

Діагностична значущість рівня KL-6 у хворих на негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію в гострому та постгострому періодах патологічного процесу

Л.І. Конопкіна, К.В. Рибалка

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

МЕТА. Визначити рівень KL-6 у сироватці крові осіб, що перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію, в різні періоди перебігу патологічного процесу та встановити його діагностичну значущість.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Обстежено 58 хворих у різні періоди перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19). Оцінювали виразність задишки, анамнез, об'єктивний статус, рівень KL-6, дані комп'ютерної томографії, проводили пульсоксиметрію, ультразвукове дослідження легень, спірометрію, бодіплетизмографію, визначали DLco. Використано параметричні методи аналізу. Наведено клінічний випадок.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. У гострому періоді рівень KL-6 порівняно з контрольною групою не відрізнявся ($p>0,05$). У ранньому постгострому періоді рівень KL-6 був достовірно вище, ніж у контрольній групі ($p<0,001$), та спостерігався в кожного другого. У пізньому постгострому періоді рівень KL-6 статистично не відрізнявся ($p>0,05$), але були пацієнти з підвищеними показниками, що може вказувати на гіперактивність фібробластів та ініціацію розвитку фібротичних змін у легенях. У підгрупі 4 рівень KL-6 був аналогічним такому в практично здорових осіб ($p>0,05$); це свідчить про те, що через 6-12 місяців від появи перших симптомів захворювання інтерстиційні порушення в легенях здебільшого не посилюються, тоді як зміни клініко-функціональних показників можуть спостерігатися.

ВИСНОВКИ. Визначення рівня KL-6 у сироватці крові осіб, що перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію, може використовуватися для моніторингу тяжкості та тривалості імунологічних змін у легенях, особливо після критичного перебігу гострого періоду хвороби.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: негоспітальна пневмонія, COVID-19, постгострий період, KL-6, ультразвукове дослідження легень, спірометрія, бодіплетизмографія, дифузійна здатність легень.

Diagnostic significance of KL-6 level in patients with community-acquired COVID-19-associated pneumonia in acute and post-acute periods of the pathological process

L.I. Konopkina, K.V. Rybalka

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Conflict of interest: none

OBJECTIVE. To determine the level of KL-6 in the serum of patients with community-acquired COVID-19-associated pneumonia in different periods of the pathological process and to establish its diagnostic significance.

MATERIALS AND METHODS. We examined 58 patients in different periods of coronavirus disease (COVID-19). The severity of dyspnoea, anamnesis, objective status, KL-6 level, computed tomography data, pulse oximetry, lung ultrasound, spirometry, body plethysmography, and DLco were assessed. Parametric. A clinical case is presented.

RESULTS AND DISCUSSION. In the acute period, the level of KL-6 didn't differ from the control ($p>0.05$). In the early post-acute period, the level of KL-6 was significantly higher than in the control ($p<0.001$) and was observed in every second patient. In the late post-acute period, the level of KL-6 wasn't statistically different ($p>0.05$), but there were patients with elevated levels, which may indicate fibroblast hyperactivity and the initiation of fibrotic changes in the lungs. In subgroup 4, the level of KL-6 was similar to healthy control ($p>0.05$) and indicates that 6-12 months after the onset of the first symptoms of the disease, interstitial lung disorders mostly don't increase, while changes in clinical and functional parameters may be observed.

CONCLUSIONS. The determination of KL-6 levels in the serum of patients with community-acquired COVID-19-associated pneumonia can be used to monitor the severity and duration of immunological changes in the lungs, especially after the critical course of the acute period of the disease.

KEY WORDS: community-acquired pneumonia, COVID-19, post-acute period, KL-6, lung ultrasound, spirometry, body plethysmography, diffusing capacity of the lungs.

Обґрунтування

Із настанням пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) багато науковців і лікарів-практиків почали займатися вивченням впливу SARS-CoV-2 на організм людини. Результати досліджень свідчать про те, що чимала кількість пацієнтів має тяжкий або критичний перебіг гострого періоду COVID-19 із розвитком негоспітальної пневмонії [1, 2], після котрої довготривало можуть спостерігатися зміни в легеневій паренхімі [3, 4], а також зберігатися респіраторна симптоматика [5, 6]. Природа цих змін продовжує вивчатися задля розроблення діагностичних алгоритмів ведення хворих на різних етапах формування патологічного процесу. Крім того, визначення механізмів ураження легень у разі COVID-19 може стати моделлю для розуміння особливостей перебігу та прогресування хвороби й формування наслідків за будь-якого тяжкого ураження легеневої структури, спричиненого респіраторними вірусами, а отже, спонукати світову медичну спільноту до розроблення нових методів лікування хворих.

Одним із напрямів вивчення будь-яких змін в організмі людини є застосування маркерної діагностики, коли клініцисту потрібно визначитися щодо ступеня ураження того чи іншого органа, тяжкості та стабільності стану пацієнта, темпів прогресування хвороби тощо. Оскільки на певному етапі розуміння механізмів ураження легень за COVID-19 з'явилися дані про те, що «негоспітальна COVID-19-асоційована пневмонія» супроводжується ушкодженням інтерстицію легень [2], а в окремих осіб може призвести навіть до фіброзування легеневої паренхіми з негативними (інколи трагічними) наслідками [7, 8], нами для вивчення було обрано біомаркер KL-6, що розглядають як «імунологічний біомаркер ураження інтерстицію легень», «потенційний імунологічний біомаркер тяжкості та прогресування інтерстиційних захворювань легень (ІЗЛ) різної етіології» та «біомаркер прогнозування легеневого фіброзу» [9, 10].

KL-6 (Krebs von den Lungen-6) – це високомолекулярний глікопротеїн, який кодується геном MUC1 (ген муцину-1) і потужно експресується на клітинній поверхні проліферувальних альвеолярних епітеліальних клітин II типу (АЕК-II) [11]. У разі запального шторму дисульфідний зв'язок поблизу поверхні мембран АЕК-II порушується, через велику концентрацію KL-6 відбувається руйнування альвеолярних

капілярів, а KL-6 дифундує в рідину епітеліальної вистілки легень і кровоток [9, 12-14]. Отже, підвищений рівень KL-6 у сироватці крові може спостерігатися як у разі дифузного ушкодження АЕК-II, так і при ушкодженні епітелію легеневої судин. Надалі первинний патологічний механізм ушкодження АЕК-II може призвести до легеневого фіброзу (як до завершальної фази у відповідь на будь-яку виразну запальну реакцію) [15].

У ході проведення клінічних досліджень було показано, що підвищений рівень KL-6 спостерігається у хворих із різними ІЗЛ, включаючи ідіопатичну інтерстиційну пневмонію, гіперсенситивний пневмоніт, медикаментозні ІЗЛ, гострий респіраторний дистрес-синдром, саркоїдоз легень [9], особливо при тяжких формах захворювань, які супроводжуються синдромом системної запальної реакції, запальною ексудацією дегенеративних АЕК-II та посиленням легеневої консолідації за результатами комп'ютерної томографії (КТ). Визначення рівня KL-6 у сироватці крові рекомендується застосовувати як для оцінки активності патологічного процесу, так і для прогнозування клінічних наслідків за різними типів ІЗЛ [8-10].

Деякі клінічні дослідження були присвячені визначенню сироваткового рівня KL-6 у хворих на COVID-19 (як у гострому періоді хвороби, так і в разі пост-COVID-19) [7, 16]. Отримані дані свідчать про те, що тяжкий перебіг хвороби з ураженням легень супроводжується вищими рівнями біомаркера. Втім, робіт, присвячених патології дихальної системи при COVID-19, мало, а матеріалу накопичено недостатньо.

Слід також додати, що всі проведені до сьогодні дослідження стосовно сироваткового рівня KL-6 стосуються азійських когорт населення та майже не включають неазійське населення. Сподіваємося, що отримані нами результати додадуть певної інформації та будуть корисними для інших науковців.

У зв'язку з усім вищезазначеним метою нашого дослідження було визначити рівень KL-6 у сироватці крові осіб, що перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію, в різні періоди перебігу патологічного процесу (гострий, постгострий) і встановити діагностичну цінність підвищених рівнів цього біомаркера.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Матеріали та методи

Нами було обстежено 58 осіб у різні періоди перебігу COVID-19 (чоловіків – 33 (56,9 %), жінок – 25 (43,1 %), середній вік – 60,5 (50,0; 69,0) року), які становили основну групу. Усі вони впродовж 2021 року лікувалися в Комерційному підприємстві «Міська клінічна лікарня № 6» Дніпровської міської ради з приводу негоспітальної COVID-19-асоційованої пневмонії.

Критеріями включення хворих у дослідження були: вік понад 18 років; клініко-рентгенологічно підтверджений діагноз негоспітальної COVID-19-асоційованої пневмонії; наявність респіраторної симптоматики (задишки) після перенесеної негоспітальної COVID-19-асоційованої пневмонії.

Критеріями виключення хворих із дослідження були: відмова взяти участь у дослідженні, активне онкологічне захворювання, туберкульоз легень, активний гепатит, ВІЛ/СНІД.

Формулювання діагнозу COVID-19, визначення ступенів тяжкості хвороби та лікування хворих проводили згідно з протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби COVID-19», затвердженим Наказом МОЗ України від 02.04.2020 № 762 [17].

Основна група хворих була розподілена на чотири підгрупи залежно від періоду хвороби, в якому перебували пацієнти при їх клінічному обстеженні та проведенні функціональних і лабораторних досліджень.

