

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202200146** (13) **A2**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.31

(51) Int. Cl. *G01N 33/49* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.11.15

(54) СПОСОБ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

(31) 2021139982

(72) Изобретатель:

(32) 2021.12.29

**Гаврилова Наталия Юрьевна,
Бреговская Анна Вадимовна, Сопрун
Лидия Александровна, Лукашенко
Мария Владиславовна, Чурилов
Леонид Павлович, Федоткина Тамара
Викторовна, Пчелин Иван Юрьевич
(RU)**

(33) RU

(71) Заявитель:

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ "САНКТ-
ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ" (СПбГУ) (RU)**

(74) Представитель:

Матвеев А.А., Матвеева Т.И. (RU)

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к эндокринологии, и может быть использовано для выявления у лиц с сахарным диабетом ранних признаков поражения периферической нервной системы. Способ применяется у лиц с установленным диагнозом сахарного диабета 1 типа и осуществляется путем использования трех валидированных опросников, оценки гипермобильности суставов по шкале Бейтона, проведение активной ортостатической пробы, проведение лазерной доплеровской флоуметрии. При оценке состояния пациента должны быть выявлены следующие показатели: COMPASS-31 - 30 и более баллов, DN4 - 4 и более балла, FM-Q - 4 и более балла; гипермобильность суставов по шкале Бейтона - 4 и более балла, активной ортостатической пробы - 4 и более балла, лазерной доплеровской флоуметрии - 4 и более балла. Возникновение нейропатии малых волокон в роговице глаза устанавливается по следующим критериям: количество основных нервных волокон 2 ± 0.96 и менее, ветвление нерва 9.52 ± 5.11 и более, коэффициент извитости нервных волокон 17.31 ± 4.76 и более, количество клеток Лангерганса 30 ± 2.56 по совокупности значений по шкалам COMPASS-31, DN4, FM-Q, гипермобильности суставов по шкале Бейтона по сумме всех баллов более 50 баллов в сочетании с приростом ЧСС после вертикализации на 30 и более ударов в 2 последовательных измерениях совместно с характеристиками малых нервных волокон: количество основных нервных волокон, ветвление нерва, коэффициента извитости нервных волокон и количества клеток Лангерганса более 30 в роговице, полученных при проведении конфокальной микроскопии роговицы, что определяет начальные степени проявления неврологических нарушений у пациентов, перенесших COVID-19.

A2

202200146

202200146

A2

МПК G01N 33/49 G01N 21/00

**Способ раннего выявления неврологических нарушений у пациентов,
перенесших COVID-19**

Изобретение относится к медицине, а именно к инфекционным болезням, и может быть использовано для ранней диагностики неврологических нарушений у лиц, перенёсших новую коронавирусную инфекцию (постковид), а также использоваться для прогнозирования течения заболевания и своевременной корректировки применяемой терапии.

Коронавирусы (Coronaviridae) – это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать как животных (их естественных хозяев), так и человека. Выделяют следующие роды семейства Coronaviridae, согласно серологического и филогенетического анализа: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* и *Deltacoronavirus* [1]. До начала 21 века в популяции людей циркулировали четыре сезонных коронавируса (HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1), которые круглогодично определялись в структуре ОРВИ. Чаще всего вызывали поражение верхних дыхательных путей лёгкой и средней степени тяжести: ларингиты, трахеиты и т.д [1].

В 2003 году впервые заговорили о семействе коронавирусов, как о потенциально новом опасном инфекционном агенте, способном вызывать и провоцировать возникновение эпидемий, пандемий. Таким представителем стал вирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS), являющийся высокопатогенным вирусом.

В декабре 2019 года ранее неизвестный коронавирус SARS-CoV-2 был обнаружен в городе Ухань в Китае [6, 7]. Именно данный вирус стал причиной увеличения случаев возникновения и распространения вирусных пневмоний [8], а также роста числа заболеваний новой коронавирусной инфекции у людей

повсеместно не только в Китае, но и во всем мире, что привело к возникновению пандемии [9, 10]. Кроме вирусной инфекции, смертность от SARS-CoV-2, в основном вызвана острым респираторным дистресс-синдромом (ТОРС) [11], который может быть связан с сопутствующими заболеваниями и сопровождаться полиорганной недостаточностью, ведущей к летальному исходу [12]. Новая коронавирусная инфекция - зооантропонозная респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2. Природным резервуаром вируса SARS-CoV-2, также, как и других коронавирусов, являются летучие мыши. Именно они вызывают инфекции человека после циркуляции у животных-хозяев: циветты, верблюда и ящера. [4, 5]. Генетический эволюционный анализ SARS-CoV-2 показал, что этот вирус генетически связан с коронавирусами летучих мышей [7, 13]. Дополнительным резервуаром могут служить млекопитающие, поедающие летучих мышей, с дальнейшим распространением среди людей. Филогенетические исследования выделенных штаммов показали, что геномные последовательности вирусов, найденных в летучих мышах, на 99% идентичны тем, что выделены у пациентов с COVID-19. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 сходна с последовательностью SARS-CoV по меньшей мере на 79% [14].

SARS-CoV-2 – оболочечный вирус с одноцепочечной РНК позитивной полярности, относящийся к семейству Coronaviridae, роду *Betacoronavirus*, подроду *Sarbecovirus*.

При проведении электронной микроскопии вируса определяется «корона», состоящая из большого количества пепломеров. Данные отростки являются выраженными структурами гликопротеинов на липопротеиновой оболочке (суперкапсиде) и окружают вирион. Входными воротами инфекции является эпителий верхних дыхательных путей. Вирус SARS-CoV-2 поступает в клетки через белок S-шип, связываясь с ACE2 для интернализации и при содействии протеазы TMPRSS2. Высокая контагиозность вируса связана с мутациями в домене связывания рецепторов и приобретением сайта расщепления фуранов в белке S-шип. Вирусное взаимодействие с ACE2 может снизить уровень противовоспалительной функции и усилить эффекты ангиотензина II у предрасположенных пациентов [7].

