

Сурфактантный протеин D как маркер стойкого нарушения диффузионной способности легких в отдаленном периоде у пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой форме

Г.Б. Абдуллаева[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8756-4241>, abullaeva_g_b@staff.sechenov.ru

М.В. Кожевникова, <https://orcid.org/0000-0003-4778-7755>, kozhevnikova_m_v@staff.sechenov.ru

Д.С. Валиулина, <https://orcid.org/0000-0002-4250-9468>, valiulina_d_s@staff.sechenov.ru

Ю.Н. Беленков, <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>, belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Отдаленные последствия COVID-19 (COrona Virus Disease 2019) для респираторной системы представляют собой социально значимую проблему. Длительно сохраняющиеся респираторные симптомы и функциональные изменения у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию, обосновывают необходимость изучения патогенетических механизмов. Эпителиальные биомаркеры и их потенциальная роль в развитии долгосрочных респираторных осложнений малоизучена. **Цель.** Изучить уровень циркулирующего маркера сурфактантного протеина D (SP-D) у пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких, через 3 и 12 мес. после острой формы и его взаимосвязь с показателями респираторной функции.

Материалы и методы. В исследование было включено 70 пациентов, которым проводилось обследование через 3 и 12 мес. после острой фазы COVID-19, протекавшей с тяжелым и крайне тяжелым поражением легких. Пациентам выполнялось комплексное исследование функции дыхания (спирография, бодиплетизмография и диффузионный тест), 6-минутный шаговый тест с количественной оценкой одышки как при нагрузке, так и в повседневной жизни, определялась концентрация сывороточного сурфактантного протеина D.

Результаты. По результатам проведенного исследования, у 57% пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких, сохраняются стойкие нарушения диффузионной способности легких на протяжении года. Было установлено, что уровень SP-D был повышен у всех пациентов через 3 мес. после острой фазы заболевания, однако в группе со сниженной DLco этот уровень был значимо выше через 3 и 12 мес. (469 нг/мл и 295 нг/мл соответственно).

Выводы. Стойкие нарушения диффузионной способности легких у части пациентов сохраняются через год после перенесенной тяжелой формы COVID-19. Было установлено, что повышенный уровень SP-D ассоциирован со снижением диффузионной способности легких. Таким образом, SP-D может рассматриваться как потенциальный биомаркер тяжести поражения легких в отдаленном периоде COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, тяжелое и крайне тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких, постковидный синдром, функция внешнего дыхания, диффузионная способность легких, сурфактантный протеин D

Для цитирования: Абдуллаева ГБ, Кожевникова МВ, Валиулина ДС, Беленков ЮН. Сурфактантный протеин D как маркер стойкого нарушения диффузионной способности легких в отдаленном периоде у пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой форме. *Медицинский совет.* 2024;18(9):151–159. <https://doi.org/10.21518/ms2024-061>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Surfactant protein D as a marker of persistent impairment of the lungs diffusion capacity in the long-term period in patients who had suffered from severe COVID-19

Gulnora B. Abdullaeva[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8756-4241>, abullaeva_g_b@staff.sechenov.ru

Maria V. Kozhevnikova, <https://orcid.org/0000-0003-4778-7755>, kozhevnikova_m_v@staff.sechenov.ru

Dinara S. Valiulina, <https://orcid.org/0000-0002-4250-9468>, valiulina_d_s@staff.sechenov.ru

Yuri N. Belenkov, <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>, belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. The long-term consequences of COVID-19 (COrona Virus Disease 2019) for the respiratory system represent a socially significant problem. Long-lasting respiratory symptoms and functional changes in individuals who have suffered

coronavirus infection justify the need to study pathogenetic mechanisms. There is little study of epithelial biomarkers and their potential role in the development of long-term respiratory complications.

Aim. To study the level of the circulating marker surfactant protein-D (SP-D) in patients who suffered severe COVID-19-associated lung damage at 3 and 12 months after the acute form and its relation with indicators of respiratory function.

Materials and methods. The study included 70 patients who were examined at 3 and 12 months after the acute phase of COVID-19, which occurred with severe and extremely severe lung damage. Patients underwent a comprehensive study of respiratory function (spirometry, bodyplethysmography and diffusion test), a 6-minute step test with quantitative assessment of shortness of breath, both during exercise and in daily life; the study also determined the serum level of surfactant protein-D.

Results. The results of the study indicate that 57% of patients who have suffered severe COVID-19-associated lung damage remain persistently impaired in the diffusion capacity of the lungs throughout the year. It was found that the level of SP-D was increased in all patients 3 months after the acute phase of the disease, but in the group with reduced DLco this level was significantly higher after 3 and 12 months (469 ng/ml and 295 ng/ml, respectively).

Conclusion. Persistent impairments in the diffusion capacity of the lungs in some patients persist a year after suffering a severe form of COVID-19. Elevated SP-D levels have been found to be associated with decreased lung diffusion capacity. Thus, SP-D can be considered as a potential biomarker of lung injury severity in the long-term period of COVID-19.

