

DOI: <https://doi.org/10.17816/rjpbr692686>

EDN: CDNWLN



Обоснование целесообразности применения мультисимбиотика пятого поколения при проведении медицинской реабилитации больных с постковидным синдромом

И.Н. Смирнова¹, Н.М. Юрьева¹, Т.Н. Зарипова¹, И.И. Антипова¹, Е.В. Тицкая¹,
А.А. Зайцев¹, О.В. Сорокин², А.В. Молокеев³

¹ Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии, Москва, Россия;

² ВедаГенетика, Новосибирск, Россия;

³ Вектор-БиАльгам, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. В условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 серьёзной проблемой здравоохранения стал постковидный синдром, диагностируемый у 20–55% пациентов, перенёсших это заболевание. Доказано, что длительная персистенция постинфекционных нарушений функционирования различных физиологических систем организма во многом обусловлена дисбиозом кишечника, являющимся результатом как прямого цитопатического действия вируса, так и ятрогенного влияния лекарственных препаратов на кишечную микрофлору. Учитывая вышеизложенное, применение пробиотических препаратов, модулирующих состав и функциональную активность микробиоты кишечника, может стать важной составляющей процесса реабилитации, нацеленного на минимизацию тяжести его течения и ускорение регресса клинических проявлений патологического процесса.

Цель. Клинико-лабораторное обоснование целесообразности применения мультисимбиотика пятого поколения ВедаБиотик при проведении комплексной медицинской реабилитации больных с постковидным синдромом.

Методы. В клиническом открытом проспективном сравнительном рандомизированном контролируемом исследовании приняли участие 128 пациентов с постковидным синдромом. Реабилитационный комплекс пациентов группы сравнения (группа I, $n=64$) включал лечебную физкультуру, классический ручной массаж грудной клетки, сухие углекислые ванны, воздействие пульсирующим электростатическим полем от аппарата «Хивамат» на грудную клетку, БОС-терапию с элементами дыхательного тренинга, на курс 9 ежедневных процедур. Лицам основной группы (группа II, $n=32$) дополнительно назначался внутренний приём мультисимбиотика пятого поколения ВедаБиотик в количестве 2 капсул 1 раз в день после завтрака. Контроль эффективности медицинской реабилитации осуществлялся путём оценки динамики клинических симптомов заболевания и актуальных лабораторных маркёров воспаления.

Результаты. Доказано, что включение в реабилитационный комплекс внутреннего приёма мультисимбиотика пятого поколения приводит к формированию выраженного противовоспалительного и антитромботического эффекта, поддерживает оптимальное функционирование системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, обеспечивая тем самым существенный регресс клинических проявлений патологического процесса.

Заключение. Разработанная и научно обоснованная медицинская технология реабилитации лиц с постковидным синдромом показала высокую безопасность и эффективность и может быть применена в перспективе не только для проведения медицинской реабилитации лиц с вышеуказанным патологическим состоянием, но и при прочих острых инфекционных заболеваниях, способных индуцировать постинфекционные нарушения функционирования различных физиологических систем организма.

Ключевые слова: постковидный синдром; медицинская реабилитация; воспаление; мультисимбиотик пятого поколения.

Как цитировать:

Смирнова И.Н., Юрьева Н.М., Зарипова Т.Н., Антипова И.И., Тицкая Е.В., Зайцев А.А., Сорокин О.В., Молокеев А.В. Обоснование целесообразности применения мультисимбиотика пятого поколения при проведении медицинской реабилитации больных с постковидным синдромом // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2025. Т. 24, № 6. С. 509–518. DOI: 10.17816/rjpbr692686. EDN: CDNWLN

Rationale for the Use of a Fifth-Generation Multisymbiotic in Medical Rehabilitation of Patients With Post-Acute COVID-19 Syndrome

Irina N. Smirnova¹, Natalia M. Yurieva¹, Tatiana N. Zaripova¹, Inna I. Antipova¹,
Elena V. Titskaya¹, Alexey A. Zaytsev¹, Oleg V. Sorokin², Alexey V. Molokeev³

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia;

² VedaGenetics, Novosibirsk, Russia;

³ Vector-BiAlgam, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Post-acute COVID-19 syndrome poses a major healthcare challenge, affecting 20–55% of COVID-19 convalescents. Persistent post-infectious dysfunction of multiple organ systems has demonstrated strong association with gut dysbiosis, which results both from the direct cytopathic effects of the virus and from the iatrogenic pharmacotherapy impact on the gut microbiota. Therefore, the use of probiotics to modulate the composition and function of the gut microbiota may be an important component of rehabilitation, aimed at minimizing disease severity and accelerating the regression of clinical manifestations.

AIM: To establish the clinical and laboratory rationale for incorporating the fifth-generation multisymbiotic VedaBiotic into comprehensive medical rehabilitation for patients with post-acute COVID-19 syndrome.

