

РІВЕНЬ ЛЕЙКОТРИЄНУ В4 У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ У ПОЄДНАННІ З КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ

Склярова О.Є. <https://orcid.org/0000-0003-3667-6304>

Покровська Н.К. <https://orcid.org/0000-0002-7835-5878>

Грушка О.І.

Скляров Є.Я. <https://orcid.org/0000-0001-9037-0969>

Львівський національний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

gradst_pokrovska_nataliia@meduniv.lviv.ua

Актуальність. Групами ризику для коронавірусної хвороби (COVID-19) є пацієнти з коморбідною патологією, зокрема, з артеріальною гіпертензією (АГ), ішемічною хворобою серця, цукровим діабетом II типу та цереброваскулярними ураженнями. Серед патогенетичних механізмів пошкодження ендотелію судин розглядають прямий вплив вірусу SARS-COV-2 на ці клітини, а також вплив прозапальних цитокінів, які призводять до виникнення «цитокінового шторму» з непередбачуваними наслідками для організму хворого. В цьому аспекті недостатньо висвітлена роль лейкотрієна В4 (LTB4) – одного з перших кандидатів, що провокує гіперімунну запальну відповідь при прогресуванні COVID-19.

Ціль: дослідити рівень LTB4 у пацієнтів з АГ на тлі коронавірусної хвороби та без неї.

Матеріали та методи. Обстежено 78 осіб з АГ і надмірною масою тіла та ожирінням. Усіх хворих було поділено на 2 групи: група 1 – 37 осіб з АГ (стадія I-III, ступінь 1-3); група 2 – 41 пацієнт з АГ (стадія I-III, ступінь 1-3), COVID-19 та інтерстиційним ураженням легень.

Проводили антропометричне вимірювання із визначенням індексу маси тіла (ІМТ), ехокардіографію (ЕхоКГ), гемограму, біохімічний аналіз крові, який включав дослідження рівня глюкози, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), креатиніну та сечовини. Шляхом імуноферментного аналізу визначали LTB4 (Elabscience Elisa Kit) у сироватці крові.

Результати. Сатурація була достовірно нижчою у 2-й групі пацієнтів, в той час як частота серцевих скорочень та температура тіла були вищими при порівнянні із особами 1-ї групи ($p < 0,01$). Знайдено достовірне зниження гемоглобіну, підвищення ШОЕ, рівня глюкози та LTB4 у осіб з АГ та COVID-19, що ймовірно зумовлено наявністю запалення в легеневій тканині при коронавірусній інфекції. Концентрація LTB4 коливалася у осіб 2-ї групи в межах від 370 до 3600 пг/л. У 19 (46,3 %) пацієнтів 2-ї групи концентрація LTB4 перевищувала медіанне значення, що свідчить про більш тяжкий перебіг коронавірусної інфекції. Знайдено пряму кореляцію між LTB4 та ІМТ ($r_s = 0,369$; $p < 0,05$) у осіб з АГ.

Висновки. Рівень LTB4 у осіб з коморбідним перебігом АГ та COVID-19 є вищим у порівнянні з пацієнтами, що страждають на АГ, що зумовлено вираженістю запального процесу при даній поєднаній патології.

Ключові слова: лейкотрієн В4, LTB4, коронавірусна хвороба, артеріальна гіпертензія, ожиріння.

Актуальність. Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19), перший спалах якої був зареєстрований в 2019 році в м. Ухань (Китай), призвела до різкого зростання коморбідної патології. За результатами мета-аналізів, найбільш частим супутнім захворюванням була артеріальна гіпертензія (АГ) – від 30 до 40,8 % випадків у великих вибірках хворих, причому при врахуванні середнього віку у більш старших вікових групах цей показник доходив до 100 %. На другій та третій позиції у пацієнтів із COVID-19 виявляли цукровий діабет (ЦД) II типу та ішемічну хворобу серця (ІХС) [1; 2; 3].

На загальнопопуляційному рівні доведено, що групами ризику для COVID-19 є пацієнти з коморбідною патологією, зокрема, з АГ, ІХС, ЦД II типу та цереброваскулярними ураженнями. При використанні багатофакторного аналізу було знайдено, що чоловіча стать, вік старше 50 років та наяв-

ність АГ були незалежними чинниками тяжкого перебігу COVID-19 [2; 4].

