



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОЙ И ИМУННОЙ СИСТЕМ У БОЛЬНЫХ ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

Назаров Ф. Ю.,
Ярмухамедова С.Х.

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд,
Узбекистан.

Аннотация.

Актуальность. Коронавирусная инфекция (COVID-19) нередко сопровождается развитием постковидного синдрома, характеризующегося длительными нарушениями со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и иммунной систем. Одним из ключевых патогенетических механизмов данных нарушений является дисрегуляция гуморального и цитокинового звеньев иммунитета.

Цель исследования. Оценить эффективность комплексной терапии в коррекции показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также гуморальной и иммунной регуляции у больных, перенесших коронавирусную пневмонию.

Материалы и методы. В исследование включены 102 пациента, перенесших COVID-19. Всем больным проводилась комплексная терапия в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, включая внутривенное введение кверцетина. Оценивались уровни кортизола, тестостерона, пролактина, эстрадиола, а также провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 до лечения, через 1 и 2 месяца после терапии.

Результаты. На фоне комплексной терапии отмечено достоверное снижение уровней кортизола, пролактина, IL-6 и IL-8, а также восстановление показателей тестостерона и эстрадиола. Через 2 месяца лечения доля пациентов с повышенными уровнями IL-6 и IL-8 значительно уменьшилась, что свидетельствует о снижении выраженности иммуно-воспалительных процессов.

Заключение. Комплексная терапия у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, способствует восстановлению гормонального баланса, нормализации цитокинового профиля и снижению признаков хронического воспаления, что подтверждает её клиническую эффективность в реабилитации больных с постковидным синдромом.

Ключевые слова: постковидный синдром; коронавирусная инфекция; гуморальный иммунитет; цитокины; интерлейкин-6; интерлейкин-8; комплексная терапия.

COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF COMPLEX THERAPY ON HUMORAL AND IMMUNE SYSTEM PARAMETERS IN PATIENTS AFTER CORONAVIRUS INFECTION

Nazarov F. Yu.,
Yarmukhamedova S. Kh.

Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Abstract.

Background. Coronavirus disease (COVID-19) is frequently associated with long-term consequences known as post-COVID syndrome, which involves persistent disorders of the cardiovascular, respiratory, endocrine, and immune systems. Dysregulation of humoral and cytokine-mediated immunity plays a key role in the pathogenesis of these conditions.

Objective. To evaluate the effectiveness of complex therapy in correcting cardiovascular, respiratory, humoral, and immune system parameters in patients who have recovered from coronavirus pneumonia.

Materials and Methods. The study included 102 patients after COVID-19 infection. All patients received complex therapy according to the recommendations of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, including intravenous quercetin administration. Serum levels of cortisol, testosterone, prolactin, estradiol, as well as pro-inflammatory cytokines IL-6 and IL-8 were assessed before treatment and after 1 and 2 months.

Results. Complex therapy resulted in a significant decrease in cortisol, prolactin, IL-6, and IL-8 levels, along with normalization of testosterone and estradiol concentrations. After two months of treatment, the proportion of patients with elevated IL-6 and IL-8 levels markedly decreased, indicating a reduction in immune-inflammatory activity.

Conclusion. Complex therapy in patients recovering from COVID-19 contributes to hormonal balance restoration, normalization of cytokine profiles, and attenuation of chronic inflammatory processes, confirming its effectiveness in post-COVID rehabilitation.

Key words: post-COVID syndrome; coronavirus infection; humoral immunity; cytokines; interleukin-6; interleukin-8; complex therapy.

KORONAVIRUS INFEKSIYASINI BOSH DAN KECHIRGAN BEMORLARDA GUMORAL VA IMMUN TIZIM KO'RSATKICHLARIGA KOMPLEKS TERAPIYANING SAMARADORLIGINI QIYOSIY BAHOLASH

Nazarov F. Yu.,
Yarmuxamedova S. X.

Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti, Samarqand, O'zbekiston

Annotatsiya.

Dolzarbli. COVID-19 infeksiyasi ko'pincha postkovid sindromi bilan kechib, yurak-qon tomir, nafas olish, endokrin va immun tizimlarda uzoq muddatli buzilishlarga olib keladi. Ushbu holatlarning patogenezida gumoral va sitokinli immun regulatsiya buzilishi muhim ahamiyatga ega.

Tadqiqot maqsadi. Koronavirus pnevmoniyasini boshdan kechirgan bemorlarda kompleks terapiyaning yurak-qon tomir, nafas olish, gumoral va immun tizim ko'rsatkichlariga ta'sirini baholash.

