

# Стан ендотеліальної функції в осіб, що перенесли тяжкий або критичний гострий період COVID-19, через рік після початку хвороби

Т.О. Перцева, Н.О. Габшидзе

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

**Конфлікт інтересів:** відсутній

**ОБҐРУНТУВАННЯ.** Вірус SARS-CoV-2 не лише спричиняє респіраторні захворювання, а й чинить значний негативний вплив на ендотеліальну функцію, що може бути одним з механізмів розвитку довготривалих наслідків коронавірусної хвороби (COVID-19).

**МЕТА.** Визначити рівні маркерів ендотеліальної функції (ендотелін-1, тромбомодулін) у периферичній крові осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19, у ранньому постгострому періоді й через рік від початку хвороби та проаналізувати зміни індивідуальних рівнів цих маркерів.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Основна група – 16 осіб (вік – 57,5 (43,8; 64,5) років, 8 (50,0 %) чоловіків, 8 (50,0 %) жінок), що були обстежені двічі: на візиті 1 – на 60,0 (56,3; 62,5) день від початку хвороби; на візиті 2 – на 312,5 (300,0; 365,0) день від початку хвороби. Контрольна група – 10 осіб (вік – 58,5 (39,5; 67,8) років, 4 (40,0 %) чоловіки, 6 (60,0 %) жінок). Застосовували загальноклінічні й лабораторні методи, визначали дифузійну здатність легень (DLco).

**РЕЗУЛЬТАТИ.** На візиті 1 клінічний статус 16 (100,0 %) осіб основної групи був незадовільним. На візиті 2 клінічний статус 12 (75,0 %) осіб нормалізувався, 4 (25,0 %) осіб – покращився; виразність задишки за шкалою mMRC і частота серцевих скорочень знизилася, показники SpO<sub>2</sub> та DLco – збільшилися (p<0,01, p<0,01, p<0,01 та p=0,03 відповідно). Рівень ендотеліну-1 у контрольній групі становив 14,6 (11,7; 17,0) пг/мл, рівень тромбомодуліну – 451,7 (403,9; 652,4) пг/мл. Рівень ендотеліну-1 на візиті 1 в осіб основної групи становив 11,1 (6,8; 15,9) пг/мл, на візиті 2 – 14,4 (11,2; 20,0) пг/мл (p=0,02) та не відрізнявся від контрольної групи (p=0,48 і p=0,61 відповідно). Рівень тромбомодуліну на візиті 1 в осіб основної групи становив 723,1 (689,1; 1012,2) пг/мл, на візиті 2 – 811,5 (713,3; 911,7) пг/мл (p=0,40), що було більше за показник у контрольній групі (p=0,01 і p=0,01 відповідно).

**ВИСНОВКИ.** Через рік після COVID-19 у більшості осіб спостерігаються нормалізація клінічного стану та покращення дифузійної здатності легень, однак підвищений рівень тромбомодуліну зберігається, що потребує подальшого дослідження. У деяких пацієнтів також підвищується рівень ендотеліну-1, через що цих хворих має спостерігати не тільки сімейний лікар чи пульмонолог, але й кардіолог.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** коронавірусна хвороба (COVID-19), негоспітальна пневмонія, постгострий період, ендотелін-1, тромбомодулін, ендотеліальна функція, дифузійна здатність легень (DLco).

## Endothelial function in patients after severe or critical acute phase of COVID-19 one year after the disease onset

T.O. Pertseva, N.O. Habshydzhe

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

**Conflict of interest:** none

**BACKGROUND.** The SARS-CoV-2 virus not only causes respiratory diseases but also significantly impacts endothelial function, which may be one of the mechanisms for developing long-term consequences of coronavirus disease (COVID-19).

**OBJECTIVE.** To determine the levels of endothelial function markers (endothelin-1, thrombomodulin) in the peripheral blood of individuals who experienced non-hospital pneumonia on the background of COVID-19, in the early post-acute phase and one year after the onset of the disease, and to analyze the changes in individual levels of these markers.

**MATERIALS AND METHODS.** The main group consisted of 16 individuals (age – 57.5 (43.8; 64.5) years, 8 (50.0 %) men, 8 (50.0 %) women), who were examined twice: at visit 1 – on day 60.0 (56.3; 62.5) from the onset of the disease; at visit 2 – on day 312.5 (300.0; 365.0) from the onset of the disease. The control group consisted of 10 individuals (age – 58.5 (39.5; 67.8) years, 4 (40.0 %) men, 6 (60.0 %) women). General clinical and laboratory methods were used, as well as an assessment of lung diffusion capacity (DLco).

**RESULTS.** At visit 1, the clinical status of 16 (100.0 %) individuals in the main group was impaired. At visit 2, the clinical status of 12 (75.0 %) individuals normalized, while 4 (25.0 %) individuals showed improvement; the severity of dyspnea according to the mMRC scale and heart rate decreased, and SpO<sub>2</sub> and DLco levels increased ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ , and  $p = 0.03$ , respectively). The level of endothelin-1 in the control group was 14.6 (11.7; 17.0) pg/ml, and the thrombomodulin level was 451.7 (403.9; 652.4) pg/ml. The level of endothelin-1 at visit 1 in the main group was 11.1 (6.8; 15.9) pg/ml, and at visit 2 – 14.4 (11.2; 20.0) pg/ml ( $p = 0.02$ ), not differing from the control group ( $p = 0.48$  and  $p = 0.61$ , respectively). The level of thrombomodulin at visit 1 in the main group was 723.1 (689.1; 1012.2) pg/ml, and at visit 2 – 811.5 (713.3; 911.7) pg/ml ( $p = 0.40$ ), which was higher than in the control group ( $p = 0.01$  and  $p = 0.01$ , respectively).