Вторжение вируса в клетки легких, кардиомиоциты и эндотелиальные клетки сосудистой системы приводит к воспалительным изменениям, включая отек, дегенерацию и некротические изменения. Эти изменения в основном связаны с провоспалительными цитокинами, включая интерлейкин (IL)-6, IL-10 и фактор

некроза опухоли α . Данный фактор стимулирует рост колоний гранулоцитов, повышенную запрограммированную экспрессию макрофагового воспалительного белка 1α , хемотаксиса моноцитов белка 1. Таким образом, патогенетически формируется способность к развитию вирусной пневмонии [7], повреждению кардиомиоцитов [7], нарушению со стороны микроциркуляторного русла [7] и возникновению нейропатии малых волокон [7]. Установлено, что вирус SARS-CoV-2 вызывает гипоксемию. Эти изменения приводят к накоплению свободных радикалов кислорода, изменениям внутриклеточного уровня pH среды, накоплению молочной кислоты, изменениям электролитов и дальнейшему повреждению клеток: миокарда, желудочно-кишечного тракта.

Дыхательная система является основной системой, поражаемой вирусом SARS-CoV-2. При этом будут возникать микроскопические двусторонние диффузные альвеолярные повреждения, клеточные фибромиксоидные инфильтраты и интерстициальные мононуклеарные воспалительные инфильтраты с преобладанием лимфоцитов [10]. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы при COVID-19 описываются как диффузные микроангиопатические тромбы, воспаление кардиомиоцитов, сердечные аритмии, сердечная недостаточность и развивающийся острый коронарный синдром [11, 12]. ACE2 экспрессируется в эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта, что предполагает проникновение вируса через рецепторы ACE2 и его репликацию, вызывающую воспалительные изменения в ЖКТ (диарея, тошнота, рвота и боль в животе). SARS-CoV-2 также вызывает повреждение печени, которое проявляется в повышенных уровнях сывороточной аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы [15]. У некоторых пациентов с инфекцией COVID-19 также отмечалось умеренное повышение уровня билирубина и γ -глутамилтрансферазы в сыворотке крови [16]. В большинстве случаев повреждение печени было преходящим и легким. В китайском исследовании сообщалось о высоком уровне аланинаминотрансферазы, превышающем 7500 Ед / л [17].

Лимфоцитопения, наблюдаемая во время инфекции, обусловлена $CD4^+$ и некоторыми $CD8^+$ Т-клетки. Эти изменения вызывают задержку элиминации вирусов, что способствует гиперстимуляции макрофагов и нейтрофилов в клетках [13, 18].

Существуют клинические доказательства того, что SARS-CoV-2 обладает потенциальными невропатологическими свойствами. Сообщалось о нескольких неврологических симптомах, включая головные боли, головокружение, судороги,

снижение уровня сознания, острую геморрагическую некротическую энцефалопатию, возбуждение и спутанность сознания [19].

При COVID-19 патологоанатомической особенностью альвеолярного поражения легких является дисхрония и пролонгация с нередким сочетанием двух ее фаз – экссудативной и пролиферативной. При этом происходит увеличение легких как в объеме, так и по массе, сам орган темно-красного (вишневого) цвета, по консистенции очень плотный, возникает понятие безвоздушности и /или маловоздушности легкого. Патологоанатомический материал лакового вида с поверхности, при надавливании с поверхностей разрезов стекает темно-красная жидкость, с трудом выдавливаемая из ткани [13]. Одними из важнейших противоэпидемических мероприятий являются введение новых нормативно-правовых документов и формирования законодательной базы разных уровней регулирования. Одним из самых первых нормативно-правовых актов на территории РФ, регламентирующим требования к снижению рисков развития и распространения новой коронавирусной инфекции стало Постановление Главного Государственного Санитарного врача Российской Федерации №2 от 24.01.2020. В данном документе впервые на территории РФ были установлены следующие требования:

- ✓ обеспечить готовность медицинских организаций к приему инфицированных больных;
- ✓ проведение работы по информированию населения;
- ✓ создание запаса противовирусных препаратов, дезинфекционных средств и СИЗ в медицинских организациях, организациях школьного, дошкольного образования, организациях питания;
- ✓ усиление санитарно-карантинный контроля в пунктах пропуска через госграницу;
- ✓ контроль за соблюдением дезинфекционного режима на транспортных узлах и в местах массового скопления людей;
- ✓ проведение углубленных молекулярно-генетических и вирусологических исследований биоматериала от больных с подозрением на новую инфекцию.

В Перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих (утв. постановлением Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. N 715) постановлением Правительства РФ от 31.01.2020 г. № 66 была внесена новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – пункт В 34.2.

Впоследствии это послужило основой для создания противоэпидемических мероприятий в отделениях лучевой диагностики.

В Указе Президента РФ от 6 июня 2019 г. N 254 “О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года” были описаны возможные эпидемиологические риски:

- риск осложнения эпидемиологической ситуации на фоне неблагоприятной ситуации в иностранных государствах по ряду новых и опасных инфекционных заболеваний

- риск возникновения новых инфекций, вызываемых неизвестными патогенами, занос редких или ранее не встречавшихся на территории Российской Федерации инфекционных и паразитарных заболеваний, возникновение и распространение природно-очаговых инфекций, спонтанная зараженность возбудителями инфекций, возврат исчезнувших инфекций, преодоление микроорганизмами межвидовых барьеров.

Таким образом, разработанные нормативно-правовые документы обеспечивают необходимый уровень законодательной базы и способствуют снижению рисков развития и распространения новой коронавирусной инфекции.

Кодирование статистической информации при наличии подозрения или установленного диагноза COVID-19 осуществляется в соответствии с нижеследующим порядком, определенным в МКБ 10 [20-22].

