

15. Majumder A., Wick C.C., Collins R. et al. Pediatric Langerhans cell histiocytosis of the lateral skull base. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017; 99: 135–40. DOI: 10.1016/j.ijporl.2017.06.011

16. Cochrane L.A., Prince M., Clarke K. Langerhans' cell histiocytosis in the paediatric population: presentation and treatment of head and neck manifestations. *J Otolaryngol.* 2003; 32: 33–7. DOI: 10.2310/7070.2003.35266

17. DiNardo L.J., Wetmore R.F. Head and neck manifestations of histiocytosis-X in children. *Laryngoscope.* 1989; 99: 721–4. DOI: 10.1288/00005537-198907000-00011

18. Irving R.M., Broadbent V., Jones N.S. Langerhans' cell histiocytosis in childhood: Management of head and neck manifestations. *Laryngoscope.* 1994; 104: 64–70. DOI: 10.1288/00005537-199401000-00011

19. Vezina J.-P., Audet N., Fradet G. Cerebrospinal fluid otorrhea: a rare presentation of Langerhans' cell histiocytosis of the temporal bone. *J Laryngol Otol.* 2010; 124 (5): 545–8. DOI: 10.1017/S0022215109992295

LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS OF THE TEMPORAL BONES: A CLINICAL CASE

Professor **Kh. Diab**, MD; Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor **N. Daikhes**, MD; **V. Saidulaev**, Candidate of Medical Sciences; Professor **A. Yunusov**, MD; **O. Pashinina**, Candidate of Medical Sciences; **A. Mikhalevich**, Candidate of Medical Sciences
National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare disease with an incidence of 1 to 9 cases per 1,000,000 population per year. From 75 to 90% of cases of the disease occur in childhood. The etiology of the disease is unknown. Pathogenetically, the disease is characterized by a clonal proliferation of Langerhans cells – the lymphoid dendritic cells originating from the bone marrow have an antigen-presenting function outside the dermis. The temporal bones are affected in 25–30% of cases. The disease is more common in males. The peak incidence occurs in the first 3 years of life.

The disease can be asymptomatic for a long time or be masked as other common middle ear pathologies (chronic suppurative otitis media, mastoiditis, and otitis externa).

The article describes a clinical case of temporal bone LCH. The feature of the clinical case in the recurrent course of the disease is that it is masked as acute mastoiditis.

Key words: orphan diseases, Langerhans cell histiocytosis, temporal bone, computed tomography

For citation: Diab Kh., Daikhes N., Saidulaev V. et al. Langerhans cell histiocytosis of the temporal bones: a clinical case. *Vrach.* 2022; 33 (1): 78–80. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-01-13>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-01-14>

Значение показателей кишечной проницаемости, состояния микробиоты в развитии гастроэнтерологических проявлений при лечении больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)

А.К. Ратникова^{1,4},
В.Б. Гриневиц², доктор медицинских наук, профессор,
В.А. Ратников^{1,3}, доктор медицинских наук, профессор,
К.В. Козлов², доктор медицинских наук, профессор,
В.П. Горелов¹, кандидат медицинских наук,
Ю.А. Кравчук², доктор медицинских наук, профессор
¹Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург
²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны России, Санкт-Петербург
³Санкт-Петербургский государственный университет
⁴«Первая Линия», Health Care Resort, Санкт-Петербург
E-mail: dr.ratnikov@mail.ru

Эффективность борьбы с пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19) основана на детальном анализе патогенетических особенностей течения инфекции SARS-CoV-2, в том числе, с оценкой состояния микробиоты и кишечной проницаемости в процессе лечения больных COVID-19.

Цель исследования. Изучить динамику показателей кишечной проницаемости, качественного и количественного состава микробиоты в процессе лечения больных COVID-19.

Материал и методы. В исследовании участвовали 80 пациентов с COVID-19 (средний возраст – 45 лет), из них легкая степень тяжести заболевания наблюдалась у 19 пациентов, средняя – у 61. Объем обследования включал традиционные клинические, клиничко-лабораторные, биохимические, инструментальные и лучевые исследования, а также оригинальные методики изучения кишечной проницаемости и микробиоты. В качестве элемента комплексной патогенетической терапии 41 (51,3%) больному назначался препарат ребамипид.

Результаты и выводы. Изучена клиническая, лабораторная и лучевая семиотика COVID-19, выявлена взаимозависимость проявлений системного воспаления, изменений микробиома кишечника у больных легкой и средней степени тяжести. Установлена характерная динамика уровней концентрации провоспалительных цитокинов, инсулина, фекального кальпротектина и зонулина, отражающая особенности изменений кишечной проницаемости на фоне лечения COVID-19. Доказана необходимость коррекции кишечной проницаемости при лечении больных COVID-19, подтверждена эффективность ребамипида при его использовании на стационарном этапе лечения и при дальнейшем применении в процессе амбулаторной реабилитации.

Ключевые слова: инфекционные заболевания, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, желудочно-кишечный тракт, SARS-CoV-2, ребамипид, кишечная проницаемость, зонулин, фекальный кальпротектин, микробиота, эндотоксин.

Для цитирования: Ратникова А.К., Гриневиц В.Б., Ратников В.А. и др. Значение показателей кишечной проницаемости, состояния микробиоты в развитии гастроэнтерологических проявлений при лечении больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). *Врач.* 2022; 33 (1): 80–88. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-01-14>

Профилактика распространения и ранняя диагностика новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной SARS-CoV-2, а также эффективное лечение больных COVID-19 в настоящее время представляют собой глобальный вызов для систем здравоохранения практически всех стран мира [1]. Активно реализуется широкомасштабная программа борьбы с пандемией и в Российской Федерации: достаточно быстрыми темпами ведется вакцинация и ревакцинация населения, совершенствуются принципы диагностики и лечения больных COVID-19, реализуются новые подходы и принципы к лечению этого сложного в патогенетическом плане заболевания, разрабатываются новые препараты с этиотропным и патогенетическим действием [2, 3].

