

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.1.58>

Рандомизированное исследование эффективности компонентов реабилитации и уровня фрагмента цитокератина 19 (CYFRA 21-1) как предиктора развития интерстициального фиброза легких у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию

М.К. Азарёнок¹, Т.Л. Оленская¹, А.Г. Николаева^{1,2}, Т.Д. Жук³

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

²Витебская городская клиническая больница №1, г. Витебск, Республика Беларусь

³Витебский государственный университет им. П.М. Машерова, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №1. – С. 58-67.

A randomized trial of the effectiveness of rehabilitation components and the level of cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) as a predictor of the development of interstitial pulmonary fibrosis in patients with a coronavirus infection

M.K. Azaronak¹, T.L. Alenskaya¹, A.G. Nikalayeva^{1,2}, T.D. Zhuk³

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

²Vitebsk City Clinical Hospital No. 1, Vitebsk, Republic of Belarus

³Vitebsk State University named after P.M. Masherov, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(1):58-67.

Резюме.

Пациенты в составе 30 человек, перенесшие коронавирусную инфекцию и отобранные согласно критериям включения, случайным образом были распределены на три группы с целью изучения клинической эффективности компонентов реабилитации, таких как кинезиологическое тейпирование и гипобарическая барокамерная адаптация, а также их комбинация. Оценка эффективности проводилась клиническими и статистическими методами, а также путем заполнения опросников, выполнения функциональных проб и оценки уровня фрагмента цитокератина 19 (CYFRA 21-1) в сыворотке крови. Все компоненты реабилитации продемонстрировали сравнительно высокую эффективность, независимо от давности перенесенной инфекции, что привело к улучшению качества жизни пациентов. Концентрация фрагмента цитокератина 19 (CYFRA 21-1) >1,5 нг/мл в периоде реабилитации до 60 дней и реабилитационном периоде 180-360 дней указывает на тяжесть перенесенной инфекции, а его колебания >1 нг/мл могут свидетельствовать об обратимости интерстициального фиброза легких или быть предиктором нарастания легочной симптоматики и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, постковидный синдром, периковидный период, реабилитация, фрагмент цитокератина-19, интерстициальный фиброз легких, гипобарическая барокамерная адаптация, кинезиотейпирование.

Abstract.

30 patients who suffered coronavirus infection and were selected according to the inclusion criteria, were randomly divided into three groups in order to study the clinical effectiveness of rehabilitation components such as kinesiography taping, hypobaric pressure chamber adaptation, and their combination. The effectiveness was evaluated by clinical and statistical methods, as well as by filling in questionnaires, performing functional tests, and assessing the level of cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) in the blood serum. All components of rehabilitation demonstrated relatively high efficiency, regardless of the duration of the infection, which led to an improvement in the patients life quality. The

concentration of cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) >1.5 ng/ml during the rehabilitation period up to 60 days and the rehabilitation period during 180-360 days indicates the severity of the infection, and its fluctuations >1 ng/ml may testify to the reversibility of interstitial pulmonary fibrosis or be a predictor of an increase in pulmonary symptoms and require further study.

Keywords: coronavirus infection, post-COVID syndrome, peri-COVID period, rehabilitation, cytokeratin-19 fragment, interstitial pulmonary fibrosis, hypobaric pressure chamber adaptation, kinesiotaping.

Введение

Новый вирус SARS-CoV-2, являющийся возбудителем коронавирусной инфекции COVID-19, относится к семейству бета-коронавирусов и имеет определенное сходство с другими представителями коронавирусов, которые уже приводили к тяжелым поражениям легких в виде острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Это вирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и вирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV). Входными воротами для всех этих вирусов являются верхние дыхательные пути, где происходит первичное накопление вируса, заканчивающееся его элиминацией или дальнейшим распространением в нижние дыхательные пути и поражением как проводящей, так и альвеолярной части легких. Тем не менее филогенетический анализ вируса SARS-CoV-2 показал его идентичность с вышеуказанными вирусами только на 79% [1], что и позволило его выделить в отдельную таксономическую группу. Заболевание, которое вызывает данный вирус, 11 февраля 2020 года Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) было названо COVID-19, а ровно через месяц, 11 марта 2020 года, ею же было объявлено о глобальной пандемии.

Хотя COVID-19 поражает многие органы, и имеется достаточно источников, подтверждающих данный тезис [2-5], дыхательные пути являются основным местом персистенции и распространения вируса и обуславливают основные пути передачи инфекции: воздушно-капельный и аэрозольный.

Первым местом встречи вируса с человеческим организмом является слизистая носа. Рецептором, способствующим проникновению SARS-CoV-2 внутрь клетки хозяина, является широко экспрессируемый назальным эпителием рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2). Рецептор-связывающий домен (RBD) SARS-CoV-2 находится в субъединице S1 шпигидного белка и имеет большую аффинность к ACE2, чем SARS-CoV, а также обладает способностью уклоняться от иммунного ответа [6] хозяина, что и обуславливает его высокую инфекционность. Связывание RBD с ACE2 приводит к высвобождению домена слияния белка S1 с помощью трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) и, как следствие, к слиянию вирусной и клеточной мембран и проникновению вируса внутрь клетки.

