

ВЛИЯНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НА СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И АКТИВНОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ПНЕВМОНИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19)

Бабушкин И.Е.¹, Кулишова Т.В.¹, Карелова Н.Ю.², Харченко С.С.², Крынга А.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, e-mail: alex_krynga@mail.ru;

²ООО «Клинический лечебно-реабилитационный центр «Территория здоровья», Барнаул

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) за короткое время приобрела статус пандемии и сохраняет свою актуальность. В статье исследуются состояние микроциркуляции и активность воспаления у пациентов с перенесенной пневмонией, ассоциированной с COVID-19, до и после реабилитации. Объект исследования: 60 пациентов с диагнозом перенесенной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, рандомно разделенных на 2 группы. Контрольную группу составили 30 пациентов, получавших базисную программу реабилитации. Группу сравнения составили 30 пациентов, получавших процедуры базисной программы и дополнительно интервальную гипокси-гиперокситерапию. В статье сравнивается эффективность обеих программ по динамике состояния микроциркуляции и активности воспаления у пациентов до и после реабилитации. Авторами показано, что у пациентов до реабилитации были выявлены нарушения микроциркуляции в органах дыхания и наличие умеренного воспаления в организме. При этом проводимая реабилитация в обеих группах пациентов значительно улучшала состояние микроциркуляции, но не вызывала значимого снижения активности хронического воспаления. Кроме того, авторы доказали, что реабилитация, оптимизированная процедурами интервальной гипокси-гиперокситерапии, статистически значимо оказывает большее положительное влияние на микроциркуляцию в сравнении с базисной реабилитацией.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, медицинская реабилитация, микроциркуляция, маркеры воспаления, интервальная гипокси-гиперокситерапия.

THE EFFECT OF MEDICAL REHABILITATION ON THE STATE OF MICROCIRCULATION AND INFLAMMATION ACTIVITY IN PATIENTS AFTER PNEUMONIA ASSOCIATED WITH A NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

Babushkin I.E.¹, Kuleshova T.V.¹, Karelova N.Yu.², Kharchenko S.S.², Krynga A.A.¹

¹FGBOU VO «Altai State Medical University» Ministry of Health of Russia, Barnaul, e-mail: alex_krynga@mail.ru;

²LLC «Clinical treatment and rehabilitation center «Territory of health», Barnaul

The new coronavirus infection (COVID-19) has acquired the status of a pandemic in a short time and remains relevant. The article examines the state of microcirculation and the activity of inflammation in patients with pneumonia associated with COVID-19 before and after rehabilitation. The object of the study: 60 patients diagnosed with pneumonia associated with COVID-19 randomized into 2 groups. The control group consisted of 30 patients who received a basic rehabilitation program. The comparison group consisted of 30 patients who received basic program procedures and additionally interval hypoxic-hyperoxytherapy. The article compares the effectiveness of both programs on the dynamics of microcirculation and inflammation activity in patients before and after rehabilitation. The authors showed that patients before rehabilitation had microcirculation disorders in the respiratory organs and the presence of moderate inflammation in the body. At the same time, the rehabilitation performed in both groups of patients significantly improved the state of microcirculation, but did not significantly reduce the activity of chronic inflammation. In addition, the authors proved that the effectiveness of the rehabilitation program optimized by the procedures of interval hypoxic-hyperoxytherapy statistically significantly has a greater positive effect on microcirculation in comparison with patients who underwent basic rehabilitation.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, medical rehabilitation, microcirculation, markers of inflammation, interval hypoxic-hyperoxytherapy.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) за короткое время приобрела статус пандемии, дестабилизируя практически все сферы деятельности человечества. COVID-19