**CONCLUSIONS.** One year after COVID-19, most individuals show normalization of clinical status and improvement in lung diffusion capacity; however, elevated thrombomodulin levels persist, which requires further investigation. In some patients, the level of endothelin-1 also increases, which is why they should be monitored not only by a family doctor or a pulmonologist but also by a cardiologist.

**KEY WORDS:** coronavirus disease (COVID-19), community-acquired pneumonia, post-acute period, endothelin-1, thrombomodulin, endothelial function, lung diffusion capacity (DLco).

### Вступ

Вірус SARS-CoV-2 провокує розвиток широкого спектра клінічних проявів: від гострих захворювань верхніх дихальних шляхів до тяжких уражень респіраторної системи, розвитку дихальної недостатності, гострого респіраторного дистрес-синдрому дорослих і сепсису, нерідко з летальним наслідком. Проте, на відміну від інших збудників респіраторних інфекцій, для коронавірусної хвороби (COVID-19) характерним є негативний вплив і на функцію ендотелію [1, 2]. Низка чинників призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції під час COVID-19: гіпоксія, імунна відповідь і виразне запалення, гіперкоагуляція, гіпофібриноліз, активація системи комплементу, деградація ендотеліального глікокаліксу з подальшим вивільненням цитокінів, що провокують адгезію тромбоцитів і вазоспазм [3, 4].

Підвищений рівень таких маркерів ендотеліальної дисфункції, як фактор Віллебранда, інгібітор активатора плазміногену, розчинний тромбомодулін та ендотелін-1, у периферичній крові госпіталізованих хворих на COVID-19 асоційований з негативним прогнозом. Зокрема, в таких хворих вищими є ризики критичного перебігу хвороби та летального наслідку [5]. Взаємозв'язок між підвищеними рівнями тромбомодуліну й ендотеліну-1, з одного боку, та смертністю у хворих на COVID-19, з іншого боку, відзначений і в інших дослідженнях [6, 7]. Відомо також, що рівень ендотеліну-1 є підвищеним у госпіталізованих хворих на COVID-19 порівняно з тими, хто лікувався амбулаторно [8].

На сьогодні вже добре відомо, що й після завершення гострої хвороби, спричиненої SARS-CoV-2, пацієнтів продовжують турбувати різні скарги: загальна слабкість, задишка, знижена толерантність до фізичного навантаження, тахікардія, дискомфорт і біль у грудній клітці [9]. Порівняно з іншими респіраторними вірусними інфекціями частота розвитку неспецифічних довготривалих наслідків COVID-19 є підвищеною в 6 разів [10]. На думку експертів Європейського товариства кардіологів (ESC), одним з патофізіологічних механізмів розвитку довготривалих наслідків COVID-19 може бути ендотеліальна дисфункція [11].

Встановлено, що ендотеліальна дисфункція є важливою ланкою патогенезу ішемічної хвороби серця. Зокрема, ендотеліальна дисфункція характерна для осіб, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда, та для хворих з нестабільною стенокардією [12, 13]. Порушення ендотеліальної функції також асоційоване з фібриляцією передсердь у хворих із хронічною серцевою недостатністю та з ремоделюванням міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію й цукровий діабет [14, 15].

Рівень ендотеліну-1 у периферичній крові осіб, які 3 місяцями раніше захворіли на COVID-19, є підвищеним порівняно із загальною популяцією [16]. Проте динамічні зміни рівнів маркерів ендотеліальної функції через рік від початку COVID-19 вивчені ще недостатньо.

**Мета дослідження** – визначити рівні маркерів ендотеліальної функції (ендотелін-1, тромбомодулін) у периферичній крові осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19, у ранньому постгострому періоді й через рік від початку хвороби та проаналізувати зміни індивідуальних рівнів цих маркерів.

### Матеріали та методи

Основну групу становили 16 осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19 (вік – 57,5 (43,8; 64,5) років, 8 (50,0 %) чоловіків, 7 (50,0 %) жінок). Усі вони були обстежені двічі: на візиті 1 – на 60,0 (56,3; 62,5) день від появи перших симптомів COVID-19 (ранній постгострий період); на візиті 2 – на 312,5 (300,0; 365,0) день від появи перших симптомів COVID-19 (пізній постгострий період). Контрольну групу для визначення рівнів ендотеліну-1 і тромбомодуліну становили 10 практично здорових осіб (вік – 58,5 (39,5; 67,8) років, 4 (40,0 %) чоловіки, 6 (60,0 %) жінок).

7 (43,8 %) обстежених хворих мали тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19, вони лікувалися в пульмонологічному стаціонарі; 9 (56,2 %) осіб – критичний перебіг гострого періоду COVID-19, вони лікувалися у відділенні реанімації та інтенсивної терапії.

Встановлення діагнозу COVID-19 і визначення тяжкості перебігу хвороби були здійснені відповідно до Наказу

## ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» [17]. Згідно з рекомендаціями Національного інституту здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) гострий період COVID-19 трактується як час від появи перших симптомів до завершення 4 тижнів, після чого в разі пролонгації патологічного процесу розпочинається постгострий період COVID-19, що складається з раннього (від 4 до 12 тижнів від початку хвороби) та пізнього (понад 12 тижнів) періодів. У пізньому постгострому періоді виокремлюють довготривалий (long) COVID-19, що розпочинається після завершення 6 місяців від появи перших симптомів хвороби [18].