Стосовно періодів перебігу COVID-19 слід зазначити, що найчастіше в літературі описують гострий і постгострий періоди [5]. Деякі автори [6] гострий період називають «гостра COVID-19», коли симптоми спостерігаються до 4 тижнів від появи перших ознак хвороби (ми залишили термін «гострий період»); у постгострому періоді виділяють «симптоматичну COVID-19, що триває» – від 4 до 12 тижнів (ми використали термін «ранній постгострий період»), «пост-COVID-19», за якої симптоматика спостерігається понад 12 тижнів (ми використали термін «пізній постгострий період»). Інколи окремо виділяють «довготривалий COVID-19», коли симптоми спостерігаються понад 6 місяців від появи перших симптомів хвороби, а пацієнтів при цьому називають «далекобійниками» (ми використовували термін «довготривалий перебіг COVID-19»).

Відповідно, до підгрупи 1 увійшло 20 осіб (чоловіків – 11 (55,0 %), жінок – 9 (45,0 %), середній вік – 62,0 (56,0; 67,0) року), що перебували в гострому періоді COVID-19 (протягом 4 тижнів від появи перших симптомів хвороби) та мали негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію. До підгрупи 2 увійшло 18 осіб (чоловіків – 10 (55,6 %), жінок – 8 (44,4 %), середній вік – 58,5 (48,0; 65,0) року), що перебували в ранньому постгострому періоді COVID-19 після перенесеної негоспітальної COVID-19-асоційованої пневмонії (впродовж 1-3 місяців від появи перших симптомів хвороби). До підгрупи 3 увійшло 8 осіб (чоловіків – 5 (62,5 %), жінок – 3 (37,5 %), середній вік – 59,5 (49,0; 64,5) року), що перебували в пізньому постгострому періоді COVID-19 після перенесеної негоспітальної COVID-19-асоційованої пневмонії (протягом 3-6 місяців від появи перших симптомів хвороби). До підгрупи 4 увійшло 12 осіб (чоловіків – 7 (58,3 %), жінок – 5 (41,7 %), середній вік – 61,0 (44,0; 67,5) року), які мали довготривалий перебіг COVID-19 після

перенесеної негоспітальної COVID-19-асоційованої пневмонії (тобто симптоми хвороби в них спостерігалися понад 6 місяців). Розподіл хворих за підгрупами представлено на рисунку 1.

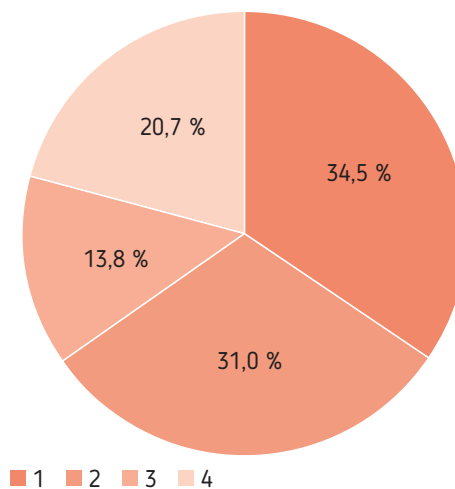


Рис. 1. Розподіл обстежених хворих за підгрупами
Примітка: 1, 2, 3, 4 – номери підгруп обстежених хворих.

Кожен пацієнт був обстежений в один із періодів хвороби, за винятком 3 осіб, які були обстежені в динаміці.

Контрольну групу для визначення локальних референтних значень сироваткового рівня KL-6 становили 13 практично здорових осіб (чоловіків – 5 (38,5 %), жінок – 8 (61,5 %), середній вік – 44,0 (37,0; 61,0) року).

Інформовану згоду на участь у дослідженні надали всі обстежені. Права пацієнтів дотримувалися згідно з Гельсінською декларацією (в редакції від жовтня 2013 року), прийнятою на 64-й Генеральній асамблеї (м. Форталеза, Бразилія).

Обстеження хворих включало:

- збір скарг з оцінкою виразності задишки за модифікованою шкалою задишки Медичної дослідницької ради (The Modified Medical Research Council Dyspnea, mMRC) [18];
- аналіз анамнестичних даних (включаючи й мінімальний рівень SpO_2);
- оцінку об'єктивного статусу в день забору крові для визначення сироваткового рівня KL-6;
- виконання пульсоксиметрії з визначенням рівня SpO_2 на момент огляду;
- визначення сироваткового рівня KL-6;
- проведення візуалізаційних методів діагностики – КТ органів грудної порожнини (ОГП) високої роздільної здатності й ультразвукового дослідження (УЗД) легень;
- виконання функціональних методів дослідження – комп'ютерної спірометрії та бодіплетизмографії (БПГ).

Сироватковий рівень KL-6 визначали методом імуноферментного аналізу з використанням реактивів Elisa Kit (США) згідно з протоколом виробника; одиниці вимірювання рівня біомаркера – Од/мл.

За КТ ОГП спочатку визначали ступінь залучення до патологічного процесу кожної з 5 легневих часток (результат

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

виражали в балах від 0 до 5) [19]; після цього оцінювали поширеність ураження паренхіми легень загалом (результат виражали у відсотках шляхом множення кількості попередньо набраних балів на 4). Висновок формулювали таким чином:

КТ-1 – при ураженні ≤ 25 % паренхіми легень;

КТ-2 – при ураженні від 26 до 50 % паренхіми легень;

КТ-3 – при ураженні від 51 до 75 % паренхіми легень;

КТ-4 – при ураженні ≥ 76 % паренхіми легень.

УЗД легень виконували з урахуванням міжнародних і національних рекомендацій [20, 21]. Дослідження проводили у 12 зонах, результат виражали в балах по кожній із них (від 0 до 3); сумарна кількість балів за LUSS (Lung Ultrasound Score – шкала УЗД легень) становила від 0 до 36. Ступінь ураження легень за LUSS відповідала такій градації: 1-5 балів – легкі інтерстиційні зміни (LUSS 1), 5-15 балів – помірні інтерстиційні зміни (LUSS 2), 15-36 балів – тяжкі інтерстиційні зміни (LUSS 3).

Дослідження вентиляційної функції легень проводили в постгострому періоді хвороби. Комп'ютерну спірометрію виконували на апараті Master Screen Body/Diff (Jaeger, Німеччина); аналізували значення таких показників, як життєва ємність легень (ЖЄЛ) та об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФV₁); рівні показників обчислювали у відсотках до належних величин [22, 23]. БПГ виконували на апараті PowerCube Body+/Diff (Ganshorn, Німеччина); визначали загальну ємність легень (ЗЄЛ) і альвеолярний об'єм (АО), рівні показників обчислювали у відсотках до належних величин [22]. Дифузійну здатність легень (DLco) визначали за допомогою дифузійної приставки апарата PowerCube Body+/Diff (Ganshorn, Німеччина), рівні показників обчислювали у відсотках до належних величин [22]. Усі функціональні дослідження проводили в ранковій годині після 30-хвилинного відпочинку та згідно з міжнародними й національними стандартами [15, 16]. У гострому періоді COVID-19 дослідження вентиляційної функції легень і дифузійної здатності легень не проводили через вимоги інфекційного контролю в період пандемії.

Отримані дані обробляли стандартними методами оцінки варіаційних рядів [24], включаючи розрахунок середньої (M) зі стандартним відхиленням (SD), медіани (Me) з верхніми та нижніми квантилями (25 %; 75 %), абсолютні й відносні величини. Кореляційний аналіз проводили за допомогою кореляції Спірмена, різницю між порівнюваними величинами вважали достовірною при $p < 0,05$. Статистичну обробку даних виконували за допомогою програмного забезпечення Statistica 6.1 (StatSoft, США, № 31415926535897).

Результати та їх обговорення

Переважає більшість пацієнтів підгрупи 1 (17 із 20) була обстежена після 10-го дня хвороби (в середньому – на 15,5 (11,0; 27,0) день від появи перших симптомів COVID-19), підгрупи 2 – на 59,0 (51,0; 77,0) день хвороби, підгрупи 3 – на 120,5 (102,0; 148,0) день хвороби, підгрупи 4 – на 428,0 (274,5; 480,5) день хвороби.

Сироватковий рівень KL-6 у підгрупах хворих був різним (рис. 2). Зокрема, в підгрупі 1 рівень KL-6 за середнім значенням був дещо вищим, аніж у контрольній групі,

але статистично достовірно від нього не відрізнявся ($p > 0,05$); у підгрупі 2 він був статистично достовірно вищим, аніж у контрольній групі, причому з високим ступенем достовірності ($p < 0,001$); у підгрупі 3 рівень показника за середнім значенням був дещо вищим, аніж у контрольній групі, але статистично недостовірно ($p > 0,05$); у підгрупі 4 рівень KL-6 був аналогічним такому в практично здорових осіб ($p > 0,05$).

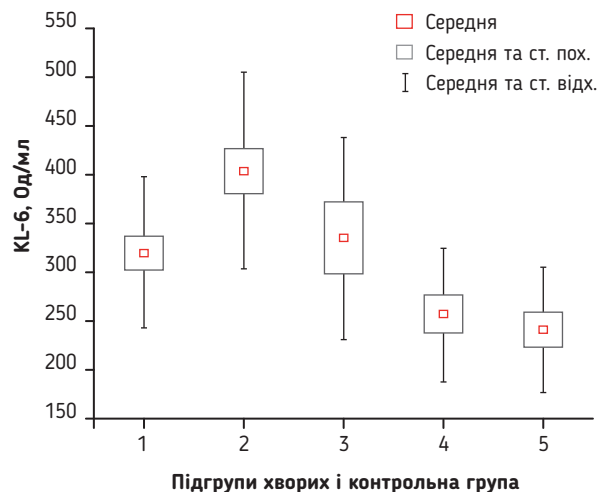


Рис. 2. Сироватковий рівень KL-6 у підгрупах хворих і в контрольній групі

Примітка: 5 – контрольна група.