Слід зазначити, що наявність поєднаної патології асоціюється з ризиком ускладненого перебігу COVID-19 із розвитком респіраторного дистрес-синдрому. Це обумовлено гіперпродукцією прозапальних цитокінів, що призводять до формування системного запального процесу та поліорганної дисфункції, що сприяє ураженню серцево-судинної системи [4].

Встановлено, що проникнення SARS-COV-2 в клітини людини опосередковується через ангіотензин-перетворюючий фермент-2 (АПФ-2), який приймає участь в регуляції артеріального тиску (АТ). Проникнення вірусу SARS-COV-2 в клітини через рецептори АПФ-2 призводить до дисбалансу в роботі ренін-ангіотензин-альдостеронової системи з перевантаженням вазоконстрикторних ефектів, що обумовлює зростання АТ [3; 4].

На даний час серед патогенетичних механізмів пошкодження ендотелію судин розглядають прямий вплив вірусу SARS-COV-2, а також про-запальних цитокінів, зокрема, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, колонієстимулюючого фактора гранулоцитів та інших, які призводять до виникнення «цитокінового шторму» з непередбачуваними наслідками для організму хворого [4; 5].

І в цьому аспекті недостатньо висвітлена роль лейкотрієна B4 (LTB4) – одного з перших факторів, що провокує гіперімунну запальну відповідь при прогресуванні COVID-19.

LTB4 відомий як хемоатрактант для нейтрофілів, що утворюється з арахідонової кислоти, та ключовий медіатор запальних процесів, а саме інфекційних хвороб, алергічних реакцій, аутоімунних захворювань та метаболічних порушень. LTB4 ймовірно є одним з ключових медіаторів, що здійснює перенесення нейтрофілів в дихальні шляхи з наступним виникненням запалення у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 [6].

Ціль: дослідити рівень LTB4 у пацієнтів з АГ на тлі коронавірусної хвороби та без неї.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 78 осіб з АГ і надмірною масою тіла та ожирінням віком $50,4 \pm 11,9$ років, що знаходились на лікуванні в КНП ЛОР «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги». Усіх хворих було поділено на 2 групи: група 1 – 37 осіб з АГ (стадія I-III, ступінь 1-3); група 2 – 41 пацієнт з АГ (стадія I-III, ступінь 1-3), COVID-19 та інтерстиційним ураженням легень.

Усі пацієнти, які включені у дослідження, підписували добровільну згоду на участь у дослідженні, що відповідало встановленим стандартам Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження».

Критерії включення: вік пацієнтів 30-70 років, наявність АГ, відсутність супутніх патологій у фазі декомпенсації.

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 антропометричне вимірювання із визначенням індексу маси тіла (ІМТ), ехокардіографію (ЕхоКГ), гемограму, біохімічний аналіз крові, який включав дослідження рівня глюкози, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартата-

мінотрансферази (АСТ), креатиніну (з вирахуванням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою 2021 CKD-EPI Creatinine) та сечовини. Шляхом імуноферментного аналізу визначали LTB4 (Elabscience Elisa Kit) у сироватці крові.

ІМТ вираховували за формулою: маса тіла (кг) / зріст (m^2).

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 встановлювали особам із АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст., а також пацієнтам з раніше встановленим діагнозом, що перебували на гіпотензивній терапії (2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension). COVID-19 підтверджували шляхом отримання позитивних результатів полімеразної ланцюгової реакції змивів з носово- та ротоглотки.

Статистична обробка результатів була проведена 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 процентилей – для неправильного розподілу. Використовували Т-критерій Стьюдента та критерій Манна-Уїтні-Вілкоксона для проведення порівняльного міжгрупового аналізу, а також визначали коефіцієнт кореляції Пірсона. Рівень достовірності приймали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До складу групи 1 увійшло 37 пацієнтів з АГ I-III стадії, 1-3 ступеню з надмірною масою тіла та ожирінням віком $40,4 \pm 5,5$ років. Друга група включила 41 пацієнта віком $59,0 \pm 8,8$ років з АГ I-III стадії, 1-3 ступеню, надмірною масою тіла та ожирінням, а також COVID-19.