METHODS: This was a clinical, open-label, prospective, comparative randomized controlled study, involving 128 patients with post-acute COVID-19 syndrome. The rehabilitation program for patients in the control group (group I, $n = 64$) included therapeutic exercise, classic manual thoracic massage, dry carbon dioxide baths, pulsed electrostatic therapy to the chest using the Hivamat device, and biofeedback (BFB)-assisted respiratory training, performed as 9 daily sessions. Patients in the main group (group II, $n = 32$) additionally received oral fifth-generation multisymbiotic VedaBiotic, 2 capsules once daily after breakfast. Medical rehabilitation efficacy was assessed by changes in clinical symptoms and relevant laboratory inflammatory markers.

RESULTS: The study demonstrated that adding an oral fifth-generation multisymbiotic into the rehabilitation program results in a pronounced anti-inflammatory and antithrombotic effect, optimizes lipid peroxidation and antioxidant defense systems, and ensures a significant regression of clinical manifestations.

CONCLUSIONS: The developed and scientifically substantiated rehabilitation technology for individuals with post-acute COVID-19 syndrome has demonstrated high safety and efficacy. Its future application could extend beyond this specific syndrome to other acute infections that can induce post-infectious dysfunction of various organ systems.

Keywords: post-acute COVID-19 syndrome; medical rehabilitation; inflammation; fifth-generation multisymbiotic.

To cite this article:

Smirnova IN, Yurieva NM, Zaripova TN, Antipova II, Titskaya EV, Zaytsev AA, Sorokin OV, Molokeev AV. Rationale for the Use of a Fifth-Generation Multisymbiotic in Medical Rehabilitation of Patients With Post-Acute COVID-19 Syndrome. *Russian journal of the physical therapy, balneotherapy and rehabilitation*. 2025;24(6):509–518. DOI: [10.17816/rjpbr692686](https://doi.org/10.17816/rjpbr692686) EDN: CDNWLN

在新冠后综合征患者医学康复中应用第五代多共生制剂的合理性论证

Irina N. Smirnova¹, Natalia M. Yurieva¹, Tatiana N. Zaripova¹, Inna I. Antipova¹,
Elena V. Titskaya¹, Alexey A. Zaytsev¹, Oleg V. Sorokin², Alexey V. Molokeev³

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia;

² VedaGenetics, Novosibirsk, Russia;

³ Vector-BiAlgam, Novosibirsk, Russia

摘要

论证。在COVID-19大流行背景下，新冠后综合征已成为突出的公共卫生难题，其在既往感染并康复者中诊断率达20 - 55%。研究表明，感染后多系统功能持续紊乱很大程度上与肠道菌群失衡有关，而该失衡既源于病毒直接的细胞毒作用，也与药物治疗对肠道微生态的医源性影响相关。鉴于此，能够调节肠道微生物组成及功能活性的益生类制剂，被视为康复程序的重要组成部分，可用于降低病程严重程度并促进临床表现回退。

目的。从临床与实验室参数角度论证在新冠后综合征综合康复中应用第五代多共生制剂VedaBiotic的合理性。

方法。采用开放性、前瞻性、随机对照的比较性临床研究设计，共纳入128例新冠后综合征患者。比较组（I组， $n=64$ ）接受康复方案，包括治疗性体操、胸部经典手法按摩、干式二氧化碳浴、Hivamat脉冲静电场胸部作用及含呼吸训练的生物反馈疗法，疗程共9天，期间每日实施干预。实验组（II组， $n=32$ ）在相同康复方案基础上加用第五代多共生制剂VedaBiotic，剂量为每日早餐后口服2粒。通过临床症状动态及相关炎症实验室指标评估康复有效性。

结果。研究证实，在康复方案中加入第五代多共生制剂可形成显著的抗炎与抗凝效应，优化脂质过氧化与抗氧化防御系统功能，从而促进临床症状明显回退并加速病理过程逆转。

结论。经研发与科学论证的新冠后综合征康复技术已证明具有良好安全性与疗效，并在未来不仅可继续用于上述病程患者的医学康复，还可用于其他可诱发感染后多系统功能障碍的急性传染性疾病。

关键词：新冠后综合征；医学康复；炎症；第五代多共生制剂。

引用本文：

Smirnova IN, Yurieva NM, Zaripova TN, Antipova II, Titskaya EV, Zaytsev AA, Sorokin OV, Molokeev AV. 在新冠后综合征患者医学康复中应用第五代多共生制剂的合理性论证. *Russian journal of the physical therapy, balneotherapy and rehabilitation*. 2025;24(6):509–518.