Таким образом, вышеизложенные аргументы свидетельствуют о вероятных механизмах различных клинических эффектов, которые зависят от экспрессии и коэкспрессии ACE2 и TMPRSS2. Слизистая носа экспрессирует большее количество ACE2 и, соответственно, является основным местом для внедрения вируса: чем ниже расположены проводящие пути от носа, тем меньшее количество ACE2 в них представлено. Однако при достижении вирусом альвеол, в частности, альвеолярных клеток, иммунных клеток и клеток эндотелия, которые также экспрессируют большое количество ACE2, возникает благоприятная среда для инфицирования, что клинически проявляется вирусной интерстициальной пневмонией, а цитопатические эффекты SARS-CoV-2 обусловлены, в первую очередь, поражением клеток альвеолярного эпителия II типа [7], что приводит к разрушению сурфактанта и связанному с ним коллапсу альвеол с последующим рубцеванием, проникновением инфекции через аэро-гематический барьер и репликацией в эндотелиальных клетках.

На клетки эндотелия SARS-CoV-2 может влиять путем связывания с рецепторами ACE2 и CD147, а также за счет запуска каскадов свертывания крови и развития тромбоваскулита [4, 6].

Данные механизмы повреждения требуют тщательного изучения механизмов репарации тканей у пациентов, выживших после перенесенной инфекции COVID-19. Несмотря на длительность процесса, у большинства переболевших COVID-19 наблюдается полное ремоделирование

легочной ткани. Однако у части пациентов, как правило, это связано с тяжестью инфекции, наблюдается легочной фиброз отдельных участков легочной ткани без существенного влияния на функцию легких или распространенный легочной фиброз с нарушением рестриктивной и вентиляционно-перфузионной функции легких [2, 3, 8]. Остается открытым вопрос, будут ли прогрессировать данные изменения или состояние пациента останется стабильным.

В настоящее время длительные последствия COVID-19 находятся в стадии изучения в силу небольшого срока давности этой инфекции. На примерах SARS-CoV и MERS-CoV были озвучены предположения о появлении большого числа пациентов, страдающих легочным фиброзом как исходом интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) в более отдаленном промежутке времени [1, 9]. Имеется целый ряд работ, указывающий на сходство патогенетических механизмов развития легочного фиброза после COVID-19 и идиопатического фиброзирующего альвеолита (ИФА) [1, 7, 10, 11]. Поскольку в самом названии «идиопатический фиброзирующий альвеолит» имеется отсылка к неизвестному этиологическому фактору, понятно, что SARS-CoV-2 может служить только триггером, как и другие вирусные инфекции, для развития этого смертельного заболевания. Но, учитывая масштабы инфекции, данное предположение должно быть тщательно изучено для возможно более раннего начала антифибротической терапии.

Имеется ряд исследований по определению концентрации фрагмента цитокератина 19 (CYFRA 21-1) в сыворотке крови [12] как предиктора прогрессирования ИФА. Так, по данным Philip L. Molynauxetal (2021) увеличение концентрации CYFRA 21-1 на 1 нг/мл позволяло прогнозировать риск прогрессирования ИФА в течение 12 месяцев у пациентов и предсказывало общую смертность. Повреждение альвеолярного эпителия, в первую очередь альвеолярных клеток II типа, приводит к нарушению естественного процесса пролиферации альвеолоцитов II в альвеолоциты I и восстановлению альвеол. Вместо этого происходит процесс, называемый бронхиализацией, когда альвеолоциты теряют свойства альвеолярных клеток и приобретают маркеры клеток дыхательных путей, что неизбежно приводит к апоптозу этих клеток.

CYFRA 21-1 является С-концевым растворимым белком цитоскелета альвеолоцитов, по-

падающим в кровь вследствие апоптоза поврежденных клеток. Мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки, повреждение которых происходит после заражения вирусом клетки. Следовательно, можно предположить связь между уровнем CYFRA 21-1 в сыворотке крови и тяжестью патологического процесса, а также по динамике показателя с течением времени прогнозировать развитие фиброза легочной ткани.

Предположить развитие интерстициального заболевания легких можно у пациентов, которые перенесли инфекцию COVID-19 и, кроме одышки жалуются на слабость и малопродуктивный кашель в течение более 6-ти месяцев после заболевания. По данным ряда исследователей [2, 3, 9-11] имеются высокого уровня корреляционные связи развития легочного фиброза с первоначальным уровнем поражения легких, выраженностью воспалительного процесса, возрастом пациента, развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) во время острой фазы заболевания, прямой травмой вследствие вентиляции легких, длительной оксигенацией, курением в анамнезе, хроническим алкоголизмом. Широко обсуждается на сегодняшний день вопрос правомерности термина «легочный фиброз», так как легочной фиброз считается необратимым состоянием. Однако в современной литературе появился термин «обратимый легочной фиброз» [13, 14]. Понятно, что решение всех этих вопросов требует дальнейшего обсуждения и проведения ряда дополнительных исследований [11].