Вік пацієнтів з коморбідною патологією, а саме АГ та COVID-19, був більшим ($p < 0,01$); у цих пацієнтів виявлена тенденція до розвитку більш тяжких форм коронавірусної хвороби та зростання потреби у госпіталізації (табл. 1) [2; 3; 4]. Сатурація була достовірно нижчою у 2-й групі пацієнтів ($p < 0,01$), в той час як частота серцевих скорочень (ЧСС) та температура тіла були вищими ($p < 0,01$), при порівнянні із особами 1-ї групи. Показники АТ не мали статистично значимої різниці, оскільки особи знаходились на гіпотензивній терапії та був проведений якісний підбір пацієнтів. Проте, в 2-й групі спостерігали

неконтрольовані коливання АТ, що може бути пов'язане з більшим ризиком серцево-судинних ускладнень. Знайдено пряму кореляцію між систолічним АТ та віком ($r_s = 0,338$; $p < 0,05$) і ІМТ ($r_s = 0,375$; $p < 0,05$) у осіб з АГ та COVID-19.

За результатами лабораторного, обстеження знайдено достовірне зниження гемоглобіну, підвищення ШОЕ, рівня глюкози та LTB4 у осіб з АГ та COVID-19, що ймовірно зумовлено наявністю запалення, що супроводжується виділенням великої кількості прозапальних медіаторів та мульти-органним ураженням при коронавірусній інфекції (табл. 2). Концентрація глюкози в крові була вищою у пацієнтів 2-ї групи ($p < 0,05$), що мож-

ливо обумовлено особливостями лікування інфекційної патології.

Рівень LTB4 достовірно збільшувався при наявності коронавірусної інфекції, що опосередковано свідчило про вираженість запального процесу в легеневій тканині. Концентрація LTB4 колилася у осіб 2-ї групи в межах від 370 до 3600 пг/л. У 19 (46,3%) пацієнтів 2-ї групи рівень LTB4 перевищував медіанне значення (990 пг/л), що свідчить про більш тяжкий перебіг коронавірусної інфекції. Знайдено пряму кореляцію між LTB4 та ІМТ ($r_s = 0,369$; $p < 0,05$) у осіб з АГ.

Результати проведеної ЕхоКГ вказують на відсутність достовірної різниці показників

Таблиця 1

Результати клінічного обстеження пацієнтів досліджуваних груп

Показники	Група 1 АГ (стадія I-III, ступінь 1-3) n = 37	Група 2 АГ (стадія I-III, ступінь 1-3) та COVID-19 n = 41	p-value
Вік, років	40,4 ± 5,5	59,0 ± 8,8	< 0,01
ІМТ, кг/м ²	27,4 ± 6,0	29,7 ± 7,3	> 0,05
SpO ₂ , %	97,6 ± 1,3	89,2 ± 5,1	< 0,01
Систолічний АТ, мм рт. ст.	139,3 ± 12,6	141,3 ± 25,5	> 0,05
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	90,4 ± 7,9	86,3 ± 13,9	> 0,05
ЧСС, ударів/хв	79,1 ± 7,5	89,6 ± 11,1	< 0,01
Температура тіла, °C	36,6 ± 0,1	37,9 ± 0,8	< 0,01

Таблиця 2

Дані результатів лабораторного обстеження пацієнтів двох груп

Показники	Група 1 АГ (стадія I-III, ступінь 1-3) n = 37	Група 2 АГ (стадія I-III, ступінь 1-3) та COVID-19 n = 41	p-value
Гемоглобін, г/л	152,6 ± 15,4	137,4 ± 19,3	< 0,01
ШОЕ, мм/год	5,5 (4,0; 10,0)	30 (20,5; 40)	< 0,01
Лейкоцити, × 10 ⁹ /л	6,4 (5,3; 8,4)	7,3 (5,4; 8,9)	> 0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,3; 5,8)	5,6 (4,7; 6,7)	< 0,05
АЛТ, од/л	25,9 (16,7; 40,5)	29,7 (19,3; 52,4)	> 0,05
АСТ, од/л	22,5 (20,8; 32,5)	27,1 (20,0; 40,1)	> 0,05
Креатинін, мкмоль/л	98,8 ± 14,7	98,2 ± 19,5	> 0,05
Сечовина, ммоль/л	6,4 (5,5; 8,0)	6,9 (5,4; 8,7)	> 0,05
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	79,2 ± 22,0	79,4 ± 15,2	> 0,05
LTB4, пг/л	645,0 (420,0; 855)	990 (745; 1620)	< 0,01