Критерії включення пацієнтів у дослідження: вік понад 18 років; клініко-рентгенологічно підтверджений діагноз негоспітальної пневмонії на тлі COVID-19 тяжкого або критичного перебігу; інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення пацієнтів з дослідження: гострий інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, тромбоемболія легеневої артерії, цукровий діабет, клінічно значущі порушення серцевого ритму та провідності, хронічна серцева недостатність стадії С або D, печінкова недостатність, ниркова недостатність зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації <60 мл/хв, онкологічні хвороби, туберкульоз, ВІЛ, вірусні гепатити в анамнезі.

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

У ході дослідження були використані такі методи: збір демографічних даних, скарг і даних анамнезу, оцінка об'єктивного статусу хворих, розрахунок індексу маси тіла (ІМТ), оцінка виразності задишки за модифікованою шкалою mMRC, пульсоксиметрія ( $SpO_2$ ), вимірювання дифузійної здатності легень ( $DL_{CO}$ ), лабораторні дослідження (кількість тромбоцитів, рівні С-реактивного білка (СРБ), D-димеру, фібриногену, ендотеліну-1, тромбомодуліну).

Показник  $DL_{CO}$  визначали за допомогою дифузійної приставки до апарата GANSHORN PowerCube Body (GANSHORN Medizin Electronic GmbH, Німеччина); його рівні були обчислені як відсоток до належних величин. Дослідження було проведене в ранкові години після 30-хвилинного відпочинку та згідно з вимогами міжнародних і національних стандартів [19].

Рівень СРБ визначали імунотурбодиметричним методом (референсне значення – 5 мг/л), D-димеру – також імунотурбодиметричним методом (референсне значення – 500 мкг/л), кількість тромбоцитів – імпедансним методом за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора (референсні значення –  $180-400 \times 10^9$ /л), рівня ендотеліну-1 – імуноферментним методом (чутливість визначення рівня показника за цією методикою становила від 1,25 до 80,0 пг/мл), тромбомодуліну – також імуноферментним методом (чутливість визначення рівня показника за цією методикою становила від 62,5 до 4000,0 пг/мл).

Статистичний аналіз отриманих результатів було проведено за допомогою програмного забезпечення Prism 10 (GraphPad Software, м. Бостон, США, серійний номер:

GPS-2916383-TBVW-5D290). Були використані статистичні методи оцінки варіативних рядів для непараметричних даних, а саме оцінка медіани та міжквартильного інтервалу (Me (25 %; 75 %)), тест Манна – Вітні, тест Вілкоксона. Різницю між величинами, що порівнювали, вважали достовірною при  $p < 0,05$  [20, 21].

### Результати та їх обговорення

Загальний стан пацієнтів основної групи на візиті 1 був задовільним, проте всіх оглянутих хворих турбувала задишка. Виразність задишки за шкалою mMRC відповідала 2 балам у 9 (56,3 %) осіб, 3 балам – у 7 (43,7 %). Окрім того, усіх оглянутих усе ще продовжували турбувати загальна слабкість, зниження толерантності до фізичного навантаження, періодично – відчуття прискореного серцебиття в стані спокою.

Частота дихальних рухів (ЧДР) у спокої була в межах норми (<20 на хвилину) у 8 (50,0 %) осіб, тоді як у ще 8 (50,0 %) осіб перебувала в діапазоні від 20 до 24 на хвилину. Частота серцевих скорочень (ЧСС) була в межах норми (60-90 ударів на хвилину) в 9 (56,3 %) осіб, тоді як у 7 (43,7 %) перебувала в межах від 90 до 110 ударів на хвилину. У 3 (18,8 %) пацієнтів показник  $SpO_2$  дорівнював або був меншим за 93 %, тоді як у решти 13 (81,2 %) – понад 93 %.

У всіх хворих основної групи дифузійна здатність легень була знижена. Зокрема, в 4 (25,0 %) пацієнтів було виявлено зниження дифузійної здатності легень легкого ступеня (60-79 %), у 6 (37,5 %) – помірного ступеня (40-59 %), у 6 (37,5 %) – тяжкого ступеня (<40 %). Натомість зміни в лабораторних показниках, що широко застосовуються в клінічній практиці (рівні СРБ, D-димеру, фібриногену та кількість тромбоцитів) у обстежених осіб значно рідше виходили за межі норми. Рівень СРБ був підвищеним лише в 5 (31,3 %) осіб і перебував у межах 6-14 мг/мл, рівень D-димеру – в 4 (25,0 %) осіб і перебував у межах 730-3800 мкг/л, рівень фібриногену – в 3 (18,8 %) осіб і перебував у межах 4,1-5,8 г/л, кількість тромбоцитів – у 4 (25,0 %) осіб.

На візиті 1 рівень ендотеліну-1 в осіб основної групи не відрізнявся від такого в осіб контрольної групи ( $p=0,48$ ), тоді як рівень тромбомодуліну був достовірно вищим за такий в осіб контрольної групи ( $p=0,01$ ) (рис. 1).

