© Мамонтова Т.В., 2021
doi:10.37321/immunology.2021.4-04
УДК 616.9-071-072

ДІАГНОСТИЧНА ТА ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ІМУНОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ ПРИ ЛЕГКОМУ ТА ТЯЖКОМУ ПЕРЕБІГУ COVID-19: МЕТА-АНАЛІЗ

МАМОНТОВА Т.В.
Полтавський державний медичний університет, м. Полтава

Коронавірусна хвороба-2019 (COVID-19), спричинена тяжким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 (SARS-CoV-2), продовжує залишатись актуальною медико-соціальною проблемою безпрецедентних масштабів для національної системи охорони здоров’я. Україна наразі проходить четверту хвилю підвищення рівня захворювання від COVID-19, що порушує актуальне питання стратифікації пацієнтів з високим ризиком ускладнень та смертності.

COVID-19 відзначається гетерогенним проявом клінічного перебігу від легкої симптоматики до розвитку важких наслідків, зокрема гострої респіраторної недостатності та летальності [1]. При тяжкому перебігу COVID-19 виявлено виражену дисрегуляцію вродженої [2] та адаптивної [3] ланки імунної відповіді зі зміненою реактивністю запальних процесів [4]. В адаптивному імунному компартменті у пацієнтів з COVID-19 відзначено зсув у бік вираженої лімфопенії [5, 6], поляризації у бік Т-клітин пам’яті [7] та функціональне виснаження лімфоцитів [8, 9], що свідчить про стимулюючий вплив SARS-CoV-2 на клітинні [10, 11] та гуморальні ланки імунної відповіді [2]. Проте, нині залишається мало вивченим рівень взаємодії між клітинними та гуморальними механізми імунітету при інфікуванні SARS-CoV-2. Тому, виявлення ранніх змін у імунологічних показниках може сприяти покращенню діагностики та ідентифікації пацієнтів з високим ризиком ускладнень та оптимізації спрямованої таргетної терапії.

Метою даного дослідження стало провести мета-аналіз імунологічних маркерів для виявлення предикторів легкого або важкого перебігу COVID-19.

Матеріали та методи дослідження

Стратегія пошуку включала аналіз електронних публікацій у PubMed, Google Scholar, medRXiV за ключовими словами «COVID-19» або «2019-nCoV» або «SARS-CoV-2», «immune markers» у період з 2019 по 2022 рр., без обмежень щодо дати чи мови. Критерії включення: 1) дослідження рандомізованого або обсерваційного типу, що мали чітко представлену інформацію про імунологічне лабораторне обстеження (мінімум 10 пацієнтів); 2) сформовані групи пацієнтів з легким та тяжким перебігом COVID-19 на основі лабораторно підтвердженого позитивного тесту на РНК Sars-CoV-2 методом РЧ-ПЛР. Редакційні статті, рецензії та клінічні випадки були виключені. Аналіз включав дані про авторів, рік публікації, країну, стать, вік та результат лабораторного тестування пацієнтів.

В мета-аналіз включено 16 публікацій про клінічне обстеження 1731 пацієнтів з COVID-19, розділених на 2 групи: перша – з легким (n=1055) та друга – з тяжким (n=679) перебігом інфікування Sars-CoV-2. Верифікацію легкого перебігу COVID-19 здійснювали за наступними критеріями: лихоманка або інші респіраторні симптоми, КТ-зображення типової вірусної пневмонії, позитивний тест РНК SARS-CoV-2 методом РЧ-ПЛР; тяжкого перебігу COVID-19 при наявності ≥1 симптомів з наступного: респіраторний дистрес, частота дихання ≥30/хв; насичення киснем крові ≤93% у стані спокою; співвідношення PaO2/FiO2 ≤300 мм рт. ст.

Статистичну обробку даних проведено програмою STATISTICA 10.0 (США) та GraphPad Prism 8 (США) методом мета-аналізу, непараметричного t-тесту Ст’юдента та критерію хі-квадрат (2) з розрахунком середнього та стандартного відхилення значень, які екстраполювали з розміру вибірки, медіани та міжквартильного діапазону (IQR). Оцінювали неоднорідність серед включених досліджень за допомогою критерію 2 і показника гетерогенності (I2), розмір ефекту або стандартизованої різниці середніх (SMD), 95% довірчий інтервал (ДІ). Різницю між показниками груп вважали вірогідною при p<0,05.

Результати та їх обговорення

Основні характеристики включених в мета-аналіз досліджень представлено в табл. 1. Географія досліджень представлена 13 публікаціями з Китаю [12-24, 26], по 1 публікації з Італії [17], Франції [25] та США [27]. У всіх дослідженнях повідомлялося про лабораторні показники, які визначено відразу при інфікуванні або відразу при госпіталізації пацієнта.

