

УДК 616.24-002-06:[616.91:578.834.1]-078:57.083.3
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.2.13065

Н. К. Покровська, В. А. Крехтук, О. Є. Склярова, С. Р. Магійович, Є. Я. Склярів

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ ДЕЯКИХ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ КОРОНАВІРУСНІЙ ІНФЕКЦІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ХАРАКТЕРУ УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИНИ

Діагностична цінність визначення деяких маркерів запалення при коронавірусній інфекції залежно від характеру ураження легеневої тканини

Н. К. Покровська, В. А. Крехтук, О. Є. Склярова,
С. Р. Магійович, Є. Я. Склярів

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Резюме. Коронавірусна хвороба (COVID-19), викликана вірусом SARS-CoV-2, стала причиною виникнення глобальної проблеми охорони здоров'я. COVID-19 часто спричиняє неадекватну та надмірну імунну відповідь, що призводить до розвитку «цитокінового шторму».

Мета дослідження – вивчити рівень IL-6 та LTB4 у пацієнтів при коронавірусній інфекції залежно від характеру ураження легеневої тканини.

Матеріали і методи. Обстежено 49 осіб із COVID-19 віком ($60,0 \pm 8,8$) року, які перебували на лікуванні в КНП ЛОР «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги». Хворих поділили на 2 групи: перша група – пацієнти з COVID-19 та інтерстиційною нижньочастковою пневмонією; друга група – особи з COVID-19 та інтерстиційною полісегментарною пневмонією. В усіх пацієнтів супутньою патологією була АГ, а також надмірна маса тіла чи ожиріння. Усім особам проводили визначення гемограма, біохімічного аналізу крові, який включав дослідження рівня глюкози, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), креатиніну (з вирахуванням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою 2021 CKD-EPI Creatinine), сечовини, феритину, С-реактивного протеїну (СРП) та фібриногену. Шляхом імуноферментного аналізу визначали LTB4 та IL-6 у сироватці крові.

Результати. 25 пацієнтів із COVID-19 та нижньочастковою пневмонією віком ($59,0 \pm 9,0$) року увійшли до складу першої групи; разом з тим, як друга група включала 24 особи з COVID-19 та полісегментарною пневмонією віком ($58,4 \pm 8,8$) року. Відмічено підвищення ШОЕ, концентрації глюкози, фібриногену, СРП, феритину та LTB4 ($p < 0,01$) у пацієнтів двох груп. Збільшення вмісту медіаторів запалення, а саме LTB4 та IL-6, ймовірно, свідчать про формування «цитокінового шторму» в осіб другої групи з полісегментарною пневмонією при COVID-19.

Висновки. У пацієнтів із полісегментарною коронавірусною пневмонією рівень LTB4 є достовірно ви-

Diagnostic value of certain pro-inflammatory markers of coronavirus infection depending on the nature of the lung tissue damage

N. K. Pokrovska, V. A. Krekhtiuk, H. Ye. Sklyarova,
S. R. Mahiiiovych, E. Ya. Sklyarov

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

e-mail: natapokrovska@gmail.com

Summary. Coronavirus disease (COVID-19) caused by the SARS-CoV-2 virus has caused a global health problem. COVID -19 often provokes an inadequate and excessive immune response, leading to the development of a "cytokine storm".

The aim of the study – to investigate the level of IL-6 and LTB4 in patients with coronavirus infection depending on the nature of lung tissue damage.

Materials and Methods. 49 people with COVID-19 aged (60.0 ± 8.8) years, who were treated at Lviv Emergency Hospital were examined. Patients were divided into 2 groups: group 1 – patients with COVID-19 and interstitial lower lobe pneumonia; group 2 – persons with COVID-19 and interstitial polysegmental pneumonia. In all patients, the concomitant pathology was hypertension, and overweight or obesity. All individuals underwent blood test, biochemical blood test, which included glucose, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (ACT), creatinine (with calculating glomerular filtration rate (GFR) according to the formula 2021 CKD-EPI Creatinine), urea, ferritin, C – reactive protein (CRP), and fibrinogen. LTB4 and serum IL-6 were determined by ELISA method.

