ТЦЭ-СА проводятся совместно с МРСВ.

Известно, что МРСВ могут также в известной степени стимулировать выделение эндорфинов [113]. МРСВ проходили на фоне звуков природы. Известно, что звуки природы снижают ЧСС, АД, концентрацию кортизола и активность СНС [268]. МРСВ включает три основных этапа: подготовительный, релаксационный и заключительный. На *первом этапе* (2 мин до начала электростимуляции при наложении электродов) пациенту дается позитивная информация о предстоящем сеансе, снижающая тревожность перед проведением данного электрического воздействия. На *втором этапе* (15 мин) проводятся суггестивные речевые воздействия, ориентированные на расслабление на фоне музыкального сопровождения. На заключительном этапе (5 мин) проводимые МРСВ направлены на мобилизацию сил и переход от релаксации к повседневной рабочей деятельности. МРСВ были записаны на аудиотрек и включались с помощью аудиопроигрователя со стереодинамиками. МРСВ проводились всем исследуемым при первой

процедуре, а в последующих процедурах речевые воздействия проводились по желанию исследуемых, при нежелании слушать речевые суггестии включался трек со звуками природы без речевых суггестий.

4.2. Транскраниальная электростимуляция в сочетании с электрофорезом

1. Фоновое лечение

– витамин *D3* (вигантол, аквадетрим, минисан и др.) с содержанием витамина *D* свыше 1000 мг.

2. Для предупреждения развития психосоматических заболеваний

У всех, находившихся в течение длительного времени на самоизоляции, а также после перенесенного *COVID-19*, высока вероятность развития психоэмоционального стресса по типу синдрома военного времени (афганского, чеченского) – с переходом в психосоматические заболевания. Описаны «панические атаки», соматоформные заболевания, которые могут распространяться на большие популяции людей, ограничивая трудоспособность, создавая избыточную нагрузку на систему здравоохранения и социального обеспечения.

Разработанный нами запатентованный и апробированный способ профилактики и лечения таких стрессовых расстройств заключается в осуществлении ТЭС, усиленной чрескожным (электрофоретическим) введением естественного заменителя нехватки стрессзащитных веществ – *серотонина*.

Имеются отечественные портативные устройства для осуществления ТЭС – «Альфария» и «ТЭС-03», которые могут приобрести все, кто будет пользоваться этим способом. Их цена от 6 до 10 тыс. рублей. *Серотонин* можно приобрести через аптечную сеть. Разработаны и утвержде-

ны рекомендации по использованию разработанного способа.

При отсутствии возможности введения *серотонина* можно применять *аминалон* (гаммалон), другие стимуляторы ГАМК (гаммааминомасляной кислоты), обеспечивающие противострессорное действие. Показана эффективность разработанной технологии у человек. Оценка эффективности на программно-аппаратном комплексе «Симона-111».

Для стационарных больных (тяжелого течения):

- экстракорпоральная мембранная оксигенация (обеспечение поставки кислорода в кровь мембранными оксигенаторами любого типа);

- переносчики кислорода – перфторуглероды (перфторан) внутривенно (обеспечение поставки кислорода в кровь);

- подогретые гелий-кислородные смеси (обеспечение газотранспортной функции дыхательных путей через наркозно-дыхательную аппаратуру);

- прямые антикоагулянты (гепарин внутривенно, клексан или эноксапарин, фраксипарин – 20–40 ед. подкожно (обеспечение уменьшения свертывания крови);

- искусственная вентиляция легких (без нормализации оксигенации крови, гемокоагуляции, обеспечения газотранспортной функции дыхательных путей может быть неэффективной!)

- серотонин-адипинат 1,0 – 2 раза в день в/мышечно, или в/венно.

Для стационарных больных (легкого и среднетяжелого течения):

1. Сочетание

- прямых антикоагулянтов (клексан, фраксипарин) 20–40 ед. подкожно (под контролем свертывания крови);

– переносчиков кислорода перфторуглеродов (перфторан) внутривенно (под контролем насыщения кислородом крови) – оксигемометрия, пульсоксиметрия (прибор пульсоксиметр).

2. Фоновое лечение

– витамин *D3* (вигантол, аквадетрим, минисан и др.) с содержанием витамина *D* свыше 1000 мг.

4.3. Возможности нутрициологии

В токийской *Hirahata Clinic* наблюдалось 378 пациентов после перенесенного заболевания коронавирусной инфекцией *COVID-19*, из которых 80,69% составляли лица в возрасте 40–50 лет. Основной выявленной симптоматикой у них было – депрессия, мышечная слабость, психическая подавленность, неспособность к концентрации внимания, плохое запоминание, неспособность сформулировать мысли, «туман в голове», неясное сознание, бессонница, головная боль, боли во всем теле, затрудненное дыхание, сердцебиение, различные нарушения обоняния, аппетита, вкуса, иногда выпадение волос. Такая симптоматика выявлялась чаще при легком (малосимптомном) течении коронавирусной инфекции. Такие клинические проявления со временем ослабевали, но зачастую надолго оставалась слабость. Из 378 человек у 114 (30,1%) – резко снизилась способность к учебе и работе, часть из них превратилась в «лежачих больных». Это расценивалось, как *синдром хронической усталости*, миалгический энцефаломиелит, двусторонние пирамидные нарушения, описаны случаи спинной демиелинизации мозга. Важным диагностическим показателям такого течения являлось время проявления мышечной и психической усталости: если она появлялась не сразу после активных движений, то дальнейшее усиление мышечной активности становится фактором риска тяжести

осложнений. У лиц, которые испытывали усталость сразу после движений – восстановительный период протекал быстрее и легче. Такое состояние отмечалось или сразу, или в течение двух месяцев после болезни. Были апробированы рекомендации **по ограничению физических нагрузок и применению аминокислот ВСАА, используемых в спортивном питании.**

Последнее время используется с эффектом *Nutridrink Compact Protein* 125,0 мл. Назначается – 2 бутылочки в день, взболтать, охладить. После открытия бутылочки хранить не более 24 часов при температуре 5–25 градусов по Цельсию (изготовитель Нидерланды, импортер – ООО «Нутриция», Истра). Является поставщиком протеинов и комплекса витаминов.

Поскольку *серотонин* (5-гидрокситриптамин) участвует в регуляции гомеостаза, является триггером для сердца, гладкой мускулатуры и ЦНС, вызывая первое сокращение сердца у эмбриона – из 8 незаменимых (поступающих в организм извне) аминокислот – для синтеза *серотонина* важен *L-триптофан*. Эта аминокислота поступает в организм с пищей (с сыром, другими молочными и мясными продуктами). Применение *5-гидрокситриптофана* тем самым научно обосновано.

Положительное воздействие серотонина на течение репарации заключается в улучшении функции гладкой мускулатуры, восстановлении нейрорегуляторных реакций, активации синтеза эндогенного *оксида азота (NO)*, стимуляции пролиферации гладкомышечных волокон. При местном использовании *серотонина* в целях ускорения заживления после повреждения тканей – торможение перекисного окисления липидов усиливалось в 2 раза, *α-токоферола* – в 4,5 раза, а внутримышечное введение *серотонина адипината* – в 5 раз. Усиление репаративных процессов можно потенцировать также стимуляцией обмена *серотонина*, в частности, избирательными ингибиторами моноаминоксидазы (МАО).

5. Технологии реабилитации, используемые в острых ситуациях

5.1. Экстракорпоральная мембранная оксигенация

В условиях пандемии *COVID-19* оказалась востребованной экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), ранее применявшейся в кардиохирургии, отделениях реанимации и анестезиологии, при остром респираторном дистресс-синдроме, как свидетельство высокого уровня развития медицины [2,8,89,153,161].

При ЭКМО используется видоизмененный контур для искусственного кровообращения. Она применяется при остром развитии потенциально обратимой респираторной, сердечной или кардиореспираторной недостаточности, не отвечающей на стандартную терапию, а также кардиопульмональной хирургии. Расширение области применения оксигенаторов мембранного типа привело к их использованию для вспомогательной оксигенации при восстановлении функции легких (пневмонии, силикоз, реанимация). Мембраны для оксигенаторов должны иметь высокую газопроницаемость по кислороду и углекислому газу; обладать биологической и химической совместимостью с кровью, отличаться высокой механической прочностью и стойкостью к химическим и физическим факторам, действующим на мембрану при ее стерилизации и эксплуатации. Улучшение газообмена зависит от характеристик полимера и его толщины. Проницаемость мембран важна прежде всего для быстрой элиминации CO_2 из крови, из-за незначительности парциального давления которого в крови, скорость выведения диоксида углерода обеспечивается эффективностью и селективностью самих мембран. Для их изготовления чаще используются полиорганосилоксаны, обладающие хорошими антитромбогенными свойствами.

Первый мембранный оксигенатор был испытан в эксперименте в 1956 г. Тогда же начато использование в клинике мембранных легких на основе полиэтиленовых, затем, тефлоновых мембран. Уже через 3 года накоплен опыт их применения у 100 больных. Позднее были созданы более эффективные и менее громоздкие модели на основе мембран из полимера силикона и поликарбоната, силиконизированного угля. С 1975 г. использовались одноразовые оксигенаторы с мембраной из микропористого полипропилена при операциях на сердце. Используются с успехом мембраны оксигенаторов из полиметилсилоксана (силиконового каучука) [1,63,64,78,79,149].

В настоящее время ЭКМО широко используется в клинической практике – при герпес-вирусной инфекции, повторных операциях на клапанах сердца, при острой печеночной недостаточности, при нейроинфекциях, при трансплантации органов, при перитонитах, остром панкреатите, [4,45,101,109,116,128,155,156,162,166,170,187,203,232,233].

Методы ЭКМО используются при реабилитации нарушенной насосной функции сердца. Системы для ЭКМО должны быть минимально инвазивными, что обеспечивает зарубежная аппаратура, не имеющая российских конкурентоспособных аналогов. Делались попытки разработки портативной, эффективной и универсальной системы на основе канального центробежного насоса с необходимыми параметрами для применения различных оксигенаторов, осуществляющих процедуру ЭКМО. Эта разработка защищена патентом РФ. Режим работы ЭКМО осуществляется вращением привода в диапазоне 3000–3500 об/мин, достаточном для поддержания параметров гемодинамики 200–300 мм рт.ст. при расходе в 2,5–5 л/мин. Ставилась задача синхронизации с ритмом собственного сердца для управления приводом и обеспечения возможности использования системы в режиме пульсации, и получения мини-

мальных вихревых потоков, обеспечивающих высокую ламинарность течения жидкости. С учетом необходимости импортозамещения создание российской системы ЭКМО является важным фактором обеспечения возрастающей потребности в ЭКМО при борьбе с осложнениями коронавирусной инфекции *COVID-19*, а также для снижения зависимости от импорта жизненноважной аппаратуры [103].

Для лечения новорожденных с полиорганной недостаточностью предложена и защищена патентом методика односеансовой гемофильтрации в непрерывном экстракорпоральном контуре с одновременным проведением инфузионной, детоксикационной и массивной антибактериальной терапии. Гемофильтрация осуществлялась на аппарате «*multiFiltrate*» фирмы «*Fresenius*» (Германия), в режиме непрерывной вено-венозной гемофильтрации *CVVH*, использовался набор для экстракорпоральной очистки крови «*multiFiltrate-Kit paed CRRT/SCUF*», с гемофильтром «*UltrafluxAVpaed*». Использовался раствор «МультиБик» фирмы «*Fresenius*», (Германия). Перед проведением гемофильтрации определяли массу тела новорожденного (m), кг с точностью до 0,001 кг на весах фирмы «*SECA*». Рассчитывали скорость экстракорпорального кровотока ($V1$), мл/мин, $V1=18,0 \times m$, скорость субституата в мл/час, соответственно в первый ($V2$), во второй ($V3$), третий и последующие часы процедуры ($V4$) $V2=80,0 \times m$, $V3=120,0 \times m$ и $V4=160,0 \times m$. Расчетное значение скорости экстракорпорального кровотока $V1$ округляют до целого числа, кратного 2,0 мл/мин, каждое расчетное значение скорости субституата $V2$, $V3$ и $V4$ округляют до целого числа, кратного 10,0 мл/час. Полученные значения параметров процедуры вводят в программу аппарата «*multiFiltrate*». Сосудистый доступ через диализный двухходовой центральный венозный катетер фирмы «*JOLINE*» (Германия). Экстракорпоральный контур промывают физиологическим раствором с

гепарином, систему заполняют донорской кровью, поскольку заполнение системы кровью новорожденного ребенка может привести к кровопотере. Затем аппарат «*multiFiltrate*» подключают к новорожденному и выполняют единственный сеанс гемофильтрации длительностью процедуры 10–12 часов, по окончании которой двухходовой центральный венозный катетер удаляют [72].