Keywords: coronavirus infection, severe COVID-19 associated lung damage, post-Covid syndrome, respiratory function, lung diffusion capacity, surfactant protein D

For citation: Abdullaeva GB, Kozhevnikova MV, Valiulina DS, Belenkov YuN. Surfactant protein D as a marker of persistent impairment of the lungs diffusion capacity in the long-term period in patients who had suffered from severe COVID-19. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(9):151–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-061>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Отдаленные последствия COVID-19 для респираторной системы представляют собой социально значимую проблему, поскольку ассоциированы с высоким уровнем распространенности и смертности. Биомаркеры данного состояния и их биологическая роль плохо изучены. Необходимость изучения механизмов развития постковидных фибротических изменений в легких является актуальной прежде всего для выбора терапевтических мишеней. Согласно современным представлениям о патогенезе поражения легких при COVID-19, важная роль отводится диффузному альвеолярному повреждению, нарушению микроциркуляции в результате тромбообразования и развития дисфункции эндотелия – последствий гипервоспалительной реакции в ответ на внедрение вируса. После заражения вирус SARS-CoV-2 распространяется в нижние дыхательные пути и поражает пневмоциты I и II типов [1, 2]. Массивное повреждение пневмоцитов II типа вызывает нарушение выработки сурфактанта, что приводит к развитию острого респираторного синдрома (ОРДС). Белки сурфактанта (SP), такие как сурфактантный протеин A (SP-A) и сурфактантный протеин D (SP-D), секретируемые в основном альвеолярными эпителиальными клетками II типа, при повреждении альвеолярно-капиллярного барьера попадают в кровоток, отражая степень повреждения легочного эпителия [3]. Около 20% пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, нуждаются в госпитализации по поводу пневмонии (COVID-19) в острой фазе [4]. Эпидемиологические, патофизиологические и клинические характеристики пациентов в острой фазе заболевания подробно описаны, однако отдаленные респираторные последствия у выживших пациентов, факторы риска и лежащие в их основе патогенетические механизмы остаются малоизученными. Многочисленные исследования

показали, что у перенесших COVID-19 наблюдаются нарушения функции легких как при выписке из стационара [5], так и через 3–6 мес. наблюдения. Стойкое нарушение функции легких, в частности снижение диффузионной способности легких (DLco), наблюдается у 20–80% пациентов, перенесших COVID-19 [6–9]. Эпителиальные маркеры и их потенциальная роль в развитии долгосрочных респираторных осложнений не изучались.

Тяжелое течение COVID-19, сопровождающееся повреждением легочного эпителия, вероятно, сохраняется у пациентов длительное время, что отражается сниженной диффузионной способностью DLco. **Целью** данного исследования является изучение уровня циркулирующего маркера легочного эпителия SP-D у пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких, через 3 и 12 мес. после острой формы и его взаимосвязь с показателями респираторной функции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное продольное обсервационное исследование было включено 70 пациентов через 3 мес. после перенесенной тяжелой формы новой коронавирусной инфекции. Критериями включения пациентов в исследование являлись: объем поражения легких более 50% в остром периоде; наличие гипоксемии в острую фазу заболевания со значением насыщения крови кислородом (SpO_2) определенным методом пульсоксиметрии $\leq 93\%$; возраст от 30 до 80 лет; наличие подписанного добровольного информационного согласия на участие в исследовании. Диагноз новой коронавирусной инфекции (НКИ) подтверждался выявлением РНК-вируса SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции в назофарингеальном мазке и по характерной клинико-рентгенологической картине в соответствии

с Временными методическими рекомендациями МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение НКИ (COVID-19)», версия 6 от 28.04.20 г. [10]. Наблюдение за пациентами проводилось в течение года. Все участники исследования дали письменное информированное согласие на обследование по протоколу, одобренному локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (№ 20–21 от 18.11.2021 г.).

Критериями не включения больных в исследование являлись: предшествующие интерстициальные заболевания легких; тяжелые формы ХОБЛ; декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность; тяжелая почечная и печеночная недостаточность; злокачественные новообразования, ВИЧ-инфекция.

Всем пациентам проводилось комплексное функциональное исследование системы дыхания (спирометрия, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких) на оборудовании Master Screen Body/Diff (Viasys Healthcare/Erich Jager, Германия). Исследования были выполнены с учетом международных (ERS/ATS) стандартов и рекомендаций Российского респираторного общества [11–15]. Диффузионная способность легких оценивалась по монооксиду углерода (CO) методом однократного вдоха с задержкой дыхания с помощью анализатора быстрого реагирования. Полученные при исследовании данные представлены в виде % должного, рассчитаны по формулам Глобальной легочной инициативы (Global Lung Function Initiative – GLI 2012, 2017, 2020) с учетом пола, возраста и роста пациента¹. Количественная оценка одышки во время повседневной активности оценивалась по шкале mMRC (Modified Medical Research Council) [16] и по шкале Borg перед началом и в конце 6-МШТ [17]. Шестиминутный шаговый тест выполнялся в соответствии со стандартным протоколом [18]. Всем пациентам была произведена оценка уровня сурфактантного протеина D (Human Surfactant Protein D) методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы “Human Surfactant Protein D” ELISA производства BioVendor – Laboratorni medicina a.s. через 3 и 12 мес. после перенесенной острой фазы заболевания.

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия

хи-квадрата Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования через 3 месяца

В исследование было включено 70 пациентов через 3 мес. после перенесенной тяжелой формы НКИ. Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 – пациенты с нормальной диффузионной способностью легких ($n = 14$, (20%)) и группа 2 ($n = 56$, (80%)) – пациенты со снижением диффузионной способности легких менее 80% от должного через 3 мес. наблюдения. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту: медиана возраста пациентов первой группы составила 58 лет, второй группы – 62 года ($p = 0,358$). Курящих пациентов было 13 (18,5%) и 14 (20%) – экс-курильщики. Достоверных различий по сопутствующей патологии, индексу массы тела и статусу курения не получено (*табл. 1*). В острую фазу заболевания все пациенты получали респираторную поддержку в виде кислородотерапии, 34 (48,5%) пациентам проводилась неинвазивная вентиляция легких и 6 (8,5%) – инвазивная вентиляция легких. В группе пациентов с нормальными значениями DLco преобладали мужчины ($n = 12$ (85,7%)), тогда как в группе пациентов со снижением DLco менее 80% было 25 женщин (44,6%) и 31 мужчина (55,4%) ($p = 0,063$). Выявлены статистически различия по срокам пребывания в стационаре в острую фазу ($p = 0,003$), в группе со снижением уровня DLco менее 80% Me пребывания в стационаре составила 34 койко-дня, по пребыванию в ОПИТ ($p = 0,014$) – 26 койко-дней. Также выявлены различия по объему поражения легких при КТ в острую фазу заболевания ($p < 0,001$).