Протоколы реабилитации, консенсусные заявления и программы после перенесенной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, были разработаны на основании предыдущего опыта восстановления пациентов после перенесенных вирусных пневмоний другой этиологии, а также на основании проведенных пилотных исследований по реабилитации пациентов после COVID-19. Основными методами реабилитации во всем мире признаны низкоинтенсивная или среднеинтенсивная тренировка дыхательных мышц, диафрагмальное дыхание, дыхание через сжатые губы и лечебная физическая культура с акцентом на выносливость, дозированная лечебная ходьба.

Цель данной работы – изучение клинической эффективности предлагаемых кафедрой медицинской реабилитации с курсом ФПК и ПК Витебского ордена Дружбы народов медицинского университета компонентов реабилитации и их

сочетания, а также определение уровня CYFRA 21-1 в сыворотке крови пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию и сохраняющих жалобы на одышку, слабость и малопродуктивный кашель в течение больше месяца с момента достижения критериев излеченности, зависимость данной концентрации от давности заболевания и тяжести патологического процесса.

Материал и методы

Группу исследования составили пациенты с жалобами на продолжающуюся одышку, малопродуктивный кашель, слабость, обратившиеся с целью реабилитации на кафедру медицинской реабилитации с курсом ФПК и ПК Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета (ВГМУ) и городской центр гипобарической терапии и бароклиматической адаптации (ГБТ и БКА). В период с 14 июня 2021 года по 15 октября 2021 года из 89 человек, обратившихся за помощью, критериям включения соответствовало 30 человек.

Критерии включения:

1. Наличие в анамнезе коронавирусной инфекции любой степени тяжести и четкая взаимосвязь легочной симптоматики с перенесенной инфекцией.

2. Сохранение симптомов нарушения дыхания более трех недель после излечения от острой инфекции COVID-19 без ограничения срока давности.

3. Отсутствие других хронических легочных заболеваний.

Критерии исключения:

1. Наличие коронавирусной инфекции любой степени тяжести без легочной симптоматики в анамнезе.

2. Выявленные в периковидный период нарушения вентиляции легких по обструктивному типу.

3. Коморбидные пациенты с проявлениями легочно-сердечной недостаточности.

Все пациенты подписали информированное согласие на проведение исследования (протокол этической комиссии ВГМУ №4 от 13.04.2021). Реабилитация проводилась на кафедре медицинской реабилитации ВГМУ и в городском центре ГБТ и БКА.

Из данной группы было сформировано 3 подгруппы, к которым применяли различные методики: реабилитацию с использованием ме-

тодики восстановительного лечения путем апплицирования кинезиологического тейпа на проекцию заднего свода диафрагмы и дыхательные упражнения (1-я группа), реабилитацию методом гипобарической адаптации (ГБА) с апплицированием кинезиологического тейпа на задний свод диафрагмы (2-я группа), реабилитацию методом ГБА (3-я группа).

Гипобарическая барокамерная адаптация имеет широкий положительный опыт применения при различных патологических состояниях, связанных с наличием гипоксии, например бронхиальная астма, железодефицитная анемия [15]. У пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию, данный метод реабилитации направлен на запуск физиологического ответа организма на гипоксию, повышение адаптационных резервов и улучшение качества жизни. Методика апплицирования кинезиологического тейпа на проекцию заднего свода диафрагмы в сочетании с дыхательными упражнениями является оригинальной разработкой кафедры и успешно зарекомендовала себя в ранее проводившихся исследованиях кафедры по восстановлению паттерна дыхания пациентов после перенесенной пневмонии, ассоциированной с COVID-19 [16].

Курс реабилитации с использованием методики восстановительного лечения путем апплицирования кинезиологического тейпа (ООО «Галтеяфарм») на проекцию заднего свода диафрагмы и дыхательные упражнения включал в себя первичный осмотр, аппликацию кинезиотейпа на задний свод диафрагмы [16], переобучение пациента дыханию с акцентом на диафрагму в ритме 16-18 дыхательных движений в минуту. Тейп оставлялся на коже сроком 5 дней или до переносимости (зуд, жжение под тейпом), затем давался отдых коже в течение 2 дней при ношении в течение 5 дней. Весь данный период пациент выполнял дыхательные упражнения по 10 минут 2 раза в день в положении лежа на спине и совершал пешие прогулки в удобном темпе до 1 км ежедневно. Процедура кинезиотейпирования повторялась 3 раза, кратность посещения 1 раз в неделю. Через 4 недели пациент тестировался повторно при заключительном осмотре без аппликации кинезиотейпа.

