Міністерство охорони здоров'я України
Полтавський державний медичний університет

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ: ТОМ 24, ВИПУСК 1 (85), 2024

ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ Заснований в 2001 році

Виходить 4 рази на рік

Зміст

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА І ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я

Авгайтіс С.С., Сідь Є.В. **4**
АКТИВАЦІЯ ІМУНО-ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ У ПАЦІЄНТІВ З НЕГОСПІТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ, ЩО АСОЦІЙОВАНА З КОРОНАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Воскресенська Л.К., Ряднова В.В., Олефір І.С. **10**
ВПЛИВ ТРИВАЛОСТІ ВІДШАРУВАННЯ МАКУЛЯРНОЇ ДІЛЯНКИ ПРИ РЕГМАТОГЕННОМУ ВІДШАРУВАННІ СІТКІВКИ НА ГОСТРОТУ ЗОРУ У ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

Гур'єв С.О.[1], Танасієнко П.В.[2], Скобенко Є.О. [3] **13**
РЕАКЦІЯ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ПАЦІЄНТІВ З ПЕРЕЛОМАМИ ДОВГИХ КІСТОК НА ТЛІ COVID-19

Mammadova Leyla Vahid kizi **17**
TUMOR NECROSIS FACTOR-A AND INTERLEUKIN-6 IN BLOOD SERUM OF INFANTS AND CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASES

Савельєв А.О., Зюзін В.О. **21**
ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ У НАСЕЛЕННЯ МИКОЛАЇВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Щегольков Є.Е.[1,2] **25**
ВПЛИВ АД'ЮВАНТІВ НА ЕКСПРЕСІЮ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ПРИ ПРОВЕДЕННІ СПІНАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ

СТОМАТОЛОГІЯ

Білобров Р.В. **32**
ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ СТАНУ ОПОРНИХ ЗУБІВ ВІДНОВЛЕНИХ КУКСОВИМИ ВКЛАДКАМИ У РІЗНИЙ ПЕРІОД КОРИСТУВАННЯ

Бойченко О.М., Мошель Т.М. **38**
РОЛЬ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ У ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ СТОМАТОЛОГА

Виженко Є.Є. **41**
ЗВ'ЯЗОК МІЖ СКЕЛЕТНИМИ ТА ДЕНТО-АЛЬВЕОЛЯРНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ПРИ ПАТОЛОГІЇ ПРИКУСУ II КЛАСУ

Глущенко Т.А.[1], Батіг В.М. [1], Кільмухаметова Ю.Х. [1], Митченок О.В. [1], Виноградова О.М. [2] **45**
РЕЗУЛЬТАТИ ІМУНОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ РОТОВОЇ РІДИНИ У ХВОРИХ З ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Горбань І.І., Пасічник М.А, Микиєвич Н.І., Микиєвич Н.О. **51**
ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА В ОСІБ СЕРЕДНЬОГО ВІКУ

Ткаченко П.І., Білоконь С.О., Лохматова Н.М., Доленко О.Б., Попело Ю.В., Коротич Н.М., Швець А.І. **55**
ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ НА РЕПАРАТИВНУ РЕГЕНЕРАЦІЮ РАНИ І ДЕФЕКТУ КІСТКИ У ДІТЕЙ ПРИ ОДОНТОГЕННИХ ФЛЕГМОНАХ

Ткаченко П.І., Лобань Г.А., Білоконь С.О., Попело Ю.В., Лохматова Н.М., Доленко О.Б., Коротич Н.М. **62**
МІКРОБІОТА ПАРОТИТНОГО СЕКРЕТУ У ДІТЕЙ ПРИ ЗАГОСТРЕННІ ХРОНІЧНОГО ПАРЕНХІМАТОЗНОГО ПАРОТИТУ

Янішен І.В.[1], Кричка Н.В.[1], Федотова О.Л.[1], Погоріла А.В.[1], Германчук С.М.[2] **67**
ВІДНОВЛЕННЯ КОРОНКОВОЇ ЧАСТИНИ ЖУВАЛЬНИХ ЗУБІВ ЗІ ЗНАЧНОЮ ВТРАТОЮ ТВЕРДИХ ТКАНИН КУКСОВИМИ КОНСТРУКЦІЯМИ

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА, ФАРМАЦІЯ І БІОЛОГІЯ

Акімов О.Є., Микитенко А.О., Міщенко А.В., Костенко В.О. **73**
ВПЛИВ АМОНІЮ ПІРОЛІДИНДИТІОКАРБАМАТУ НА РОЗВИТОК ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ДВОГОЛОВОМУ М'ЯЗІ СТЕГНА ЩУРІВ ЗА УМОВ МОДЕЛЮВАННЯ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА І ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я

DOI 10.31718/2077–1096.24.1.4
УДК 616.24-002-06:[616.98:578.834]]-097-08

Авгайтіс С.С., Сідь Є.В.