может вызвать у человека целый ряд заболеваний – от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелого острого респираторного синдрома. Пациенты, заразившиеся вирусом SARS-CoV-2, в 30% случаев переносят заболевание с осложнениями, при этом летальность у таких пациентов в стационарных условиях может составлять 10% и более, коррелируя с увеличением возраста и коморбидности больных [1]. Несмотря на частое негативное действие SARS-CoV-2 на легочную ткань, данный вирус способен проникать в клетки практически любых тканей человека и повреждать их [2]. После перенесенных тяжелых пневмоний, ассоциированных с COVID-19, возникают такие осложнения, как дыхательная недостаточность, тромботические процессы, нарушения со стороны нервной системы, сердечно-сосудистой системы и др. [3]. Патофизиологические механизмы нарушения коагулологемостаза у таких пациентов связаны с первичным повреждением эндотелия сосудов и воспалением, что приводит к формированию микроангиопатий, локальных микротромбозов и микроциркуляторных нарушений [4]. Кроме того, высокая частота обращений пациентов за лечением последствий перенесенного COVID-19 объясняется широким спектром возникающих после заболевания нарушений, которые могут быть связаны с остаточным воспалением во время фазы выздоровления человека [5]. Известно, что SARS-CoV-2 усиливает воспалительный ответ через систему Toll-подобных рецепторов, активацию Т-лимфоцитов и тканевых макрофагов, тем самым поддерживая вялотекущий воспалительный процесс за счет избыточной генерации активных форм кислорода, перекисного окисления липидов и массивного высвобождения провоспалительных факторов [4]. При этом у многих пациентов данные патогенетические механизмы, формирующиеся на фоне заболевания и сохраняющиеся после него, могут перетекать в постковидный синдром [5].

Таким образом, пациенты, перенесшие среднетяжелую и тяжелую формы COVID-19, нуждаются в обязательной медицинской реабилитации, что позволяет своевременно восстанавливать функции поврежденных органов и систем [1]. В последнее время появляются новые работы по изучению возможностей применения нормобарической интервальной гипоксии-гиперокситерапии у больных, перенесших COVID-19 [6]. Однако имеющихся убедительных научных данных об эффективности медицинской реабилитации данных пациентов с применением процедур нормобарической интервальной гипоксии-гиперокситерапии недостаточно. Соответственно, разработка и совершенствование программ реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, с применением интервальной гипоксии-гиперокситерапии, а также оценка их эффективности на принципах доказательной медицины являются актуальным направлением исследовательской деятельности в медицинском сообществе.

Цель исследования – изучить влияние программы медицинской реабилитации, оптимизированной процедурами нормобарической интервальной гипоксии-гиперокситерапии, на состояние микроциркуляции и активность воспаления у пациентов после перенесенной пневмонии, ассоциированной с COVID-19.

Материалы и методы исследования. На проведение данного исследования авторами было получено заключение этического комитета. В проспективном открытом рандомизированном контролируемом исследовании приняли участие 60 пациентов с диагнозом перенесенной пневмонии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), наличием функциональных нарушений по шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ) от 2 до 3 баллов и не имеющих противопоказаний к процедурам, включенным в проводимые им программы медицинской реабилитации. Пациенты поступали по направлению из поликлиник краевых бюджетных учреждений здравоохранения с пакетом необходимых документов в ООО «Клинический лечебно-реабилитационный центр “Территория здоровья”» (г. Барнаул) для прохождения 10-дневного курса медицинской реабилитации в условиях дневного стационара (III этап). Все пациенты, принявшие участие в исследовании, подписывали информированное добровольное согласие, а также были проинформированы о его цели, методологии, вариантах медицинской помощи, прогнозируемых результатах медицинской реабилитации и др.