Привернуло увагу те, що стандартні відхилення (SD) середніх значень показника в підгрупах хворих були доволі суттєвими, а це означало, що до підгруп увійшли пацієнти як із високими рівнями KL-6, так і з низкими або «нормальними» показниками. Для визначення, скільки таких хворих було в кожній із підгруп та які рівні маркера вони мали, потрібно було встановити «норму» сироваткового рівня KL-6, тобто визначити локальні референтні його значення.

Оскільки контрольна група мала нормальний розподіл (за критерієм Шапіро – Вілка), а рівень KL-6 ($M \pm SD$) у цій групі становив $241,1 \pm 64,0$ Од/мл, методом двох сигм було отримано межі сироваткового рівня KL-6, у яких він із 95,5 % ймовірністю був визнаний «нормальним». Верхню межу було встановлено на рівні 369,1 Од/мл, нижню – на рівні 113,1 Од/мл.

Як показав аналіз результатів по кожній із підгруп, у підгрупі 1 було 4 пацієнти (20,0 %) із сироватковим рівнем KL-6, вищим за визначені нами локальні референтні значення норми, причому в усіх них показник був вищим за 400 Од/мл, але нижчим за 480 Од/мл (404,2; 409,1; 456,5; 472,0 Од/мл); дослідження були виконані не раніше 10-го дня хвороби (рис. 3). Індивідуальний аналіз показав, що всі ці хворі були госпіталізовані на 5-10-й день від появи перших симптомів захворювання та мали тяжкий перебіг патологічного процесу. Основною скаргою на момент госпіталізації хворих до стаціонара була задишка (2 бали); мінімальний рівень SpO₂ протягом гострого періоду був нижчим за 93 % (89, 91, 91, 92 %). Оскільки хворі перебували на кисневій підтримці, в день забору крові

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

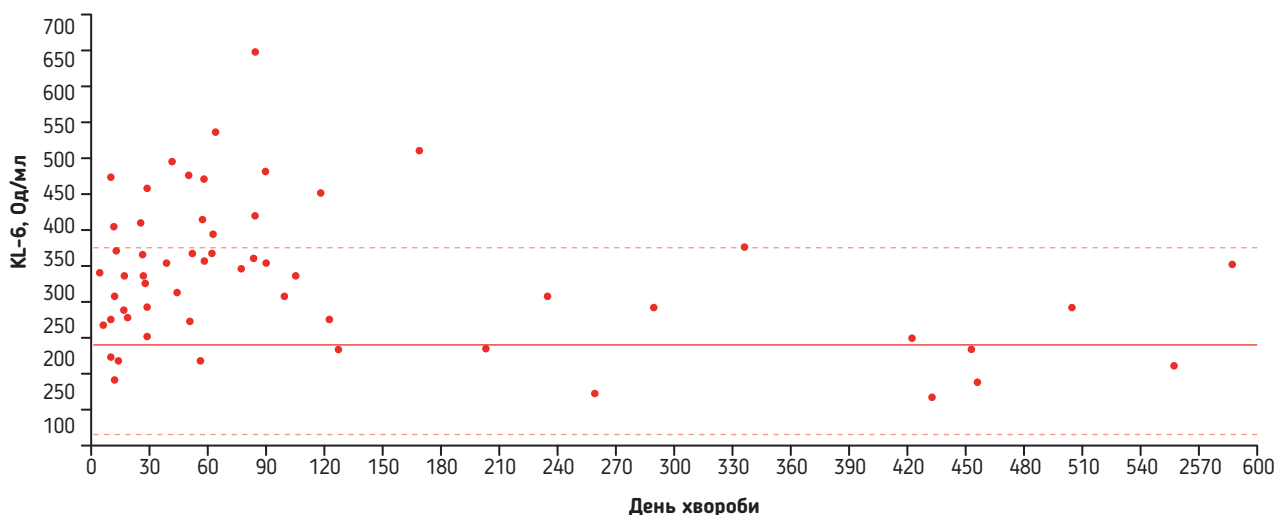


Рис. 3. Розмах значень сироваткового рівня KL-6 у підгрупах обстежених хворих і в контрольній групі

Примітки: червона лінія – середнє значення сироваткового рівня KL-6 у контрольній групі; помаранчеві лінії – верхня та нижня межі локальних референтних значень сироваткового рівня KL-6.

для визначення сироваткового рівня KL-6 рівень SpO_2 у них був вищим за 93 % (94, 95, 96, 97 %); у цей самий період часу у 2 осіб площа ураження легень за КТ ОГП становила 15 % (КТ-1), а ступінь ураження легень за УЗД – 4 бали (LUSS 1); в інших 2 осіб площа ураження легень за КТ ОГП становила 40 % (КТ-2), а ступінь ураження легень за УЗД – 12 і 14 балів (LUSS 2).

Решта 16 (80,0 %) хворих, які увійшли до **підгрупи 1**, мала нормальні рівні KL-6 (див. рис. 3). Пацієнти були госпіталізовані до стаціонара на 3-13-й день хвороби. Перебіг захворювання в 13 (81,3 %) із них був тяжким, у 3 (18,8 %) – критичним. Основною скаргою в день госпіталізації була задишка (2 (2; 2,5) бали); мінімальний рівень SpO_2 протягом гострого періоду в усіх пацієнтів був нижчим за 93 % (у хворих із тяжким перебігом рівень показника коливався в межах від 80 до 92 %; у хворих із критичним перебігом він становив 45, 56, 63 %). У день забору крові для визначення сироваткового рівня KL-6 рівень SpO_2 у хворих із тяжким перебігом хвороби коливався від 89 до 99 %, а у хворих із критичним перебігом становив 72, 97 і 93 % (усі пацієнти перебували на кисневій підтримці). У 8 (61,5 %) хворих із тяжким перебігом захворювання площа ураження легень за КТ ОГП становила 10-25 % (КТ-1), а ступінь ураження легень за УЗД – від 4 до 10 балів (LUSS 1, LUSS 2); у 5 (38,5 %) хворих із тяжким перебігом хвороби площа ураження легень за КТ ОГП становила 40-50 % (КТ-2), а ступінь ураження легень за УЗД – від 6 до 18 балів (LUSS 2, LUSS 3). У 3 (61,5 %) хворих із критичним перебігом захворювання площа ураження легень за КТ ОГП становила 25, 40, 90 % (КТ-1, КТ-2, КТ-4); а ступінь ураження легень за УЗД – 13, 18 і 20 балів (LUSS 2, LUSS 3, LUSS 4) відповідно.

Отже, підвищений сироватковий рівень KL-6 спостерігався в кожного п'ятого хворого на негоспітальну пневмонію, асоційовану з COVID-19, причому ступінь підвищення біомаркера був помірним, а значення показника не перевищували 500 Од/мл. Найімовірніше, підвищений рівень KL-6 у хворих на негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію

відображає масивніше альвеолярне ураження легень у цих осіб і є маркером виразної запальної реакції в інтерстиції, що потребує інтенсифікації медикаментозного (зокрема, імуносупресивного) лікування задля запобігання прогресуванню патологічного процесу надалі. Нормальний же рівень KL-6 у хворих із тяжким і навіть із критичним перебігом гострого періоду хвороби, найімовірніше, вказує на те, що в цих осіб патоморфологічні зміни в легенях мають інше походження: відбувається не стільки імунне ушкодження інтерстицію легень, скільки мікротромбоутворення в легневих судинах, що потребуватиме застосування препаратів не так імуносупресивної дії, як антикоагулянтної.

У **підгрупі 2** половина хворих (9 (50,0 %) осіб) мала підвищений сироватковий рівень KL-6 (див. рис. 3); середнє значення показника в них становило $481,0 \pm 76,1$ Од/мл (у 3 осіб рівень маркера становив ≥ 500 Од/мл). Згідно з індивідуальним аналізом анамнестичних даних ці пацієнти мали тяжкий (3 (33,3 %) особи) або критичний (6 (66,7 %) осіб) перебіг гострого періоду хвороби; найнижчий мінімальний рівень SpO_2 (40 %) зафіксований у хворого з критичним перебігом патологічного процесу, а найвищий (91 %) – у хворого з тяжким перебігом захворювання. За анамнестичними даними пацієнти були госпіталізовані до стаціонара на 7,0 (6,0; 10,0) день хвороби; зафіксована площа ураження легень у гострий період захворювання за даними КТ ОГП у них становила 40-70 %. Пацієнти були виписані зі стаціонара на 27,0 (26,0; 30,0) день хвороби, але все ще продовжували скаржитися на задишку при фізичному навантаженні. У день забору крові задля визначення рівня KL-6 у ранньому постгострому періоді (дослідження було виконане на 63,0 (58,0; 85,0) день хвороби) пацієнти мали задишку, що відповідала 2,0 (1,0; 2,0) бала, рівень SpO_2 у них становив 97,0 (96,0; 98,0) %; ступінь ураження легень за даними УЗД – 13,0 (11,0; 15,0) бала (LUSS 2). За даними спірометрії рівень $ОФВ_1$ у 5 пацієнтів був у межах нормальних величин або відповідав умовній нормі (76, 86, 91, 104, 111 % належної величини), в 4 осіб був зниженим (58, 58, 70, 72 % належної величини);

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

рівень ЖЕЛ у 4 пацієнтів був у межах нормальних величин або відповідав умовній нормі (83, 90, 106, 134 % належної величини), а в 5 осіб був зниженим, до того ж істотно (55, 56, 61, 58, 66 % належної величини). За даними БПГ рівень ЗЕЛ був нормальним (понад 80 % належної величини) лише у 2 пацієнтів і становив 86 і 96 % належної величини, відповідав легкому ступеню порушення (75-80 % належної величини) – в 1 пацієнта (76 %), середньому ступеню порушення (60-74 % належної величини) – в 5 пацієнтів (61, 62, 65, 65, 69 %), тяжкому ступеню порушення (<60 % належної величини) – в 1 пацієнта (48 %); рівень АО був високим і становив 96 % належної величини лише в 1 особи, перебував у межах 61-80 % належної величини – в 4 осіб (61, 63, 69, 77 %), у межах 40-60 % належної величини – в 3 осіб (47, 51, 60 %), був нижчим за 40 % належної величини – в 1 особи (37 %). Рівень DLco був високим і становив 100 % належної величини лише в 1 пацієнта, перебував у межах 61-80 % належної величини – у 2 пацієнтів (62, 74 %), у межах 40-60 % належної величини – в 4 пацієнтів (45, 45, 47, 47 %), був нижчим за 40 % належної величини – у 2 пацієнтів (26, 31 %).

