

## **Комплексная биотехническая система скрининговой рискориентированной диагностики COVID-19 и постковидного синдрома**

***Резюме:** В настоящее время нет ни аппаратных, ни биохимических систем, позволяющих прижизненно оценить тяжесть постковидного синдрома. В основе аппаратного обеспечения предлагаемой биотехнической системы заложено рутинное реокардиографическое исследование в варианте трансторакальной реографии, позволяющее зарегистрировать частотные характеристики индивидуальной биоимпедансной реакции пациента на управляемое стрессорное воздействие, тем самым одномоментно зафиксировать характеристики его продуктивной работы сердца, состояния гемомикроциркуляторного русла, эффективности газотранспортной функции крови, а также достоверно оценить его персональную реактивность и адаптационный потенциал. Последующее математическое аппроксимирование полученных биометрических данных оригинальной нейросетью позволяет ранжировать полученные результаты и автоматически сгенерировать программу медицинской реабилитации конкретного пациента в зависимости от тяжести его постковидного синдрома.*

### *Введение*

С учётом перманентного выявления новых мутаций коронавируса SARS-CoV-2 можно с уверенностью предположить, что пандемия COVID-19 продлится ещё несколько лет (от 3 до 8). И в этой ситуации опасным становится уже не само заболевание, а его последствия, описанные как «постковидный синдром».

Длительное нахождение человека в постковидном синдроме за счёт реакций окислительного стресса, запускающих механизмы преждевременного апоптоза (гибели) клеток, в конечном итоге будет приводить к возникновению онкологических заболеваний органов, скомпрометированных COVID-19, со всеми вытекающими из этого медицинскими, финансовыми и социальными последствиями.

Такое положение вещей с огромной вероятностью уже в самое ближайшее время приведёт к ухудшению демографической ситуации в стране и, как следствие, ещё большему утяжелению и без того непростой экономической ситуации.

Разработка комплексной биотехнической системы (БТС) для оценки тяжести постковидного синдрома с расчётом персональных программ реабилитации, основанной на положениях Шестого технологического уклада является выходом из этой проблемы.

Патогенез постковидного синдрома базируется на системном страдании гемомикроциркуляторного русла тканей и органов, запускаемом процессами тромбообразования за счёт радикального изменения гемореологических свойств крови.

В настоящее время нет ни аппаратных, ни биохимических систем, позволяющих прижизненно оценить тяжесть этого процесса, только посмертное гистологическое исследование.

Основой аппаратного обеспечения предлагаемой БТС является реокардиографическое исследование в варианте трансторакальной реографии, позволяющее зарегистрировать частотные характеристики индивидуальной биоимпедансной реакции пациента на управляемое стрессорное воздействие, тем самым одновременно зафиксировать характеристики его продуктивной работы сердца, состояния гемомикроциркуляторного русла, эффективности газотранспортной функции крови, а также достоверно оценить его персональную реактивность и адаптационный потенциал.

Последующее математическое аппроксимирование полученных биометрических данных обученной нейросетью (программное обеспечение) позволяет ранжировать полученные результаты и автоматически сгенерировать программу медицинской реабилитации конкретного пациента в зависимости от тяжести его постковидного синдрома.

#### *Описание исследования и обсуждение его результатов*

В ходе выполнения НИР «Комплексная биотехническая система скрининговой рискориентированной диагностики COVID-19 и постковидного синдрома» случайным «слепым» образом была создана генеральная совокупность из 19 волонтеров разного пола, веса и возраста.

Все они были подвергнуты обследованию методом трансторакальной реокардиографии (ТТРКГ) с целью определения следующих физиологических параметров: частоты сердечных сокращений (ЧСС, bpm), частоты дыхания (ЧД, bpm), длины систолической дуги реокардиограммы ( $L, (Ом \cdot с)^{1/2}$ ), величины базового импеданса (БИ, Ом).