DOI: 10.17816/rjpr692686 EDN: CDNWLN

ВВЕДЕНИЕ

Согласно накопленным на сегодняшний день научным фактам, клинические симптомы поражения желудочно-кишечного тракта при коронавирусной инфекции COVID-19 фиксируются у 8,8–60% пациентов. В числе вероятных механизмов повреждения кишечника при этом заболевании рассматриваются прямое цитотоксическое действие вируса, развитие иммуноопосредованных воспалительных реакций, микроваскулярный тромбоз, активация инфекции *Clostridioides difficile*, ятрогенное влияние лекарственных препаратов [1, 2]. При этом не меньшую роль в вариативности клинических проявлений коронавирусной инфекции COVID-19 и тяжести течения патологического процесса играют изменения таксономического разнообразия кишечного микробиома и нарушения микробного метаболизма.

В литературе имеется большое число публикаций о результатах исследования кишечной микробиоты у больных COVID-19 [3–8], свидетельствующих о наличии дисбиоза толстой кишки у этой категории пациентов. Дисбиотические изменения толстого кишечника, как правило, реализуются совокупностью увеличения численности патобионтов (патогенов, «вредных», провоспалительных видов и групп микроорганизмов), потерей / уменьшением численности комменсальных микроорганизмов («полезных», «защитных», противовоспалительных видов и групп, ключевых таксонов), снижением микробного разнообразия и микробного метаболизма [9].

Обычно патологические изменения кишечной микробиоты определяются уже в первые дни заболевания, достигают своего максимума через 2–3 недели и длительно сохраняются во времени. Существует мнение, что именно кишечный дисбиоз является одной из важнейших причин формирования постковидного синдрома. Аргументами в пользу правомочности изложенного выше суждения являются выявленные взаимные корреляции между патологическими изменениями микробиома кишечника и биохимическими показателями крови, в числе которых такие актуальные маркёры воспаления и нарушений гемостаза, как интерлейкины (ИЛ) 6, -10, -17, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), фибриноген, фактор Виллебранда и др. [10–12].

Учитывая доказанную значимость полезных бактерий (симбиотов) в реализации позитивного сценария реакций местного и системного иммунного ответа на действие патогенного раздражителя, их способность модифицировать болезнь и в перспективе модулировать терапевтические стратегии, рядом исследователей предложено в качестве инструмента по управлению инфекционными заболеваниями использовать пробиотические препараты [13]. При этом, несмотря на наличие отдельных публикаций об эффективности применения таковых при проведении комплексной терапии больных коронавирусной инфекцией COVID-19 [14–17], вопрос целесообразности их использования на этапе

реабилитации лиц с постковидным синдромом, в том числе в комплексе с лечебными физическими факторами, требует продолжения научных исследований.

Цель

Клинико-лабораторное обоснование целесообразности применения мультисимбиотика пятого поколения ВедаБиотик при проведении комплексной медицинской реабилитации больных с постковидным синдромом.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В период с мая 2022 по декабрь 2024 г. выполнено открытое проспективное сравнительное рандомизированное контролируемое исследование (КИ), в котором участвовали 128 пациентов, перенёвших коронавирусную инфекцию COVID-19 (код по МКБ-10 — U09.9 Состояние после COVID-19).

Критерии соответствия

Критериями включения в исследование стали:

- диагноз «коронавирусная инфекция COVID-19», подтверждённый положительным результатом лабораторного исследования биологического материала на наличие РНК SARS-CoV-2 в анамнезе;
- анамнестическое отсутствие хронических инфекционных заболеваний (вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция, рецидивирующая герпетическая инфекция любой локализации, вирус Эпштейна–Барр, папилломавирусная инфекция), способных провоцировать появление аналогичных жалоб пациента и развитие схожих нарушений функционирования физиологических систем организма;
- отсутствие противопоказаний для проведения медицинской реабилитации с применением лечебных физических факторов;
- информированное согласие пациента на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения:

- общие противопоказания для проведения медицинской реабилитации с применением лечебных физических факторов;
- индивидуальная непереносимость конкретных лечебных физических факторов;
- неконтролируемая артериальная гипертония;
- неконтролируемые тахикардии;
- варикозная болезнь вен нижних конечностей при отсутствии документального (ультразвукового) подтверждения отсутствия тромбов в сосудах;
- состояние, приравненное к IV функциональному классу хронической сердечной недостаточности по классификации New York Heart Association (NYHA);

- мочекаменная и желчнокаменная болезнь;
- отсутствие согласия пациента на участие в клиническом исследовании.

