

ПОКАЗАТЕЛИ НЕЙРОТРОФИНА (NGF) ПРИ ОРВИ И COVID-19**С. Г. Семёнова¹, В. М. Цыркунов¹, В. Р. Шулика¹, Н. Г. Малышко²**¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь²Гродненская областная инфекционная клиническая больница, Гродно, Беларусь

Введение. Фактор роста нервов (NGF) экспрессируется в разных отделах респираторного тракта и отражает степень нарушений секреции и гиперреактивности дыхательных путей при ОРВИ.

Цель исследования. Установить диагностическое значение показателя NGF при ОРВИ и COVID-19.

Материал и методы. Исследование проведено в два этапа (до пандемии и во время пандемии COVID-19). На 1 этапе обследованы 43 ребенка с диагнозом ОРВИ и внебольничной пневмонией, на 2 этапе – 160 взрослых пациентов с COVID-19, средней (M-COVID) и с тяжелой степенью тяжести (S-COVID). Уровень NGF в слювороте измеряли с использованием тест-системы «Human NGF (Nerve Growth Factor) ELISA Kit, Fine Test».

Результаты. Среди ОРВИ у детей преобладала моно-инфекция (61,9%), представленная hRSV в 23,0% случаев. Среди микст-форм ОРВИ (38,1%) лидировал hRV (87,5%, 7/8), в виде ко-инфекции – hRV+hRSV (3/8). Экспрессия NGF у детей при среднетяжелой моно-инфекции ОРВИ составила 195,89 (79,27; 256,01); $p < 0,05$, при тяжелой пневмонии – 280,04 (17,73; 725,04), статистические различия были достоверными ($p < 0,05$). Показатели NGF при M-COVID и S-COVID имели разнонаправленный характер и большие колебания уровня внутри отдельных групп. Определенной закономерностью было повышение уровня NGF при пневмонии, ассоциированной с ОРВИ, и снижение уровня NGF при пневмонии, ассоциированной с COVID-19, независимо от степени тяжести, при сопутствующем ожирении и сахарном диабете, у пациентов, находившихся на O_2 -терапии и лечении гормонами, включая пациентов с M-COVID, а также у пациентов с признаками дыхательной недостаточности ($p < 0,05$).

По мере прогрессирования дыхательной недостаточности и кислородной зависимости при S-COVID происходило увеличение показателей воспаления. Предложенный коэффициент, представленный С-реактивным белком (СРБ) и NGF, оказался наиболее информативным тестом оценки эпителиальной дисфункции и тяжести болезни, что подтвердил ROC-анализ ($p < 0,05$).

Выводы. Показатель NGF и коэффициент СРБ/NGF представляют дополнительный критерий оценки степени тяжести и прогноза развития неблагоприятного исхода, обусловленного эпителиальной дисфункцией при поражении респираторного тракта ОРВИ и COVID-19.

Ключевые слова: ОРВИ, COVID-19, фактор роста нервов, степень тяжести.

Для цитирования: Показатели нейротрофина (NGF) при ОРВИ и COVID-19 / С. Г. Семёнова, В. М. Цыркунов, В. Р. Шулика, Н. Г. Малышко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т. 20, № 3. С. 283-290. <https://doi.org/10.2529/8/2221-8785-2022-20-3-283-290>.

Введение

Фактор роста нервов (NGF), являясь одним из представителей семейства нейротрофинов (NT), широко экспрессируется в лёгких [1, 2]. В настоящее время интерес к роли NGF возрос при заболеваниях органов дыхания в связи с возможностью лабораторного контроля его экспрессии и опосредования клеточной функции [3]. NGF состоит из 118 аминокислот (130 кДа), связан с NT в периферической и ЦНС, содержит три субъединицы: α , β и γ [4, 5]. Зрелые формы NT – BDNF, NT4 и NT3 – на 50% идентичны аминокислотам NGF, имеют обширную гомологию и структурное сходство [6]. Доказано, что различные NT и высокоаффинные (TrkA, TrkB и TrkC), и низкоаффинные (p75NTR) рецепторы экспрессируются в назальном и бронхиальном эпителии лёгких, сосудах, гладких мышцах, сенсорной и другой иннервации лёгких, разных иммунных и других клетках (рис. 1) [7].

Показано, что передача сигналов NT важна как при нормальном развитии лёгких, так и при ОРВИ, аллергии, воспалении, фиброзе и раке лёгких [8].

NT, секретируемые клетками, оказывают аутокринное или паракринное действие на со-

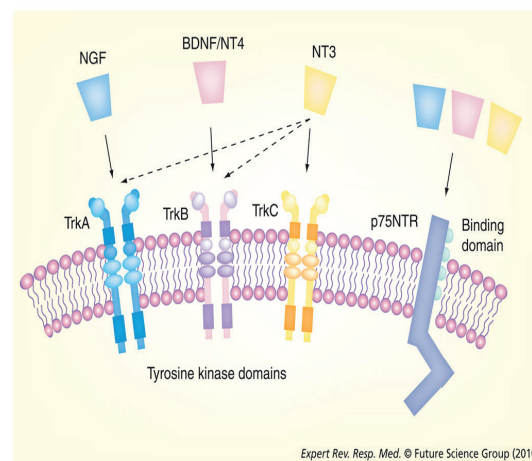


Рисунок 1. – Нейротрофины и их рецепторы [7]

Figure 1. – Neurotrophins and their receptors [7]

седние типы клеток. Таким образом, передача сигналов NT становится центральной в регуляции структуры и функции лёгких. При воспалительных процессах повышенная экспрессия NT или их рецепторов способствует структурным и

функциональным изменениям, усиливая воспаление, повышая секрецию и гиперреактивность дыхательных путей [6].