Таблиця 1

Характеристика включених в мета-аналіз досліджень

Публікація		Країна, рік публікації	Загальна вибірка	Легкий перебіг			Тяжкий перебіг		
				n	Вік, роки	Жінки, n (%)	n	Вік, рок и	Жінки, n (%)
1	Wu Y., et al. [12]	Китай, 2020	71	32	53,33±20,74	14 (43,8)	39	62,67±13,33	12 (30,8)
2	Qin C., et al. [13]	Китай, 2020	452	166	52,08±15,37	86 (51,8)	286	60,33±13,33	131 (45,8)
3	Yuan X., et al. [14]	Китай, 2020	107	61	62,33±12,59	31 (50,8)	46	68,33±11,11	25 (54,3)
4	Liu J., et al [15]	Китай, 2020	40	27	43,2±12,3	19 (70,4)	13	59,7±10,1	6 (46,2)
5	Li S., et al. [16]	Китай, 2020	69	43	40,33±17,77	17 (39,5)	26	59,33±22,22	12 (46,2)

Продовження таблиці 1

Публікація		Країна, рік публікації	Загальна вибірка	Легкий перебіг			Тяжкий перебіг		
				n	Вік, роки	Жінки, n (%)	n	Вік, роки	Жінки, n (%)
6	Zingaropoli M.A., et al. [17]	Італія, 2021	45	31	58,67±10,37	22 (70,97)	14	72,93±17,18	6 (42,8)
7	Liu Y., et al. [18]	Китай, 2021	48	10	46±19,63	4 (40)	38	64,77±11,33	19 (50)
8	Zhang H., et al. [19]	Китай, 2020	43	29	44,34±15,84	12 (41,4)	14	61,7±9,22	9 (64,3)
9	Liu S., et al. [20]	Китай, 2020	150	97	50,95±45,21	53 (54,6)	53	42,31±5,25	18 (34)
10	Luo H., et al. [21]	Китай, США, 2021	34	20	24,42±22,78	15 (75)	14	58,2±13,7	8 (57,1)
11	Tang Y., et al. [22]	Китай, 2021	45	30	55±18,51	13 (43,3)	15	56,33±12,59	13 (86,7)
12	Wan S., et al. [23]	Китай, 2020	123	102	52,72±22,17	47 (46,08)	21	32,61±33,88	10 (47,6)
13	Duan J., et al. [24]	Китай, 2020	348	328	44±15	158 (48)	20	58±15	6 (30)
14	Demaret J., et al. [25]	Франція, 2020	50	26	36,9±13,55	7 (70)	24	62±15,55	3 (12,5)
15	Yin S.W., et al. [26]	Китай, 2021	25	26	47,3±17,6	13 (50)	11	63,5±13,1	6 (54,5)
16	Rendeiro A.F., et al. [27]	США, 2021	67	27	64±38,52	9 (15,79)	40	65±22,2	5 (8,77)

У мета-аналіз включено 1731 пацієнта з COVID-19, які були поділені на 2 групи: з легким (n=833) та з тяжким (n=781) перебігом інфікування (табл. 1). Середній вік пацієнтів з легким перебігом COVID-19 становив 48,47±19,87 років, а пацієнтів з тяжким перебігом – 59,2±14,94 років. Показники віку були вірогідно вище у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19, ніж у пацієнтів з легким перебігом (p=0,0001). Частка осіб жіночої статі у першій групі склала 520 осіб (49,29%), а в другій – 289 осіб (42,75%). Виявлено достовірно вищу кількість чоловіків серед пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19, ніж з легким перебігом (p=0,009).

Представлені лабораторні дані показників клітинної та гуморальної відповіді при порівнянні між пацієнтами з легким та тяжким перебігом COVID-19 представлено в табл. 2 та рис. 1. У пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 встановлено вірогідно нижчі показники абсолютних значень CD3+ (-1,02; ДІ [-1,443, -0,59]; p=0,004), CD3+CD4+ (-1,34; ДІ [-2,117, -0,569]; p=0,0007), CD3+CD8+ (-1,49; ДІ [-2,244, -0,728]; p=0,0001) Т-лімфоцитів, CD16+CD56+ натуральних кілерів (НК) (-1,02; ДІ [-1,904, -0,138]; p=0,02), CD19+ В-лімфоцитів (-1,12; ДІ [-2,077, -0,156]; p=0,023), компонентів комплементу C1q (-1,94; ДІ [-3,693, -0,182]; p=0,03) та C3 (-2,93; ДІ [-5,422, -0,444]; p=0,02), ефект високої сили, ніж у пацієнтів з легким перебігом захворювання.