Методология исследования

Для достижения поставленной цели до и после проведения реабилитационных мероприятий выполнялся комплекс исследовательских процедур, включавший:

- оценку выраженности клинических симптомов заболевания по 4-балльной шкале в соответствии с разработанной унифицированной многокритериальной системой оценки санаторно-курортного лечения [18];
- клиническое исследование крови с последующим определением наличия и степени выраженности эндогенной интоксикации по результатам расчёта интегральных лейкоцитарных индексов — индекса соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ), ядерного индекса (ЯИ), индекса аллергизации (ИА), лимфоцитарно-гранулоцитарного индекса (ИЛГ) [19];
- биохимические и иммунологические методы исследования для определения содержания в крови ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , С-реактивного белка высокочувствительного (СРБвч), фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени (АПТВ), протромбинового индекса (ПТИ), Д-димера, активности супероксиддисмутазы (СОД) эритроцитов в крови, общей антиоксидантной активности (ТАС) и концентрации в крови перекисей (PerOx).

Этическая экспертиза

Проведение КИ было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ ФНКЦ МРиК ФМБА России (протокол № 2 от 16.04.2022) и выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилами надлежащей клинической практики» (приказ МЗ РФ № 200н от 01.04.2016).

Статистический анализ

Полученные результаты обрабатывались с помощью статистического пакета PASW Statistics 18, версия 18.0.0. Проверку гипотезы на нормальность распределения осуществляли с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Гомогенность дисперсий подтверждали тестом Левена. Для определения различий между связанными выборками использовали Т-критерий Вилкоксона, между несвязанными выборками — U-критерий Манна–Уитни, для проверки значимости различий в распределениях признака — критерий Chi-squared test. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05. Центральные тенденции и меры рассеивания признаков были описаны

путём использования медианы (*Me*) и интерквартильного размаха в формате *Me [LQ; UQ]*, где *LQ* — нижний квартиль, *UQ* — верхний квартиль. Для определения взаимосвязи между переменными вычислялся коэффициент корреляции Спирмена (ρ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В клиническом исследовании участвовали 128 пациентов с постковидным синдромом, поступившие на стационарный этап медицинской реабилитации в клинику Томского НИИ курортологии и физиотерапии ФГБУ ФНКЦ МРиК ФМБА России спустя 30–45 дней после выписки из респираторного госпиталя, из них 28,13% мужчин и 71,87% женщин. Средний возраст участников КИ составил $56,92 \pm 9,29$ года. Во всех случаях (100%) диагноз «коронавирусная инфекция COVID-19» подтверждён положительным результатом лабораторного исследования биологического материала на наличие РНК SARS-CoV-2. Вирусная двусторонняя пневмония как вариант клинической реализации патологического процесса была выявлена также у 100% участников КИ. При этом, согласно результатам компьютерной томографии (КТ) лёгких, у 39,1% пациентов объём уплотнённой лёгочной ткани с наибольшим поражением составил <25% от объёма лёгких (КТ-1), у 56,3% — 25–50% (КТ-2), у 4,6% — 50–75% (КТ-3). Сопутствующая патология наиболее часто была представлена хронической болезнью почек граций С2 и С3 согласно классификации *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* (92,2%), артериальной гипертензией (в 79,7% случаев), дислипидемией (в 70,3% случаев), ожирением (в 45,3% случаев).

Основные результаты исследования

В результате проведения стационарного этапа медицинской реабилитации обнаружено существенное снижение частоты встречаемости и степени выраженности таких клинических симптомов патологического процесса, как слабость, одышка, боль в области сердца, сердцебиение, головная боль у пациентов обеих групп. При этом не вызывает сомнений более значимое симптом-редуцирующее влияние медицинской технологии комплексного применения лечебных физических факторов и пробиотического препарата ВедаБиотик (группа II) (табл. 1).

Влияние медицинской реабилитации на динамику средних значений исходно изменённых показателей лейкоцитов, фибриногена, СРБвч и СО2 пациентов обеих групп было однонаправленным и характеризовалось статистически значимым снижением их величин. При этом обращает на себя внимание нормализация уровня СО2 в группе лиц, реабилитационные мероприятия которых включали внутренний приём пробиотического препарата (II группа), что в сочетании с достижением референсных

Таблица 1. Динамика частоты выявления жалоб у лиц, перенёсших COVID-19, %

Table 1. Trends of complaint frequency in COVID-19 convalescents, %

Жалобы	Группа I (сравнения), n=64		Группа II (основная), n=32		Уровень значимости различий между группами после завершения медицинской реабилитации
	до	после	до	после	
Слабость	100,00	81,25	100,00	50,00	0,009
	$p=0,011$		$p=0,000$		
Боль в области сердца	53,12	24,70	68,75	9,37	>0,05
	$p=0,04$		$p=0,000$		
Одышка	96,80	81,3	93,30	60,00	>0,05
	$p=0,045$		$p=0,002$		
Сердцебиение	65,60	18,75	62,50	6,25	0,04
	$p=0,000$		$p=0,000$		
Ощущение перебоев в ритме сердца	50,00	18,75	59,38	3,30	0,04
	$p=0,009$		$p=0,000$		
Кашель	37,50	21,88	28,13	0,00	0,001
	$p=0,172$		$p=0,001$		
Головная боль	59,40	25,00	50,00	6,25	0,036
	$p=0,006$		$p=0,000$		
Нарушение сна	87,50	84,40	87,50	56,25	0,014
	$p=0,688$		$p=0,014$		
Метеоризм	31,25	18,75	43,75	0,00	0,000
	$p=0,249$		$p=0,000$		

Примечание. p — уровень значимости различий внутри групп.