Помимо регуляции пролиферации или выживания эпителиальных клеток, NT также могут оказывать быстрое (т. е. негеномное) воздействие на эпителий. В недавних исследованиях с использованием изолированных клеток бронхиального эпителия человека обнаружено, что BDNF и NT3, действующие через TrkB и TrkC, соответственно, в течение нескольких минут индуцируют продукцию оксида азота (NO), тем самым способствуют бронходилатации [7].

Роль NGF при ОРВИ подтверждена работами, показавшими, что NGF модулирует риновирусную (hRV) инфекцию разными механизмами, а респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (hRSV) приводит к сверхэкспрессии NGF и его рецептора TrkA в дистальном эпителии лёгких, в то время как другой рецептор p75NTR подавляется. Таким образом, экспрессия NT обеспечивает защиту от вирус-индуцированного апоптоза, а его ингибирование усиливает программированную гибель клеток в инфицированном бронхиальном эпителии, способствуя репликации вируса и распространению вирионов на соседние клетки [8-12].

Установлено, что рецепторы для NT расположены не только в эпителии дыхательных путей, но и в адвентициальном и в интимальном слоях сосудов, что убедительно свидетельствует о роли NT в контроле сосудистых реакций посредством локальных аутокринных или паракринных эффектов [13].

По одним данным, уровень NGF в сыворотке крови у здоровых лиц снижается с возрастом, по другим – разницы не наблюдается, причем в 2 раза меньший уровень NGF отмечен у женщин, чем у мужчин, при среднем показателе NGF в крови 157 здоровых лиц, составившем 194 ± 25 пг/мл [14].

В настоящее время опубликованы единичные работы, касающиеся роли NGF при COVID-19, в которых отражена связь между сигнальным путем β -NGF/TrkA и продукцией антител к нуклеокапсидному белку (анти-NP), отражающая ослабленный воспалительный ответ при COVID-19 [15].

Цель исследования – установить значение показателя экспрессии NGF в развитии дисфункции эпителия при ОРВИ и COVID-19.

Материал и методы

Исследование проведено в два этапа (до пандемии и во время пандемии COVID-19) на клинических базах УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница» (1 этап), УЗ «Гродненская областная инфекционная клиническая больница» (1 и 2 этапы).

На первом этапе обследованы 43 ребенка, из них 34 с диагнозом ОРВИ, 9 – с внебольничной пневмонией. Дети в возрасте 1-3 года составили 44,2%, до года – 28,0%, 4-6 лет и школьного возраста – по 13,9%, соответственно; преобладал мужской пол (67,4%). Среднетяжелая форма бо-

лезни установлена у 21 (48,8%) пациента, тяжелая – у 22 (51,2%).

На втором этапе обследованы 160 взрослых пациентов с COVID-19, из них 85 (53,1%) женщин и 75 (46,9%) мужчин. Средний возраст составил 56 лет: от 18 до 44 лет – 30 (18,7%), 45-59 лет – 66 (41,3%), 60 лет и старше – 64 (40%) пациента. По стадии болезни пациенты распределились следующим образом: первая неделя от начала болезни – 42 (26,3%), вторая неделя – 96 (60,0%), третья неделя – 22 (13,7%). Среди пациентов были выделены две клинические формы COVID-19: ОРВИ (7,5%) и внебольничные пневмонии (92,5%).

Этиологическая верификация ОРВИ проводилась методом ПЦР в режиме реального времени с использованием диагностических наборов «АмплиСенс» (ФБУ НЦНИИ эпидемиологии, Роспотребнадзор, РФ). Диагноз, степень тяжести, осложнения при COVID-19 устанавливались и оценивались по критериям, представленным в рекомендациях Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об оказании медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19», № 615 от 5 июня 2020 г. В исследование включены пациенты (100%) с наличием РНК SARS-CoV-2, с легкими формами болезни пациенты не наблюдались. Диагноз пневмонии подтвержден (исключен) после проведения компьютерной томографии (КТ) у 58,1% и рентгенографии органов грудной клетки у 41,9% пациентов. Из-за многообразия клинических характеристик и применения разных лечебных мероприятий группы анализировались отдельно: пациенты без тяжелого заболевания (M-COVID) и пациенты с тяжелым заболеванием (S-COVID).

Концентрация NGF в сыворотке крови определялась в первые сутки госпитализации; использовался набор для ИФА (ELISA Kit, Fine Test, Китай). Исследование выполнено в НИЛ УО «Гродненский государственный медицинский университет». Медиана уровня NGF в контрольной группе (здоровые лица, n=13) составила: Me (Q1; Q3) = 82,32 (70,12; 277,21) пг/мл.

Для статистического анализа данных использовался пакет прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 10.0. Для установления значимости изучаемых показателей в диагностике степени тяжести и эпителиальной (дыхательной) дисфункции при COVID-19 на 2 этапе исследования проведен ROC-анализ путем сравнения площади под кривой (AUC – area under a curve) с использованием статистического пакета программы SPSS13.