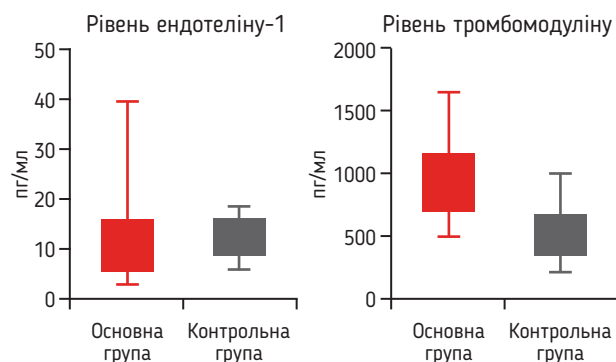


Рис. 1. Рівні ендотеліну-1 і тромбомодуліну в осіб основної та контрольної груп на візиті 1

**Таблиця.** Клініко-функціональні та лабораторні показники осіб основної групи в ранньому й пізньому постгострому періодах COVID-19, Me (25 %; 75 %)

Показник	Візит		p
	1	2	
Виразність задишки за шкалою mMRC, бали	2,0 (2,0; 3,0)	0,0 (0,0; 0,5)	<0,01
ЧДР за хвилину	18,0 (16,0; 18,5)	16,0 (14,8; 18,0)	0,04
ЧСС за хвилину	86,0 (81,0; 90,0)	75,5 (72,5; 78,5)	<0,01
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	130,0 (128,8; 140,0)	130,0 (127,5; 138,0)	0,33
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	80,0 (80,0; 85,0)	80,0 (80,0; 81,3)	0,89
SpO <sub>2</sub> , %	94,5 (93,8; 95,0)	96,0 (95,8; 96,0)	<0,01
DLco, %	48,0 (33,0; 62,0)	52,5 (43,8; 75,0)	0,03
Кількість тромбоцитів, ×10 <sup>9</sup>	257,0 (215,5; 299,0)	263,0 (224,5; 285,0)	0,46
Рівень СРБ, мг/мл	4,5 (4,0; 5,2)	4,0 (3,0; 4,0)	0,08
Рівень D-димеру, мкг/л	377,9 (283,8; 574,6)	336,0 (242,5; 419,8)	0,34
Рівень фібриногену, г/л	3,8 (3,5; 4,4)	4,0 (3,65; 4,0)	0,69
Рівень ендотеліну-1, пг/мл	11,1 (6,8; 15,9)	14,4 (11,2; 20,0)	0,02
Рівень тромбомодуліну, пг/мл	742,1 (689,1; 1012,2)	811,5 (713,3; 911,7)	0,40

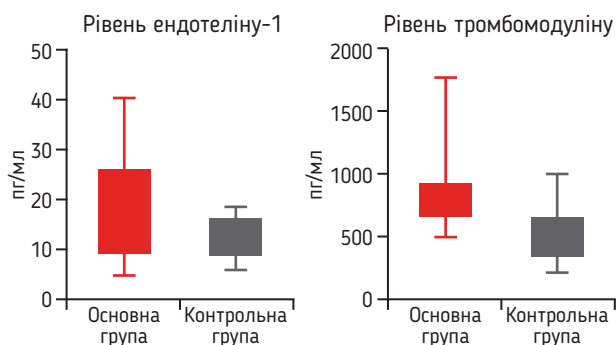
На візиті 2, який було проведено через 1 рік від появи перших проявів COVID-19, клінічний стан осіб основної групи значно покращився. У більшості пацієнтів (12 (75,0 %) осіб) самопочуття було задовільним, вони не висловлювали жодних скарг. При цьому 4 (25,0 %) особи все ще скаржилися на задишку, знижену толерантність до фізичного навантаження та загальну слабкість. Із них у 2 (50,0 %) осіб виразність задишки за шкалою mMRC відповідала 1 балу, ще у 2 (50,0 %) – 2 балам.

У всіх обстежених осіб на візиті 2 ЧДР і ЧСС були в межах норми. У 15 (93,7 %) показник SpO<sub>2</sub> становив ≥95 %, тоді як в 1 (6,3 %) хворого – 93 %. Дифузійна здатність легень була в межах норми (≥80 %) у 2 (12,5 %) осіб, порушення легкого ступеня (60-79 %) були виявлені в 5 (31,6 %) осіб, помірного (40-59 %) – у 8 (50,0 %), тяжкого (<40 %) – в 1 (6,3 %). Кількість тромбоцитів, рівні СРБ, D-димеру та фібриногену в периферичній крові перебували в межах норми в усіх 16 (100,0 %) осіб основної групи.

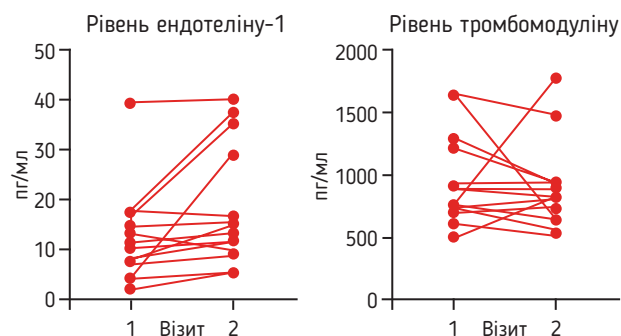
Статистичні показники параметрів, що були досліджені, в осіб основної групи на візитах 1 і 2 представлено в таблиці.

На візиті 2, як і на візиті 1, рівень ендотеліну-1 в осіб основної групи загалом не відрізнявся від такого в осіб контрольної групи (p=0,61), тоді як рівень тромбомодуліну був достовірно вищим (p=0,01) (рис. 2). Отже, незважаючи на значне покращення самопочуття хворих, їхнього клінічного статусу й дифузійної здатності легень у пізньому постгострому періоді, стан ендотеліальної функції не завжди покращується, про що, зокрема, свідчить високий рівень тромбомодуліну загалом у групі.