АКТИВАЦІЯ ІМУНО-ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ У ПАЦІЄНТІВ З НЕГОСПІТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ, ЩО АСОЦІЙОВАНА З КОРОНАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

Мета дослідження: визначити рівні маркерів імуно-запальної відповіді у пацієнтів з негоспітальною пневмонією, що асоційована з коронавірусною інфекцією. Матеріали і методи. Для досягнення поставленої мети та вирішення задач проведене відкрите, проспективне, обсерваційне дослідження. У період з січня 2021 р. по лютий 2022 р. на базі амбулаторії Комунального Некомерційного Підприємства «Херсонська міська клінічна лікарня мені Афанасія і Ольги Тропіних» Херсонської міської ради обстежено 256 хворих на негоспітальну пневмонію у віці від 40 до 65 років, з яких 177 мали асоціацію з SARS-CoV-2 та 79 осіб мали негативний результат тестів на коронавірусну інфекцію. Також в амбулаторних умовах обстежили 35 практично здорових волонтерів. Визначення інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-10, вискогочутливого С-реактивного білка, проводили у плазмі крові методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів: «ВЧ С-РБ-ІФА-Бест», «ІЛ-6-ІФА-Бест», «ІЛ-10-ІФА-Бест» згідно з доданою інструкцією. Результати. Рівень вискогочутливого С-реактивного білка між групами хворих достовірно був більше на 27,5 % у групі хворих на негоспітальну пневмонію з COVID-19, ніж у хворих на негоспітальну пневмонію без COVID-19. Показник інтерлейкіну-6 мав найвище значення в групі хворих на негоспітальну пневмонію з COVID і достовірно був вище на 9,5 % у порівнянні з групою хворих на негоспітальну пневмонію без COVID- та у 3,8 рази у порівнянні із значенням у практично здорових волонтерів. Не виявлено достовірної відмінності рівнів інтерлейкіну-10 між групою хворих на негоспітальну пневмонію з COVID-19 і групою хворих на негоспітальну пневмонію без COVID. Рівень цього показника у групі практично здорових волонтерів був достовірно вищим на 14,3 % та 13,9 % у порівнянні з групою хворих на негоспітальну пневмонію з COVID-19 і групою хворих на негоспітальну пневмонію без COVID-19 відповідно. За допомогою кореляційного аналізу було визначено взаємозв'язки між показниками: прямий зв'язок між інтерлейкіном-6 та вискогочутливим С-реактивним білком ($R = +0,43$, $p < 0,05$) та прямий зв'язок між інтерлейкіном-6/інтерлейкіном-10 та високочутливим С-реактивним білком ($R = +0,35$, $p < 0,05$). Тоді, як між рівнем інтерлейкіном-10 та вискогочутливим С-реактивним білком не було достовірного кореляційного зв'язку. Висновок. Оцінка рівня прозапальних цитокінів може мати предикторне значення щодо важкості перебігу позагоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Можливий зв'язок рівня прозапальних цитокінів та важкості перебігу коронавірус-асоційованої пневмонії на догоспітальному етапі має важливе значення для оцінки можливих ускладнень перебігу захворювання та розробки схеми превентивних дій.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, коронавірусна інфекція, COVID-19, SARS-CoV-2, інтерлейкін-6, інтерлейкін-10, високочутливий С-реактивний білок

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є частиною науково-дослідної роботи «Предиктори важкого перебігу негоспітальної пневмонії асоційованої з коронавірусною інфекцією в практиці сімейного лікаря», № держ. реєстрації 0122U000532. У рамках зазначеної теми авторами проведено визначення рівнів маркерів імуно-запальної відповіді у пацієнтів з негоспітальною пневмонією, що асоційована з коронавірусною інфекцією.

Вступ

Поширення COVID-19 у всьому світі та виникнення його ускладнень залишається важливою темою для вивчення в науковому медичному співтоваристві. Незважаючи на те, що на момент мого останнього оновлення світ вже стикався з кількома хвилями пандемії, залишаються деякі загальні актуальні аспекти. Наразі залишається не вивчений до кінця патогенез поширення і виникнення вірусних респіраторних захворювань. Деякі пневмотропні віруси, наприклад SARS-коронавіруси, мають пряму цитопатичну дію, викликаючи некроз альвеолоцитів і епітелію бронхів. Вірусні патогени, вражаючи дихальні шляхи, стимулюють вироблення різних протизапальних факторів, у тому числі гістаміну, інтерлейкіну-6 (ІЛ), і цілого ряду інших, які беруть участь в реалізації запальної реакції в легеневій тканині і системному запальному відповіді [1, 2, 3].