Результаты и обсуждение

Этиологическая диагностика ОРВИ у детей подтверждена у половины пациентов – 21 (48,8%), что согласуется с результатами других исследователей [16]. Среди ОРВИ у 61,9% (13/21) пациентов была моно-инфекция, представленная hRSV (23,0%), риновирусом (hRV), бокавирусом (hBoV), вирусом парагриппа (hPiV) и коронавирусом (hCov) – по 15,4%, метапневмовирусом (hMpV) и аденовирусом

(hAdV) – по 7,7%, соответственно. Среди микст-форм ОРВИ, диагностированных у 38,1% (8/21) пациентов, лидировал hRV в 87,5% (7/8) случаев, в виде ко-инфекции hRV+hRSV у 3/8 пациентов. По данным литературы, наличие семейной атопии и ко-инфекции hRV+hRSV – факторы риска рецидивирующей бронхиальной обструкции, спустя 3 года после инфицирования [17].

Показатели NGF у детей с ОРВИ и пневмонией с учетом гендерных, возрастных и клинических характеристик представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Уровень экспрессии NGF (пг/мл) у детей с ОРВИ и пневмонией, Me (Q1; Q3)

Table 1. – NGF expression level (pg/ml) in children with ARVI and pneumonia, Me (Q1; Q3)

Пациенты	Средняя степень тяжести, группа 1	Тяжелая степень тяжести, группа 2	P
Пол женский, n=14	47,67 (10,4; 91,08)	40,61 (17,73; 75,84)	1-2=0,898 1-K=0,117 2-K=0,06
Пол мужской, n=29	56,14 (12,55; 135,78) *	48,37 (15,73; 675,64)	1-2=0,499 2-K=0,538 1-K=0,022
До 1 года, n=12	174,92 (135,78; 216,85)	40,6 (12,55; 626,24)	1-2=0,530 1-K=0,849 2-K=0,183
1-3 года, n=19	57,38 (10,4; 79,27) *	75,84 (40,61; 366,96)	1-2=0,400 1-K=0,021 2-K=0,896
4-6 лет, n=6	10,4 (8,97; 75,49) *	22,71 (17,73; 27,69) *	1-2=0,533 1-K=0,032 2-K=0,019
7 лет и старше, n=6	40,6 (21,05; 56,14) *	27,69 (10,4; 316,43)	1-2=1,0 1-K=0,014 2-K=0,364
ОРВИ, n=34	61,61 (16,8; 138,18) *	34,15 (12,55; 75,84) *	1-2=0,545 1-K=0,003 2-K=0,003
Пневмония, n=9	8,97 (7,53; 10,4) *	280,04 (17,73; 725,04)	1-2=0,056 1-K=0,019 2-K=0,757
Моно-инфекция, n=13	195,89 (79,27; 256,01) *	56,14 (21,05; 626,24)	1-2=1,0 1-K=0,006 2-K=0,258
Микст-инфекция, n=8	–	26,58 (10,4; 400,44)	–

Примечание – * – статистическое значимое различие с контролем (K), $p < 0,05$

Анализ данных, представленных в таблице 1, выявил статистически значимые различия показателя NGF между контрольной группой и пациентами со среднетяжелой формой болезни мужского пола всех возрастных групп, кроме детей до 1 года, а также с пациентами с тяжелой формой в возрасте 4-6 лет ($p < 0,05$). Различий между среднетяжелыми и тяжелыми формами по полу и возрасту не было ($p > 0,05$). Установлена более выраженная экспрессия NGF у детей при среднетяжелой форме моно-инфекции, а также низ-

кий уровень NGF у детей при среднетяжелой пневмонии ($p < 0,05$).

В связи с различиями NGF при моно- и микст-инфекциях исследован уровень маркера у 51,2% детей с неустановленной этиологией (табл. 2).

Таблица 2. – Уровень NGF (пг/мл) у пациентов с учетом этиологии ОРВИ, Me (Q1; Q3)

Table 2. – NGF level (pg/ml) in patients depending etiology of ARVI, Me (Q1; Q3)

Моно-этиология, n=13	Микст-этиология, n=8	Не установлена, n=22	Контроль, n=13
174,92 (27,69; 280,04)**	26,58 (10,4; 400,44)	40,61 (12,55; 70,12)*	82,32 (70,12; 277,21)

Примечание – * – статистическое значимое различие с контролем ($p < 0,003$); ** – между моно-инфекцией и неустановленной этиологией ($p < 0,005$)

Как видно из таблицы 2, более высокие уровни NGF отмечены у пациентов с моноинфекцией, что согласуется с данными литературы, показавшими, что дети с hRV-моноинфекцией имели более высокие показатели лейкоцитов и уровень СРБ в сыворотке, чем при ко-инфекции hRV+hRSV, характеризующейся более низким уровнем СРБ и меньшей выраженностью лихорадки при сравнении с моно-hRSV- и моно-hRV-инфекциями [18].

Отсутствие различий в показателях NGF при микст-инфекции и при неустановленной этиологии, а также отмеченные в таблице 1 различия NGF в группах ОРВИ и пневмонии указывало на преобладание среди неустановленной этиологии микст-ОРВИ и на более выраженную дисфункцию эпителия у пациентов с тяжелой пневмонией и микст-инфекцией с разной степенью аффинности (вероятно hRSV и hRV) к рецепторам NGF.