Таблиця 2

Мета-аналіз показників імунної відповіді у пацієнтів з легким та тяжким перебігом COVID-19

Параметр	Кількість досліджень / кількість пацієнтів	SMD	95% ДІ	I2 (%)	Статистичний метод	p
CD3+, %	8/960	-0.67	[-1.125,-0.21]	88.9	REM	0.004
CD3+, Абс	8/1231	-1.02	[-1.443,-0.59]	86,3	REM	0,00001
CD3+CD4+, %	7/811	-0.15	[-0.361,0.068]	38.6	FEM	0.005
CD3+CD4+, Абс	9/1354	-1.34	[-2.117,-0.569]	96,2	REM	0.0007
CD3+CD8+, %	7/789	-0.18	[-0.548,0.181]	76.5	REM	0.32
CD3+CD8+, Абс	9/1351	-1.49	[-2.244,-0.728]	96,0	REM	0.0001
CD4+/CD8+	10/1351	-0.07	[-0.363,0.233]	77.4	REM	0.66
CD16+CD56+, %	3/182	-0.43	-0.872; 0.018	53.5	REM	0.06
CD16+CD56+, Абс	4/311	-1.02	[-1.904,-0.138]	90.5	REM	0.02
CD19+, %	4/627	0.29	[-0.037,0.61]	56.6	REM	0.082
CD19+, Абс	5/763	-1.12	[-2.077,-0.156]	95,7	REM	0.023
CD3+CD4+CD45RA+, %	2/519	0.07	[-1.306,1.453]	96.3	REM	0.91
CD3+CD4+CD45RO+,%	2/519	-0.2	[-1.337,0.934]	94.6	REM	0.72
CD3+CD4+CD28+/Th, %	1 / 452	-0.04	[-0.234,0.148]	0.06	FEM	0.66
CD3+CD4+CD28/+/Ts,%	2/496	-0.21	[-1.346,0.921]	91.7	REM	0.71
Комплемент C1q, мг/л	2/116	-1.94	[-3.693,-0.182]	92.2	REM	0.03
Комплемент C3, г/л	3 / 563	-2.93	[-5.422,-0.444]	98.5	REM	0.02
Комплемент C4, г/л	3/599	-0.05	[-0.217,0.114]	0.06	FEM	0.54
Інтерлейкін-1β, пг/мл	2/521	0.28	[-0.348,0.915]	82.7	REM	0.379
Інтерлейкін-2, пг/мл	4/199	0.14	[-0.419,0.692]	69.15	REM	0.629
Інтерлейкін-4, пг/мл	5/322	0.23	[-0.47,0.932]	86.2	REM	0.518
Інтерлейкін-6, пг/мл	3/599	1.54	[0.57,2.509]	97,1	REM	0.004
Інтерлейкін-8, пг/мл	3/588	0.93	[0.116,1.747]	96.1	REM	0.001

Продовження таблиці 2

Параметр	Кількість досліджень / кількість пацієнтів	SMD	95% ДІ	I2 (%)	Статистичний метод	p
Інтерлейкін-10, пг/мл	6/774	2.55	[1.135,3.97]	97.5	REM	0.0004
Інтерферон-γ, пг/мл	5/790	0,27	[-0.282,2.818]	97,89	REM	0.109
Фактор некрозу пухлин-α, пг/мл	7/843	0.21	[-0.403,0.829]	91,1	REM	0.498
Імуноглобулін А, г/л	3/599	0.09	[-0.072,0.258	0.06	FEM	0.27
Імуноглобулін М, г/л	3/599	0.01	[-0.354,0.368]	63.9	REM	0.96
Імуноглобулін G, г/л	3/599	-0.3	[-1.119,0.514]	92.4	REM	0.47

Примітка: REM (Random Effect Model) – модель випадкових ефектів, FEM (Fixed Effect Model) – модель фіксованих ефектів