U07.1 – Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов)

U07.2 – Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус не идентифицирован (COVID-19 диагностируется клинически или эпидемиологически, но лабораторные исследования неубедительны или недоступны)

Z03.8 – Наблюдение при подозрении на коронавирусную инфекцию

Z22.8 – Носительство возбудителя коронавирусной инфекции

Z20.8 – Контакт с больным коронавирусной инфекцией

Z11.5 – Скрининговое обследование с целью выявления коронавирусной инфекции

B34.2 – Коронавирусная инфекция неуточненная (кроме COVID-19)

B33.8 – Коронавирусная инфекция уточненная (кроме COVID-19)

Z29.0 – Изоляция

U08.9 – В личном анамнезе COVID-19

U09.9 – Состояние после COVID-19

U11.9 – Необходимость иммунизации против COVID-19

U12.9 – Вакцина против COVID-19, вызвавшая неблагоприятную реакцию

Пандемия коронавирусной болезни 2019 года (далее COVID-19) была вызвана коронавирусом 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2). Хотя основные острые клинические проявления заболевания связаны с дыхательными путями, сообщалось о неврологических симптомах, включая потерю вкуса и запаха, головную боль, головокружение, онемение и невропатическую боль. По данным из Китая, среди 44415 подтвержденных COVID-19 пациентов, у 81% были легкие или умеренные заболевания, у 14% были тяжелые заболевания и у 5% были критические заболевания. В текущем исследовании у 83% пациентов было заболевание легкой и средней степени тяжести (без клинических признаков пневмонии и легкой пневмонии, не требующей кислородной поддержки). У 10% было тяжелое заболевание (потребность в кислородной терапии), а у 8% было критическое заболевание (требующее госпитализации в отделение интенсивной терапии из-за дыхательной недостаточности), что указывает на то, что наша исследуемая популяция сопоставима с другими крупными популяциями с точки зрения тяжести заболевания. Также было показано, что у пациентов с более тяжелым острым COVID-19 были признаки большего повреждения нервов роговицы, что позволяет предположить, что тяжесть повреждения нервов может быть связана с тяжестью заболевания при предъявлении. Мы признаем ряд ограничений, в том числе относительно небольшое число участников исследования и отсутствие долгосрочного последующего обследования. Другие ограничения включают использование вопросников для определения тяжести неврологических симптомов, а не более объективных показателей невропатии, включая количественное сенсорное тестирование, исследования нервной проводимости и биопсию кожи, а также отсутствие оценки симптомов глазной поверхности и чувствительности роговицы.

ВОЗ представила во втором отчете, посвященном пост-ковидному синдрому, несколько определений, предложенных в литературе для обозначения нарушений здоровья, регистрируемых после COVID-19 (ВОЗ, 2021 г.) [23, 24]. Однако ВОЗ признала, что на данном этапе члены управляющего комитета не могут прийти к консенсусу в отношении единого определения, которое могло бы использоваться у всех пациентов. Основные определения постковидного синдрома, предложенные в научной литературе или организаторами здравоохранения приведены в Таблице 1. Временные критерии, используемые для определения продолжительной COVID-19, существенно варьируют между определениями (от 3 до 24 недель после острой фазы

и/или выписки из больницы), но наиболее частой границей разделения физиологического периода восстановления после перенесенной вирусной инфекции и пост-ковидного синдрома является срок 12 недель (Yong, 2021 г.) [24].

Таблица 1. Предложенные стандартные определения случая (case definitions) для постковидного синдрома в научной литературе или организаторами здравоохранения

Симптомы, сохраняющиеся более 4 недель после появления симптомов, вероятных для начала COVID-19 (Callard 2021)
Симптомы и признаки, которые возникли во время или после COVID-19, продолжаются более 12 недель и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом (NICE клинические рекомендации)
Симптомы/признаки, продолжающиеся более 4 недель, которые могут быть обусловлены COVID-19 (Sivan, 2020)
Сохраняющиеся симптомы и/или отсроченные осложнения инфекции SARS-CoV-2, продолжающиеся более 4 недель от начала симптомов (Nalbandian, 2021)
Постоянные или рецидивирующие эпизоды одного или более из следующих симптомов, возникшие в срок до x^* недель от инфекционного заболевания, вызванного SARS-CoV-2 и продолжающиеся на протяжении y^* недель или более (The Royal society)
Пост-вирусная астения или синдром хронической усталости, заболевание системной непереносимости физической/умственной нагрузки, также известное как миалгический энцефаломиелит. (Komaroff AL. 2021)

Данные по распространенности постковидных нарушений здоровья разнятся в связи с отсутствием однозначного определения данного состояния. В различных исследованиях приводятся сильно различающиеся цифры по числу пациентов, которые имеют хотя бы один симптом после COVID-19: в работе итальянских авторов это более 80% (Carfi, 2020), в Китае и Испании 63% (Moreno-Pérez, 2021, Huang, 2021), в США 32% (Chopra, 2020). Несмотря на то, что постоянные симптомы или осложнения чаще всего могут наблюдаться у тех кто перенес тяжелые заболевание, отсроченные эффекты обычно не наблюдаются у тех пациентов, кто перенес COVID-19 в легкой форме, не потребовавшей госпитализации (Lopez, 2021), в последнее время появляются работы,

показывающие, что постковидный синдром может развиваться и при легком течении острого периода - по (Augustin 2007), распространенность постковидных нарушений здоровья среди пациентов, перенесших COVID-19 в легкой форме, составила 27%.. В то же время, до сих пор не было установлено, как влияет пол, возраст, национальность, сопутствующие заболевания, вирусная нагрузка и варианты течения COVID-19 на риск развития отдаленных последствий.