Materiallar va usullar. Tadqiqotga COVID-19 bilan kasallangan 102 nafar bemor kiritildi. Barcha bemorlarga O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi tavsiyalariga muvofiq kompleks davolash, jumladan, kversetinning vena ichiga yuborilishi o'tkazildi. Kortizol, testosteron, prolaktin, estradiol hamda IL-6 va IL-8 sitokinlari darajasi davolashdan oldin va 1 hamda 2 oy o'tgach baholandi.

Natijalar. Kompleks terapiya fonida kortizol, prolaktin, IL-6 va IL-8 darajalarining ishonchli pasayishi, shuningdek testosteron va estradiol ko'rsatkichlarining normallasuvi kuzatildi. Davolashdan 2 oy o'tgach, IL-6 va IL-8 darajasi yuqori bo'lgan bemorlar ulushi sezilarli darajada kamaydi.

Xulosa. Koronavirus infeksiyasidan so'ng qo'llanilgan kompleks terapiya gormonal muvozanatni tiklashga, sitokin profili normallashtirishga va surunkali yallig'lanish belgilarini kamaytirishga yordam beradi hamda postkovid sindromida reabilitatsiya samaradorligini tasdiqlaydi.

Kalit so'zlar: postkovid sindromi; koronavirus infeksiyasi; gumoral immunitet; sitokinlar; interleykin-6; interleykin-8; kompleks terapiya.

ВВЕДЕНИЕ. Помимо острых симптомов, таких как респираторные инфекции, COVID-19 может также вызывать долгосрочные последствия, известные как постковидный синдром (ПКС). ПКС может включать в себя широкий спектр симптомов, включая усталость, одышку, боль в груди, сердцебиение, нейрокогнитивные нарушения, мышечную слабость и боль, депрессию, тревогу и другие психические расстройства. Эти симптомы могут сохраняться в течение нескольких недель или месяцев после того, как острая фаза вирусной инфекции прошла. Причины ПКС до конца не ясны, но, вероятно, они связаны с комбинацией факторов, включая повреждение легких, иммунный ответ и психологические воздействия пандемии.

Эти определения были получены в результате проведенного ими исследования [4, 8, 14]. Данные о частоте встречаемости этого заболевания варьируются от исследования к исследованию в широких пределах - от десяти процентов до пятидесяти процентов всех случаев [4,5,14]. Затяжной синдром COVID-19 уникален по сравнению с послеострыми синдромами, развившимися после других тяжелых инфекций, тем, что он был описан даже у пациентов, перенесших легкие и средние формы инфекции и не требовавших госпитализации в отделение интенсивной терапии. Это контрастирует с другими пост-острыми синдромами, развившимися после других тяжелых инфекций [4,7,9].

Насколько нам известно, в настоящее время существует лишь небольшое количество исследований, посвященных комплексной оценке пациентов с острым COVID-19, особенно сопутствующих сердечно-сосудистых (СС) нарушений, оцениваемых с помощью трансторакальной эхокардиографии (ТТЭ), чтобы определить степень, в которой сохраняющиеся изменения могут быть ответственны за продолжение симптомов [4, 7, 9]. Кроме того, было предпринято несколько попыток разработать шкалы для оценки функционального состояния пациентов, перенесших острый COVID-19 [2,6]; тем не менее, последующий уход за этими пациентами все еще остается предметом дискуссий.

Согласно данным, опубликованным до настоящего времени, спирометрические показатели в целом хорошо сохраняются, однако при последующем исследовании функции легких выявляется нарушение диффузионной способности (DLCO). Это отклонение присутствует у 20-30% пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания и у 60% пациентов с тяжелой формой заболевания. Часто отмечалось, что общая емкость легких у пациентов снизилась [8].

Пациенты могут жаловаться на неспецифические симптомы, такие как дискомфорт в груди и учащенное сердцебиение. Сердечные проблемы распространены не только при инфекции COVID-19, но недавние исследования показали, что они отмечаются и при различных вакцинациях мРНК COVID-19. Их последствия варьируются от угрожающих жизни тромбозов и ишемии миокарда до менее тяжелых форм воспаления сердца [1, 11].