Средний возраст пациентов составлял $62,46 \pm 9,35$ года. Пациенты методом конвертов были распределены на 2 равнозначные группы. В контрольную группу входили 30 пациентов, проходивших стандартную программу реабилитации, включающую ежедневные: занятия лечебной физкультурой; процедуры галотерапии; занятия гидрокинезотерапией в бассейне; процедуры селективной цветотерапии некогерентным поляризованным светом и занятия по психоэмоциональной разгрузке с применением методики трансово-медитативной саморегуляции. В группу сравнения входили 30 пациентов, получавших процедуры базисной программы реабилитации и дополнительно ежедневные процедуры интервальной гипоксии-гиперокситерапии на аппарате «ReOxy» (РУ № РЗН 2014/1486 от 30.04.2019 г.), который генерирует лечебные гипоксические (10–15% кислорода) и гипероксические (до 40% кислорода) газовые смеси. Гипоксическая нагрузка, вводимая аппаратом, дозировалась индивидуально на основании результатов предварительного теста, проводимого в начале работы с пациентом. Во время процедуры аппарат автоматически регулировал переключение газовой смеси в зависимости от изменений насыщения крови кислородом и частоты сердечных сокращений в ответ на гипоксическое или гипероксическое воздействие с автоматической коррекцией его параметров (длительность гипоксии и реоксигенации).

Оценка микроциркуляции в органах дыхания проводилась у пациентов в динамике

методом лазерной доплеровской флоуметрии с определением величины перфузии крови (M), средних колебаний перфузии (σ) и коэффициента вариации (Kv) микрокровотока на аппарате «ЛАКК-ОП» (РУ № ФСР 2010/07442) через измерение данных параметров с поверхности кожи в области грудной клетки. Референсные значения состояния микроциркуляции определялись у пациентов (n=30) аналогичного возраста, не болевших COVID-19 и не имеющих заболеваний в острой фазе: $M = 9,72 \pm 1,79$ п.е.; $\sigma = 1,03 \pm 0,34$ п.е. и $Kv = 10,60 \pm 1,81\%$.

Для определения динамики активности воспаления в организме пациентов проводился забор венозной крови с последующим лабораторным определением концентрации фибриногена (метод определения и оборудование: клоттинговый («ACL TOP 350», «Instrumentation Laboratory», США); референсные значения: 2,00–3,90 г/л) и С-реактивного белка высокочувствительным методом (СРБ) (метод определения и оборудование: иммунотурбидиметрия («Cobas 6000», «Roche Diagnostics», Швейцария); референсные значения: 0,00–1,00 мг/л) – перед началом курса реабилитации и после нее.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся в программных средах «Microsoft Excel 2007» («Microsoft», США) и «Statistica 10» («StatSoft Inc», США). Проверка нормальности распределения проводилась методом Шапиро–Уилка; так как абсолютное большинство исследуемых показателей соответствовали нормальному распределению признаков, то дальнейший анализ проводился с применением параметрических методов статистики. Полученные отработанные данные были представлены в виде «среднее \pm стандартное отклонение» ($M \pm SD$).

Результаты исследования и их обсуждение. Полученные значения параметров микроциркуляции в исследуемых группах до начала реабилитации значимо не различались ($p > 0,05$), что указывает на их равнозначность. После реабилитации статистически значимые различия M, σ и Kv определялись у больных обеих групп ($p < 0,001$). Так, в группе сравнения после реабилитации отмечалось увеличение M в 2,1 раза ($p < 0,001$), σ – в 4,2 раза ($p < 0,001$) и Kv – в 2 раза ($p < 0,001$). При этом в контрольной группе отмечалось увеличение M в 1,6 раза ($p < 0,001$), σ – в 2,4 раза ($p < 0,001$) и Kv – в 1,5 раза ($p < 0,001$) (табл. 1).

Таблица 1

Состояние микроциркуляции у пациентов после перенесенной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, до и после медицинской реабилитации ($M \pm SD$)

Показатель	Референсные значения (n=30)	Измерение до или после реабилитации	Группа сравнения (n=30)	Контрольная группа (n=30)	p ₂	p ₃
M, п.е.	9,72±1,79	До	6,10±1,20	6,36±0,85	0,318	<0,001

		После	13,08±2,04	10,23±1,66		
		p ₁	< 0,001	<0,001		
σ, п.е.	1,03±0,34	До	0,41±0,15	0,44±0,12	0,409	<0,001
		После	1,73±0,55	1,08±0,37		
		p ₁	< 0,001	<0,001		
Kv, %	10,60±1,81	До	6,60±1,21	6,92±0,87	0,244	<0,001
		После	13,22±2,09	10,59±1,71		
		p ₁	<0,001	<0,001		

Примечания: M – величина средней перфузии крови (п. е.); σ – среднее колебание перфузии (п. е.); Kv – коэффициент вариации (%); п. е. – перфузионные единицы; p₁ – статистическая значимость различий показателей до и после реабилитации (парный t-критерий Стьюдента); p₂ – между группами до реабилитации (t-критерий Стьюдента); p₃ – между группами после реабилитации (t-критерий Стьюдента).