Хроническая усталость является широко распространенным состоянием – около 10% мировой популяции страдают от постоянной усталости, не устраняющееся даже после продолжительного отдыха [25]. Это состояние характерно для многих заболеваний, однако, после исключения вторичных причин, распространенность идиопатического синдрома хронической усталости остается достаточно высокой и достигает 0,2-1,2%. Помимо выраженного снижения работоспособности, среди других проявлений заболевания важную роль занимают симптомы нарушения вегетативной регуляции внутренних органов и ауторегуляции сосудов, когнитивная дисфункция, множественные болевые симптомы и нарушения сна. Несмотря на то, что патогенез идиопатического синдрома хронической усталости (СХУ) не установлен, это заболевание, согласно современным представлениям, представляет собой пример нарушения сложных нейроиммунноэндокринных взаимодействий. В последние годы появились работы, указывающие на роль аутоиммунных реакций, спровоцированных инфекционными агентами, в развитие СХУ [26]. Несмотря на наличие нескольких наборов валидизированных критериев для диагностики этого синдрома, широко применяемых за рубежом, низкая информированность о нем врачей (особенно в отечественной системе здравоохранения) является основной причиной того, что до 80% случаев идиопатического СХУ остаются нераспознанными [27].

Синдром постуральной ортостатической тахикардии (ПОТ) представляет собой клиническую форму дисавтономии, которая отмечается у 0,2-1% населения в развитых странах [28]. Этот синдром наблюдается как правило у женщин молодого возраста, выражаясь в головокружении, сердцебиении, дрожи, общей слабости, расплывчатости зрения, чувстве утомленности и избыточном приросте частоты сердечных сокращений при переходе человека в вертикальное положение. Синдром ПОТ часто ассоциирован с перенесенным инфекционным заболеванием, и иммуноопосредованные процессы рассматриваются среди вероятных механизмов его развития [29].

Фибромиалгический синдром, характеризующийся распространенной

хронической болью, болезненностью мышц, области прикрепления сухожилий и соседних мягких тканей, часто сопровождающихся нарушением сна, усталостью и когнитивными нарушениями — одна из самых сложных проблем клинической практики. Несмотря на высокую распространенность (2-7% популяции) и значительный уровень обращаемости за медицинской помощью (фибромиалгия выявляется у 10% больных в стационарах и у 25% пациентов ревматологов), диагностика этого заболевания осуществляется неудовлетворительно [30]. Дискуссионными являются вопросы его клинических проявлений, нозологической самостоятельности и выбор приоритетных методов лечения, однако роль иммунных факторов в развитии этого синдрома привлекает все больше внимания в свете представлений о едином нейроиммунноэндокринном аппарате [31].

Синдромы идиопатической хронической усталости, фибромиалгии и постуральной ортостатической тахикардии имеют общие клинические черты, в частности, симптомы генерализованного расстройства вегетативной регуляции, затрагивающего как сердечно-сосудистую систему, так и другие системы органов. Таким образом, в группу пациентов с диагнозом «соматоформная дисфункция вегетативной системы», который традиционно относят к группе невротических расстройств, могут попадать и те, у кого синдром дисавтономии или вегетативной дисфункции имеет органическую причину, предположительно связанную с иммунопатологическими процессами.

Около 7% популяции страдает от хронических нейропатических болей, значительно снижающих качество жизни пациентов, в этиологии которых важное место занимает нейропатия малых волокон, поражающая нервные волокна типов А-дельта и С. К основным ее симптомам относятся боли и парестезии, связанные с нарушением болевой и температурной чувствительности, а также спектр вегетативных нарушений, к которым относится сухость слизистых, нарушение функции желудочно-кишечного тракта и тазовых органов, боли в грудной клетке и животе, мышечные спазмы и судороги и многие другие проявления дисавтономии [32, 33]. Существует предположение о возможной аутоиммунной природе заболевания, подтверждаемое развитием нейропатии малых волокон у пациентов с синдромом Шегрена и целиакией, выявлением аутоиммунных антител в некоторых случаях «идиопатической» нейропатии и развитием заболевания у детей и подростков, лишенных иных (метаболических и токсических) факторов риска. Предпринимаются первые успешные попытки терапии нейропатии малых волокон с использованием иммуноглобулинов и глюкокортикостероидов, требующие

дальнейших исследований [34, 35].

Стоит отметить, что поражение малых волокон требует специфических методов диагностики и не выявляется при проведении электронейромиографии, в связи с чем подобные нейропатические жалобы пациентов могут быть расценены как проявление аггравации или психосоматических расстройств и оставлены без внимания лечащим врачом. В 2011 году был описан новый аутоиммунный синдром, провоцируемый компонентами вакцин, протезных материалов, лекарствами, косметическими продуктами (аутоиммунный синдром, индуцированный адьювантами – АСИА - или синдром Шенфельда) [36]. Исследованиями И. Шенфельда и его коллег выявлено, что синдром хронической усталости, синдром постуральной ортостатической тахикардии и фибромиалгический синдром нередко являются проявлениями АСИА синдрома и могут характеризоваться снижением плотности малых волокон [37].

Тем не менее, мы показываем, что у пациентов с длительным COVID-19 есть признаки небольшого повреждения нервных волокон, которое связано с тяжестью длительного COVID-19 и невропатическими, а также скелетно-мышечными симптомами. Необходимы дальнейшие исследования более крупных когорт пациентов с использованием дополнительных мер невропатии и СКК. Конфокальная микроскопия роговицы может иметь клиническую ценность в качестве быстрого объективного офтальмологического теста для оценки пациентов с длительным COVID-19. При этом недостаточно данных по исследованию тяжести заболевания у пациентов, наиболее подверженных коронавирусной инфекции.

Конфокальная микроскопия роговицы (КМР) становится одним из наиболее перспективных неинвазивных методов изучения невропатии ранних стадий [38]. Метод основан на явлении объединения двух оптических лучей путем установки фокусного расстояния между линзой и осью глаза [39]. В результате исследования получают широкоформатные изображения центральной и периферической частей роговицы, которые не содержат искажений, не нуждаются в дополнительном окрашивании и фиксации [40]. КМР позволяет определить процессы повреждения и восстановления в суббазальном сплетении роговицы. Полученные результаты характеризуются высокой точностью и воспроизводимостью, что позволяет диагностировать ДН на ранних стадиях, помогает выбрать стратегию лечения, а также контролировать его эффективность [41].