Состояние протромбоза, которое порождается состоянием провоспаления, также может усугубить ОИМ 1-го типа [3]. Аритмии, это опасное для жизни последствие, о котором сообщалось у пациентов COVID-19, могут возникать в виде брадиаритмии или тахиаритмии [3]. Аритмии также могут быть вызваны желудочковой тахикардией. Дисбаланс

электролитов — это предполагаемый метод, который может использовать SARS-CoV-2 в дополнение к прямому повреждению тканей сердца. Например, гипокалиемия, вызванная нарушением работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышает риск развития тахикардии [1]. Этиология аритмий у пациентов с миокардитом COVID-19 была предметом исследований, и эти исследования выявили ряд потенциальных причин. Эти потенциальные причины включают прямое повреждение клеток, разрыв клеточной мембраны, ишемию, воспалительные цитокины, рубцевание и перикардит. Воспалительные цитокины являются основным фактором аритмогенных кардиомиопатий [15], которые характеризуются смещением десмосомального белка, известного как плакоглобин.

Целью данного исследования было изучение эффективности комплексной терапии в коррекции показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем и некоторых звеньев гуморальной регуляции у больных, перенесших ковидную пневмонию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Для улучшения показателей центральной гемодинамики всем 102 пациентам основной была назначена ежедневно 500 мг кверцетина разведенного в 50 мл физиологического 0,9% раствора хлорида натрия в течение 10 дней внутривенно капельно. Оценка гемодинамических параметров проводилась после терапии, в частности, при завершении стационарного лечения, в конце первого и второго месяца амбулаторного наблюдения после терапии.

Комплексная терапия направленная на коррекцию показателей гуморальной и иммунной систем проводилась согласно рекомендациям министерства здравоохранения республики Узбекистан.

В приведенной таблице 1 показаны уровни кортизола, тестостерона, пролактина и эстрадиола у больных перенесших коронавирусную инфекцию. Из таблицы видно, что уровни гормонов значительно снизились после 2-х месяцев лечения. В частности, средний уровень кортизола снизился с 683,4 нмоль/л при поступлении до 542,3 нмоль/л и 315,5 нмоль/л через 1 и 2 месяца лечения соответственно. Средний уровень тестостерона восстановился с 1,1 нмоль/л при поступлении до 2,4 нмоль/л и 3,4 нмоль/л к концу 1 и 2 месяца лечения. Средний уровень пролактина снизился с 15,3 мкг/л до лечения до 13,5 мкг/л через 1 месяц лечения и до 8,9 мкг/л через 2 месяца лечения. Средний уровень эстрадиола снизился с 66,4 пг/мл до лечения до 85,9 пг/мл через 1 месяц лечения и до 126 пг/мл через 2 месяца лечения.

Таблица 1

Сравнительные результаты анализа гормональных показателей у больных перенесших коронавирусную инфекцию

		Норма	До лечения n=102 (M±m)	1- месяц n=102 (M±m)	2 - месяц n=102 (M±m)	p-значение
Кортизол (нмоль/л)	Ж	200-700	683.4±162.2	542.3±115.2	315.5±87.1	p1<0.001 p2<0.001
	М	200-700	616.8±102.5	502.5±99.2	287±94.2	p1<0.001 p2<0.001
Тестостерон (нмоль/л)	Ж	<4.0	1.1±0.21	2.4±0.81	3.4±1.3	p1<0.001 p2<0.001
	М	8.3-30.2	6.16±1.2	8.9±1.9	21.5±5.2	p1<0.001 p2<0.001

Пролактин, (мкг/л)	Ж	1,1-13,0	15.3±4.1	13.5±3.2	8.9±2.6	p1<0.001 p2<0.001
	М	1,0-9,2	11.6±3.8	8.9±1.7	5.7±1.1	p1<0.001 p2<0.001
Эстрадиол (пг/мл)	Ж	72-246	66.4±9.8	85.9±20.4	126±28.5	p1<0.001 p2<0.001
	М	0 -56	41.2±7.2	49.4±6.4	46.5±6.1	p1<0.001 p2<0.001

В приведенной таблице 2 показаны сывороточные уровни IL-6 и IL-8 в популяции пациентов после ВКП до поступления в стационарное лечение и через 1 и 2 месяца после лечения.

Таблица 2

**Сравнительные результаты анализа IL-6 и IL-8 у пациентов больных перенесших
коронавирусную инфекцию**

	До лечения n=102 (M±m) (M±m)/ n (%)	1- месяц n=102 (M±m)	2 - месяц n=102 (M±m)	p-значение
IL-6, пг/мл	56.7±7.4	37.2±5.4	19.2±4.1	p1<0.001 p2<0.001
IL-6 > 7 пг/мл, n (%)	72 (70.6%)	51 (50.0%)	29 (28.4%)	p1<0.001 p2<0.001
IL-8, пг/мл	62.5±8.7	40.1±6.7	21.9±4.4	p1<0.001 p2<0.001
IL-8 > 62 пг/мл, n (%)	58 (56.9%)	43 (42.2%)	23(22.5%)	p1=0.04 p2<0.001