Следующей задачей стала оценка экспрессии NGF у взрослых пациентов с COVID-19 без тяжелого (M-COVID) и с тяжелым течением заболевания (S-COVID). Сравнимые группы оценивались по уровню NGF с учетом пола, возраста, начала болезни, клинической формы (ОРВИ, пневмония), сопутствующей патологии, вида терапии и наличия осложнений (табл. 3).

Как видно из таблицы 3, среди большинства анализируемых групп пациентов отмечены низкие показатели экспрессии NGF, включая пациентов с пневмонией, независимо от степени тяжести (в отличие от приведенных в таблице 1 высоких показателей NGF при тяжелой пневмонии у детей), при сопутствующем ожирении и сахарном диабете ($p < 0,05$). Низкое содержание NGF было у пациентов, находившихся на O_2 -терапии и лечении глюкокортикостероидами (ГКС), включая пациентов с M-COVID ($p < 0,05$), а также у пациентов с признаками дыхательной недостаточности (ДН) и ОРДС.

Более высокое содержание NGF было при M-COVID по сравнению с S-COVID, преимуще-

Таблица 3. – Уровень NGF (пг/мл) у пациентов с COVID-19, Ме (Q1; Q3)
Table 3. – NGF level (pg/ml) in patients with COVID-19, Ме (Q1; Q3)

Группы	M-COVID, n=110		S-COVID, n=50	p
Женщины	23,58 (4,67; 834,1)		5,53 (4,37; 6,52)	0,04
Мужчины	7,02 (4,8; 195,39)		5,36 (4,42; 19,49)	0,08
18-44 года	5,43 (4,2; 12,46)		5,13 (4,42; 10,54)	0,95
45-59 лет	72,53 (5,43; 883,47)		4,6 (4,2; 6,16)	0,003
60 лет и старше	8,2 (4,86; 761,23)		5,87 (4,97; 68,3)	0,23
Первая неделя болезни	5,63 (4,4; 17,07)		4,6 (4,07; 5,66)	0,41
Вторая неделя болезни	24,91 (5,13; 883,47)		5,73 (4,5; 15,4)	0,02
Третья неделя болезни	120,22 (5,86; 488,93)		5,9 (4,3; 7,16)	0,06
ОРВИ	34,83 (5,4; 267,79)		–	–
Пневмония	7,95 (4,5; 483,79)		5,46 (4,37; 7,81)	0,01
Ожирение	8,3 (4,86; 505,17)		5,46 (4,3; 7,81)	0,01
Сахарный диабет	35,44 (7,22; 990,63)		5,6 (4,5; 6,16)	0,01
O ₂ -терапия	7,02 (4,5; 761,23)		5,46 (4,47; 7,81)	0,03
O ₂ не получал	14,37 (5,36; 351,78)		–	–
ГКС получал	7,08 (4,47; 761,23)		5,46 (4,37; 7,81)	0,04
ГКС не получал	10,98 (5,07; 351,78)		–	–
ДН0, n=46	18,98 (5,36; 265,61)		–	–
ДН1, n=84	6,59 (4,59; 633,2)		4,97 (4,14; 6,71)	0,03
ДН2, n=19	–		5,76 (4,6; 129,72)	–
ДН3, n=11	–		5,55 (4,5; 7,16)	–
ОРДС, 1 ст., n=48	24,97 (5,42; 1161,66)		5,43 (4,27; 41,86)	0,04
ОРДС, 2 ст., n=23	–		5,43 (4,3; 5,93)	–
ОРДС, 3 ст., n=7	–		7,16 (4,97; 124,44)	–
без ОРДС, n=82	7,95 (4,5; 183,79)		–	–
ИВЛ	M-COVID без ИВЛ, n=110 (гр. 1)	S-COVID без ИВЛ, n=41 (гр. 2)	S-COVID с ИВЛ, n=9 (гр. 3)	p
	9,42 (4,7; 460,98)	5,46 (4,34; 7,81)	5,66 (4,5; 7,16)	1-2=0,01 1-3=0,16 2-3=0,77
Исход	живые n=110 (гр.1)	живые n=38 (гр. 2)	умершие n=12 (гр. 3)	p
	9,42 (4,7; 460,98)	5,45 (4,34; 7,81)	5,8 (4,79; 15,37)	1-2=0,008 1-3=0,19 2-3=0,45

ственно среди женщин ($p<0,05$), у лиц средней возрастной группы (45-59 лет) и на второй неделе болезни ($p<0,05$).

Окончательная оценка высокой информативности и наличия достоверной разницы ($p<0,05$) в показателях экспрессии NGF при разной степени тяжести была подтверждена критерием Манна-Уитни (рис. 2).

При оценке показателя экспрессии NGF при среднетяжелой форме болезни (M-COVID) установлено, что у пациентов S-COVID, находящихся на ИВЛ, были более значимые различия ($p<0,05$) с группой M-COVID, которым ИВЛ не проводилась (рис. 3).

