

ЗАЛЕЖНІСТЬ РІВНЯ ЕНДОТЕЛІНУ-1 У ОСІБ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ НА ТЛІ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19), ВІД ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО Й ПОСТГОСТРОГО ПЕРІОДІВ

Т. О. Перцева^{E,F}, Н. О. Габшидзе^{*A,B,C,D}

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Резюме. Порушення ендотеліальної функції є одним з механізмів підвищення ризику розвитку серцево-судинної й цереброваскулярної патології у хворих, які перенесли негоспітальну пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19).

Мета дослідження — встановити зв'язок рівня ендотеліну-1 у периферичній крові осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19, з клініко-анамнестичними, демографічними, лабораторними та функціональними показниками в гострому й постгострому періодах.

Матеріали і методи. Було обстежено 39 осіб (вік — 57,0 (48,5; 64,0) років, чоловіків — 18 (46,2%), жінок — 21 (53,8%)), які перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19. Вони були оглянуті на 45,0 (40,0; 65,0) день від перших симптомів COVID-19 і на момент огляду мали скарги на задишку. Обстеження включало збір скарг та анамнезу, аналіз медичної документації, фізикальне обстеження, пульсоксиметрію (SpO₂), тест з 6-хвилинною ходьбою (6MWT), вимірювання дифузійної здатності легень (DLco), лабораторні методи (С-реактивний протеїн (СРП), D-димер, кількість тромбоцитів, ендотелін-1).

Результати. Оскільки було встановлено, що хворі, з одного боку, мали різний ступінь дихальної недостатності, різні лабораторні показники в гострому періоді COVID-19 та різну виразність задишки у постгострому періоді хвороби, а з іншого — широкі коливання рівнів ендотеліну-1, був проведений кластерний аналіз. Виділено 2 кластери хворих. До кластеру 1 увійшло 15 осіб, у яких рівень ендотеліну-1 був значно вищим, ніж у кластері 2, до якого увійшло 24 особи. Також у кластері 1 вищим був індекс маси тіла, SpO₂ на момент огляду — нижчою, а результати 6MWT та DLco – гіршими. Кластери 1 і 2 були співставними за віком і статтю, проте відрізнялися за умовами лікування (амбулаторно чи стаціонарно), тривалістю госпіталізації, мінімальним рівнем SpO₂ і показниками СРП та D-димеру у гострому періоді, тяжкістю перебігу гострого періоду COVID-19.

Висновок. Високий рівень ендотеліну-1 у хворих, які перенесли гострий або критичний перебіг COVID-19, мали високі рівні СРП і D-димеру, мають зайву вагу або ожиріння та виражену задишку, низьку толерантність до фізичного навантаження і погану дифузійну здатність легень у постгострому періоді COVID-19, свідчить про необхідність ретельного спостереження за цими особами з метою профілактики розвитку несприятливих подій у постгострому періоді COVID-19.

Ключові слова: коронавірусна хвороба, COVID-19, постгострий період, ендотелін-1, ендотеліальна функція, С-реактивний протеїн (СРП), D-димер.

Вступ

Незважаючи на те, що найчастішим ускладненням коронавірусної хвороби (COVID-19) є ураження дихальної системи з розвитком негоспітальної пневмонії або пневмоніту, наслідки інфікування організму коронавірусом SARS-CoV-2 виходять далеко за межі паренхіми легень. Одним з основних патофізіологічних механізмів хвороби є ураження ендотеліальних клітин внаслідок так званого «цитокінового шторму», що призводить до розвитку вазоконстрикції й гіперкоагуляції [9, 12]. Порушення системи коагуляції в гострий період COVID-19 може, у свою чергу, бути предиктором несприятливого

перебігу хвороби, пролонгації патологічного процесу та формування ускладнень у постгострому періоді [8].

Прокоагулянтний стан, спровокований SARS-CoV-2, зберігається протягом тривалого часу. У осіб, які перенесли COVID-19, щонайменше впродовж року спостерігаються підвищені ризики розвитку гострих серцево-судинних (таких як інфаркт міокарда, тромбоемболічні захворювання, аритмії) і цереброваскулярних захворювань [13, 16]. Описано декілька можливих механізмів формування серцево-судинної й цереброваскулярної патологій: хронічне персистуюче запалення, оксидативний стрес, аутоімунні механізми. Проте особливе значення, ймовірно, має розвиток мікрovasкулярної та ендотеліальної дисфункцій [15, 2].

Відомо, що ендотелій виконує декілька важливих функцій в організмі людини: підтримує оптимальний тонус судин, регулює гемостаз, контролює проліферацію судин та бере участь в регуляції процесу запалення. Ушкодження ендотеліальних клітин провокує агрегацію тромбоцитів і викликає спазм судин. При цьому порушується синтез оксиду азоту (NO), який є потужним вазодилатором і антиагрегантом, а також тромбомодуліну — важливого антикоагулянта. З іншого боку, підвищується концентрація протромботичних і вазоконстрикторних речовин, до яких відноситься ендотелін-1 [3]. Слід пам'ятати, що ендотеліальна дисфункція визнана однією з ланок патогенезу таких хвороб і станів, як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, хронічне обструктивне захворювання легень та ін. [1, 4, 5], а високий рівень ендотеліну-1 є предиктором таких несприятливих подій, як розвиток загрозливої для життя шлуночкової тахікардії, прогресування хронічної серцевої недостатності, формування стенозуючого атеросклерозу нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет 2 типу тощо [10, 11, 17].