У другій половині хворих (9 (50,0 %) осіб), що увійшли до підгрупи 2, рівень KL-6 був у межах визначеної нами норми (див. рис. 3). За індивідуальним аналізом анамнестичних даних це були пацієнти з тяжким (6 (66,7 %) осіб) або критичним (3 (33,3 %) особи) перебігом гострого періоду хвороби; найнижчий мінімальний рівень SpO₂ (63 %) був у хворого з критичним перебігом, а найвищий (88 %) – у хворого з тяжким перебігом патологічного процесу. Пацієнти були госпіталізовані до стаціонара на 7,0 (6,0; 10,0) день хвороби, зафіксована площа ураження легень у гострий період хвороби за даними КТ ОГП у них становила 45-75 %. Пацієнти були виписані зі стаціонара на 27,0 (26,0; 29,5) день хвороби, але все ще продовжували скаржитися на задишку при фізичному навантаженні. На момент забору крові задля визначення рівня KL-6 у ранньому постгострому періоді (дослідження було виконане на 57,0 (51,0; 62,0) день хвороби) пацієнти мали задишку, що відповідала 2,0 (2,0; 3,0) бала; рівень SpO₂ у них становив 97,0 (95,0; 97,0) %, ступінь ураження легень за УЗД – 10,0 (8,0; 11,0) бала (в 1 пацієнта – LUSS 1, у решти – LUSS 2). За даними спірометрії рівень ОФВ₁ у 6 пацієнтів був у межах нормальних величин або відповідав умовній нормі (77, 83, 88, 91, 95, 122 % належної величини), в 3 осіб був зниженим (44, 51, 59 % належної величини); рівень ЖЕЛ у 4 пацієнтів був у межах норми або відповідав умовній нормі (83, 90, 105, 118 % належної величини), а в 5 осіб – зниженим, причому у 2 із них – істотно (38, 58, 71, 79, 79 % належної величини). За даними БПГ рівень ЗЕЛ був нормальним (понад 80 % належної величини) в 4 пацієнтів (85, 90, 95, 101 %), відповідав середньому ступеню порушення – в 3 пацієнтів (60, 65, 71 %), тяжкому ступеню порушення – у 2 пацієнтів (42, 57 %); рівень АО був вищим за 80 % належної величини в 3 осіб (88, 99, 99 %), перебував у межах 61-80 % належної величини – в 3 осіб (63, 67, 79 %), у межах 40-60 % належної величини – також у 3 осіб (41, 55, 59 %). Рівень DLco був вищим за 80 % належної величини у 2 пацієнтів (83, 90 %), перебував у межах 61-80 % належної величини – у 2 пацієнтів (61, 69 %), у межах 40-60 % належної величини – в 3 осіб

(41, 49, 60 %), був нижчим за 40 % належної величини – у 2 осіб (25, 33 %).

Відповідно, в ранньому постгострому періоді (через 1,5-2,5 місяця від появи перших симптомів хвороби) підвищений сироватковий рівень KL-6 спостерігався в кожного другого пацієнта, який усе ще мав респіраторну симптоматику після перенесеної негоспітальної COVID-19-асоційованої пневмонії. Причому якщо серед осіб із підвищеним рівнем маркера було більше тих, хто мав критичний перебіг гострого періоду COVID-19, то серед осіб із нормальним рівнем KL-6 – тих, хто мав тяжкий перебіг гострого періоду хвороби. Підвищений рівень KL-6 у ранньому постгострому періоді мали пацієнти з усе ще більшим ступенем ураження легень за даними УЗД (13,0 (11,0; 15,0) проти 10,0 (8,0; 11,0) бала в осіб із нормальним рівнем KL-6). Істотно знижений рівень ЖЕЛ частіше спостерігався у хворих, що мали підвищений рівень KL-6. Майже в усіх осіб із підвищеним рівнем KL-6 у ранньому постгострому періоді були знижені рівні ЗЕЛ й АО за даними БПГ, тоді як серед осіб із нормальним рівнем KL-6 частіше спостерігалися пацієнти з нормальним рівнем ЗЕЛ й АО. Серед осіб із підвищеним рівнем KL-6 частіше спостерігалися хворі з істотним зниженням рівня DLco (<50 % належної величини).

У підгрупі 3 лише у 2 (25,0 %) пацієнтів рівень KL-6 був вищим за норму (451,9 та 510,3 Од/мл) (див. рис. 3). Це були особи з критичним перебігом гострого періоду, основною скаргою в яких була задишка (2 бали за mMRC); пацієнти були госпіталізовані на 4-й та 11-й дні хвороби, мінімальна сатурація в них була 48 і 65 %; зафіксована площа ураження легень у гострий період хвороби за даними КТ ОГП становила по 45 % (КТ-2). Пацієнти були виписані зі стаціонара на 33-й і 29-й дні хвороби, але протягом усього постгострого періоду продовжували скаржитися на задишку при фізичному навантаженні. На момент забору крові задля визначення рівня KL-6 у пізньому постгострому періоді (дослідження було виконане на 118-й і 169-й дні хвороби) вони мали задишку, що відповідала 2,0 бала; рівень SpO₂ у них становив 95 і 96 % відповідно; ступінь ураження легень за даними УЗД – 11 і 9 балів (LUSS 2); рівень ОФВ₁ був у межах нормальних величин у обох хворих (91 і 102 % належної величини); рівень ЖЕЛ в одного пацієнта був у межах умовної норми (79 % належної величини), в іншого – в межах норми (97 % належної величини); за даними БПГ рівень ЗЕЛ становив 60 і 82 %, а рівень АО – 59 і 81 % належної величини відповідно; рівень DLco дорівнював 33 та 66 % належної величини.

У решти 6 (75,0 %) хворих підгрупи 3 сироватковий рівень KL-6 був у межах нормальних значень (див. рис. 3). Це були пацієнти з тяжким (3 (50,0 %) особи) та критичним (3 (50,0 %) особи) перебігом гострого періоду, основною скаргою яких була задишка (1, 2 та 3 бали за mMRC). Пацієнти були госпіталізовані на 5-11-й день хвороби, зафіксована площа ураження легень у гострий період хвороби за даними КТ ОГП становила 30-70 %. Пацієнти були виписані зі стаціонара на 35-48-й день хвороби, але протягом 3-6 місяців усе ще продовжували скаржитися на задишку при фізичному навантаженні. На момент забору крові задля визначення рівня KL-6 у пізньому постгострому періоді

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

(дослідження було виконане на 91-173-й день хвороби) більшість пацієнтів (5 із 6) мали задишку, що відповідала 1-2 балам, 1 пацієнт мав тяжку задишку, що відповідала 3 балам (цей пацієнт мав критичний перебіг гострого періоду COVID-19); рівень SpO_2 у 5 пацієнтів становив 95-98 %, в 1 хворого – 93 %; ступінь ураження легень за УЗД у 5 пацієнтів – від 5 до 14 балів (LUSS 1, LUSS 2), в 1 хворого – 23 бали (LUSS 3). Рівень ОФВ₁ в 1 пацієнта був у межах норми (88 % належної величини), в решти – зниженим (33, 62, 63, 73, 74 % належної величини); рівень ЖЕЛ у 1 пацієнта був нормальним (91 % належної величини), в решти – зниженим (42, 61, 68, 77, 77 % належної величини). За даними БПГ рівень ЗЕЛ був понад 80 % належної величини в 3 пацієнтів (81, 84, 96 %), у межах 60-74 % належної величини – в 1 пацієнта (70 %), <60 % належної величини – у 2 осіб (50, 51 %); рівень АО був вищим за 80 % належної величини в 1 пацієнта та становив 88 %, перебував у межах 61-80 % належної величини – в 3 пацієнтів (70, 74, 76 %), у межах 40-60 % належної величини – у 2 пацієнтів (47, 49 %); рівень DLco в жодного пацієнта не перевищував 80 % належної величини, перебував у межах 61-80 % належної величини – у 2 осіб (62, 63 %), у межах 40-60 % належної величини – в 1 пацієнта (40 %), був нижчим за 40 % належної величини – в 3 пацієнтів (22, 34, 35 %).