Из таблицы видно, что уровень IL-6 и IL-8 в сыворотке крови значительно снизился после лечения. В частности, средний уровень IL-6 снизился с 56,7 пг/мл до лечения до 37,2 пг/мл через 1 месяц лечения и до 19,2 пг/мл через 2 месяца лечения. Средний уровень IL-8 снизился с 62,5 пг/мл до лечения до 40,1 пг/мл через 1 месяц лечения и до 21,9 пг/мл через 2 месяца лечения. Также видно, что доля пациентов с повышенным уровнем IL-6 (>7 пг/мл) снизилась с 72% при поступлении до 51% в конце первого и до 29% в конце 2 месяца лечения. Доля пациентов с повышенным уровнем IL-8 (>62 пг/мл) снизилась с 58% до начала лечения до 43% через 1 месяц лечения и до 23% через 2 месяца лечения соответственно. Значительное снижение уровня IL-6 и IL-8 после лечения свидетельствует о том, что уровень цитокинов в крови постепенно нормализуются и свидетельствует о процессе выздоровления. Снижение доли пациентов с повышенным уровнем IL-6 и IL-8 также свидетельствует об эффективности лечения в плане снижения признаков цитокинового шторма.

Выводы

1. Комплексная терапия у больных перенесших коронавирусную инфекцию способствует постепенному восстановлению нормальных функций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГПА) и гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГГР) систем. В восстановлению нормальных показателей уровня кортизола, пролактина, эстрадиола и снижение тестостерона.

2. Исследования показателей цитокинов IL-6 и IL-8 свидетельствуют об эффективности комплексной терапии в снижении иммуно-воспалительных процессов у больных перенесших коронавирусную инфекцию.

Список использованной литературы

1. Babapoor-Farrokhran, S., Rasekhi, R. T., Gill, D., Babapoor, S., & Amanullah, A. (2020). Arrhythmia in COVID-19. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2, 1430-1435.
2. Benkalfate, N., Eschapasse, E., Georges, T., Leblanc, C., Dirou, S., Melscoet, L., ... & Lemarchand, P. (2022). Evaluation of the Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) Scale in a cohort of patients recovering from hypoxemic SARS-CoV-2 pneumonia. *BMJ open respiratory research*, 9(1), e001136.
3. Herrera, J. E., Niehaus, W. N., Whiteson, J., Azola, A., Baratta, J. M., Fleming, T. K., ... & Abramoff, B. (2021). Multidisciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of fatigue in postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) patients. *Pm & R*, 13(9), 1027.
4. Hussein, A. A. M., Saad, M., Zayan, H. E., Abdelsayed, M., Moustafa, M., Ezzat, A. R., ... & Sayed, I. (2021). Post-COVID-19 functional status: Relation to age, smoking, hospitalization, and previous comorbidities. *Annals of Thoracic Medicine*, 16(3), 260.
5. Oronsky, B., Larson, C., Hammond, T. C., Oronsky, A., Kesari, S., Lybeck, M., & Reid, T. R. (2023). A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clinical reviews in allergy & immunology*, 64(1), 66-74.
6. Peluso, M. J., Deveau, T. M., Munter, S. E., Ryder, D., Buck, A., Beck-Engeser, G., ... & Henrich, T. J. (2023). Chronic viral coinfections differentially affect the likelihood of developing long COVID. *The Journal of Clinical Investigation*, 133(3).
7. Siripanthong, B., Nazarian, S., Muser, D., Deo, R., Santangeli, P., Khanji, M. Y., ... & Chahal, C. A. A. (2020). Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart rhythm*, 17(9), 1463-1471.
8. Tudoran, C., Tudoran, M., Pop, G. N., Giurgi-Onocu, C., Cut, T. G., Lazureanu, V. E., ... & Bende, F. (2021). Associations between the severity of the post-acute COVID-19 syndrome and echocardiographic abnormalities in previously healthy outpatients following infection with SARS-CoV-2. *Biology*, 10(6), 469.
9. Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., ... & Xu, G. (2020). Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *MedRxiv*, 2020-02.
10. Omrani-Nava, V., Maleki, I., Ahmadi, A., Moosazadeh, M., Hedayatizadeh-Omran, A., Roozbeh, F., ... & Alizadeh-Navaei, R. (2020). Evaluation of hepatic enzymes changes and association with prognosis in COVID-19 patients. *Hepatitis Monthly*, 20(4).