Спустя 3 мес. после выписки из стационара у всех пациентов в той или иной степени сохранялись жалобы на одышку в повседневной жизни, Me значения степени одышки как по шкале mMRC, так и по шкале Борга на высоте физической нагрузки существенно не различались в обеих группах. Переносимость физических нагрузок была ниже в группе с DLco менее 80%, Me пройденной дистанции в 6-МШТ составляла 402 м, тогда как в группе с сохранной DLco была достоверно выше – 471 м ($p < 0,001$).

При анализе основных показателей легочной функции отмечена статистически достоверная разница между группами через 3 мес. после острой фазы заболевания. Динамика изменений функциональных параметров через 3 мес. представлена в *табл. 2*. Легкие рестриктивные нарушения (снижение общей емкости легких (ОЕЛ) менее 80%) через 3 мес. встречались у всех пациентов во второй группе, Me ОЕЛ составляла 72% от долж. Обструктивные

¹ Calculator of due values (Global Lung Function Initiative – GLI 2012, 2017, 2020). Available at: <http://gli-calculator.ersnet.org/index.html>.

● **Таблица 1.** Клинико-anamnестическая характеристика пациентов двух групп через 3 и 12 мес. после острой фазы заболевания (n = 70)

● **Table 1.** Clinical and anamnestic characteristics of patients in two groups, 3 and 12 months after the acute phase of the disease (n = 70)

Период наблюдения	3 мес.			12 мес.		
	Группа 1, (n = 14)	Группа 2, (n = 56)	p	Группа 1, (n = 30)	Группа 2, (n = 40)	p
Возраст, лет Me (Q1–Q3)	58 [53–64]	62 [54–68]	0,358	62 [57–66]	62 [50–68]	0,601
Пол, n (%)	Жен. – 2 (14,3); Муж. – 12 (85,7)	Жен. – 25 (44,6); Муж. – 31 (55,4)	0,063	Жен. – 14 (46,7); Муж. – 16 (53,3)	Жен. – 13 (32,5); Муж. – 27 (67,5)	0,228
ИМТ, кг/м ² Me (Q1–Q3)	31 [27–33]	28 [26–32]	0,257	30 [25–33]	28 [27–32]	0,300
Респираторная поддержка в острую фазу, n (%)						0,223
• НВЛ	2 (14,3)	33 (57,1)	0,009	12 (40)	23 (57,5)	
• ИВЛ	1 (7,1)	5 (8,9)		3 (10)	3 (7,5)	
Пребывание в стационаре в острую фазу, сутки Me (Q1–Q3)	26 [20–27]	34 [28–46]	0,003	26 [23–34]	36 [30–46]	< 0,001
Пребывание в ОРИТ, сутки Me (Q1–Q3)	0	9 [5–14] (n = 25)	0,014	4 (0–12) (n = 10)	10 (5–14) (n = 18)	0,106
КТ в острую фазу, % поражения Me (Q1–Q3)	70 [65–74]	80 [75–85]	< 0,001	75 [66–80]	78 [70–85]	0,197
Гипертоническая болезнь, n (%)	11 (78,6)	33 (58,9)	0,225	22 (73,3)	22 (55)	0,116
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	2 (14,3)	11 (19,6)	0,645	6 (20)	7 (17,5)	1,0
Сахарный диабет, n (%)	3 (21,4)	14 (25)	0,780	10 (33,3)	6 (15)	0,536
Бронхиальная астма, n (%)	3 (21,4)	10 (17,9)	0,759	7 (23,3)	6 (15)	0,536
Курение, n (%)	4 (28,6)	9 (16,1)	0,277	6 (20)	7 (17,5)	0,482
Экс-курительщик	4 (28,6)	10 (17,9)		4 (13,3)	10 (25)	

Примечание: количественные данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей и их 95%-ного доверительного интервала. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрата Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). ИМТ – индекс массы тела; НВЛ – неинвазивная вентиляция легких; ИВЛ – инвазивная вентиляция легких.

● **Таблица 2.** Основные функциональные показатели и концентрация сурфактантного протеина D через 3 и 12 мес. после острой фазы заболевания (n = 70)

● **Table 2.** Basic functional indicators and concentration of surfactant protein D, 3 and 12 months after the acute phase of the disease (n = 70)

Параметр	3 мес.				p	12 мес.				p
	Группа 1, (n = 14)		Группа 2, (n = 56)			Группа 1, (n = 30)		Группа 2, (n = 40)		
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3		Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
ФЖЕЛ,% от должн.	103	98–120	80	64–99	< 0,001	104	92–112	94	82–110	0,079
ОФВ ₁ , % от должн.	103	92–110	80	71–101	0,003	102	88–114	96	86–109	0,272
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % от должн.	98	91–102	86	81–92	0,002	84	79–89	84	79–89	0,107
ЖЕЛ, % от должн.	98	96–110	78	62–96	< 0,001	99	88–105	88	80–104	0,083
ОЕЛ, % от должн.	92	89–99	72	63–86	< 0,001	94	88–100	86	77–94	0,021
DLco,% от должн.	88	85–96	58	46–69	< 0,001	86,5	83–89	68	61–74	< 0,001
Дистанция 6-минутного шагового теста, м	476	430–542	402	310–436	< 0,001	469	418–524	480	439–510	0,648
Одышка по mMRC, баллы	2	1–2	2	1–3	0,316	0	0–1	1	0–1	0,015
Одышка по шкале Борг на высоте нагрузки, баллы	4	3–4	4	3–4	0,609	1	0–2	2	1–3	0,135
Сатурация кислорода на высоте физической нагрузки, %	97	96–98	93	89–96	< 0,001	96	95–98	96	95–97	0,141
Сурфактантный протеин D, (норма 52–307 нг/мл)	346,5	199–516	469	60–607	0,048	217	164–366	295	218–449	0,107

Примечание: количественные данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю сек; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; DLco – диффузионная способность легких по монооксиду углерода.