У зв'язку з вищезазначеним метою нашого дослідження було встановити зв'язок рівня ендотеліну-1 у периферичній крові осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19), з клініко-анамнестичними, демографічними, лабораторними та функціональними показниками в гострому й постгострому періодах, а також визначити категорію осіб з найвищим ризиком розвитку несприятливих подій у постгострому періоді хвороби.

Матеріали і методи

Нами було обстежено 39 хворих (вік — 57,0 (48,5; 64,0) років, чоловіків — 18 (46,2 %), жінок — 21 (53,8 %), які перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19 в період з вересня 2021 року по червень 2022 року, втім, не дивлячись на завершення гострого періоду хвороби, усе ще продовжували скаржитися на задишку. Усі вони склали основну групу дослідження. У 10 (25,6 %) осіб перебіг гострого періоду COVID-19 був середньо-тяжким, усі вони лікувалися амбулаторно; у 18 (46,2 %) осіб перебіг гострого періоду COVID-19 був тяжким, і усі вони лікувалися в терапевтичному стаціонарі; у 11 (28,2 %) осіб перебіг гострого періоду COVID-19 був критичним, і усі вони лікувалися як у терапевтичному відділенні, так і у відділенні інтенсивної терапії.

Діагноз коронавірусної хвороби (COVID-19) та визначення тяжкості перебігу захворювання встановлювали відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» від 02.04.2020 р. №762 [6].

Згідно з клінічними рекомендаціями Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги (NICE — від

англ. National Institute for Health and Care Excellence) гострий період COVID-19 визначали як час від появи перших симптомів COVID-19 до 28-ої доби включно [14]. Після цього, за умов пролонгації патологічного процесу та наявності у особи тієї чи іншої симптоматики, стан пацієнта класифікували як той, що відповідає постгострому періоду.

Критеріями включення хворих у дослідження були:

- 1) вік понад 18 років;
- 2) діагноз негоспітальної COVID-19-асоційованої пневмонії, підтверджений клініко-рентгенологічно;
- 3) наявність задишки у постгострому періоді COVID-19;
- 4) інформована згода пацієнта на участь у дослідженні та обробку його персональних даних.

Критеріями виключення пацієнтів із дослідження були:

- 1) наявність в анамнезі хронічних захворювань респіраторної системи, клінічним проявом яких є задишки (хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма тощо);
- 2) наявність в анамнезі онкологічних захворювань, ВІЛ, вірусних гепатитів, у клінічному перебігу яких може спостерігатися анемічний синдром із задишкою в якості клінічного прояву;
- 3) наявність в анамнезі цукрового діабету, інфаркту міокарда, гострого порушення мозкового кровообігу, транзиторної ішемічної атаки, тромбоемболії легеневої артерії, які могли б зумовити підвищення ендотеліну-1.

Обстеження хворих включало збір скарг і даних анамнезу; аналіз медичної документації щодо перебігу гострого періоду COVID-19 включно з оцінкою мінімального рівня сатурації крові киснем (SpO_2) та рівнів лабораторних показників; оцінку об'єктивного статусу; розрахунок індексу маси тіла (ІМТ); тест з 6-хвилинною ходьбою (6MWT, від англ. — Six-minute Walk Test); визначення SpO_2 методом пульсоксиметрії; проведення лабораторних методів дослідження (визначення рівнів С-реактивного протеїну (СРП), D-димеру, ендотеліну-1, кількості тромбоцитів у периферичній крові); визначення дифузійної здатності легень (DLco) за допомогою апарату «GANSORN PowerCube Body» («GANSORN Medizin Electronic GmbH», Німеччина), визначення тяжкості задишки за допомогою модифікованої шкали mMRC (від англ. — Medical Research Council).

Визначення рівня СРП здійснювали імунотурбодиметричним методом (референсне значення — 5 мг/л), D-димеру — також імунотурбодиметричним методом (референсне значення — 500 мкг/л), кількості тромбоцитів — імпедансним методом за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора (референсні значення — $180\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$), рівня ендотеліну-1 — імуноферментним методом (чутливість визначення рівня показника за цією методикою становила від 1,25 до 80,0 пг/мл).

Статистична обробка отриманих результатів проведена за допомогою програмного продукту «STATISTICA 6.1» («StatSoftInc», № AGAR909E415822FA). Використані непараметричні статистичні методи (визначення медіани (МЕ) та міжквартильного інтервалу, критерію Пірсона з поправкою Йейтса, критерію Манна-Уїтні), а також метод кластерного аналізу. Різницю між порівнюваними величинами вважали достовірною при $p < 0,05$, при цьому тенденцію змін вказували в діапазоні $0,05 < p < 0,10$ з наведенням рівня показника до сотих [7].

Результати дослідження

Пацієнти були обстежені на 60,0 (40,0; 65,0) день від появи перших симптомів COVID-19. Аналіз їхніх клініко-анамнестичних даних показав, що у всіх задишка маніфестувала в гострий період хвороби.

При обстеженні в постгострому періоді у 7 (17,9 %) осіб задишка виявилася легкою (1 бал за шкалою mMRC), у 20 (51,3 %) — середнього ступеня тяжкості (2 бали за шкалою mMRC), у 11 (28,2 %) — тяжкою (3 бали за шкалою mMRC), у 1 (2,6 %) пацієнта — дуже тяжкою (4 бали за шкалою mMRC). Клінічні, лабораторні й інструментальні характеристики хворих у цілому по групі наведені в табл. 1.

