

# Роль дисфункції сурфактантної системи у формуванні задишки у хворих, які перенесли пневмонію, асоційовану з COVID-19

Л.І. Конопкіна, О.О. Щудро

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

**МЕТА.** Визначити внесок дисфункції сурфактантної системи (за рівнем сурфактантного протеїну А (SP-A) в сироватці крові) у формування задишки в підгострому постковідному періоді у хворих, що перенесли пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою (COVID-19).

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Проведено скринінг 102 пацієнтів із задишкою, які у квітні – листопаді 2021 року перенесли пневмонію, асоційовану з COVID-19. Дослідження виконувалися в підгострому періоді COVID-19 на 47-му (38-му; 62-гу) добу від появи першої симптоматики коронавірусної інфекції. Виключено 25 пацієнтів, у котрих задишка була пов'язана з бронхообструктивним синдромом, ознаками серцевої недостатності або анемією, та сформовано основну групу із 77 хворих із задишкою внаслідок ураження легеневої паренхіми: середній вік – 56 років (49; 65), чоловіків – 37 (48,1 %), жінок – 40 (51,9 %). Контрольну групу становили 15 практично здорових осіб: середній вік – 51 рік (45; 60), чоловіків – 6 (40,0 %), жінок – 9 (60,0 %). Основну групу розподілено на три підгрупи залежно від тяжкості перенесеної COVID-19 у гострому періоді: до підгрупи 1 увійшли 26 хворих із задишкою (середній вік – 57 років (53; 64); чоловіків – 12 (46,2 %), жінок – 14 (53,8 %)), які мали середньотяжкий перебіг гострого періоду хвороби; до підгрупи 2 – 36 хворих (середній вік – 55 років (49; 61), чоловіків – 18 (50,0 %), жінок – 18 (50,0 %)), які мали тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19; до підгрупи 3 – 15 хворих (середній вік – 55 років (52; 63), чоловіків – 7 (46,7 %), жінок – 8 (53,3 %)), які мали критичний перебіг гострого періоду COVID-19. Обстеження пацієнтів включало загальноклінічні методи, пульсоксиметрію (визначення SpO<sub>2</sub>, %), оцінку виразності задишки за модифікованою шкалою Борга, проведення 6-хвилинного тесту з ходьбою (6ХТХ), вимірювання рівня SP-A в сироватці крові.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Пацієнти підгрупи 3 у підгострому періоді мали досить виразну задишку як до виконання 6ХТХ (4 бали (3; 6) за шкалою Борга), так і після нього (7 балів (5; 9) за шкалою Борга), тоді як пацієнти підгруп 1 та 2 мали менш виразну задишку як до виконання 6ХТХ (1 (0,5; 2) та 2 бали (1; 4) відповідно), так і після нього (2 (1; 3) та 5 балів (4; 7) відповідно). Рівень SP-A в підгострому періоді був достовірно вищим у пацієнтів підгруп 2 та 3, ніж у пацієнтів підгрупи 1 (73,8 (59,0; 87,2), 88,1 (51,1; 100,8) та 46,6 (21,1; 77,1) нг/мл відповідно) (p<0,05). Між хворими підгрупи 1 та контрольної групи достовірної різниці виявлено не було (46,6 (21,1; 77,1) проти 29,6 (14,0; 53,1) нг/мл) (p>0,05). Аналіз площі під ROC-кривою між хворими підгрупи 1 і підгруп 2 та 3 свідчить про високу діагностичну здатність тесту: AUC 0,866 (95 % довірчий інтервал 0,766-0,935; p<0,0001) при оптимальній точці відсікання 59 нг/мл (чутливість – 78,4 %, специфічність – 95,5 %). За рівня SP-A в сироватці крові >59 нг/мл у 6 разів (відношення шансів 6,1; 95 % довірчий інтервал 2,2-17,3; p=0,0006) підвищується ризик розвитку дисфункції сурфактантної системи легень у тяжких або критичних пацієнтів у підгострому періоді хвороби.

**ВИСНОВКИ.** Виразність задишки в підгострому періоді COVID-19, зумовленої ураженням легеневої паренхіми, залежить від тяжкості перебігу гострого періоду хвороби. Підвищений рівень SP-A (>59 нг/мл) у підгострому періоді COVID-19 спостерігається в пацієнтів, що мали тяжкий або критичний перебіг гострого періоду хвороби, та відображає наявність у них ознак тривалої дисфункції сурфактантної системи.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** коронавірусна хвороба, COVID-19, пневмонія на тлі COVID-19, задишка, постковідний період, сурфактантний протеїн А.