нарушения (ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 70%) зарегистрированы только у 1,4% пациентов. Необходимо отметить, что нарушение газотранспортной функции легких наблюдалось у 80% пациентов и *Me* DLco составляла 58% от должн. Эти данные согласуются с высокой концентрацией сурфактантного протеина D, значения которого превышали норму в обеих группах, однако в группе со сниженной DLco она была значимо выше и составлял 469 нг/мл ($p = 0,048$), что отражает сохраняющееся стойкое повреждение альвеолярного эпителия через 3 мес. после острой фазы заболевания (рис. 1).

Результаты исследования через 12 месяцев

Через 12 мес. наблюдения состав групп видоизменился, и в группу пациентов с нормальной диффузионной способностью легких вошло 30 пациентов (43%) – группа 1, а в группу 2 со снижением диффузионной способности легких менее 80% от должн. – 40 (57%). Динамика изменения состава групп, разделенных по уровню DLco, через год продемонстрирована на рис. 1. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту: медиана возраста пациентов в обеих группах составила 62 года. Достоверных различий по сопутствующей патологии, индексу массы тела и статусу курения не получено (табл. 1). Хотя статистически значимых различий в сроках пребывания в ОРИТ в острую фазу заболевания и проводимой респираторной поддержки не отмечено, но во второй группе 57,5% пациентам проводилась неинвазивная вентиляция легких и 18 (45%) находились в ОРИТ значительно дольше (*Me* – 10 сут.), чем в первой группе (*Me* – 4 сут.). По-прежнему группы достоверно различались по сроку пребывания в стационаре в острую фазу ($p < 0,001$). Стоит отметить, что через 12 мес. различий между группами в объеме поражения легких в острую фазу не было, что свидетельствует о структурном восстановлении легких у 16 (22,8%) пациентов, несмотря на тяжесть течения вирусной пневмонии в дебюте. Это согласуется с функциональными показателями, основные из которых достигли нормальных значений спустя год, за исключением диффузионной

способности легких, *Me* которой в группе со сниженной DLco составляла 68% от должн.

Спустя 12 мес. после выписки из стационара у пациентов 2-й группы сохранялась одышка в повседневной жизни (*Me* mMRC – 1 балл), тогда как в первой группе она отсутствовала ($p = 0,015$). Физическая выносливость пациентов значимо выросла, статистически достоверных различий пройденной дистанции в 6-МШТ между группами не отмечено.

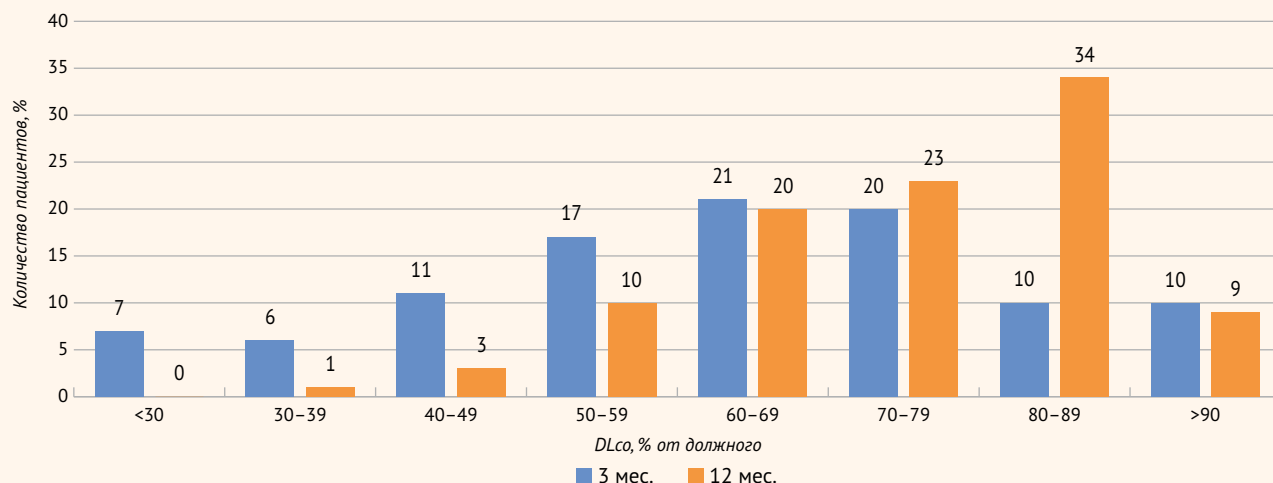
В результате исследования было отмечено снижение концентрации сурфактантного протеина D через год до референсных значений в обеих группах, однако в группе со сниженной диффузионной способностью она была существенно выше, но эта разница была статистически не значима ($p = 0,107$) (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Тяжелая форма COVID-19 – это мультисистемное заболевание, что обуславливает многообразие долгосрочных осложнений. Сложный многофакторный механизм повреждения легочной ткани определяет тяжесть течения поражения легких и развитие в дальнейшем персистирующих респираторных симптомов. По данным нашего исследования, через 3 мес. после выписки из стационара у всех пациентов в той или иной степени сохранялись жалобы на одышку в повседневной жизни, *Me* значения степени одышки как по шкале mMRC (2 балла), так и по шкале Борга (4 балла) на высоте физической нагрузки существенно не различались в обеих группах. Переносимость физических нагрузок была достоверно ниже в группе с DLco менее 80% ($p < 0,001$). Спустя 12 мес. после выписки из стационара у 57% пациентов сохранялась одышка. Физическая выносливость пациентов значимо выросла, статистически достоверных различий пройденной дистанции в 6-МШТ между группами не отмечено. Патофизиологические механизмы феномена длительной сохраняющейся одышки обусловлены как поражением аэрогематического барьера в виде диффузного