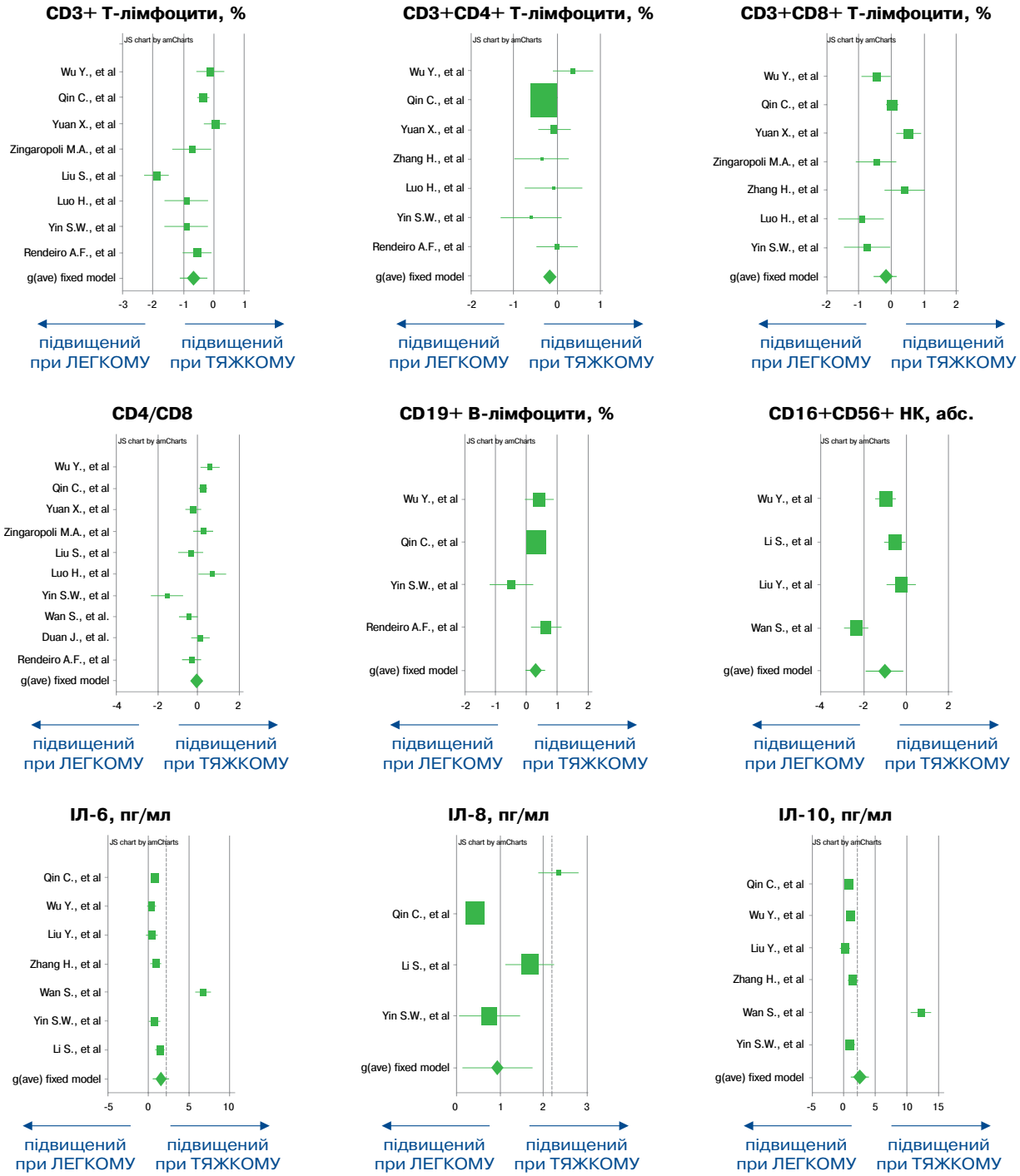

Рис. 1. Форест-діаграма показників мета-аналізу у пацієнтів з легким та тяжким перебігом COVID-19

Отримані нами результати свідчать, що інфікування Sars-Cov-2 супроводжується швидким загрозливим зниженням обох субпопуляцій CD3+CD4+ та CD3+CD8+ Т-лімфоцитів та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, що є несприятливою ознакою для пацієнтів з COVID-19. Повне виснаження абсолютної кількості CD3+CD4+ та CD3+CD8+ Т-лімфоцитів характерне для пацієнтів, що перебувають у критичному стані або у померлих осіб [5]. Аналогічно виснаження периферичних NK-клітин та CD19+, CD20+ і IgM+ В-лімфоцитів характерно для тяжкого перебігу COVID-19.

Протилежно, у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 відмічено підвищення рівня прозапальних цитокінів ІЛ-6 (1,54; ДІ [0,57, 2,509]; p=0,004), ІЛ-8 (0,93; ДІ [0,116, 1,747]; p=0,001) та ІЛ-10 (2,55; ДІ [1,135, 3,97]; p=0,004) ефект високої сили, на відміну від пацієнтів з легким перебігом COVID-19. Високий рівень ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-10 та інших цитокінів (ФНП-α, ІФН-γ) є ознакою активації «цитокінового шторму», що супроводжує септичне ураження та гострий респіраторний дистрес-синдром.