Кроме того, применение критерия Краскела-Уоллиса позволило установить достоверные

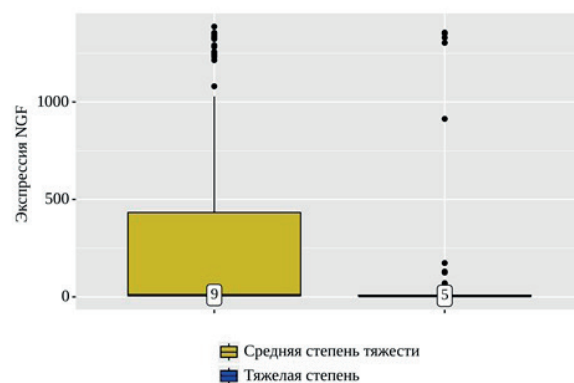


Рисунок 2. – Уровень NGF у пациентов с M-COVID и S-COVID

Figure 2. – NGF level in patients with M-COVID and S-COVID

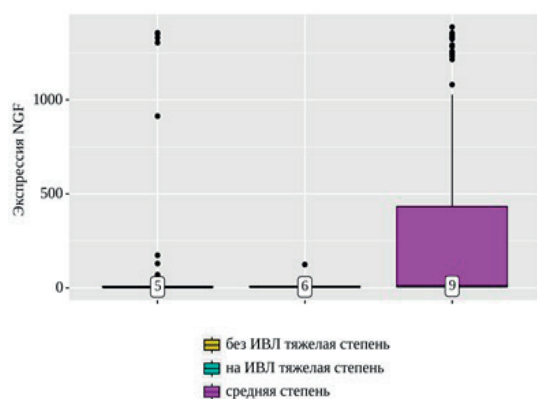


Рисунок 3. – Уровень NGF при S-COVID без ИВЛ, S-COVID на ИВЛ и M-COVID у пациентов (критерий Краскела-Уоллиса)

Figure 3. – NGF level in S-COVID without ventilation, S-COVID in ventilation and M-COVID patients (Kruskal-Wallis test)

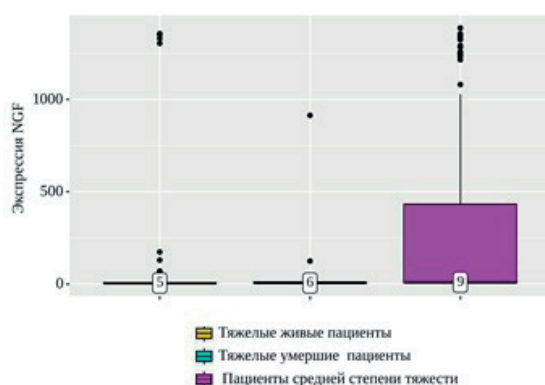


Рисунок 4. – Уровень NGF среди пациентов с M-COVID, живых и умерших с S-COVID (критерий Краскела-Уоллиса)

Figure 4. – NGF level in M-COVID patients, alive and dead S-COVID patients (Kruskal-Wallis test)

различия ($p < 0,001$) показателя NGF среди умерших и выживших пациентов с S-COVID (рис. 4).

Показатель NGF, косвенно отражающий степень эпителиальной дисфункции и другие лабораторные показатели, характеризующие воспалительную реакцию в целом при COVID-19 в сравниваемых группах M-COVID и S-COVID, представлены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, 10 из 14 представленных в таблице показателей имели достоверное различие в группах пациентов с M-COVID и S-COVID ($p < 0,05$), что было важно для реализации следующей задачи – определения наиболее информативных показателей для оценки степени тяжести болезни и выраженности эпителиальной дисфункции.

В качестве маркера эпителиальной дисфункции и выраженности воспалительной реакции при COVID-19 были апробированы диагностические коэффициенты, представленные NGF (основной тест) и рекомендованными клиническими протоколами показателями: С-реактивный белок (СРБ), фибриноген (Ф), респи-

Таблица 4. – Лабораторные показатели у пациентов с COVID-19 (Me (Q1; Q3))

Table 4. – Laboratory data in patients with COVID-19 (Me (Q1; Q3))

Показатель	M-COVID, n=110	S-COVID, n=50	p
NGF, пг/мл	9,42 (4,7; 460,98)	5,46 (4,37; 7,81)	0,005
Фибриноген, г/л	3,96 (3,08; 4,84)	4,4 (3,08; 4,84)	0,81
СРБ, мг/л	19,8 (9,7; 67,4)	47,2 (26,3; 97,8)	0,001
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	5,25 (4,0; 6,6)	5,05 (3,9; 7,7)	0,82
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	1,23 (0,87; 1,7)	1,08 (0,65; 1,4)	0,03
SpO ₂ , %	94,0 (93,0; 98,0)	92,0 (90,0; 93,0)	0,01
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	342,0 (304,0; 416,0)	186,5 (143,0; 268,0)	0,01
АлАТ, Ед/л	36,35 (24,4; 54,0)	39,95 (28,8; 71,5)	0,19
АсАТ, Ед/л	40,7 (30,7; 53,0)	57,4 (38,4; 77,8)	0,001
ЛДГ, Ед/л	450,51 (340,37; 573,72)	571,65 (430,0; 877,0)	0,0002
КФК, Ед/л, n=103	134,3 (83,7; 189,4)	198,85 (97,4; 305,0)	0,02
Д-димер, нг/мл, n=55	741,28 (380,21; 1250,33)	798,99 (351,7; 1328,26)	0,77
Ферритин, пг/мл, n=63	473,3 (207,0; 687,0)	570,0 (365,4; 945,0)	0,02
ИЛ-6, пг/мл, n=52	13,9 (6,56; 24,75)	21,5 (11,4; 38,3)	0,01

раторный индекс (РИ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), Д-димер (D) и ферритин (ФР) (табл. 5).