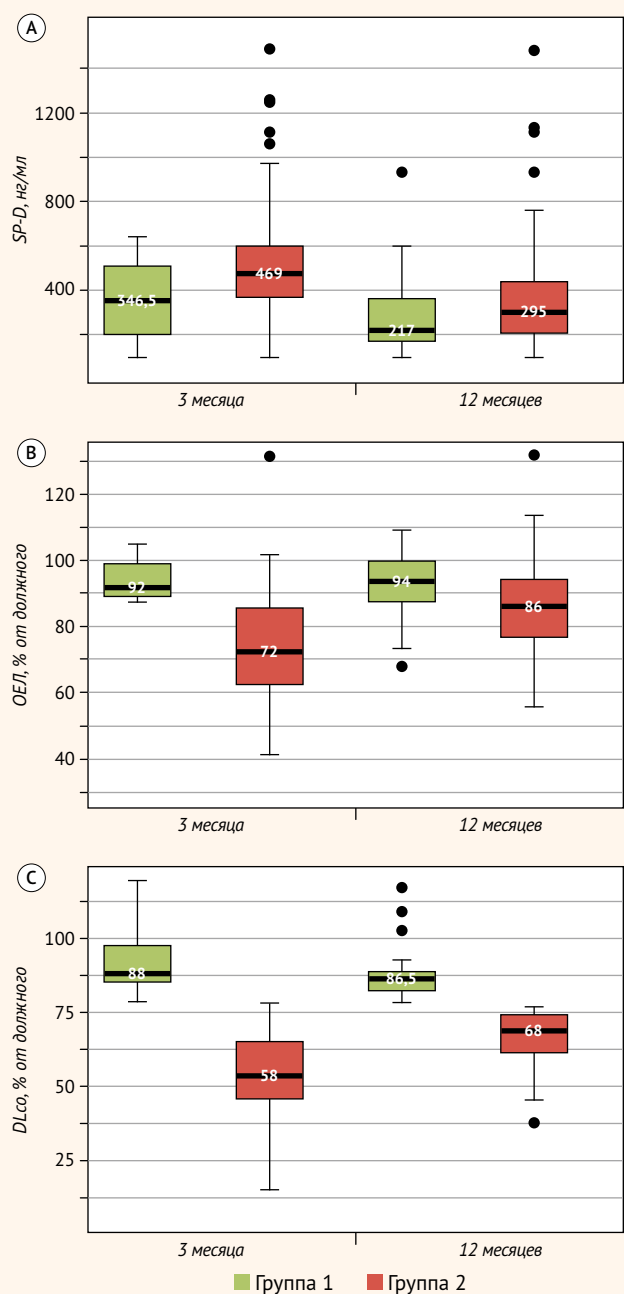
● **Рисунок 1.** Динамика изменения структуры групп пациентов, разделенных по уровню DLco, через 3 и 12 мес. ($n = 70$)

● **Figure 1.** Dynamics of changes in the structure of patient groups, divided by DLco level, after 3 and 12 months ($n = 70$)



● **Рисунок 2.** Динамика основных функциональных показателей и концентрации сурфактантного протеина D через 3 и 12 мес. после острой фазы заболевания (n = 70)

● **Figure 2.** Dynamics of the main functional parameters and concentrations of surfactant protein-D 3 and 12 months after the acute phase of the disease (n = 70)



Примечание: А – сурфактантного протеина D; В – общей емкости легких; С – диффузионной способности легких.

альвеолярного повреждения в острую фазу и тромбозом сосудов микроциркуляторного русла, так и терминальных бронхиол [3]. Вирусные частицы при COVID-19 с помощью электронной микроскопии обнаруживаются в эпителии слизистой оболочки дистальных дыхательных путей, что может приводить к бронхолиту, уменьшению диаметра дыхательных путей и их гиперреактивности [19].

Данное исследование показывает, что через 3 мес. после выписки у пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой

форме, снижение DLco встречается у 80% пациентов и у 57% – через год. Нами продемонстрировано, что длительность пребывания в стационаре и потребность в искусственной вентиляции легких являются факторами риска персистирующего функционального дефицита в отдаленном периоде. Выявлена обратная корреляция значений DLco через 3 и 12 мес. с длительностью пребывания в стационаре в острую фазу заболевания ($p = 0,492$ и $p = 0,397$ соответственно), а также с объемом поражения легких при КТ в острой фазе заболевания ($p = 0,384$ и $p = 0,257$) (рис. 3). Медиана показателей легочной вентиляции через 12 мес. наблюдения достигла нормальных значений. Однако рестриктивные нарушения (снижение ОЕЛ менее 80%) через год сохранялись у 17% пациентов. Самым частым отклонением являлось нарушение газообменной функции легких, через 3 мес. снижение DLco наблюдалось у 80%, медиана которой составляла 58%, а через год наблюдения DLco оставалась сниженной у 57% пациентов и ее Me составляла 68%. Полученные нами данные согласуются с данными А.В. Черняка и соавт., в которых частота рестриктивных нарушений вентиляции через год наблюдения у пациентов с тяжелым поражением легких в острой фазе (n = 60) составила 29%, а снижение DLco < 80% выявлено в 57% случаев [20]. В китайском исследовании L. Huang et al. в группе пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 спустя год наблюдалось снижение ОЕЛ < 80% у 29% пациентов, а снижение DLco < 80% – у 54% пациентов [21].