## The role of surfactant system dysfunction in the formation of dyspnea in patients with COVID-19-associated pneumonia

L.I. Konopkina, O.O. Shchudro

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Conflict of interest: none

**OBJECTIVE.** To determine the contribution of surfactant system dysfunction (by level surfactant protein A (SP-A) of serum) to the formation of dyspnea in the subacute post-COVID (coronavirus disease) period in patients with COVID-19-associated pneumonia.

**MATERIALS AND METHODS.** We screened 102 patients with dyspnea who had COVID-19-associated pneumonia in April – November 2021. The study was conducted in the subacute period of COVID-19 on day 47 (38; 62) after the first symptoms of coronavirus infectious. We excluded 25 patients whose dyspnea was associated with bronchial obstructive syndrome, signs of heart failure or anemia, and formed the main group of 77 patients with dyspnea due to lung parenchyma damage: mean age – 56 (49; 65) years, men – 37 (48.1 %), women – 40 (51.9 %). The control group consisted of 15 practically healthy individuals: mean age – 51 (45; 60) years, men – 6 (40.0 %), women – 9 (60.0 %). The main group was divided into three subgroups depending on the severity of COVID-19 in the acute period: subgroup 1 – 26 patients with dyspnea (mean age – 57 (53; 64) years; men – 12 (46.2 %), women – 14 (53.8 %)) who had a moderate course of the acute period of the disease; subgroup 2 – 36 patients (mean age – 55 (49; 61) years, men – 18 (50.0 %), women – 18 (50.0 %)) who had a severe course of the acute period of COVID-19; subgroup 3 – 15 patients (mean age – 55 (52; 63) years, men – 7 (46.7 %), women – 8 (53.3 %)) who had a critical course of the acute period of COVID-19. The examination of patients had consist general clinical methods, determination of level SpO<sub>2</sub>, assessment of dyspnea severity by the modified Borg scale, the 6-minute walk test (6MWD), and measurement levels SP-A of serum.

**RESULTS AND DISCUSSION.** Patients of subgroups 3 of COVID-19 in the subacute period had quite severe dyspnea both before 6MWD (4 (3; 6) points on the Borg scale) and after it (7 (5; 9) points on the Borg scale), whereas patients of subgroups 1 and 2 had less severe dyspnea both before 6MWD (1 (0.5; 2) and 2 (1; 4) points, respectively) and after it (2 (1; 3) and 5 (4; 7) points, respectively). The level of SP-A in the subacute period was significantly higher in patients of subgroups 2 and 3 compared to patients of subgroup 1 (73.8 (59.0; 87.2), 88.1 (51.1; 100.8) ng/ml and 46.6 (21.1; 77.1) ng/ml, respectively) ( $p < 0.05$ ). There was no significant difference between patients in subgroup 1 and the control group (46.6 (21.1; 77.1) vs 29.6 (14.0; 53.1) ng/ml) ( $p > 0.05$ ). Analysis of the area under the ROC curve between patients in subgroup 1 and subgroups 2 and 3 showed a high diagnostic ability of the test: AUC 0.866 (95 % confidence interval 0.766-0.935;  $p < 0.0001$ ) with an optimal cut-off point of 59 ng/ml (sensitivity – 78.4 %, specificity – 95.5 %). At a serum SP-A level  $> 59$  ng/ml, the risk of lung surfactant system dysfunction in severe or critical patients in the subacute period of the disease increases 6-fold (odds ratio 6.1; 95 % confidence interval 2.2-17.3;  $p = 0.0006$ ).

**CONCLUSIONS.** The severity of dyspnea in the subacute period of COVID-19 due to lung parenchymal damage depends on the severity of the acute course of the disease. Elevated SP-A levels ( $> 59$  ng/ml) in the subacute period of COVID-19 are observed in patients with severe or critical acute disease and reflect the presence of signs of long-term surfactant system dysfunction.

**KEY WORDS:** coronavirus disease, COVID-19, COVID-19-association pneumonia, dyspnea, post-COVID-19 period, surfactant protein A.

На сьогодні відомо, що в деяких пацієнтів, які перенесли пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою (COVID-19), після закінчення гострого періоду може ще довго зберігатися різна респіраторна симптоматика. Одним із найпоширеніших симптомів є задишка різного ступеня виразності, котра заважає вести як повсякденну, так і трудову діяльність [1, 2]. Утім, патогенез цього симптому в післягострому періоді залишається маловивченим.

Порушення сурфактантної системи легенів унаслідок ураження вірусом SARS-CoV-2 може бути однією з причин. Повідомляється, що вірусна інвазія спочатку спричиняє апоптоз, а потім і руйнування пневмоцитів 2 типу, що зумовлює зміни в продукції сурфактанта. У гострому періоді COVID-19 цей процес провокує виникнення гострого респіраторного дистрес-синдрому, що супроводжується задишкою та проявами дихальної недостатності [3].