Наразі запобігання трансмісії та поширенню Sars-CoV-2 є дуже важливим. Відомо, що саме пацієнти з асимптоматичним або легким перебігом можуть бути основним джерелом передачі інфекції Sars-CoV-2 [26]. Виявлені нами зміни показали, що вірогідно частіше тяжкий перебіг COVID-19 відзначено саме у старших за віком пацієнтів та переважно у чоловіків, що може свідчити про те, що вікові та гендерні показники є однією з причин тяжкості COVID-19. Така закономірність пояснюється тим, що з віком (>65 років) пацієнти частіше страждають на серцево-судинні захворювання, ниркову недостатність та захворювання обміну речовин (цукровий діабет), що суттєво знижує імунологічну стійкість до інфікування Sars-CoV-2. В роботі Takahashi T. та ін. (2020) виявлено кореляційний зв›язок між старшим віком, чоловічою статтю та більшою виснаженістю Т-клітинної ланки імунної відповіді, проте саме серед жінок відмічено асоціацію між прогресуванням COVID-19 та високим рівнем прозапальних цитокінів [28]. Ці результати пояснюють гендерні особливості реагування на COVID-19 і закладають основи ефективного моніторингу стану пацієнтів з урахуванням статі.

Нині показано, що інфікування легень Sars-CoV характеризується високою кінетикою реплікації і відносною затримкою продукції ІФН-γ, що виступає потужним стимулятором апоптозу вірус-специфічних CD4+ та CD8+ Т-клітин [11]. Переключення синтезу клітин у напрямку CD4+ Т хелперів 1 типу запускає подальшу активацію CD14+CD16+ моноцитів, накопичення макрофагів, одночасну стимуляцію ІЛ-6 та пригнічення гіперактивованих НК, Th17 CD4+ та CD8+ Т-лімфоцитів, прискорюючи розвиток запалення.

Роль В-лімфоцитів при Sars-CoV-2 залишається повністю не розкритою. Виявлено при тяжкому перебігу COVID-19 масову експансію плазмобластів та екстрафолікулярну активацію В-клітин [5]. Збільшення кількості плазмобластів прямо корелює з олігоклональним посиленням продукції клонів антитіл у загальному репертуарі В-клітин. У популяції В-клітин пам’яті відзначено збільшення частки CD21-CD27- клітин при помірному та тяжкому перебігу захворювання з паралельним зменшенням CD21+CD27+ В-клітин. CD21 (рецептор комплементу типу 2, CR2), ко-рецептор BCR, також значно знижується у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19. Відомо, що активація зв’язування комплементу або стимуляція TLR зменшують експресію CD21 на клітинній поверхні і може призвести до порушення відповіді В-клітин. Дисфункція фолікулярних BcI-6+ В-лімфоцитів та порушення гуморальної імунної відповіді на ранній стадії захворювання можуть бути причиною швидкого поширення вірусу в життєво важливих органах.

Таким чином, отримані у мета-аналізі дані про дисбаланс фенотипу Т-, В-лімфоцитів, НК та продукції гуморальних факторів є відображенням тяжкості перебігу COVID-19, а тому своєчасне виявлення даних маркерів може бути ефективним інструментом диференціювання стадії та прогнозування подальшого ускладнення захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W.-J. Guan, Z.-Y. Ni, Y. Hu, [et al.] // NEJM. – 2020. – Vol. 382.- P. 1708–1720.
2. Severe COVID-19 is marked by a dysregulated myeloid cell compartment / J. Schulte-Schrepping, N. Reusch, D. Paclik, [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 182. – P. 1419–1440.
3. Acute SARS-CoV-2 infection impairs dendritic cell and T cell responses / R. Zhou, K.K.-W. To, Y.-C. Wong, [et al.] // Immunity. – 2020. – Vol. 53. – P. 864–877.
4. *Троцько С.М.* Лабораторные маркеры при диагностике тяжелого течения COVID-19: мета-анализ / С.М. Троцько, Т.В. Мамонтова // Проблемы и перспективы развития современной медицины. – 2021. – Т. 7. – С. 163-165.
5. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li, [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 497–506.
6. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19 / L. Kuri-Cervantes, M. B. Pampena, W. Meng, [et al.] // Sci. Immunol. – 2020. – 5(49). – eabd7114.
7. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications / D. Mathew, J. R. Giles, A.E. Baxter, [et al.] // Science. – 2020. – Vol. 369: eabc8511.
8. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients / H.-Y. Zheng, M. Zhang, C.-X. Yang, [et al.] // Cell Mol. Immunol. – 2020. – Vol. 17. – P. 541–543.

9. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients / M. Zheng, Y. Gao, G. Wang, [et al.] // Cell Mol. Immunol. – 2020. – Vol. 17. – P. 533–535.
10. Targets of T Cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals / A. Grifoni, D. Weiskopf, S. I. Ramirez, [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 181. – P. 1489–1501.
11. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome / D. Weiskopf, K.S. Schmitz, M.P. Raadsen, [et al.] // Sci. Immunol. – 2020. – Vol. 5. – P. eabd2071.
12. Clinical characteristics and immune injury mechanisms in 71 patients with COVID-19 / Y. Wu, X. Huang, J. Sun, [et al.] // mSphere. – 2020. – Vol. 5. – P. -e00362-20.
13. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China / C. Qin, L. Zhou, Z. Hu, [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 71(15). – P. 762-768.
14. Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients / X. Yuan, W. Huang, B. Ye, [et al.] // Int. J. Hematol. – 2020. – Vol. 112(4). – P. 553-559.
15. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients / J. Liu, S. Li, J. Liu, [et al.] // EBioMedicine. – 2020. – Vol. 55. – P. 102763.
16. Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19 / S. Li, L. Jiang, X. Li, [et al.] // JCI Insight. – 2020. – P. 5(12). – P. e138070.
17. Major reduction of NKT cells in patients with severe COVID-19 pneumonia / M.A. Zingaropoli, V. Perri, P. Pasculli, [et al.] // Clin. Immunol. – 2021. – Vol. 222. – P. 108630.
18. Dynamic changes in lymphocyte subsets and parallel cytokine levels in patients with severe and critical COVID-19 / Y. Liu, W. Tan, H. Chen, [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2021. – Vol. 21. – P. 79-89.
19. Potential factors for prediction of disease severity of COVID-19 patients / H. Zhang, X. Wang, Z. Fu, [et al.] // medRxiv. – 2020.03.20.20039818; doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.20.20039818
20. Clinical characteristics and risk factors of patients with severe COVID-19 in Jiangsu province, China: a retrospective multicentre cohort study / S. Liu, H. Luo, Y. Wang, [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2020. – Vol. 20(1). – P. 584.
21. The characterization of disease severity associated IgG subclasses response in COVID-19 patients / H. Luo, T. Jia, J. Chen, [et al.] // Front. Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 632814.
22. Aberrant cytokine expression in COVID-19 patients: Associations between cytokines and disease severity / Y. Tang, J. Sun, H. Pan, [et al.] // Cytokine. – 2021. – Vol. 143. – P. 155523.
23. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients / S. Wan, Q. Yi, S. Fan, [et al.] // Br. J. Haematol. – 2020. – Vol. 189. – P. 428–437.
24. Correlation between the variables collected at admission and progression to severe cases during hospitalization among patients with COVID-19 in Chongqing / J. Duan, X. Wang, J. Chi, [et al.] // J. Med. Virol. – 2020. – Vol. 92(11). – P. 2616-2622.
25. Severe SARS-CoV-2 patients develop a higher specific T-cell response / J. Demaret, G. Lefèvre, F. Vuotto, [et al.]; Lille Covid Research Network (LICORNE) // Clin. Transl. Immunology. – 2020. – Vol. 9(12). – P. e1217.
26. Viral loads, lymphocyte subsets and cytokines in asymptomatic, mildly and critical symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection: a retrospective study / S.W. Yin, Z. Zhou, J.L. Wang, [et al.] // Virol. J. – 2021. – Vol. 18(1). – P. 126.
27. Profiling of immune dysfunction in COVID-19 patients allows early prediction of disease progression / A.F. Rendeiro, J. Casano, C.K. Vorkas, [et al.] // Life Sci. Alliance. – 2020. –Vol. 4(2). – P. e202000955.
28. Sex differences in immune responses to SARS-CoV-2 that underlie disease outcomes / T. Takahashi, P. Wong, M.K. Ellingson, [et al.]; Yale IMPACT research team // Nature. – 2020. – Vol. 588(7837). – P. 315-320.

РЕЗЮМЕ

ДІАГНОСТИЧНА ТА ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ІМУНОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ ПРИ ЛЕГКОМУ ТА ТЯЖКОМУ ПЕРЕБІГУ COVID-19: МЕТА-АНАЛІЗ

Мамонтова Т.В.

Полтавський державний медичний університет, м. Полтава

Обґрунтування. COVID-19 продовжує залишатись актуальною медико-соціальною проблемою безпрецедентних масштабів для системи охорони здоров’я в Україні. Наразі відмічено зростання рівня поширення захворювання та смертності від COVID-19. Тому є необхідним визначення імунологічних маркерів стратифікації пацієнтів з високим ризиком ускладнень та смертності.