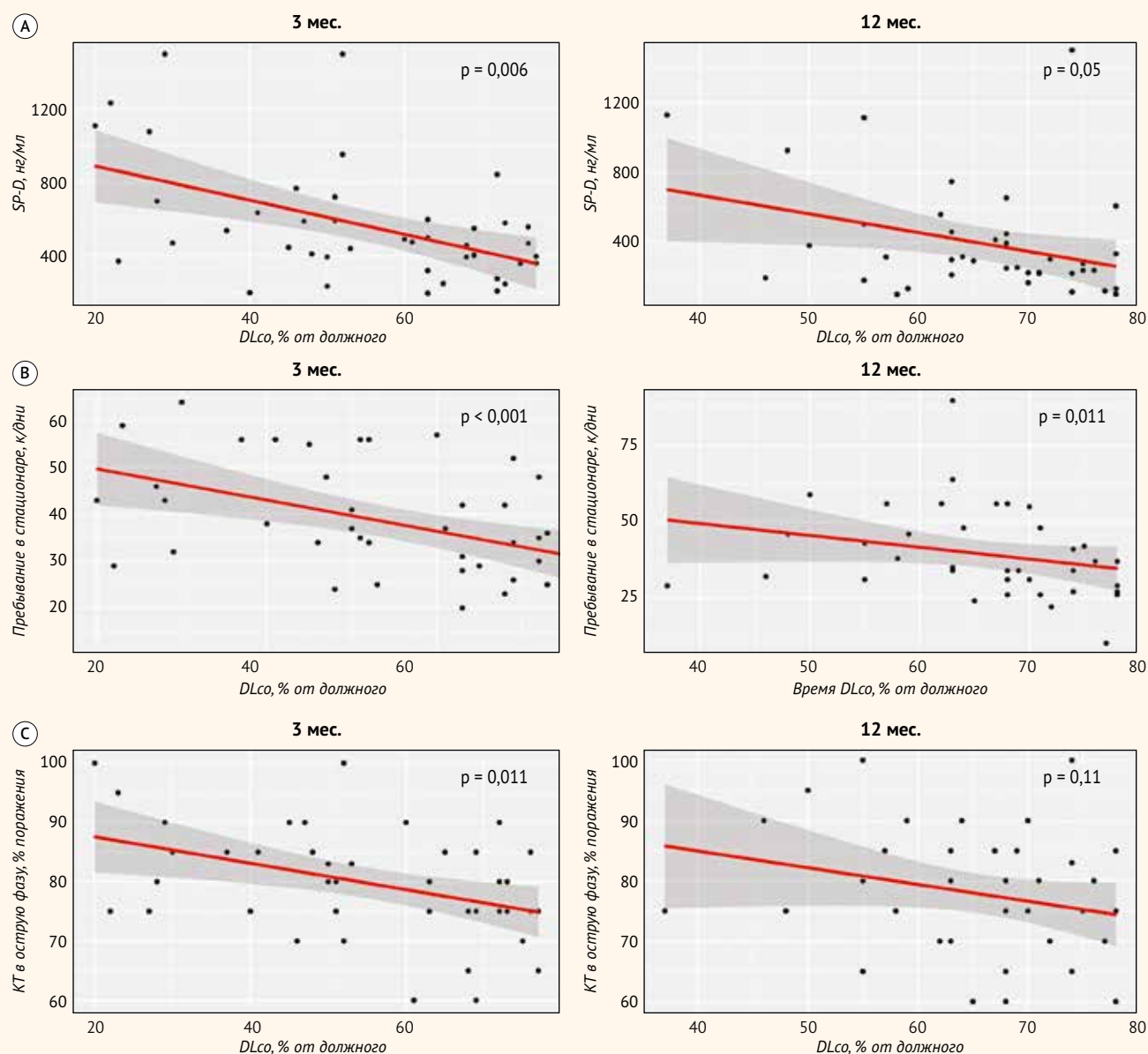
Особо важным наблюдением явилось повышение концентрации сурфактантного протеина через 3 мес. у всех пациентов, в группе пациентов со сниженной DLco отмечался его более высокий уровень. Это свидетельствует о том, что поражение легких сохраняется у пациентов с тяжелой формой COVID-19 в течение как минимум 3 мес. после выписки из стационара. Была установлена обратная корреляция DLco с концентрацией SP-D через 3 и 12 мес. ($p = 0,414$ и $p = 0,311$ соответственно) (рис. 3). С помощью метода линейной регрессии проведен анализ зависимости DLco от концентрации SP-D; было установлено, что при увеличении уровня SP-D на 9,3 нг/мл следует ожидать снижение DLco на 1% через 3 мес. наблюдения после острой фазы, а при увеличении уровня SP-D на 10,7 нг/мл ожидается снижение DLco на 1% через год наблюдения.

Таким образом, корреляционный анализ подтвердил наличие связи между повышенными показателями SP-D и снижением диффузионной способности легких. Полученные результаты позволяют рассматривать SP-D как потенциальный биомаркер тяжести поражения легких в отдаленном периоде COVID-19.

Как уже упоминалось, изучения динамики уровня SP-D в отдаленном периоде не проводилось. Для понимания патофизиологических процессов представляют интерес исследования в острой фазе заболевания.

В исследовании L. Salvioni et al., включавшем 226 участников в период острой фазы заболевания, которые были разделены на группы: с легкой формой COVID-19 (n = 79), с тяжелой формой COVID-19 (n = 123)

● **Рисунок 3.** Значимые корреляции DLco через 3 и 12 мес. (n = 70)
 ● **Figure 3.** Significant DLco correlations at 3 and 12 months (n = 70)



Примечание: А – взаимосвязь DLco с уровнем сурфактантного протеина D; В – взаимосвязь DLco с длительностью пребывания в стационаре; С – взаимосвязь DLco с объемом поражения легких по КТ в острую фазу.