значений лейкоцитами и фибриногеном у пациентов этой группы свидетельствует о больших противовоспалительных потенциях комплексного применения лечебных физических факторов и мультисимбиотика пятого поколения ВедаБиотик (табл. 2).

Значимое противовоспалительное влияние комплексной медицинской реабилитации с применением лечебных физических факторов доказывают и позитивные изменения значений интегральных лейкоцитарных индексов

(табл. 3). При этом статистически значимая динамика величин ИСНЛ, ИА и ИЛГ, зафиксированная в основной группе (II), в отсутствие таковой у лиц группы сравнения (I) позволяет сделать вывод о целесообразности включения внутреннего приёма мультисимбиотика пятого поколения ВедаБиотик в реабилитационные мероприятия с целью достижения более значимого влияния на активность течения процессов тканевой деградаци и степень выраженности эндогенной интоксикации.

Таблица 2. Динамика средних значений исходно изменённых клинических и биохимических показателей крови у лиц, перенёсших COVID-19, Me [LQ; UQ]

Table 2. Changes in median values of initially altered clinical and biochemical blood parameters in COVID-19 convalescents, Me [LQ; UQ]

Показатель	Исходный уровень	Группа I (сравнения), n=64		Группа II (основная), n=32	
		до	после	до	после
Лейкоциты (норма 4–9 Г/л)	Повышен	9,60 [9,35; 10,85]	7,90 [5,75; 8,15]	9,5 [9,27; 10,10]	8,00 [7,075; 8,62]
		p=0,011		p=0,027	
Фибриноген (норма 2,1–3,8 г/л)	Повышен	4,15 [4,10; 4,59]	3,66 [3,22; 4,00]	4,40 [4,22; 4,80]	3,65 [3,25; 4,25]
		p=0,001		p=0,002	
C-реактивный белок высокочувствительный (норма 0–3 мг/л)	Повышен	10,81 [6,75; 13,67]	7,00 [4,32; 9,97]	6,89 [4,21; 11,04]	6,08 [3,73; 10,25]
		p=0,001		p=0,028	
Скорость оседания эритроцитов (норма 0–15 мм/ч)	Повышен	26,00 [21,00; 28,25]	21,50 [14,25; 25,25]	22,50 [20,00; 24,50]	15,00 [13,75; 18,75]
		p=0,011		p=0,007	
p _{I-II} =0,045					

Примечание. p — уровень значимости различий внутри групп, p_{I-II} — уровень значимости различий между группами, Me — медиана, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль.

Существенный противовоспалительный потенциал медицинской реабилитации лечебными физическими факторами, в том числе с включением в реабилитационный комплекс внутреннего приёма ВедаБиотика, подтверждает факт снижения уровня ИЛ-1 ($p=0,02$) в группе сравнения (I) и ФНО- α ($p=0,001$) в основной группе (II). При этом значимая стимуляция продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-4 ($p=0,001$), выявленная только у лиц основной группы (II), рассматривается нами как важный элемент достижения качественного подавления воспалительной реакции, реализуемый путём ингибирования активности процессов синтеза провоспалительных цитокинов, а следовательно, высокоактивных метаболитов кислорода и азота, известных своими цитотоксическими эффектами. Немаловажное значение в связи с этим отводится способности ИЛ-4 стимулировать пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, продуцирующие антитела и тем самым определяющие завершённость и эффективность иммунного ответа.

Выполненный корреляционный анализ обнаружил наличие отрицательных связей между ИЛ-4 и ИЛ-6

($p=-0,224$, $p=0,035$), ИЛ-4 и MCP-1 ($p=-0,321$, $p=0,004$) и положительной связи между ИЛ-4 и TAS ($p=0,415$, $p=0,001$), что является аргументом в пользу целесообразности применения пробиотических препаратов с целью достижения оптимального противовоспалительного и антиоксидантного эффекта при проведении комплексной медицинской реабилитации лиц с постковидным синдромом.

Сравнительный анализ динамики значений показателей оксидативного статуса организма лиц, перенёсших COVID-19, выявил значимое снижение активности СОД крови, при этом патологически высокие исходные значения активности фермента достигли нормативных значений в обеих группах. Аналогичная направленность изменений зафиксирована и в отношении динамики активности СОД эритроцитов и содержания перекисей в сыворотке крови (PerOx). При этом существенное повышение TAS, определяющей в том числе результативное купирование клинических проявлений заболевания, зарегистрировано только в группе пациентов, принимающих пробиотический препарат ВедаБиотик (группа II) (табл. 4).