Агресивні віруси, такі як SARS-CoV-2, пригнічують механізми захисту респіраторного тракту, що сприяє розвитку і бактеріальної інфекції. Розвиток пневмонії безпосередньо залежить від стану організму пацієнта та патогенного потенціалу мікроорганізму. Гострий запальний процес, характерний для пневмонії, відбувається в найбільш вразливій ділянці бронхоальвеолярного дерева, а саме у дистальних відділах легень. За даними A. Zanforlin et al. при COVID-19 високий ризик розвитку пневмонії, тому в 67 % випадках була підтверджена пневмонія [4, 5].

Пневмонія супроводжується змінами в системі периферичної крові та в бронхіальній лімфоїдній тканині. Збільшення функціональної активності Т-клітин призводить до різкої активації всіх компонентів імунної системи. На імунній стадії запалення в осередку ураження легеневої тканини беруть участь цитотоксичні Т-лімфоцити, Т-хелпери та антитіла різних класів. Відбувається підвищення концентрації у сироватці крові таких цитокінів, як фактор некрозу пухлини-α (ФНП-α), ІЛ-1β, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10. Вже з першої доби захворювання збільшується продукція ІЛ-1β, ФНП-α, ІЛ-6. Від величини збільшення їх рівнів залежить і ступінь вираженості запалення. Інтенсивність зміни цитокінового статусу залежить також від збудника пневмонії [6, 7].

Цитокіни активують вироблення білків гострої фази, таких як С-реактивний білок (С-РБ), фібриногену, також впливають на продукцію ендотеліальними клітинами хемокінів, що підсилюють адгезію та мобілізацію лейкоцитів. Під час пневмонії, спричиненої COVID-19, може виникати «цитокінова буря», яка пов'язана з високою смертністю. Цитокіни, такі як ІЛ-6 та ФНП-α, стимулюють гепатоцити виробляти С-РБ. Перелічені імунологічні показники є патогенетично значущими при пневмонії, що визначають перебіг захворювання та більш високу летальність. За даними X. Luo et al. високі рівні С-РБ асоційовані з більш важкими формами COVID-19, тому надзвичайно важливо контролювати його рівень [8, 9].

Важливим аспектом щодо вірусних пневмоній, які наразі не мають етіотропного лікування, своєчасне визначення тяжкості перебігу процесу дозволяє уникнути ускладнень у вигляді приєднання бактеріальної флори, розвитку сепсису та поліорганної недостатності. Цитокіни запускають ланцюг реакцій у певній послідовності, характерний для пневмоній, що виражається у порушенні мікроциркуляторного русла, виникненні гіпоксії тканин, набряку альвеолярної та інтерстиціальної тканин, порушенні метаболічної функції легень. Наразі недостатньо повно вивчені у системі імунітету, що неоднозначно виникають, з порушенням факторів міжклітинної взаємодії за наявності запального процесу в легенях. Залишаються неясними питання значення статусу та співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів для діагностики ступеня тяжкості легеневого запалення, їх впливу на перебіг та результат захворювання. Тому визначення цитокінів є важливим для розуміння їх впливу на перебіг патологічного процесу при негоспітальній пневмонії (НГП), що і визначило мету даного дослідження.

Мета дослідження

визначити рівні маркерів імуно-запальної відповіді у пацієнтів з негоспітальною пневмонією, що асоційована з коронавірусною інфекцією.

Матеріали і методи дослідження

Для досягнення поставленої мети та вирішення задач проведене відкрите, проспективне, обсерваційне дослідження. У період з січня 2021 р. по лютий 2022 р. на базі амбулаторії КНП «Херсонська міська клінічна лікарня імені Афанасія і Ольги Тропіних» Херсонської міської ради обстежено 256 хворих на негоспітальну пневмонію у віці від 40 до 65 років, з яких 177 мали асоціацію з SARS-CoV-2 та 79 осіб мали негативний результат тестів на коронавірусну інфекцію. Також у амбулаторних умовах обстежили 35 практично здорових волонтери. Для участі у дослідженні пацієнти підписували форму «Добровільної інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні».

Критерії включення в дослідження: пацієнти чоловічої і жіночої статі від 40 до 65 років; виявлена негоспітальна пневмонія; інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: вагітні жінки; неконтрольована артеріальна гіпертензія; гіпертонічна хвороба III стадії; наявність декомпенсованого цукрового діабету; вроджені та набуті гемодинамічно значущі вади серця; хронічна серцева недостатність II Б - III стадії; онкологічні захворювання; ураження легень за даними КТ понад 75 %; наявність протипоказань щодо призначення препаратів та їх компонентів; алкогольна залежність, наркоманія, наявність психічних розладів; відмова хворого від участі в дослідженні.