Курс реабилитации методом ГБА включал 10 сеансов в течение 2-х недель по рабочим дням с имитацией подъема на высоту 1500 м первый день, 2000 м второй день, 2500 м, начиная с 3-го дня и до окончания курса. Тестирование пациен-

тов проводилось в первый день перед началом курса и в последний день курса реабилитации.

Курс реабилитации методом ГБА с апплицированием кинезиологического тейпа на задний свод диафрагмы проводился по схеме стандартного 2-недельного курса ГБА для пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию, с выполнением тейпирования заднего свода диафрагмы на 3-й и 10-й день курса.

Забор крови для определения уровня CYFRA 21-1 производился до начала реабилитации и через месяц после первого забора крови.

Оценка параметров состояния здоровья пациентов осуществлялась до начала курса реабилитации и после завершения курса:

1) клиническими методами, интерпретация которых связана с числовым значением, таких как данные систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), пульса, частоты дыхательных движений (ЧДД), насыщения крови кислородом (SaO_2);

2) функциональными пробами – проба Штанге;

3) методами заполнения опросников – EQ-5D, модифицированная шкала Борга;

4) определением в сыворотке крови фрагмента цитокератина 19 (CYFRA 21-1) (ИООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО»).

Распределение пациентов на группы осуществлялось случайным образом путем введения специального модуля в таблицу Excel и составило 10, 10, 10 человек для каждой группы соответственно. Функцией данного модуля стало создание рандомизированного алгоритма нахождения выборки путем функции генерации случайного числа, которая возвращает равномерно распределенное вещественное число, большее или равное 0, но меньшее 1. Количество искомым элементов для каждой группы определялось делением общего числа пациентов на число групп (в данном случае три). Полученные значения ранжировались без учета принадлежности к той или иной группе. Так, для каждой из групп мы получили некоторое количество натуральных чисел, которые явились уникальными не только в рамках одной, но и всех имеющихся групп. Затем этим числам ставились в соответствие порядковые номера пациентов. Таким образом, мы получили три выборки, состоящие из уникальных имен.

Результаты исследования были проанализированы статистическими методами описательной статистики, непараметрическим анализом данных для парных зависимых групп с использова-

нием критерия Уилкоксона, методом ранговых корреляций Спирмена, с помощью U-критерия Манна-Уитни для парных независимых групп (STATISTICA 10).

Результаты и обсуждение

Была набрана группа пациентов в количестве 30 человек, реабилитацию завершили 29. Одна пациентка из 2-й группы в процессе реабилитации заболела ОРВИ и не смогла продолжать курс реабилитации. Таким образом, количество участников в группах распределилось следующим образом: 1-я группа – 10 человек, 2-я группа – 9 человек, 3-я группа – 10 человек. Медиана возраста всех участников составила 53 года [47; 58], из них 20 женщин, медиана возраста 53 года [47; 53], 9 мужчин, медиана возраста 51 год [45; 54]. Медиана индекса Кетле составила 28,34 [25,61; 34,29].

Все пациенты перенесли коронавирусную инфекцию, из них пневмонию различной степени тяжести с подтверждением рентгенологическим методом 27 пациентов, у двух пациентов присутствовала легочная симптоматика в виде одышки и сухого кашля во время болезни, но рентгенологическое исследование не было выполнено. На стационарном лечении находилось 24 пациента, 5 лечились на дому. Два пациента находились на ИВЛ, 7 получали высокопоточную оксигенацию в течение более недели. У одного пациента развилось осложнение в виде пневмоторакса. Давность заболевания варьировала от 22 до 298 дней. Тем не менее, все пациенты отмечали проблемы с дыханием, например, появление одышки на физическую нагрузку, ранее выполнявшуюся без одышки, потливость, слабость, боли в грудной клетке различной степени выраженности и локализации, малопродуктивный кашель.

Первая группа состояла из 4 мужчин и 6 женщин. Медиана возраста группы составила 50 [39;54] лет. В данную группу вошли 2 пациента без рентгенологического подтверждения пневмонии, 8 пациентам был выставлен диагноз внегоспитальной двусторонней вирусной пневмонии, из них 3 пациентам проводилась высокопоточная оксигенация, 1 пациент находился на ИВЛ. Вторая группа состояла из 9 человек, 2 мужчин и 7 женщин. Медиана возраста 53 [53;58] года. 7 пациентов имели рентгенологически подтвержденную двустороннюю вирусную пневмонию, которая у одного пациента осложнилась пневмотораксом, 2 пациентам был выставлен диагноз

вирусной пневмонии, локализованной в одной доле, из них 2 пациентов находилось на высокопоточной оксигенации. Третья группа состояла из 10 человек, из которых 3 были мужчины. Медиана возраста составила 53,5 [47;59] года. Все пациенты имели рентгенологически подтвержденную вирусную пневмонию, у 7 – двусторонний процесс, у 3 – с локализацией в одной доле, из них 3 пациентам проводилась высокопоточная оксигенация, 1 пациент находился на ИВЛ.