По протоколу исследования первая точка измерений методом ТТРКГ фиксировалась в покое в положении сидя, вторая – после максимальной задержки дыхания на вдохе, третья сразу после выполнения лёгкого физического стресс-теста в виде приседаний или подпрыгиваний (на выбор волонтером) в течении одной минуты, четвёртая – через две минуты после завершения стресс-теста. Параллельно трансторакальному реокардиографическому исследованию в каждой исследовательской точке у волонтера фиксировалось систолическое (АДс) и диастолическое (АДд) артериальное давление непрямым методом.

Среднее время одного полного обследования (четыре исследовательские точки ТРКГ с параллельным определением АД непрямым методом) составляло примерно восемь минут.

Признаком рандомизации для формирования двух групп исследования «Контроль» и «Опыт» явилась динамика реагирования величины базового импеданса на лёгкий физический стресс-тест: уменьшение величины БИ для исследовательской группы «Опыт» и повышение (или отсутствие изменений) БИ для исследовательской группы «Контроль».

В итоге в опытную группу вошли 10 волонтеров (5 женщин и 5 мужчин). Средний возраст волонтеров опытной группы составил  $65,3 \pm 6,1$  лет, рост –  $164,0 \pm 10,4$  см, вес –  $75,9 \pm 7,3$  кг.

В контрольную группу вошли 9 волонтеров (3 женщины и 6 мужчин). Их средний возраст составил  $40,1 \pm 14,1$  лет, рост –  $177,2 \pm 11,0$  см, вес –  $80,7 \pm 11,3$  кг.

В опытной группе падение средней величины базового импеданса составило с  $43,4 \pm 15,03$  Ом до  $32,7 \pm 12,8$  Ом ( $u=397$ ;  $p<0,01$ ) по сравнению с базовым импедансом контрольной группы, где он оставался стабильным или незначительно повышенным: в среднем от  $33,1 \pm 5,44$  Ом до  $36,4 \pm 7,04$  Ом ( $u=450,5$ ;  $p>0,05$ ).

В соответствии с протоколом исследования все его участники перед ТТРКГ должны были пройти ретроспективную цифровую скрининговую диагностику на COVID-19 по ссылке [www.covid19diagnosis.ru](http://www.covid19diagnosis.ru) с целью определения этого заболевания в анамнезе волонтера в течении двух месяцев до старта данного исследования. В дальнейшем было произведено сопоставление полученного цифрового диагноза с медицинскими документами волонтеров (выписные эпикризы, ПЦР-тесты, данные КТ-исследования лёгких, наличие специфических антител к COVID-19).

В результате проведённого сопоставления выяснилось, что все волонтеры группы исследования «Опыт» (100%) имели в своём двухмесячном анамнезе COVID-19, тогда как у волонтеров группы исследования «Контроль» этого заболевания ни в варианте ретроспективной цифровой скрининговой диагностики, ни по медицинским данным выявлено не было. Были выявлены два волонтера контрольной группы, которые по данным ресурса [www.covid19diagnosis.ru](http://www.covid19diagnosis.ru) переболели COVID-19 примерно год и полтора назад.

Таким образом, первым выводом по результатам настоящего исследования стало понимание того, что в раннем периоде после COVID-19 у пациентов отмечается достоверное снижение базового импеданса при лёгкой физической нагрузке. Причиной тому вероятнее всего служит массивное страдание проходимости капилляров гемомикроциркуляторного русла (ГМЦР) вследствие

микротромбозов, вызываемых новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, что подтверждено многочисленными патоморфологическими исследованиями. Задержка жидкости на уровне ГМЦР приводит к тканевой гипоксии, запускающей реакции окислительного стресса с накоплением свободных радикалов, повреждающих биомембраны, и, тем самым, инициирующих клеточный апоптоз. Длительное существование биологических тканей в таком состоянии в итоге ведёт к их фиброзу с последующим склерозом и стойкому страданию их кровоснабжения, что в итоге проявляется необратимой утратой функции конкретных анатомических элементов (суставы, связки, межпозвонковые диски), отдельных органов (лёгкие, сердце, печень, почки, поджелудочная железа, головной мозг) и даже целых органных систем (сердечно-сосудистая, дыхательная, эндокринно-метаболическая, ЦНС), что радикально отражается на качестве жизни пациента, переболевшего COVID-19. И главной задачей в медицинской реабилитации таких пациентов становится понимание того, что является ведущим: обострение уже имеющихся в анамнезе хронических заболеваний или первичное страдание гемомикроциркуляции, вызванное SARS-CoV-2. Потому что тактика медицинской реабилитации пациента в этой ситуации будет радикально отличаться.