Таблиця 1. Клінічні, лабораторні та функціональні показники обстежених хворих

Показники	Рівень, МЕ (25 %; 75 %)
Функціональні та лабораторні показники у гострому періоді хвороби	
Мінімальний рівень SpO ₂ , %	80,0 (69,0; 92,0)
Рівень СРП, мг/мл	48,0 (17,5; 96,0)
Рівень D-димеру, мкг/мл	500,0 (315,0; 905,0)
Кількість тромбоцитів у периферичній крові, 10 ⁹ /л	251,0 (166,0; 336,5)
Клініко-функціональні та лабораторні показники на момент обстеження в постгострому періоді	
ІМТ (кг/м ²)	26,6 (24,5; 29,5)
Частота серцевих скорочень (ЧСС) за 1 хвилину	84,0 (78,0; 88,0)
Частота дихальних рухів (ЧДР) за 1 хвилину	16,0 (16,0; 18,0)
Систолічний артеріальний тиск (САТ), мм рт. ст.	130,0 (130,0; 130,0)
Діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), мм рт. ст.	80,0 (80,0; 80,0)
Рівень SpO ₂ , %	95,0 (94,0; 96,5)
бМВТ, м	475,0 (400,0; 525,0)
Рівень ендотеліну-1, нг/мл	12,4 (8,4; 16,8)
Рівень СРП, мг/мл	4,0 (3,0; 5,8)
Рівень D-димеру, мкг/мл	350,0 (166,0; 511,5)
Кількість тромбоцитів у периферичній крові, 10 ⁹ /л	246,0 (201,5; 289,0)
Рівень DL _{CCQ} , % належної величини	59,0 (46,5; 70,5)

Отримані нами результати показали, що рівні деяких показників (ЧСС, ЧДР, САТ, ДАТ, SpO₂ на момент огляду, кількість тромбоцитів у гострому і постгострому періодах, рівні СРП й D-димеру у постгострому періоді) коливалися в нешироких межах, тоді як рівні інших показників (SpO₂, рівні СРП і D-димеру в гострому періоді, бМВТ і DL_{CCQ} в постгострому періоді) мали доволі широку варіативність (табл. 1).

Індивідуальний аналіз показав, що у гострий період

мінімальний рівень SpO₂ становив ≥ 95 % у 7 (17,9 %) хворих, 90–94 % — у 6 (15,4 %), 75–89 % — у 11 (28,2 %), < 75 % — у 15 (38,5 %); рівень СРП був вищим за референтні значення у 36 (92,3 %) хворих (мінімальний рівень показника становив 3 мг/мл, максимальний — 384 мг/мл); рівень D-димеру був вищим за референтні значення у 19 (48,7 %) хворих (мінімальний рівень показника становив 188 мг/мл, максимальний — 12000 мг/мл).

У постгострому періоді результати тесту з бМВТ перевищували 550 м у 6 (15,4 %) осіб, знаходилися в межах 420–550 м — у 21 (53,8 %), в межах 340–419 м — у 9 (23,1 %), в межах 260–339 м — у 2 (5,1 %), 259 м або менше — у 1 (2,6 %) (градацію вказано відповідно до функціональної класифікації NYHA (від англ. New York Heart Association)) [18]. Рівень DL_{CCQ} був нормальним (понад 80 %) у 6 (15,4 %) пацієнтів, порушення легкого ступеня (60–79 %) спостерігалися у 13 (33,3 %) осіб, помірного ступеня (40–59 %) — у 12 (30,8 %) осіб, тяжкого (21–39 %) — у 8 (20,5 %) осіб.

Рівень ендотеліну-1 у постгострому періоді коливався від 2,2 до 37,7 нг/мл. Достовірно значущої різниці між рівнями ендотеліну-1 залежно від тяжкості перебігу гострого періоду COVID-19, умов лікування хворих у гострому періоді COVID-19 (амбулаторно чи стаціонарно), виразністю задишки у постгострому періоді за шкалою mMRC чи рівнем дифузійної здатності легень виявлено не було.

Зважаючи на те, що обстежені хворі, з одного боку, мали різний ступінь дихальної недостатності, різні лабораторні показники в гострому періоді COVID-19 та різну виразність задишки у постгострому періоді хвороби, а з іншого — широкі коливання рівнів ендотеліну-1, доцільним було проведення кластерного аналізу з метою визначення категорії осіб з найбільш високим рівнем ендотеліну-1. Кластерний аналіз дав змогу оцінити взаємозв'язок між рівнем ендотеліну-1 та різними клінічними, лабораторними й функціональними показниками хворих більш комплексно.

Стійке достовірне кластерне рішення було знайдено при включенні до аналізу рівнів ендотеліну-1, ІМТ, показників SpO₂ на момент огляду, результатів бМВТ та DL_{CCQ}. Оскільки включені до аналізу параметри мали різні одиниці виміру, перед проведенням подальших розрахунків дані були стандартизовані методом Z-стандартизації.

При проведенні ієрархічного кластерного аналізу як міра подібності був використаний метод Евклідової відстані, як правило об'єднання — метод Варда. Ієрархічний кластерний аналіз продемонстрував послідовне об'єднання хворих двох класів у один наступний із зазначенням відстаней між ними. Був побудований графік схеми об'єднання, згідно з яким точка заломлення припала на 37-й крок кластеризації, а відстань об'єднання становила 9,5 (рис. 1). Таким чином, основна група була поділена на два кластери (39 – 37 = 2).