Отже, в пізньому постгострому періоді (через 3,5-5 місяців від появи перших симптомів хвороби) підвищений сироватковий рівень KL-6 спостерігався в кожного четвертого пацієнта, який усе ще мав респіраторну симптоматику після перенесеної негоспітальної COVID-19-асоційованої пневмонії. Привернуло увагу те, що серед осіб із підвищеним рівнем KL-6 у пізньому постгострому періоді були як ті, що мали критичний перебіг гострого періоду COVID-19, і при цьому клініко-функціональний стан їх усе ще залишався доволі тяжким, так і ті, що також мали критичний перебіг гострого періоду хвороби, але клініко-функціональний стан їх майже повністю відновився. Водночас серед осіб із нормальним рівнем KL-6 у пізньому постгострому періоді переважна більшість пацієнтів мала вже субнормальні клініко-функціональні показники, хоча були й такі, що мали критичний перебіг гострого періоду COVID-19, і при цьому клініко-функціональний стан їх усе ще залишався незадовільним.

У хворих, що увійшли до **підгрупи 4** (так звані далекобійники) рівень KL-6 був у межах нормальних величин, за винятком 1 (8,3 %) пацієнта, в якого рівень маркера був ледь вищим за верхню межу норми (див. рис. 3). Це були пацієнти з тяжким (6 (50,0 %) осіб) або критичним (6 (50,0 %) осіб) перебігом гострого періоду; найнижчий мінімальний рівень SpO_2 (40 %) був у пацієнта з критичним перебігом хвороби, а найвищий (91 %) – у хворого з тяжким перебігом патологічного процесу. Пацієнти були госпіталізовані до стаціонара на 10,0 (7,0; 11,0) день хвороби, зафіксована площа ураження легень у гострий період хвороби за даними КТ ОГП коливалася від 10 до 75 %. Пацієнти були виписані зі стаціонара на 36-49-й день хвороби, але й після 6 місяців від появи перших симптомів COVID-19 усе ще продовжували скаржитися на задишку при фізичному навантаженні. На момент забору крові задля визначення рівня KL-6 (дослідження було виконане на 428,0 (274,5; 480,5) день хвороби)

пацієнти мали задишку, що відповідала 1,0 (1,0; 2,0) бала, рівень SpO_2 у них становив 98,5 (97,0; 99,0) %; в 1 пацієнта за даними УЗД не було визначено патологічних змін, у 10 хворих ступінь ураження легень за УЗД коливався від 2 до 8 балів (LUSS 1, LUSS 2), а в 1 хворого становив 17 балів (LUSS 3). За даними спірометрії рівень ОФВ₁ у 6 пацієнтів був у межах норми (98, 111, 116, 118, 129, 142 % належної величини), в 6 – зниженим (47, 64, 72, 72, 76, 78 % належної величини); рівень ЖЕЛ у 6 пацієнтів був у межах норми (98, 106, 118, 126, 128, 134 % належної величини), ще в 6 пацієнтів – зниженим (45, 57, 67, 71, 72, 83 % належної величини). За даними БПГ рівень ЗЕЛ був нормальним у 5 осіб (85, 86, 107, 117, 122 %), легкого ступеня порушення – у 2 осіб (75, 80 %), середнього ступеня порушення – в 4 осіб (62, 65, 68, 68 %), тяжкого ступеня порушення – в 1 особи (54 %); рівень АО був вищим за 80 % належної величини в 3 пацієнтів (83, 90, 104 %), перебував у межах 61-80 % належної величини – в 5 пацієнтів (64, 64, 66, 67, 80 %), у межах 40-60 % належної величини – в 3 пацієнтів (49, 54, 56 %), нижче 40 % належної величини – в 1 пацієнта (32 %). Рівень DLco був вищим за 80 % належної величини у 2 осіб (90, 96 %), перебував у межах 61-80 % належної величини – в 4 осіб (74, 74, 78, 79 %), у межах 40-60 % належної величини – в 4 осіб (44, 44, 47, 53 %), був нижчим за 40 % належної величини – в 1 особи (23 %).

Тож у пацієнтів, що мали довготривалий перебіг COVID-19, сироватковий рівень KL-6 здебільшого був нормальним, незважаючи на те, який перебіг гострого періоду COVID-19 вони мали, – тяжкий чи критичний. Клініко-функціональний статус хворих був різним, хоча найчастіше спостерігалися зміни клінічних і функціональних показників помірного ступеня виразності.

Нижче наводимо **клінічний випадок**, який демонструє динаміку змін сироваткового рівня KL-6, а також клінічних, лабораторних, функціональних і візуалізаційних показників у хворої в різні періоди перебігу COVID-19.

Жінка К., 54 роки, звернулася до приймального відділення зі скаргами на задишку при легкому фізичному навантаженні, виразну загальну слабкість, кашель із невеликою кількістю слизового мокротиння, головний біль, підвищення температури тіла до 38,6 °С, дискомфорт у грудях.

З анамнезу хвороби: 6 днів тому з'явився сухий кашель, підвищилася температура тіла до 38 °С. Для полегшення стану приймала жарознижувальні та відхаркувальні препарати. На 4-й день хвороби був виконаний ПЛР-тест на наявність РНК SARS-CoV-2 – результат позитивний. На 5-й день загальний стан істотно погіршився, посилилася задишка, рівень SpO_2 знизився до 92 %.

Пацієнтка була госпіталізована до терапевтичного відділення з діагнозом: COVID-19, ПЛР-позитивна, тяжкий перебіг, ускладнений двобічною полісегментарною пневмонією, легенева недостатність 2 ступеня.

Об'єктивно: стан тяжкий, шкіра фізіологічного кольору, помірно волога. Периферичні набряки відсутні. Над легенями дихання везикулярне, ослаблене над нижніми відділами з обох боків, там же – крепітація. Тони серця приглушені, ритм правильний, артеріальний тиск (АТ) – 130/80 мм рт.ст., частота серцевих скорочень (ЧСС) – 94 уд./хв, SpO_2 – 92 %. Живіт звичайної конфігурації, м'який,

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

безболісний під час пальпації. Сечовипускання вільне, безболісне. Випорожнення оформлені.

За даними біохімічного аналізу крові високий рівень С-реактивного протеїну (384 мг/л; референтне значення – до 5 мг/л).

Призначено медикаментозну терапію згідно з чинними рекомендаціями (глюкокортикостероїди (ГКС), антибіотики, антикоагулянти, відхаркувальні препарати, лікарські засоби симптоматичної дії), а також кисневу терапію (потік кисню – 5 л/хв).

Упродовж 3 днів стан прогресивно погіршувався, задишка почала турбувати в стані спокою. Рівень SpO_2 періодично знижувався до 77 % (потік кисневої терапії був збільшений до 10 л/хв; на кисневій терапії виразність задишки дещо зменшилася).

На 9-й день хвороби в загальному аналізі крові: гемоглобін – 137 г/л, еритроцити – 5,45 Т/л, лейкоцити – 6,62 Г/л, тромбоцити – 187 Г/л, ШОЕ – 55 мм/год; за даними КТ ОГП (рис. 4): з обох боків – ділянки ущільнення легеневої паренхіми за типом «матового скла» різної інтенсивності із залученням до патологічного процесу близько 90 % паренхіми; висновок: КТ-ознаки двобічної полісегментарної інтерстиційної пневмонії (КТ-4).



Рис. 4. КТ ОГП хворої К. на 9-й день хвороби

На 12-й день хвороби було виконано УЗД легень (рис. 5): ознаки виразних інтерстиційних змін з обох боків (мультифокальні В-лінії), потовщення плеври майже над усією поверхнею; висновок: ступінь ураження легень – 20 балів (LUSS 3).

Сироватковий рівень KL-6 у цей день – 191,4 Од/мл (тобто в межах локальних референтних значень).

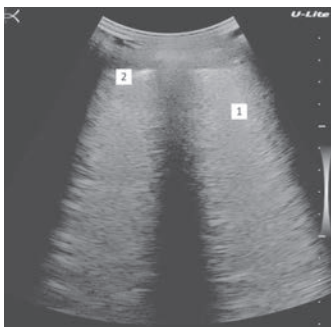


Рис. 5. УЗД легень хворої К. на 12-й день хвороби

Примітки: 1 – мультифокальні В-лінії, які зливаються; 2 – потовщена плевра.

Отже, нормальний рівень KL-6 у гострому періоді хвороби (на 12-й день), найімовірніше, свідчить про те, що навіть настільки масивне дифузне ураження легень (за даними КТ ОГП й УЗД) у цей період зумовлене не імунними механізмами руйнування легеневої інтерстиції, а іншими патоморфологічними процесами (внутрішньоальвелярна ексудація, патологія легеневих судин із мікротромбоутворенням).

Аналіз особливостей гострого періоду показав, що пацієнтка перенесла критичний перебіг хвороби. На 45-й день захворювання вона була виписана зі стаціонара з кінцевим діагнозом: COVID-19, ПЛР-позитивна, критичний перебіг, ускладнений двобічною негоспітальною полісегментарною COVID-19-асоційованою пневмонією, легенева недостатність 3 ступеня. Пацієнтку ще продовжувала турбувати задишка при помірному фізичному навантаженні. Рекомендовано: продовжити прийом ГКС і антикоагулянтну терапію; бажано повторити КТ ОГП; через 20-30 днів (тобто в ранньому постгострому періоді) в умовах клініки кафедри медичного університету виконати спірометрію, БПГ, визначити дифузійну здатність легень, повторити УЗД легень і визначення сироваткового рівня KL-6.

На 50-й день хвороби за даними КТ ОГП (рис. 6): в обох легнях – ділянки ущільнення легеневої паренхіми за типом «матового скла» різної інтенсивності із залученням до патологічного процесу близько 70 % паренхіми, ретикулярні зміни; висновок: КТ-ознаки двобічної полісегментарної інтерстиційної пневмонії, імовірно, вірусної етіології (КТ-3).