Для выяснения этих обстоятельств полученные физиологические результаты ТТРКГ у волонтеров обеих групп исследования были аппроксимированы специальными математическими алгоритмами диагностического ресурса [www.healthscreens.ru](http://www.healthscreens.ru) для получения заключения по:

- 1) Продуктивной работе желудочков сердца в виде минутных объёмов сердца по большому (МОСбк, л/мин) и малому (МОСмк, л/мин) кругам кровообращения;
- 2) Общему периферическому сопротивлению сосудов большого (ОПССбк,  $\text{дин} \times \text{см} \times \text{с}^{-5}$ ) и малого (ОПССмк,  $\text{дин} \times \text{см} \times \text{с}^{-5}$ ) кругов кровообращения;
- 3) Объёму циркулирующей крови (ОЦК, %);
- 4) Индексу сердечно-сосудистой адаптации (ИССА, ед.);
- 5) Индексу лёгочной адаптации (ИЛА, ед.);
- 6) Индексу эндокринно-метаболического отягощения (ИЭМО, ед.);
- 7) Индексу массы тела (ИМТ, ед.);
- 8) Коэффициенту активности базового метаболизма (КАБМ, ед.);
- 9) Коэффициенту немедленной адаптации (КНА, ед.);
- 10) Коэффициенту долговременной адаптации (КДВА, ед.);
- 11) Общей дезадаптационной вероятности (ОДВ, %).

Эти интегральные показатели дали возможность осуществить комплексную оценку функционального состояния сердечно-сосудистой, дыхательной и эндокринно-метаболической систем организма волонтеров и их адаптационных возможностей.

С учётом ранее описанной процедуры рандомизации были получены два репрезентативных дата-сета для выполнения статистического сопоставления физиологических параметров волонтеров, не болевших COVID-19 (контроль – 36 полноценных математических строк), и волонтеров, переболевших COVID-19 (опыт – 38 полноценных математических строк).

Числовые данные этих статистических выборок были признаны достаточными и репрезентативными.

Для выполнения статистического анализа были использованы непараметрические критерии: для дисперсионного сравнения – критерий Манна-Уитни (u); для корреляционного – расчёт коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rs).

Результаты сравнения средних величин показателей центральной гемодинамики, реокардиограммы и интегральных показателей функционального состояния сердечно-сосудистой, дыхательной и эндокринно-метаболической систем организма волонтеров контрольной и опытной групп с их адаптационными возможностями представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Интегральные показатели функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем

Группа	МОСа	МОСв	ОПСС бк	ОПСС мк	ОЦК	ИССА	ИЛА
Контроль	6,4±0,58	5,5±1,05	993±269	948±293	97,6±11,4	0,63±0,15	1,0±0,57
Опыт	6,7±0,6	6,1±1,3	1004±204	973±211	103,5±11,8	0,59±0,11	0,97±0,34
Критерий	u=558	u=511	u=602	u=559	u=504	u=633	u=654
Ошибка	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05

Таблица 2

Интегральные показатели функционального состояния эндокринно-метаболической системы и адаптационных возможностей

Группа	ИМТ	ИЭМО	КАБМ	КНА	КДВА	ОДВ
Контроль	25,9±4,5	1,68±0,72	1,35±0,27	1,72±0,8	0,99±0,27	50,5±21,8
Опыт	28,2±2,2	1,75±0,35	1,49±0,18	1,79±0,6	0,92±0,18	57,2±14,8
Критерий	u=479	u=495	u=444	u=580	u=616	u=603
Ошибка	p<0,01	p<0,05	p<0,01	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Итак, первое статистически значимое зафиксированное в исследовании различие показателей опытной и контрольной групп заключалось в достоверном падении базового импеданса у волонтеров с COVID-19 на фоне выполнения ими физического стресс-теста. Это состояние можно охарактеризовать как внезапное накопление жидкости на уровнях гемомикроциркуляторного русла (ГМЦР),

вызванное физической нагрузкой, что привело к повышению электропроводимости биологических тканей.