Задачей предлагаемого изобретения является определение эффективности выявления ранних неврологических нарушений у пациентов с постковидом с

использованием неинвазивных технологий (конфокальной микроскопии роговицы) для последующей своевременной корректировки применяемой терапии и уточнения прогноза заболевания.

Задача решается за счет того, что у лиц перенёвших COVID-19, с установленным диагнозом постковид проводят исследование малых нервных волокон методом КМР, определяя поражение нервной системы на самой ранней стадии, прогнозируя прогрессирование данных осложнений, а также оценивая эффективность проводимой терапии.

В роговице глаза устанавливают следующие показатели:

1. Количество основных нервных волокон 2 ± 0.96
2. Ветвление нерва 9.52 ± 5.11
3. Коэффициент извитости нервных волокон 17.31 ± 4.76
4. Количество клеток Лангерганса 30 ± 2.56

что определяет начальные степени проявления неврологических нарушений у пациентов с постковидом.

Способ осуществляется следующим образом.

Всем пациентам, прошедшим комплекс обследования, включающий: осмотр врачом-неврологом, установление диагноза U09.9 – Состояние после COVID-19, описание даты начала заболевания, имеющихся жалоб, симптомов и осложнений, анкетирования с использованием валидированного опросника Douleur Neuropathique 4 (DN4), анкетирование с использованием валидированного опросника Composite Autonomic Symptoms Scale (COMPASS-31) для оценки вегетативной дисфункции, анкетирование с использованием опросника фибромиалгии (FM-Q), проводится КМР с исследованием плотности и морфологии суббазальных корнеальных сплетений.

Этап I: проведение предварительного обследования

Осмотр пациентов с оценкой следующих параметров:

- внешние фенотипические маркеры дисплазии соединительной ткани и оценка подвижности суставов по стандартной методике Бейтона;
- оценка симптомов нейропатии малых волокон;
- объективный осмотр сердечно-сосудистой системы;
- объективный осмотр пищеварительной системы.

Протокол оценки гипермобильности суставов по шкале Бейтона:

- пассивное разгибание мизинцев кисти более 90° (по 1 баллу для каждой кисти);
- пассивное приведение первых пальцев кисти к внутренней поверхности предплечий (по 1 баллу для каждого пальца);
- переразгибание в локтевых суставах более 10° (по 1 баллу для каждого локтевого сустава);
- переразгибание в коленных суставах более 10° (по 1 баллу для каждого коленного сустава);
- возможность коснуться пола ладонями при переднем наклоне туловища с полностью разогнутыми коленными суставами — 1 балл.);
- гипермобильность суставов определяется при сумме баллов 4 и более.

Проведение активной ортостатической пробы:

10 минут пациент лежит спине, затем подсчитывается пульс в положении лежа за 1 минуту и проводится измерение артериального давления, далее пациент стоит в течение 10 минут без поддержки или опоры. При этом проводится подсчет пульса и измерение артериального давления на 1, 3, 5 и 10 минутах (2015 Heart Rhythm Society Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Postural Tachycardia Syndrome, Inappropriate Sinus Tachycardia, and Vasovagal Syncope)

Инструментальные исследования

- активная ортостатическая проба;
- лазерная доплеровская флоуметрия для оценки неинвазивной динамической функции сосудов, в том числе, микроциркуляции;

Этап II: проведение анкетирования

Проведение анкетирования пациентов с использованием валидированного опросника Douleur Neuropathique 4 (DN4). Обязательным условием является получение 4 и более положительных ответов из 10 для выявления у испытуемого нейропатической боли.

Проведение анкетирования с использованием валидированного опросника COMPASS-31 для оценки вегетативной дисфункции. Результат тестирования может варьировать от 0 до 100 баллов, при этом при выявлении у пациента более 30 баллов, вегетативная дисфункция считается клинически выраженной (Treister R, O'Neil K, Downs HM, Oaklander AL. Validation of the composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in patients with and without small fiber polyneuropathy. *EurJNeurol.* 2015;22(7):1124-1130. doi:10.1111/ene.12717).

Проведение анкетирования с использованием опросника по фибромиалгии (FM-Q), состоящего из 21 вопроса, разделенного по трем доменам. Баллы, полученные в результате анкетирования в первом домене, должны быть разделены на 3, во втором домене остаться неизменными, в третьем домене – разделены на 2. Итоговая сумма должна быть использована как конечный результат теста, и не может превышать 100 баллов. Показатель в 50 баллов и более является диагностическим для наличия синдрома фибромиалгии (Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):3891. Published 2021 Apr 9. doi:10.3390/ijms22083891).

Этап III: проведение конфокальной микроскопии

Проведение конфокальной микроскопии роговицы с исследованием плотности и морфологии суббазальных корнеальных сплетений. Должны быть получены изображения суббазального нервного сплетения центральной части роговицы для всех участников исследования. Должна производиться обработка полученных изображений с использованием программы анализа изображений CCMetrics и быть оценена плотность нервных волокон роговицы на 1 мм^2 (NFD), длина нервных волокон на 1 мм^2 (NFL); плотность нервных ветвей нервов на 1 мм^2 (NBD), а также их ветвистость (TC – коэффициент извитости). Полученные результаты в абсолютных цифрах должны быть занесены в базу данных. Должна быть выполнена следующая интерпретация результатов: для пациентов 18-25 лет: NFL не менее 25.45 волокон/ мм^2 , NBD – 77.01 ветвей/ мм^2 , NFD – 31.85 волокон/ мм^2 , коэффициент TC – 13.77. Для пациентов 26-35 лет: NFL не менее 24.37 волокон/ мм^2 , NBD – 68.46 ветвей/ мм^2 , NFD – 30.20 волокон/ мм^2 , коэффициент TC – 14.43. Для пациентов 36-45 лет: NFL не менее 23.28 волокон/ мм^2 , NBD – 63.27 ветвей/ мм^2 , NFD – 28.56 волокон/ мм^2 , коэффициент TC – 15.09 (Tavakoli M, Ferdousi M, Petropoulos IN, et al. Normative values for corneal nerve morphology assessed using corneal confocal microscopy: a multinational normative data set. *Diabetes Care.* 2015;38(5):838-843. doi:10.2337/dc14-2311).