Рис. 6. КТ ОГП хворої К. на 50-й день від появи перших симптомів хвороби

На 64-й день від появи перших симптомів хвороби під час візиту до клініки кафедри медичного університету пацієнтка продовжувала скаржитися на задишку та загальну слабкість під час помірного фізичного навантаження, незначний дискомфорт у грудях. Об'єктивно: шкіра фізіологічного забарвлення, периферичних набряків немає. Над легеньми дихання везикулярне, над нижніми відділами – ослаблене. Тони серця приглушені, ритм правильний, АТ – 135/85 мм рт. ст., ЧСС – 88 уд./хв, SpO_2 – 96 %. Живіт під час пальпації м'який, безболісний. Випорожнення та сечовипускання без особливостей.

На УЗД легень (рис. 7): ознаки помірних і виразних інтерстиційних змін з обох боків (мультифокальні В-лінії), потовщення плеври, починають візуалізуватися горизонтальні артефакти (А-лінії); висновок: ступінь ураження легень – 16 балів (LUSS 3).

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

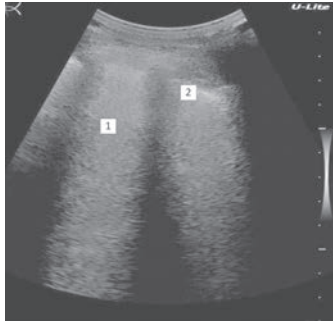


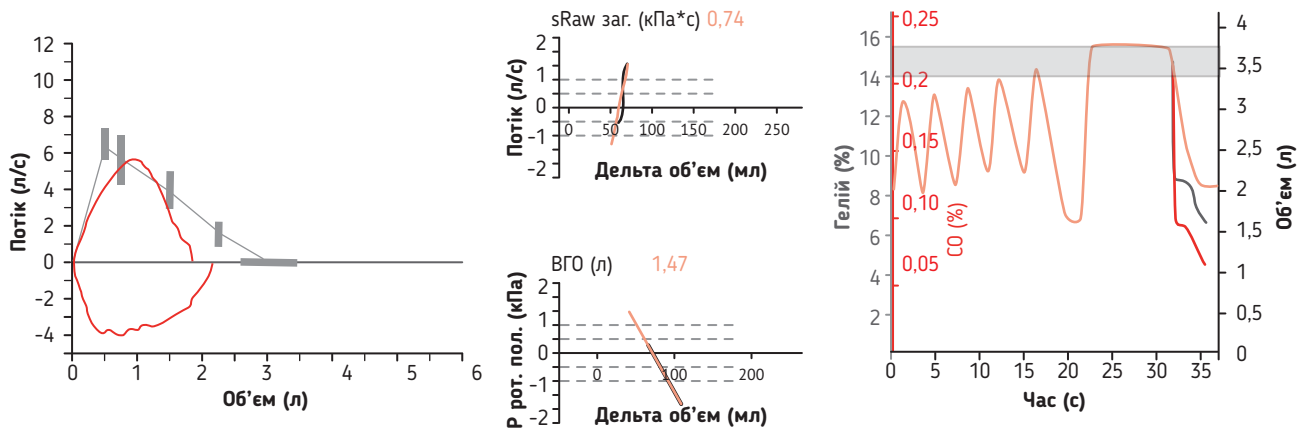
Рис. 7. УЗД легень пацієнтки К. на 64-й день від появи перших симптомів хвороби
Примітки: 1 – А-лінії; 2 – потовщена плевра.

За даними спірометрії: ЖЄЛ – 61 % належної величини (значно знижена), ОФВ₁ – 72 % належної величини (помірно

знижений); за даними БПГ: ЗЄЛ – 76 % належної величини (помірно знижена), АО – 77 % належної величини (помірно знижений) (рис. 8). Рівень DLCO – 45 % (істотно знижений). Сироватковий рівень KL-6 – 535,9 Од/мл (тобто вище локальних референтних значень).

Підвищений рівень KL-6 у ранньому постгострому періоді хвороби свідчить про те, що одним із механізмів формування масивного дифузного ураження легень є імунне ушкодження легеневого інтерстицію. Це обґрунтовує необхідність інтенсивного лікування хворих препаратами імуносупресивної дії (ГКС) не лише в гострий період хвороби, коли ці процеси лише починають формуватися, а й у постгострий період (особливо при критичному перебігу гострого періоду).

Зважаючи на особливості клінічного перебігу хвороби в пацієнтки, а також результати додаткових методів дослідження в ранньому постгострому періоді, було



		Долж	Пре	Пре %	Долж	Пост %	Долж	Z-індекс	Пре %	Пост
sRaw заг.	(кПа*с)	0,96	0,74	77 %						
Raw заг.	(кПа*с/л)	0,30	0,50	168 %						
ВГО	(л)	2,75	1,47	53 %				-2,6		
ERV	(л)	0,90	0,12	13 %						
RV	(л)	1,85	0,82	45 %				-2,6		
VC ВД	(л)	3,11	2,17	70 %				-2,2		
TLC	(л)	5,10	2,99	59 %				-3,5		
FVC	(л)	3,02	1,85	61 %				-2,7		
FVC ВД	(л)	3,11	2,17	70 %				-2,2		
FEV 1	(л)	2,57	1,85	72 %				-1,9		
FEV1 % VC _{max}	(%)	78,84	85,47	108 %				1,0		
MEF 25	(л/с)	1,49	3,53	237 %				3,0		
MEF 50	(л/с)	3,85	5,53	144 %				1,5		
MEF 75	(л/с)	5,56	3,83	69 %				-1,3		
PEF	(л/с)	6,34	5,54	87 %				-0,9		
DLCO	(ммоль/хв/кПа)	8,11	3,65	45 %				-3,8		
KCO	(ммоль/хв/кПа/л)	1,59	0,96	60 %				-1,3		
VC ВД	(л)	3,11	2,06	66 %				-2,5		
VA	(л)	4,95	3,80	77 %						
TLC	(л)	5,10	3,85	76 %				-2,1		
FRC	(л)	2,75	2,35	86 %				-0,8		
RV	(л)	1,85	1,79	97 %				-0,2		
RV%TLC	(%)	37,32	46,54	125 %				1,6		

Рис. 8. Результати спірометрії та БПГ пацієнтки К. на 64-й день від появи перших симптомів хвороби

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

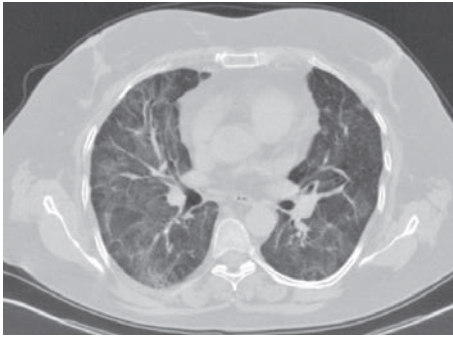


Рис. 9. КТ ОГП пацієнтки К. на 130-й день від появи перших симптомів хвороби

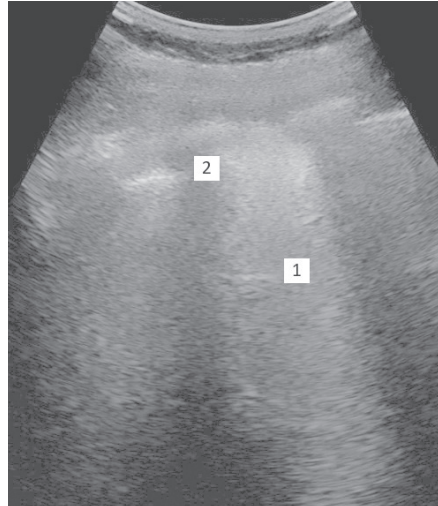
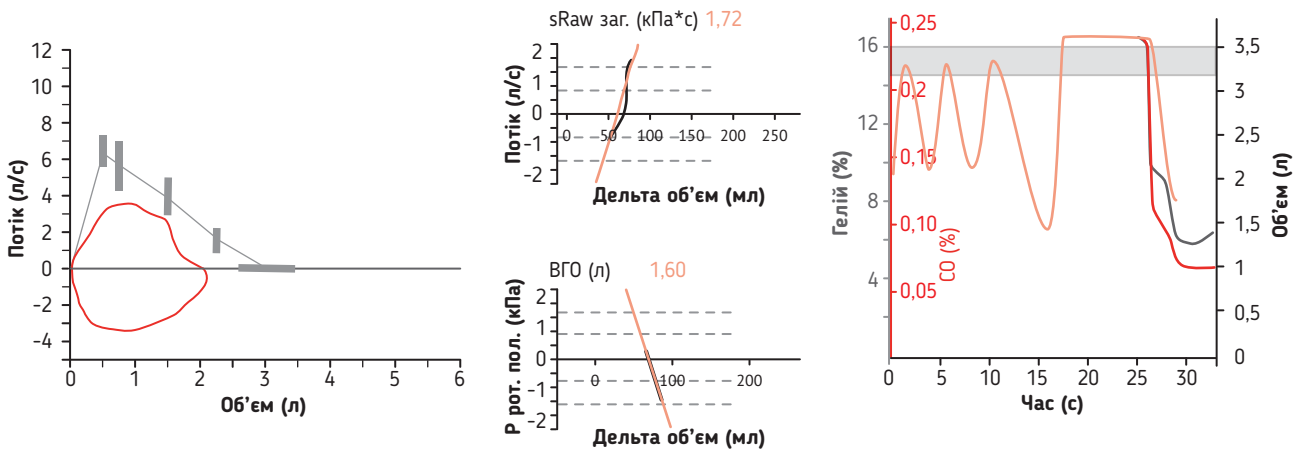


Рис. 10. УЗД легень пацієнтки К. на 173-й день від появи перших симптомів хвороби
Примітки: 1 – А-лінії; 2 – потовщена плевра із субплевральною консолидацією.



		Долж	Пре	Пре %	Долж	Пост	% Долж	Z-індекс	Пре	% Пост
sRaw заг.	(кПа*с)	0,96	1,72		179 %					
Raw заг.	(кПа*с/л)	0,30	1,07		358 %					
ВГО	(л)	2,75	1,60		58 %			-2,3		
ERV	(л)	0,90	0,10		11 %					
RV	(л)	1,85	1,20		65 %			-1,9		
VC ВД	(л)	3,11	2,08		67 %			-2,5		
TLC	(л)	5,10	3,28		64 %			-3,0		
FVC	(л)	3,02	2,06		68 %			-2,2		
FVC ВД	(л)	3,11	2,08		67 %			-2,5		
FEV 1	(л)	2,57	1,87		73 %			-1,8		
FEV1 % VC _{max}	(%)	78,84	89,99		114 %			1,7		
MEF 25	(л/с)	1,49	2,15		144 %			1,0		
MEF 50	(л/с)	3,85	3,46		90 %			-0,4		
MEF 75	(л/с)	5,56	2,96		53 %			-1,9		
PEF	(л/с)	6,34	3,54		56 %			-3,1		
DLCO	(ммоль/хв/кПа)	8,11	3,27		40 %			-4,1		
KCO	(ммоль/хв/кПа/л)	1,59	0,94		59 %			-1,3		
VC ВД	(л)	3,11	2,12		68 %			-2,4		
VA	(л)	4,95	3,48		70 %					
TLC	(л)	5,10	3,56		70 %			-2,6		
FRC	(л)	2,75	2,00		73 %			-1,5		
RV	(л)	1,85	1,44		78 %			-1,2		
RV % TLC	(%)	37,32	40,51		109 %			0,5		

Рис. 11. Результати спірометрії та БПГ хворої К. на 173-й день від появи перших симптомів хвороби

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

рекомендовано: продовжити прийом ГКС і антикоагулянтну терапію; бажано повторити КТ ОГП; через 3 місяці (тобто в пізньому постгострому періоді) в умовах клініки кафедри медичного університету повторити УЗД легень, спірометрію, БПГ, визначення дифузійної здатності легень і сироваткового рівня KL-6.

Надалі пацієнтка спостерігалася сімейним лікарем і пульмонологом. Продовжувала приймати медикаментозну терапію (через 1 місяць ГКС були скасовані), займалася легеневою гімнастикою та регулярними аеробними фізичними навантаженнями.

На 130-й день хвороби за даними КТ ОГП (рис. 9): масивні ділянки лінійного пневмофіброзу, ретикулярні зміни, ознаки деструкції відсутні; висновок: КТ-ознаки виразних залишкових змін після перенесеної двобічної пневмонії.

На 173-й день від появи перших симптомів хвороби під час візиту до клініки кафедри медичного університету пацієнтка продовжувала скаржитися на задишку при помірному фізичному навантаженні. Об'єктивно: шкіра фізіологічного забарвлення, периферичних набряків немає. Над легенями дихання везикулярне, над нижніми відділами – ослаблене. Тони серця приглушені, ритм правильний, АТ – 130/80 мм рт. ст., ЧСС – 82 уд./хв, SpO₂ – 97 %. Живіт під час пальпації м'який, безболісний. Випорожнення та сечовипускання без особливостей.

На УЗД легень (рис. 10): ознаки легких інтерстиціальних змін з обох боків (В-лінії), потовщена та нерівна плевра майже над усією поверхнею з консолидаціями до 1 см, горизонтальні артефакти (А-лінії); висновок: ступінь ураження легень – 12 балів (LUSS 2).

За даними спірометрії: ЖЄЛ – 68 % належної величини (значно знижена), ОФV₁ – 73 % належної величини (помірно знижений); за даними БПГ: ЗЄЛ – 70 % належної величини (помірно знижена), АО – 70 % належної величини (помірно знижений) (рис. 11). Рівень DLco – 40 % (істотно знижений). Сироватковий рівень KL-6 – 208,5 Од/мл (тобто в межах локальних референтних значень).

Отже, в цієї пацієнтки нормальний рівень KL-6 у пізньому постгострому періоді хвороби (на 173-й день від появи перших симптомів) свідчить про те, що активності імунної відповіді інтерстицію легень на вірусне ураження дихальної системи вже немає, а це означає, що немає й потреби в прийомі ГКС. Пацієнтка потребує спостереження та прийому симптоматичної терапії.

Через 1,5 року від появи перших симптомів COVID-19 у пацієнтки відбулося повне відновлення всіх показників вентиляційної функції легень (ЖЄЛ – 111 % належної величини, ОФV₁ – 115 % належної величини, ЗЄЛ – 91 % належної величини, АО – 93 % належної величини). Рівень DLco суттєво підвищився та становив 76 %. На КТ ОГП ще відзначалися залишкові зміни.

Висновки

1. Нами вперше були визначені референтні значення сироваткового рівня KL-6 у неазійської когорти осіб.
2. Враховуючи значну варіабельність рівнів KL-6 у підгрупах хворих, які перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію, можна зробити висновок,

що при більшій кількості спостережень визначені нами тенденції можуть мати достовірний результат.

3. Аналіз проведеного нами дослідження щодо визначення рівня KL-6 у сироватці крові хворих на негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію показав, що формування патологічного процесу в легенях може мати щонайменше два варіанти: 1) з превалюванням імунного дифузного ушкодження інтерстицію легень у гостру фазу патологічного процесу; 2) з превалюванням інших механізмів ушкодження легень (найімовірніше, пов'язаних із мікротромбоутворенням у легеневих судинах). Превалювання того чи іншого варіанта ушкодження легень у гострий період перебігу COVID-19 потребуватиме зміщення акцентів у лікувальній тактиці хворих: або інтенсифікації імуносупресивної терапії, або інтенсифікації іншої (можливо, антикоагулянтної) терапії.
4. Підвищений сироватковий рівень KL-6 у ранньому постгострому періоді COVID-19 трапляється доволі часто – в кожного другого пацієнта. Це свідчить про те, що в гострому періоді хвороби в цих осіб відбулися тяжчі дифузні імунні ушкодження інтерстицію легень, що підтвердилося зниженням рівнів ЖЄЛ, ЗЄЛ й АО та призвело до пролонгації імунної відповіді. Такі пацієнти потребують продовження медикаментозної терапії із застосуванням препаратів для пригнічення імунної реактивності організму.
5. Підвищений сироватковий рівень KL-6 у пізньому постгострому періоді COVID-19 трапляється рідше, ніж у ранньому постгострому періоді. Найімовірніше, застосування адекватної медикаментозної терапії в більшості пацієнтів, у тому числі з використанням препаратів імуносупресивної дії, поступово пригнічує активність фіброblastів і позитивно впливає на патоморфоз хвороби; при цьому рівень KL-6 у сироватці крові пацієнтів знижується до нормальних величин. Водночас з огляду на дані літературних джерел можна зробити висновок, що підвищений рівень KL-6 у деяких пацієнтів на цьому етапі перебігу COVID-19 може вказувати на гіперактивність фіброblastів та ініціацію розвитку фібротичних змін у легенях.
6. Нормальний рівень KL-6 у осіб із довготривалим перебігом COVID-19 свідчить про те, що через 6-12 місяців від появи перших симптомів захворювання інтерстиційні порушення в легенях здебільшого не посилюються, тоді як зміни деяких клініко-функціональних показників іще можуть спостерігатися. Останнє вказує на нехарактерність хронізації патологічного процесу після перенесеної негоспітальної COVID-19-асоційованої пневмонії.
7. Визначення рівня KL-6 у сироватці крові осіб, що перенесли негоспітальну COVID-19-асоційовану пневмонію, може використовуватися для моніторингу тяжкості та тривалості імунологічних змін у легенях, особливо після критичного перебігу гострого періоду хвороби. Виявлення осіб із підвищеними пороговими рівнями KL-6 на будь-якому етапі перебігу COVID-19 указує на необхідність інтенсифікації їх лікування для запобігання прогресуванню патологічних змін у дихальній системі та розвитку легеневого фіброзу надалі.