Однако, несмотря на принимаемые меры, говорить о том, что пандемию удалось взять под контроль, пока не приходится. Это служит основанием для дальнейшего всестороннего изучения механизмов развития гипериммунного ответа, вовлечения в патологический процесс не только легких, но и практически всех систем человеческого организма, особенно на фоне появления новых штаммов SARS-CoV-2 [4]. Все больше внимания исследователей привлекает крайне высокая распространенность внелегочных симптомов, в том числе гастроэнтерологических проявлений заболевания у пациентов с COVID-19. Частота симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов с COVID-19 напрямую зависит от тяжести течения заболевания [5]. Установлено, что тяжелая форма COVID-19, сопровождающаяся полисегментарной пневмонией, сочетается с резким увеличением проницаемости плотных эпителиальных контактов и нарушением кишечной проницаемости, развитием системного воспаления. Ряд научных исследований показал, что нарушение взаимодействия между микробиотой кишечника и легкими (ось «кишечник-легкие»), происходящее по принципу положительной обратной связи, считается фактором тяжести развития респираторных заболеваний [6].

Необходимость изучения роли кишечника в патогенетическом процессе при COVID-19 имеет обоснованные предпосылки. Известно, что зонулин является ключевым модулятором кишечной проницаемости [7]. По данным некоторых исследований высокие уровни зонулина в сыворотке ассоциированы с тяжелой формой COVID-19 [8]. Следует предположить, что одной из возможных терапевтических целей при лечении тяжелой формы COVID-19 может быть предотвращение патофизиологического зонулин-опосредованного увеличения кишечной проницаемости [9]. Сочетание эндотоксемии (увеличения концентрации липополисахарида, вырабатываемого микробиотой) низкой степени с повышенным уровнем зонулина также может указывать на усиление проницаемости кишечника, как на один из механизмов, лежащих в основе патогенеза

COVID-19 и его гастроэнтерологических проявлений [10]. Установлено, что дисфункция кишечника и микробная транслокация сильно коррелируют с усилением системного воспаления, снижением метаболической функции кишечника и более высокой летальностью [11].

Кроме того, микробиом кишечника пациентов с COVID-19 характеризуется обогащением условно-патогенных микроорганизмов и истощением комменсалов в кишечнике, обладающих иммуномодулирующим потенциалом, таких как *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* и бифидобактерии [12]. Нарушенный состав микробиоты при этом коррелировал с тяжестью заболевания, соответствующей повышенным концентрациям воспалительных цитокинов и маркеров воспаления в крови (в том числе, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы), что, вероятнее всего, обусловлено модуляцией иммунных ответов [13].

Ребамипид (производное хинолинона) используется в клинической практике с 1990 г. и завоевал репутацию действенного и безопасного средства для лечения заболеваний пищеварительной системы с целью гастро- и энтеропротекции [14]. Его основное фармакологическое действие связано с повышением синтеза эндогенных простагландинов и факторов роста в слизистой оболочке ЖКТ, антиоксидантным эффектом, подавлением экспрессии провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, а также стимуляцией образования и выделения альфа-дефензинов клетками Панета [15, 16]. Именно этот потенциал препарата в совокупности с отсутствием побочных эффектов при использовании стандартной дозы (100 мг 3 раза в день курсом до 8 нед) послужил основанием для его включения в патогенетическую терапию больных COVID-19.

Цель нашего исследования – изучение динамики показателей кишечной проницаемости и состояния микробиома кишечника при лечении больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) легкой и средней степени тяжести. Задачами исследования явились выявление критериев нарушения кишечной проницаемости и их динамики, определение значения качественного и количественного состава микробиоты в патогенезе заболевания, изучение эффектов ребамипида в процессе лечения COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Научное исследование выполнено на базе ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова ФМБА России» (СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова), перепрофилированного в инфекционный стационар, в период с июля 2020 по март 2021 г. с включением в протокол 80 (100%) больных COVID-19, средний возраст которых составил 45 лет (39,0; 56,0), из них легкая степень заболевания была у 19 (23,8%) пациентов, средняя – у 61 (76,2%). Диагноз у всех пациентов верифицирован выявлением РНК SARS-CoV-2 с применением метода амплифи-

кации нуклеиновых кислот. Пациенты были госпитализированы в среднем на 7-й день болезни (5,0; 9,0). Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=41; из них с легкой степенью тяжести заболевания – 8, со средней – 33) – пациентам в дополнение к стандартной терапии назначали препарат ребамипид в дозе 100 мг 3 раза в сутки с первых суток поступления в стационар, длительность приема – 8 нед; 2-я группа (n=39) – пациенты получали только стандартную терапию. Контрольную группу составили 17 практически здоровых индивидуумов, средний возраст которых был 41 год (22,0; 59,5), проходивших амбулаторное обследование в СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова. Группы пациентов не отличались по соответствующим демографическим и клиническим характеристикам. У всех пациентов получены информированные согласия на участие в исследовании. В исследование не включали пациентов с хроническими вирусными гепатитами (В и С), анемией любой этиологии, а также тех больных, лечение которых потребовало их перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Всем пациентам с COVID-19 при поступлении в стационар выполнен стандартный объем обследования и лечения, определена степень тяжести заболевания в соответствии с актуальными итерациями Временных методических рекомендаций Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции [2], группы статистически значимо по вариантам лечения не отличались. При выписке из стационара, основанием для которой являлись отрицательные результаты полимеразной цепной реакции и нормализация клинических и клинико-лабораторных показателей, выполняли контрольные исследования, на этапе амбулаторного наблюдения использована очная и on-line формы мониторинга, а на 8-й неделе исследования – выполнено очное комплексное клинико-лабораторное и лучевое обследование.

Для оценки жалоб со стороны ЖКТ в динамике лечения и наблюдения разработана анкета-опросник, включающая детальную оценку абдоминального болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале, оценку наличия симптомов диспепсии, наличие и длительность сопутствующей гастроэнтерологической патологии. Всем пациентам выполнено анкетирование по основной анкете и опроснику качества жизни SF-36. Стандартную компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (протокол THORAX) дополняли постпроцессорной обработкой изображений и оценкой качественных и количественных критериев состояния паренхиматозных и полых органов ЖКТ по разработанной нами методике.