Для статистического анализа данных были использованы методы, доступные в программе Statistica 7.0. При обработке результатов также методы описательной статистики, характеризующей субъекты, включенные в исследование. Для количественных параметров оценивались арифметическое среднее (Mean); стандартное отклонение (SD); 95 % доверительный интервал (ДИ) для среднего.

Различия в сравниваемых группах считали достоверными при уровне статистических различий $p < 0,05$.

Также оценивались показатели диагностической значимости методов: диагностическая чувствительность (ДЧ); диагностическая специфичность (ДС); диагностическая эффективность (ДЭ). Расчет показателя отношения шансов (odds ratio, OR) производился по формуле $(a/c)/(b/d)=(a \cdot d)/(b \cdot c)$ (а – истинно положительный и b – ложноположительный результат; c – ложноотрицательный и d – истинно отрицательный результат). Значимой считалась величина относительного риска более 1.0.

Проспективное исследование было проведено за период с декабря 2020 года по декабрь 2021 года с включением 119 испытуемых, среди которых было 77 лиц, перенесших COVID-19, которые проходили лечение на базе Клиники Высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова СПб ГУ (Санкт-Петербург, Россия) (I группа) и 42 человека (здоровых лиц) - группа контроля (II группа). Исследование было одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (выписка из протокола №34.2 от 19.01.2017) и ФГБОУ ВО СПбГУ (выписка из протокола №02-126 от 30.06.2017), все участники исследования подписали информированное согласие.

В исследуемую группу вошли пациенты, перенесшие COVID-19. Контрольную группу составили здоровые люди.

Критериями включения в исследование группу I были:

Наличие 4 из 7 критериев постковидного синдрома, согласно **Delphi consensus**

1) Подтвержденный диагноз COVID-19 и наличие постковидного синдрома

- Появление симптомов спустя 3 месяца после начала новой коронавирусной инфекции (или положительного теста на COVID-19 при асимптомном течении)
- Продолжительность наличия симптомов более 2 месяцев
- Наличие как минимум одного из симптомов: усталость, одышка, когнитивная дисфункция (наиболее частые) или другого (см. таблицу ниже)
- Симптомы ухудшают качество жизни пациента.
- Симптомы могут флюктуировать и возобновляться спустя некоторое время.
- Отсутствие альтернативных объяснений состоянию пациента.

2) Возраст 18 - 75 лет;

3) Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в группу II были:

1. Возраст от 18 до 45 лет.

2. Отсутствие жалоб на хроническую усталость, распространенную боль и симптомов ортостатической неустойчивости;
3. Отсутствие аутоиммунных заболеваний в анамнезе

Критерии исключения из исследования:

- Наличие психотической симптоматики, деменции или иных состояний, препятствующих осмотру и сбору анамнеза;
- Положительный результат обследования на наличие ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С и прохождение лечения по поводу данных заболеваний;
- Наличие в анамнезе опухолевых заболеваний и их лечения с помощью химиотерапевтических методов;
- Наличие хронической болезни почек в стадии обострения;
- Наличие верифицированного некомпенсированного гипер- и гипотиреоза;
- Прием таких лекарственных средств, как метронидазол, нитрофурантоин, линезолид, флекаинид, статины, иммунодепрессанты;
- Злоупотребление алкоголем и наркотическими средствами;
- Первичная недостаточность коры надпочечников, синдром Кушинга;
- Гиперкальциемия;
- Железодефицитная анемия, гемахроматоз;
- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;
- Перенесенные инфекционные заболевания: туберкулез, болезнь Лайма (клещевой боррелиоз);
- Неврологические заболевания: рассеянный склероз, нарколепсия, обструктивное апноэ сна, болезнь Паркинсона, миастения, травмы шейного отдела позвоночника;
- Психиатрические расстройства: биполярное расстройство, зависимость от психоактивных веществ, шизофрения;
- Хроническая сердечная недостаточность в стадии обострения;
- Хроническая интоксикация свинцом, ртутью;
- Индекс массы тела более 40

Результаты обследования пациентов.

У пациентов, перенесших COVID-19 и в контрольной группе не было получено гендерных различий в морфологии суббазального нервного сплетения роговицы ($p = 0,133$). Морфологию роговичного нерва оценивали у пациентов, перенесших COVID-19. Выявлено уменьшение количества основных нервных стволов с возрастом, а также увеличение извитости роговичного нерва ($p < 0,05$).

Количество ветвей нервных волокон не изменялось с увеличением возраста пациентов ($p = 0,07$).

При сравнении структуры нервов роговицы у пациентов, перенесших COVID-19 с контрольной группой было выявлено: уменьшение количества основных нервных стволов ($p < 0,001$), увеличение количества их ветвей, морфологическая характеристика определяет данные волокна, как тонкие, ($p < 0,001$), а также значительное увеличение извитости нерва ($p < 0,001$). Дополнительно у данной группы пациентов определялись клеточные скопления состоящие из клеток Лангерганса. Тяжесть повреждения роговичного нерва прямо пропорциональна продолжительности постковидного синдрома ($p < 0,001$).