Для ЭКМО используют различные оксигенаторы, производимые за рубежом. В [164] у ребенка с острым респираторным дистресс-синдромом и пневмонией применялся оксигенатор *MEDOS HILITE LT 2400*, с объемом заполнения контура ЭКМО около 200 мл, наполненным вначале физиологическим раствором, затем – донорской одногруппной эритроцитарной массой (заполнение осуществлялось на включенном аппарате). В контур вводился гепарин (50 ЕД на 1 кг массы тела). К оксигенатору подключался теплообменник, подогревающий перфузируемую кровь до 37°C. Для ЭКМО использовалась двухпросветная канюля размером 12 Fr фирмы *Edwards Lifesciences LLC* (США). Внутреннюю яремную вену справа катетеризировали пункционным способом, после установки канюли в нужное положение при наличии адекватного ретроградного тока крови, осуществлялось присоединение контура ЭКМО, во время которого исключалось попадание пузырьков воздуха. Канюлю фиксировали шовным материалом к коже и фиксатором к голове пациентки, обеспечив контроль положение канюли в сосуде рентгенологически и с помощью УЗИ. При этом отверстия для забора крови находились в проекции верхней полый и нижней полый вен, а возврат оксигенированной крови осуществлялся в правое предсердие. Учитывалась нестандартность положения катетера, поскольку нахождение у ребенка желудка в заднем средостении может вызывать смещение средостения. После подключения аппарата ЭКМО выставлялись требуе-

мые параметры. С целью недопущения свертывания крови в экстракорпоральном контуре проводилась инфузия гепарина, при контроле значений активированного времени свертывания – *Activated Clotting Time (ACT)*, как способа оценки противосвертывающего эффекта гепарина, с заборо-
мом проб каждые 1–3 ч. При изолированном применении гепарина *ACT* адекватно отражает его влияние, но, при воздействии различных факторов на систему свертывания-противосвертывания, *ACT* оценивает их суммарный эффект. Начальная скорость введения гепарина составляла 15 ЕД/кг/ч. Осуществлялся также контроль газового состава крови и инвазивного АД.

ЭКМО положительно воздействует на иммунологическую реактивность и маркеры системного воспаления при перитоните, абдоминальном сепсисе, гнойных заболеваниях печени [33,34,100,102, 129,130,152,210,228].

Особая значимость ЭКМО констатируется при трансплантациях легких, сердца, чрескожных коронарных вмешательствах, у детей в кардиохирургических отделениях при стентировании, у потенциальных реципиентов сердца, Позитивные результаты получены при ЭКМО в условиях операций на открытом сердце, с необходимостью коррекции показателей свертывающей и противосвертывающей систем [18-23,44,51,52,65,87,97,122,151, 154,157,214,215,222,223].

Изменения структурно-функционального статуса эритроцитов при хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астме – характеризуются снижением их деформируемости, тенденцией к агрегации, что способствует расстройству гемодинамики, нарушению кислородтранспортной функции крови и нарастанию гипоксии, корригируемой ЭКМО. Осуществлялись изучение биофизических характеристик состояния эритроцитов при ХОБЛ различной степени тяжести, их метаболического статуса и физико-химических свойств [35,114,135].

Нормализация газотранспортной функции крови может осуществляться при поражении легких при *COVID-19* использованием перфторуглеродов, в частности, *перфторана*, полученного в Институте теоретической и экспериментальной биофизики РАН (Пушино) в 80-е годы XX столетия, проф. Ф. Белоярцевым под руководством Г. Иваницкого. Разработка была удостоена в 1998 г. премии Правительства, использовалась в эксперименте и клинической практике при различных нарушениях транспортировки кислорода к тканям [37]. Так, в [47] озонирование перфторана и физиологического раствора осуществлялось при барботировании озонкислородной смеси в течение 15 мин с заданной концентрацией озона 3000 мкг/л на озонаторе «Медозонс БМ АОТ–Н–01–Арз–91» фирмы ОАО «Арзамасский приборостроительный завод» при лечении острого перитонита. Описан положительный эффект перфторана при сахарном диабете, критической ишемии нижних конечностей, алкогольной абстиненции, при травмах и кровопотерях [11,86,131,148,186,202]. При различных гнойных процессах перфторан оказался весьма эффективным средством [46,62,119,150,167]. Имеется опыт применения перфторана в лечении острого респираторного дистресс-синдрома [132,226], осложняющего течение коронавирусной инфекции. Описана также эффективность перфторана при хроническом панкреатите [163], инфаркте миокарда [229], токсической энцефалопатии [182], ожоговом шоке [126].

Учитывая патогенез *COVID-19*, использование перфторана, как самостоятельного метода, так и в сочетании с ЭКМО можно считать оправданным и надежным средством улучшения газовой транспортировки.

5.2. Гелий-кислородные ингаляции

Проведены исследования, подтвердившие целесообразность применения гелийсодержащих дыхательных смесей, в частности, при патологии органов дыхания с дыхательной недостаточностью. Но, из-за низкой плотности и высокой скорости диффузии, создающих сложности при хранении (при минимальном нарушении герметичности гелий быстро улетучивается), – применение его в медицине было достаточно ограниченным. При дыхании гипоксической смесью необходим строгий мониторинг сатурации крови кислородом и газового состава крови [7].

Одним из путей повышения эффективности *гелий-кислородных смесей* (ГелКС) является их нагревание. При этом происходит тепловая дилатация бронхов и сосудов с дополнительным снижением сопротивления сосудов малого круга, уменьшением нагрузки на правый желудочек, увеличением кровенаполнения легочных капилляров с повышением диффузионной способности легких, нормализацией газового состава артериальной крови. Терапия подогретыми гелий-кислородными смесями улучшает транспорт кислорода и оптимизирует состояние гемодинамики, эффективно устраняя артериальную гипоксемию. Улучшение микроциркуляции с увеличением числа лейкоцитов и нарастанием их фагоцитарной активности приводит к дегидратации, рассасыванию воспалительного очага, более активной доставке антибактериальных препаратов в очаг инфильтрации [248].

Запатентован способ лечения эндо- и экзогенных стрессов, который предусматривает осуществление ингаляции дыхательной газовой смесью из аппарата, работающего по закрытому дыхательному контуру. Вначале ингалируется ГелКС, а затем – *гелий-ксенон-кислородная смесь*. Устройство содержит источники газов, блок регуляции по-

дачи газов, закрытый дыхательный контур для ингаляций газовых смесей (дыхательная маска, блок смешения газов, соединенный с устройством регуляции подачи газов). Дополнительно устройство состоит из блока смешения газов, соединенного с устройством регуляции подачи газов, устройство переключения блоков смешения газов, соединенное с дыхательной маской и взаимосвязанное с каждым блоком смешения с возможностью образования в процессе ингаляции двух закрытых дыхательных контуров, что обеспечивает эффективность лечебного воздействия за счет снижения сопротивления дыханию и возможности управления плотностью газовой смеси [16, 137].

Изученные свойства гелия позволяют предположить эффективность гелий-кислородных смесей при их использовании у больных с пневмонией, обусловленных коронавирусной инфекцией, чувствительной к теплу. При этом оптимизируется состояние гемодинамики, устраняется артериальная гипоксемия, улучшается микроциркуляция с увеличением числа лейкоцитов и нарастанием их фагоцитарной активности. Это приводит к дегидратации, рассасыванию воспалительного очага, более активной доставке антибактериальных препаратов в очаг инфильтрации.

6. Кинезиотерапия

Одно из направлений лечебной физкультуры – *кинезиотерапия* (англ. *Kinesiotherapy*), или лечение движением, включает в себя методику и практику физического воспитания, является психолого-педагогическим процессом между пациентом и врачом-специалистом. Она является научно-прикладной дисциплиной, основанной на знании медицины, педагогики, биомеханики, биохимии и др. *Кинезиотерапия* обеспечивает мотивацию пациента на излечение, способствует осуществлению контроля над болезнью

– при условии активного участия пациента в оздоровительном процессе, в том числе при *COVID-19* [10].

Одним из перспективных направлений в кинезиологии является *механотерапия*. Это методика лечебной физкультуры, реабилитации, основанная на выполнении дозированных движений, осуществляемых при помощи специализированных аппаратов, которые облегчают движения или обеспечивают дополнительные усилия при выполнении двигательного акта. При этом обеспечивается восстановление максимального по амплитуде объема движений. Разработаны разнообразные тренажеры, реабилитационные системы и аппаратно-программные роботизированные комплексы, реализующие повышение двигательной активности человека, как в ранние, так и в поздние сроки после повреждений. Такие аппараты и тренажеры, чаще всего, являются системами для пассивной реабилитации, принудительно обеспечивающими движения. С развитием программно-аппаратного подхода, в последние годы стали применяться сложные мехатронные устройства, оснащенные элементами интеллектуального управления. Разрабатываются математические модели и алгоритмы управления заданными движениями реабилитационными устройствами с активными элементами, в частности, нижней конечности: тазобедренным, коленным и голеностопным суставами. При этом осуществляются заданные движения в нижней конечности с учетом базовых локомоций, что значительно повышает эффективность реабилитационных мероприятий. Опытный образец такого устройства для механотерапии был изготовлен на кафедре робототехники и мехатроники Юго-Западного государственного университета. Главной составной частью этого мехатронного устройства является интеллектуальный блок управления, реализующий основные режимы работы – программного движения, постепенного увеличения объема движения, нулевого уси-

лия и постоянного противодействующего усилия. С учетом биомеханики движений были созданы и апробированы алгоритмы программы управления, реализующие необходимые режимы, разработана система автоматического управления, состоящая из концевых датчиков, датчиков моментов, датчиков угловых скоростей и углов поворота. В эту систему включены также блок электроприводов, блок принятия решений и персональный компьютер. Система управления мехатронным устройством построена на основе микроконтроллеров серии *Atmega*, реализующих алгоритмы цифрового компаратора и интеллектуального регулятора. Пары концевых выключателей составляют релейную систему управления, обеспечивающую безопасность работы устройства. Многоканальная система управления предотвращает возможные повреждения при выполнении физических упражнений [145,234,235].

Проводятся численные эксперименты для подбора индивидуальных реабилитационных программ, используемых в кинезиологии. Роботизированная кинезиотерапия с помощью мехатронных устройств используется при реабилитации пациентов после инсульта, в спорте, при двигательных нарушениях функции руки [30,56,146,180,181,236-238].

У 105 больных с дорсопатией пояснично-крестцового отдела позвоночника в рандомизированном исследовании, кроме стандартной медикаментозной терапии, проводился курс тренировки на комплексе «ТЕРГУМЕД-3D» с биологически обратной связью в сочетании с мануальной терапией. Получен выраженный анальгетический эффект уже после 5-дневной терапии по данным *визуальной аналоговой шкалы* (ВАШ) и опросника Мак-Гилла.

При патологии опорно-двигательного аппарата используется сочетание *кинезиотерапии* с фокусированной ударно-волновой терапией [96,121,208].

Осуществлялась разработка и экспериментальное обоснование методики лечебно-оздоровительного плавания для студентов больных сколиозом. Интенсивность нагрузки при этом соответствовала умеренной мощности (ЧСС 120-140 уд/мин). Гидроаэробика и дозированное плавание (*гидрокинезиотерапия*), в том числе при реабилитации летно-подъемного состава, – положительно воздействовали на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Отмечалось уменьшение времени восстановления после дозированной нагрузки, наблюдался закаливающий эффект, подтвердившийся отсутствием пропусков студентами занятий по причине болезни в течение года [13,220].

Важным является принятие решения о подготовке врачей специалистов для осуществления *кинезиотерапии*. В России программы подготовки и переподготовки по *лечебной физкультуре* (ЛФК) на базе медицинских вузов краткосрочны, что не позволяет изучать необходимые дисциплины в необходимом и достаточном объеме. В основном это касается психолого-педагогической и кинезиологической подготовки. ЛФК является также психолого-педагогической специальностью, потому что профессиональные обязанности специалиста включают обучающий компонент. Страдает также объем и качество практической подготовки по ЛФК. В то же время международные стандарты подготовки таких специалистов разрешают лицензирование специалистов только при условии прохождения практической подготовки не менее 1000 часов, причем прохождение практики должно осуществляться в аккредитованных клиниках и центрах. От эффективности проведения физической терапии, зависящей от уровня квалификации физического терапевта, зависит результат всех программ реабилитации [31,99].

Резюме. Кинезиотерапия (лечение движением) является основой лечебной физической культуры, включающей в себя методику и практику физического воспитания и воздействия, основанная на психолого-педагогическим контакте пациента с врачом-специалистом, но и ведение больных с постковидными ограничениями движений.

7. Возможности потенцирования реабилитационно-восстановительной постковидной терапии в пожилом возрасте

Старение организма человека приводит к изменению его взаимодействия с лекарственными веществами. Будучи сложной биологической динамической системой (*complexity*), организм имеет свои особые характеристики, параметры порядка, на которые воздействуют различные эндогенные и экзогенный факторы, в том числе и лекарственные вещества назначаемые с целью изменения вектора состояния организма, обеспечивающие его выздоровление при различных заболеваниях [144, 158].

Изучение ответной реакции такой системы на то, или иное лекарственное вещество – зависит от качества разделения исследуемых пациентов на группы по сравнимым показателям функционирования. Исследования последних лет показали реальную возможность перехода в геронтологии от качественной оценки состояния базовых функций организма человека к точной количественной оценке, когда разные возрастные выборки (группы людей) могут быть отнесены к общим генеральным совокупностям. Если исходные показатели совпадают для разных возрастных групп по разным компонентам вектора состояния организма человека, то статистика – неэффективна. Тогда целесообразно использовать нейрокомпьютеры. При этом мы не только диагностируем различия в выборках, но и получаем

ранжирование возрастных изменений регистрируемых диагностических признаков. Однако, разовое решение задачи нейрокомпьютерной бинарной классификации в геронтологии – ошибочно. Для точного решения задачи выделения наиболее значимых диагностических признаков возрастных изменений необходимо многократно повторять (число p итераций обычно $p \geq 1000$) настройку нейрокомпьютера, при этом начальные веса признаков необходимо задавать из равномерного интервала (0, 1), то есть – хаотически. С увеличением p точность решения задачи системного синтеза (идентификации параметров порядка) увеличивается до любых (необходимых) значащих цифр, при этом для $p=10^k$ мы будем иметь k точных значащих цифр после запятой. Таким образом, задача системного синтеза, точность ее решения зависит от числа итераций [43, 178, 76].