Таблиця 3

Результати ехокардіографічного обстеження пацієнтів обстежуваних груп

Показники	Група 1 АГ (стадія I-III, ступінь 1-3) n = 37	Група 2 АГ (стадія I-III, ступінь 1-3) та COVID-19 n = 41	p-value
Правий шлуночок, см	2,33 ± 0,27	2,43 ± 0,12	> 0,05
Ліве передсердя, см	3,73 ± 0,52	3,89 ± 0,21	> 0,05
Міжшлуночкова перегородка, см	1,19 ± 0,22	1,14 ± 0,09	> 0,05
Задня стінка ЛШ, см	1,09 ± 0,21	1,13 ± 0,08	> 0,05
Лівий шлуночок, см	4,66 ± 0,8	4,89 ± 0,29	> 0,05
Фракція викиду, %	63,35 ± 9,50	56,59 ± 5,53	< 0,01

ультразвукового обстеження у пацієнтів двох груп, за винятком фракції викиду, яка була достовірно нижчою у пацієнтів 2-ї групи з АГ та COVID-19 ($p < 0,01$), проте знаходилась у межах референтних значень (табл. 3). У пацієнтів 2-ї групи з АГ та COVID-19 знайдено негативну кореляцію між SpO_2 та розміром ЛШ ($r_s = -0,427$; $p < 0,01$).

Враховуючи клініко-лабораторні особливості поєднаної патології, виникає необхідність корекції лікування для зменшення впливу на запальний процес хемоатрактантів ліпооксигеназного циклу. Беручи до уваги, що на даний час доведеною є дія глюкокортикостероїдів (дослідження RECOVERY, University of Oxford) та ремдесивіру в лікуванні коронавірусної хвороби, а також продовжуються дослідження ефективності протівірусних засобів, виникає необхідність пошуку нових препаратів, які могли би зменшити хемоатрактантний вплив лейкотрієнів у прогресуванні даного захворювання [7]. В окремих повідомленнях було відмічено позитивну динаміку при призначенні інгібіторів протонної помпи для зменшення рівня LTB₄, крім того, отриманий позитивний ефект від призначення ребаміпіду, що, в цілому, відкриває перспективи в профілактиці та лікуванні даної коморбідної патології [8].

ВИСНОВОК

Рівень LTB₄ у осіб з коморбідним перебігом АГ та COVID-19 є вищим у порівнянні з пацієнтами, що страждають на АГ, що зумовлено вираженістю запального процесу при даній поєднаній патології.

Подяка. Надаємо подяку керівництву КНП ЛОР «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» за можливість обстеження пацієнтів з артеріальною гіпертензією та коронавірусною хворобою.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання досліджень було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *American Journal of Hypertension*. 2020; 33(5):373-374. DOI: 10.1093/AJH/HPAA057
View at:

Publisher Site: <https://academic.oup.com/ajh/article/33/5/373/5816609?login=true>

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251498/>

PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184512/>

2. Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinoski AL. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiological genomics*. 2020; 52(11):549-557. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00089.2020

View at:

Publisher Site: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physiolgenomics.00089.2020>

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32991251/>

PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7686876/>

3. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2021. 40(5):905-919 DOI: 10.1007/S10096-020-04138-6

View at:

Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-020-04138-6>

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33389262/>

PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7778857/>

4. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG de, Ferreira LVL, Junqueira de Andrade LZ, Oei SSML, Mello T de S, Muxfeldt ES. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *Journal of Human Hypertension*. 2021; 35(1):4-11. DOI: 10.1038/S41371-020-0387-4