Усі пацієнти ретельно обстежені щодо відповідності критеріїв включення/виключення. Діагноз негоспітальної пневмонії верифікований на підставі адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб», 2019 року. Виявляли COVID-19 згідно з наказом № 722 МОЗ України від 28.03.2020 р. у редакції наказу МОЗ України від 17.09.2020 р. № 2122.

Розподіл обстежених осіб на групи. Обстежених осіб після встановлення їх відповідності щодо критеріїв включення/виключення дослідження розподіляли на групи у залежності від наявності

COVID-19:

- першу групу склали 177 хворих на НГП з COVID-19 (медіана віку склала 58,0 [53,0 ; 62,0] років);

- у другу групу увійшли 89 пацієнтів з НГП без COVID-19 (медіана віку 59,0 [50,0 ; 63,0] років);

- у третю – 35 практично здорових волонтери (медіана віку склала 55,0 [48,0 ; 59,0] років) в якості групи контролю.

Визначення інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-10, ВЧ-СРБ, проводили у плазмі крові методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів: «ВЧ С-РБ-ІФА-Бест», «ІЛ-6-ІФА-Бест», «ІЛ-10-ІФА-Бест» згідно з доданою інструкцією, в атестованій лабораторії КНП «Херсонська міська клінічна лікарня мені Афанасія і Ольги Тропіних» Херсонської міської ради. Метод ІФА заснований на імунологічній "sandwich"-реакції. Зразки плазми і стандартні проби, що містять певну кількість інтерлейкіну-6 (ІЛ-10, ВЧ-СРБ), інкубують з моноклональними антитілами інтерлейкіну-6 (ІЛ-10, ВЧ-СРБ) людини і антитілами до інтерлейкіну-6 (ІЛ-10, ВЧ-СРБ) людини, кон'юговані з пероксидазою, з подальшим утворенням "sandwich"-комплексу. Після додавання субстратного розчину формувався забарвлений продукт у відповідності з кількістю інтерлейкіну-6 (ІЛ-10, ВЧ-СРБ), який був присутній в стандартних зразках або пробах. Оцінювали оптичну щільність за допомогою спектрофотометрії при довжині хвилі □ = 450 нм. Величину екстенції визначали за допомогою планшетного аналізатора HTI Immunochem-2100 (High Tecnology Inc., USA). Визначення вмісту ІЛ-6 (ІЛ-10, ВЧ-СРБ) в досліджуваному зразку здійснювали після інтерполяції фактичних даних на стандартну калібрувальну криву. Вміст інтерлейкіну-6 (інтерлейкіну-10) у плазмі крові виражали в пг/мл, вміст ВЧ-СРБ у плазмі крові виражали у мг/л.

Статистичний аналіз**.** Статистичну обробку отриманих у ході роботи даних починали з методів описової статистики, що включали в себе розрахунок медіани та міжквартильного діапазону (Me [Q25; Q75]), вказували обсяг аналізованої підгрупи (n). Визначення розподілу даних проводили за допомогою критерію Шапіро-Уїлка, отримані дані представлені у вигляді Me [Q25; Q75], оскільки більша частина з них мала розподіл, що відрізняється від нормального. При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значущості $p < 0,05$, що відповідає значенням, прийнятим в медико-біологічних дослідженнях. Для оцінки розбіжностей вибіркових сукупностей, що мали нормальний розподіл, був використаний t-тест Стьюдента (Student) для парних та t-тест для залежних вибірок. Для сукупностей, розподіл яких відрізнявся від нормального, були використані U-тест за методом Манна-Уїтні (Mann-Withney) для порівняння двох незалежних вибірок, для оцінки динамічних змін усередині груп застосовували непараметричний тест Вілкоксона (Wilcoxon). При порівняння більше двох незалежних змінних застосовували дисперсійний аналіз (ANOVA) або непараметричний його аналог за методом Краскела-Уолліса, з подальшим використанням апостеріорних тестів (post hoc процедур). Рівність дисперсій для вибірок проводили за допомогою тесту Левена і далі визначали, який критерій застосовувати: Шеффе – при рівності дисперсій, чи Т2-Тамхейна – при відсутності рівності дисперсій. При розподілі даних відмінних від нормального застосовували непараметричний критерій Данна. Усі статистичні процедури проводили з використанням пакетів прикладних програм Apache OpenOffice (version 4.1.0, Apache Software Foundation, U.S.A. Apache License 2.0.) та PSPP (version 1.2.0, Free Software Foundation, U.S.A., ліцензія GNU GPL).