Терапевтический риск применения *лекарственных препаратов* (ЛП) у пожилых пациентов чрезвычайно высок. Изучение патофизиологии старения позволяет прогнозировать возрастные изменения распределения ЛП и их эффекты. Тем не менее, лекарственная терапия продолжает вносить существенный вклад в заболеваемость и смертность пожилых пациентов. Разумное использование ЛП может значительно продлить жизнь лицам пожилого и старческого возраста и улучшить ее качество [159,160].

Организм человека в течении жизни, особенно при старении, приобретает новые физиологические свойства, обуславливающие формирование до пяти и более диагностированных заболеваний в возрасте более 60 лет. По мере увеличения возраста и количества заболеваний растет также и потребность в выпускаемых лекарственных препаратах, более трети которых используются пожилыми людьми до 80 лет, а в возрасте свыше 80 лет – свыше двух третей. Это связано с проявлением *эмерджентности* в организме, как сложной системе (*complexity*). *Эмерджентность* (от

англ. *emergent* – внезапно появляющийся, возникающий) предполагает наличие у сложной человекомерной системы свойств, не являющихся суммой составляющих эту систему элементов и подсистем. При этом свойства человеческого организма не сводимы к функционированию отдельных его клеток, а имеют новое качество, свойственное жизни целостной системы. Так, объединение множества молекул (каждая из которых не обладает такими свойствами, как температура и давление) в вещество – обуславливает появление у вещества ранее не имевшихся свойств. С возрастом эмерджентность человеческого организма проявляется появлением не свойственных для него в норме патологических реакций [207].

Изменение скорости и эффективности процесса всасывания ЛП в пожилом возрасте обусловлено снижением моторики желудка и кишечника, атрофией кишечных ворсинок, гипохлоргидрией и ахлоргидрией, снижением секреторной активности желез желудка, кишечника, поджелудочной железы, атрофическими процессами в желудке и кишечнике, снижением секреторной и ферментативной активности, уменьшением мезентериального кровотока. При одновременном применении препаратов, ингибирующих всасывание, наличии воспалительных заболеваний слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, сопутствующих заболеваниях других органов и систем – всасывание также ухудшается. На частоту возникновения патологических реакций в пожилом и старческом возрасте влияют изменения на генетическом уровне – первичные нарушения регуляции генетического аппарата, воздействующие на структурные гены, снижают биосинтез белков. На клеточном уровне – происходят структурно-функциональные изменения клеточных мембран, нарушения межорганойдной связи внутри клеток. На органном уровне нарушаются функции сердечно-сосудистой систе-

мы, печени, почек, дыхания, пищеварения. На регуляторном уровне – меняются функции нервных структур, желез внутренней секреции, меняется чувствительность тканей к влиянию гормонов и медиаторов [139,147,158].

В пожилом и старческом возрасте наличие гастрита, дуоденита, энтерита в значительной степени снижает всасывание ЛП из-за нарушения структуры и функции слизистой оболочки желудка и кишечника. Вероятные причины нарушений в желудочно-кишечном тракте – снижение синтеза циклооксигеназы-1 и защитных свойств слизистой оболочки желудка из-за воздействия *Helicobacter pylori*, которая активируется нестероидными противовоспалительными препаратами.

Сердечная недостаточность, сопровождающаяся застоем в портальной системе, вызывает замедление кровотока в мезентериальных сосудах и уменьшение всасывания препаратов. Подкожное или внутримышечное введение ЛП у лиц пожилого и старческого возраста также замедляет их всасывание, а снижение сердечного выброса, уменьшение скорости кровотока и склеротическое уплотнение стенок сосудов – приводит к запоздалому эффекту их воздействия. В пожилом и старческом возрасте фармакокинетика ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов не меняется, что, в отсутствие нарушений функции печени и почек, позволяет их дозировку не изменять. Однако, например, лечение большинством неопиоидных анальгетиков, должно все-таки начинаться с низких доз.

Кардиоваскулярные и цереброваскулярные патологические реакции инициируются высокоселективными ингибиторами циклооксигеназы-2, поэтому некоторые не следует назначать пациентам старше 65 лет, с отягощенным кардиоваскулярным анамнезом (инсульты, инфаркты, артериальная гипертензия III ст. и др.). После 25 лет величи-

на сердечного выброса уменьшается приблизительно на 1 % ежегодно и к 65 годам снижается на 30–40 %. Это ведет к нарушению перфузии органов и тканей и увеличению времени распределения ЛП.

Метаболизм в пожилом и старческом возрасте характеризуется – уменьшением печеночного кровотока, снижением активности системы микросомального окисления, второй фазы биотрансформации – конъюгации, ослаблением восстановительных процессов в печени, дефицитом питания, застойной сердечной недостаточностью, потенцирующихся одновременным приемом множества препаратов. Активный метаболизм ЛП в пожилом возрасте снижен, что обусловлено многочисленными факторами.

Для лечения депрессий и маний применяется *карбонат лития*, который хорошо переносится в пожилом возрасте, выделяется почками путем фильтрации, 4/5 его реабсорбируется, поэтому в течение суток содержание лития в плазме крови уменьшается на 50 %.

Из-за особенностей фармакокинетики солей лития на фоне возрастных изменений (в виде ухудшения функционального состояния почек) – у пожилых пациентов требуются меньшие дозы лития, чем у молодых. В случае возникновения осложнений при введении солей лития – они характеризуются диспепсическими расстройствами, мышечной слабостью, тремором, полиурией, жаждой, дисфункцией синусового узла, иногда развитием нетоксического зоба. В случае нарушения выделительной функции почек соли лития противопоказаны.

Некоторые ЛП выводятся в зависимости от pH мочи. Сульфаниламиды и их ацетилированные и глюкуроновые метаболиты выделяются с мочой, кислая среда которой ведет к выпадению в осадок ацетилированных производных сульфаниламидов в виде кристаллов, часто ведущих к закупорке канальцев почек. Вероятность кристаллурии и

выпадения кристаллов в почках уменьшается при обильном питье, особенно, подщелоченной жидкости. Изменение pH мочи, связанное с диетой, назначением хлорида аммония, гидрокарбоната натрия, ацетазоламида – может существенно влиять на экскрецию ЛП.

Болезни печени сопровождаются гипопроотеинемией с нарушения связывания ЛП с белком, что также оказывает негативное воздействие на фармакодинамику и повышает риск развития НР. ИБС, осложненная сердечной недостаточностью, а также *патология кишечника* с синдромом мальабсорбции, хроническим пиелонефритом с возникновением почечной недостаточности – вызывают нарушения всасывания, распределения, метаболизма и элиминации ЛП.

Применение трициклического антидепрессанта *амитриптилина* в пожилом возрасте с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией может быть ограничено из-за его кардиотоксичности. Развиваются нарушения ритма и проводимости, сердечная недостаточность, ортостатический коллапс, наблюдающиеся в 3 раза чаще, чем в молодом возрасте. При этом отмечаются в ряде случаев также – головная боль, сухость во рту, запоры, головокружение, тремор конечностей. При *церебральном атеросклерозе* могут наблюдаться делирии, галлюцинации, экстрапирамидные расстройства. Из-за м-холиноблокирующего действия вероятно повышение внутриглазного давления – до приступов глаукомы, развитие острой задержки мочи, особенно при аденоме предстательной железы.

Ингибиторы МАО типа пиразидола – считаются более пригодными при депрессивных расстройствах в пожилом возрасте. При их назначении необходимо определять состояние сердечно-сосудистой системы, соблюдая осторожность при декомпенсации и нарушениях мозгового кровообращения – во избежание ортостатической гипотензии.

Однако, в отличие от трициклических антидепрессантов, ингибиторы МАО не обладают холинолитическим действием, что позволяет назначать их при сопутствующей глаукоме и аденоме предстательной железы. При приеме этих ЛП рекомендуется соблюдать диету, исключающую богатую тирамином пищу (сыры, копчености) и с осторожностью применять симпатомиметические ЛП (риск развития тахикардии и гипертензии) [115].

Бета-адреноблокаторы (сами, или в сочетании с пилокарпином) используются в пожилом возрасте для лечения глаукомы в виде глазных капель (тимолол) и в целом хорошо переносятся, но при наличии у пациентов заболеваний сердечно-сосудистой системы, возможно развитие нежелательных реакций: брадикардии, нарушений атрио-вентрикулярной проводимости, ухудшение симптоматики сердечной недостаточности. Вероятно увеличение выраженности клинических проявлений атеросклероза сосудов нижних конечностей, их ишемии, вплоть до развития гангрены.

Назначение *салицилатов*, особенно при почечной недостаточности, в пожилом возрасте способствует их накоплению в организме и может стать причиной острого или хронического отравления, клинические проявления которого известны издавна – тошнота, рвота, звон в ушах, ухудшение слуха, головокружение, спутанность сознания, повышенное потоотделение, тахикардия, одышка.

Лечение *диуретиками* ведет к уменьшению объема циркулирующей крови, что может приводить к нарушению ортостаза. Диуретики, особенно тиазидные, задерживают элиминацию мочевой кислоты, приводя к возникновению гиперурикемии, нарушению пуринового обмена, проявляясь клинически артралгиями.

Резюме.

Изменения всасывания ЛП, их распределения, биологической трансформации и элиминации с возрастом – ведут к снижению клиренса, увеличению периода полувыведения, поэтому дозы большинства ЛП, назначаемым этой группе больных, целесообразно уменьшать на $1/2$ – $1/3$ от стандартных рекомендованных доз, предусматривая увеличение интервалов между их поставкой в организм. Следует отметить, что нарушения гомеостаза у лиц пожилого возраста компенсируются медленнее и неполно по сравнению с молодыми пациентами. Изучение взаимодействия лекарственных препаратов с организмом человека должно сопровождаться адекватной математической обработкой результатов, связанных с правильным разделением пациентов на соответствующие группы исследования.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллин И.Ш., Ибрагимов Р.Г., Зайцева О.В., Парошин В.В. Плазменная модификация композиционных полимерных мембран для медицины // Вестник Казанского технологического университета. 2013. Т. 16, № 9. С. 11–16.
2. Абусуев А.А., Ершов А.Л., Асельдерова А.Ш., Булач Т.П., Марусанов В.Е. Тяжелая гипоксемия при остром респираторном дистресс-синдроме: стратегия и тактика респираторной поддержки // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2017. № 3. С. 72–77.
3. Аксененко И.П., Герасименко М.Ю. Способ косметической физиотерапии // Патент на изобретение №2735464, С1, 02.11.2020.
4. Андриевская И.А. Механизмы и закономерности развития нарушений морфофункционального состояния плаценты и кислород-транспортной функции периферической крови рожениц и крови пуповины при обострении герпес-вирусной инфекции: Автореф. дисс. ... д.б.н. Иркутск: Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, 2011.
5. Антонов А.А. Безнагрузочная оценка функционального состояния спортсменов // Поликлиника. 2013. № 1. С. 37–41.
6. Антонов А.А. Гемодинамика для клинициста (физиологические аспекты). М.: Аркомис ПрофиТТ, 2004. 99 с.
7. Антонов А.А., Буров Н.Е. Гемодинамические эффекты гелиево-кислородной терапии у пациентов с оперированной коронарной недостаточностью // Вестник интенсивной терапии. 2011. № 1. С. 55–59.
8. Арзин Д.Н., Румянцева И.В., Костромин А.А., Валиуллин Л.Р., Закиров И.И., Петрушенко Д.Ю., Пospelов М.С. Применение метода экстракорпоральной мембранной оксигенации крови в комплексном лечении пневмонии H1N1 у детей // В книге: Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2019). XVIII съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, 2019. С. 12.
9. Афромеёв В.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Биофизика полей и излучений и биоинформатика. Том III: Основы физико-биологической и технической реализации управляющих воздействий высокочастотными электромагнитными полями в медицине. Тула, 1999.
10. Бавыкин П.В. Кинезиотерапия как самостоятельная медицинская дисциплина // Физическая культура, спорт и здоровье. 2014. № 23. С. 106–107.

11. Багненко С.Ф., Сорока В.В., Нохрин С.П., Андрейчук К.А. Использование перфторана в лечении критической ишемии нижних конечностей у больных с нереконструктабельными поражениями // Медицинский академический журнал. 2006. Т. 6, № 3. С. 80–87.

12. Бадалов Н.Г., Марфина Т.В., Персиянова-Дуброва А.Л., Мухина А.А., Бородулина И.В., Тарасова Л.Ю. Способ оздоровления человека при наличии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний // Патент на изобретение RU 2700531 C1, 17.09.2019.

13. Баламутова Н.М. Гидропедагогика и гидрокинезиотерапия, как средство реабилитации студентов, больных сколиозом // Физическое воспитание студентов. 2012. № 1. С. 13–17.

14. Беляева Е.А., Зилов В.Г., Иванов Д.В. Некоторые технологии восстановительной медицины в исследованиях тульских учёных (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. № 1. С. 287–293.

15. Березный Е.А., Рубин А.М., Утехина Г.А. Практическая кардиоритмография. СПб.: Нео, 2005. 143 с.