Однако уменьшение числа основных нервных стволов суббазального нервного сплетения роговицы тесно коррелировало со снижением скорости проводимости как в двигательных, так и в чувствительных нервных волокнах ($p < 0,05$). Фиг. 1. Суббазальные нервные сплетения роговицы до заболевания новой коронавирусной инфекцией. Фиг. 2 отражает процесс «лонгквиды» с большим количеством клеток Лангерганса, меньшим количеством основных нервных волокон, увеличением ветвления нерва, увеличением коэффициента извитости.

Выявление нейропатии малых волокон, по-видимому, является важной проблемой современной клинической медицины. Дисфункция периферической нервной системы чаще всего начинается с наиболее незащищенных, терминальных нервных ветвей (дельта- и С-волокна), распространяющихся на кожу, слизистые оболочки и внутренние органы.

Состояние после перенесенной новой коронавирусной инфекции, по-видимому, является одним из наиболее распространенных заболеваний, при которых наблюдается дисфункция периферической нервной системы, что приводит к прогрессированию сенсорной симптоматики, а также проявлений дизавтономии, особенно в сердечно-сосудистой системе. При отсутствии надлежащих профилактических мер и лечения у пациента может развиваться обширное повреждение нервных волокон, которое может проявляться в выраженном болевом синдроме, нарушениях походки, онемении конечностей и дальнейшем прогрессировании других неврологических симптомов. Поэтому изучение влияния нейропатии малых волокон на патогенез COVID-19 следует продолжить, поскольку только глубокое понимание их роли в развитии аутоиммунной патологии поможет дать рекомендации по снижению возникновения, развития постковидного синдрома среди населения.

Идентификация и разработка методов неинвазивной диагностики нейропатии малых волокон, по-видимому, является одной из важнейших социально-экономических проблем в медицине. Конфокальная микроскопия роговицы является перспективным методом, применение которого может значительно улучшить прогноз и качество жизни таких пациентов. Его преимущества включают неинвазивность, относительную простоту исследования, а также возможность многократного повторения процедуры в одной и той же области роговицы. Относительные недостатки метода включают необходимость приобретения конфокального микроскопа, обучение сотрудников, а также возможность развития нейропатии малых волокон только в определенных областях тела ("non-length-dependent type", развитие нейропатии только в определенных частях тела, без клинического паттерна полинейропатии).

Результаты исследования показывают, что использование этого диагностического метода может быть важным фактором в отслеживании динамики заболевания и эффективности назначенной терапии, особенно контроля уровня гликемии.

Источники информации

1. Харченко Е. П. Распространенность генетической рекомбинации между вирусами и человеком, возможное ее влияние на вакцинацию. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(5). <https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-4-14>.
2. Постановление Правительства Российской Федерации от 31 января 2020 года № 66 «О внесении изменения в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих».
3. Постановление Главного государственного врача Российской Федерации № 15 от 22.05.2020 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3597-20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».
4. Hu B., et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS Pathog.* 2017; 13 (11).
5. Zhou P., et al. Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. *Nature*. 2018; 556 (7700): pp. 255-258.
6. Zhou P., et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *Nature*. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.

7. Roujian X.Z., et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395 (10224): pp. 565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
8. Huang C., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): pp. 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
9. US CDC Confirmed 2019-nCoV Cases Globally. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/locations-confirmed-cases.html#map>.
10. Geographical Distribution of 2019-nCoV Cases Globally, European Centre for Disease Prevention and Control. 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>.
11. Sène D. Small fiber neuropathy: Diagnosis, causes, and treatment. *Joint Bone Spine*. 2018 Oct;85(5):553-559. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.11.002. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29154979.
12. Zhu N., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382 (8): pp. 727-733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
13. Chen N., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395 (10223): pp. 507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
14. Rizzo P., et al. COVID-19 in the heart and the lungs: could we 'Notch' the inflammatory storm? *Basic Research in Cardiology*. 2020; 115: p. 31.
15. Gorbalenya A.G., et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.
16. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report – 22. WHO. 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf>.
17. Paraskevis D., et al. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event *Infection, Genetics and Evolution*. 2020.
18. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China. CDC. 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/index.html>.

19. Spiteri G., et al. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the WHO European Region, 24 January to 21 February 2020. *Eurosurveillance*. 2020; 25: pp. 1–5.
20. Биличенко Т. Н. Эпидемиология новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Академия медицины и спорта. 2020; 1 (2): pp. 14-20. <https://doi.org/10.15829/2712-7567-2020-2-15>.
21. URL: <https://coronavirus-control.ru/coronavirus-russia/>.
22. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 13 от 14.10.2021.
23. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: профессиональные аспекты сохранения здоровья и безопасности медицинских работников: методические рекомендации / под редакцией И.В. Бухтиярова, Ю.Ю. Горблянского. – М.: АМТ, ФГБНУ «НИИ МТ», 2021.
24. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19.) Situation Report. WHO. 2020.
25. Ackerman M., Mentzer S. J. et al. Inflammation and intussusceptive angiogenesis in COVID-19: everything in and out of Flow. *European Respiratory Journal*. 2020.
26. Anderson Roy M., Heesterbeek H., Klinkenberg D., Hollingsworth T. D. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *Lancet*. 2020; 395: pp. 931—934. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30567-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30567-5).
27. Beating Coronavirus: Flatten the Curve, Raise the Line — COVID-19: What You Need to Know (CME Eligible). Coursera. 2020.
28. Disease background of COVID-19. European Centre for Disease Prevention and Control. 2020.
29. Yao Ye, Pan J., Liu Z., Meng X., Wang W. No Association of COVID-19 transmission with temperature or UV radiation in Chinese cities. *The European Respiratory Journal*. 2020. <https://doi.org/10.1183/13993003.00517-2020>.
30. Son C-G. Review of the Prevalence of Chronic Fatigue Worldwide. *J Korean Med* 2012;33:25–33.
31. Sotzny F, Blanco J, Capelli E, Castro-Marrero J, Steiner S, Murovska M, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome – evidence for an autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2018;17:601–9. doi:10.1016/j.autrev.2018.01.009.
32. Воробьева О. Синдром хронической усталости (от симптома к диагнозу). *Трудный Пациент* 2010;8:16–21.
33. Fedorowski A. Postural orthostatic tachycardia syndrome: clinical presentation, aetiology and management. *J Intern Med* 2019;285:352–66. doi:10.1111/joim.12852.