Нами було встановлено, що статистично достовірне підвищення рівня ендотеліну-1 на візиті 2 порівняно з візитом 1 відбулося через значне збільшення рівнів маркера в 3 (18,8 %) осіб, тоді як у більшості (13; 81,2 %) хворих його рівень практично не змінився. Що стосується рівня тромбомодуліну, то було встановлено, що в 1 (6,3 %) хворого його рівень значно зменшився, ще в 1 (6,3 %) – значно



**Рис. 2.** Рівні ендотеліну-1 і тромбомодуліну в осіб основної та контрольної груп на візиті 2



**Рис. 3.** Аналіз змін індивідуальних рівнів ендотеліну-1 і тромбомодуліну осіб основної групи на візитах 1 і 2



## ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

збільшився, тоді як у більшості (14; 87,5 %) осіб – залишився без істотних змін (рис. 3).

Серед пацієнтів зі значним збільшенням рівня ендотеліну-1 у 2 (12,5 %) осіб рівень тромбомодуліну залишився на тому самому рівні, що й на візиті 1, тоді як в 1 (6,5 %) особи – значно зменшився. В 1 особи зі значним збільшенням рівня тромбомодуліну на візиті 2 рівень ендотеліну-1 у динаміці не змінився. Відповідно, в більшості (12; 75,0 %) осіб основної групи на візиті 2 рівні маркерів ендотеліальної функції (ендотелін-1 і тромбомодулін) практично не змінилися порівняно з такими на візиті 1.

Нижче наводимо клінічний випадок, який демонструє динаміку змін маркерів ендотеліальної дисфункції в периферичній крові, а також клінічних, лабораторних і функціональних показників у хворих у різні періоди COVID-19.

### Клінічний випадок

Пацієнт К., 53 роки, звернувся до клініки кафедри медичного університету зі скаргами на задишку при легкому фізичному навантаженні (3 бали за шкалою mMRC), загальну слабкість, прискорене серцебиття.

*З анамнезу хвороби:* вважає себе хворим близько 3 місяців, коли захворів на COVID-19. Хвороба розпочалася з підвищення температури тіла до 38,0 °С, головного болю, ломоти в тілі. Для полегшення стану приймав жарознижувальні препарати. На 3-й день від початку хвороби стан дещо покращився, знизилася температура тіла. На 4-й день було виконано ПЛР-тест на наявність РНК SARS-CoV-2 – результат позитивний. На 8-й день стан знову погіршився: температура тіла підвищилася до 38,7 °С, посилювався кашель, з'явилися задишка при помірному фізичному навантаженні, виразна загальна слабкість, рівень SpO<sub>2</sub> знизився до 90 %. На 9-й день хвороби пацієнт був госпіталізований до терапевтичного відділення з діагнозом: COVID-19, тяжкий перебіг, ускладнений двобічною полісегментарною пневмонією, дихальна недостатність 2 ступеня. Незважаючи на призначене медикаментозне лікування згідно з чинними рекомендаціями (кортикостероїди, антибіотики, антикоагулянти), а також кисневу терапію, стан хворого продовжував погіршуватися. Із 12-го по 28-й день хвороби пацієнт перебував у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, де було зафіксовано максимальне зниження рівня SpO<sub>2</sub> до 70 %.

*Комп'ютерна томографія органів грудної клітки (КТ ОГК) на 12-й день хвороби:* ділянки ущільнення легеневої паренхіми за типом «матового скла» різної інтенсивності, ділянки консолідації легеневої тканини із залученням до патологічного процесу близько 70 % паренхіми. Висновок: КТ-ознаки двобічної полісегментарної інтерстиційної пневмонії (рис. 4).

*Лабораторні показники на 13-й день хвороби:* гемоглобін – 154 г/л, еритроцити – 5,28 Т/л, лейкоцити – 3,98 Г/л, тромбоцити – 186 Г/л, СРБ – 220 мг/мл, D-димер – 4505 мкг/л, фібриноген – 3,9 г/л.

На 29-й день у зв'язку зі стабілізацією стану хворого перевели до пульмонологічного відділення. На 73-й день хвороби пацієнта виписали зі стаціонару з остаточним діагнозом: COVID-19, ПЛР-позитивна, критичний перебіг, ускладнений двобічною негоспітальною полісегментарною

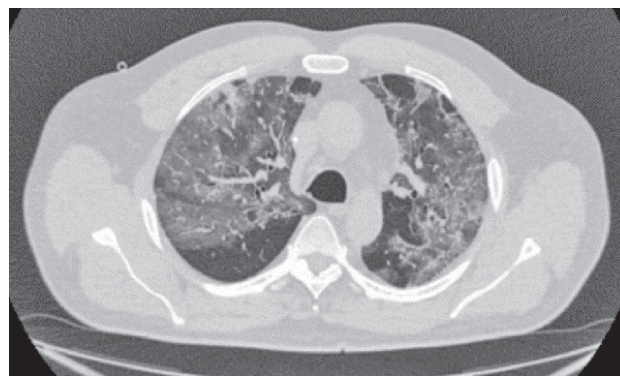


Рис. 4. КТ ОГК пацієнта Д. на 12-й день від появи перших симптомів COVID-19

COVID-19-асоційованою пневмонією, дихальна недостатність 3 ступеня. Було рекомендовано продовжити прийом кортикостероїдів і антикоагулянтів.