Таблица 5. – Диагностические коэффициенты у пациентов с M-COVID и S-COVID (Me (Q1; Q3))

Коэффициенты	M-COVID	S-COVID	p
СРБ/NGF	0,99 (0,05; 6,08)	4,84 (1,11; 15,0)	0,001
РИ/NGF	33,95 (0,9; 70,37)	35,14 (14,49; 48,99)	0,567
Ф/NGF	0,4 (0,01; 0,81)	0,66 (0,32; 0,9)	0,006
ИЛ-6/NGF	1,22 (0,03; 3,46)	3,05 (0,64; 6,46)	0,003
D/NGF	44,02 (2,03; 153,49)	113,09 (25,87; 283,9)	0,072
ФР/NGF	29,03 (1,18; 98,96)	118,0 (26,16; 164,55)	0,007

Как видно из таблицы 5, 4 из 6 использованных коэффициентов с применением NGF оказались информативными ($p < 0,05$) при оценке степени тяжести COVID-19, причем преимущественное значение показал коэффициент СРБ/NGF ($p < 0,001$), характеризующий выраженность

эпителиальной дисфункции. Два составляющих данный коэффициент показателя отличались противоположной направленностью – увеличением СРБ и снижением NGF по мере прогрессирования болезни.

Установление своеобразного феномена лабораторных «ножниц» со стороны NGF и СРБ у пациентов с S-COVID стало основанием для проверки специфичности и чувствительности данного лабораторного теста в качестве дополнительного лабораторного критерия оценки степени эпителиальной дисфункции при COVID-19 (рис. 5).

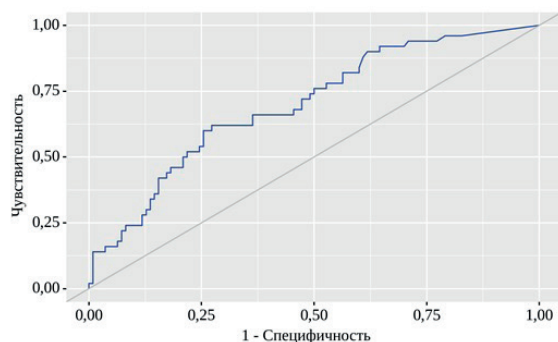


Рисунок 5. – ROC-кривая для показателя СРБ/NGF
Figure 5. – ROC curve for the ratio CRP/NGF

При выявлении точки разделения и оценке чувствительности и специфичности данного параметра было установлено прогностическое значение коэффициента СРБ/NGF для оценки степени эпителиальной дисфункции и прогнозирования неблагоприятного исхода при COVID-19 (площадь под кривой (AUC) = 0,699; 95% доверительный интервал (0,607; 0,791). Таким образом, при точке разделения 4,82 и выше диагностируется S-COVID (чувствительность – 62,0%, специфичность – 72,7%).

Литература

1. NGF and ProNGF: Regulation of neuronal and neoplastic responses through receptor signaling / R. A. Bradshaw [et al.] // *Adv. Biol. Regul.* – 2015. – Vol. 58. – P. 16-27. – doi: 10.1016/j.jbior.2014.11.003.
2. Liu, P. Nerve Growth Factor: A Potential Therapeutic Target for Lung Diseases / P. Liu, S. Li, L. Tang // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 17. – P. 9112. – doi: 10.3390/ijms22179112.
3. Long term effects of cigarette smoke extract or nicotine on nerve growth factor and its receptors in a bronchial epithelial cell line / A. M. Stabile [et al.] // *Toxicol. In Vitro.* – 2018. – Vol. 53. – P. 29-36. – doi: 10.1016/j.tiv.2018.07.020.
4. Nerve Growth Factor and Pathogenesis of Leprosy: Review and Update / T. L. S. Aarão [et al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 939. – doi: 10.3389/fimmu.2018.00939.
5. Wise, B. L. The evolution of nerve growth factor inhibition in clinical medicine / B. L. Wise, M. F. Seidel, N. E. Lane // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2021. – Vol. 17, № 1. – P. 34-46. – doi: 10.1038/s41584-020-00528-4.
6. Crystal structure of neurotrophin-3 homodimer shows distinct regions are used to bind its receptors / M. J. Butte [et al.] // *Biochemistry.* – 1998. – Vol. 37, № 48. – P. 16846-52. – doi: 10.1021/bi981254o.
7. Neurotrophins in lung health and disease / Y. Prakash [et al.] // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2010. – Vol. 4, № 3. – P. 395-411. – doi: 10.1586/ers.10.29.
8. Othumpangat, S. Nerve growth factor modulates human rhinovirus infection in airway epithelial cells by controlling ICAM-1 expression / S. Othumpangat, M. Regier, G. Piedimonte // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2012. – Vol. 302, № 10. – P. 1057-1066. – doi: 10.1152/ajplung.00365.2011.
9. NGF is an essential survival factor for bronchial epithelial cells during respiratory syncytial virus infection / S. Othumpangat [et al.] // *PLoS One.* – 2009. – Vol. 4, № 7. – P. e6444. – doi: 10.1371/journal.pone.0006444.
10. Brown, P. M. Biomarkers of respiratory syncytial virus (RSV) infection: specific neutrophil and cytokine levels provide increased accuracy in predicting disease severity / P. M. Brown, D. L. Schneeberger, G. Piedimonte // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 32-40. – doi: 10.1016/j.prrv.2015.05.005.
11. Piedimonte, G. Contribution of neuroimmune mechanisms to airway inflammation and remodeling during and after respiratory syncytial virus infection / G. Piedimonte //