Таблица 3. Динамика средних значений исходно изменённых лейкоцитарных индексов у лиц, перенёсших COVID-19, *Me [LQ; UQ]*

Table 3. Changes in median values of initially altered leukocyte indices in COVID-19 convalescents, *Me [LQ; UQ]*

Показатель	Исходный уровень	Группа I (сравнения), $n=64$		Группа II (основная), $n=32$	
		до	после	до	после
Индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (норма $2,47 \pm 0,21$ усл. ед.)	Снижен	1,33 [1,10; 1,92]	1,48 [1,25; 1,77]	1,39 [1,05; 1,78]	1,59 [1,38; 1,77]
		$p=0,466$		$p=0,05$	
Ядерный индекс (норма $0,05-0,08$ усл. ед.)	Повышен	0,23 [0,15; 0,29]	0,20 [0,15; 0,22]	0,23 [0,20; 0,287]	0,20 [0,17; 0,19]
		$p=0,003$		$p=0,017$	
Индекс алергизации (норма $0,79-1,08$ усл. ед.)	Повышен	2,96 [1,60; 4,13]	2,49 [1,92; 3,75]	2,25 [1,76; 3,80]	1,39 [1,04; 1,78]
		$p=0,210$		$p=0,000$	
Лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (норма $4,56 \pm 0,37$ усл. ед.)	Повышен	6,73 [4,73; 7,45]	6,25 [5,24; 6,91]	6,25 [5,10; 8,00]	5,69 [5,10; 6,48]
		$p=0,466$		$p=0,018$	

Примечание. p — уровень значимости различий внутри групп, *Me* — медиана, *LQ* — нижний квартиль, *UQ* — верхний квартиль.

Таблица 4. Динамика показателей прооксидантной-антиоксидантной системы индексов у лиц, перенёсших COVID-19, *Me [LQ; UQ]*

Table 4. Changes in pro-oxidant/antioxidant system indices in COVID-19 convalescents, *Me [LQ; UQ]*

Показатель	Группа I (сравнения), $n=64$		Группа II (основная), $n=32$	
	до	после	до	после
СОД крови (норма $164-240$ U/ml)	244,90 [203,50; 288,70]	219,40 [178,70; 260,90]	218,83 [177,67; 265,77]	207,70 [175,60; 221,50]
	$p=0,002$		$p=0,013$	
СОД эритроцитов (норма $1102-1601$ U/gHb)	1746,0 [1417,5; 1970,3]	1650,0 [1245,0; 1811,3]	1667,0 [1240,5; 1769,0]	1433,0 [1195,7; 1591,2]
	$p=0,009$		$p=0,003$	
TAS (норма $1,2-1,8$ ммоль/л)	1,21 [0,96; 1,31]	1,18 [0,91; 1,27]	1,24 [1,07; 1,35]	1,31 [1,12; 1,45]
	$p=0,609$		$p=0,042$	
PerOx (норма <350 мкмоль/л)	687,00 [239,50; 1081,00]	345,00 [196,50; 755,00]	532,50 [278,50; 654,00]	393,00 [235,75; 580,50]
	$p=0,068$		$p=0,084$	

Примечание. p — уровень значимости различий внутри групп, *Me* — медиана, *LQ* — нижний квартиль, *UQ* — верхний квартиль, СОД — супероксиддисмутаза, TAS — общая антиоксидантная активность, PerOx — перекисиды.

Исследование системы гемостаза, осуществлённое путём определения значений АПТВ, ПТИ и Д-димера, в подавляющем большинстве случаев выявило их соответствие референсным значениям. Однако у 23,4% участников КИ концентрация Д-димера в крови превышала нормативную и составила 345,00 [281,00; 454,00] нг/мл (физиологическая норма — менее 250 нг/мл), что является показателем повышенного риска развития тромбоза.

В результате проведения медицинской реабилитации выявлено существенное снижение концентрации в крови Д-димера у пациентов с его исходно повышенными значениями. Однако только у лиц основной (II) группы зарегистрирован факт нормализации показателя (в I группе — с 352,50 [274,50; 437,50] до 248,00 [200,04; 420,75] нг/мл, $p=0,173$, во II группе — с 302,00 [279,00; 440,00] до 136,00 [0,00; 177,00] нг/мл, $p=0,012$), что позволяет сделать вывод о превентивном влиянии комплексной медицинской реабилитации с применением лечебных физических факторов и внутреннего приёма пробиотического продукта на процесс формирования гиперкоагуляционного синдрома, способного при негативном сценарии развития событий в перспективе привести к возникновению диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови.