Results. Twenty-five patients with COVID-19 and lower lobe pneumonia aged (59.0 ± 9.0) years were included in group 1; while group 2 included 24 individuals with COVID-19 and polysegmental pneumonia aged (58.4 ± 8.8) years. Elevated levels of ESR, glucose, fibrinogen, CRP, ferritin, and LTB4 ($p < 0.01$) were observed in patients of the two groups. Elevated levels of inflammatory mediators, namely LTB4 and IL-6, are likely to indicate the development of a cytokine storm in individuals with group 2 with polysegmental pneumonia in COVID-19.

Conclusions. Patients with polysegmental coronavirus pneumonia have significantly higher LTB4 levels than those with COVID-19 and lower lobe pneumonia. Further study of pro-inflammatory mediators will improve the treatment

щим порівняно з хворими на COVID-19 та нижньочасткову пневмонію. Подальше дослідження прозапальних медіаторів дозволить покращити стратегію лікування даної патології, зокрема в осіб з коморбідною патологією та факторами ризику більш тяжкого перебігу COVID-19.

Ключові слова: коронавірусна хвороба; COVID-19; IL-6; LTB4; коморбідна патологія; прозапальні маркери; пневмонія.

ВСТУП

Коронавірусна хвороба (COVID-19), викликана вірусом SARS-CoV-2, стала причиною виникнення глобальної проблеми охорони здоров'я, яка часто спричиняє неадекватну та надмірну імунну відповідь, що призводить до розвитку «цитокінового шторму», який супроводжується гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС) [1].

Однією із найчастіших коморбідних патологій, яка супроводжувала COVID-19, була артеріальна гіпертензія (АГ), що є незалежним фактором ризику тяжкого перебігу коронавірусної хвороби. Високий систолічний артеріальний тиск (АТ), а також значні добові коливання АТ, були незалежно асоційовані з госпітальною летальністю [1].

Відомо, що у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 виникає гіперактивація гуморальної ланки імунної системи, а саме виділення ряду прозапальних цитокінів, включаючи інтерлейкін-6 (IL-6), який є одним із найважливіших маркерів запального процесу та критичним медіатором дихальної недостатності, шоку, поліорганної дисфункції, тяжкого перебігу COVID-19, лікуванням в умовах відділення інтенсивної терапії, ГРДС та несприятливим прогнозом [1–4]. Залишається недостатньо вивченою прогностична цінність лейкотриєну В4 (LTB4) у виникненні «цитокінового шторму» та ускладненого перебігу COVID-19.

Гострий перебіг коронавірусної хвороби сприяє викиду ейкозаноїдів, серед яких лейкотриєни, а саме, LTB4 займає особливе місце в патогенезі COVID-19. Він стимулює вивільнення прозапальних цитокінів, котрі сприяють агрегації тромбоцитів та активації лейкоцитів для посилення запального процесу, зокрема в легеневій тканині, збільшуючи проникність судинної стінки та викликаючи бронхоконстрикцію [5–8]. У зв'язку з цим, завданням даного дослідження було перевірити чутливість імунної системи, а саме зміни рівнів IL-6 та LTB4 у пацієнтів із COVID-19 та АГ.

Метою дослідження було вивчити рівень IL-6 та LTB4 у пацієнтів при коронавірусній інфекції залежно від характеру ураження легеневої тканини.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 49 осіб із COVID-19 віком (60,0±8,8) року, які перебували на лікуванні в КНП ЛОР

strategy of this pathology, particularly in persons with comorbid pathology and risk factors for a more severe course of COVID-19.

Key words: coronavirus disease; COVID-19; IL-6; LTB4; comorbid pathology; pro-inflammatory markers; pneumonia.

«Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги». Хворих поділили на 2 групи: перша група – особи з COVID-19 та інтерстиційною нижньочастковою пневмонією; друга група – пацієнти з COVID-19 та інтерстиційною полісегментарною пневмонією. В усіх пацієнтів супутньою патологією була АГ, а також надмірна маса тіла чи ожиріння.

Критерії включення: вік пацієнтів 30–70 років, відсутність супутніх патологій у фазі декомпенсації, підтверджений шляхом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) COVID-19 з інтерстиційною пневмонією, наявність АГ, підписання добровільної згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення: вік пацієнтів менше 30 та більше 70 років, наявність супутніх патологій у фазі декомпенсації, наявність алкогольної чи наркотичної залежності, онкологічна патологія, відмова підписання добровільної згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Усім особам проводили визначення гемограми, біохімічного аналізу крові, який включав дослідження рівня глюкози, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), креатиніну (з врахуванням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою 2021 CKD-EPI Creatinine) та сечовини. Шляхом імуноферментного аналізу визначали LTB4 та IL-6 (Elabscience Elisa Kit) у сироватці крові.

За даними комп'ютерної томографії знаходили типові зміни, характерні для ураження легень при коронавірусній інфекції – картина «матового скла», що візуалізувалась у вигляді мультифокальних ділянок непрозорості легеневої тканини.

Діагноз АГ підтверджували особам із АТ >140/90 мм рт. ст., а також пацієнтам, які приймали антигіпертензивні препарати (2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension). COVID-19 встановлювали шляхом отримання позитивних результатів ПЛР змивів з носо- та ротоглотки.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням ліцензійного програмного забезпечення Microsoft Excel (2010). Результати були представлені у вигляді середніх величин та середнього квадратичного відхилення для параметрів із правильним розподілом та медіани і процентилів – для неправильного розподілу. Використовували t-критерій Стюдента та критерій Манна – Уїтні –

Віллкоксона для проведення порівняльного міжгрупового аналізу, χ^2 -тест, а також визначали коефіцієнт кореляції Пірсона. Рівень достовірності приймали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

25 пацієнтів із COVID-19 та нижньочастковою пневмонією віком ($59,0 \pm 9,0$) року склали першу групу (табл. 1); разом з тим, як друга група включала 24 особи з COVID-19 та полісегментарною пневмонією віком ($58,4 \pm 8,8$) року. Чоловіча стать превалювала серед обстежуваних осіб. У пацієнтів двох груп коронавірусна хвороба перебігала на тлі АГ (1–3 стадій, I–III ступенів) та надмірної маси тіла чи ожиріння (I ст.).

Спостерігали підвищення температури та компенсаторне збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС), а також зниження сатурації у осіб двох груп (табл. 1). Проведена оцінка стану пацієнтів із негоспітальною коронавірусною пневмонією на момент

госпіталізації у стаціонар за шкалою CURB-65. Результати відповідали 3–4 балам, що свідчило про потребу в лікуванні в умовах стаціонару з можливістю надання допомоги у відділенні інтенсивної терапії при погіршенні стану пацієнтів.

Відмічено підвищення ШОЕ, концентрації глюкози, фібриногену, С-реактивного протеїну, феритину та LTB4 у пацієнтів двох груп (табл. 2). Підвищення вмісту медіаторів запалення, а саме, LTB4 та IL-6 ймовірно свідчило про формування «цитокінового шторму» в осіб другої групи з АГ та полісегментарною пневмонією при COVID-19, окрім цього, підкреслено залежність між концентрацією даних молекул та тяжкістю перебігу коронавірусної хвороби, що вказує на цінність LTB4 та IL-6 в якості діагностичних маркерів запального процесу.