Результати дослідження

Визначали частку хворих за віковими групами: від 40 до 44 років, від 45 до 49 років, від 50 до 54 років, від 55 до 60 років, від 61 до 65 років. Найбільшою серед обстежених хворих була вікова група від 61 до 65 років - 98 осіб (38,28 %), потім група від 55 до 60 років - 74 пацієнта (28,91 %), від 50 до 54 років - 32 пацієнта (12,50 %), у групі 40-44 роки - 31 (12,11 %) особа, від 45 до 49 років - 21 пацієнт (8,20 %). У дослідження залучили 139 чоловіків (47,77 %) та 152 жінки (52,23 %).

У ході скринінгу при зборі анамнезу обстежених осіб визначали основні клінічні характеристики. Отримані дані представлені у таблиці 1.

Групи обстежених осіб була зіставна за віком і соціальним статусом. Величина індексу маси тіла (ІМТ) в групі НГП з COVID-19 склала 24,80 [23,51; 25,95] кг/м^2, надлишкову вагу мали 83 (46,89 %) пацієнтів. У групі НГП без COVID-19 медіана величини ІМТ склала 24,97 [23,59; 27,25] кг/м^2, надлишкову вагу мали 39 (49,37 %) осіб. Групи хворих із НГП на фоні COVID-19 та без коронавірусної інфекції були порівняні за ІМТ та часткою пацієнтів з надлишковою вагою ($p > 0,05$). Величина ІМТ у групі практично волонтерів становила - 23,81 [22,76; 24,30] кг/м^2. За ЧСС і ЧДР групи хворих були порівняні ($p > 0,05$), ці рівні достовірно перевищували відповідно значення 68,00 [66,00; 80,00] хв$^{-1}$ та 12,00 [12,00; 14,00] хв$^{-1}$ у групі практично волонтерів ($p < 0,05$).

Під час обстеження визначали клінічні прояви у хворих на НГП. Аналіз скарг хворих представлений у таблиці 2.

Таблиця 1
Клінічна характеристика обстежених осіб (Me [Q25; Q75], n = 291)

Показник, одиниця вимірювання	НГП з COVID-19 (n = 177)	НГП без COVID-19 (n = 79)	Здорові волонтери (n = 35)
Вік пацієнтів, років	58,0 [53,0; 62,0]	59,0 [50,0; 63,0]	55,0 [48,0; 59,0]
p-рівень	p = 0,08		
ІМТ, кг/м ^{2}	24,80 [23,51; 25,95]	24,97 [23,59; 27,25]	23,81 [22,76; 24,30]
p-рівень	p_{1-2} = 0,26	p_{2-3} < 0,001	p_{1-3} < 0,001
Надлишкова вага, n (%)	83 (46,89 %)	39 (49,37 %)	-
p-рівень	p = 0,71		-
ЧСС, хв$^{-1}$	94,00 [87,00; 105,00]	90,00 [80,00; 104,00]	68,00 [66,00; 80,00]
p-рівень	p_{1-2} = 0,30	p_{2-3} < 0,001	p_{1-3} < 0,001
САТ, мм рт. ст.	130,00 [120,00; 130,00]	130,00 [130,00; 130,00]	130,00 [120,00; 130,00]
p-рівень	p_{1-2} = 0,47	p_{2-3} = 0,01	p_{1-3} = 0,08
ДАТ, мм рт. ст.	80,00 [70,00; 80,00]	80,00 [75,00; 80,00]	80,00 [75,00; 80,00]
p-рівень	p = 0,29		
ЧДР, хв$^{-1}$	20,00 [18,00; 21,00]	19,00 [18,00; 20,00]	12,00 [12,00; 14,00]
p-рівень	p_{1-2} = 0,08	p_{2-3} < 0,001	p_{1-3} < 0,001

Таблиця 2
Скарги обстежених пацієнтів з НГП (Me [Q25; Q75], n = 256)

Симптом	НГП з COVID-19 (n = 177)		НГП без COVID-19 (n = 79)	
	Кількість пацієнтів	%	Кількість пацієнтів	%
Кашель	164	92,66 %	70	88,61 %
p-рівень	p = 0,29			
Задишка	90	50,85 %	40	50,63 %
p-рівень	p = 0,37			
Напади ядухи	29	16,38 %	11	13,92 %
p-рівень	p = 0,62			
Хрипи в грудях	49	27,68 %	21	26,58 %
p-рівень	p = 0,14			
Стискання в грудях	157	88,70 %	67	84,81 %
p-рівень	p = 0,38			
Слабкість	174	98,31 %	77	97,47 %
p-рівень	p = 0,66			

Таблиця 3
Маркери імунно-запальної відповіді серед обстежених осіб (Me [Q25; Q75], n = 291)