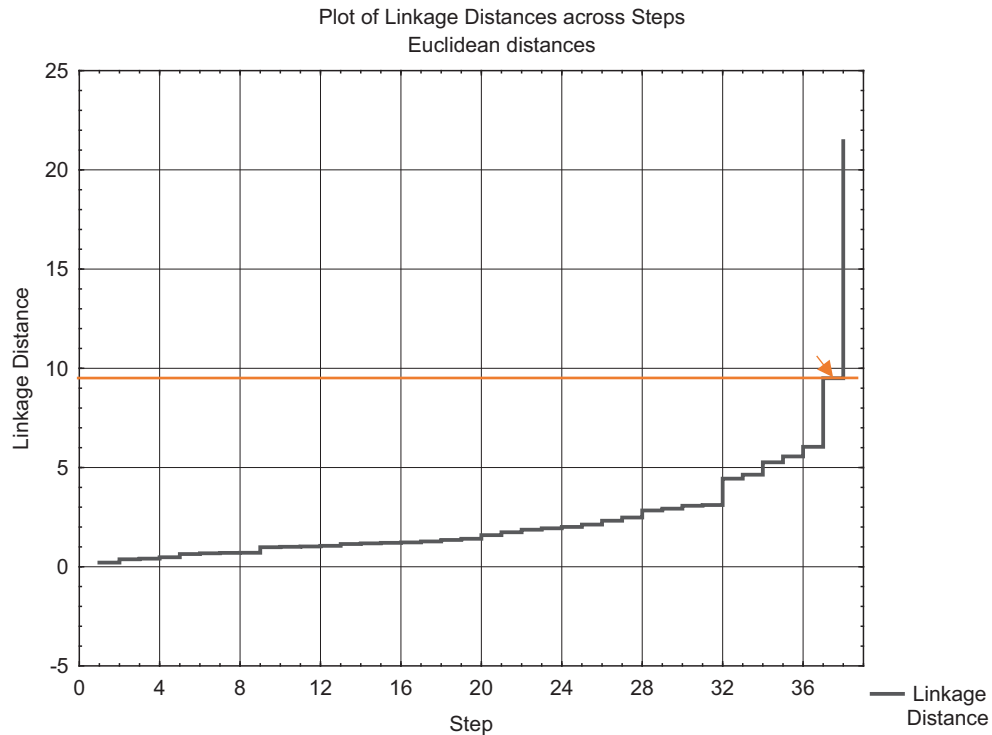


Рис. 1. Графік процесу об'єднання хворих.

Для підтвердження правильності кількості обраних кластерів була побудована вертикальна дендрограма (рис. 2). На рівні відстані об'єднання (яка становить 9,5) було відмічено два перетини перпендикуляра з «гілками» дендрограми. Отже, кількість перетинів відповідала кількості кластерів, а об'єкти, що на дендрограмі знаходилися нижче відсіченої гілки, характеризували склад кластерів.

Після визначення кількості кластерів був застосований метод *k*-середнього. Алгоритм кластеризації дав змогу знайти два визначені кластери з максимальною різницею між такими показниками, як рівень ендотелі-

ну-1 на момент огляду, ІМТ, рівень SpO_2 на момент огляду, результат 6MWT та рівень $Dlco$ (рис. 3). Відмінність була достовірною ($p < 0,05$) для всіх показників. Результати ієрархічного кластерного аналізу були підтвержені методом *k*-середнього, що свідчило про стійкість знайденого кластерного рішення.

З метою більш глибокого розуміння відмінностей між кластерами 1 і 2 за клініко-анамнестичними, демографічними, лабораторними та функціональними показниками був проведений порівняльний аналіз усіх отриманих нами даних по кожному кластеру окремо (табл. 2).

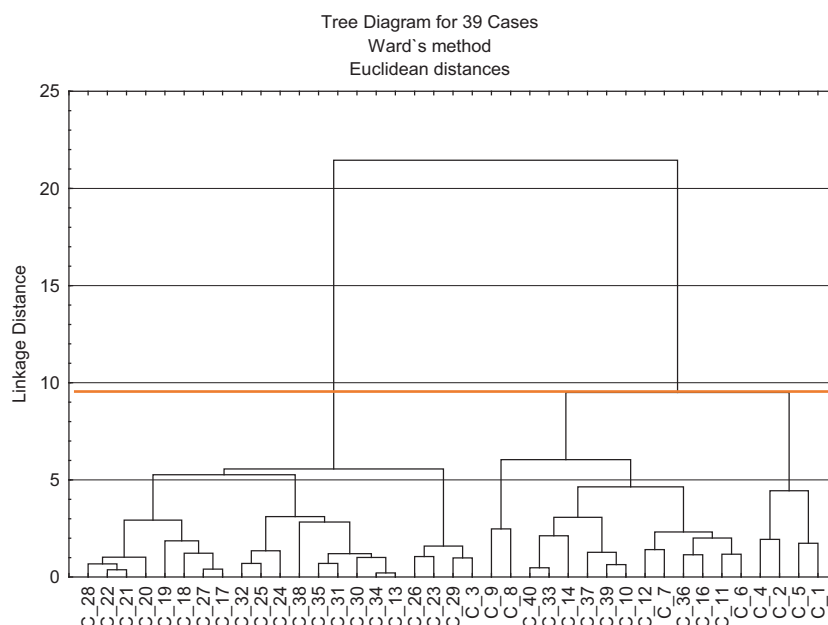


Рис. 2. Вертикальна дендрограма.