*З анамнезу життя:* близько 7 років тому діагностовано гіпертонічну хворобу, регулярно приймає гіпотензивні препарати.

*Об'єктивно:* на 85-й день хвороби (візит 1) загальний стан задовільний. ІМТ – 26,8. Шкіра та видимі слизові оболонки фізіологічного забарвлення, периферичних набряків немає. Над легенями дихання везикулярне, над нижніми відділами – ослаблене. ЧДР – 20 за хвилину. Тони серця приглушені, ритм правильний, артеріальний тиск – 130/70 мм рт. ст., ЧСС – 88 за хвилину, SpO<sub>2</sub> – 93 %. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Випорожнення та сечовипускання без особливостей.

Лабораторні показники на 83-й день від появи перших симптомів хвороби: гемоглобін – 149 г/л, еритроцити – 5,14 Т/л, лейкоцити – 8,37 Г/л, тромбоцити – 261 Г/л, СРБ – 5 мг/мл, D-димер – 347 мкг/л, фібриноген – 2,8 г/л, ендотелін-1 – 16,2 пг/мл, тромбомодулін – 715,9 пг/мл.

Дифузійна здатність легень хворого була суттєво порушена через зниження альвеолярного об'єму (Va) (рис. 5).

Надалі пацієнт спостерігався сімейним лікарем і пульмонологом. Він завершив прийом антикоагулянтів на 88-й день від початку хвороби, проте продовжував приймати кортикостероїди протягом 2 місяців після візиту 1.

Пацієнт був повторно оглянутий на 360-й день від появи перших симптомів COVID-19 (візит 2). За цей час його самопочуття значно покращилося, він не висловлював скарг і вважав, що його стан здоров'я повернувся до такого, яким був до хвороби.

*Об'єктивно:* на візиті 2 загальний стан задовільний. ІМТ – 26,4. Шкіра та видимі слизові оболонки фізіологічного забарвлення, периферичних набряків немає. Над легенями дихання везикулярне, хрипи відсутні. ЧДР – 16 за хвилину. Тони серця приглушені, ритм правильний, артеріальний тиск – 130/80 мм рт. ст., ЧСС – 68 за хвилину, SpO<sub>2</sub> – 96 %. Живіт під час пальпації м'який, безболісний. Випорожнення та сечовипускання без особливостей.

Лабораторні показники на 357-й день від появи перших симптомів хвороби: гемоглобін – 161 г/л, еритроцити – 5,34 Т/л,

## ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

	Долж	Пре	Пре % Долж	Пост % Долж	Z-індекс	Пре % Долж
DL <sub>CO</sub> , ммоль/хв/кПа	9,28	4,27	46		-3,1	
K <sub>CO</sub> , ммоль/хв/кПа/л	1,36	1,35	100		-0,2	
VC ВД, л	4,26	2,76	65		-2,6	
V <sub>a</sub> , л	6,67	3,13	47			
TLC, л	6,82	3,68	54		-1,9	
FRC, л	3,53	1,84	52		-2,1	
RV, л	2,39	0,92	38		-2,2	
RV%TLC, %	37,75	24,98	66		-1,0	

Примітки: DL<sub>CO</sub> – дифузійна здатність легень; K<sub>CO</sub> – коефіцієнт швидкості, з якою CO транспортується крізь альвеоло-капілярну мембрану легень; VC ВД – життєва ємність легень; V<sub>a</sub> – альвеолярний об'єм; TLC – загальна ємність легень; FRC – функціональна залишкова ємність; RV – залишковий об'єм.

**Рис. 5.** Показники дифузійної здатності легень хворого Д. на 85-й день від появи перших симптомів COVID-19 (візит 1)

	Долж	Пре	Пре % Долж	Пост % Долж	Z-індекс	Пре % Долж
DL <sub>CO</sub> ммоль/хв/кПа	9,28	6,57	71		-2,0	
K <sub>CO</sub> , ммоль/хв/кПа/л	1,36	1,28	94		-0,6	
VC ВД, л	4,26	4,04	75		-1,2	
V <sub>a</sub> , л	6,67	5,14	77			
TLC, л	6,82	5,39	79		-0,5	
FRC, л	3,53	2,16	61		-1,7	
RV, л	2,39	1,35	56		-1,3	
RV%TLC, %	37,75	25,06	66		-1,0	

**Рис. 6.** Показники дифузійної здатності легень хворого Д. на 360-й день від появи перших симптомів COVID-19 (візит 2)

лейкоцити – 6,51 Г/л, тромбоцити – 219 Г/л, СРБ – 4 мг/мл, D-димер – 243 мкг/л, фібриноген – 3,4 г/л, ендотелін-1 – 35,4 пг/мл, тромбомодулін – 565,6 пг/мл.

Дифузійна здатність легень хворого дещо покращилася, проте рівні DL<sub>CO</sub> та V<sub>a</sub> все ще були зниженими відносно референсних значень (рис. 6).

Отже, виразне збільшення рівня ендотеліну-1 у цього хворого на візиті 2 відбулося всупереч нормалізації клінічного стану та покращенню дифузійної здатності легень. Можна думати, що пацієнт має високий ризик розвитку нових захворювань серцево-судинної системи (наприклад, ішемічної хвороби серця) або погіршення перебігу гіпертонічної хвороби, тобто тих захворювань, які найчастіше асоціюються з ендотеліальною дисфункцією. Останнє потребує ретельного спостереження хворого не лише сімейним лікарем чи пульмонологом, а й кардіологом.