Відмічено, що в осіб із полісегментарною пневмонією концентрація LTB4 була вищою більше ніж у два рази, порівняно з особами із ураженнями нижніх відділів легень, та майже у три рази перевищувала

Таблиця 1. Клінічні особливості пацієнтів досліджуваних груп

Параметр		Перша група, пацієнти з нижньочастковою коронавірусною пневмонією (n=25)	Друга група, пацієнти з полісегментарною коронавірусною пневмонією (n=24)	p-value
Вік, роки		59,0 $\pm$ 9,0	58,4 $\pm$ 8,8	> 0,05
Стать	жінки, %	36,0	29,2	> 0,05
	чоловіки, %	64,0	70,8	> 0,05
ІМТ кг/м ²		30,5 $\pm$ 7,8	30,4 $\pm$ 7,5	> 0,05
Систолічний АТ, мм рт. ст.		144,0 $\pm$ 26,7	138,0 $\pm$ 21,7	> 0,05
Діастолічний АТ, мм рт. ст.		87,6 $\pm$ 16,9	84,8 $\pm$ 7,3	> 0,05
ЧСС, уд./хв		88,4 $\pm$ 9,7	93,0 $\pm$ 12,5	> 0,05
Температура тіла, °C		38,0 $\pm$ 0,8	37,9 $\pm$ 0,6	> 0,05
SpO ₂ , %		89,3 $\pm$ 4,9	88,8 $\pm$ 4,9	> 0,05
CURB-65, бали		3,4 $\pm$ 0,6	3,5 $\pm$ 0,5	> 0,05

Таблиця 2. Особливості результатів лабораторного обстеження пацієнтів досліджуваних груп

Параметр	Перша група, пацієнти з нижньочастковою коронавірусною пневмонією (n=25)	Друга група, пацієнти з полісегментарною коронавірусною пневмонією (n=24)	p-value
Гемоглобін, г/л	139,6 $\pm$ 17,1	139,1 $\pm$ 20,8	> 0,05
Лейкоцити, $\times 10^9$	8,2 (5,4; 10,9)	7,4 $\pm$ 2,5	> 0,05
ШОЕ, мм/год	33,0 (26,5; 44,0)	30,5 (24,0; 35,5)	> 0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,7; 6,3)	6,2 (4,8; 8,3)	> 0,05
АЛТ, од./л	36,7 (17,3; 66,9)	29,7 (21,4; 46,6)	> 0,05
АСТ, од./л	28,5 (20,0; 41,0)	29,6 (24,4; 36,3)	> 0,05
Креатинін, мкмоль/л	96,5 $\pm$ 18,5	101,1 $\pm$ 20,1	> 0,05
Сечовина, ммоль/л	7,2 $\pm$ 2,7	7,1 $\pm$ 2,2	> 0,05
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	78,2 $\pm$ 16,8	73,8 $\pm$ 18,0	> 0,05
Фібриноген, г/л	6,1 $\pm$ 1,7	5,5 $\pm$ 1,6	> 0,05
СРП, мг/мл	66,0 (48,0; 96,0)	96,0 (37,5; 133,3)	> 0,05
Феритин мкг/л	657,9 $\pm$ 141,1	497,3 (343,1; 630,8)	> 0,05
LTB4, пг/мл	824,4 $\pm$ 237,9	1670,0 (997,5; 2200,0)	< 0,01
IL-6, нг/мл	3,1 (2,1; 10,2)	3,7 (1,3; 8,5)	> 0,05

його рівень, порівняно з практично здоровими особами ($596,5 \pm 118,9$) пг/мл, що свідчить про його високу чутливість як прогностичного прозапального маркера, який бере важливу роль у патогенезі COVID-19. Це, ймовірно, зумовлено властивістю LTB₄, а саме стимуляцією виділення нейтрофілів у подальшій їх міграції та затримці у вогнищі запалення [7]. Разом з тим, як IL-6 не мав достовірних змін залежно від локалізації патологічного процесу.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів із полісегментарною коронавірусною пневмонією рівень LTB₄ є достовірно вищим порівнянні з особами з COVID-19 та нижньочастковою пневмонією.