Полученные результаты оценивались методами описательной статистики. Так как распределение носило непараметрический характер, мы сравнивали медианы, верхнюю и нижнюю квартиль по всем параметрам до и после реабилитации. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Для оценки эффективности реабилитации в зависимости от применяемого компонента был использован непараметрический анализ данных для парных групп с помощью критерия Уилкоксона. Согласно полученным данным, мы получили статистически значимое улучшение при всех методиках по ключевым параметрам, а именно по оценке качества жизни, EQ-5D, уменьшение одышки, снижение артериального давления,

улучшение показателей насыщенности крови кислородом, улучшение времени задержки дыхания на вдохе (проба Штанге). Все параметры представлены в таблице 2.

Анализ динамики концентрации в сыворотке крови фрагмента цитокератина 19 до и после реабилитации (CYFRA 21-1) (ИООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО») не выявил статистически значимых изменений ни в одной группе исследования. Референсным значением для данного показателя является <2,08 нг/мл. Только один пациент имел превышение данного показателя (2,42 нг/мл), он находился на высокопоточной оксигенации и попал к нам на реабилитацию через 83 дня от начала заболевания. У пяти пациентов данный показатель находился на уровне около 1,5 нг/мл и выше. Один из вышеуказанных пациентов в период заболевания находился на ИВЛ, и с момента установления диагноза до начала реабилитации прошло 166 дней; у другого пневмония осложнилась пневмотораксом, и с момента заболевания прошло 66 дней; третий находился на высокопоточной оксигенации, и с момента заболевания прошло 134 дня; двое лечились стационарно с диагнозом «двусторонняя вирусная пневмония», у одной от начала заболевания про-

Таблица 1 – Оценка показателей в изучаемых группах пациентов до и после реабилитации

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Возраст (годы)	50 [39;54]	53 [53;58]	53,5 [47;59]
Индекс Кетле	28,98 [25,48;33,46]	33,56 [26,88;37,50]	28,19 [25,61;34,21]
Проба Штанге до (с)	20,5 [16;31]	20 [10;30]	25 [12;30]
Проба Штанге после (с)	39,5 [35;45]	40 [35;45]	41 [35;45]
Оценка качества жизни до (мм)	60 [60;70]	60 [50;70]	70 [60;70]
Оценка качества жизни после (мм)	77,5 [70;80]	60 [60;70]	77,5 [70;80]
EQ-5D до	0,71 [0,63;0,71]	0,71 [0,56;0,71]	0,63 [0,56;0,71]
EQ-5D после	0,83 [0,71;1,00]	0,83 [0,71;0,83]	0,83 [0,63; 1,00]
САД до (мм рт. ст.)	134 [125;153]	145 [130;152]	150,5 [123;163]
ДАД до (мм рт. ст.)	88,5 [78;94]	89 [78;93]	92,5 [79;99]
САД после (мм рт. ст.)	124 [119;131]	123 [121;128]	128 [120;139]
ДАД после (мм рт. ст.)	79 [77;81]	78 [76;81]	83 [79;88]
SaO ₂ до (%)	96 [95;98]	96 [95;96]	97 [95;98]
SaO ₂ после (%)	98 [98;99]	97 [96;97]	98 [97;99]
Пульс до (ударов в 1 минуту)	78,5 [65;91]	88 [78;92]	73,5 [68;88]
Пульс после (ударов в 1 минуту)	77 [66;82]	74 [72;76]	68 [67;82]
ЧДД до (дыханий в 1 минуту)	18 [16;20]	20 [20;21]	18 [16;20]
ЧДД после (дыханий в 1 минуту)	16 [16;18]	18 [16;18]	17 [16;18]
CYFRA 21-1 до	0,735 [0,50;1,86]	1,00 [0,72;1,23]	0,795 [0,60;0,98]
CYFRA 21-1 после	0,625 [0,50;1,11]	0,84 [0,585;1,20]	0,815 [0,57;1,80]
Количество дней от начала заболевания	132,5 [83;284]	134 [128;215]	108,5 [86;148]

Таблица 2 – Оценка эффективности реабилитации в изучаемых группах пациентов до и после реабилитации

Показатель	p1	p2	p3
САД (мм рт. ст.)	0,036659*	0,012852*	0,006911*
ДАД (мм рт. ст.)	0,019059*	0,038153*	0,036659*
SaO ₂ (%)	0,015157*	0,027709*	0,017961*
ЧДД (дыханий в 1 минуту)	0,236724	0,029975*	0,067890
Пульс (ударов в 1 минуту)	0,114129	0,007686*	0,027993*
Проба Штанге (с)	0,005062*	0,007686*	0,005062*
Оценка качества жизни (мм)	0,005062*	0,027709*	0,017961*
EQ-5D	0,007686*	0,017961*	0,017961*
Оценка одышки по шкале Борга (баллы)	0,009345*	0,011719*	0,007686*
СYFRA 21-1	0,115852	0,575403	0,414824

Примечание: p1 – p для первой группы, p2 – p для второй группы, p3 – p для третьей группы, * – p<0,05.