Показник, одиниця вимірювання	НГП з COVID-19 (n = 177)	НГП без COVID-19 (n = 79)	Здорові волонтери (n = 35)
ВЧ-СРБ, мг/л	17,20 [12,60; 19,70]	13,50 [9,70; 19,00]	1,20 [0,70; 1,40]
p-рівень	p_{1-2} = 0,02	p_{2-3} < 0,001	p_{1-3} < 0,001
ІЛ-6, пг/мл	9,00 [7,78; 9,94]	8,22 [6,94; 9,27]	2,40 [1,30; 3,10]
p-рівень	p_{1-2} = 0,02	p_{2-3} < 0,001	p_{1-3} < 0,001
ІЛ-10, пг/мл	4,80 [4,26; 5,14]	4,82 [4,32; 5,48]	5,60 [4,60; 6,60]
p-рівень	p_{1-2} = 0,32	p_{2-3} = 0,007	p_{1-3} < 0,001
ІЛ-6/ІЛ-10	1,86 [1,66; 2,11]	1,66 [1,47; 1,84]	0,40 [0,28; 0,53]
p-рівень	p_{1-2} < 0,001	p_{2-3} < 0,001	p_{1-3} < 0,001

За аналізом скарг визначили, що частота поширеності основних симптомів у групі хворих на НГП з COVID була наступною: кашель - 92,66 %, задишка - 50,85 %, напади ядухи - 16,38 %, хрипи в грудях - 27,68 %, стискання в грудях - 88,70 %, слабкість - 98,31 %. У групі хворих на НГП без COVID-19 симптомів були такими: кашель - 88,61 %, задишка - 50,63 %, напади ядухи - 13,92 %, хрипи в грудях - 26,58 %, стискання в грудях - 84,81 %, слабкість - 97,47 %. При використанні двобічного χ^2-тесту не було виявлено достовірних відмінностей частот клінічних ознак за жодним із аналізованих симптомів (p > 0,05).

Проводили оцінку маркерів імунно-запальної відповіді. Отримані результати серед обстежених осіб представлені у таблиці 3.

Рівень ВЧ-СРБ між групами хворих достовірно був більше на 27,5 % у групі хворих на НГП з

COVID-19, ніж у хворих на НГП без COVID-19 - 17,20 [12,60; 19,70] мг/л проти 13,50 [9,70; 19,00] мг/л відповідно, (p < 0,05). Медіани даного показника достовірно вище в обох групах хворих проти значення 1,20 [0,70; 1,40] мг/л групи здорових волонтерів, (p < 0,05). Показник ІЛ-6 мав найвище значення в групі хворих на НГП з COVID-19 9,00 [7,78; 9,94] пг/мл і достовірно був вище на 9,5 % у порівнянні з групою хворих на НГП без COVID-19 - 8,22 [6,94; 9,27] пг/мл та у 3,8 рази у порівнянні із значенням 2,40 [1,30; 3,10] пг/мл у практично здорових волонтерів, (p < 0,05). Значення рівня ІЛ-6 також було вище на 22,7 % у групі хворих на НГП без COVID-19 8,22 [6,94; 9,27] пг/мл проти 2,40 [1,30; 3,10] пг/мл практично здорових волонтерів, (p < 0,05).

Не виявлено достовірної відмінності рівнів ІЛ-10 між групою хворих на НГП з COVID-19 4,80 [4,26; 5,14] пг/мл і групою хворих на НГП без COVID-19 - 4,82 [4,32; 5,48] пг/мл, (p > 0,05). Рівень цього показника у групі практично здорових волонтерів склав 5,60 [4,60; 6,60] пг/мл і був достовірно вищим на 14,3 % та 13,9 % у порівнянні з групою хворих на НГП з COVID-19 і групою хворих на НГП без COVID-19 відповідно, (p < 0,05). Медіана співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 у групі хворих на НГП з COVID-19 склала 1,86 [1,66; 2,11] і достовірно була вище на 12,1 % значення цього показника в групі хворих на НГП без COVID-19 - 1,66 [1,47; 1,84], (p < 0,05). У порівнянні з групою здорових волонтерів, де цей показник склав 0,40 [0,28; 0,53] у групі хворих на НГП з COVID-19 і в групі хворих на НГП без COVID-19 відзначалося достовірне його збільшення у 4,7 рази та 4,2 рази відповідно, (p < 0,05).

За допомогою кореляційного аналізу було визначено взаємозв'язки між показниками: прямий зв'язок між ІЛ-6 та ВЧ-СРБ (R = +0,43, p < 0,05) та прямий зв'язок між ІЛ-6/ІЛ-10 та ВЧ-СРБ (R = +0,35, p < 0,05). Тоді як між рівнем ІЛ-10 та ВЧ-СРБ не було достовірного кореляційного зв'язку.