Выводы

На первый взгляд, полученные результаты отличались определенной противоречивостью и сложностью их интерпретации, так как показатели экспрессии NGF внутри отдельных групп пациентов, имеющих схожие этиологические и клинические данные (моноинфекция), разную локализацию и этиологию воспалительного очага (верхние или нижние отделы респираторного тракта при hRV- и hRSV-инфекциях, пневмонии после ОРВИ и при COVID-19), даже степень тяжести, имели значительный размах. Полагая, что колебания показателя NGF связаны с подавлением или активацией разных рецепторов, экспрессирующих NGF (TrkA, p75(NTR), расположенных в проксимальных или дистальных отделах респираторного тракта, к которым моно- или микст-агенты имеют разную степень аффинности.

Однозначно то, что NGF не является этиологическим критерием ОРВИ как при моно-, тем более при микст-инфекции. Данный показатель может быть использован в клинической практике в диагностике и прогнозировании тяжелых форм лёгочной (эпителиальной) дисфункции при ОРВИ и пневмониях разной этиологии (ассоциированные с ОРВИ и COVID-19) в комплексе с другими показателями. Диагностическая и прогностическая ценность показателя NGF значительно увеличивается при использовании его в виде диагностического коэффициента СРБ/NGF, который может быть применен в качестве дополнительного критерия оценки степени тяжести и прогноза развития органной недостаточности, включая эпителиальную дисфункцию, при COVID-19.

- Pediatr. Infect. Dis. J. – 2003. – Vol. 22, suppl. 2. – P. 66-75. – doi: 10.1097/01.inf.0000053888.67311.1d.
12. Neurotrophin overexpression in lower airways of infants with respiratory syncytial virus infection / L. Tortorolo [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 172, № 2. – P. 233-237. – doi: 10.1164/rccm.200412-1693OC.
 13. Neurotrophins and neurotrophin receptors in human pulmonary arteries / A. Ricci [et al.] // *J. Vasc. Res.* – 2000. – Vol. 37, № 5. – P. 355-363. – doi: 10.1159/000025751.
 14. Nerve growth factor and nerve growth factor receptors in respiratory syncytial virus-infected lungs / C. Hu [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2002. – Vol. 283, № 2. – P. L494-502. – doi: 10.1152/ajplung.00414.2001.
 15. The β -NGF/TrkA Signalling Pathway Is Associated With the Production of Anti-Nucleoprotein IgG in Convalescent COVID-19 / C. Usai [et al.] // *Front. Immunol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 813300. – doi: 10.3389/fimmu.2021.813300.
 16. Mahony, J. B. Molecular diagnosis of respiratory virus infections / J. B. Mahony, A. Petrich, M. Smieja // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2011. – Vol. 48, № 5-6. – P. 217-249. – doi: 10.3109/10408363.2011.640976.
 17. RSV-hRV co-infection is a risk factor for recurrent bronchial obstruction and early sensitization 3 years after bronchiolitis / F. Amat [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2018. – Vol. 90, № 5. – P. 867-872. – doi: 10.1002/jmv.25037.
 18. Acute bronchiolitis: Influence of viral co-infection in infants hospitalized over 12 consecutive epidemic seasons / L. Petrarca [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2018. – Vol. 90, № 4. – P. 631-638. – doi: 10.1002/jmv.24994.
 7. Prakash Y, Thompson MA, Meuchel L, Pabelick CM, Mantilla CB, Zaidi S, Martin RJ. Neurotrophins in lung health and disease. *Expert Rev Respir Med.* 2010;4(3):395-411. doi: 10.1586/ers.10.29.
 8. Othumpangat S, Regier M, Piedimonte G. Nerve growth factor modulates human rhinovirus infection in airway epithelial cells by controlling ICAM-1 expression. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012;302(10):1057-1066. doi: 10.1152/ajplung.00365.2011.
 9. Othumpangat S, Gibson LF, Samsell L, Piedimonte G. NGF is an essential survival factor for bronchial epithelial cells during respiratory syncytial virus infection. *PLoS One.* 2009;4(7):e6444. doi: 10.1371/journal.pone.0006444.
 10. Brown PM, Schneeberger DL, Piedimonte G. Biomarkers of respiratory syncytial virus (RSV) infection: specific neutrophil and cytokine levels provide increased accuracy in predicting disease severity. *Paediatr Respir Rev.* 2015;16(4):232-240. doi: 10.1016/j.prrv.2015.05.005.
 11. Piedimonte G. Contribution of neuroimmune mechanisms to airway inflammation and remodeling during and after respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;(2 Suppl):66-74. doi: 10.1097/01.inf.0000053888.67311.1d.
 12. Tortorolo L, Langer A, Polidori G, Vento G, Stampachiacciere B, Aloe L, Piedimonte G. Neurotrophin overexpression in lower airways of infants with respiratory syncytial virus infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(2):233-237. doi: 10.1164/rccm.200412-1693OC.
 13. Ricci A, Greco S, Amenta F, Bronzetti E, Felici L, Rossodivita I, Sabbatini M, Mariotta S. Neurotrophins and neurotrophin receptors in human pulmonary arteries. *J Vasc Res.* 2000;37(5):355-363. doi: 10.1159/000025751.
 14. Hu C, Wedde-Beer K, Auais A, Rodriguez MM, Piedimonte G. Nerve growth factor and nerve growth factor receptors in respiratory syncytial virus-infected lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002;283(2):L494-502. doi: 10.1152/ajplung.00414.2001.
 15. Usai C, Gibbons JM, Pade C, Li W, Jacobs S, McKnight Á, Kennedy PTF, Gill US. The β -NGF/TrkA Signalling Pathway Is Associated With the Production of Anti-Nucleoprotein IgG in Convalescent COVID-19. *Front Immunol.* 2022;12:813300. doi: 10.3389/fimmu.2021.813300.
 16. Mahony JB, Petrich A, Smieja M. Molecular diagnosis of respiratory virus infections. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2011;48(5-6):217-249. doi: 10.3109/10408363.2011.640976.
 17. Amat F, Plantard C, Mulliez A, Petit I, Rochette E, Verdan M, Henquell C, Labbé G, Heraud MC, Evrard B, Labbé A. RSV-hRV co-infection is a risk factor for recurrent bronchial obstruction and early sensitization 3 years after bronchiolitis. *J Med Virol.* 2018;90(5):867-872. doi: 10.1002/jmv.25037.
 18. Petrarca L, Nenna R, Frassanito A, Pierangeli A, Leonardi S, Scagnolari C, Antonelli G, Papoff P, Moretti C, Midulla F. Acute bronchiolitis: Influence of viral co-infection in infants hospitalized over 12 consecutive epidemic seasons. *J Med Virol.* 2018;90(4):631-638. doi: 10.1002/jmv.24994.