Для оценки состояния кишечного барьера, качественной и количественной оценки состояния микробиоты, а также оценки показателей системного воспаления, развивающегося при COVID-19, объем обследования дополнен анализом комплекса биомар-

керов (лаборатория ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никиторова МЧС России): выполнено определение концентрации зонулина в кале методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реагентов Zonulin ELISA (for the in vitro determination of zonulin family peptides in stool) производства фирмы Immunodiagnostik AG (Германия); определение концентрации зонулина в сыворотке крови методом твердофазного ИФА с использованием набора реагентов Zonulin ELISA (for the in vitro determination of zonulin family peptides in serum) производства фирмы Immunodiagnostik AG (Германия); определение концентрации кальпротектина в кале методом твердофазного ИФА с использованием набора реагентов RIDASCREEN Calprotectin in vitro производства фирмы R-Biopharm AG (Германия). Все цитокины определялись методом твердофазного ИФА на наборах фирмы Вектор-БЕСТ – проводилось определение фактора некроза опухоли- α (ФНО α) и интерлейкинов (ИЛ) -1 β , -6, -8, -10. Определение уровня инсулина выполнено иммунохемилюминесцентным методом на автоматических анализаторах закрытого типа ИММУ-ЛАЙТ XPi (Siemens, Германия) и ACCESS-2 (Bacman Coulter, США). Для оценки инсулинорезистентности (ИР) использован индекс НОМА-ИР (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), рассчитанный по формуле:

$$\text{НОМА-ИР} = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \cdot \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5.$$

Определение состава пристеночной микробиоты кишечника осуществляли на газовом хроматографе Agilent-7890 с масс-селективным и пламенно-ионизационным детекторами (Agilent Technologies, США). Первично биоматериал был собран на 8-й (5,0; 11,5) день заболевания COVID-19, повторно – на 55-й (51,2; 57,5) день от момента поступления в стационар в процессе динамического наблюдения.

Весь спектр полученных данных трансформирован в информационную базу, представленную 720 параметрами оценки состояния каждого пациента, адаптированную для последующей математико-статистической обработки.

Статистический анализ проводился в программе IBM SPSS 20.0. Описательная статистика для выборок, согласованных с нормальным распределением, представлена средним арифметическим и стандартным отклонением. Описательная статистика негауссовских распределений включает медиану, а также верхние границы 1-го и 3-го квартилей. Различия между двумя числовыми выборками определялись при помощи t-критерия Стьюдента в случае нормального распределения и критерия Манна–Уитни – в случае негауссовского распределения. Для сравнения связанных выборок использовали парный критерий t-Стьюдента, если выборки нормально распределены, и критерий Уилкок-

сона – в случае негауссовских выборок. Нормальность выборок проверялась при помощи критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса [17].

Описательная статистика для нечисловых данных представлена количеством объектов с соответствующими значениями, а также долей (процентами) представительства каждого значения в выборке. Для поиска различий в случае счетных данных применялся точный критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона.

Во всех случаях проверки гипотез критический уровень значимости принимали равным или менее 0,05 [18, 19].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение анкет пациентов, данных объективного обследования и результатов дополнительных исследований у пациентов показало, что препарат ребамипид хорошо переносился всеми пациентами, не вызывал побочных эффектов и осложнений. Большинство пациентов (92,7%) отметили, что основным действием применения препарат был положительный эффект в отношении уменьшения как частоты, так и интенсивности гастроэнтерологических проявлений и последствий COVID-19.

Снижение аппетита на госпитальном этапе отметили 24 (66,7%) пациента в 1-й группе и 17 (47,2%) – во 2-й, при этом группы статистически значимо не различались ($p=0,096$; $V=0,196$; отношение шансов [ОШ] = 2,235; 95% доверительный интервал [ДИ] – 0,862–5,798). На амбулаторном этапе (8-я неделя приема препарата) в 1-й группе (дополнительный прием препарата ребамипид) число пациентов со снижением аппетита статистически значимо снизилось до 1 (2,8%) ($p<0,001$). Во 2-й группе (стандартная терапия) на амбулаторном этапе частота снижения аппетита также статистически значимо снизилась; только 6 (16,7%) пациентов жаловались на данный симптом после перенесенного COVID-19 ($p=0,001$). Исследуемые группы между собой на амбулаторном этапе статистически значимо различались ($p=0,047$; $V=0,234$; ОШ=0,143; 95% ДИ – 0,016–1,254).

По наличию болей в животе на этапе поступления в стационар исследуемые группы статистически значимо не различались ($p=0,110$; $V=0,178$; ОШ=2,068; 95% ДИ – 0,843–5,071). В 1-й группе данный симптом выявлен у 22 (53,7%) пациентов, во 2-й группе – у 14 (35,9%). Наличие болей в животе на этапе амбулаторного наблюдения в 1-й группе статистически значимо снизилось и верифицировано у 6 (14,6%) пациентов ($p<0,001$), а в группе сравнения статистически значимых изменений не выявлено – 14 (35,9%) ($p=1,000$). Установлено, что на амбулаторном этапе исследования группы статистически значимо различались по данному признаку ($p=0,028$; $V=0,245$; ОШ=0,306; 95% ДИ – 0,103–0,906).

По наличию проявлений диспепсии на госпитальном этапе группы статистически значимо не различа-

лись ($p=0,838$; $V=0,023$; ОШ=0,883; 95% ДИ – 0,268–2,906). В 1-й группе диспепсия отмечалась у 34 (82,9%) пациентов, во 2-й группе – у 33 (84,6%). При этом число пациентов с наличием данного симптома на амбулаторном этапе в 1-й группе статистически значимо снизилось до 12 (29,3%) ($p<0,001$), во 2-й группе – до 24 (61,5%) ($p=0,012$). Важно отметить, что обе группы по наличию диспепсии у пациентов на амбулаторном этапе статистически значимо различались ($p=0,004$; $V=0,324$; ОШ=0,259; 95% ДИ – 0,102–0,657). Среднее количество симптомов диспепсии у пациентов на госпитальном этапе составило 3,5 (2,0; 6,0) в обеих группах. На амбулаторном этапе в 1-й группе показатель составил 0,0 (0,0; 1,0), а во 2-й – 2,0 (0,0; 3,0) ($p=0,009$).