### Висновки

1. Клінічний стан більшості осіб, що перенесли тяжкий або критичний перебіг гострого періоду COVID-19, через рік після появи перших проявів хвороби нормалізується, а дифузійна здатність легень – істотно покращується.
2. Рівень тромбомодуліну в цих осіб є підвищеним порівняно із загальною популяцією як у ранньому постгострому періоді хвороби (через 2 місяці після появи перших проявів COVID-19), так і в пізньому постгострому періоді (через рік), що потребує подальшого вивчення питання.
3. Рівень ендотеліну-1 у ранньому постгострому періоді зазвичай не підвищується, а в пізній постгострий період (через 1 рік) зростає в окремих осіб, що зумовлює необхідність їх спостереження не лише сімейним лікарем чи пульмонологом, а й кардіологом.

## Література

- Xu S.W., Ilyas I., Weng J.P. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol. Sin.* 2023; 44 (4): 695-709. DOI: 10.1038/s41401-022-00998-0.
- Bonaventura A., Vecchiè A., Dagna L., Martinod K., Dixon D.L., Van Tassel B.W., Dentali F., Montecucco F., Massberg S., Levi M., Abbate A. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 21 (5): 319-329. DOI: 10.1038/s41577-021-00536-9.
- Del Turco S., Vianello A., Ragusa R., Caselli C., Basta G. COVID-19 and cardiovascular consequences: is the endothelial dysfunction the hardest challenge? *Thromb. Res.* 2020; 196: 143-151. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.08.039.
- Castro P., Palomo M., Moreno-Castaño A.B., Fernández S., Torramadé-Moix S., et al. Is the endothelium the missing link in the pathophysiology and treatment of COVID-19 complications? *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2022; 36 (3): 547-560. DOI: 10.1007/s10557-021-07207-w.
- Andrianto Al-Farabi M.J., Nugraha R.A., Marsudi B.A., Azmi Y. Biomarkers of endothelial dysfunction and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Microvasc. Res.* 2021; 138: 104224. DOI: 10.1016/j.mvr.2021.104224.
- Turgunova L., Mekhantseva I., Laryushina Y., Alina A., Bacheva I., Zhumadilova Z., Turmukhambetova A. The association of endothelin-1 with early and long-term mortality in COVID-19. *J. Pers. Med.* 2023; 13 (11): 1558. DOI: 10.3390/jpm13111558.
- Alipanah-Lechner N., Hurst-Hopf J., Delucchi K., et al. Novel subtypes of severe COVID-19 respiratory failure based on biological heterogeneity: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Crit. Care.* 2024; 28 (1): 56. DOI: 10.1186/s13054-024-04819-0.
- Abraham G.R., Kuc R.E., Althage M., et al. Endothelin-1 is increased in the plasma of patients hospitalised with COVID-19. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2022; 167: 92-96. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2022.03.007.
- Alkodaymi M.S., Omrani O.A., Fawzy N.A., et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2022; 28 (5): 657-666. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.01.014.
- Lippi G., Sanchis-Gomar F., Henry B.M. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? *Pol. Arch. Intern. Med.* 2023; 133 (4): 16402. DOI: 10.20452/pamw.16402.
- Gyöngyösi M., Alcaide P., Asselbergs F.W., Brundel B.J.J.M., Camici G.G., et al. Long COVID and the cardiovascular system-elucidating causes and cellular mechanisms in order to develop targeted diagnostic and therapeutic strategies: a joint Scientific Statement of the ESC Working Groups on Cellular Biology of the Heart and Myocardial and Pericardial Diseases. *Cardiovasc. Res.* 2023; 119 (2): 336-356. DOI: 10.1093/cvr/cvac115.
- Забіда А.А. Ендотеліальна функція, системне запалення та серцева гемодинаміка в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю на тлі перенесеного інфаркту залежно від віку. *Медичні перспективи.* 2018; 23 (1): 15-22.
- Денесюк О.В. Ендотеліальна дисфункція та функціонально-структурні зміни в судинах у хворих на нестабільну стенокардію з коморбідною артеріальною гіпертензією. *Львівський клінічний вісник.* 2013; 1: 17-19.
- Курята О.В., Мухаммад М., Митрохіна О.С. Ендотеліальна дисфункція та функціональний стан нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність з фібриляцією передсердь. *Сімейна медицина.* 2010; 3: 45-48.
- Фуштей І.М., Гура Е.Ю. Ендотеліальна функція та ремоделювання міокарда лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень.* 2014; 2 (4): 482-490.
- Willems L.H., Nagy M., Ten Cate H., et al. Sustained inflammation, coagulation activation and elevated endothelin-1 levels without macrovascular dysfunction at 3 months after COVID-19. *Thromb. Res.* 2022; 209: 106-114. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.11.027.
- 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>.
- Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (2): 129. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X.
- 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: Видавель Марченко Т.В., 2022. – 308 с.
- Фетисов В.С. Пакет статистичного аналізу STATISTICA. – Ніжин: НДУ ім. М. Гоголя, 2018. – 114 с.

## ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTORS

## Перцева Тетяна Олексіївна

Академік Національної академії медичних наук України, ректор Дніпровського державного медичного університету.

Д-р мед. наук, професор.

9, вул. В. Вернадського, м. Дніпро, 49084, Україна.

ORCID id: [orcid.org/0000-0003-3473-2288](https://orcid.org/0000-0003-3473-2288)

## Габшідзе Наталія Олександрівна

Аспірант кафедри внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету.

9, вул. В. Вернадського, м. Дніпро, 49084, Україна.