В нормальных условиях капилляры ГМЦР функционируют «порционно» – по 25-30% от общего их числа. В случае стрессовой необходимости в активный тканевой газообмен подключаются новые «порции» капилляров, что способствует успешной реализации возрастающей напряжённости газотранспортной функции системы кровообращения. После выхода из стресса количество активно работающих капилляров уменьшается до нормального. При COVID-19 количество нормально функционирующих капилляров прогрессивно снижается в зависимости от степени тяжести заболевания, вызывая угнетение тканевого газообмена и усиление страдания газотранспортной функции крови. С учётом повышенной тропности коронавируса SARS-CoV-2 к эндотелиальным клеткам сосудов и его прямому токсическому воздействию на красный кроветворный росток, удивление вызывало отсутствие статистически значимых различий в общем периферическом сосудистом сопротивлении по обоим кругам кровообращения у волонтеров опытной и контрольной исследовательских групп. Однако повышение минутного объёма по правому желудочку сердца и объёма циркулирующей крови у волонтеров, переболевших COVID-19 (табл. 1), подтвердило гиперволемическую реакцию кровообращения с тенденцией к возникновению у них лёгочной гипертензии при данном заболевании. Тем не менее, кроме утяжелённого эндокринно-метаболического фона (табл. 2), каких-либо ещё патологических отклонений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем у волонтеров опытной исследовательской группы по сравнению с волонтерами контрольной исследовательской группы выявлено не было.

Это значит, что каких-либо специфических клинических симптомов или функциональных признаков для диагностики тяжести состояния пациентов после COVID-19 на уровне первичного медико-санитарного звена в настоящее время просто нет. Да, и сами пациенты после COVID-19 в раннем периоде после заболевания активных жалоб обычно не предъявляют.

Данный медицинский факт подтвердился отсутствием статистически значимых различий в средних величинах коэффициента немедленной адаптации (КНА) ( $1,79 \pm 0,6$  ед. против  $1,72 \pm 0,8$  ед.;  $u=580$ ;  $p>0,05$ ), коэффициента долговременной адаптации (КДВА) ( $0,92 \pm 0,18$  ед. против  $0,99 \pm 0,27$  ед.;  $u=616$ ;  $p>0,05$ ) и общей адаптационной вероятности (ОДВ) ( $57,2 \pm 14,8\%$  против  $50,5 \pm 21,8\%$ ;  $u=603$ ;  $p>0,05$ ) у волонтеров групп исследования «Опыт» и «Контроль» (табл. 2), когда ни один из волонтеров опытной группы, действительно, на своё состояние активно не жаловались.

Многообразная клиническая картина, получившая название «постковидный синдром», проявляется у пациентов через 2-3 месяца после COVID-19, когда установить причинно-следственную связь с этим заболеванием уже не представляется возможным. Именно по этой причине патогенез и специфические клинические признаки постковидного синдрома пока ещё не дифференцированы. В данном исследовании статистически значимых различий в величинах систолического (АДс) и диастолического (АДд) артериального давления, частоте сердечных сокращений (ЧСС) и частоте дыхания (ЧД) у волонтеров, переболевших COVID-19, по сравнению с волонтерами, не имевшими этого заболевания, выявлено также не было (табл. 3).

Таблица 3

Показатели центральной гемодинамики, дыхания и данных реокардиограммы

Группа	АДс	АДд	ЧСС	ЧД	L <sub>0</sub>
Контроль	141,4±19,3	81,7±9,8	83,6±23,2	18,6±4,1	0,329±0,07
Опыт	137,6±22,4	79,5±9,1	83,0±15,4	17,2±3,0	0,386±0,12
Критерий	u=598	u=588	u=612	u=577	u=492
Ошибка	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05

Таким образом, исходя из полученных результатов настоящего исследования, помимо достоверного падения величины базового импеданса на физическую нагрузку из-за задержки жидкости на уровне ГМЦР вследствие микротромбозов капилляров, статистически значимые различия также были выявлены в длине систолической дуги реокардиограммы у волонтеров с COVID-19 (0,386±0,12 Ом против 0,329±0,07 Ом; u=492; p<0,05), а также было отмечено достоверное повышение у них величины минутного объема по правому желудочку сердца (6,1±1,3 л/мин против 5,5±1,05 л/мин; u=511; p<0,05) и объема циркулирующей крови (103,5±11,8% против 97,6±11,4%; u=504; p<0,05) на фоне повышенных индекса массы тела (ИМТ), индекса эндокринно-метаболического отягощения (ИЭМО) и коэффициента активности базового метаболизма (КАБМ).