Одним із суттєвих порушень сурфактантної системи за різних респіраторних інфекцій вважається зміна продукції саме сурфактантного протеїну А (SP-A). SP-A є найпоширенішим білком у легеневому сурфактанті, й зазвичай вважається, що він відіграє важливішу імунорегуляторну роль, ніж інші білки сурфактанта [4].

Аналіз літературних даних свідчить про те, що на відміну від постковідного періоду в гострий період COVID-19 проводилися окремі дослідження щодо визначення рівнів сурфактантних білків у крові. Зокрема, Atsushi Saito та ін. [5] проаналізували рівні SP-A в крові 46 пацієнтів, які мали пневмонію різного ступеня тяжкості внаслідок COVID-19. Було виявлено, що рівні SP-A значно підвищені у хворих із тяжким перебігом захворювання: площа ROC-кривої (AUC) становила 0,796, а точка відсічення – 94,9 нг/мл (чутливість – 64,0 %, специфічність – 86,0 %).

Дані щодо дисфункції продукції саме SP-A підтверджуються також імуногістохімічним шляхом. С. Gerosa та ін. [6] проаналізували автопсійний матеріал 4 пацієнтів, які померли внаслідок гострого респіраторного дистрес-синдрому, спричиненого COVID-19, і виявили підвищену експресію SP-A в ущільнених масах усередині альвеолярних просторів порівняно з контрольною групою, тоді як експресія сурфактантного протеїну В не відрізнялася від експресії в контрольних зразках.

Отже, на сьогодні залишається невизначеним питання щодо стану сурфактантної системи у хворих, які перенесли пневмонію, асоційовану з COVID-19. У зв'язку з цим **метою нашого дослідження** було визначити внесок дисфункції сурфактантної системи (за рівнем SP-A в сироватці крові)

## ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

у формування задишки в підгострому постковідному періоді у хворих, що перенесли COVID-19-асоційовану пневмонію.

### Матеріали та методи

Нами було проведено скринінг 102 пацієнтів із задишкою, які у квітні – листопаді 2021 року перенесли пневмонію, асоційовану з COVID-19 (84 (82,4 %) хворих у гострий період захворювання лікувалися стаціонарно, 18 (17,6 %) – амбулаторно). Дослідження проводилися в підгострому періоді COVID-19 на 47-му (38-му; 62-гу) добу від появи першої симптоматики коронавірусної інфекції, яка була підтверджена тестуванням методом полімеразної ланцюгової реакції.

Оскільки задишка в підгострому періоді COVID-19 може бути зумовлена не лише ураженням легеневої паренхіми, а й бронхообструктивною патологією [7, 8], захворюваннями серцево-судинної системи [9, 10], а також гематологічними порушеннями, було проведено дослідження для виключення саме цих порушень: загальний аналіз крові, спірометрію, електрокардіографію, ехокардіографію, визначення рівня N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) як маркера серцевої недостатності.

Після отримання результатів цих методів досліджень було виключено 25 пацієнтів, у котрих задишка була пов'язана з бронхообструктивним синдромом, ознаками серцевої недостатності або анемією, та сформовано основну групу із 77 хворих із задишкою внаслідок ураження легеневої паренхіми. Середній вік основної групи дорівнював 56 років (49; 65), розподіл за статтю був рівномірним: чоловіків – 37 (48,1 %), жінок – 40 (51,9 %). Контрольну групу становили 15 практично здорових осіб: середній вік – 51 рік (45; 60), чоловіків – 6 (40,0 %), жінок – 9 (60,0 %).

Основними критеріями включення пацієнтів до дослідження були: вік понад 18 років; підтверджений клініко-рентгенологічний діагноз пневмонії, асоційованої з COVID-19; підписана інформована згода на участь у дослідженні й обробку персональних даних.

Критеріями виключення пацієнтів із дослідження були: декомпенсація з приводу будь-якої супутньої патології; онкологічне захворювання; наявність хронічних захворювань дихальної системи в анамнезі (бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень, ідіопатичний легеневий фіброз, муковісцидоз тощо); анамнез куріння, впливу органічного чи неорганічного пилу, диму тощо; рівень сатурації  $SpO_2 < 95$  %; наявність ВІЛ-інфекції.

Права пацієнтів були дотримані згідно з Гельсінською декларацією (в редакції від жовтня 2013 року, прийнятій на 64-й Генеральній асамблеї, м. Форталеза, Бразилія).