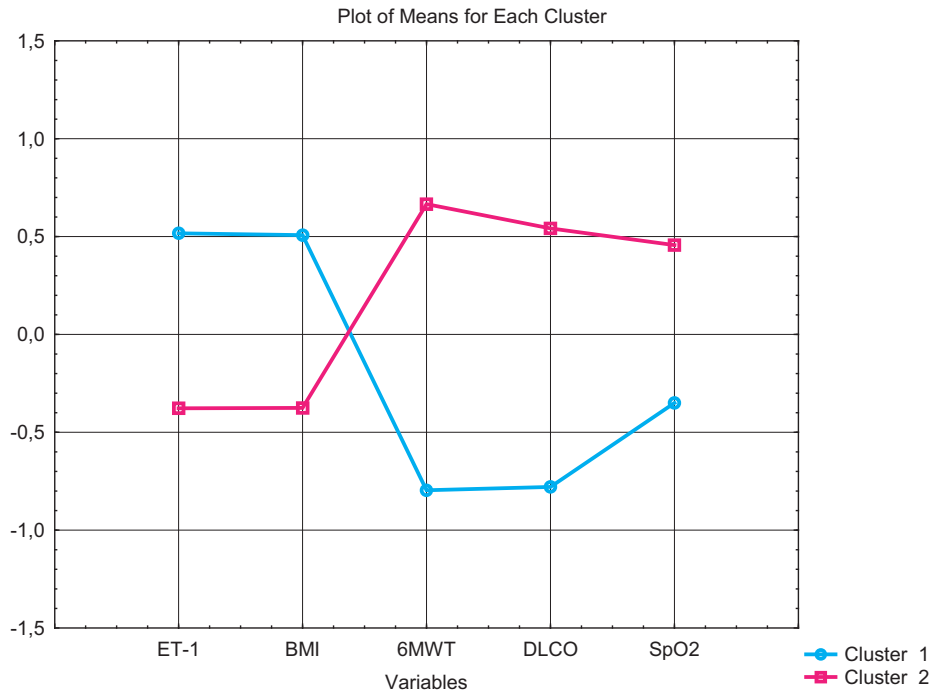


Рис. 3. Графік середніх значень клінічних, лабораторних та функціональних показників кластерів 1 і 2.

Таблиця 2. Клініко-анамнестичні, демографічні, лабораторні та функціональні показники у хворих кластерів 1 і 2

Показники	Кластери		Статистична значущість p
	1 (n = 15)	2 (n = 24)	
Демографічні та анамнестичні показники обстежених хворих			
Стать, кількість хворих — абс. (%):			
чоловіча	9 (60,0)	9 (37,5)	>0,10
жіноча	6 (40,0)	15 (62,5)	
Вік, роки	53,0 (43,0; 61,5)	59,5 (51,5; 65,0)	=0,06
Тяжкість перебігу гострого періоду COVID-19, кількість хворих — абс. (%):			
середньо-тяжкий	0 (0,0)	9 (37,5)	<0,05
тяжкий	6 (40,0)	13 (54,2)	<0,01
критичний	9 (60,0)	2 (8,3)	<0,01
Кількість госпіталізованих осіб, абс. (%)	15 (100,0)	10,0 (41,7)	<0,01
Тривалість госпіталізації у стаціонарних хворих, дні	29,0 (22,0; 34,0)	20,0 (18,0; 21,0)	<0,05
Функціональні й лабораторні показники у гострому періоді хвороби			
Мінімальний рівень SpO ₂ , %	65,5 (47,5; 70,0)	90,0 (80,0; 95,0)	<0,01
Рівень СРП, мг/мл	96,0 (51,5; 129,5)	26,0 (8,5; 57,5)	<0,01
Рівень D-димеру, мкг/мл	1174,0 (616,0; 2761,5)	400,0 (232,0; 570,0)	<0,01
Кількість тромбоцитів у периферичній крові, 10 ⁹ /л	175,0 (153,0; 301,0)	259,0 (203,0; 335,8)	=0,09
Клініко-функціональні й лабораторні показники на момент обстеження в постгострому періоді			
Бальна оцінка задишки за шкалою mMRC, кількість хворих — абс. (%):			
1 бал	0 (0,0)	7 (29,2)	=0,06
2 бали	4 (26,7)	16 (66,7)	<0,05
3 бали	10 (66,7)	1 (4,1)	<0,05
4 бали	1 (6,6)	0 (0,0)	>0,10
ІМТ (кг/м ²)	29,3 (26,5; 32,6)	25,1 (23,2; 27,1)	<0,01
ЧСС (за 1 хвилину)	88,0 (84,0; 89,0)	78,0 (72,0; 84,0)	<0,05
ЧДР (за 1 хвилину)	18,0 (18,0; 20,0)	16,0 (16,0; 16,0)	<0,01
САТ, мм рт. ст.	130,0 (120,0; 131,5)	130,0 (130,0; 132,5)	>0,10
ДАТ, мм рт. ст.	80,0 (75,0; 80,0)	80,0 (80,0; 85,0)	>0,10
Рівень SpO ₂ , %	94,0 (93,0; 94,5)	95,0 (95,0; 97,0)	<0,01
6MWT, м	375,0 (350,0; 425,0)	500,0 (475,0; 531,3)	<0,01
Рівень ендотеліну-1, нг/мл	15,9 (10,5; 27,5)	11,3 (8,0; 15,7)	<0,05
Рівень СРП, мг/мл	4,0 (3,0; 6,4)	3,0 (3,0; 5,5)	>0,10
Рівень D-димеру, мкг/мл	409,0 (281,5; 636,5)	300,0 (151,5; 462,5)	>0,10
Кількість тромбоцитів у периферійній крові, 10 ⁹ /л	261,0 (212,0; 297,0)	241,0 (201,0; 286,0)	>0,10
Рівень DL _{CO} , % належної величини	49,0 (31,5; 55,5)	65,5 (56,5; 79,0)	<0,01

Як видно з таблиці, обидва кластери були співставними за віком і статтю пацієнтів, що до них увійшли, але відрізнялися за тяжкістю перебігу гострого періоду хвороби, а відтак — і за умовами лікування (амбулаторно чи стаціонарно) та тривалістю госпіталізації тих, що лікувалися стаціонарно. Усі хворі, що увійшли до кластера 1, мали зайву вагу або ожиріння (9 (60,0 %) осіб та 6 (40,0 %) осіб відповідно), тоді як у кластері 2 10 (41,7 %) осіб мали нормальну вагу, 9 (37,5 %) осіб — надлишкову і лише 2 (8,3 %) особи страждали на ожиріння. Привернуло увагу й те, що до кластера 1 не увійшов жоден пацієнт із середньо-тяжким перебігом COVID-19, тоді як кластера до 2 увійшло лише двоє пацієнтів з критичним перебігом гострого періоду COVID-19 (вони були єдиними пацієнтами з нормальним ІМТ).