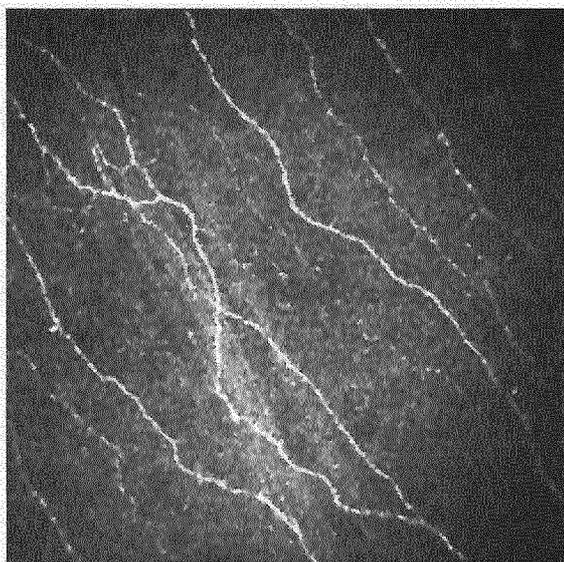
34. Табеева Г. Фибромиалгия: формирование симптомов и принципы терапии. *Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика* 2012;1:23–7.
35. Ryabkova VA, Churilov LP, Shoenfeld Y. Neuroimmunology: What role for autoimmunity, neuroinflammation, and small fiber neuropathy in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and adverse events after human papillomavirus vaccination? *Int J Mol Sci* 2019;20. doi:10.3390/ijms20205164.
36. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' – Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2011;36:4–8. doi:10.1016/j.jaut.2010.07.003.
37. Watad A, Bragazzi NL, McGonagle D, Adawi M, Bridgewood C, Damiani G, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: Insights from an analysis of 500 cases. *Clin Immunol* 2019;203:1–8. doi:10.1016/j.clim.2019.03.007.
38. Ziegler D., Papanas N., Zhivov A. et al. Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes // *Diabetes*. 2014. Vol. 63(7). P. 2454–2463.
39. Tavakoli Mitra, Marshall Andrew, Pitceathly Robert, Gow David, Roberts E Mark, Malik A Rayaz. Corneal confocal microscopy: A novel means to detect nerve fibre damage in idiopathic small fibre neuropathy.
40. Wang F. Ellen., Misra L. Stuti, Patel V. Dipika. In Vivo Confocal Microscopy of the Human Cornea in the Assessment of Peripheral Neuropathy and Systemic Diseases.
41. Pritchard N., Edwards K., Russell A.W. et al. Corneal confocal microscopy predicts 4-year incident peripheral neuropathy in type 1 diabetes // *Diabet. Care*. 2015. Vol. 38 (4). P. 671–675.

**Способ раннего выявления неврологических нарушений у пациентов,
перенесших COVID-19**

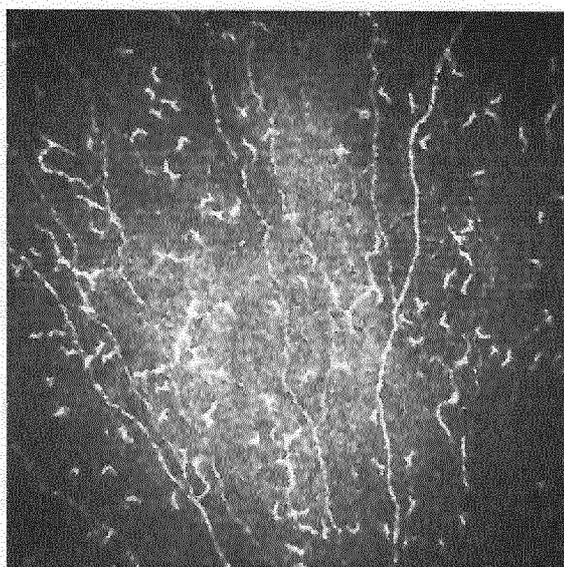
Формула изобретения

Способ раннего выявления неврологических нарушений у пациентов, перенесших COVID-19 определяется использованием трех валидизированных опросников (COMPASS-31 - 30 и более баллов, DN4 – 4 и более балла, анкетирование с использованием опросника фибромиалгии (FM-Q)), оценки гипермобильности суставов по шкале Бейтона, проведение активной ортостатической пробы прирост ЧСС после вертикализации на 30 и более ударов в 2 последовательных измерениях, проведение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки неинвазивной динамической функции сосудов, в том числе, микроциркуляции; и конфокальной микроскопии роговицы, при проведении которой следующие показатели являются признаками ранних неврологических нарушений: количество основных нервных волокон 2 ± 0.96 и менее, ветвление нерва 9.52 ± 5.11 и более, коэффициент извитости нервных волокон 17.31 ± 4.76 и более, количество клеток Лангерганса 30 ± 2.56 и по совокупности значений по шкалам COMPASS-31, DN4, FM-Q, гипермобильности суставов по шкале Бейтона по сумме всех баллов более 50 баллов в сочетании с приростом ЧСС после вертикализации на 30 и более ударов в 2 последовательных измерениях совместно с характеристиками малых нервных волокон: количество основных нервных волокон, ветвление нерва, коэффициента извитости нервных волокон и количества клеток Лангерганса более 30 в роговице, полученных при проведении конфокальной микроскопии роговицы, что определяет начальные степени проявления неврологических нарушений у пациентов, перенесших COVID-19.

**Способ раннего выявления
неврологических нарушений
у пациентов, перенесших COVID-19**



Фиг. 1.



Фиг. 2