Верифікація діагнозу COVID-19 і визначення тяжкості захворювання в гострий період хвороби проводилися згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» від 02.04.2020 року № 762 [11]. Тяжкий перебіг хвороби діагностували за наявності  $\geq 1$  з таких критеріїв: частота дихальних рухів (ЧДР) –  $\geq 30$  за 1 хвилину;  $SpO_2 \leq 92$  %;

інфільтративні зміни в легенях, що займають понад 50 % легеневого поля. Критичний перебіг захворювання діагностували за наявності  $\geq 1$  з таких критеріїв: гострий респіраторний дистрес-синдром, сепсис, змінена свідомість, поліорганна недостатність. За відсутності вищезазначених критеріїв, характерних для важкого або критичного перебігу, але за наявності задишки, верифікувався середньотяжкий перебіг COVID-19.

Основна група обстежених була розподілена на три підгрупи залежно від тяжкості перенесеної COVID-19 у гострому періоді:

- до підгрупи 1 увійшли 26 хворих із задишкою (середній вік – 57 років (53; 64), чоловіків – 12 (46,2 %), жінок – 14 (53,8 %)), які мали середньотяжкий перебіг гострого періоду хвороби;
- до підгрупи 2 увійшли 36 хворих (середній вік – 55 років (49; 61), чоловіків – 18 (50,0 %), жінок – 18 (50,0 %)), які мали тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19;
- до підгрупи 3 увійшли 15 хворих (середній вік – 55 років (52; 63), чоловіків – 7 (46,7 %), жінок – 8 (53,3 %)), які мали критичний перебіг гострого періоду COVID-19.

Обстеження пацієнтів включало загальноклінічні методи (збір скарг і даних анамнезу, фізикальне обстеження), пульсоксиметрію (визначення  $SpO_2$ , %), оцінку виразності задишки за модифікованою шкалою Борга [12], проведення 6-хвилинного тесту з ходьбою (6ХТХ) [13]. Оцінка виразності задишки за допомогою модифікованої шкали Борга, підрахунок ЧДР за 1 хвилину та пульсоксиметрія проводилися двічі – до та після фізичного навантаження.

Усім хворим вимірювався рівень SP-A в сироватці крові. Цільна венозна кров збиралася до вакуутайнерів після 20-хвилинного відпочинку, натще й до ранкового прийому будь-яких лікарських засобів. Протягом наступних 20 хвилин після забору крові сироватка відокремлювалася центрифугуванням (1500 x g за 4 °C упродовж 20 хвилин) із послідовним переносом до інших пробірок і заморожуванням до -20 °C. Сироватковий рівень SP-A визначався за допомогою імуноферментного аналізу з використанням реактивів Elisa Kit (США) згідно з протоколом виробника.

Отримані результати обробляли стандартними методами оцінки варіаційних рядів, включаючи розрахунок медіани (Me) з верхніми та нижніми квантилями (25 %; 75 %). Для порівняння кількісних ознак у непов'язаних вибірках із ненормальним розподілом використовувався критерій Краскела – Волліса, в разі достовірної різниці за цим критерієм застосовували апостеріорний тест Дана, щоб виявити, між якими саме медіанами була достовірна різниця. Різницю між порівнювальними величинами вважали достовірною при  $p < 0,05$ . Обчислення виконували за допомогою програмного забезпечення Statistica 6.1 (StatSoft, США, № 31415926535897) і MedCalc (пробна версія) [14].

### Результати та їх обговорення

Рівень задишки у хворих у підгострому періоді COVID-19 загалом у групі становив 4 бали (2; 7), що відповідає помірному рівню. Втім, під час аналізу в підгрупах було визначено, що задишка в підгострому періоді в пацієнтів підгрупи 1

**Таблиця.** Показники задишки, ЧДР і SpO<sub>2</sub> у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19, Me (25 %; 75 %)