ORCID id: [orcid.org/0009-0007-9119-8786](https://orcid.org/0009-0007-9119-8786)

## References

- Xu S.W., Ilyas I., Weng J.P. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol. Sin.* 2023; 44 (4): 695-709. DOI: 10.1038/s41401-022-00998-0.
- Bonaventura A., Vecchiè A., Dagna L., Martinod K., Dixon D.L., Van Tassel B.W., Dentali F., Montecucco F., Massberg S., Levi M., Abbate A. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 21 (5): 319-329. DOI: 10.1038/s41577-021-00536-9.
- Del Turco S., Vianello A., Ragusa R., Caselli C., Basta G. COVID-19 and cardiovascular consequences: is the endothelial dysfunction the hardest challenge? *Thromb. Res.* 2020; 196: 143-151. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.08.039.
- Castro P., Palomo M., Moreno-Castaño A.B., Fernández S., Torramadé-Moix S., et al. Is the endothelium the missing link in the pathophysiology and treatment of COVID-19 complications? *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2022; 36 (3): 547-560. DOI: 10.1007/s10557-021-07207-w.
- Andrianto Al-Farabi M.J., Nugraha R.A., Marsudi B.A., Azmi Y. Biomarkers of endothelial dysfunction and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Microvasc. Res.* 2021; 138: 104224. DOI: 10.1016/j.mvr.2021.104224.
- Turgunova L., Mekhantseva I., Laryushina Y., Alina A., Bacheva I., Zhumadilova Z., Turmukhambetova A. The association of endothelin-1 with early and long-term mortality in COVID-19. *J. Pers. Med.* 2023; 13 (11): 1558. DOI: 10.3390/jpm13111558.
- Alipanah-Lechner N., Hurst-Hopf J., Delucchi K., et al. Novel subtypes of severe COVID-19 respiratory failure based on biological heterogeneity: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Crit. Care.* 2024; 28 (1): 56. DOI: 10.1186/s13054-024-04819-0.
- Abraham G.R., Kuc R.E., Althage M., et al. Endothelin-1 is increased in the plasma of patients hospitalised with COVID-19. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2022; 167: 92-96. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2022.03.007.
- Alkodaymi M.S., Omrani O.A., Fawzy N.A., et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2022; 28 (5): 657-666. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.01.014.
- Lippi G., Sanchis-Gomar F., Henry B.M. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? *Pol. Arch. Intern. Med.* 2023; 133 (4): 16402. DOI: 10.20452/pamw.16402.
- Gyöngyösi M., Alcaide P., Asselbergs F.W., Brundel B.J.J.M., Camici G.G., et al. Long COVID and the cardiovascular system-elucidating causes and cellular mechanisms in order to develop targeted diagnostic and therapeutic strategies: a joint Scientific Statement of the ESC Working Groups on Cellular Biology of the Heart and Myocardial and Pericardial Diseases. *Cardiovasc. Res.* 2023; 119 (2): 336-356. DOI: 10.1093/cvr/cvac115.
- Zabida A.A. Endothelial function, systemic inflammation and cardiac hemodynamics in different age patients with post infarction chronic heart failure. *Medycyna perspektywy.* 2018; 23 (1): 15-22.
- Denesiuk O. Endothelial dysfunction, functional structural changes in the vessels in patients with the unstable angina with arterial hypertension. *Lviv Clinical Bulletin.* 2013; 1: 17-19.
- Kuryata O.V., Muhammad M., Mytrokhina O.S. Endothelial dysfunction and renal functional in patients with chronic heart failure with atrial fibrillation. *Family Medicine.* 2010; 3: 45-48.
- Fushtey I., Gura E. Endothelial function and remodelling of the left ventricle in patients with essential hypertension and diabetes mellitus type II. *J. Clin. Exp. Med. Res.* 2014; 2 (4): 482-490.
- Willems L.H., Nagy M., Ten Cate H., et al. Sustained inflammation, coagulation activation and elevated endothelin-1 levels without macrovascular dysfunction at 3 months after COVID-19. *Thromb. Res.* 2022; 209: 106-114. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.11.027.
- Протокол "Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)", затверджений Наказом МОЗ України від 02.04.2020 № 762. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0762282-20#n5480>.
- Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (2): 129. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X.
- Mostovoi Yu.M., Konstantynovych T.V., Moroz L.V., et al. Suchasni instrumentalni metody doslidzhennia v diahnostytsi 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.
- Fetisov V.S. STATISTICA statistical data analysis package. Nizhyn: NDU im. M. Hoholia, 2018. 114 p.

## Pertsava Tetiana Oleksiivna

Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Rector of Dnipro State Medical University.

MD, Professor.

9, V. Vernadskoho st., Dnipro, 49084, Ukraine.

ORCID id: [orcid.org/0000-0003-3473-2288](https://orcid.org/0000-0003-3473-2288)

## Habshydz Nataliia Oleksandrivna

PhD Student of the Department of Internal Medicine 1, Dnipro State Medical University.

9, V. Vernadskoho st., Dnipro, 49084, Ukraine.

ORCID id: [orcid.org/0009-0007-9119-8786](https://orcid.org/0009-0007-9119-8786)

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

## Габшідзе Наталія Олександрівна

9, вул. В. Вернадського, м. Дніпро, 49084, Україна.

Тел.: +380 (97) 152 00 69.

E-mail: [nata.syromiatnikova@gmail.com](mailto:nata.syromiatnikova@gmail.com)

DOI: 10.32902/2663-0338-2024-3-7-13