Горечь во рту на стационарном этапе у пациентов обеих групп по частоте встречаемости не имела статистически значимых различий ($p=0,941$; $V=0,009$; ОШ=1,040; 95% ДИ – 0,370–2,926). В 1-й группе горечь во рту отмечали 10 (28,6%) пациентов, во 2-й группе – 10 (27,8%). Однако уже на амбулаторном этапе в группах выявлены статистически значимые различия ($p=0,046$; $V=0,237$; ОШ=0,212; 95% ДИ – 0,042–1,082). При этом на амбулаторном этапе число случаев наличия горечи во рту в 1-й группе статистически значимо снизилось до 2 (5,7%) ($p=0,021$), а во 2-й группе – статистически значимо не изменилось и составило 8 (22,2%) ($p=0,625$).

По наличию метеоризма на стационарном этапе группы не имели статистически значимых различий ($p=0,724$; $V=0,040$; ОШ=0,848; 95% ДИ – 0,329–2,188). В 1-й группе метеоризм отмечен у 20 (57,1%) пациентов, во 2-й – у 22 (61,1%). На амбулаторном этапе наличие данного симптома имело статистически значимое различие в группах ($p=0,032$; $V=0,255$; ОШ=0,331; 95% ДИ – 0,119–0,923). Так, на амбулаторном этапе исследовании наличие метеоризма в 1-й группе статистически значимо снизилось и было отмечено у 8 (22,9%) пациентов ($p=0,004$), во 2-й группе – статистически значимо не изменилось и верифицировано у 17 (47,2%) пациентов ($p=0,180$).

С одной стороны, полученные нами данные подтверждают мнение ряда авторов о достаточно высокой частоте встречаемости гастроэнтерологических проявлений COVID-19 и необходимости поиска путей их коррекции [5, 20]. С другой стороны, нами получены данные, подтверждающие теоретические предпосылки целесообразности применения препаратов с цитопротективным действием у пациентов с клиническими проявлениями COVID-19 и его последствий [14, 15].

Это подтвердили также результаты комплексного исследования показателей кишечной проницаемости и иммунного воспаления, микробиоты, КТ органов ЖКТ. На фоне приема ребамипида выявлены особенности динамики ряда показателей, отражающих степень кишечной проницаемости, содержания инсулина и ИЛ (табл. 1).

Как видно в табл. 1, на фоне приема ребамипида (1-я группа) статистически значимо снизилось содержание инсулина и индекса ИР, ИЛ6 и зонулина в кале. Схожая картина выявлена и во 2-й группе (пациенты, не получавшие дополнительную цитопротективную терапию), однако снижение содержания инсулина и индекса ИР была в данной группе несколько ниже. Кроме того, во 2-й группе не выявлено снижения содержания фекального кальпротектина (при поступлении – 112,6 [98,3] мг/г, на 8-й неделе наблюдения – 117,0 [118,3] мг/г; $p=0,89$), который в 2 раза превышал нормальное значение. На амбулаторном этапе наблюдения в данной группе также не снизилось содержание зонулина в крови (при поступлении – 66,7 [15,9] нг/мл, на амбулаторном этапе – 73,0 [20,3] нг/мл).

Безусловно, особый интерес вызывает зависимость представленных показателей от степени тяжести процесса. При легкой степени, когда не выявляются изменения в легких по данным КТ, изменения изученных показателей статистически значимо в обеих группах не различались, в том числе, в динамике лечения. Не выявлено статистически значимых отличий в динамике изменений в обеих группах у пациентов со средней степенью тяжести, что свидетельствует о высокой эффективности проводимой комплексной терапии. Тем не менее, изучение абсолютных значений исследуемых показателей показало отличия в группах. В частности, содержание инсулина в группе пациентов, получавших ребамипид, при поступлении было выше нормы и составило 31,4 (26,9) мМЕ/л, на амбулаторном этапе – 10,26 (8,45) мМЕ/л ($p=0,000$). Более существенной была динамика индекса ИР на фоне приема ребамипида – 7,95 (6,75) и 2,43 (2,01) ед. соответственно (разница 5,51 [7,08] ед.; $p=0,000$). Также на фоне приема ребамипида у больных средней степени тяжести статисти-

чески значимой была динамика содержания ИЛ6: 3,00 (1,00; 8,50) и 1,00 (1,00; 5,00) пг/мл соответственно (разница 2,00 [0,00; 4,00] пг/мл; $p=0,000$). При средней степени тяжести COVID-19 прием ребамипида приводил к снижению концентрации фекального кальпротектина (106 [108] мг/г) – в $\geq 1,5$ раза, концентрации зонулина в кале 79,0 (59,3; 124,5) нг/мл – ~ 2 раза, а также незначительному снижению зонулина в крови ($p=0,26$). В группе пациентов со средней степенью тяжести, не принимавших ребамипид, динамика указанных показателей была не столь значима, более того, концентрация фекального кальпротектина на амбулаторном этапе выросла (до 138 [125] мг/г), содержание зонулина в крови также возросло (73,5 [20,8] нг/мл; разница 5,60 [22,71] нг/мл; $p=0,27$).

Полученные нами данные согласуются с исследованием G.H. Kim и соавт. (2021), которое показало, что эффекты ребамипида особенно выражены при наличии значимых изменений в состоянии слизистой оболочки ЖКТ и ее проницаемости [21]. Вполне очевидно, что назначение ребамипида более показано и эффективно в комплексной терапии пациентам с COVID-19 средней степени тяжести.

Фокусируясь на гастроэнтерологических проявлениях COVID-19, показателях кишечной проницаемости и иммунного ответа, следует оценить состояние микробиома кишечника у больных на фоне приема ребамипида (табл. 2).