Ретроспективна оцінка даних показала, що в гострому періоді COVID-19 рівень гіпоксії (за мінімальним рівнем SpO_2), прояви запалення (за рівнем СРП) та фібринолізу (за рівнем D-димеру) були значно більш виразними у хворих, що увійшли до кластера 1, ніж у хворих, що увійшли до кластера 2.

Перебіг постгострого періоду COVID-19 у осіб, що увійшли до кластера 1 з більш високим рівнем ендотеліну-1, був суттєво менш благополучним, про що свідчили і виразність задишки за шкалою mMRC, і рівні ЧСС та ЧДР, і ступінь фізичної активності (за 6MWT), і дані пульсоксиметрії та дифузійної здатності легень. Саме ці хворі становили категорію осіб з найвищим ризиком розвитку несприятливих подій у постгострому періоді COVID-19.

Висновок

Високий рівень ендотеліну-1 в крові хворих, які перенесли тяжкий або критичний перебіг COVID-19 з високими рівнями СРП і D-димеру, мають зайву вагу чи ожиріння та виражену задишку, низьку толерантність до фізичного навантаження і погану дифузійну здатність легень у постгострому періоді, зумовлює необхідність більш уважного спостереження за ними у постгострому періоді COVID-19, причому незалежно від віку й статі пацієнтів, оскільки саме ці хворі становлять категорію осіб з найвищим ризиком розвитку несприятливих подій у постгострому періоді COVID-19.

DEPENDENCE OF ENDOTHELIN-1 LEVEL IN PATIENTS SURVIVED COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA ASSOCIATED WITH COVID-19 ON THE FEATURES OF ACUTE AND POST-ACUTE PERIODS

T. O. Pertseva, N. O. Habshydzhe

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Abstract. The impairment of endothelial function is one of the mechanisms contributing to the increased risk of cardiovascular and cerebrovascular events in patients who have experienced community-acquired pneumonia associated with COVID-19.

The aim of the study was to establish the connection between the level of endothelin-1 in peripheral blood of individuals who have experienced community-acquired pneumonia associated with COVID-19, with clinical-anamnestic, demographic, laboratory, and functional indicators in both the acute and post-acute periods.

Materials and methods. 39 patients (age — 57.0 (48.5; 64.0) years, male — 18 (46.2 %), female — 21 (53.8 %)) survived COVID-19-associated community-acquired pneumonia were investigated. They were investigated on the 45.0 (40.0; 60.0) day from the onset of COVID-19 and had the dyspnea at the moment of the investigation. The examination included analyzing complaints, medical history and documentation, physical examination, pulse oximetry (SpO_2), a 6-minute walk test (6MWT), measurement of lung diffusion capacity (DLco), laboratory methods (C-reactive protein (CRP), D-dimer, platelet count, endothelin-1 measurements).

Results. Since it was found that patients, on one hand, had varying degrees of respiratory failure, different laboratory parameters during the acute period of COVID-19, and varying severity of dyspnea in the post-acute period of the disease, and on the other hand, exhibited wide fluctuations in endothelin-1 levels, a cluster analysis was conducted. Two clusters of patients were identified. Cluster 1 comprised 15 individuals with higher body mass index, lower SpO_2 levels at the time of examination, and poorer results in the 6MWT and DLco compared to Cluster 2, which included 24 individuals. The level of endothelin-1 in Cluster 1 was significantly higher than that in Cluster 2. Clusters 1 and 2 were comparable in terms of age and gender but differed in terms of treatment conditions (outpatient or inpatient), duration of hospitalization, minimum SpO_2 levels, CRP, and D-dimer levels in the acute period, and severity of the acute phase of COVID-19.

Conclusion. A high level of endothelin-1 in patients who have experienced severe or critical COVID-19, accompanied by elevated levels of CRP and D-dimer, overweight or obesity, significant dyspnea, low tolerance to physical exertion, and poor DLco in post-acute period of COVID-19, indicates the necessity of careful monitoring of these individuals to prevent the development of adverse events in post-acute period of COVID-19.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2 infection, post-acute COVID-19, endothelial function, endothelin-1, CRP, D-dimer.

ЗАВИСИМОСТЬ УРОВНЯ ЭНДОТЕЛИНА-1 У ЛИЦ, КОТОРЫЕ ПЕРЕНЕСЛИ НЕГОСПИТАЛЬНУЮ ПНЕВМОНИЮ НА ФОНЕ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ (COVID-19), ОТ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО И ПОСТ-ОСТРОГО ПЕРИОДОВ

Т. А. Перцева, Н. А. Габшидзе

Днепропетровский государственный медицинский университет, Днепр, Украина

Резюме. Нарушение эндотелиальной функции является одним из механизмов повышенного риска развития сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии у больных, перенесших негоспитальную пневмонию на фоне коронавирусной болезни (COVID-19).

Цель исследования — установить связь между уровнем эндотелина-1 в периферической крови лиц, перенесших негоспитальную пневмонию на фоне COVID-19, с клинико-anamnestическими, демографическими, лабораторными и функциональными показателями в остром и пост-остром периодах.