Полученные данные указывали на статистически значимое повышение активности микроциркуляции после проведенной реабилитации в обеих группах пациентов. Важно отметить, что у пациентов обеих групп в результате сравнения исходных значений с данными пациентов, не болевших COVID-19, определялось выраженное нарушение микроциркуляции в органах дыхания, что указывает на грубое угнетение микрокровотока, который эффективно восстанавливался до нормальных значений у пациентов после проведенных программ медицинской реабилитации.

Сравнительный анализ значений M, σ и Kv у пациентов между группами показал, что после реабилитации наилучшие значения активности микроциркуляции определялись в группе сравнения по всем параметрам (p<0,001). Соответственно, пациенты после реабилитации, оптимизированной процедурами интервальной гипоксии-гиперокситерапии, имели большую активацию капиллярной перфузии и притока крови к тканям органов дыхания в сравнении с пациентами, прошедшими только базовую реабилитацию.

В результате анализа динамики таких маркеров воспаления, как фибриноген и СРБ, у пациентов после перенесенной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, было показано, что исходно в обеих группах пациентов до реабилитации значения маркеров значимо не различались (p>0,05), так и после реабилитации статистически значимых изменений не было достигнуто (p>0,05). Важно отметить, что у пациентов обеих групп до и после реабилитации значения концентрации фибриногена были в пределах нормальных значений, что указывает на завершение острой фазы воспаления после заболевания. Кроме того, можно подчеркнуть, что в процессе реабилитации концентрация фибриногена не увеличивалась и даже имела тенденцию к снижению без статистической значимости, а это, в свою очередь, указывает на безопасность проводимых реабилитационных мероприятий (табл. 2).

Динамика концентрации маркеров воспаления у пациентов после перенесенной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, до и после медицинской реабилитации ($M \pm SD$)

Маркер воспаления	Референсные значения	Измерение до или после реабилитации	Группа сравнения (n=30)	Контрольная группа (n=30)	p ₂	p ₃
Фибриноген	2,00–3,90 г/л	до	3,28±0,86	3,29±0,52	0,957	0,629
		после	3,17±0,87	3,27±0,74		
		p ₁	0,120	0,829		
СРБ	0,00–1,00 мг/л	до	4,20±9,31	3,58±6,94	0,771	0,444
		после	3,05±6,39	4,66±9,51		
		p ₁	0,070	0,335		

Примечания: СРБ – С-реактивный белок; p₁ – статистическая значимость различий показателей до и после реабилитации (парный t-критерий Стьюдента); p₂ – между группами до реабилитации (t-критерий Стьюдента); p₃ – между группами после реабилитации (t-критерий Стьюдента).

Тем не менее, концентрация СРБ как до, так и после реабилитации была умеренно повышена. Полученные данные указывают на имеющееся у пациентов хроническое воспаление, которое, очевидно, связано с наличием у них сопутствующих хронических неинфекционных заболеваний. Кроме того, умеренное повышение концентрации высокоспецифичного СРБ (от 3,00 до 10,00 мг/л) указывает на наличие высокого риска сосудистых осложнений у практически здоровых лиц и у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. При этом после реабилитации концентрация СРБ снижалась в группе сравнения, а в группе контроля, наоборот, увеличивалась, однако выявленные изменения не достигали статистически значимых различий. Соответственно, в результате проведенного исследования было установлено, что у пациентов после перенесенного заболевания отмечаются выраженные нарушения микроциркуляции в органах дыхания, что согласуется с данными различных авторов, изучающих состояние микрокровотока у пациентов после перенесенной пневмонии, ассоциированной с COVID-19 [4]. Также у пациентов определялась умеренная активность воспалительного процесса в организме с формированием высокого риска сосудистых осложнений, что также соответствует представлениям авторов, указывающих на частые сосудистые осложнения при COVID-19 [3].