Как следует из табл. 2, статистически значимые изменения выявлены в 1-й группе пациентов по следующим показателям: соотношение полезной и патогенной микрофлоры, анаэробов и аэробов, содержания анаэробов. Особо следует отметить, что статистически значимо снизилось содержание эндотоксина у пациентов на фоне приема ребамипида ($p=0,000$). С одной

Таблица 1

Динамики показателей кишечной проницаемости, содержания инсулина и ИЛ в группе пациентов, получавших ребамипид (n=41)

Table 1

Time course of changes in intestinal permeability and in the levels of insulin and interleukin in the group of rebamipide-treated patients (n=41)

Показатель	Период исследования		Разность	p (до/после)
	поступление в стационар	8-я нед наблюдения		
Индекс ИР, ед.	5,60 (2,40 9,77)	1,65 (1,06 3,00)	3,540 (0,390; 7,615)	0,000
Инсулин, мМЕ/л	21,5 (11,1; 38,8)	7,30 (4,50; 12,70)	19,1 (26,5)	0,000
ФНО α , пг/мл	1,00 (1,00; 2,50)	1,00 (1,00; 2,00)	0,000 (-0,500; 1,000)	0,96
ИЛ1 β , пг/мл	1,00 (1,00; 1,00)	1,00 (1,00; 1,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,79
ИЛ6, пг/мл	2,00 (1,00; 4,50)	1,00 (1,00; 4,50)	1,00 (0,00; 3,00)	0,05
ИЛ8, пг/мл	2,00 (2,00; 4,50)	2,00 (2,00; 9,50)	0,00 (-5,50; 0,00)	0,08
ИЛ10, пг/мл	1,00 (1,00; 3,50)	1,00 (1,00; 1,50)	0,00 (0,00; 2,00)	0,24
Фекальный кальпротектин, мг/г	78,9 (41,4; 191,0)	65,5 (30,1; 133,0)	22,3 (139,1)	0,24
Зонулин в кале, нг/мл	134,0 (63,7; 216,0)	74,4 (49,0; 108,8)	67,1 (166,9)	0,005
Зонулин в крови, нг/мл	73,6 (18,8)	69,3 (19,5)	4,26 (26,36)	0,31

стороны, полученные данные согласуются с мнением авторов о том, что препарат ребамипид может воздействовать на состояние микробиома опосредованно при достаточно длительном приеме [21]. С другой стороны, у пациентов на фоне лечения COVID-19 и последующего наблюдения без применения ребамипида (2-я группа) содержание полезной микрофлоры статистически значимо снизилось ($p=0,002$) и составило на амбулаторном этапе $18\,513,0$ (17720 ; 21898) клеток $\cdot 10^5/\text{г}$, существенно ($p=0,06$) снизилось содержание лактобактерий, при этом содержание эндотоксина снизилось в меньшей степени (до $1,34$ [$1,04$] нмоль/мл; разница – $0,893$ [$1,357$] нмоль/мл; $p=0,002$).

Сравнительный анализ показателей микробиома только у пациентов со средней степенью тяжести заболевания показал, что без приема ребамипида содержание полезной микрофлоры было снижено в $1,5$ раза ($14\,872$ [9516] клеток $\cdot 10^5/\text{г}$; $p=0,004$), причем эта динамика статистически значимо отличалась от изменений в группе пациентов на фоне приема ребамипида ($p=0,038$). Также более статистически значимой ($p=0,047$) в группе пациентов на фоне приема ребамипида была динамика снижения содержания эндо-

токсина (при поступлении – $2,82$ [$1,63$] нмоль/мл, на амбулаторном этапе – $1,229$ [$0,837$] нмоль/мл; разница – $1,60$ [$1,63$] нмоль/мл; $p=0,000$).

Существенным дополнением к получению объективной картины изменений в органах ЖКТ явились результаты мультипараметрического изучения данных КТ. Основные результаты представлены в табл. 3.

Согласно данным табл. 3, установлены статистически значимые изменения проявлений метеоризма, расширения толстой кишки, диаметра пищевода и соотношения плотности печени к селезенке ($p=0,000$), а также диаметра ободочной кишки ($p=0,004$). Ни один из представленных в табл. 3 показателей в группе пациентов, не принимавших ребамипид, статистически значимо не изменялся. С одной стороны, полученные нами данные открывают новые перспективы для эффективного применения КТ как метода оценки/мониторинга на фоне лечения не только состояния легочной ткани у больных COVID-19, но и органов ЖКТ, а также реабилитационного потенциала. С другой стороны, подтверждают уже существующее мнение о том, что изучение данных КТ верхних отделов брюшной полости, в том числе, выполненной

Динамика показателей микробиома кишечника у пациентов на фоне приема ребамипида (n=41)

Таблица 2

Time course of changes in gut microbiome indicators in rebamipide-treated patients (n=41)