и контрольную группу здоровых пациентов (n = 24), было продемонстрировано, что SP-D может являться прогностическим маркером COVID-19 на ранней стадии. Установлено, что уровни SP-D у госпитализированных пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 коррелировали со степенью тяжести заболевания, смертностью и другими клиническими параметрами, ассоциированными с тяжестью течения пневмонии. По результатам исследования было предложено использование определения концентрации SP-D в плазме на ранних стадиях инфекции SARS-CoV-2 как индикатора альвеолярного повреждения, т. к. концентрации SP-D у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и умерших оказались значительно выше по сравнению с остальными группами пациентов [22].

Роль сурфактантных протеинов в диагностике ОРДС была продемонстрирована в работе K.E. Greene et al.

В данном исследовании проводилась оценка изменений концентрации сурфактант-ассоциированных белков в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) и сыворотке крови у группы пациентов с риском развития ОРДС (n=22) и в период развития ОРДС (n=41). Было обнаружено, что концентрации SP-D в БАЛ и сыворотке крови у пациентов с риском развития ОРДС до начала клинических признаков повреждения легких были в пределах нормы, однако после развития ОРДС эти концентрации увеличились до максимальных значений на 3-й день и оставались повышенными в течение 14 дней [23]. Было показано, что сурфактантные белки являются чувствительными биомаркерами острого повреждения легких.

Структурные изменения легких в постковидном периоде являются следствием диффузного альвеолярного повреждения. Стойкое снижение DLco свидетельствует

об интерстициальных изменениях и микроциркуляторных нарушениях, вызванных COVID-19. В работе по изучению патогистологических изменений в легких в отдаленные сроки после COVID-19 М.В. Самсоновой и соавт. было показано, что преобладающими морфологическими паттернами интерстициального поражения легких является очаговая организуемая пневмония и неспецифическая интерстициальная пневмония; также необходимо подчеркнуть, что важной находкой являлся тромбоз сосудов микроциркуляторного русла [24]. Наше наблюдение демонстрирует, что у 57% пациентов сохраняются стойкие нарушения диффузионной способности легких на протяжении года, что является отражением морфофункциональных изменений в легких. Однако у 43% пациентов после тяжелой формы COVID-19-ассоциированного поражения легких спустя год изменения диффузионной способности легких носят обратимый характер, и это внушает оптимизм. Наиболее диагностически значимым функциональным показателем, отражающим газообменную функцию легких и процессы восстановления после перенесенного COVID-19-ассоциированного поражения легких, является DLco.

Насколько нам известно, это первое исследование, в котором изучалась динамика концентрации SP-D у пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких, через 3 и 12 мес. после острой фазы с сопоставлением клинических и функциональных параметров.

Ограничение исследования: наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, у нас нет исходных данных уровня DLco, предшествующих COVID-19. В то же время большинство пациентов в нашей когорте не имели тяжелых респираторных заболеваний, которые могли бы приводить к снижению DLco. Во-вторых, в нашем исследовании не было контрольной группы для сравнения уровней SP-D.

ВЫВОДЫ

По итогам проведенного исследования можно утверждать, что большинство пациентов, перенесших тяжелую форму в острую фазу заболевания, имеют стойкие нарушения диффузионной способности легких, сохраняющиеся на протяжении года. Было установлено, что уровень SP-D повышен у всех пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких, через 3 мес. после выписки из стационара, однако в группе со сниженной DLco этот уровень был значимо выше, что является отражением более выраженного повреждения альвеолярного эпителия. В этой связи SP-D может рассматриваться как потенциальный биомаркер тяжести поражения легких в отдаленном периоде у пациентов, перенесших тяжелую форму COVID-19. Для оценки его прогностической роли необходимы дальнейшие исследования.

Поступила / Received 31.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2024
Принята в печать / Accepted 19.02.2024

Список литературы / References

1. Зайратьянц ОВ. (ред.). *Патологическая анатомия COVID-19: атлас*. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2020. 142 с. Режим доступа: <https://rucml.ru/rucml/rucml/documents/Atlas-COVID-19/HTML/8/>.
2. Самсонова МВ, Черняев АЛ, Омарова ЖР, Першина ЕА, Мишнев ОД, Зайратьянц ОВ и др. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19. *Пульмонология*. 2020;30(5):519–532. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532>. Samsonova MV, Chernyaev AL, Omarova ZhR, Pershina EA, Mishnev OD, Zayratyants OV et al. Features of pathological anatomy of lungs at COVID-19. *Pulmonologiya*. 2020;30(5):519–532. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532>.
3. Ujma S, Horsnell WGC, Katz AA, Clark HW, Schäfer G. Non-pulmonary immune functions of surfactant proteins A and D. *J Innate Immun*. 2017;9(1):3–11. <https://doi.org/10.1159/000451026>.
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
5. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*. 2020;55(6):2001217. <https://doi.org/10.1183/13993003.01217-2020>.
6. Sibila O, Albacar N, Perea L, Faner R, Torralba Y, Hernandez-Gonzalez F et al. Lung function sequelae in COVID-19 patients 3 months after hospital discharge. *Arch Bronconeumol*. 2021;57:59–61. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.01.036>.
7. Черняк АВ, Карчевская НА, Савушкина ОИ, Мустафина МХ, Синицын ЕА, Калманова ЕН и др. Функциональные изменения системы дыхания у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких. *Пульмонология*. 2022;32(4):558–567. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-558-567>. Chernyak AV, Karchevskaya NA, Savushkina OI, Mustafina MKh, Sinitsyn EA, Kalmanova EN et al. Functional changes in the respiratory system after COVID-19-associated lung injury. *Pulmonologiya*. 2022;32(4):558–567. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-558-567>.
8. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220–232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8).
9. Абдуллаева ГБ, Авдеев СН, Фоминых ЕВ, Гордина ГС, Мустафина МХ. Оценка отдаленных клинико-функциональных изменений у пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких. *Пульмонология*. 2023;33(4):461–471. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-4-461-471>. Abdullaeva GB, Avdeev SN, Fominykh EV, Gordina GS, Mustafina MKh. Assessment of long-term clinical and functional changes in patients recovering from severe COVID-19-associated lung damage. *Pulmonologiya*. 2023;33(4):461–471. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-4-461-471>.
10. Камкин ЕГ, Костенко НА, Каракулина ЕВ, Авдеев СН, Адамян ЛВ, Байбарина ЕН и др. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации*. М.; 2020. 165 с. Режим доступа: https://minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf.
11. Каменева МЮ, Черняк АВ, Айсанов ЗР, Перельман ЮМ, Приходько АГ, Чушкин МИ и др. *Спирометрия: методические рекомендации*. М.; 2023. 64 с. https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria_2023.pdf?t=1.
12. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):70–88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>.
13. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511–522. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>.
14. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1600016. <https://doi.org/10.1183/13993003.00016-2016>.
15. Айсанов ЗР, Калманова ЕН, Каменева МЮ, Кирюхина ЛД, Лукина ОФ, Науменко ЖК и др. Рекомендации Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19. Версия 1.1 от 19.05.2020. *Практическая пульмонология*. 2020;1(1):104–106. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2020_104.pdf. Aisanov ZR, Kalmanova EN, Kameneva MYu, Kiryukhina LD, Lukina OF, Naumenko JK et al. Recommendations of the Russian Respiratory Society on scientific research of the treatment system during the COVID-19 pandemic. Version 1.1. from 05.19.2020. *Prakticheskaya Pul'monologiya*.