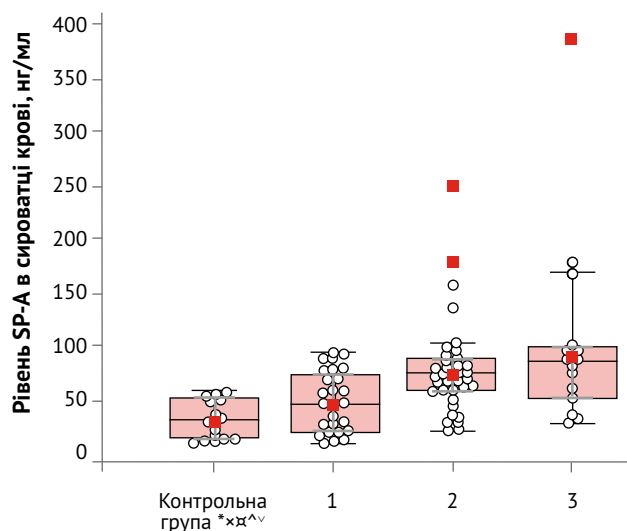
Показники	Підгрупи обстежених					
	1 (n=26)		2 (n=36)		3 (n=15)	
	до 6ХТХ	після 6ХТХ	до 6ХТХ	після 6ХТХ	до 6ХТХ	після 6ХТХ
Рівень задишки за шкалою Борга, бали	1 (0,5; 2)	2 (1; 3)	2 (1; 4)	5 (4; 7) <sup>∇</sup>	4 (3; 6)* <sup>⊠</sup> ^	7 (5; 9) <sup>∇</sup>
ЧДР за 1 хвилину	14 (14; 16)	15 (15; 18)	15 (14; 18)	17 (15; 19)	17 (16; 18)* <sup>⊠</sup>	23 (19; 24) <sup>∇</sup>
SpO <sub>2</sub> , %	99 (98; 100)	98 (97; 99)	98 (97; 99)	97 (96; 97)	96 (95; 97)* <sup>⊠</sup> ^	94 (93; 96) <sup>∇</sup>

Примітки: \* p<0,01 за критерієм Краскела – Волліса між підгрупами за всіма показниками; <sup>⊠</sup> p<sub>1-3</sub><0,05 між підгрупами за апостеріорним тестом Дана; ^ p<sub>2-3</sub><0,05 між підгрупами за апостеріорним тестом Дана; <sup>∇</sup> p<0,05 за критерієм Вілкоксона до та після 6ХТХ у підгрупі.

була достовірно виразнішою, ніж у хворих підгруп 2 та 3, причому як до 6ХТХ, так і після нього (p<0,05) (табл.).

Оцінка виразності задишки в динаміці (до та після 6ХТХ) показала, що в пацієнтів підгруп 2 та 3 спостерігалось значне посилення її після фізичного навантаження. При цьому рівень задишки у хворих підгрупи 2 зростає від легкого до помірного, а у хворих підгрупи 3 – від помірного до тяжкого (p<0,05), тоді як у пацієнтів підгрупи 1 рівень задишки не змінювався (p>0,05) (табл.).

Аналіз ЧДР показав, що хворі основної групи загалом не мали відхилень від нормальних величин (15 (14; 16) за 1 хвилину). Втім, у пацієнтів підгрупи 3 спостерігалась тенденція до збільшення ЧДР порівняно з пацієнтами підгрупи 1 (p<0,05). Після фізичного навантаження в пацієнтів підгрупи 3 спостерігалось тахіпное (ЧДР >20 за 1 хвилину) на відміну від хворих підгруп 1 та 2 (табл.).



**Рис. 1.** Рівні SP-A у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 залежно від тяжкості перенесеного гострого періоду хвороби

Примітки: \* p<0,001 між підгрупами за критерієм Краскела – Волліса;

<sup>\*</sup> P<sub>1-3</sub><0,05 між підгрупами за апостеріорним тестом Дана;

<sup>⊠</sup> P<sub>2-3</sub><0,05 між підгрупами за апостеріорним тестом Дана;

<sup>^</sup> P<sub>K-2</sub><0,001 між підгрупами за апостеріорним тестом Дана;

<sup>∇</sup> P<sub>K-3</sub><0,001 між підгрупами за апостеріорним тестом Дана.

Усі хворі основної групи в підгострому періоді мали нормальний рівень SpO<sub>2</sub> (97 (95; 99) %). Однак у пацієнтів підгрупи 3 він був початково нижчим, аніж у хворих підгруп 1 та 2 (p<0,05), причому саме в цієї когорти пацієнтів відзначено десатурацію (табл.).

Отже, в пацієнтів підгрупи 3 на відміну від хворих підгруп 1 та 2 частіше спостерігається прогресування ознак дихальної недостатності: посилення виразності задишки, поява тахіпное та зниження рівня сатурації. Усе вищезазначене впливає на повсякденну активність хворих і потребує розроблення персональної програми реабілітації.