Table 2

Показатель	Период исследования		Разность	p (до/после)
	поступление в стационар	8-я неделя наблюдения		
Полезная микрофлора, клетки $\cdot 10^5/\text{г}$	22 190 (4364)	20 902 (4791)	1288 (4849)	0,10
Условно патогенная микрофлора, клетки $\cdot 10^5/\text{г}$	22 831 (6176)	23 767 (5620)	-935 (8784)	0,50
Полезная/условно патогенная микрофлора	1,042 (0,337)	0,909 (0,247)	0,00 (0,00; 0,00)	0,032
Анаэробы, клетки $\cdot 10^5/\text{г}$	1640 (1082; 2108)	2637 (1306; 5284)	-1424 (2884)	0,004
Аэробы, клетки $\cdot 10^5/\text{г}$	40 344 (6092)	37 932 (7329)	2476 (-2395; 8920)	0,09
Анаэробы/аэробы	0,0370 (0,0267; 0,0537)	0,0690 (0,0358; 0,1343)	-0,0440 (0,0890)	0,002
Грибы, клетки $\cdot 10^5/\text{г}$	2042 (2012)	1411 (1343)	630 (2533)	0,12
<i>Eubacterium/Clostridiaceae coccoides</i> , клетки $\cdot 10^5/\text{г}$	7421 (3916)	7271 (3385)	150 (4665)	0,84
<i>Propionibacterium/Clostridiaceae Subterminale</i> , клетки $\cdot 10^5/\text{г}$	2977 (1343)	2710 (1631)	267 (2066)	0,41
Бифидобактерии, клетки $\cdot 10^5/\text{г}$	3975 (1911)	4110 (1888)	-134 (2241)	0,70
Грибы, клетки $\cdot 10^5/\text{г}$	2042 (2012)	1471 (1342)	570 (2516)	0,15
Лактобактерии, клетки $\cdot 10^5/\text{г}$	7816 (4073)	6673 (2961)	1144 (4832)	0,14
Отношение анаэробной флоры к аэробной	1,955 (0,646)	1,861 (0,677)	0,0941 (0,9581)	0,53
Отношение полезной флоры к условно-патогенной	1,049 (0,296)	1,004 (0,321)	0,0444 (0,4237)	0,51
Полезная флора, клетки $\cdot 10^5/\text{г}$	22 190 (4364)	20 766 (4880)	1423 (5022)	0,08
Сумма, клетки $\cdot 10^5/\text{г}$	45 633 (6882)	44 332 (7446)	1301 (9618)	0,39
Толстый кишечник (анаэробы), клетки $\cdot 10^5/\text{г}$	28 066 (6131)	26 326 (7070)	1740 (9376)	0,24
Тонкий кишечник (аэробы), клетки $\cdot 10^5/\text{г}$	15 039 (2855)	15 316 (4078)	-277 (5005)	0,72
Условно-патогенная флора, клетки $\cdot 10^5/\text{г}$	22 091 (4581)	21 659 (5198)	432 (7310)	0,71
Эндотоксин, нмоль/мл	2,84 (1,68)	1,159 (0,840)	1,68 (1,68)	0,000

Таблица 3

Некоторые параметры состояния полых органов и индекса соотношений плотности печени к селезенке у больных на фоне приема ребамипида (n=41)

Table 3

Some parameters of the hollow organs and the density ratio of liver to spleen in rebamipide-treated patients (n=41)

Показатель	Период исследования		Разность	p (до/после)
	поступление в стационар	8-я неделя наблюдения		
Проявления метеоризма, баллы	3,00 (2,00; 4,00)	2,00 (1,00; 2,00)	1,50 (0,00; 2,00)	0,000
Диаметр ободочной кишки, см	3,144 (0,831)	2,677 (0,696)	0,467 (0,952)	0,004
Расширение толстой кишки, протяженность, см	15,45 (9,13)	10,11 (5,74)	5,34 (8,07)	0,000
Диаметр пищевода, см	0,859 (0,665)	0,441 (0,380)	0,300 (0,100; 0,700)	0,000
Соотношение плотности печени к селезенке	1,082 (0,235)	1,217 (0,194)	1,217 (0,194)	0,000

как продолжение протокола исследования грудной клетки, позволяет выявить неоднородность и пониженную плотность печени, изменения по ходу желчных протоков и желчного пузыря, коррелирует с тяжестью состояния больных и позволяет на более ранних сроках заболевания вносить коррективы в лечебную стратегию [22].

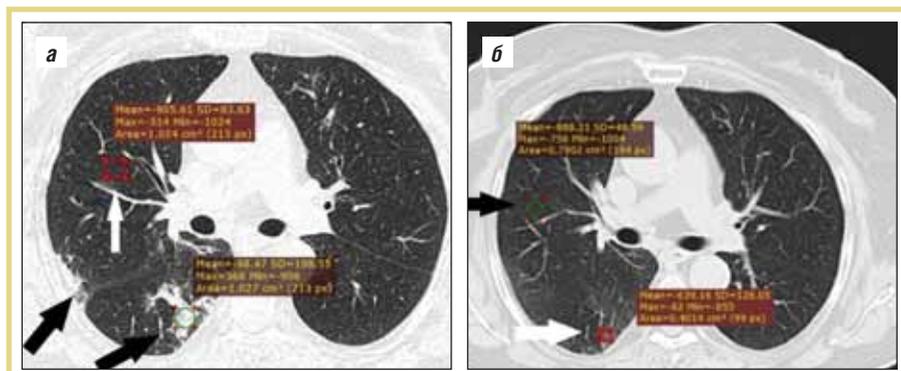
Особое внимание следует обратить на полученные нами новые данные, показывающие, что ни у одного из пациентов, принимавших ребамипид, не выявлено остаточных фиброзных изменений в легких на 8-й неделе наблюдения, в отличие от группы пациентов, не получавших препарат (см. рисунок). Так, объем пора-

жения легочной ткани в 1-й группе при поступлении составил 28,0 (18,0; 42,0)%, при обследовании на 8-й неделе – 0% (разность – 31,4 [16,6]%; p=0,000), во 2-й группе – 30,9 (20,0)%, при обследовании на 8-й неделе мониторинга – 6,46 (4,6)% (разность – 24,4 [18,4]%; p=0,000).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гастроэнтерологические проявления отражают сложность и многогранность патогенеза COVID-19. Как показали результаты выполненного исследования, механизмы их развития во многом опосредованы нарушением кишечной проницаемости и микробиома чело-

века, изменениями иммунного статуса и гормонального фона. Очевидным является факт активного участия и нарушения функционального состояния оси «кишечник-легкие» у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Изучение роли и поиск новых критериев раннего выявления поражения микробиоты, а также кишечной проницаемости подразумевает ее исследование уже на этапе госпитализации в стационар, а также представляет собой вектор формирования реабилитационных мероприятий. Таким образом, целесообразно внедрять в широкую клиническую практику предложенные в настоящем исследовании подходы к оценке клинических и клинико-лабораторных проявлений COVID-19, показателей микробиоты и кишечной проницаемости. Важным является активное внедрение в клиническую практику результатов постпроцессорной обработки данных КТ при стандартном исследовании органов грудной клетки у больных COVID-19,



Больная Ф., 60 лет. Диагноз: COVID-19, средняя степень тяжести; двухсторонняя полисегментарная пневмония; КТ-2. КТ органов грудной клетки, стандартный протокол THORAX, аксиальные срезы: а – при поступлении отмечены характерные КТ-симптомы поражения легких (черные стрелки), плотность легких повышена до -98,47 ед. Хаунсфилда, в участке нормальной ткани плотность -905,61 ед. Хаунсфилда; б – на 8-й неделе наблюдения в нижне-базальных отделах правого легкого определяются участки остаточных фиброзных изменений, из них плотность наиболее значимого повышена до -639,16 ед. Хаунсфилда (белая стрелка), плотность нормальной легочной ткани составила -888,21 ед. Хаунсфилда (черная стрелка)
 Female Patient F. aged 60 years. Diagnosis: moderate COVID-19; bilateral polysegmental pneumonia; CT-2. Chest CT; standard THORAX protocol, axial sections: a – characteristic CT symptoms of lung damage (black arrows) are noted on admission; the lung density is increased to -98.47 Hounsfield units; the density in the area of normal tissue is -905.61 Hounsfield units; b – at 8 follow-up weeks, the lower basal parts of the right lung show areas of residual fibrotic changes, of them the density of the most significant area is increased to -639.16 Hounsfield units (white arrow); the density of normal lung tissue is -888.21 Hounsfield units (black arrow)

с фокусом на оценку состояния органов верхнего отдела брюшной полости.

Особо следует отметить, что настоящее исследование показало важное значение коррекции состояния органов ЖКТ на фоне лечения COVID-19, а также в процессе реабилитации пациентов на амбулаторном этапе. Подтверждена безопасность и хорошая переносимость препарата ребамипид в стандартной дозировке в течение 8 нед у пациентов на стационарном и амбулаторном этапах лечения, его высокая эффективность в отношении показателей кишечной проницаемости, снижения эндотоксина, модуляции микробиома. Применение КТ с анализом состояния органов ЖКТ по предложенной нами методике подтвердило эффективность ребамипида в отношении редукции гастроэнтерологических проявлений COVID-19. Очевидно, что ребамипид имеет высокий потенциал для включения в программу разработки новых патогенетических методов лечения COVID-19, профилактики осложнений и создания основ профилактики постковидного синдрома.

Все пациенты, включенные в исследование, заполняли информированное согласие. Исследование «Пилотное рандомизированное одноцентровое сравнительное исследование по оценке влияния ребамипида на переносимость комбинированной противовирусной и антибактериальной терапии, а также гастроэнтерологические проявления у больных новой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19) легкого и среднетяжелого течения» одобрено решением локального этического комитета ФГБУ «Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России», протокол заседания №4 от 29 июня 2020.

Вклад авторов в подготовку статьи:

А.К. Ратникова — формирование плана и концепции исследования, сбор и первичное обобщение данных, анализ материала, статистическая обработка данных и подготовка обсуждения и заключения, подготовка рукописи к публикации;

В.Б. Гриневич — концепция и план исследования, в анализ материала, оформление результатов и заключения, подготовка рукописи к публикации;

В.А. Ратников — формирование плана и концепции исследования, анализ и обобщение данных, подготовка обсуждения результатов и заключения, подготовка рукописи к публикации;

К.В. Козлов — концепция и план исследования, обсуждение полученных результатов, подготовка рукописи к публикации;

В.П. Горелов — обсуждение полученных результатов, анализ материала и подготовка выводов и заключения;

Ю.А. Кравчук — первичное обобщение данных, подготовка рукописи к публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Литература/Reference

1. Karim S.S.A., Karim Q.A. Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021; 398 (10317): 2126–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02758-6
2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021). М., 2021; 233 с. [Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Version 14 (27.12.2021). М., 2021; 233 p. (in Russ.)].
3. Гудима Г.О., Хаитов Р.М., Кудлай Д.А. и др. Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции. *Иммунология*. 2021; 42 (3): 198–210 [Gudima G.O., Khaitov R.M., Kudlay D.A. et al. Molecular immunological aspects of diagnostics, prevention and treatment of coronavirus infection. *Immunologiya*. 2021; 42 (3): 198–210 (in Russ.)]. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210
4. Ganesh B., Rajakumar T., Malathi M. et al. Epidemiology and pathobiology of SARS-CoV-2 (COVID-19) in comparison with SARS, MERS: An updated overview of current knowledge and future perspectives. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2021; 10: 100694. DOI: 10.1016/j.cegh.2020.100694
5. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
6. Ahlawat S., Asha, Sharma K.K. Immunological co-ordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection. *Virus Res*. 2020; 286: 198103. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198103
7. Caviglia G.P., Dughera F., Ribaldone D.G. et al. Serum zonulin in patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Minerva Med*. 2019; 110 (2): 95–100. DOI: 10.23736/S0026-4806.18.05787-7
8. Llorens S., Nava E., Muñoz-López M. et al. Neurological symptoms of COVID-19: the zonulin hypothesis. *Front Immunol*. 2021; 12: 665300. DOI: 10.3389/fimmu.2021.665300
9. Di Micco S., Musella S., Sala M. et al. Peptide derivatives of the zonulin inhibitor larazotide (AT1001) as potential anti SARS-CoV-2: molecular modelling, synthesis and bioactivity evaluation. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 9427. DOI: 10.3390/ijms22179427
10. Oliva A., Cammisotto V., Cangemi R. et al. Low-grade endotoxemia and thrombosis in COVID-19. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021; 12 (6): e00348. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000348
11. Giron L.B., Dweep H., Yin X. et al. Severe COVID-19 is fueled by disrupted gut barrier integrity. *medRxiv*. 2020; 11 (9): 13.20231209. DOI: doi.org/10.1101/2020.11.13.20231209
12. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y. et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. 2020; 159 (3): 944–55.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048
13. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021; 70 (4): 698–706. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020
14. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 4 (3): 261–70. DOI: 10.1586/egh.10.25
15. Jaafar M.H., Safi S.Z., Tan M.P. et al. Efficacy of rebamipide in organic and functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2018; 63 (5): 1250–60. DOI: 10.1007/s10620-017-4871-9
16. Мороз Е.В., Каратеев А.Е. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна. *Современная ревматология*. 2016; 10 (4): 97–105 [Moroz E.V., Karateev A.E. Rebamipide: effective drug prevention of NSAID enteropathy is possible. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016; 10 (4): 97–105 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-4-97-105
17. Наглядная медицинская статистика: учебное пособие. А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. 3-е изд., перераб и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; 216 с. [Visual medical statistics: textbook. A.V. Petri, K. Sabin; transl. from English. Ed. V.P. Leonova. 3rd ed., revised and supplementary. М.: GEOTAR-Media, 2019; 216 p. (in Russ.)].
18. Ключин Д.А., Петунин Ю.И. Доказательная медицина. Применение статистических методов. М.: ООО «И.Д. Вильямс», 2017; 316 с. [Klyushin D.A., Petunin Yu.I. Evidence-based medicine. Application of statistical methods. М.: LLC «I.D. Williams», 2017; 316 p. (in Russ.)].

19. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Статистические методы в медицине. М.: Практическая медицина, 2021; 136 с. [Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Statisticheskie metody v meditsine. M.: Prakticheskaya meditsina, 2021; 136 s. (in Russ.)].

20. Eastin C., Eastin T. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *J Emerg Med.* 2020; 58 (4): 711–2. DOI: 10.1016/j.jemermed.2020.04.004

21. Kim G.H., Lee H.L., Joo M.K. et al. Efficacy and safety of rebamipide versus its new formulation, AD-203, in patients with erosive gastritis: A randomized, double-blind, active control, noninferiority, multicenter, phase 3 study. *Gut Liver.* 2021; 15 (6): 841–50. DOI: 10.5009/gnl20338

22. Lei P., Zhang L., Han P. et al. Liver injury in patients with COVID-19: clinical profiles, CT findings, the correlation of the severity with liver injury. *Hepatal Int.* 2020; 14 (5): 733–42. DOI: 10.1007/s12072-020-10087-1

SIGNIFICANCE OF INDICATORS OF INTESTINAL PERMEABILITY, THE STATE OF THE MICROBIOTA IN THE DEVELOPMENT OF GASTROENTEROLOGICAL MANIFESTATIONS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH A NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

A. Ratnikova^{1,4}; Professor V. Grinevich², MD; Professor V. Ratnikov^{1,3}, MD; Professor K. Kozlov², MD; V. Gorelov¹, Candidate of Medical Sciences; Professor Yu. Kravchuk², MD

¹L.G. Sokolov North-West District Scientific and Clinical Center Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg

²S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

³Saint Petersburg State University, Saint Petersburg

⁴«Pervaya Liniya», Health Care Resort, Saint Petersburg

The effectiveness of combating the pandemic of a new coronavirus infection (COVID-19) is based on a detailed analysis of the pathogenetic features of the course of SARS-CoV-2 infection, including an assessment of the state of the microbiota and intestinal permeability during the treatment of COVID-19 patients.

Purpose: To study the dynamics of intestinal permeability, qualitative and quantitative composition of microbiota in the treatment of COVID-19 patients.

Material and methods: The study was performed in 80 patients with COVID-19, whose average age was 45 years, 19 of them had mild and 61 had moderate severity of the disease. The scope of the examination included traditional clinical, clinical and laboratory, biochemical, instrumental and radiation studies, as well as original methods for studying intestinal permeability and microbiota. Rebamipid was used as an element of complex pathogenetic therapy in the treatment of 41 patients (51.3%).

Results and conclusions: The clinical, laboratory and radiation semiotics of COVID-19 were studied, the interdependence of manifestations of systemic inflammation, changes in the intestinal microbiome in patients with mild and moderate severity was revealed. The characteristic dynamics of the concentration levels of proinflammatory cytokines, insulin, fecal calprotectin and zonulin, reflecting the peculiarities of changes in intestinal permeability during COVID-19 treatment, has been established. The necessity of correction of intestinal permeability in the treatment of COVID-19 patients has been proved, the effectiveness of rebamipid when used at the inpatient stage of treatment and with further use in the process of outpatient rehabilitation has been confirmed.

Key words: infectious diseases, new coronavirus infection, COVID-19, gastrointestinal tract (gastrointestinal tract), SARS-CoV-2, rebamipid, intestinal permeability, zonulin, fecal calprotectin, microbiota, endotoxin.

For citation: Ratnikova A., Grinevich V., Ratnikov V. et al. Significance of indicators of intestinal permeability, the state of the microbiota in the development of gastroenterological manifestations in the treatment of patients with a new coronavirus infection (COVID-19). *Vrach.* 2022; 33 (1): 80–88. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-01-14>

Об авторax/About the authors: Ratnikova A.K. ORCID: 0000-0003-3279-6448; Grinevich V.B. ORCID: 0000-0002-1095-8787; Ratnikov V.A. ORCID: 0000-0002-9645-8408; Kozlov K.V. ORCID: 0000-0002-4398-7525; Gorelov V.P. ORCID: 0000-0003-4829-7029; Kravchuk Yu.A. ORCID: 0000-0001-8347-0531

ПЕРВЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ: НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

5-6 АПРЕЛЯ 2022 САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ОТЕЛЬ «ПАРК ИНН ПУЛКОВСКАЯ», ПЛ. ПОБЕДЫ 1



РАЗДЕЛЫ ПРОГРАММЫ КОНГРЕССА:

- Научные основы медицинской реабилитации
- Санаторно-курортное лечение
- Инновационные технологии в реабилитации
- Кардиопульмонология
- Неврология
- Клинические рекомендации

- Медицинская реабилитация после перенесенного заболевания COVID-19
- Травматология
- Ранняя помощь детям и их семьям
- Сопровождаемое проживание инвалидов
- Рефлексотерапия и интегративная медицина

ПРИЕМ ЗАЯВОК НА ДОКЛАДЫ: ДО 14 ФЕВРАЛЯ 2022
ПРИЕМ ТЕЗИСОВ: ДО 21 ФЕВРАЛЯ 2022

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ТЕЛЕФОНУ (812) 677-31-16
ИЛИ НА САЙТЕ WWW.CONGRESS-PH.RU