шло 103 дня, у другого 132 дня, у него же при контрольном обследовании методом спиральной многосрезовой компьютерной томографии были выявлены участки линейного пневмофиброза в S5 средней доли правого легкого, язычковых сегментах верхней доли левого легкого (исследование выполнено через три месяца от начала заболевания). При сравнении результатов исследования уровня цитокератина 19 у данной группы пациентов до и после реабилитации с помощью критерия Уилкоксона для зависимых переменных получено снижение показателя (p=0,07).

Если выделить период меньше 60 дней от начала заболевания и период от 180 до 360 дней, то изменение концентрации в сыворотке крови фрагмента цитокератина 19 (критерий Уилкоксона для сравнения двух зависимых переменных) до и после исследования приближается к статистически значимому (p=0,07 и p=0,08 соответственно).

Методом ранговых корреляций Спирмена установлена значимая (p < 0,05) величина корреляции (0,39) между уровнем СYFRA 21-1 до начала реабилитации и тяжестью заболевания, а также зависимостью концентрации вышеуказанного белка от пола (мужчины) во всех группах. До реабилитации величина корреляции составила 0,62, после – 0,50. С помощью U-критерия Манна-Уитни подтверждена значимая разница в уровне концентрации фрагмента цитокератина 19 в зависимости от тяжести заболевания до реабилитации (p=0,01, Z=2,68), после реабилитации (p=0,04, Z=1,98) и от пола пациентов до реабилитации (p=0,002, Z=-2,93) и после (p=0,015, Z=-2,39).

У четырех пациентов из всех групп было выявлено повышение концентрации фрагмента цитокератина 19 приблизительно на 1 нг/мл по

сравнению с исходным при исследовании через месяц, однако трое из четырех пациентов отмечали улучшение состояния здоровья после курса реабилитации, а именно уменьшение одышки, кашля, слабости. Одна пациентка (N) не отметила значимой реакции на проведенную реабилитацию. Впоследствии трое, в т. ч. пациентка N, повторили исследование через три месяца после последнего забора крови. У двух пациентов имелось снижение уровня фрагмента цитокератина 19 ниже исходного уровня, у пациентки N было отмечено повышение уровня СYFRA 21-1 на 0,7 нг/мл от исходного уровня за период 3 месяца. Было предложено дообследование (компьютерная томография легких, спирография) с целью решения вопроса о назначении антифибротической терапии – пациентка отказалась и выбыла из исследования.

Проблемы стандартизации программ реабилитации пациентов после перенесенной вирусной инфекции COVID-19 отмечают во многих мета-анализах. Так, Magdalena Kołodziej с соавторами, обсуждая вопросы легочной реабилитации, отмечает, что предлагаемые на сегодняшний день методы тренировки дыхательных мышц, диафрагмального дыхания, с учетом полученных положительных результатов в процессе медицинской реабилитации требуют дальнейшего изучения с учетом их влияния на функцию легких, способность к физической нагрузке и качество жизни [17].

Предлагаемые нами методы позволяют получить убедительное улучшение обеспеченности тканей кислородом по нормализации пробы Штанге и данных пульсоксиметрии, снижение АД до нормальных цифр.

Изучение профиля активности по EQ-5D позволяет выделить основной компонент, снижающий качество жизни пациентов, принявших участие в исследовании. Профиль 11112 в конце исследования свидетельствует о важном вкладе в формирование клинической картины тревожно-депрессивного синдрома.

Заключение

1. Предлагаемые методы реабилитации являются высоко эффективными в период от трех недель до года после перенесенной коронавирусной пневмонии.

2. Концентрация в сыворотке крови фрагмента цитокератина 19 (CYFRA 21-1) >1,5 нг/мл в периоде реабилитации до 60 дней и реабилитационном периоде 180-360 дней может быть индикатором тяжести поражения легких вследствие перенесенной инфекции.

3. Проведение реабилитационных мероприятий с использованием методики восстановительного лечения путем апплицирования кинезиологического тейпа на проекцию заднего свода диафрагмы, реабилитация методом ГБА, а также их сочетания могут приводить к временному повышению уровня фрагмента цитокератина 19 у ряда пациентов. Снижение концентрации уровня CYFRA 21-1 имеет более медленную динамику по сравнению с клиническими данными и данными функциональных проб.