View at:

Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41371-020-0387-4>

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32719447/>

PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7384729/>

5. Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, Kronbichler A, Shin J Il. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*. 2021; 11(1):316-329. DOI: 10.7150/THNO.49713

View at:

Publisher Site: <https://www.thno.org/v11p0316.htm>

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33391477/>

PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7681075/>

6. He R, Chen Y, Cai Q. The role of the LTB₄-BLT1 axis in health and disease. *Pharmacological research*. 2020; 158: 104857. DOI: 10.1016/J.PHRS.2020.104857

View at:

Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661820311658?via%3Dihub>

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32439596/>

7. Kaka AS, MacDonald R, Greer N, Vela K, Duan-Porter W, Obley A, Wilt TJ. Major update: Remdesivir for adults with covid-19: A living systematic review and meta-analysis for the american college of physicians practice points. *Annals of internal medicine*. 2021; 174(5):663-672. DOI: 10.7326/M20-8148

View at:

Publisher Site: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-8148>

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33560863/>

PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7901604/>

8. Mbarki M, Sklyarova H, Aksentyuchuk K, Kharchenko N, Sklyarov E. Rebamipide and Pantoprazole Combination in NSAIDs-Gastropathy Treatment. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2017; 5(2):153-157. DOI: 10.17265/2328-2150/2017.03.006

View at:

Publisher Site: <http://www.davidpublisher.com/index.php/Home/Article/index?id=30138.html>

Article history:

Received: 10.02.2022

Revision requested: 25.02.2022

Revision received: 09.03.2022

Accepted: 24.03.2022

Published: 30.03.2022

THE LEVEL OF LEUKOTRIENE B4 IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CORONAVIRUS DISEASE

Sklyarova H.E., Pokrovska N.K., Hrushka O.I., Sklyarov E. Ya.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

gradst_pokrovska_nataliia@meduniv.lviv.ua

Relevance. Patients with comorbid pathology, including arterial hypertension (AH), coronary artery disease, type 2 diabetes, and cerebrovascular disease have been shown to be at risk for coronavirus disease (COVID-19). Currently, among the pathogenetic mechanisms of vascular endothelial damage are considered direct effects of SARS-COV-2 virus, as well as proinflammatory cytokines, which lead to a «cytokine storm» with unpredictable consequences for the patient. In this aspect, the role of leukotriene B4 (LTB4) – one of the first candidates to provoke a hyperimmune inflammatory response in the progression of COVID-19 – was insufficiently elucidated.

Objective: to investigate the level of leukotriene B4 (LTB4) in patients with AH with and without coronavirus disease 2019.

Methods. 78 people with AH and overweight or obesity who were treated at the Lviv Emergency Hospital were examined. All patients were divided into 2 groups: group 1 (n=37) – persons with AH (stage I-III, grade 1-3); group 2 (n=41) – patients with AH (stage I-III, grade 1-3), COVID -19 and interstitial lung disease.

Anthropometric measurements with a determination of body mass index (BMI), echocardiography, a blood test, biochemical blood test with determination of glucose, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatinine, and urea were performed. Serum blood samples for the examination of LTB4 (Elabscience Elisa Kit) were taken and processed using ELISA method.

Results. Saturation was significantly lower in patients of group 2, while heart rate and body temperature were higher ($p < 0,01$) compared to group 1. There was a significant decrease in hemoglobin level, increase in ESR, glucose, and LTB4 in individuals with AH and COVID-19, which is probably due to the presence of inflammation in the lung tissue in coronavirus infection. The concentration of LTB4 ranged from 370 to 3600 pg/l in patients of group 2. 19 individuals (46,3%) of group 2 had a higher level of LTB4 than the median value, which is probably associated with a more severe course of coronavirus infection. A positive correlation between LTB4 and BMI ($r_s = 0,369$; $p < 0,05$) was found in individuals with AH.

Conclusions. The level of LTB4 is higher in patients with AH and COVID – 19 than in individuals with AH, due to the severity of the inflammation process in this comorbid pathology.

Keywords: leukotriene B4, LTB4, coronavirus disease, arterial hypertension, obesity.