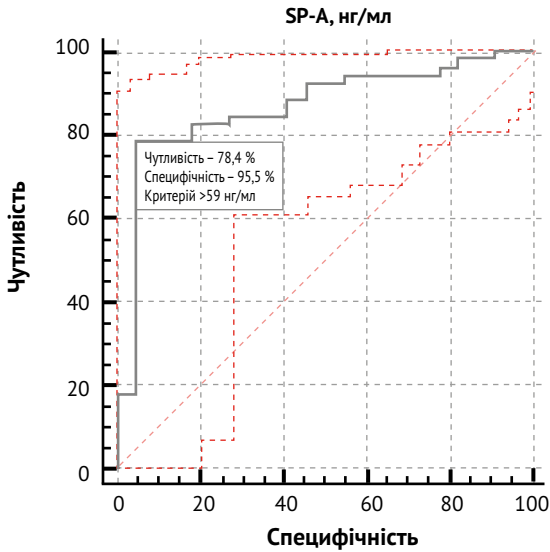
Рівень SP-A в підгострому періоді був достовірно вищим у пацієнтів підгруп 2 та 3, ніж у пацієнтів підгрупи 1 (73,8 (59,0; 87,2), 88,1 (51,1; 100,8) та 46,6 (21,1; 77,1) нг/мл відповідно) (p<0,05). Проте між хворими підгрупи 1 та контрольної групи достовірної різниці виявлено не було (46,6 (21,1; 77,1) проти 29,6 (14,0; 53,1) нг/мл) (p>0,05). Різниця рівнів SP-A між пацієнтами 2 та 3 підгруп також виявлено не було (p>0,05) (рис. 1).

Оскільки нами не було отримано достовірної різниці рівнів SP-A в пацієнтів у підгрупі 1 та контрольній групі, а також між підгрупами 2 та 3, виникла думка про те, що рівень SP-A в крові хворих є маркером стратифікації тяжкого перебігу підгострого періоду. Тому подальше статистичне опрацювання не включало контрольної групи, а проводилося між хворими підгрупи 1, з одного боку, та хворими підгруп 2 та 3 – з іншого.

Для цього було проведено ROC-аналіз. Аналіз площі під ROC-кривою свідчить про високу діагностичну здатність тесту: AUC 0,866 (95 % довірчий інтервал 0,766-0,935; p<0,0001). Рівень SP-A в крові визнано високочутливим і високоспецифічним маркером (78,4 та 95,5 % відповідно) дисфункції сурфактантної системи легень у хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 після перенесеного тяжкого або критичного гострого періоду хвороби (оптимальна точка відсікання – 59,0 нг/мл) (рис. 2).

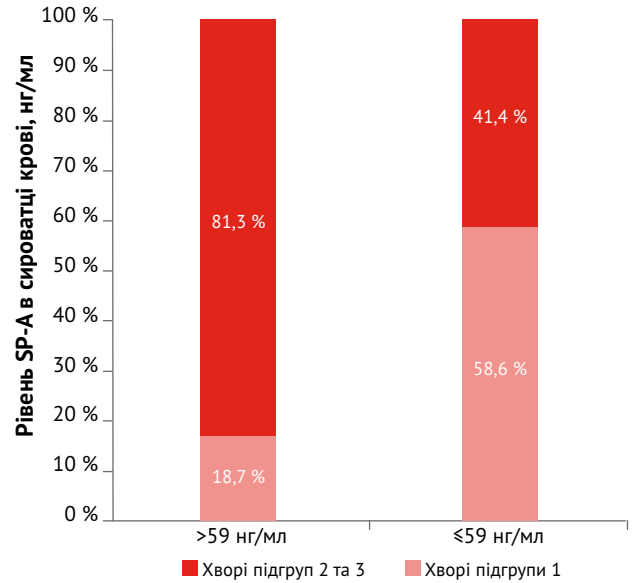
Для визначення ризику розвитку дисфункції сурфактантної системи в пацієнтів із тяжким і критичним перебігом підгострого періоду COVID-19 за рівня SP-A >59 нг/мл було проведено медичне тестування з пошуком діагностичного відношення шансів (ВШ). Для цього було визначено, що рівень SP-A >59 нг/мл спостерігався в 39 хворих, що належали до підгруп 2 та 3, й у 9 хворих, що належали до підгрупи 1; рівень SP-A ≤59 нг/мл спостерігався у 12 хворих із підгруп 2 та 3 й у 17 хворих із підгрупи 1 (рис. 3).

## ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ



**Рис. 2.** ROC-крива SP-A у хворих, які перенесли пневмонію, асоційовану з COVID-19, залежно від тяжкості перенесеного гострого періоду хвороби

За даними проведеного аналізу, діагностичне ВШ перевищувало 6 (ВШ 6,1), довірчий інтервал не включав одиниці та становив 2,2; 17,3, а похибка була меншою за 0,05 ( $p=0,0006$ ). Це підтверджує достовірність того, що у хворих із задишкою з тяжким або критичним перебігом підгострого періоду COVID-19 рівень SP-A >59 нг/мл підвищує ризик розвитку дисфункції сурфактантної системи в 6 разів.