Материалы и методы. Было обследовано 39 человек (возраст — 57,0 (48,5; 64,0) лет, мужчин — 18 (46,2 %), женщин — 21 (53,8 %), которые перенесли негоспитальную пневмонию на фоне COVID-19. Они были обследованы на 45,0 (40,0; 65,0) день после развития первых симптомов COVID-19 и на момент обследования имели жалобы на одышку. Обследование включало сбор жалоб и анамнеза, анализ медицинской документации, физикальное обследование, пульсоксиметрию (SpO_2), тест с 6-минутной ходьбой (6MWT), измерение диффузионной способности легких (DLco), лабораторные методы (С-реактивный протеин (СРП), D-димер, количество тромбоцитов, эндотелин-1).

Результаты. Поскольку было установлено, что больные, с одной стороны, имели разную степень дыхательной недостаточности, разные лабораторные показатели в остром периоде COVID-19 и разную выраженность одышки в пост-остром периоде болезни, а, с другой стороны, широкие колебания уровней эндотелина-1, был проведен кластерный анализ. Выделено 2 кластера больных. В кластер 1 вошли 15 человек, у которых уровень эндотелина-1 был значительно выше, чем в кластере 2, в который вошли 24 человека. Также в кластере 2 был выше индекс массы тела, SpO_2 на момент обследования — ниже, а результаты 6MWT и DLco — хуже. Кластеры 1 и 2 были сопоставимы по возрасту и полу, однако отличались по условиям лечения (амбулаторно или стационарно), продолжительности госпитализации, минимальному уровню SpO_2 и показателям СРП и D-димера в остром периоде, тяжести течения острого периода COVID-19.

Вывод. Высокий уровень эндотелина-1 у больных, которые перенесли тяжелое или критическое течение COVID-19, имели высокие уровни СРП и D-димера, лишний вес или ожирение, а также выраженную одышку, низкую толерантность к физической нагрузке и плохую диффузионную способность легких в пост-остром периоде COVID-19, свидетельствует о необходимости тщательного наблюдения за этими людьми с целью профилактики развития неблагоприятных событий в пост-остром периоде COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная болезнь, COVID-19, пост-острый период, эндотелин-1, эндотелиальная функция, С-реактивный протеин (СРП), D-димер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Курята ОВ, Гречаник ММ. Динаміка показників ліпідного спектра, функції ендотелію та інсулінорезистентність у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з неалкогольним стеатозом. Запорозький медичний журнал. 2019;3:314-320. doi:10.14739/2310-1210. 2019.3.169011.
2. Макієнко НВ, Мінухін ВВ, Коляда ТІ, Торяник ІІ, Скіляр АІ. Основні клініко-імунологічні аспекти постковідного синдрому. Annals of Mechnikov's Institute. 2022;(3):21-27. doi:10.5281/zenodo.7070908.
3. Могильник АІ, Шумейко ОГ. Сучасні уявлення про ендотеліальну дисфункцію. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2013;13(2):268-272.
4. Перцева НО. Вплив тривалої антигіпертензивної терапії на структуру зв'язків між показниками ендотеліальної дисфункції і тромбозитарного гемостазу у хворих із компенсованим цукровим діабетом 2 типу. Ендокринологія. 2015;20(1):414-419.
5. Перцева ТО, Саніна НА. Роль системних запальних процесів у патогенезі хронічно-обструктивного захворювання легень. Укр пульмонологія. 2012;4:48-50.
6. Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». Наказ МОЗ України № 762 від 02.04.2020. Київ. 2020. 63 с.
7. Фетісов ВС. Пакет статистичного аналізу даних Statistica: навчальний посібник. Ніжин: НДУ ім. М. Гоголя. 2018. 114 с.
8. Bieloslutseva K, Krykhitna M, Konopkina L, Pertseva T. The role of thrombotic risk scales like progression predictors of COVID-19-associated pneumonia. Wiad Lek. 2023;76(7):1536-1542. doi:10.36740/WLek202307104.
9. Cenko E, Badimon L, Bugiardini R, et al. Cardiovascular disease and COVID-19: a consensus paper from the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC Working Group on Thrombosis and the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). Cardiovasc Res. 2021;117(14):2705-2729. doi:10.1093/cvr/cvab298.
10. Chen Y, Zhao X, Liang L, et al. sST2 and Big ET-1 as Alternatives of Multi-Biomarkers Strategies for Prognosis Evaluation in Patients Hospitalized with Heart Failure. Int J Gen Med. 2023;16:5003-5016. doi:10.2147/IJGM.S435552.
11. Li XY, Zhao S, Fan XH, et al. Plasma big endothelin-1 is an effective predictor for ventricular arrhythmias and end-stage events in primary prevention implantable cardioverter- defibrillator indication patients. J Geriatr Cardiol. 2020;17(7):427-433. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2020.07.003.