- 2020;(1):104–106. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2020_104.pdf.
16. Milačić M, Milačić B, Dunjic O, Milojkovic M. Validity of CAT and mMRC – dyspnea score in evaluation of COPD severity. *Acta Medica Medianae*. 2015;54(1):66–70. <https://doi.org/10.5633/amm.2015.0111>.
 17. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377–381. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7154893>.
 18. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5):1384–1387. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.5.9710086>.
 19. Konopka KE, Nguyen T, Jentzen JM, Schmidt CJ, Wilson AM, Farver CF et al. Diffuse alveolar damage (DAD) resulting from coronavirus disease 2019 Infection is Morphologically Indistinguishable from Other Causes of DAD. *Histopathology*. 2020;77(4):570–578. <https://doi.org/10.1111/his.14180>.
 20. Черняк АВ, Мустафина МХ, Науменко ЖК, Калманова ЕН, Зыков КА. Динамика функциональных изменений системы дыхания у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких, через 1 год после выписки из стационара. *Пульмонология*. 2023;33(5):611–621. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-5-611-621>. Chernyak AV, Mustafina MKh, Naumenko ZhK, Kalmanova EN, Zыkov KA. Dynamics of functional changes in the respiratory system after COVID-19-associated lung injury at one year after hospital discharge. *Pulmonologiya*. 2023;33(5):611–621. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-5-611-621>.
 21. Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021;398(10302):747–758. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01755-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01755-4).
 22. Salvioni L, Testa F, Sulejmani A, Pepe F, Lovaglio GP, Berta P et al. Surfactant protein D (SP-D) as a biomarker of SARS-CoV-2 infection. *Clin Chim Acta*. 2022;537:140–145. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.10.013>.
 23. Greene KE, Wright JR, Steinberg KP, Ruzinski JT, Caldwell E, Wong WB et al. Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(6):1843–1850. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.6.9901117>.
 24. Самсонова МВ, Конторшиков АС, Черняев АЛ, Михайличенко КЮ, Михалева ЛМ, Мишнев ОД. Патогистологические изменения в легких в отдаленные сроки после COVID-19. *Пульмонология*. 2021;31(5):571–579. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-571-579>. Samsonova MV, Kontorschikov AS, Cherniaev AL, Mikhajlichenko KYu, Mikhaleva LM, Mishnev OD. Long-term pathological changes in lungs after COVID-19. *Pulmonologiya*. 2021;31(5):571–579. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-571-579>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.В. Кожевникова, Г.Б. Абдуллаева

Написание текста – Г.Б. Абдуллаева

Сбор и обработка материала – Г.Б. Абдуллаева, Д.С. Валиулина

Редактирование – М.В. Кожевникова

Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.Н. Беленков

Contribution of authors:

Concept of the article – Maria V. Kozhevnikova, Gulnora B. Abdullaeva

Text development – Gulnora B. Abdullaeva

Collection and processing of material – Gulnora B. Abdullaeva, Dinara S. Valiulina

Editing – Maria V. Kozhevnikova

Approval of the final version of the article – Yuri N. Belenkov

Информация об авторах:

Абдуллаева Гульнора Бурхановна, врач-пульмонолог отделения пульмонологии Университетской клинической больницы №1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; abullaeva_g_b@staff.sechenov.ru

Кожевникова Мария Владимировна, к.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; SPIN-код: 8501-9812; kozhevnikova_m_v@staff.sechenov.ru

Валиулина Динара Сандаровна, биолог межклинической биохимической лаборатории Центральной лабораторной диагностической службы клинического центра, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; valiulina_d_s@staff.sechenov.ru

Беленков Юрий Никитич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Gulnora B. Abdullaeva, Pulmonologist, Pulmonological Department, University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; abullaeva_g_b@staff.sechenov.ru

Maria V. Kozhevnikova, Cand. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; kozhevnikova_m_v@staff.sechenov.ru

Dinara S. Valiulina, Biologist of the Interclinical Biochemical Laboratory of the Central Laboratory Diagnostic Service of the Clinical Center, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; valiulina_d_s@staff.sechenov.ru

Yuri N. Belenkov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru