

Диффузионная способность легких у пациентов, перенесших вирусную пневмонию (COVID-19)

Н.В. Жукова, Е.А. Костюкова, О.Н. Крючкова, И.Л. Кляритская, И.Г. Ульченко, О.В. Котолупова

Diffusing capacity of the lungs in patients with viral pneumonia (COVID-19)

N.V. Zhukova, E.A. Kostyukova, O.N. Kryuchkova, I.L. Kliaritskaia, I.G. Ulchenko, O.V. Kotolupova

Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, дыхательные пути, диффузионная способность легких, гистологическое исследование, спирометрические показатели.

Резюме

Диффузионная способность легких у пациентов, перенесших вирусную пневмонию (COVID-19)

Н.В. Жукова, Е.А. Костюкова, О.Н. Крючкова, И.Л. Кляритская, И.Г. Ульченко, О.В. Котолупова

Пневмония, ассоциированная с коронавирусной инфекцией (COVID-19 пневмония), – особый вид поражения легких, который более точно отражает термин «пневмонит». Это подразумевает вовлечение в патологический процесс интерстициальной ткани легких, альвеолярных стенок и сосудов. Легкое является органом внешнего дыхания для обмена кислородом и двуокисью углерода между кровью и окружающим воздухом. Способность легких к газообмену определяется структурными и функциональными особенностями этих процессов. Структурные характеристики включают объем легких, длину пути для диффузии в газовой фазе, толщину и площадь альвеолярной мембраны и пр. Основными функциональными факторами являются абсолютные уровни вентиляции и перфузии, однородность их распределения по отношению друг к другу и диффузионные характеристики мембраны.

Измерение диффузионной способности легких обычно составляет вторую стадию в оценке ле-

Жукова Наталья Валериевна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Co9pultmo@yandex.ru

Костюкова Елена Андреевна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ассистент, кандидат медицинских наук E-mail: Co9pultmo@yandex.ru

Крючкова Ольга Николаевна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Профессор, доктор медицинских наук E-mail: kyuchkova62@yandex.ru, Co9pultmo@yandex.ru

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» kli9a3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Ульченко Ирина Григорьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» medfarmSERVICE_simf@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Котолупова Ольга Викторовна, аспирант кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: olyashumil01@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7 Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

гочной функции. Применяется, главным образом, для диагностики и выработки клинической тактики у пациентов с подозреваемым или подтвержденным заболеванием легочной паренхимы. При очень многих патологических состояниях «исследование диффузионной способности легких» может способствовать постановке диагноза и использоваться для мониторинга процесса.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, дыхательные пути, диффузионная способность легких, гистологическое исследование, спирометрические показатели.

Abstract

Diffusing capacity of the lungs in patients with viral pneumonia (COVID-19)

N.V. Zhukova, E.A. Kostyukova, O.N. Kryuchkova, I.L. Kliaritskaia, I.G. Ulchenko, O.V. Kotolupova

Coronavirus-associated pneumonia (COVID-19 pneumonia) is a specific type of lung disease that more accurately reflects the term «pneumonitis». This implies involvement in the pathological process of the interstitial tissue of the lungs, alveolar walls and blood vessels. The lung is an organ of external respiration for the exchange of oxygen and carbon dioxide between the blood and the surrounding air. The ability of the lungs to exchange gases is determined by the structural and functional features of these processes. Structural characteristics include lung volume, path length for diffusion in the gas phase, thickness and area of the alveolar membrane, etc. The main functional factors are the absolute levels of ventilation and perfusion, the homogeneity of their distribution relative to each other, and the diffusion characteristics of the membrane. The measurement of lung diffusivity is usually the second step in lung function assessment. It is mainly used for the diagnosis and management of patients with suspected or confirmed lung parenchymal disease. In a wide range of pathological conditions, the “lung diffusivity test” can assist in the diagnosis and be used to monitor progress.

Key words: coronavirus infection, respiratory tract, lung diffusion capacity, histological examination, spirometry.

Пандемия коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19) быстро распространилась по всему миру. Причиной развития болезни является новый коронавирус SARS-CoV-2, обладающий высокой инфекционностью в условиях отсутствия эффективных противовирусных препаратов и вакцин. SARS-CoV-2 — одноцепочечный РНК-содержащий вирус, принадлежащий к семейству Coronaviridae. S-белок вируса SARS-CoV-2 имеет сходство к рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), причем его аффинность в отношении этого рецептора в 10-20 раз выше, чем у SARS-CoV, что и обеспечивает высокую контагиозность. Рецептор к АПФ2 экспрессируется в эндотелии сосудов, эпителии респираторных путей, альвеолоцитах, альвеолярных моноцитах и макрофагах [1]. Основным путем передачи является прямое или не прямое воздействие на дыхательные пути. Следует отметить, что SARS-CoV-2 способен к активной репликации в верхних дыхательных путях [2, 3], что продемонстрировала успешная изоляция живого вируса из мазков из зева и обнаружение вирусного субгеномного РНК-мессенджера (sgRNA) в клетках верхних дыхательных путей. Тропность вируса к эпителию верхних дыхательных путей, вероятно, объясняет непрерывное выделение вируса из глотки и более эффективную передачу SARS-CoV-2, чем SARS-CoV. Течение и прогрессирование болезни COVID-19 напоминает SARS по репликации вируса в нижних дыхательных путях с развитием вторичной вирусемии, приводящей к поражению органов-мишеней: легких, сердца, почек, желудочно-кишечного тракта и периферической сосудистой сети, которые

экспрессируют рецептор к АПФ2, приводя к клиническому ухудшению на второй неделе после начала заболевания [3].

Вследствие прямого воздействия вируса происходит повреждение эндотелия сосудов легких и периферических сосудов, что также является важным индуктором гиперкоагуляции, как и агрессивный иммунный ответ. Появление антифосфолипидных антител может усиливать коагулопатию [1].

Клиническое течение инфекции SARS-CoV-2 можно разделить на три следующие фазы: вирусемия, обострение (фаза пневмонии) и прогрессирование или выздоровление [4]. Пациенты с сохраненным иммунным статусом и адекватным иммунным ответом без факторов риска (пожилой или старческий возраст, наличие коморбидных заболеваний) подавляют действие вируса на первом или втором этапе без формирования чрезмерной иммунной реакции. Напротив, пациенты с иммунной дисфункцией имеют высокий риск сбоя начальной фазы иммунного ответа, что является причиной тяжелого или крайне тяжелого течения болезни и высокого риска смерти. Исходя из этого, лечение COVID-19 должно быть более адекватным в этом окне возможностей между первой и второй фазой, когда наблюдается клиническое ухудшение с признаками резкого воспаления и гиперкоагуляционного синдрома. Инкубационный период при COVID-19 составляет от 2 до 14 сут, в среднем 5-7 сут. Для сравнения: инкубационный период для сезонного гриппа составляет около двух дней [1].

Среди первых симптомов COVID-19 зарегистрированы:

- повышение температуры тела — в 90% наблюдений,
- кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты) — 80%,
- одышка — 55%,
- миалгия и утомляемость — 44%,
- ощущение сдавленности и/или боли в грудной клетке — 20%,
- продукция мокроты — 8%,
- головные боли — 8%,
- кровохарканье — 5%,
- диарея — 3%,
- тошнота, насморк, утрата обоняния и вкусовых ощущений, разнообразные кожные высыпания.

Такие симптомы в дебюте инфекции могут наблюдаться и при отсутствии повышения температуры тела. Кроме того, указывают на то, что до 70% пациентов имеют бессимптомное течение заболевания, при этом при проведении КТ легких примерно у 50% таких больных выявляются признаки пневмонии [5].

При гистологическом исследовании материала, полученного при обычной или минимальной инвазивной аутопсии, наблюдали десквамацию бронхиального и бронхиолярного эпителия, внутриальвеолярный отек, гиалиновые мембраны в части альвеол, в просветах альвеол были видны скопления макрофагов и моноцитов, гигантские многоядерные уродливые клетки альвеолярного эпителия. Выявлены инфильтрация стенок альвеол лимфоцитами (преимущественно CD4+ Т-лимфоцитами), пролиферация альвеолоцитов II типа и десквамация альвеолярного эпителия (альвеолоцитов I и II типа), расширение капилляров межальвеолярных перегородок с лимфоидно-моноцитарной инфильтрацией стенок. Наличие фибриновых (гиалиновых) обтурирующих тромбов в просветах капилляров артериол и венул сочеталось с очаговыми внутриальвеолярными кровоизлияниями. Были отмечены также участки организуемой пневмонии и интерстициального фиброза. Вирусные частицы обнаружены в эпителии бронхов и цитоплазме альвеолоцитов II типа. В почках выявлены участки фибринозного некроза капилляров клубочков, периваскулярные лимфоидные инфильтраты; в селезенке — некроз и дегенерация клеток. Вирусные частицы в других органах не обнаружены [6].

Основным механизмом развития легочной недостаточности у больных ИИП принято считать нарушение диффузионной способности легких (DL) из-за утолщения альвеоло-капиллярной мембраны вследствие интерстициального отека и фиброза [7]. Вместе с тем, DL является интегральным показателем. Количественная сторона процесса описывается первым законом диффузии Фика, согласно которому скорость диффузионного потока через слой ткани прямо пропорциональна площади этого слоя, разности парциального давления по обе его сторо-

ны и обратно пропорциональна толщине слоя.

В развитии нарушений DL основное значение имеют три механизма [2]:

1) утолщение альвеоло-капиллярной мембраны, которое удлиняет путь прохождения кислорода от альвеолы до просвета легочного капилляра и за счет этого уменьшают скорость диффузии кислорода (диффузия углекислого газа, как правило, не нарушается вследствие высокой растворимости CO₂ в тканях альвеолокапиллярной мембраны);

2) уменьшение эффективного (участвующего в газообмене) альвеолярного объема (VA) — при увеличении остаточного объема легких (обструктивный синдром); при кистозно-буллезных изменениях паренхимы атмосферный воздух, поступающий в легкие, смешивается с воздухом в этих пространствах, который содержит сниженный уровень кислорода и избыточное количество углекислоты, в результате уменьшается разница в парциальном давлении кислорода и углекислого газа в альвеолах и просвете капилляра и как следствие — уменьшение скорости диффузии;

3) нарушения легочного кровотока — ограничивают DL при сосудистых формах легочной гипертензии, у больных хроническим обструктивным заболеванием легких с резким нарушением микроциркуляции, обусловленным компенсаторным эритроцитозом и повышением гемоконцентрации [8].

Для того чтобы нарушения DL не ассоциировались в сознании врачей только с изменением свойств альвеолокапиллярной мембраны, в настоящее время для обозначения диффузионной способности легких чаще используют термины «фактор переноса», «трансфер-фактор». Процесс газообмена в значительной степени зависит и от способности газа соединиться с гемоглобином. Окись углерода (CO) обладает сродством к гемоглобину в 220 раз большим, чем O₂. Проникая через альвеолокапиллярную мембрану, он быстро и в большом объеме связывается с гемоглобином практически без повышения парциального давления CO в плазме крови. Градиент давления CO между альвеолами и кровью капилляров остается высоким, скорость кровотока, объем крови в капиллярах существенно не сказываются на диффузии этого газа. Следовательно, количество CO, перешедшее из альвеол в кровь легочных капилляров, зависит только от свойств диффузионного барьера и делает CO идеальным газом для характеристики альвеоло-капиллярной мембраны. Но при одном условии — если VA существенно не изменяется, так как при выраженных нарушениях, сопряженных с неравномерностью легочной вентиляции, точность измерений снижается. В частности, при синдроме экспираторного закрытия дыхательных путей часть газа может задерживаться при выдохе в отдельных зонах легких, что оказывает влияние на его концентрацию в конце выдоха [7].

Наиболее часто для определения диффузион-

Результаты изучения диффузионной способности легких

Показатель	Мужчины (n = 21)	Женщины (n=16)	Статистическая разница
Возраст	53,57 ± 2,54	61,81 ± 1,94	p=0,019*
VC	74,24 ± 4,01	66,56 ± 4,31	p=0,204
DLCO	64,24 ± 6,44	79,17 ± 8,30	p=0,160
DLCO/VA (КСО)	51,0 (48,0; 63,0)	71,0 (63,5; 75,5)	p=0,031*

Примечание.

1-1 – в случае нормального распределения данные указаны в виде $M \pm m$, в случае распределения, отличного от нормального, – в виде $Me (Q1; Q3)$;

2 – * – $p < 0,05$; статистически значимые различия по отношению группе сравнения

ной способности легких с помощью окиси углерода (DLCO) используется метод одиночного вдоха с задержкой дыхания. Испытуемый вдыхает газовую смесь, содержащую 0,2-0,3% CO и 10% гелия, задерживает дыхание на 10 секунд, после чего делает глубокий выдох. Использование гелия позволяет рассчитать общую емкость легких и VA. По исходной концентрации CO определяется его парциальное давление в альвеолах, конечную концентрацию CO определяют в пробе выдохнутой газовой смеси. Измерив исходное напряжение CO и сравнив его с аналогичным показателем в конце выдоха, рассчитывают скорость прохождения CO через мембрану [7, 8].

В развитии нарушений DLCO, как правило, участвует комплекс из перечисленных выше механизмов. Исключение, пожалуй, составляет только идиопатическая легочная гипертензия, при которой отсутствует поражение паренхимы легких, воздухопроводящих путей, и ведущим (если не единственным) механизмом нарушений DLCO является ограничение легочного кровотока. Вместе с тем, для эффективной коррекции газообмена врачу необходимо знать о преимущественном значении того или иного механизма. Более чувствительным индикатором нарушений газообмена является показатель соотношения DLCO и VA — так называемый трансфер-коэффициент (КСО), который может быть использован для ориентировочной оценки значения того или иного механизма нарушений DLCO. У больных с альвеолитами, у которых ведущее значение в расстройствах газообмена имеет утолщение альвеоло-капиллярной мембраны и, в меньшей мере, уменьшение VA (за счет рестриктивных расстройств), величина КСО (в % к должной), как правило, существенно превышает DLCO. При эмфиземе легких (ведущий механизм — снижение VA) КСО и DLCO умеренно уменьшаются примерно в равной степени. У больных с нарушениями легочного кровотока КСО превышает DLCO, однако степень изменений этих показателей значительно меньше, чем у больных альвеолитами [7].

Нами обследовано 37 больных пневмонией средней степени тяжести и тяжелой на фоне коронавирусной инфекции COVID-19 с использованием модуля для изучения диффузионной функции легких спи-

рометрической системы Cosmed Quark PFT.

Из 37 больных пневмонией мужчин было 21, женщин — 16; возраст — от 38 до 83 лет (в среднем $53,57 \pm 2,54$ лет). Легочная недостаточность (ЛН) I степени наблюдалась у 30 больного, ЛН II степени — у 6, ЛН III степени — у 1 человека.

Вентиляционная недостаточность (ВН) – 0 ст наблюдалась у 16 человек, ВН I ст – у 15 человек, ВН II ст – у 4 человек, ВН III ст – у 2 человек.

Рассчитывали величину жизненной емкости легких (VC в % к должной величине) показатель диффузионной способности легких (DLCO в % к должной величине), трансфер-коэффициент (КСО в % к должной величине). Результаты исследований приведены в таблице.

Как видно из таблицы, жизненная емкость легких (VC) у мужчин $VC = 74,24 \pm 4,01$, была несколько выше, чем у женщин $VC = 66,56 \pm 4,31$. В то же время, диффузионная способность легких у мужчин – $64,24 \pm 6,44$ была ниже относительно такого же показателя у женщин ($79,17 \pm 8,30$). Величина трансфер-коэффициента изменялась в пределах 51,0 (48,0; 63,0) у мужчин и 71,0 (63,5; 75,5) у женщин, соответственно.

Заключение

Данные изменения, на наш взгляд, свидетельствуют о том, что у пациентов, перенесших вирусную COVID-19-ассоциированную пневмонию средней и тяжелой степени тяжести, отмечаются выраженные нарушения диффузионной способности легких, появляющиеся, в том числе, снижением трансфер-коэффициента.

Указанные различия в соотношении КСО и DLCO, с нашей точки зрения, могут быть одним из дополнительных критериев в определении прогноза заболевания и выбора тактики дальнейшего лечения.

Определение диффузионной способности легких у пациентов, перенесших вирусную COVID-19 индуцированную пневмонию в значительной мере помогает практическому врачу в определении тактики ведения пациентов на этапе реабилитации, возможного восстановления легочной функции и медико-социальной экспертизы.

Литература

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). М.2022.
2. Roujian Lu, Xiang Zhao, Juan Li, Peihua Niu, Bo Yang, Honglong Wu, Wenling Wang, Hao Song, Baoying Huang, Na Zhu, Yuhai Bi, Xiejun Ma, Faxian Zhan, Liang Wang, Tao Hu, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
3. Wei Cao, Taisheng Li. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res*. 2020;30(5):367-369. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0327-4>.
4. Ling Lin, Lianfeng Lu, Wei Cao, Taisheng Li. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection — a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):727-732. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>
5. М.В. Самсонова, А.М. Михалева, О.В. Зайратьяну, В.В. Варягин, А.В. Быканова, О.А. Мишнев, Ю.С. Березовский, О.А. Тишкевич, Е.А. Гамзикова, А.А. Черняев, Т.Н. Хованская Патология легких при COVID-19 в Москве. *Архив патологии*. 2020;82(4):32-40. <https://doi.org/10.17116/patol20208204132>
6. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, Mou HM, Wang LH, Zhang HR, Fu WJ, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49(5):411-417. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>
7. Н. Е. Моногарова, Н. В. Пендальчук. Диффузионная способность легких у больных идиопатическими интерстициальными пневмониями. *Український пульмонологічний журнал*. 2009, № 4. С.47-49.
8. Методические рекомендации по использованию метода спирометрии. *Российское Респираторное Общество*. 2021 год.