Мета роботи: провести мета-аналіз імунологічних маркерів для виявлення предикторів легкого або важкого перебігу COVID-19.

Матеріали і методи. Мета-аналіз 16 електронних публікацій у PubMed, Google Scholar, medRXiV,

за ключовими словами «COVID-19» або «2019-nCoV», або «SARS-CoV-2», «immune markers» у період з 2019 по 2022 рр. У мета-аналіз включено публікації про клінічне обстеження 1731 пацієнтів з COVID-19, розділених на 2 групи: перша – з легким (n=1055) та друга – з важким (n=679) перебігом інфікування Sars-CoV-2. Статистична обробка даних проведена методом мета-аналізу, непараметричного t-тесту Ст’юдента та критерію 2.

Результати дослідження та їх обговорення. Виявлено вірогідно вищі показники середнього віку та частки осіб чоловічої статі серед осіб групи з важким перебігом COVID-19, ніж серед осіб групи з легким перебігом (p=0,0001; p=0,009, відповідно). Встановлено вірогідно нижчі абсолютні показники CD3+ (-1.02; ДІ [-1,443, -0,59]; p=0,004), CD3+CD4+ (-1,34; ДІ [-2,117, -0,569]; p=0,0007), CD3+CD8+ (-1,49; ДІ [-2,244, -0,728]; p=0,0001) Т-лімфоцитів, CD16+CD56+ натуральних кілерів (-1,02; ДІ [-1,904, -0,138]; p=0,02), CD19+ В-лімфоцитів (-1,12; ДІ [-2,077, -0,156]; p=0,023), компоненту комплементу C1q (-1,94; ДІ [-3,693, -0,182]; p=0,03) та C3 (-2,93; ДІ [-5,422, -0,444]; p=0,02), а також вірогідно вищі показники ІЛ-6 (1,54; ДІ [0,57, 2,509]; p=0,004), ІЛ-8 (0,93; ДІ [0,116, 1,747]; p=0,001) та ІЛ-10 (2,55; ДІ [1,135, 3,97]; p=0,004) у пацієнтів з важким перебігом, ніж серед пацієнтів з легким перебігом COVID-19.

Висновки: Визначення рівня імунологічних маркерів, а саме CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ Т-лімфоцитів, CD16+CD56+ натуральних кілерів, CD19+ В-лімфоцитів, C1q та C3 компонентів комплементу та ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-10 може бути використане в якості ранніх предикторів розвитку важкого перебігу COVID-19.

Ключові слова: COVID-19, лімфоцити, компоненти комплементу, інтерлейкіни, імуноглобуліни.

РЕЗЮМЕ

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ ЛЕГКОМ И ТЯЖЕЛОМ ПЕРЕБЕГУ COVID-19: МЕТА-АНАЛИЗ

Мамонтова Т.В.

Полтавский государственный медицинский университет, г. Полтава

Обоснование. COVID-19 продолжает оставаться актуальной медико-социальной проблемой беспрецедентных масштабов системы здравоохранения в Украине. В настоящее время отмечен рост уровня распространения заболевания и смертности от COVID-19. Поэтому необходимо определение иммунологических маркеров стратификации пациентов с высоким риском осложнений и смертности.

Цель работы: провести мета-анализ иммунологических маркеров для выявления предикторов легкого или тяжелого течения COVID-19.

Материалы и методы. Мета-анализ 16 электронных публикаций в PubMed, Google Scholar, medRXiV, по ключевым словам «COVID-19» или «2019-nCoV», или «SARS-CoV-2», «immune markers» в период с 2019 по 2022 гг. В мета-анализ включены публикации о клиническом обследовании 1731 пациентов с COVID-19, разделенных на 2 группы: первая – с легким (n=1055) и вторая – с тяжелым (n=679) течением инфицирования Sars-CoV-2. Статистическая обработка данных проведена методом мета-анализа, непараметрического t-теста Стьюдента и критерия 2.

Результаты исследования и их обсуждение. Выявлены достоверно более высокие показатели среднего возраста и доли лиц мужского пола среди пациентов с тяжелым течением COVID-19, чем среди пациентов с легким течением (p=0,0001; p=0,009 соответственно). Установлено достоверно более низкие абсолютные показатели CD3+ (-1,02; ДИ [-1,443, -0,59]; p=0,004), CD3+CD4+ (-1,34; ДИ [-2,117, -0,569]; p=0,0007), CD3+CD8+ (-1,49; ДИ [-2,244, -0,728]; p=0,0001) Т-лимфоцитов, CD16+CD56+ натуральных киллеров (-1,02; ДИ [-1.904,-0.138]; p=0, 02), CD19+ В-лимфоцитов (-1,12; ДИ [-2,077, -0,156]; p=0,023), компонента комплемента C1q (-1,94; ДИ [-3,693, -0,182]; p=0,03) и C3 (-2,93; ДИ [-5,422, -0,444]; p=0,02), а также достоверно более высокие показатели ИЛ-6 (1,54; ДИ [0,57, 2,509]; p=0,004), ИЛ-8 (0,93; ДИ [0,116, 1,747]; p=0,001) и ИЛ-10 (2,55; ДИ [1,135, 3,97]; p=0,004) у пациентов с тяжелым течением, чем у пациентов с легким течением COVID-19.