16. Бобровников А.В. Способ лечения онкологических заболеваний с использованием газовых смесей кислорода и благородного газа аргона // Патент на изобретение RU 2678927 C2, 04.02.2019.

17. Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н. Общая физиотерапия: учебник для студентов медицинских ВУЗов. СПб.: Правда, 1997. 480 с.

18. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Рахмонов К.Х., Шмальц А.А., Гренадеров М.А., Белкина М.В., Хальвани М.Ю., Сабитов А.А. Непосредственные результаты легочной тромбэндартэктомии у больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2017. Т. 18, № S3. С. 14.

19. Бокерия Л.А., Диасамидзе К.Э., Лобачева Г.В., Шаталов К.В., Ким А.И., Самсонова Н.Н., Серегин К.О., Харькин А.В. Возможности коррекции геморрагических осложнений у кардиохирургических больных при экстракорпоральной мембранной оксигенации // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2006. Т. 7, № S5. С. 196.

20. Бокерия Л.А., Ким А.И., Самсонова Н.Н., Лобачева Г.В., Серегин К.О., Диасамидзе К.Э. Применение рекомбинантного активированного фактора свертывания VII в хирургии сердца // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2005. Т. 6, № S3. С. 114.

21. Бокерия Л.А., Шаталов К.В., Лобачева Г.В., Махалин М.В., Ахтямов Р.Р., Арнаутова И.В., Харькин А.В., Аверина Т.Б., Гусаро-

ва Ю.В., Бродский А.В., Шевцов И.В. Применение метода экстракорпоральной мембранной оксигенации в кардиохирургии // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2010. Т. 11. № S6. С. 160.

22. Бокерия Л.А., Шаталов К.В., Махалин М.В., Ахтямов Р.Р., Арнаутова И.В., Аверина Т.Б., Лобачева Г.В., Харькин А.В., Никифоров В.С. Использование методов вспомогательного кровообращения после операции на открытом сердце // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2009. Т. 10. № S6. С. 180.

23. Бокерия Л.А., Шаталов К.В., Махалин М.В., Лобачева Г.В., Ахтямов Р.Р., Бродский А.Г., Гордеев С.Л., Старовойтова А.А. Применение метода экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациентов с дыхательной недостаточностью после операций на открытом сердце и сосудах // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2012. Т. 13. № S6. С. 213.

24. Бондарь С.С., Логаткина А.В., Терехов И.В. Состояние MAPK/SAPK-сигнального пути в агранулоцитах цельной крови в постклиническом периоде инфекционно-воспалительного процесса под влиянием низкоинтенсивного электромагнитного излучения частотой 1000 МГц // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23. № 1. С. 142–150.

25. Бондарь С.С., Терехов И.В. Состояние IL1/TOLL-сигнального пути в мононуклеарных лейкоцитах в постклиническую фазу острого инфекционно-воспалительного процесса нижних отделов респираторного тракта под влиянием низкоинтенсивного излучения частотой 1 ГГц // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 4-6. С. 1088–1093.

26. Борисова О.Н., Веневцева Ю.Л., Мельников А.Х., Хадарцев А.А. Особенности внутрисердечной гемодинамики при заболеваниях органов дыхания и аллергиях // Пульмонология. 2001. № 2. С. 114–118.

27. Борисова О.Н., Купеев В.Г., Токарев А.Р. Транскраниальная электростимуляция и электрофорез серотонина в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких // Вестник новых медицинских технологий. 2018. Т. 25. № 2. С. 97–104.

28. Борисова О.Н., Наумова Э.М., Купеев Р.В. Транскраниальная электростимуляция в сочетании с коронатерией при кардиалгиях (краткое сообщение) // В сборнике: Актуальные проблемы диагностики, профилактики и лечения (к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области). Тула, 2019. С. 51–55.

29. Борисова О.Н., Хадарцев А.А. Диагностика эффективности немедикаментозных методов лечения в клинике внутренних болезней: монография / Под ред. А.А.Хадарцева. Тула: «Тульский полиграфист», 2004. 260 с.

30. Бронников В.А., Смычѣк В.Б., Мавликаева Ю.А., Кравцов Ю.И., Склянная К.А. Использование метода роботизированной кинезиотерапии у пациентов с последствиями инсульта // Consilium Medicum. 2017. Т. 19. № 2-1. С. 49–52.

31. Буйлова Т.В., Иванова Г.Е., Зверев Ю.П. К вопросу о подготовке физических терапевтов, кинезотерапевтов в России // Вестник восстановительной медицины. 2016. № 5 (75). С. 47–52.

32. Бунятян Н.Д., Дрогвоз С.М., Кононенко А.В., Прокофьев А.Б. Карбокситерапия – одно из инновационных направлений в курортологии // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2018. Т. 95, № 5. С. 72–76.

33. Васин Ю.В. Роль и место малопоточной мембранной оксигенации крови в лечении больных абдоминальным сепсисом: Автореф. дис. ... к.м.н. Москва, 1995.

34. Ватазин А.В., Эндер Л.А., Каричев З.Р., Вишневский М.Е., Лехтман А.М. Способ лечения синдрома полиорганной недостаточности у больных разлитым гнойным перитонитом // Патент на изобретение RU 2038097 C1, 27.06.1995.

35. Високинскас А.А. Гемосорбция - экстракорпоральная мембранная оксигенация крови в комплексной терапии больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... к.м.н. Каунас, 1992.

36. Волков В.И., Куликов В.П., Беспалов А.Г., Якушев Н.Н. Способ тренировки дыхания // Патент на изобретение RU 2344807 C1, 27.01.2009.

37. Воробьев С.И. Перфторуглеродная кровезамещающая эмульсия перфторан: хронология создания // Вестник РАЕН. 2007. Т. 7, № 1. С. 98–108.

38. Восстановительная медицина: монография / под ред. А.А. Хадарцева, С.Н. Гонтарева, В.М. Еськова. Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2010. Т. I. 298 с.

39. Восстановительная медицина: монография / Под ред. А.А. Хадарцева, С.Н. Гонтарева, Л.Г. Агасарова. Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2011. Т. IV. 204 с.

40. Восстановление лёгочной ткани при COVID-19 – длительный, но обратимый процесс: беседа с академиком А.Г. Чучалиным // Медицинское информационное агентство. URL: <https://medbook.ru/news/42719> (дата обращения 15.07.2021).

41. Временные методические рекомендации минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 7) от 03.06.2020.

42. Вусик И.Ф., Каде А.Х., Куценко И.И., Лебедев В.П., Занин С.А. Изменение содержания норадреналина в сыворотке крови под воздействием ТЭС-терапии при патологическом прелиминарном периоде // Фундаментальные исследования. 2013. № 2-1. С. 47–50. URL: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=31051>

43. Гавриленко Т.В., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Химикова О.И., Соколова А.А. Новые методы для геронтологии в прогнозах долгожительства коренного населения Югры // Успехи геронтологии. 2014. Т. 27. № 1. С. 30–36.

44. Ганюков В.И., Шилов А.А. Современные подходы к реваскуляризации миокарда при кардиогенном шоке // Эндоваскулярная хирургия. 2015. Т. 2. № 3. С. 5–15.

45. Гераськина И.И. Возможности повышения функциональной активности печени при экспериментальном перитоните (экспериментальное исследование): Дисс. ... к.м.н. Саранск: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Мордовский государственный университет», 2004.

46. Голубев А.М., Рагимов Р.М., Манасова З.Ш., Саидов М.З. Острый перитонит и факторы неспецифической резистентности при введении озонированного перфторана (экспериментальное исследование) // Общая реаниматология. 2008. Т. 4. № 1. С. 50–54.

47. Голубев А.М., Рагимов Р.М., Османов А.О. Применение озонированного перфторана при остром перитоните // Общая реаниматология. 2005. Т. 1. № 1. С. 9–12.

48. Голубева Н.В., Иванов Д.В., Троицкий М.С. Панические расстройства во внутрисемейных отношениях, как последствия воздействия коронавирусной инфекции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №2. Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/1-5.pdf> (дата обращения: 24.04.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16629.

49. Горизонтов П.Д. Гомеостаз, его механизмы и значение // Гомеостаз. М.: Медицина, 1983. 240 с.

50. Горячева А.А. Морозов В.Н., Пальцева Е.М., Хадарцев А.А. Воздействие экзогенного серотонина на системные реакции живого организма // Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т. 14. № 3. С. 28–30.

51. Готье С.В., Попцов В.Н., Колоскова Н.Н., Захаревич В.М., Шевченко А.О., Муминов И.И., Никитина Е.А., Кван В.С., Халилу-

лин Т.А., Закирьянов А.Р., Гольц А.М. Лист ожидания трансплантации сердца ФГБУ «НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова». Тенденции за период с 2010-го по 2017 год // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018. Т. 20. № 4. С. 8–13.

52. Гречишкин А.А., Майнгарт С.В., Некрасов А.С., Федорченко А.Н., Порханов В.А. Механическая поддержка кровообращения при чрескожном коронарном вмешательстве // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019. Т. 8. № 1. С. 100–111.

53. Гридин Л.А. Современные представления о физиологических и лечебно-профилактических эффектах действия гипоксии и гиперкапнии // Медицина. 2016. Т. 4. № 3(15). С. 45–68.

54. Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Морозов В.Н., Морозова В.И., Наумова Э.М., Хадарцев А.А. Фитоэкдистероиды и фертильные факторы как активаторы синтоксических программ адаптации // Вестник новых медицинских технологий. 2005. № 2. С. 82–84.

55. Демидион Д.В. Карбокситерапия в современной косметологии – ANTI-AGE-возможности углекислого газа // Аппаратная косметология. 2018. № 3–4. С. 169–179.

56. Джунусбекова Д.Н. Методики и опыт применения кинезиотерапии в казахстане на примере: тренажер реабилитационный levitas pro 1 (устройство для sling-терапии // Kazakh Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. 2019. № 3 (28). С. 55–58.

57. Диагностика, лечение и профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19) ГВМУ МО РФ: Методические рекомендации. Москва, 2020. С.44.

58. Диверт В.Э., Кривошеков С.Г. Способ определения соответствия состояния кардиореспираторной системы спортсмена выбранному виду спорта // Патент на изобретение RU 2615872 С, 11.04.2017.

59. Диверт В.Э., Кривошеков С.Г. Способ определения тренированности спортсмена // Патент на изобретение RU 2581257 С1, 20.04.2016.

60. Доцоев Л.Я., Усынин А.М. Вариабельность сердечного ритма у учащихся 9-х классов при выполнении корректурной пробы // Вестник ЮУрГУ. 2006. № 3-1. С. 123–124.

61. Дроговоз С.М., Штрыголь С.Ю., Зупанец М.В., Кононенко А.В., Левинская Е.В. Карбокситерапия – альтернатива традиционной фармакотерапии // Клиническая Фармация. 2016. Т. 20. № 1. С. 12–17.

62. Дурново Е.А., Фурман И.В. Клинические результаты применения перфторана в комплексном лечении больных с одонтогенными флегмонами // Стоматология. 2007. Т. 86. № 4. С. 35–40.

63. Евдокимов М.Е., Базылев В.В., Россейкин Е.В., Пантюхина М.А. Возможности систем искусственного кровообращения на основе стандартного оксигенатора в кардиохирургическом стационаре // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2019. Т. 7. № 3. С. 94–104.

64. Евсеев А.К., Журавель С.В., Алентьев А.Ю., Горончаровская И.В., Петриков С.С. Мембраны в технологии экстракорпоральной оксигенации крови // Мембраны и мембранные технологии. 2019. Т. 9. № 4. С. 235–246.

65. Евсеев А.К., Первакова Э.И., Горончаровская И.В., Тарабрин Е.А., Хубутия М.Ш., Гольдин М.М. Диагностические возможности мониторинга потенциала при разомкнутой цепи в плазме крови пациентов с трансплантированными легкими // Трансплантология. 2019. Т. 11. № 2. С. 128–140.

66. Егоров Е.Е., Цыганова Т.Н. Способ получения лечебных газовых смесей и способ тренировки пациентов лечебными газовыми смесями // Патент на изобретение RU 2716478 C1, 11.03.2020.

67. Ерчик Н.Н. Карбокситерапия. История применения углекислого газа в медицине // В сборнике: Актуальные проблемы санаторно-курортного лечения. сборник научно-практических работ, посвящённых 40-летию ОАО «Белагроздравница» и 25-летию филиала «Санаторий «Радон» ОАО «Белагроздравница». Гродно, 2020. С. 75–78.

68. Еськов В.В., Хадарцева К.А., Филатова О.Е., Иванов Д.В. Гомеостаз, как постоянство непостоянного(обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. № 4. С. 132–141.

69. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Фрактальные закономерности развития человека и человечества на базе смены трёх парадигм // Вестник новых медицинских технологий. 2010. №4. С. 192–194.

70. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В. Третья парадигма. Том III. Часть I. Восстановительная медицина в зеркале теории хаоса-самоорганизации: монография. Тула: Издательство ТулГУ, 2016. 312 с.

71. Жаркин Н.А., Кустаров В.Н. Транскраниальная электростимуляция в акушерстве и гинекологии. СПб, 2008. 120 с.

72. Женило В.М., Астахов Р.Е., Лебедева Е.А., Розин Б.Г. Способ лечения синдрома полиорганной недостаточности // Патент на изобретение RU 2717070 C1, 17.03.2020.