4. Увеличение концентрации в сыворотке крови фрагмента цитокератина 19 (CYFRA 21-1) у пациентов в периковидном периоде на 1 нг/мл требует дальнейшего изучения на большей выборке и может служить предиктором для выявления группы пациентов, угрожаемой по развитию интерстициального фиброза после перенесенной коронавирусной инфекции.

Литература

- COVID19 and pulmonary fibrosis: A potential role for lung epithelial cells and fibroblasts / E. J. Alison [et al.] // Immunol. Rev. 2021 Jul. Vol. 302, N 1. P. 228–240. doi: 10.1111/imr.12977
- Persistent Poor Health after COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity / L. Townsend [et al.] // Ann. Am. Thorac. Soc. 2021 Jun. Vol. 18, N 6. P. 997–1003. doi: 10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC
- Долгосрочные последствия COVID-19 у пациентов по данным функционально-лучевых исследований легких / В. П. Золотницкая [и др.] // РМЖ. Мед. обозрение. 2022. Т. 6, № 7. С. 360–366. doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-360-366
- Воробьев, П. А. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях / П. А. Воробьев // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021. № 7/8. С. 3–96. doi: 10.26347/1607-2502202107-08003-096
- COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19 [Electronic resource] / National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Mode of access: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>. Date of access: 21.03.2024.
- Proall, A. D. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms / A. D. Proall, M. B. VanElzakker // Front Microbiol. 2021 Jun. Vol. 12. Art. 698169. doi: 10.3389/fmicb.2021.698169
- Human-Based Advanced in vitro Approaches to Investigate Lung Fibrosis and Pulmonary Effects of COVID-19 / M. Kiener [et al.] // Front Med. (Lausanne). 2021 May. Vol. 8. Art. 644678. doi: 10.3389/fmed.2021.644678
- Биличенко, Т. Н. Постковидный синдром: факторы риска, патогенез, диагностика и лечение пациентов с поражением органов дыхания после COVID-19 (обзор исследований) / Т. Н. Биличенко // Рус. мед. журн. 2022. Т. 6, № 7. С. 367–375. doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-367-375
- Clinical characteristics and outcomes of post-COVID-19 pulmonary fibrosis. A case-control study / S. Farghaly [et al.] // Medicine (Baltimore). 2022 Jan. Vol. 101, N 3. Art. e28639. doi: 10.1097/MD.00000000000028639
- The characteristics and evolution of pulmonary fibrosis in COVID-19 patients as assessed by AI-assisted chest HRCT / J. N. Zou [et al.] // PLoS One. 2021 Mar. Vol. 16, N 3. Art. e0248957. doi: 10.1371/journal.pone.0248957
- Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: Novel Sequelae of the Current Pandemic / S. R. Ambaradar [et al.] // J. Clin. Med. 2021 Jun. Vol. 10, N 11. Art. 2452. doi: 10.3390/jcm10112452
- CYFRA 21-1 Predicts Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Prospective Longitudinal Analysis of the PROFILE Cohort / P. L. Molyneaux [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2022 Jun. Vol. 205, N 12. P. 1440–1448. doi: 10.1164/rccm.202107-1769OC
- Reversal of lung fibrosis: An unexpected finding in survivor of acute respiratory distress syndrome / C. H. Chang [et al.] // QJM. 2018 Jan. Vol. 111, N 1. P. 47–48. doi: 10.1093/qjmed/hcx190
- Noble, P. W. Pulmonary fibrosis: Patterns and perpetrators / P. W. Noble, C. E. Barkauskas, D. Jiang // J. Clin. Invest. 2012 Aug. Vol. 122, N 8. P. 2756–2762. doi: 10.1172/JCI60323
- Николаева, А. Г. Использование адаптации к гипоксии в медицине и спорте / А. Г. Николаева. Витебск : ВГМУ, 2015. 150 с.
- Компоненты медицинской реабилитации на амбулаторном и домашнем этапах для лиц старшего возраста после перенесенной пневмонии COVID-19 / Т. Л. Оленская [и др.] // Рецепт. 2021. Т. 24, № 2. С. 247–260.
- Kołodziej, M. COVID-19: A New Challenge for Pulmonary Rehabilitation? / M. Kołodziej, J. Wyszynska, M. Bal-Bocheńska // J. Clin. Med. 2021 Jul. Vol. 10, N 15. P. 3361. doi: 10.3390/jcm10153361

Поступила 22.11.2023 г.

Принята в печать 26.02.2024 г.