Обговорення результатів дослідження

Перебіг пневмонії та її наслідки визначають здатність організму відповідати на збудник синтезом інтерлейкінів. Як правило, з самого початку запального процесу, з перших днів, у сироватці крові значно збільшується вміст прозапальних цитокінів. Динаміка їх рівня в периферичній крові має важливе прогностичне значення в оцінці, як ступеня тяжкості так і наслідків пневмонії, а також моніторингу ефективності терапії. Наразі продовжується пошук найбільш інформативних показників щодо пневмонії викликаної SARS-CoV-2 [10, 11].

Збільшення рівня С-реактивного білка у сироватці крові, відбувається як при бактеріальних так і вірусних інфекціях, і він є широко доступним біомаркером запалення. Підвищені концентрації С-РБ пов'язані із серцево-судинними захворюваннями, із запальними ревматичними захворюваннями. Він також пов'язаний із важким захворюванням у пацієнтів із пневмонією, спричиненою грипом H1N1, і ряд останніх досліджень повідомили про зв'язок між вищими концентраціями С-РБ та більшою тяжкістю захворювання при COVID-19 [12, 13, 14].

Отримані нами дані збігаються з результатами інших досліджень у яких показано, що С-РБ біомаркером, який найбільше корелює з прогресуванням COVID-19, і значно підвищується вже на ранній стадії запалення. За даними L. Wang С-РБ є незалежним дискримінатором тяжкості захворювання, що вказує на його діагностичну цінність для хворих на COVID-19, і його визначення може бути корисним у клінічній практиці [15, 16].

Таким чином, імунна система реагує на розвиток пневмонії, а зміна цитокінового профілю залежить від збудника, оскільки рівні маркерів запальної відповіді у пацієнтів з негоспітальною пневмонією, що асоційована з COVID-19 значно вищі. Однак механізми, що лежать в основі розвитку дисбалансу цитокінів, і їх значення щодо перебігу захворювання залишаються недостатньо вивченими. Перспективним є дослідження щодо можливості використання медіаторів запалення для визначення перебігу негоспітальної пневмонії, що асоційована з коронавірусною інфекцією.

Висновки

1. Під час скринінгу пацієнтів встановлено, що найбільшою серед обстежених хворих була вікова група від 61 до 65 років - 98 осіб (38,28 %).

2. При первинному огляді всіх пацієнтів з підозрою на коронавірусну хворобу слід обов'язково звертати увагу на сукупність клінічних симптомів, які найбільш вірогідно можуть вказувати на ймовірність обтяження патологічного процесу з розвитком негоспітальної пневмонії. Найбільш значущими в цьому відношенні є скарги на слабкість і сухий кашель.

3. У пацієнтів з негоспітальною пневмонією відмічається розвиток імуно-запальної відповіді, яка характеризується збільшенням рівнів інтерлейкіна-6 і С-реактивного білка, при поєднанні з коронавірусною інфекцією у хворих визначаються більш високі значення цих біомаркерів.

Перспективи подальшого дослідження

Проблема негоспітальної пневмонії, що асоційована з коронавірусною інфекцією вельми актуальна в усьому світі. Незважаючи на прискіпливу увагу світової наукової спільноти до цієї проблеми, поки залишається багато невирішених питань. Визначення ролі біомаркерів активації імуно-запальної відповіді у пацієнтів з негоспітальною пневмонією, що асоційована з коронавірусною інфекцією залишаються предметом для подальших наукових досліджень. Оскільки хворі на COVID-19 середнього ступеня тяжкості належать до групи ризику тяжкого перебігу, необхідним є пошук факторів ризику обтяження патологічного процесу, що потребує проведення подальшого дослідження.

Особистий внесок авторів

Авгайтіс С.С. – дизайн дослідження, набір матеріалу, статистична обробка отриманих даних, аналіз результатів, огляд літератури, написання рукопису; Сідь Є.В. – концепція дослідження, редагування рукопису, висновків, остаточне затвердження рукопису.

Конфлікт інтересів

Відсутній.