REFERENCES

1. Kuriata OV, Hrechanyk MM. Dynamics of the lipid profile indicators, endothelial function and insulin resistance in patients with coronary heart disease in combination with non-alcoholic steatosis. Zaporozhye medical journal. 2019;3:314-320. doi:10.14739/2310-1210. 2019.3.169011.
2. Makienco NV, Minukhin VV, Kolyada TI, Toryanyk II, Sklyar AI. The main clinical and immunological aspects of post-COVID syndrome. Annals of Mechnikov's Institute. 2022;(3):21-27. doi:10.5281/zenodo.7070908.
3. Mogylynyk AI, Shumeyko OG. Modern conceptions of endothelial dysfunction. Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy. 2013;13(2):268-272.
4. Pertseva NO. Effect of prolonged antihypertensive treatment on the structure of relationships between indicators of endothelial dysfunction and platelet hemostasis in patients with compensated type 2 diabetes mellitus. Endokrynologia. 2015;20(1):414-419.
5. Pertseva TO, Sanina NA. The role of systemic inflammatory process in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Ukr Pulmonol J. 2012;4:48-50.
6. Pro zatverdzhennya protokolu «Nadannya medychnoyi dopomohy dlya likuvannya koronavirusnoyi khvoroby (COVID-19)» (On the approval of the protocol "Provision of medical assistance for the treatment of the coronavirus disease (COVID-19)"). Nakaz MOZ Ukrainy № 762 vid 02.04.2020. Kyiv. 2020. 63 s.
7. Fetisov VS. Statistica data analysis package: a tutorial. Nizhyn: NDU im. M. Hoholia. 2018. 114 s.
8. Bieloslutseva K, Krykhitna M, Konopkina L, Pertseva T. The role of thrombotic risk scales like progression predictors of COVID-19-associated pneumonia. Wiad Lek. 2023;76(7):1536-1542. doi:10.36740/WLek202307104.
9. Cenko E, Badimon L, Bugiardini R, et al. Cardiovascular disease and COVID-19: a consensus paper from the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC Working Group on Thrombosis and the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). Cardiovasc Res. 2021;117(14):2705-2729. doi:10.1093/cvr/cvab298.
10. Chen Y, Zhao X, Liang L, et al. sST2 and Big ET-1 as Alternatives of Multi-Biomarkers Strategies for Prognosis Evaluation in Patients Hospitalized with Heart Failure. Int J Gen Med. 2023;16:5003-5016. doi:10.2147/IJGM.S435552.

12. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3038-3044. doi:10.1093/eurheartj/ehaa623.
13. Mohamed MO, Banerjee A. Long COVID and cardiovascular disease: a learning health system approach. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(5):287-288. doi:10.1038/s41569-022-00697-7.
14. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med.* 2021;9(2):129. doi:10.1016/S2213-2600(21)00031-X.
15. Vosko I, Zirlik A, Bugger H. Impact of COVID-19 on Cardiovascular Disease. *Viruses.* 2023;15(2):508. doi:10.3390/v15020508.
16. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(3):583-590. doi:10.1038/s41591-022-01689-3.
17. Xu L, Fang Y, Yang J, et al. Characterization of inflammatory profiles and endothelial dysfunction in diabetic limb arterial occlusion. *Gen Physiol Biophys.* 2022;41(4):357-364. doi:10.4149/gpb_2022019.
18. Yap J, Lim FY, Gao F, Teo LL, Lam CS, Yeo KK. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review. *Clin Cardiol.* 2015;38(10):621-628. doi:10.1002/clc.22468.
11. Li XY, Zhao S, Fan XH, et al. Plasma big endothelin-1 is an effective predictor for ventricular arrhythmias and end-stage events in primary prevention implantable cardioverter- defibrillator indication patients. *J Geriatr Cardiol.* 2020;17(7):427-433. doi:10.11909/j.jissn.1671-5411.2020.07.003.
12. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3038-3044. doi:10.1093/eurheartj/ehaa623.
13. Mohamed MO, Banerjee A. Long COVID and cardiovascular disease: a learning health system approach. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(5):287-288. doi:10.1038/s41569-022-00697-7.
14. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med.* 2021;9(2):129. doi:10.1016/S2213-2600(21)00031-X.
15. Vosko I, Zirlik A, Bugger H. Impact of COVID-19 on Cardiovascular Disease. *Viruses.* 2023;15(2):508. doi:10.3390/v15020508.
16. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(3):583-590. doi:10.1038/s41591-022-01689-3.
17. Xu L, Fang Y, Yang J, et al. Characterization of inflammatory profiles and endothelial dysfunction in diabetic limb arterial occlusion. *Gen Physiol Biophys.* 2022;41(4):357-364. doi:10.4149/gpb_2022019.
18. Yap J, Lim FY, Gao F, Teo LL, Lam CS, Yeo KK. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review. *Clin Cardiol.* 2015;38(10):621-628. doi:10.1002/clc.22468.

Цитування: Перцева ТО, Габшидзе НО. Залежність рівня ендотеліну-1 у осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19), від особливостей перебігу гострого й постгострого періодів. Астма та алергія. 2023;4:5–12. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-4-5-12.

Cited: Pertseva TO, Habshydzhe NO. Dependence of endothelin-1 level in patients survived community-acquired pneumonia associated with COVID-19 on the features of acute and post-acute periods. *Asthma and allergy (Ukraine).* 2023;4:5–12. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-4-5-12. Ukrainian.

Відомості про авторів

Т. О. Перцева

академік Національної академії медичних наук України, професор, ректор Дніпровського державного медичного університету,
д. мед. н.,
В. Вернадського, 9, 49440, м. Дніпро, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3473-2288>

Н. О. Габшидзе*

Аспірант кафедри внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету,
В. Вернадського, 9, 49440, м. Дніпро, Україна
E-mail: nata.syromiatnikova@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-9119-8786>

Information about authors

T. O. Pertseva

Academician of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Professor, Rector of Dnipro State Medical University,
MD,
9 V. Vernadsky str., 49044, Dnipro, Ukraine

N. O. Habshydzhe

PhD Student of Department of Internal Medicine 1, Dnipro State Medical University
9 V. Vernadsky str., 49044, Dnipro, Ukraine

Надійшла до редакції / Received: 20.11.2023 р.

Прийнято до друку / Accepted: 29.11.2023 р.