Для изучения этих клинических явлений был использован корреляционный анализ методом ранговой корреляции Спирмена (rs).

Исходя из его результатов, стало понятно, что в группе исследования «Контроль» сильной обратной корреляционной связью обладают частота сердечных сокращений (ЧСС) и длина систолической дуги реокардиограммы (L<sub>0</sub>) (rs=-0,347; p<0,05), а также частота дыхания (ЧД) и L<sub>0</sub> (rs=-0,55; p<0,01). Сама же ЧСС связана достоверной сильной прямой корреляционной связью с ЧД (rs=0,534; p<0,01).

И это нормальная физиологическая картина, когда эффективная газообменная функция кровообращения на уровне ГМЦР (L<sub>0</sub>) поддерживается за

счёт ЧСС и ЧД, регулируемых сосудодвигательным и дыхательным центром продолговатого мозга.

Продолговатый мозг имеет важное значение в регуляции дыхания, сердечной деятельности, состояния сосудов, потоотделения. Именно в продолговатом мозгу локализуются центры всех этих функций. Особенностью некоторых из них (дыхательного и сосудодвигательного) является то, что они возбуждаются как рефлекторно нервными импульсами, приходящими с периферии, так и химическими раздражителями, действующими непосредственно на них.

В группе исследования «Опыт» была выявлена радикально другая взаимосвязь клинических признаков.

Длина систолической дуги реокардиограммы ( $L_0$ ) оказалась сильно корреляционно обратно связана с систолическим компонентом артериального давления (АДс) ( $rs=-0,424$ ;  $p<0,01$ ) и частотой сердечных сокращений (ЧСС) ( $rs=-0,614$ ;  $p<0,01$ ). В то время как, ЧСС оказалась связана с АДс ( $rs=0,612$ ;  $p<0,01$ ), но не с частотой дыхания (ЧД) ( $rs=-0,126$ ;  $p>0,05$ ), что полностью противоречит фундаментальным законам физиологии кровообращения.

Получается, что у пациентов, перенёсших COVID-19, парадоксальным образом нарушается регуляторная функция сосудодвигательного и дыхательного центров продолговатого мозга, в результате чего клинические показатели центральной гемодинамики (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания) остаются в величинах нормальных диапазонов, создавая иллюзию соматического благополучия, в то время как повреждённые SARS-CoV-2 биологические ткани подвергаются фиброзной инволюции с последующей склеротической деградацией из-за ранее перенесённого «цитокинового шторма» и нарастающей хронической тканевой гипоксии, вызванной блокированием механизмов газообмена и транспорта кровообращения на уровнях гемомикроциркуляторного русла вследствие микротромбозов.

### *Заключение*

Результаты проведённого исследования доказали, что у людей, перенёсших COVID-19, есть два достоверных физиологических признака, подтверждающих наличие у них скрытых постковидных осложнений: падение величины базового импеданса (БИ) на лёгкую физическую нагрузку и увеличение длины систолической дуги реокардиограммы ( $L_0$ ), что позволяет использовать метод трансторакальной реокардиографии (ТТРКГ) для превентивной диагностики развития у них «постковидного синдрома».



### *Использованная литература*

1. Хасанова ДР, Житкова ЮВ, Васкаева ГР. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):93–98. DOI: 10.14412/2074-2711- 2021-3-93-98.
2. Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent Symptoms in Patients after Acute COVID-19. JAMA. 2020 Aug 11;324(6):603-5. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
3. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States, March–June 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Jul 31;69(30):993-8. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1.