References

1. Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Jiang WC, Wang CB, Bernardini S. The COVID-19 pandemic. Crit Rev Clin Lab Sci. 2020 Sep;57(6):365-388. doi: 10.1080/10408363.2020.1783198
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020 Feb 20;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
3. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the epidemiology of Covid-19 - studies needed. N Engl J Med. 2020 Mar 26;382(13):1194-1196. doi: 10.1056/NEJMp2002125
4. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. Nat Rev Microbiol. 2022 May;20(5):270-284. doi: 10.1038/s41579-022-00713-0
5. Zanforlin A, Strapazzon G, Falk M, Gallina V, Viteritti A, Valzolgher L, et al. Lung ultrasound in the emergency department for early identification of COVID-19 pneumonia. Respiration. 2021;100(2):145-153. doi: 10.1159/000512782
6. Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. J Allergy Clin Immunol. 2020 Jul;146(1):89-100. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.003
7. Rosolowski M, Oberle V, Ahnert P, Creutz P, Witzenrath M, Kiehntopf M, et al. Dynamics of cytokines, immune cell counts and disease severity in patients with community-acquired pneumonia-Unravelling potential causal relationships. Cytokine. 2020 Dec;136:155263. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155263
8. Pasrija R, Naime M. The deregulated immune reaction and cytokines release storm (CRS) in COVID-19 disease. Int Immunopharmacol. 2021 Jan;90:107225. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107225
9. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, et al. Prognostic value of C-reactive protein in patients with coronavirus 2019. Clin Infect Dis. 2020 Nov 19;71(16):2174-2179. doi: 10.1093/cid/ciaa641
10. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. Crit Rev Clin Lab Sci. 2020 Sep;57(6):389-399. doi: 10.1080/10408363.2020.1770685
11. Tjendra Y, Al Mana AF, Espejo AP, Akgun Y, Millan NC, Gomez-Fernandez C, et al. Predicting disease severity and outcome in COVID-19 patients: a review of multiple biomarkers. Arch Pathol Lab Med. 2020 Dec 1;144(12):1465-1474. doi: 10.5858/arpa.2020-0471-SA
12. Landry A, Docherty P, Ouellette S, Cartier LJ. Causes and outcomes of markedly elevated C-reactive protein levels. Can Fam Physician. 2017 Jun;63(6):e316-e323.
13. Vasileva D, Badawi A. C-reactive protein as a biomarker of severe H1N1 influenza. Inflamm Res. 2019 Jan;68(1):39-46. doi: 10.1007/s00011-018-1188-x
14. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. J J Med Virol. 2020 Jul;92(7):791-796. doi: 10.1002/jmv.25770
15. Ali N. Elevated level of C - reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID - 19. J Med Virol. 2020 Nov;92(11):2409-2411. doi: 10.1002/jmv.26097
16. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. Med Mal Infect. 2020 Jun;50(4):332-334. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.007

Summary

ACTIVATION OF THE IMMUNE-INFLAMMATORY RESPONSE AMONG PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA ASSOCIATED WITH CORONAVIRUS INFECTION

Avgaitis S.S., Sid' E.V.

Key words: community-acquired pneumonia, coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, interleukin-6, interleukin-10, high-sensitivity C-reactive protein.

The aim of the study is to determine the levels of markers of the immune-inflammatory response in patients with community-acquired pneumonia associated with coronavirus infection. Materials and methods. An open, prospective, observational study was conducted to achieve the goal and address the specified issues. From January, 2021 to February, 2022, 256 patients aged 40 to 65 years with community-acquired pneumonia were examined at the outpatient clinic of the Kherson City Clinical Hospital named after A. Tropin and O. Tropin. Among them, 177 patients had community-aquired pneumonia associated with SARS-CoV-2, and 79 were tested negative for coronavirus infection. Additionally, 35 healthy volunteers were examined on an outpatient basis. The assessment of interleukin-6, interleukin-10, and hsCRP was performed in blood plasma using enzyme-linked immunosorbent assay with standard kits: "HF CRP-ELISA-Best," "IL-6-ELISA-Best," "IL-10-ELISA-Best," following the provided instructions. Results. The level of high-sensitivity C-reactive protein between the groups of patients was significantly higher by 27.5% in the group of patients with community-acquired pneumonia and COVID-19 than in patients with community-acquired pneumonia without COVID-19. Interleukin-6 was the highest in the group of patients with community-acquired pneumonia and COVID and was significantly higher by 9.5% compared with the group of patients with community-acquired pneumonia without COVID and 3.8 times higher compared with the value in healthy volunteers. There was no significant difference in interleukin-10 levels between the group of patients with community-acquired pneumonia with COVID-19 and the group of patients with community-acquired pneumonia without COVID. The level of this indicator in the group of practically healthy volunteers was significantly higher by 14.3% and 13.9% compared to the group of patients with community-acquired pneumonia with COVID-19 and the group of patients with community-acquired pneumonia without COVID-19, respectively. Correlation analysis revealed the following relationships between the parameters: a direct relationship between interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein ($R = +0.43$, $p < 0.05$) and a direct relationship between IL-6/IL-10 and high-sensitivity C-reactive protein ($R = +0.35$, $p < 0.05$). There was no significant correlation between interleukin-10 and high-sensitivity C-reactive protein levels. Conclusion. Assessment of proinflammatory cytokines can be used for predicting the severity of community-acquired pneumonia associated with coronavirus infection. The possible association between the level of proinflammatory cytokines and the severity of community-acquired pneumonia in the pre-hospital stage is important for assessing possible complications of the disease and developing a preventive action plan.