**Рис. 3.** Розподіл хворих із задишкою в підгострому періоді COVID-19 залежно від рівня SP-A

### Висновки

1. Виразність задишки в підгострому періоді COVID-19, зумовленої ураженням легеневої паренхіми, залежить від тяжкості перебігу гострого періоду хвороби.
2. Підвищений рівень SP-A (>59 нг/мл) у підгострому періоді COVID-19 спостерігається в пацієнтів, що мали тяжкий або критичний перебіг гострого періоду хвороби, та відображає наявність у них ознак тривалої дисфункції сурфактантної системи.



## Література

1. Фещенко Ю.І., Яшина Л.О., Опімах С.Г., Гуменюк Г.Л., Ігнат'єва В.І., Полянська М.О., Зволь І.В., Москаленко С.М. Особливості уражень легень внаслідок COVID-19 у хворих першої хвилі пандемії (огляд літератури). *Медичні перспективи*. 2022; 27 (4): 20-26. DOI: 10.26641/2307-0404.2022.4.271118.
2. Anaya J.M., Rojas M., Salinas M.L., Rodríguez Y., Roa G., Lozano M., Rodríguez-Jiménez M., Montoya N., Zapata E.; Post-COVID study group, Monsalve D.M., Acosta-Ampudia Y., Ramírez-Santana C. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun. Rev.* 2021; 20 (11): 102947. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102947.
3. Ghatai A., Dam P., Tasdemir D., Kati A., Sellami H., Sezgin G.C., Ildiz N., Franco O.L., Mandal A.K., Ocsoy I. Exogenous pulmonary surfactant: a review focused on adjunctive therapy for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 including SP-A and SP-D as added clinical marker. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 2021; 51: 101413. DOI: 10.1016/j.cocis.2020.101413.
4. Han S., Mallampalli R.K. The role of surfactant in lung disease and host defense against pulmonary infections. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (5): 765-74. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201411-507FR.
5. Saito A., Kuronuma K., Moniwa K., et al. Serum surfactant protein A and D may be novel biomarkers of COVID-19 pneumonia severity. *Res. Square*. 2020 May 21. DOI: 10.21203/rs.3.rs-29567/v1.
6. Gerosa C., Fanni D., Cau F., et al. Immunohistochemical findings in the lungs of COVID-19 subjects: evidence of surfactant dysregulation. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021; 25 (13): 4639-4643. DOI: 10.26355/eurev\_202107\_26257.
7. Конопкіна Л.І., Ботвінікова Л.А., Бієлослудцева К.О., Шчудро О.О. Вентиляційна функція легень в осіб, які перенесли пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19): діагностична значущість показників. *Медичні перспективи*. 2022; 27 (2): 51-57. DOI: 10.26641/2307-0404.2022.2.260220.
8. Huang Y., Tan C., Wu J., Chen M., Wang Z., Luo L., Zhou X., Liu X., Huang X., Yuan S., Chen C., Gao F., Huang J., Shan H., Liu J. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 163. DOI: 10.1186/s12931-020-01429-6.
9. Shchudro O., Konopkina L., Pertseva T., Botvinikova L., Bielosludtseva K. The role of NT-proBNP in patients discharged after COVID-19 pneumonia. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 2022; 21 (Suppl. 1): 19-20. DOI: 10.1093/eurjcn/zvac060.019.
10. Italia L., Ingallina G., Napolano A., et al. Subclinical myocardial dysfunction in patients recovered from COVID-19. *Echocardiography*. 2021; 38 (10): 1778-1786. DOI: 10.1111/echo.15215.
11. Зміни до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»: затверджено Наказом МОЗ України від 28.03.2020 р. № 722. Наказ МОЗ України від 23.04.2020 р. № 953 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0762282-20#n5480>.
12. Crisafulli E., Clini E.M. Measures of dyspnea in pulmonary rehabilitation. *Multidiscip. Respir. Med.* 2010; 5 (3): 202-210. DOI: 10.1186/2049-6958-5-3-202.
13. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [published correction appears in *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016 May 15; 193 (10): 1185]. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (1): 111-117. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
14. Фетісов В.С. Пакет статистичного аналізу даних STATISTICA: навч. посіб. – Ніжин: НДУ ім. М. Гоголя, 2018. – 114 с.