2. Рівень LTB₄ є більш показовим порівняно з вмістом IL-6, що свідчить про прямий вплив представників ейкозаноїдного циклу на запальний процес у легеневій тканині, оскільки відомо, що LTB₄ виступає як сильний хемоатрактант, що сприяє міграції та фіксації нейтрофілів у регіоні запального процесу в легенях при коронавірусній пневмонії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. The role of IL-6 and IL-6 blockade in COVID-19 / N. Potere, A. Batticciotto, A. Vecchié [et al.] // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2021. – Vol. 17. – P. 601–618.
2. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19 / F. Liu, L. Li, M. Da Xu [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2020. – Vol. 127. – P. 104370.
3. Coomes E. A. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis / E. A. Coomes, H. Haghighyan // *Reviews in Medical Virology*. – 2020. – Vol. 30. – P. 1–9.
4. Interleukin-6 is a biomarker for the development of fatal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pneumonia / A. Santa Cruz, A. Mendes-Frias, A. I. Oliveira [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 30. – P. 613422.

5. Leukotrienes, a potential target for Covid-19 / F. Citron, L. Perelli, A. K. Deem [et al.] // *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*. – 2020. – Vol. 161. – P. 102174. DOI: 10.1016/j.plefa.2020.102174.
6. Role of leukotriene pathway and montelukast in pulmonary and extrapulmonary manifestations of Covid-19: The enigmatic entity / H. M. Al-kuraishy, A. I. Al-Gareeb, Y. Q. Almulaiky [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. – 2021. – Vol. 904. – P. 174196.
7. Afonso P. V. Le leucotriène B₄ - Un lipide au cœur de l'inflammation / P. V. Afonso, C. A. Parent // *Médecine/Sciences*. – 2013. – Vol. 29. – P. 1083–1085.
8. High levels of eicosanoids and docosanoids in the lungs of intubated COVID-19 patients / A. S. Archambault, Y. Zaid, V. Rakotoarivelo [et al.] // *The FASEB Journal*. – 2021. – Vol. 35. – P. e21666.

REFERENCES

1. Potere N, Batticciotto A, Vecchié A, Porreca E, Cappelli A, Abbate A, et al. The role of IL-6 and IL-6 blockade in COVID-19. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 11];17(6): 601-18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33874829/>.
2. Liu F, Li L, Xu M Da, Wu J, Luo D, Zhu YS, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Apr 11];127. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32344321/>.
3. Coomes EA, Haghighyan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Mar 30];30(6):1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32845568/>.
4. Santa Cruz A, Mendes-Frias A, Oliveira AI, Dias L, Matos AR, Carvalho A, et al. Interleukin-6 is a biomarker for the development of fatal severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 pneumonia. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Feb 18 [cited 2022 Mar 31];12:613422. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33874829/>.
5. Citron F, Perelli L, Deem AK, Genovese G, Viale A. Leukotrienes, a potential target for Covid-19. *Prostaglandins*

- Leukot Essent Fatty Acids [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Apr 13];161: 102174. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33874829/>.
6. Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Almulaiky YQ, Cruz-Martins N, El-Saber Batiha G. Role of leukotriene pathway and montelukast in pulmonary and extrapulmonary manifestations of Covid-19: The enigmatic entity. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2021 Aug 5 [cited 2022 Apr 13];904:174196. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33874829/>.
7. Afonso P V., Parent CA. Le leucotriène B₄ - Un lipide au cœur de l'inflammation. *médecine/sciences* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2022 Apr 27];29(12): 1083-5. Available from: https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/full_html/2013/12/medsci20132912p1083/medsci20132912p1083.html.
8. Archambault AS, Zaid Y, Rakotoarivelo V, Turcotte C, Doré É, Dubuc I, et al. High levels of eicosanoids and docosanoids in the lungs of intubated COVID-19 patients. *FASEB J* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Apr 13];35(6): e21666. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1096/fj.202100540R>.

Отримано 04.05.22