Нежелательные явления

Нежелательные явления при проведении настоящего клинического исследования не зарегистрированы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Факты, полученные вследствие выполнения КИ, наглядно демонстрируют целесообразность включения в комплекс реабилитационных мероприятий на стационарном (втором) этапе медицинской реабилитации больных с постковидным синдромом пробиотических препаратов. Разработанная и научно обоснованная технология медицинской реабилитации при хорошей переносимости воздействий лечебными физическими факторами и внутреннего приёма мультисимбиотика пятого поколения ВедаБиотик позволяет добиться более значимых (по отношению к результатам пациентов, медицинская реабилитация которых проводилась без применения пробиотического препарата) снижения частоты встречаемости и степени выраженности клинических проявлений заболевания, противовоспалительного, антиоксидантного и гипокоагуляционного эффекта.

Результаты настоящего исследования согласуются с ранее высказанными мнениями об уместности оздоровления микробиома кишечника посредством применения пробиотических штаммов бифидо- и лактобактерий и веществ-пребиотиков с целью подавления волны отдалённых последствий COVID-19 на популяционном уровне [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная и научно обоснованная медицинская технология реабилитации лиц с постковидным синдромом показала высокую безопасность и эффективность и может быть применена в перспективе не только для проведения медицинской реабилитации лиц с вышеуказанным патологическим состоянием, но и при прочих острых инфекционных заболеваниях, способных индуцировать постинфекционные нарушения функционирования различных физиологических систем организма.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. И.Н. Смирнова — концепция и дизайн исследования; Н.М. Юрьева — набор клинического материала, статистическая обработка результатов исследований; Т.Н. Зарипова — написание статьи; И.И. Антипова — набор клинического материала, статистическая обработка результатов исследований; Е.В. Тицкая — оформление и редактирование статьи; А.А. Зайцев — редактирование статьи; О.В. Сорокин — исследование микробиоты кишечника, статистический анализ результатов; А.В. Молокеев — исследование микробиоты кишечника, статистический анализ результатов. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ ФНКЦ МРИК ФМБА России (протокол № 2 от 16.04.2022).

Согласие на публикацию. Все участники до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия, утверждённую в составе протокола исследования этическим комитетом.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: I.N. Smirnova: conceptualization, methodology; N.M. Yurieva: investigation, formal analysis; T.N. Zaripova: writing—original draft; I.I. Antipova: investigation, formal analysis; E.V. Titskaya: writing—review & editing; A.A. Zaytsev: writing—review & editing; O.V. Sorokin: investigation, formal analysis; A.V. Molokeev: investigation, formal analysis. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: The study was approved by the Local Ethics Committee of the Federal Research and Clinical Center for Medical Rehabilitation and

Balneology of the Federal Medical-Biological Agency of Russia (Protocol No. 2 dated April 16, 2022).

Consent for publication: All participants provided a written informed consent form approved by the Ethics Committee as part of the study protocol prior to inclusion in the study.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously obtained or published material (text, images, or data) was used in this study or article.