Выводы: Определение уровня иммунологических маркеров, а именно CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ Т-лимфоцитов, CD16+CD56+ натуральных киллеров, CD19+ В-лимфоцитов, C1q и C3 компонентов комплемента и ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-1 может быть использовано в качестве ранних предикторов развития тяжелого течения COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, лимфоциты, компоненты комплемента, интерлейкины, иммуноглобулины.

SUMMARY

DIAGNOSIS AND PROGNOSIS SIGNIFICANCE OF IMMUNOLOGICAL MARKERS IN MIDDLE AND SEVERE COVID-19: META-ANALYSIS

Mamontova T.

Poltava State Medical University, Poltava

Background. COVID-19 continues to be an urgent medical and social problem of unprecedented proportions for the health care system in Ukraine. Currently, there is an increase in the prevalence of morbidity and mortality from COVID-19. Therefore, it is necessary to determine immunological markers of stratification of patients at high risk of complications and mortality.

The aim: to conduct a meta-analysis of immunological markers to identify predictors of mild or severe COVID-19.

Materials and methods. Meta-analysis of 16 electronic publications in PubMed, Google Scholar, medRXiV by keywords “COVID-19” or “2019-nCoV” or “SARS-CoV-2”, “immune markers” in the period from 2019 to 2022. The meta-analysis included publications on a clinical examination of 1731 patients with COVID-19, divided into 2 groups: the first -with mild (n = 1055) and the sec-

ond –with severe (n = 679) Sars-CoV-2 infection. Statistical data processing by meta-analysis, non-parametric Student’s t-test and criterion 2.

Research results and their discussion. There are was significantly higher mean age and proportion of males in patients with severe COVID-19 than in patients with mild COVID-19 (p = 0.0001; p = 0.009, respectively). Significantly lower absolute values of CD3 + (-1.02; CI [-1.443, -0.59]; p = 0.004), CD3+ CD4+ (-1.34; CI [-2.117, -0.569]; p = 0.0007), CD3+CD8+ (-1.49; CI [-2.244, -0.728]; p = 0.0001) T-lymphocytes, CD16+CD56+ natural killers (-1.02; CI [-1.904, -0.138]); p = 0,02), CD19+ B-lymphocytes (-1.12; CI [-2.077, -0.156]; p = 0.023), complement component C1q (-1.94; CI [-3.693, -0.182]; p = 0.03) and C3 (-2.93; CI [-5.422, -0.444]; p = 0.02), as well as significantly higher indicators of IL-6 (1.54; CI [0.57, 2.509]; p = 0.004), IL-8 (0.93; CI [0.116, 1.747]; p = 0.001) and IL-10 (2.55; CI [1.135, 3.97]; p = 0.004) in patients with severe COVID-19 than in patients with mild COVID-19.

Conclusions: Determination of the level of immunological markers, as CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ T-lymphocytes, CD16+CD56+ natural killers, CD19+ B-lymphocytes, C1q and C3 components of complement and IL-6, IL-8 and IL-10 can be used as early predictors of severe COVID-19.

Key words: COVID-19, lymphocytes, complement components, interleukins, immunoglobulins.

АВТОРСЬКА ДОВІДКА:

- **Мамонтова Тетяна Василівна**

  Полтавський державний медичний університет,
  к.б.н., доцент кафедри фізіології
  Адреса: 36002, вул. Шевченка 23,
  м. Полтава, Україна
  тел.: +38(050)6767258
  E-mail: mamontova-tv@ukr.net

- **Мамонтова Татьяна Васильевна**

  Полтавский государственный медицинский университет,
  к.б.н., доцент кафедры физиологии
  Адрес: 36002, ул. Шевченко 23,
  г. Полтава, Украина
  тел.: +38(050)6767258
  E-mail: mamontova-tv@ukr.net

- **Mamontova Tetiana**

  Poltava State Medical University,
  PhD, Proff. Assoc., Department of Physiology
  Adress: 36002, 23 Shenchenko Str.,
  Poltava, Ukraine
  tel.: +38(050)6767258
  E-mail: mamontova-tv@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 08.12.2021 р.