Література

1. Перцева Т.О., Белослудцева К.О., Кірієєва Т.В. та ін. Негоспітальна пневмонія на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19): принципи діагностики й визначення факторів ризику обтяження патологічного процесу. *Медичні перспективи*. 2020; 25.3: 50-61. doi: 10.26641/2307-0404.2020.3.214807.
2. Фещенко Ю.І., Яшина Л.О., Опімах С.Г. та ін. 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.
3. Kanne J.P., Little B.P., Schulte J.J., et al. Long-term lung abnormalities associated with COVID-19 pneumonia. *Radiology*. 2023; 306 (2): 1-13. doi: 10.1148/radiol.221806.
4. Matuszewski M., Szarpak L., Rafique Z., et al. Prediction value of Krebs Von Den Lungen-6 (KL-6) biomarker in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11 (21): 6600. doi: 10.3390/jcm11216600.
5. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. Postacute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021; 27: 601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.
6. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021; 372: n136. doi: 10.1136/bmj.n1.
7. Xue M., Zhang T., Chen H., et al. Krebs Von den Lungen-6 as a predictive indicator for the risk of secondary pulmonary fibrosis and its reversibility in COVID-19 patients. *Int. J. Biol. Sci.* 2021; 17 (6): 1565-1573. doi: 10.7150/ijbs.58825.
8. Azekawa S., Chubachi S., Asakura T., et al. Serum KL-6 levels predict clinical outcomes and are associated with MUC1 polymorphism in Japanese patients with COVID-19. *BMJ Open Respir. Res.* 2023; 10 (1): e001625. doi: 10.1136/bmjresp-2023-001625.
9. Ishikawa N., Hattori N., Yokoyama A., Kohno N. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir. Investig.* 2012; 50 (1): 3-13. doi: 10.1016/j.resinv.2012.02.001.
10. Stainer A., Favero P., Busnelli S., et al. Molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: state of the art and future directions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (12): 6255. doi: 10.3390/ijms22126255.
11. Gabriela L., Jürgen B. Acute exacerbation in interstitial lung disease. *Front. Med.* 2017; 4: 176. doi: 10.3389/fmed.2017.00176.
12. Inoue Y., Barker E., Da Niloff E., et al. Pulmonary epithelial cell injury and alveolar-capillary permeability in berylliosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (1): 109-115. doi: 10.1164/ajrccm.156.1.9612043.
13. Hant F.N., Ludwicka-Bradley A., Wang H.J., et al. Surfactant protein D and KL-6 as serum biomarkers of interstitial lung disease in patients with scleroderma. *J. Rheumatol.* 2009; 36 (4): 773-80. doi: 10.3899/jrheum.080633.
14. Yanaba K., Hasegawa M., Hamaguchi Y., et al. Longitudinal analysis of serum KL-6 levels in patients with systemic sclerosis: association with the activity of pulmonary fibrosis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2003; 21 (4): 429-36. doi: 10.1002/art.11082.
15. Kinoshita F., Hamano H., Harada H., et al. Role of KL-6 in evaluating the disease severity of rheumatoid lung disease: comparison with HRCT. *Respir. Med.* 2004; 98 (11): 1131-7. doi: 10.1016/j.rmed.2004.04.003.
16. d'Alessandro M., Bergantini L., Cameli P., et al. Serial KL-6 measurements in COVID-19 patients. *Intern Emerg. Med.* 2021; 16 (6): 1541-1545. doi: 10.1007/s11739-020-02614-7.
17. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затверджений Наказом МОЗ України від 02.04.2020 № 762 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0762282-20#n5480>.
18. Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R., et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999; 54: 581-586. doi: 10.1136/thx.54.7.581.
19. Гумениук М.І., Ігнатієва В.І., Линник М.І. та ін. Методи візуалізації в діагностиці негоспітальної пневмонії вірусної етіології (COVID-19). *Інфузія & Хіміотерапія*. 2020; 2: 11-20. doi: 10.32902/2663-0338-2020-2-11-20.
20. Manivel V., Lesnewski A., Shamim S., et al. CLUE: COVID-19 lung ultrasound in emergency department. *Emerg. Med. Australas.* 2020; 32 (4): 694-696. doi: 10.1111/1742-6723.13546.

References

1. Pertseva T.O., Belosludtseva K.O., Kirieieva T.V., et al. Community-acquired pneumonia on the background of coronavirus disease (COVID-19): principles of diagnostics and determination of risk factors of pathological process aggravation. *Medychni perspektyvy*. 2020; 25.3: 50-61. doi: 10.26641/2307-0404.2020.3.214807.
2. Feshchenko Yu.I., Iashyna L.A., Opimakh S.G., et al. Features of lung impairment due to COVID-19 in patients of the first wave of the pandemic (literature review). *Medychni perspektyvy*. 2022; 27.4: 20-26. doi: 10.26641/2307-0404.2022.4.271118.
3. Kanne J.P., Little B.P., Schulte J.J., et al. Long-term lung abnormalities associated with COVID-19 pneumonia. *Radiology*. 2023; 306 (2): 1-13. doi: 10.1148/radiol.221806.
4. Matuszewski M., Szarpak L., Rafique Z., et al. Prediction value of Krebs Von Den Lungen-6 (KL-6) biomarker in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11 (21): 6600. doi: 10.3390/jcm11216600.
5. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. Postacute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021; 27: 601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.
6. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021; 372: n136. doi: 10.1136/bmj.n1.
7. Xue M., Zhang T., Chen H., et al. Krebs Von den Lungen-6 as a predictive indicator for the risk of secondary pulmonary fibrosis and its reversibility in COVID-19 patients. *Int. J. Biol. Sci.* 2021; 17 (6): 1565-1573. doi: 10.7150/ijbs.58825.
8. Azekawa S., Chubachi S., Asakura T., et al. Serum KL-6 levels predict clinical outcomes and are associated with MUC1 polymorphism in Japanese patients with COVID-19. *BMJ Open Respir. Res.* 2023; 10 (1): e001625. doi: 10.1136/bmjresp-2023-001625.
9. Ishikawa N., Hattori N., Yokoyama A., Kohno N. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir. Investig.* 2012; 50 (1): 3-13. doi: 10.1016/j.resinv.2012.02.001.
10. Stainer A., Favero P., Busnelli S., et al. Molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: state of the art and future directions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (12): 6255. doi: 10.3390/ijms22126255.
11. Gabriela L., Jürgen B. Acute exacerbation in interstitial lung disease. *Front. Med.* 2017; 4: 176. doi: 10.3389/fmed.2017.00176.
12. Inoue Y., Barker E., Da Niloff E., et al. Pulmonary epithelial cell injury and alveolar-capillary permeability in berylliosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (1): 109-115. doi: 10.1164/ajrccm.156.1.9612043.
13. Hant F.N., Ludwicka-Bradley A., Wang H.J., et al. Surfactant protein D and KL-6 as serum biomarkers of interstitial lung disease in patients with scleroderma. *J. Rheumatol.* 2009; 36 (4): 773-80. doi: 10.3899/jrheum.080633.
14. Yanaba K., Hasegawa M., Hamaguchi Y., et al. Longitudinal analysis of serum KL-6 levels in patients with systemic sclerosis: association with the activity of pulmonary fibrosis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2003; 21 (4): 429-36. doi: 10.1002/art.11082.
15. Kinoshita F., Hamano H., Harada H., et al. Role of KL-6 in evaluating the disease severity of rheumatoid lung disease: comparison with HRCT. *Respir. Med.* 2004; 98 (11): 1131-7. doi: 10.1016/j.rmed.2004.04.003.
16. d'Alessandro M., Bergantini L., Cameli P., et al. Serial KL-6 measurements in COVID-19 patients. *Intern Emerg. Med.* 2021; 16 (6): 1541-1545. doi: 10.1007/s11739-020-02614-7.
17. Protokol "Nadannia medychnoi dopomohy dlia likuvannia koronavirusnoi khvoroby (COVID-19)", zatverdzhenyi Nakazom MOZ Ukrainy vid 02.04.2020 № 762. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0762282-20#n5480>.
18. Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R., et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999; 54: 581-586. doi: 10.1136/thx.54.7.581.
19. Gumeniuk M.I., Ignatieva V.I., Lynnyk M.I., et al. Methods of visualization in the diagnosis of COVID-19 community-acquired pneumonia. *Infusion & Chemotherapy*. 2020; 2: 11-20. doi: 10.32902/2663-0338-2020-2-11-20.
20. Manivel V., Lesnewski A., Shamim S., et al. CLUE: COVID-19 lung ultrasound in emergency department. *Emerg. Med. Australas.* 2020; 32 (4): 694-696. doi: 10.1111/1742-6723.13546.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

21. Сафонова О.М., Динник О.Б., Гуменюк Г.Л. та ін. Стандартизований протокол ультразвукової діагностики легень при COVID-19. *Інфузія & Хіміотерапія*. 2021; 2: 19-30. doi: 10.32902/2663-0338-2021-2-19-30.
22. Мостовой Ю.М., Константинович Т.В., Мороз Л.В. та ін. Сучасні інструментальні методи дослідження в діагностиці захворювань органів дихання: навчальний посібник / За ред. проф. Ю.М. Мостового. – Львів: Видавець Марченко Т.В., 2022. – 308 с.
23. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R., 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): e70-e88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
24. Фетісов В.С. Пакет статистичного аналізу STATISTICA. – Ніжин: НДУ ім. М. Гоголя, 2018. – 114 с.
21. Safonova O.M., Dynnyk O.B., Gumeniuk G.L., et al. Standardized protocol for ultrasound diagnosis of the lungs with COVID-19. *Infusion & Chemotherapy*. 2021; 2: 19-30. doi: 10.32902/2663-0338-2021-2-19-30.
22. Mostovoi Yu.M., Konstantynovych T.V., Moroz L.V., et al. Suchasni instrumentalni metody doslidzhennia v diahnozytsi orhaniv dykhannia: navchalnyi posibnyk [Current instrumental methods of investigation in the diagnosis of respiratory organs: a basic guide]. Lviv: Vydavets Marchenko T.V., 2022. 308 p.
23. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R., 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): e70-e88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
24. Fetisov V.S. STATISTICA statistical data analysis package. Nizhyn: NDU im. M. Hoholia, 2018. 114 p. In Ukrainian.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Конюккіна Людмила Іванівна

Виконувачка обов'язків завідувача 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

Konopkina Lyudmyla Ivanivna

Acting head of the department of internal medicine 1 of the Dnipro state medical university.

MD, professor.

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

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-2238-6501

Рибалка Карина Володимирівна

Аспірантка кафедри внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету.

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

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-8097-5630

Rybalka Karyna Volodymyrivna

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

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

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-8097-5630

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Рибалка Карина Володимирівна

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

E-mail: karina.fugol82@gmail.com

DOI: 10.32902/2663-0338-2023-4-27-39