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, as no new data was collected or created.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer-review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer-review process involved two external reviewers, one member of the Editorial Board, and the in-house science editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, et al. ACE2 Links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature*. 2012;487(7408):477–81. doi: 10.1038/nature11228
2. Zhang H, Li H-B, Lyu J-R, et al. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection. *Int J Infect Dis*. 2020;96(7408):19–24. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.027
3. Topchij TB, Ardatskaya MD, Butorova LI, et al. Features of the intestine conditions at patients with a new coronavirus infection. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2022;92(7):926–932. doi: 10.26442/00403660.2022.07.201768 EDN: PQCYQW
4. Pakhomova IG. Appointment of a patient with post-COVID-19 dyspepsia. Possible solutions to the problem. *Trudnyy pacient*. 2021;19(2):46–50. doi: 10.224412/2074-1005-2021-2-46-50 EDN: WRKBER
5. Bisenova NM, Ergalieva AS. Analysis of the intestinal biocenosis in adult patients. *Clinical Medicine of Kazakhstan*. 2015;37(3):47–51. (In Russ.)
6. Sarsenbaeva AS, Labeznik LB. Features of intestinal damage in COVID-19. *Experimental and clinical gastroenterology journal*. 2020;184(12):16–22. doi: 10.31146/1682-8658-2020-184-12-16-22 EDN: HLTLTG
7. Bulatova EM, Bogdanova NM, Lobanova EA, et al. Intestinal Microbiota: Current Concepts. *Pediatrics*. 2009;87(3):104–109. (In Russ.)
8. Negi S, Das DK, Pahari S, et al. Potential role of gut microbiota in induction and regulation of innate immune memory. *Front Immunol*. 2019;10:24–41. doi: 10.3389/fimmu.2019.02441
9. Kozlov KV, Ratnikova AK, Grinevich VB, et al. Microbiota and intestinal permeability as drivers of gastrointestinal manifestations of the new coronavirus infection (COVID-19). *Journal of Infectology*. 2021;13(4):57–65. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-67-2021-13-4-57-65
10. Zhou Z, Zhao N, Shu Y, et al. Effect of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020;158(8):2294–2297. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.020
11. Gumenyuk LN, Golod MV, Silaeva NV, et al. Gut microbiota alterations and their relationship to the disease severity and SOME cytokine profile indicators in patients with COVID-19. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2022;1(1):23–30. doi: 10.24075/brsmu.2022.006 EDN: RHJZWZ
12. Usenko DV, Gorelov AV. Use of probiotics and probiotic products: possibilities and prospects. *Current pediatrics (Moscow)*. 2004;3(2):50–54. EDN: PCEPUN
13. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med*. 2014;20(2):159–166. doi: 10.1038/nm.3444
14. Ursova NI. Therapeutic potential of modern probiotics. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(2):46–56. EDN: PZSUIN
15. Kurian SJ, Unnikrishnan KM, Miraj SS. Probiotics in prevention and treatment of COVID-19: current perspective and future prospects. *Arch Med Res*. 2021;52(6):582–594. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.03.002
16. Gromova OA, Torshin IYu, Chuchalin AG, et al. Microbiome, probiotics, and COVID-19: promising approaches to support innate and acquired immunity systems. *Experimental and clinical gastroenterology journal*. 2021;188(4):68–75. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-68-75 EDN: VINHHE
17. Shevyakov MA. Probiotics: relevant during the coronavirus (COVID-19) infection pandemic? *Medical council*. 2021;21(1):165–172. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-165-172 EDN: ZVTNVP
18. Smirnova IN, Khon VB, Zajcev AA, et al. Computer-based evaluation criteria of health resort treatment efficiency. *Medical doctor and IT*. 2012;1(1):64–69. EDN: OXEXHD
19. Ostrovsky VK, Makarov SV, Yangolenko DV, et al. The some blood parameters and leukocytic index of intoxication in the evaluation of the severity and in the determination of their prognosis of inflammatory, purulent and pyodestructive diseases of the abdomen and of the lungs. *Ulyanovsk medico-biological journal*. 2011;1(1):73–78. EDN: OPOPQZ

ОБ АВТОРАХ

* **Смирнова Ирина Николаевна**, д-р мед. наук;
адрес: Россия, 6340009, Томск, ул. Р. Люксембург, д. 1;
ORCID: 0000-0002-9010-2419;
eLibrary SPIN: 1873-9302;
e-mail: irin-smirnova@yandex.ru

Юрьева Наталия Михайловна;
ORCID: 0009-0009-9884-6808;
eLibrary SPIN: 2560-0075;
e-mail: lazari70@mail.ru

Зарипова Татьяна Николаевна, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0001-6247-0049;
eLibrary SPIN: 7012-0981;
e-mail: ta-zaripova@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Irina N. Smirnova**, MD, Dr. Sci. (Medicine);
address: 1 R. Luxemburg st, Tomsk, Russia, 6340009;
ORCID: 0000-0002-9010-2419;
eLibrary SPIN: 1873-9302;
e-mail: irin-smirnova@yandex.ru

Natalia M. Yurieva;
ORCID: 0009-0009-9884-6808;
eLibrary SPIN: 2560-0075;
e-mail: lazari70@mail.ru

Tatiana N. Zaripova, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-6247-0049;
eLibrary SPIN: 7012-0981;
e-mail: ta-zaripova@mail.ru

Антипова Инна Ивановна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-3965-109X;
eLibrary SPIN: 6179-0211;
e-mail: doctor.antipova@gmail.com

Тицкая Елена Васильевна, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0001-9830-6144;
eLibrary SPIN: 6554-9293;
e-mail: TitskayaEV@niikf.tomsk.ru

Зайцев Алексей Александрович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-2601-1739;
eLibrary SPIN: 6306-3645;
e-mail: alzay2010@yandex.ru

Сорокин Олег Викторович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-7227-4471;
eLibrary SPIN: 2124-4186;
e-mail: oleg.sorokin@vedapulse.com

Молокеев Алексей Владимирович, д-р биол. наук;
ORCID: 0000-0002-8456-4799;
e-mail: office@bialgam.ru

Inna I. Antipova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-3965-109X;
eLibrary SPIN: 6179-0211;
e-mail: doctor.antipova@gmail.com

Elena V. Titskaya, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-9830-6144;
eLibrary SPIN: 6554-9293;
e-mail: TitskayaEV@niikf.tomsk.ru

Alexey A. Zaytsev, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-2601-1739;
eLibrary SPIN: 6306-3645;
e-mail: alzay2010@yandex.ru

Oleg V. Sorokin, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-7227-4471;
eLibrary SPIN: 2124-4186;
e-mail: oleg.sorokin@vedapulse.com

Alexey V. Molokeev, Dr. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0002-8456-4799;
e-mail: office@bialgam.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author