73. Занин С.А., Каде А.Х., Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А., Голубев В.Г., Плотникова В.В., Шаров М.А., Азаркин Е.В., Кочарян В.Э. ТЭС-терапия. Современное состояние проблемы // Современные про-

блемы науки и образования. 2017. № 1. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26133>

74. Занин С.А., Каде А.Х., Трофименко А.И., Малышева А.В. Гистологическое обоснование эффективности ТЭС-терапии при экспериментальном ишемическом инсульте // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 1-1. URL: <http://www.scienceeducation.ru/ru/article/view?id=17839>

75. Зилов В.Г., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В. Экспериментальное подтверждение эффекта «Повторение без повторения» Н.А. Бернштейна // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. № 1. С. 4–8.

76. Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Еськов В.М., Иляшенко Л.К. Новый эффект в физиологии нервно-мышечной системы человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т. 167. № 4. С. 400–404.

77. Ибрагимов М.Ф., Войтков А.И., Аптынбаева Л.Р. Лечение артритов методом карбокситерапии на фоне природных лечебных факторов санатория «Бакирово» // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016. Т. 93. № 2-2. С. 78–80.

78. Ибрагимов Р.Г., Музафарова Г.Ш., Саматова Э.М. Применение полимерных материалов при изготовлении оксигенаторов // Вестник Технологического университета. 2016. Т. 19. № 3. С. 45–50.

79. Ибрагимов Р.Г., Музафарова Г.Ш., Саматова Э.М., Абдуллин И.Ш. Проблемы и перспективы применения мембранной технологии в медицине и фармацевтике // Вестник Казанского технологического университета. 2014. Т. 17. № 20. С. 34–40.

80. Иванов В.В., Харитонов М.А., Пугачев М.И., Данцев В.В., Гришаев С.Л. Лечебные эффекты вибрационно-компрессионного воздействия на грудную клетку при внебольничной пневмонии // Пульмонология. 2015. Т. 25. №2. С. 187–195. DOI:10.18093/0869-0189-2015-25-2-187-195

81. Иванов Д.В. Некоторые перспективы развития клеточных технологий// В сборнике: Перспективы вузовской науки к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области (сборник трудов). Тула, 2016. С. 155–158.

82. Иванов Д.В., Ленников Р.В., Морозов В.Н., Савин Е.И., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Эффект донор-акцепторного переноса проходящим электромагнитным излучением сано- и патогенных характеристик биообъекта и создание новых медицинских технологий // Вестник новых медицинских технологий. 2010. № 2. С. 10–16.

83. Иванов Д.В., Митюшкина О.А., Седова О.А., Троицкий М.С. Клеточные технологии – в саногенезе и патогенезе // Клиническая медицина и фармакология. 2016. Т. 2. №2. С. 20–25.

84. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Клеточные технологии в восстановительной медицине: монография. Тула, 2011. С. 180.

85. Иванов Д.В., Хадарцев А.А., Хадарцев В.А., Седова О.А., Митюшкина О.А. Клиническое использование стволовых клеток (Обзор публикаций) // Вестник новых медицинских технологий. 2009. № 4. С. 31–33.

86. Иванов С.К., Можаяев А.В., Пахрова О.А., Гринев М.Р. Влияние перфторана на показатели агрегации и деформируемости эритроцитов у детей с тяжелой бронхолегочной патологией // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2006. № 2(49). С. 284.

87. Ильин А.С., Теплов П.В., Сахнов Е.В., Сакович В.А. Гибридный подход к стентированию выводного отдела правого желудочка у младенцев с критической обструкцией и множественными пороками развития // Детские болезни сердца и сосудов. 2017. Т. 14. № 3. С. 156–160.

88. Исаева Н.М., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Код Фибоначчи и «золотое сечение» в экспериментальной патофизиологии и электромагнитобиологии: монография / Под ред. Т.И. Субботиной и А.А. Яшина. Москва – Тверь – Тула: ООО «Издательство «Триада», 2007. 136 с.

89. Искусственная вентиляция легких у взрослых пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом. официальные клинические рекомендации американского торакального общества, европейского общества интенсивной терапии и общества критических состояний в медицине // Пульмонология. 2018. Т. 28, № 4. С. 399–410.

90. Карасева Ю.В. Системные психонейроиммунологические механизмы в адаптационных возможностях организма женщин: автореф. дис ... д-ра мед. наук. Тула, 2003. 42 с.

91. Карпун Н.А., Мороз В.В., Симоненко А.П., Хорошилов С.Е., Колесник А.В., Хренов Ю.В. Пути оптимизации газообмена у хирургических больных с острым повреждением лёгких и/или респираторным дистресс-синдромом // Общая реаниматология. 2006. №4.

92. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А. Тезиография крови и биологических жидкостей / Под ред. А.А. Хадарцева. Тула: Тульский полиграфист, 2009. 244 с.

93. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Багаутдинов Ш.М., Четчин А.В. Постоянство непостоянного в тезиограммах препаратов крови (к

стандартизации исследований кристаллизации биологических жидкостей) // Вестник новых медицинских технологий. 2008. № 4. С. 7–13.

94. Кокошко А.И., Шаназаров Н.А., Малтабарова Н.А. Пути улучшения респираторной недостаточности в послеоперационном периоде у больных раком легкого // Сибирский онкологический журнал. 2013.

95. Конради А.О., Недошивин А.О. Ангиотензин II и COVID-19. Тайны взаимодействий // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25. № 4. С. 72–74.

96. Корнеева О.Ю. Реабилитация пациентов с хроническими болями в опорно-двигательном аппарате сочетанием методов фокусированной ударно-волновой терапии и кинезитерапии // Практическая медицина. 2016. № 4-2(96). С. 60–63.

97. Корнелюк Р.А., Шукевич Д.Л., Верещагин И.Е., Ганюков В.И. Органопротективные эффекты экстракорпоральной мембранной оксигенации и внутриаортальной баллонной контрпульсации при чрескожном коронарном вмешательстве высокого риска у пациентов с острым коронарным синдромом // Общая реаниматология. 2020. Т. 16. № 1. С. 16–26.

98. Коронавирус – симптомы, признаки, общая информация, ответы на вопросы // Министерство здравоохранения РФ. URL: <https://covid19.rosminzdrav.ru> (дата обращения 05.07.2021)

99. Коршунов О.И., Куропаткина Н.А., Скворцов В.В., Федотова И.В., Мабудзаде Ч.К., Лукина М.А. Проектирование и целевое программирование профессиональной деятельности в сфере кинезиотерапии и кинезиореабилитации // Терапевт. 2019. № 5. С. 58–62.

100. Кривцова И.В. Влияние малопоточной мембранной оксигенации крови на иммунологическую реактивность больных перитонитом: Дисс. ... к.б.н. Москва, 1999.

101. Крылов В.Г. Некоторые патофизиологические аспекты эффективности озонотерапии при перитоните: Дисс. ... к.м.н. Саранск: ГОУВПО «Мордовский государственный университет», 2006.

102. Кулабухов В.В., Чижов А.Г., Кудрявцев А.Н. Селективная липополисахаридная гемосорбция как ключевое звено патогенетически обоснованной терапии граммотрицательного сепсиса // Медицинский алфавит. 2010. Т. 3. № 12. С. 60–66.

103. Кулешов А.П., Иткин Г.П. Разработка системы ЭКМО на базе канального центробежного насоса // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019. Т. 21. № 5. С. 128.

104. Куликовский В.Ф., Шаманов А.В., Козий М.Н., Скворцов И.Н., Демин С.С. Эффективность клинического применения серотонина адипината у больных хирургического профиля // Актуальные вопросы хирургии: материалы научно-практической конференции хи-

ругов центрального федерального округа Российской Федерации. 2009.

105. Кульчицкая Д.Б., Цыганова Т.Н., Самойлов А.С., Колбахова С.Н. Влияние комплексного применения природных и преформированных физических факторов на состояние микроциркуляции у больных нейроциркуляторной астенией // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 2-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-10.pdf> (дата обращения 24.11.2017). DOI: 10.12737/article_5a1f9dd3eb1560.05054211.

106. Кульчицкая Д.Б., Кончугова Т.В., Уянаева А.И. Применение интервальных гипоксических тренировок и углекислых ванн в коррекции микроциркуляторных нарушений у пациентов с переутомлением // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019. Т. 96. № 2-2. С. 100.

107. Куприянов Р.В., Кузьмина Ю.М. Психодиагностика стресса: практикум. Казань: КНИТУ, 2012. С. 75–78.

108. Кюблер-Росс Э. О смерти и умирании. Москва, 2001. С. 117.

109. Лаберко Л.А. Прогнозирование, ранняя диагностика и профилактика послеоперационных осложнений в комплексном лечении распространенного перитонита: Дисс. ... д.м.н. Москва: Российский государственный медицинский университет, 2004.

110. Лаврова Н.М., Лавров В.В. Функциональный ресурс семьи // Психотерапия. 2007. № 1. С. 14–20.

111. Лебедев В.П., Биличенко С.В., Малыгин А.В. и др. Транскраниальная электростимуляция нормализует уровень сахара крови при аллоксановом диабете у крыс // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2004. Т. 90. № 11. С. 1429–1432.

112. Лебедев В.П., Ильинский О.Б., Савченко А.Б. Транскраниальная электростимуляция как активатор репаративной регенерации: от эксперимента к клинике. Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования. СПб, 2003. 528 с.

113. Лебедев В.П., Малыгин А.В. Способ транскраниальной электростимуляции эндорфинных механизмов мозга и устройство для его осуществления // Патент на изобретение RU 2159639, 05.01.2000.

114. Леонтьев А.В. Дыхательная функция крови у больных хроническим бронхитом: Автореф. дис. ... д.м.н. Ленинград, 1990.

115. Леорда А.И., Гараева С.Н., Толстенко Д.А. Использование психобиотиков для диминуации стрессогенных последствий COVID-19 // Архивариус. 2021. Т. 7. № 5(59). С. 4–7.

116. Лищук А.Н. Повторные операции на клапанах сердца: Автореф. дис. ... д.м.н. Москва, 2002.

117. Лищук А.Н., Хромушин В.А., Честнова Т.В., Жеребцова В.А., Наумова Э.М. Клеточные технологии в восстановительно-реабилитационных мероприятиях (обзор научных работ Тульской научной школы)// Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24. № 4. С. 261–268.

118. Лямина Н.П., Лямина С.В. Немедикаментозные здоровьесберегающие технологии в коррекции молифицируемых факторов риска у лиц молодого возраста // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019. Т. 96. № 2-2. С. 109–110.

119. Магомедов С.М., Манасова З.Ш., Бахмудова И.Г. Влияние внутрибрюшинного введения озонированного перфторана (ФОЗ) на течение острого перитонита в эксперименте // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2006. № 2 (49). С. 147.

120. Малыгин А.В. Физиотерапия центрального действия – неотъемлемая часть оснащения современных медицинских организаций // Поликлиника. 2018. Т. 3. № 1. С. 35–36.

121. Масленникова А.В., Бонецкая Н.В., Нуржанова З.М. Осложненная спинальная травма: структура и методы кинезиотерапии // Современная медицина: актуальные вопросы. 2016. № 42–43. С. 120–126.

122. Махалин М.В., Бокерия Л.А., Шаталов К.В., Бродский А.Г. История развития метода экстракорпоральной мембранной оксигенации в сердечно-сосудистой хирургии // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2012. Т. 13, № S3. С. 164.

123. Махрамов З.Х., Кирьянова В.В., Ворохобина Н.В. Способ лечения больных сахарным диабетом 2-го типа // Патент №2561837 РФ. Бюлл. №25 от 10.09.2015.

124. Меерсон Ф.З. Адаптация. Стресс и профилактика. М.: Наука, 1993. 278 с.

125. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Женева: ВОЗ, 2001. 342 с.

126. Мейланова Р.Д., Зурабов В.В. Состояние некоторых показателей гемодинамики и реологии крови при экспериментальном ожоговом шоке и коррекции их перфтораном // Современные наукоемкие технологии. 2005. № 6. С. 43–44.

127. Мельникова Е.В., Буйлова Т.В., Бодрова Р.А., Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Иванова Г.Е. Использование международной классификации функционирования (МКФ) в амбулаторной и стационарной медицинской реабилитации: инструкция для специалистов // Вестник Восстановительной медицины. 2017. № 6. С. 7–20.

128. Минина М.Г., Хубутия М.Ш., Губарев К.К., Гуляев В.А., Пинчук А.В., Каабак М.М., Дабасамбуева Б.В. Практическое исполь-

зование экстракорпоральной мембранной оксигенации в донорстве органов для трансплантации // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012. Т. 14, № 1. С. 27–35.

129. Млинник Р.А. Выбор метода экстракорпоральной детоксикации у больных с распространенным перитонитом: Автореф. дисс. ... к.м.н. Москва: Научно-исследовательский институт общей реаниматологии РАМН, 2012.

130. Млинник Р.А., Военнов О.В. Влияние методов детоксикации на газообменную функцию легких у пациентов с распространенным перитонитом // Общая реаниматология. 2012. Т. 8. № 2. С. 38–42.

131. Мороз В.В., Молчанова Л.В., Герасимов Л.В., Остапченко Д.А., Ершова Л.И., Лиховецкая З.М., Горбунова Н.А. Влияние перфторана на гемореологию и гемолиз у больных с тяжелой травмой и кровопотерей // Общая реаниматология. 2006. Т. 2. № 1. С. 5–11.

132. Мороз В.В., Остапченко Д.А., Власенко А.В., Осипов П.Ю., Герасимов Л.В. Эндотрахеальное применение перфторана в условиях ИВЛ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом // Общая реаниматология. 2005. Т. 1. № 2. С. 5–11.

133. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В., Зилов В.Г., Дармограй В.Н., Морозова В.И., Гусак Ю.К. Программы адаптации в эксперименте и клинике. Тула: ТулГУ, 2003. 284 с.

134. Москвин С.В., Хадарцев А.А. КВЧ-лазерная терапия. Москва – Тверь: Издательство «Триада», 2016. 168 с.

135. Муравлёва Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Бакирова Р.Е., Клюев Д.А., Муравлёв В.К. Характеристика эритроцитов при хронической обструктивной болезни легких // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 5. С. 603.

136. Мухаметжанова С.Б., Карабалин С.К., Мусина А.А., Дорошилов В.В. Оценка эффективности транскраниальной электростимуляции при церебральном атеросклерозе у больных пылевым бронхитом // ActaBiomedicaScientifica. 2005. № 8.

137. Наумов С.А., Костромитина Г.Г., Бабилов А.С. Способ лечения стресса и устройства для его осуществления // Патент на изобретение RU 2524765 C1, 10.08.2014.

138. Наумова Э.М., Хадарцева К.А., Беляева Е.А., Паньшина М.В. Критерии сочетанного применения медикаментозных и не медикаментозных методов лечения в клинической практике Тульской и Сургутской научных школ (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №2. Публикация 8-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/8-5.pdf>

139. Неврологическая патология пожилого возраста // Клиническая геронтология. 2008. Т.14. № 9. С. 32–42.

140. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Козлова С.Н., Крижановский А.С. От разработки эндофеноменологической классификации депрессии к дифференцированному назначению антидепрессивной терапии // Современная терапия психических расстройств. 2013. Т. 4. С. 1–7.

141. Нефедов Е.И., Протопопов А.А., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Биофизика полей и излучений и биоинформатика. Том 1: Физико-биологические основы информационных процессов в живом веществе. Тула, 1998.

142. Никитюк Ю.В., Почкин Е.О., Хан М.А., Микитченко Н.А. Применение сухих углекислых ванн на санаторном этапе медицинской реабилитации часто болеющих детей // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019. Т. 96. № 2-2. С. 121–122.

143. Ноздрачев А.Д., Щербатых Ю.В. Современные способы оценки функционального состояния автономной (вегетативной) нервной системы // Физиология человека. 2001. Т. 27. № 6. С. 95–101.

144. Общие вопросы терапии пожилых больных // Клиническая геронтология. 2007. Т. 13. № 9. С. 67–75.

145. Овчинников Ю.Д., Выткалов С.О. Прикладная кинезиотерапия в биомеханике движений тела человека // Международный научно-исследовательский журнал. 2015. № 1-3(32). С. 97–99.

146. Ордокова Э.Р. Диагностика и лечение дисфункции височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с аномалиями прикуса // Смоленский медицинский альманах. 2018. № 2. С. 55–57.

147. Оспопов В.Н., Богоявленская О.В. Особенности медицинской помощи пожилым больным // Медицинская сестра. 2006. № 1. С. 12–15.

148. Пальчикова Н.А., Кузьминова О.И., Селятицкая В.Г. Влияние перфторана на чувствительность животных к диabetогенному действию аллоксана и течение экспериментального диабета // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2006. Т. 26. № 3. С. 113–116.

149. Перекрестов А.П., Андреев А.И. Мембранный оксигенатор // Патент на полезную модель RU 190014 U1, 14.06.2019.

150. Перфторан в профилактике образования послеоперационных спаек при перитоните (экспериментальное исследование) [опыты на крысах линии вистар] // Ветеринария. Реферативный журнал. 2004. № 4. С. 1204.

151. Пискарёва А.С., Зайцева Е.В., Шматова А.А. Исследование изменений основных показателей общего анализа крови, возникших в ходе применения экстракорпоральной мембранной оксигенации у детей кардиохирургического профиля // В сборнике «Инновации в медицине и фармации – 2018»: дистанционная научно-практическая кон-

ференция студентов и молодых ученых. Белорусский государственный медицинский университет, 2018. С. 321–325.

152. Польшкина Т.В. Экспериментальное исследование влияния некоторых антиоксидантов на липидный метаболизм головного мозга при эндогенной интоксикации: Дисс. ... к.м.н. Москва: Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, 2005.

153. Попугаев К.А., Губарев К.К., Кругляков Н.М., Захлевный А.И., Белоусова К.А., Лобанова И.Н., Рудаков В.С., Абудеев С.А., Багжанов Г.И., Бахарев С.А., Назаренко М.Б., Шмарова Д.Г., Восканян С.Э., Удалов Ю.Д., Кретьова Е.Ю., Осташкин А.С., Забелин М.В., Самойлов А.С. Опыт применения экстракорпоральной мембранной оксигенации для лечения респираторного дистресс-синдрома в условиях специализированного ЭКМО-центра // Клиническая и экспериментальная хирургия // Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2017. Т. 5. № 1. С. 68–77.

154. Попцов В.Н., Захаревич В.М., Спирина Е.А., Ухренков С.Г., Догонашева А.А., Алиев Э.З. Результативность и факторы риска механической поддержки кровообращения методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации у потенциальных реципиентов, нуждающихся в неотложной трансплантации сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017. Т. 19. № 4. С. 54–60.

155. Попцов В.Н., Мойсюк Я.Г., Спирина Е.А., Корнилов М.Н., Мойсюк Л.Я. Успешное применение вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации при тяжелой острой дыхательной недостаточности, развившейся в раннем периоде после трансплантации печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014. Т. 16. № 1. С. 34–40.

156. Попцов В.Н., Спирина Е.А., Сайтгареев Р.Ш., Шумаков Д.В., Захаревич В.М., Слободяник В.В., Минина М.Г., Пчельников В.В., Еремеева О.А., Лавренов П.Г. Периферическая вено-артериальная мембранная оксигенация как метод механической поддержки кровообращения перед трансплантацией сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2013. Т. 15. № 2. С. 23.

157. Попцов В.Н., Спирина Е.А., Слободяник В.В., Захаревич В.М., Еремеева О.А., Масютин С.А. Чрескожное трансфemorальное дренирование левого предсердия как метод объемной разгрузки левого желудочка при проведении периферической вено-артериальной мембранной оксигенации у потенциальных реципиентов сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2013. Т. 15. № 4. С. 70–83.

158. Пристром М.С., Пристром С.Л., Семененков И.И. Старение физиологическое и преждевременное. Современный взгляд на проблему // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2017. № 5-6 (28). С. 40–64.

159. Пристром М.С., Пристром С.Л., Семененков И.И. Старение физиологическое и преждевременное. Современный взгляд на проблему // Медицинские новости. 2015. № 2. С. 36–45.

160. Пристром М.С., Штонда М.В., Семененков И.И. Взгляд на проблему преждевременного старения: подходы к профилактике // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. 2021. № 1(76). С. 5–24.

161. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции 2019-NCOV. Временные методические рекомендации министерства здравоохранения Российской Федерации // Пульмонология. 2019. Т. 29. № 6. С. 655–672.

162. Пулатов О.Х. Свободнорадикальные процессы и перекисное окисление липидов и их коррекция при остром деструктивном панкреатите: Дисс. ... к.м.н. Москва: ГОУВПО «Московская медицинская академия», 2008.

163. Радионов И.А., Мухамадияров Р.А. Коррекция окислительного стресса липосомальной формой антиоксидантов и перфторана при экспериментальном хроническом панкреатите // Казанский медицинский журнал. 2009. Т. 90. № 1. С. 48–52.

164. Разумовский А.Ю., Афуков И.И., Степаненко С.М., Константинов К.В., Кулаев А.Д., Стрелков В.А., Зилберт Е.В., Алхасов М.Б., Цветков И.О., Бирюков П.Е., Шаталов К.В., Махалин М.В. Применение вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации у ребенка 1 года 2 мес с острым респираторным дистресс-синдромом и пневмонией // Анестезиология и реаниматология. 2013. № 5. С. 51–55.

165. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты: учебное пособие. Самара: Издательский дом «БАХРАХ», 1998. 672 с.

166. Ройхель В.М. Патогенез и диагностика некоторых медленных проиновых нейроинфекций: Автореф. дис. ... д.м.н. Москва, 1997.

167. Руденков М.Н., Марьяновский Б.М. Перфторан в комплексном лечении тяжелой гнойной патологии // Альманах клинической медицины. 2005. № 8-5. С. 61–62.

168. Руднева Н.А., Паньшина М.В., Токарев А.Р., Купеев Р.В. Сочетанное применение лазерофореза гиалуроната натрия и транскра-

ниальной электростимуляции в косметологии // В сборнике: Медико-биологические технологии в клинике. Тула, 2018. С. 38–45.

169. Сафоничева О.Г., Хадарцев А.А., Еськов В.М., Кидалов В.Н. Теория и практика восстановительной медицины. Том VI. Мануальная диагностика и терапия: монография. Тула: ООРИФ «ИНФРА» – Москва, 2006. 152 с.

170. Седов А.П., Парфенов И.П. Способ лечения и профилактики печеночной недостаточности путем детоксикации крови // Патент на изобретение RU 2195322 С2, 27.12.2002.

171. Селье Г. На уровне целого организма. – М.: Наука, 1972. – 122 с.

172. Семья, материнство и детство // Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://www.gks.ru/folder/13807> (дата обращения: 09.06.2021)

173. Симбирцев Г.С. Регулирующее влияние углекислого газа на потребление кислорода у спортсменов, развивающих выносливость в свете математического анализа продукции энергии аэробного окисления // Спортивная медицина: наука и практика. 2019. Т. 9. № 3. С. 12–24.

174. Симоненков А.П. Современная теория старения с учетом новых данных о роли серотонина в организме человека и животных // Профилактическая медицина. 2010. Т. 13. №. 4. С. 48–53.

175. Симоненков А.П., Ключев В.М. Синдром серотониновой недостаточности. М.: Изд-во Бином, 2013.

176. Симоненков А.П., Федоров В.Д. Современная концепция стресса и адаптации с учетом новых данных о генезе тканевой гипоксии // Вестник российской академии медицинских наук. 2008. № 5. С. 7–15.

177. Симоненков А.П., Фёдоров В.Д., Ключев В.М., Ардашев В.Н., Врублевский О.Ю., Карпун Н.А., Лукьянец О.Б., Коротченко С.В. Способ улучшения оксигенирующей функции лёгких у больных с дыхательной недостаточностью, находящихся на искусственной вентиляции лёгких // Патент РФ 2245139, А61К 31/13, дата публ. 27.01.2005.

178. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Часть VIII. Общая теория систем в клинической кибернетике / М.Я. Брагинский, И.Н. Вечканов, А.А. Глузук [и др.]; Под ред. В.М. Еськова, А.А. Хадарцева. Самара: ООО «Офорт», 2009. 198 с.

179. Ситуация по гриппу в России и мире // ФГБУ Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева МЗ РФ. URL: https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/situation_on_a_flu/ (дата обращения: 08.06.2021)

180. Складная К.А., Бронников В.А. Опыт применения роботизированной кинезиотерапии в системе комплексной реабилитации пациентов после инсульта // В сборнике «Новое в науке: современные проблемы и тенденции»: материалы Международной (заочной) научно-практической конференции / Под общ. ред. А.И. Вострецова. 2015. С. 16–18.

181. Складная К.А., Бронников В.А. Применение роботизированной кинезиотерапии в комплексной реабилитации пациентов после инсульта // В сборнике «Неврологические чтения в Перми»: материалы межрегиональной научно-практической конференции. 2017. С. 117–125.

182. Скоромец А.А., Барышев Б.А., Ендальцева С.М., Вершинин В.Н., Тотовчиков А.А., Краснов В.С., Алиева М.С. Применение кровезаменителя перфторана в комплексном лечении токсической энцефалопатии // Медицина катастроф. 2008. № 3 (63). С. 52–53.

183. Сминов В.С., Зарубаев В.В., Петленко С.В. Биология возбудителей и контроль гриппа и ОРВИ: монография. СПб.: Гиппократ, 2020. С. 336.

184. Смирнов А.А., Зеленин Л.А., Паначев В.Д., Филатов А.В., Скаковец И.С. Историко-философские дыхательные гимнастики в культуре восточной и западной цивилизаций // В сборнике: VI Педагогические чтения, посвященные памяти профессора С.И. Злобина. Москва, 2020. С. 107–113.

185. Смирнова И.Н. Транскраниальная электростимуляция в коррекции адаптационно-психологического статуса у больных гипертонической болезнью с хроническим эколого-производственным психоэмоциональным напряжением // Медицина и образование в Сибири. 2013. № 6.

186. Сорока В.В., Нохрин С.П., Андрейчук К.А., Завацкий В.В. Применение перфторана в лечении больных с критической ишемией нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. 2006. Т. 12. № 4. С. 17–27.

187. Тарасова Т.В. Разработка патогенетического подхода к терапии системного липидного дистресс-синдрома при экспериментальном перитоните на основе препаратов с антиоксидантным действием: Дисс.

... д.б.н. Саранск: Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, 2004.

188. Терехов И.В., Бондарь С.С., Хадарцев А.А. Лабораторное определение внутриклеточных факторов противовирусной защиты при внебольничной пневмонии в оценке эффектов низкоинтенсивного СВЧ-излучения // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. Т.61. № 6. С. 380–384.

189. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Продукция цитокинов клетками цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного СВЧ-облучения // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2014. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf>

190. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Функциональное состояние клеток цельной крови при внебольничной пневмонии и его коррекция СВЧ-излучением // Фундаментальные исследования. 2014. № 10 (4). С. 737–741.

191. Токарев А.Р., Антонов А.А., Хадарцев А.А. Способ диагностики стрессоустойчивости // Патент на изобретение 2742161 С1, 02.02.2021.

192. Токарев А.Р., Хадарцев А.А. Аппаратно-программный метод выявления профессионального стресса и возможность его коррекции методом транскраниальной электростимуляции (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 2-26. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-26.pdf> (дата обращения: 15.12.2017). DOI: 10.12737/article_5a38d3425cbcd3.24947719

193. Троицкий М.С., Токарев А.Р., Гладких П.Г. Возможности коррекции психоэмоционального стресса (краткий обзор литературы) // Перспективы вузовской науки: сборник трудов к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области. Тула, 2016. С. 66–77.

194. Трофименко А.И. и др. Влияние ТЭС-терапии на исходы острого адrenaлинового повреждения сердца у крыс // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. №. 5. С. 174–180.

195. Трофименко А.И. Патогенетическое обоснование применения ТЭС-терапии при ишемическом инсульте (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Краснодар, 2014.

196. Трофименко А.И., Нехай Ф.А., Каде А.Х. и др. Динамика цитокинового статуса и уровня бета-эндорфина у больных с ишемическим инсультом при применении ТЭС-терапии // Кубанский научный медицинский вестник. 2015. № 6. С. 147–150.

197. Указ мэра Москвы от 5 марта 2020 года № 12-УМ «О введении режима повышенной готовности». URL: <https://www.mos.ru/authority/documents/doc/43503220/> (дата обращения: 08.06.2021)

198. Улащик В.С. Электрофорез лекарственных веществ: рук-во для специалистов. Минск, 2010. 404 с.

199. Улащик В.С., Леонович А.Л., Старостенко Л.И., Абрамчик Г.В. Способ лечения больных рассеянным склерозом // Патент СССР № 1088729. Бюл. № 16 от 30.04.1984.

200. Федоряка Д.А., Резникова Т.Н., Селиверстова Н.А. Исследование тревоги и внутриличностных страхов у лиц с паническим расстройством при воздействии методом формирования и активации артифициальных стабильных функциональных связей // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2020. № 1. С. 77–84. DOI 10.25016/2541-7487-2020-0-1-77-84

201. Филатова О.Е., Проворова О.В., Волохова М.А. Оценка вегетативного статуса работников нефтегазодобывающей промышленности с позиции теории хаоса и самоорганизации // Экология человека. 2014. № 6. С. 16–19.

202. Филиппова О.В., Шлык И.В., Полозова Е.В., Бурякова Л.В., Крылов П.К. Влияние перфторана на динамику эндогенной интоксикации у пострадавших с тяжелой термической травмой // Анестезиология и реаниматология. 2007. № 3. С. 55–57.

203. Фирсова А.Г., Цилько А.А., Шалькевич А.Л., Рябушко Е.С., Башкевич А.В., Евграфова Л.В., Пушкарева Л.В. Успешное применение v-а экмо в детской кардиохирургии: случай из практики // Научные стремления. 2018. № 23. С. 27–31.

204. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Москвин С.В. Транскраниальная электростимуляция и лазерофорез серотонина у спортсменов при сочетании утомления и психоэмоционального стресса // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019. Т. 96, № 1. С. 37–42.

205. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Орлов В.А. Медико-биологические технологии в физической культуре и спорте / Под ред. академика РАН А.И. Григорьева. – М: Спорт, Человек, 2018. – 320 с.

206. Хадарцев А.А. Избранные технологии не медикаментозного воздействия в реабилитационно-восстановительной и спортивной медицине / Под ред. Н.А. Фудина. – Тула: ООО РИФ «Инфра», 2009. – 398 с.

207. Хадарцев А.А. Об эмерджентности в живых системах и идеях Уилера (обзор научной литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 129-132. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16374

208. Хадарцев А.А., Агасаров Л.Г. Немедикаментозное лечение дорсопатий (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №1. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/3-5.pdf> (дата обращения: 06.02.2020). DOI: 10.24411/2075-4094- 2020-16602.

209. Хадарцев А.А., Субботина Т.И., Иванов Д.В., Гонтарев С.Н. Медико-биологические аспекты клеточных технологий: Монография / Под ред. А.А. Хадарцева – Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2013. – 288 с.

210. Хахалин О.Е., Старых В.С. Способ лечения гнойных заболеваний печени // Патент на изобретение RU 2215562 С2, 10.11.2003.

211. Ходырев Г.Н., Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дмитриева С.Л. Методические аспекты анализа временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма (обзор литературы) // Вятский медицинский вестник. 2011. Т. 3. № 3-4. С. 60–70.

212. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Ластовецкий А.Г. Моделирование многофакторных отличий в анализе смертности с использованием специализированной версии алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №3. С. 107–111. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16507.

213. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Хромушин О.В., Гацалова М.С. Новый алгоритм алгебраической модели многофакторного анализа биологических и медицинских данных // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №2. С. 118–122. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16402

214. Хубутя М.Ш., Курилова О.А., Романов А.А., Журавель С.В., Тарабрин Е.А., Маринин П.Н., Головинский С.В., Каллагов Т.Э., Цурова Д.Х. Способ определения необходимости использования экстракорпоральных методов оксигенации при трансплантации легких // Патент на изобретение RU 2570621 С1, 10.12.2015.

215. Хубутя М.Ш., Тарабрин Е.А., Журавель С.В., Котанджян В.Г., Карчевская Н.А., Первакова Э.И., Даниелян Ш.Н., Каллагов Т.Э., Саприн А.А., Ибавов И.У., Петухова А.Г., Гасанов А.М. Фак-

торы прогноза применения экстракорпоральной мембранной оксигенации при трансплантации легких // Трансплантология. 2019. Т. 11, № 2. С. 107–115.

216. Цыганова Т.Н. Использование нормобарической интервальной гипо-гипероксической тренировки в профилактике митохондриальных дисфункций (обзорная статья) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №2. Публикация 3-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/3-2.pdf> (дата обращения 14.03.2019).

217. Цыганова Т.Н., Кульчицкая Д.Б. Эффективность интервальной гипоксической тренировки в акушерстве и гинекологии (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 7-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/7-3.pdf> (дата обращения 16.11.2017). DOI: 10.12737/article_5a16df3aea1bf5.78205373.

218. Цыганова Т.Н., Кульчицкая Д.Б., Кончугова Т.В. Использование интервальной гипоксической тренировки в гинекологии (обзорная статья) // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 71–76. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16256.

219. Цыганова Т.Н., Кульчицкая Д.Б., Кончугова Т.В. Эффективность использования нормобарической интервальной гипоксической тренировки в лечении эндокринной патологии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №5. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/3-5.pdf> (дата обращения 20.09.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16156.

220. Черкасова В.Л., Матушевский П.П., Кирьяков И.М., Чебунина М.В. Вопросы кинезиотерапии и гидрокинезиотерапии в медико-психологической реабилитации летно-подъемного состава // Клиническая патофизиология. 2017. Т. 23, № 3. С. 73–76.

221. Чудимов В.Ф., Поддубный Д.В., Беспалов А.Г., Бойко Е.А., Клоц А.П. Гиперкапнические-гипоксические тренировки на дыхательном тренажере «карбоник» как средство повышения общей и специальной работоспособности у баскетболистов // Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2011. №11 (95). С. 22–26.

222. Чумакова С.П., Уразова О.И., Шипулин В.М., Новицкий В.В., Петрова И.В., Колобовникова Ю.В. Способ прогнозирования степени развития гемолитических осложнений после операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения // Патент на изобретение RU 2542434 C1, 20.02.2015.

223. Чупров М.П., Ибрагимов С.В., Медянцева Л.Г., Кадырбердеева Э.С., Шлакин Ю.А., Денисов С.С., Смирнов С.М. Антикоагулянтная терапия, гемотрансфузии и неврологические осложнения у детей на экстракорпоральной мембранной оксигенации после кардиохирургической коррекции врожденной сердечной патологии в условиях искусственного кровообращения // Клиническая физиология кровообращения. 2019. Т. 16, № 1. С. 45–51.

224. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Авдеев С.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.

225. Шайхлисламова Э.Р., Урманцева Ф.А., Галлямова С.А., Валеева Э.Т. Карбокситерапия в практике врача-профпатолога: опыт применения при цервикальной дорсопатии у работников вредных профессий // Санитарный врач. 2020. № 11. С. 8–18.

226. Шаповалова Н.В., Лаврентьев А.А., Ермоленко С.В., Струк Ю.В., Пешков В.В. Перфторан и курсорф в лечении респираторного дистресс-синдрома // Общая реаниматология. 2006. Т. 2, № 3. С. 33–35.

227. Ширяев О.Ю., Ивлева Е.И. Нарушение вегетативного гомеостаза при тревожно-депрессивных расстройствах и методы их коррекции // Прикладные информационные аспекты медицины. 1999. Т. 2. № 4. С. 45.

228. Шматова А.А., Пискарева А.С. Анализ изменений маркеров системного воспаления в биохимическом анализе крови в период проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации // В сборнике «Молодежь в науке: Новые аргументы»: IX Международный молодежный конкурс / Отв. ред. А.В. Горбенко. 2018. С. 200–203.

229. Шувалов С.С., Ушаков В.Ю. Перспективы использования препарата «перфторан» для профилактики развития реперфузионного синдрома у больных острым инфарктом миокарда // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. Т. 5. № 4. С. 82–85.

230. Шульган А.Е. Транскраниальная электростимуляция с обратной связью как способ прогноза клинического течения цирроза печени // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2011. № 1. С. 78–80.

231. Шульган А.Е., Борсуков А.В. Особенности транскраниальной электростимуляции с обратной связью у больных диффузными заболеваниями печени // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. № 1. Публикация 2-33. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4248.pdf>

232. Яковлев А.Ю., Бояринов Г.А., Зайцев Р.М., Емельянов Н.В., Дудина Е.В. Коррекция метаболизма у больных перитонеальным сепсисом, осложненным синдромом полиорганной недостаточности // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2005. Т. 6. № 3. С. 127–130.

233. Яншин Д.В. Влияние оксигенации на функцию печени у больных с острой печеночной недостаточностью: Автореф. дис. ... к.м.н. Москва, 1990.

234. Яцун С.М., Клявс Ю.П., Тарасова Е.С. Мехатронные системы для кинезиотерапии // Актуальные вопросы науки. 2014. № 12. С. 212–214.

235. Яцун С.М., Рукавицын А.Н. Исследование системы автоматического управления реабилитационным комплексом для кинезиотерапии // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2015. № 3-1. С. 68–70.

236. Яцун С.М., Рукавицын А.Н., Турлапов Р.Н. Система автоматического управления механотерапевтическим устройством для кинезиотерапии // Вопросы науки. 2015. Т. 2. С. 72–75.

237. Яцун С.М., Тарасова Е.С., Турлапов Р.Н. Построение математической модели мехатронного реабилитационного устройства для кинезиотерапии // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2014. № 3-1. С. 71–75.

238. Яцун С.М., Яцун А.С., Рукавицын А.Н. Анализ гемодинамических показателей человека при использовании робототехнического комплекса для активной кинезиотерапии // Медицинская техника. 2019. № 4 (316). С. 42–45.

239. Bellani G., Laffey J.G., Pham T. et al. Non invasive ventilation of patients with acuterespiratory distress syndrome. Insights from the LUNG SAFE study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2017; 195 (1): 67–77. DOI: 10.1164/rccm.201606-1306OC

240. Bolanos S.H., Khan D.A., Hanczyc M. et al. Assessment of mood states in patients receiving long-term corticosteroid therapy and in controls with patient-rated and clinician-rated scales // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2004. Vol. 92. P. 500–505.

241. Brown E.S., Chandler P.A. Mood and cognitive changes during systemic corticosteroid therapy. Prim. CareCompanion // J. Clin. Psychiatry. 2001. Vol. 3. P. 17–21.

242. Brown E.S., Suppes T., Khan D.A. et al. Mood changes during prednisone bursts in outpatients with asthma // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2002. Vol. 22. P. 55–61.

243. Ciceri F. et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis // *Crit Care Resusc.* 2020. Vol. 15. P. 25.

244. Connor T.J., Kelliher P., Shen Y. et al. Effect of subchronic antidepressant treatments on behavioral, neurochemical, and endocrine changes in the forced-swim test. *Pharmacol // Biochem. Behav.* 2000. Vol. 65. P. 591–597.

245. Das U.N. Vagus nerve stimulation, depression, and inflammation // *Neuropsychopharmacology.* 2007. Vol. 32. P. 2053–2054.

246. Eller T., Vasar V., Slik J., Maron E. Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008. Vol. 32(2). P. 445–450.

247. Ferrario C.M., Jessup J., Chappell M.C. et al. Effect of angiotensin - converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin - converting enzyme 2 // *Circulation.* 2005. Vol. 111(20). P. 2605–2610. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461. Epub 2005 May 16.

248. Frazier M.D., Cheifetz I.M. // *Paediatr. Respir. Rev.* 2010. Vol. 11. N 1. P. 46–53.

249. Gattinoni L., Chiumello D. & Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? // *CritCare.* 2020. Vol. 24. P. 154.