Таким образом, у пациентов, прошедших курс медицинской реабилитации, отмечались выраженное восстановление активности капиллярного кровотока в тканях органов дыхания до нормальных значений, а также снижение маркеров воспаления, но

показатели не достигли статистической значимости в наблюдаемом периоде. На основании этого можно предположить, что немедикаментозные методы реабилитации в меньшей степени влияют на активность воспалительных процессов в организме за короткий курс реабилитации, но значимо увеличивают микроциркуляцию в органах-мишенях. Поэтому медицинская реабилитация проводится пациентам, прежде всего, для восстановления нарушенных функций и возвращения пациента к привычному уровню функционирования в повседневной жизни, который был до заболевания.

Заключение. В результате проведенного исследования у пациентов до реабилитации были выявлены выраженные нарушения микроциркуляции в органах дыхания и наличие умеренной воспалительной активности в организме с формированием высокого риска сосудистых осложнений. При этом проводимая реабилитация в обеих группах пациентов значимо улучшала состояние микроциркуляции, но не вызвала значимого снижения активности хронического воспаления. Учитывая этиопатогенетические механизмы COVID-19, можно заключить, что нормализация капиллярного кровотока у данных пациентов сопровождается улучшением эндотелиальной функции сосудов, оптимизацией трофико-регенераторных, гемостазиологических и воспалительных процессов в сосудистой системе, что имеет важное значение для профилактики и уменьшения рисков возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Важно отметить, что медицинская реабилитация, оптимизированная процедурами нормобарической интервальной гипоксигиперокситерапии, статистически значимо оказывает большее положительное влияние на микроциркуляцию в тканях органов дыхания в сравнении с пациентами, прошедшими только базовую реабилитацию.

Данная работа выполнена при финансовой поддержке гранта Губернатора Алтайского края в форме субсидий для разработки качественно новых технологий, создания инновационных продуктов и услуг в сферах переработки и производства пищевых продуктов, фармацевтического производства и биотехнологий в соответствии с пунктом 4 статьи 78.1 Бюджетного кодекса Российской Федерации. Название проекта: «Разработка новой биомедицинской технологии восстановления физиологических параметров газообмена, гемостаза и микроциркуляции у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19)» (Соглашение №1 от 12.04.2022 г.).

Список литературы

1. Бубнова М.Г., Персиянова-Дуброва А.Л., Лямина Н.П., Аронов Д.М. Реабилитация после новой коронавирусной инфекции (COVID-19): принципы и подходы // Кардиосоматика. 2020. № 11 (4). С. 6-14.
2. Трепакова М.С., Парамонова Е.К., Колбасников С.В., Радьков О.В. Гендерные особенности коморбидного фона у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 //

Современные проблемы науки и образования. 2021. № 1. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30479> (дата обращения: 03.12.2022).

3. Буланов А.Ю., Ройтман В.Е. Новая коронавирусная инфекция, система гемостаза и проблемы дозирования гепаринов: это важно сказать сейчас // Тромбоз, гемостаз и реология. 2020. № 2 (82). С. 11-18.

4. Золотовская И.А., Шацкая П.Р., Давыдкин И.Л. Основные характеристики параметров микроциркуляции у пациентов, перенесших COVID-19 // Профилактическая медицина. 2020. № 23 (7). С. 56-62.

5. Бадалян К.Р., Соловьева Э.Ю. COVID-19: долгосрочные последствия для здоровья // Consilium Medicum. 2021. № 23 (12). С. 993-999.

6. Мисирова И.А., Борукаева И.Х., Карданова Л.Д. Патофизиологические механизмы влияния интервальной гипокситерапии на реабилитацию больных после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 // Современные проблемы науки и образования. 2022. № 5. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32019> (дата обращения: 03.12.2022).