References

1. Alison EJ, Chitra J, Gisli J, Tatler AL. COVID19 and pulmonary fibrosis: A potential role for lung epithelial cells and fibroblasts. *Immunol Rev.* 2021 Jul;302(1):228-40. doi: 10.1111/imr.12977
2. Townsend L, Dowds J, O'Brien K, Sheill G, Dyer AH, O'Kelly B, et al. Persistent Poor Health after COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc.* 2021 Jun;18(6):997-1003. doi: 10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC
3. Zolotnitskaya VP, Speranskaya AA, Kuzubova NA, Titova ON, Amosova OV. Long-term effects of COVID-19 in patients as measured by lung function-radiation studies. *RMZh Med Obozrenie.* 2022;6(7):360-6. (In Russ.). doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-360-366
4. Vorobyev PA. Recommendations for the management of patients with COVID-19 coronavirus infection in the acute phase and with postcovid syndrome on an outpatient basis. *Problemy Standartizatsii Zdravookhraneni.* 2021;(7-8):3-96. (In Russ.). doi: 10.26347/1607-2502202107-08003-096
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>. [Accessed 21th March 2024].
6. Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front Microbiol.* 2021 Jun 23;12:698169. doi: 10.3389/fmicb.2021.698169
7. Kiener M, Roldan N, Machahua C, Sengupta A, Geiser T, Guenat OT, et al. Human-Based Advanced in vitro Approaches to Investigate Lung Fibrosis and Pulmonary Effects of COVID-19. *Front Med (Lausanne).* 2021 May;8:644678. doi: 10.3389/fmed.2021.644678
8. Bilichenko TN. Postcovid syndrome: risk factors, pathogenesis, diagnosis and treatment of patients with respiratory damage after COVID-19 (research review). *Rus Med Zhurn.* 2022;6(7):367-75. (In Russ.). doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-367-375
9. Farghaly S, Badedi M, Ibrahim R, Sadhan MH, Alamoudi A, Alnami A, et al. Clinical characteristics and outcomes of post-COVID-19 pulmonary fibrosis. A case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2022 Jan;101(3):e28639. doi: 10.1097/MD.00000000000028639
10. Zou JN, Sun L, Wang BR, Zou Y, Xu S, Ding YJ, et al. The characteristics and evolution of pulmonary fibrosis in COVID-19 patients as assessed by AI-assisted chest HRCT. *PLoS One.* 2021 Mar;16(3):e0248957. doi: 10.1371/journal.pone.0248957
11. Ambardar SR, Hightower SL, Huprikar NA, Chung KK, Singhal A, Collen JF. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: Novel Sequelae of the Current Pandemic. *J Clin Med.* 2021 Jun;10(11):2452. doi: 10.3390/jcm10112452
12. Molyneaux PL, Fahy WA, Byrne AJ, Braybrooke R, Saunders P, Toshner R, et al. CYFRA 21-1 Predicts Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Prospective Longitudinal Analysis of the PROFILE Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 Jun 15;205(12):1440-8. doi: 10.1164/rccm.202107-1769OC
13. Chang CH, Juan YH, Hu HC, Kao KC, Lee CS. Reversal of lung fibrosis: An unexpected finding in survivor of acute respiratory distress syndrome. *QJM.* 2018 Jan;111(1):47-8. doi: 10.1093/qjmed/hcx190
14. Noble PW, Barkauskas CE, Jiang D. Pulmonary fibrosis: Patterns and perpetrators. *J Clin Invest.* 2012 Aug;122(8):2756-62. doi: 10.1172/JCI60323
15. Nikolaeva AG. The use of adaptation to hypoxia in medicine and sports. *Vitebsk: VGUMU;* 2015. 150 p. (In Russ.)
16. Olenkaya TL, Nikolaeva AG, Azarenok MK, Yukhno YuS, Shishko OI. Components of outpatient and home-based medical rehabilitation for older people after suffering from COVID-19 pneumonia. *Retsept.* 2021;24(2):247-60. (In Russ.)
17. Kołodziej M, Wyszynska J, Bal-Bocheńska M. COVID-19: A New Challenge for Pulmonary Rehabilitation? *J Clin Med.* 2021 Jul;10(15):3361. doi: 10.3390/jcm10153361

Submitted 22.11.2023

Accepted 26.02.2024

Сведения об авторах:

М.К. Азарёнок – ассистент кафедры медицинской реабилитации с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, e-mail: azaryosha@yandex.ru – Азарёнок Марина Константиновна;
 Т.Л. Оленская – д.м.н., доцент, зав. кафедрой медицинской реабилитации с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 А.Г. Николаева – к.м.н., доцент кафедры медицинской реабилитации с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет; зав. отделением гипобарической терапии и бароклиматической адаптации, Витебская городская клиническая больница №1;
 Т.Д. Жук – преподаватель кафедры прикладного и системного программирования, Витебский государственный университет им. П.М. Машерова.

Information about authors:

M.K. Azaronak – lecturer of the Chair of Medical Rehabilitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, e-mail: azaryosha@yandex.ru – Marina K. Azaronak;

T.L. Alenskaya – Doctor of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Medical Rehabilitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
A.G. Nikalayeva –Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Medical Rehabilitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
head of the department of hypobaric therapy and baroclimatic adaptation, Vitebsk City Clinical Hospital No. 1;
T.D. Zhuk – lecturer of the Chair of Applied and Systems Programming, Vitebsk State University named after P.M. Masherov.