## References

1. Feshchenko Y., Iashyna L., Opimakh S., Gumeniuk G., Ignatieva V., Polianska M., Zvol I., Moskalenko S. Features of lung impairment due to COVID-19 in patients of the first wave of the pandemic (literature review). *Medychni perspektyvy*. 2022; 27 (4): 20-6. DOI: 10.26641/2307-0404.2022.4.271118.
2. Anaya J.M., Rojas M., Salinas M.L., Rodríguez Y., Roa G., Lozano M., Rodríguez-Jiménez M., Montoya N., Zapata E.; Post-COVID study group, Monsalve D.M., Acosta-Ampudia Y., Ramírez-Santana C. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun. Rev.* 2021; 20 (11): 102947. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102947.
3. Ghatai A., Dam P., Tasdemir D., Kati A., Sellami H., Sezgin G.C., Ildiz N., Franco O.L., Mandal A.K., Ocsoy I. Exogenous pulmonary surfactant: a review focused on adjunctive therapy for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 including SP-A and SP-D as added clinical marker. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 2021; 51: 101413. DOI: 10.1016/j.cocis.2020.101413.
4. Han S., Mallampalli R.K. The role of surfactant in lung disease and host defense against pulmonary infections. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (5): 765-74. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201411-507FR.
5. Saito A., Kuronuma K., Moniwa K., et al. Serum surfactant protein A and D may be novel biomarkers of COVID-19 pneumonia severity. *Res. Square*. 2020 May 21. DOI: 10.21203/rs.3.rs-29567/v1.
6. Gerosa C., Fanni D., Cau F., et al. Immunohistochemical findings in the lungs of COVID-19 subjects: evidence of surfactant dysregulation. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021; 25 (13): 4639-4643. DOI: 10.26355/eurev\_202107\_26257.
7. Konopkina L.I., Botvinikova L.A., Bielosludtseva K.O., Shchudro O.O. Ventilation function of the lungs in patients after pneumonia associated with coronavirus disease (COVID-19): diagnostic significance of indicators. *Medychni perspektyvy*. 2022; 27 (2): 51-57. DOI: 10.26641/2307-0404.2022.2.260220.
8. Huang Y., Tan C., Wu J., Chen M., Wang Z., Luo L., Zhou X., Liu X., Huang X., Yuan S., Chen C., Gao F., Huang J., Shan H., Liu J. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir. Res.* 2020 Nov 9; 21 (1): 163. DOI: 10.1186/s12931-020-01429-6.
9. Shchudro O., Konopkina L., Pertseva T., Botvinikova L., Bielosludtseva K. The role of NT-proBNP in patients discharged after COVID-19 pneumonia. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 2022 Jul; 21 (Suppl. 1): 19-20. DOI: 10.1093/eurjcn/zvac060.019.
10. Italia L., Ingallina G., Napolano A., et al. Subclinical myocardial dysfunction in patients recovered from COVID-19. *Echocardiography*. 2021; 38 (10): 1778-1786. DOI: 10.1111/echo.15215.
11. Zminy do Standardiv medychnoi dopomohy "Koronavirusna khvoroba (COVID-19)": zatverdzheno Nakazom MOZ Ukrainy vid 28.03.2020 r. № 722. Nakaz MOZ Ukrainy vid 23.04.2020 r. № 953. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0762282-20#n5480>.
12. Crisafulli E., Clini E.M. Measures of dyspnea in pulmonary rehabilitation. *Multidiscip. Respir. Med.* 2010; 5 (3): 202-210. Published 2010 Jun 30. DOI: 10.1186/2049-6958-5-3-202.
13. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [published correction appears in *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016 May 15; 193 (10): 1185]. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (1): 111-117. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
14. Fetisov V.S. Paket statystychnoho analizu danykh STATISTICA: navch. posib. Nizhyn: NDU im. M. Hoholia, 2018. 114 p.

## ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

### Конопкіна Людмила Іванівна

Завідувачка кафедри внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету.

Д-р мед. наук, професор.

9, вул. В. Вернадського, м. Дніпро, 49440, Україна.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-2238-6501](https://orcid.org/0000-0002-2238-6501)

### Шчудро Ольга Олександрівна

Аспірантка кафедри внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету.

9, вул. В. Вернадського, м. Дніпро, 49440, Україна.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0001-7575-2651](https://orcid.org/0000-0001-7575-2651)

### Konopkina Liudmyla Ivanivna

Head of the department of internal medicine 1, Dnipro state medical university.

MD, professor.

9, V. Vernadskoho st., Dnipro, 49044, Ukraine.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-2238-6501](https://orcid.org/0000-0002-2238-6501)

### Shchudro Olha Oleksandrivna

PhD student of the department of internal medicine 1, Dnipro state medical university.

9, V. Vernadskoho st., Dnipro, 49044, Ukraine.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0001-7575-2651](https://orcid.org/0000-0001-7575-2651)

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

### Шчудро Ольга Олександрівна

9, вул. В. Вернадського, м. Дніпро, 49440, Україна.

Тел.: +380 (95) 736 08 36.

E-mail: [bogdanova.olga92@gmail.com](mailto:bogdanova.olga92@gmail.com)

DOI: 10.32902/2663-0338-2023-2-7-12