250. Hinton T., Jelinek H.F., Viengkhou V., Johnston G.A. and Matthews S. Effect of GABA-Fortified Oolong Tea on Reducing Stress in a University Student Cohort // *Front. Nutr.* Vol. 6. Article 27. doi: 10.3389/fnut.2019.00027

251. <https://lawgrupp.ru/brachnyj-dogovor/kakoj-protsent-v-rossii-neblagopouchnyh-semej>

252. <https://news.rambler.ru/other/43941040-v-rossii-ozhidaetsya-vsplesk-semeynogo-nasiliya>

253. <https://news.rambler.ru/other/43961351-oon-iz-za-karantina-v-mire-proizoshla-vspyshka-domashnego-nasiliya>

254. <https://snob.ru/society/devyat-nko-poprosili-pravitelstvo-rossii-prinyat-ekstrennye-mery-po-borbe-s-domashnim-nasiliem-pri-samoizolyacii>

255. <https://www.theguardian.com/society/2020/mar/28/lockdowns-world-rise-domestic-violence>
256. ICNARC report on COVID-19 in critical care // ICNARC. 10 April 2020. URL: <https://www.icnarc.org/Our-Audit/Audits/Cmp/Reports>
257. Kenis G., Maes M. Effects of antidepressants on the production of cytokines // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2002. Vol. 5(4). P. 401–412.
258. Khan A., Benthin C., Zeno B. et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome // *Crit Care.* 2017. Vol. 21(1). P. 234. doi:10.1186/s13054-017-1823-x.
259. Krammer F., Smith G.J.D., Fouchier R., Peiris M., Kedzierska K., Doherty P.C., Palese P., Shaw M.L., Treanor J., Webster R.G., García-Sastre A. Influenza // *Nat Rev Dis Primers.* 2018. Vol. 28. №4. P. 1–3.
260. Kubera M., Obuchowicz E., Goehler L. et al. In animal models, psychosocial stress-induced (neuro) inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis are associated to the onset of depression // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2011. Vol. 35. P. 744–759.
261. Lanquillon S., Krieg J.C., Bening-Abu-Shach U., Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder // *Neuropsychopharmacology.* 2000. Vol. 22(4). P. 370–379.
262. Maes M., Bosmans E., De Jongh R. et al. Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression // *Cytokine.* 1997. Vol. 9. P. 853–858.
263. Murkamilov I. et al. New coronavirus infection (covid-19) and nephro-cerebrovascular system // *The Scientific Heritage.* 2020. № 46. P. 3.
264. Myint A.M., Leonard B.E., Steibusch H., Kim Y.K. Th1, Th2, and Th3 cytokine alterations in major depression // *Journal of affective disorders.* 2005. Vol. 88, №. 2. P. 167–173.
265. Nahman S., Belmaker R.H., Azab A.N. Effects of lithium on lipopolysaccharide-induced inflammation in rat primary glia cells // *Innate Immun.* 2012. Vol. 18(3). P. 447–458.
266. Namendys-Silva S.A. Respiratory support for patients with COVID-19 infection // *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020. Vol. 8. №. 4. P. 18.
267. O'Brien S.M., Scully P., Fitzgerald P. et al. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy // *J. Psychiatry Res.* 2007. Vol. 41. P. 326–331.
268. Ohlin B., Berglund G., Rosvall M., Nilsson P.M. Job strain in men, but not in women, predicts a significant rise in blood pressure after 6.5 years of follow-up // *J Hypertens.* 2007. Vol. 25. P. 525–531.

269. Park B.J. et al. The physiological effects of Shinrin-yoku (taking in the forest atmosphere or forest bathing): evidence from field experiments in 24 forests across Japan // *Environmental health and preventive medicine*. 2010. Vol. 15, № 1. P. 18.

270. Rabec C. et al. Respiratory support in patients with COVID-19 (outside ICU) // *Respiratory Medicine and Research*. 2020. 100768.

271. Santos R.A.S., Sampaio W.O., Alzamora A.C. et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7) // *PhysiolRev*. 2018. Vol. 98(1). P. 505-553. doi:10.1152/physrev.00023.2016.

272. Sethuraman N., Jeremiah S. S., Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2 // *Jama*. 2020.

273. Shekar K. et al. Feasibility of non-invasive nitric oxide inhalation in acute hypoxic respiratory failure: potential role during the COVID-19 pandemic // *medRxiv*. 2020.

274. Sommerstein R., Gräni C. Rapid response: re: preventing a covid - 19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19 // *BMJ*. 2020. P. 368. doi:10.1136/bmj.m810.

275. Sommerstein R., Kochen M.M., Messerli F.H., Gräni Ch. Coronavirus Disease 2019 (COVID - 19): Do Angiotensin - Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers Have a Biphasic Effect? // *J Am Heart Assoc*. 2020. Vol. 9(7): e016509. doi:10.1161/JAHA.120.016509.

276. Thachil J. The versatile heparin in COVID19 // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020. Vol. 18. № 5. P. 1020–1022.

277. Ustun T.B., Kostanjsek N., Chatterji S., Rehm J. Measuring health and disability: Manual for WHO disability assessment schedule (WHODAS 2.0). Malta: World Health Organization, 2010. 152 p.

278. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T. et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19 // *NEJM*. 2020. Vol. 382(17). P. 1653–1659. doi:10.1056/NEJMsr2005760.

279. Vieira P.L., Kalinski P., Wierenga E.A. et al. Glucocorticoids inhibit bioactive IL-12p70 production by in vitro-generated human dendritic cells without affecting their T cell stimulatory potential // *J. Immunol*. 1998. Vol. 161(10). P. 5245–5251.

280. von Rosenberg W., Chanwimalueang T., Adjei T., Jaffer U., Goverdovsky V., Mandic D.P. Resolving ambiguities in the LF/HF ratio: LF-HF scatter plots for the categorization of mental and physical stress from HRV // *Frontiers in physiology*. 2017. Vol. 8. P. 360.

281. Wannamethee S.G., Lowe G.D., Rumley A. et al. Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men // *Diabetes Care*. 2007. Vol. 30. P. 1200–1205.
282. WHO. Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus: interim guidance. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/global-surveillance-for-covid-v-19-final200321-rev.pdf> (March 20, 2020), Accessed 22nd Mar 2020
283. Wong M.L., Dong C., Maestre-Mesa J., Licinio J. Polymorphisms in inflammation-related genes are associated with susceptibility to major depression and antidepressant response // *Mol. Psychiatry*. 2008. Vol. 13(8). P. 800–812.
284. World Health Organization. How to use the ICF: A practical manual for using the International Classification of Functioning. Disability and Health (ICF), 2013.
285. Wu Y. Compensation of ACE2 Function for Possible Clinical Management of 2019-nCoVInduced Acute Lung Injury // *Viol Sin*. 2020. doi:10.1007/s12250-020-00205-6. Online ahead of print.
286. Yirmiya R., Pollak Y., Barak O. et al. Effects of antidepressant drugs on the behavioral and physiological responses to lipopolysaccharide (LPS) in rodents // *Neuropsychopharmacology*. 2001. Vol. 24. P. 531–544.
287. Zaim S. et al. COVID-19 and multi-organ response // *Current Problems in Cardiology*. 2020. P. 100618.
288. Zhang Z., Zhang Z.Y., Fauser U., Schluesener H.J. Valproic acid attenuates inflammation in experimental autoimmune neuritis // *Cell. Mol. LifeSci*. 2008. Vol. 65. P. 4055–4065.
289. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. 2020. Vol. 395(10229). P. 1054–1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление
АДср. – среднее артериальное давление
АМГФ – α 2-микроглобулин фертильности
АПК – аппаратно-программный комплекс
АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент второго типа
БРА II – блокатор рецепторов к ангиотензину II
ВКП – внебольничная постковидная пневмония
ВНС – вегетативная нервная система
ВОЛ – волемический статус
ВСП – вариабельность сердечного ритма
ГАМК – γ -аминомасляной кислоты
ГМ – гладкая мускулатура
иАПФ – ангиотензинпревращающий фермент
ИБ – индекс Баевского
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИНБ – индекс напряжения Баевского
ИНО – инотропия
ИСА – индекс симпатической активности
ИСУ – индекс стрессоустойчивости
КАСПА – коэффициент активности синтоксических программ адаптации
КДИ – конечный диастолический индекс
КПА – кататоксические программы адаптации
КР – кардиальный резерв
ЛП – лекарственные препараты
ЛФК – лечебная физкультура
МАО – моноаминоксидаза
МКФ – Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья
МНК – моноклеарные клетки
МРСВ – музыкально-речевые суггестивные воздействия
МС – метаболический синдром
НАКВ – наружное аппаратное компрессионное воздействие
НВЛ – неинвазивная вентиляция легких
ОГК – органы грудной клетки
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ПИПСС – периферическое сосудистое сопротивление

ПЦР – полимеразно-цепная реакция
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СА – серотонин адипинат
СИ – сердечный индекс
СМИ – средства массовой информации
СНС – симпатическая нервная система
СПА – синтоксические программы адаптации
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССС – сердечно-сосудистая система
ТБГ – трофобластический- β 1-гликопротеид
ТЦЭ – трансцеребральный электрофорез
ТЭ – трансцеребральный электрофорез
ТЭС – транскраниальная электростимуляция
УИ – ударный индекс
УИРЛЖ – ударный индекс работы левого желудочка
ФВ – фракции выброса
ФСО – функциональные системы организма
ХИТ – хемореактивный индекс тренированности
ЦНС – центральная нервная система
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
 CO_2 – углекислый газ
COVID-19 – «*Coronavirus disease 2019*» (коронавирусная инфекция)
 DO_2I – индекс доставки кислорода
Ig – иммуноглобулины
NO – оксида азота
 PaO_2 – показатель парциального давления (напряжение) кислорода в артериальной крови
SARS-CoV-2 – *Severe Acute Respiratory Syndrome* (возбудитель инфекции)
 SpO_2 – показатель степень насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Глава 1. Коронавирусная инфекция	5
1. Коронавирус, как этиологический фактор	5
2. Патогенез COVID-19	6
2.1. Стресс, как следствие экзо- и эндогенного воздействия	8
3. Наиболее частые постковидные осложнения	14
3.1. Пневмофиброз	14
3.2. Серотониновая недостаточность	16
3.3. Панические расстройства	29
Глава 2. Диагностические технологии	39
1. Общая диагностика COVID-19	39
2. Функциональная диагностика	40
2.1. Программно-аппаратный комплекс «Симона 111»	40
2.1.1. Описание показателей гемодинамики	42
2.1.2. Описание показателей функционального состояния организма	44
2.1.2.1. Описание показателей вариабельности сердечного ритма ..	47
2.1.2.2. Описание показателей тестирования	49
2.2. Стрессоустойчивость	51
2.2.1. Стрессоустойчивость и Международная классификация функционирования	51
2.2.2. Способ диагностики стрессоустойчивости	53
2.2.3. Усовершенствование оценки стрессоустойчивости по Международной классификации функционирования	57
Глава 3. Реабилитационные мероприятия при COVID-19	59
1. Транскраниальная электростимуляция	60
1.1. Показания к применению ТЭС	65

1.2. Противопоказания к применению ТЭС	65
1.3. Материально-техническое обеспечение технологии ТЭС	66
1.3.1. Приборы для домашнего применения	66
1.3.2. Для использования в медучреждениях ...	68
1.4. Описание метода	72
1.4.1. Методика применения ТЭС в медицинских организациях	73
1.4.2. Методика применения ТЭС в домашних условиях	74
1.4.3. Способы коррекции возможных осложнений при использовании метода ТЭС	76
2. Технологии применения электромагнитных полей и излучений	77
2.1. Лазерное излучение	77
2.2. Высокочастотное излучение	83
2.3. Поляризованный видимый и инфракрасный поляризованный свет	93
3. Технологии рефлекторного воздействия	94
3.1. Карбокситерапия	94
3.1.1. Сухие углекислые ванны «Реабокс»	98
3.1.2. Внутрикожное введение CO ₂	98
4. Сочетанные лечебно-реабилитационные Технологии	108
4.1. Обоснование сочетания транскраниальной электростимуляции и трансцеребрального электрофореза серотонина адипината	108
4.1.1. Обоснование положения электродов	108
4.1.2. Обоснование дозы серотонина адипината	109
4.1.3. Обоснование режима воздействия электрического тока	110
4.1.4. Обоснование длительности воздействия ...	112
4.1.5. Описание медицинского вмешательства ...	112

4.2. Транскраниальная электростимуляция в сочетании с электрофорезом	114
4.3. Возможности нутрициологии	116
5. Технологии реабилитации, используемые в острых ситуациях	118
5.1. Экстракорпоральная мембранная оксигенация ...	118
5.2. Гелий-кислородные ингаляции	124
6. Кинезиотерапия	125
7. Возможности потенцирования реабилитационно-восстановительной постковидной терапии в пожилом возрасте	129
Список использованной литературы	137
Список сокращений	165

Хадарцев А.А., Токарев А.Р.

**РЕАБИЛИТАЦИЯ
ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО НОВОГО
ИНФЕКЦИОННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ
*COVID-19***

Монография

ISBN 978-5-907462-08-3



Формат бумаги 60×84/16. Бумага офс.
Гарнитура «Times New Roman». Печать риз.
Усл. печ. л. 10,0. Уч.-изд. л. 9,9.
Тираж 100 экз. Заказ № 406.

Отпечатано в ООО «Тульский полиграфист 1»
300041, г. Тула, ул. Каминского, 33.