References

1. Bradshaw RA, Pundavela J, Biarc J, Chalkley RJ, Burlingame AL, Hondermarck H. NGF and ProNGF: Regulation of neuronal and neoplastic responses through receptor signaling. *Adv Biol Regul.* 2015;58:16-27. doi: 10.1016/j.jbior.2014.11.003.
2. Liu P, Li S, Tang L. Nerve Growth Factor: A Potential Therapeutic Target for Lung Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9112. doi: 10.3390/ijms22179112.
3. Stabile AM, Marinucci L, Balloni S, Giuliani A, Pistilli A, Bodo M, Rende M. Long term effects of cigarette smoke extract or nicotine on nerve growth factor and its receptors in a bronchial epithelial cell line. *Toxicol In Vitro.* 2018;53:29-36. doi: 10.1016/j.tiv.2018.07.020.
4. Aarão TLS, de Sousa JR, Falcão ASC, Falcão LFM, Quaresma JAS. Nerve Growth Factor and Pathogenesis of Leprosy: Review and Update. *Front Immunol.* 2018;9:939. doi: 10.3389/fimmu.2018.00939.
5. Wise BL, Seidel MF, Lane NE. The evolution of nerve growth factor inhibition in clinical medicine. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(1):34-46. doi: 10.1038/s41584-020-00528-4.
6. Butte MJ, Hwang PK, Mobley WC, Fletterick RJ. Crystal structure of neurotrophin-3 homodimer shows distinct regions are used to bind its receptors. *Biochemistry.* 1998;37(48):16846-16852. doi: 10.1021/bi981254o.

NEUROTROFIN (NGF) LEVELS IN ARVI AND COVID-19**S. G. Semenova¹, V. M. Tsyrukunov¹, V. R. Shulika¹, N. G. Malyshka²**¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus²Grodno Regional Hospital of Infectious Diseases, Grodno, Belarus

Background. Nerve growth factor (NGF) is expressed in different parts of the respiratory tract and reflects the degree of secretion disorders and airway hyperreactivity in ARVI.

Objective. To estimate the diagnostic value of the NGF in ARVI and COVID-19.

Material and methods. The study was conducted in two phases (before the pandemic and during the COVID-19 pandemic). A total of 43 children with ARVI and community-acquired pneumonia were observed at the first stage and 160 adult patients with COVID-19 (moderate (M-COVID) and severe (S-COVID)) were observed at the second stage. Serum NGF level was estimated using Human NGF (Nerve Growth Factor) ELISA Kit, Fine Test system.

Results. Among ARVI in children mono infection prevailed (61.9%) and was represented by hRSV in 23.0% of cases. Among mixed forms of ARVI (38.1%) hRV was the leader (87.5%, 7/8), as a co-infection – hRV + hRSV (3/8). NGF expression in children with moderate mono infection was 195.89 (79.27; 256.01), in severe pneumonia – 280.04 (17.73; 725.04), statistical differences were significant $p < 0.05$. NGF levels in M-COVID and S-COVID were multi-directional and had large level fluctuations within individual groups. A certain pattern was an increase of NGF level in pneumonia associated with ARVI and a decrease of NGF level in pneumonia associated with COVID-19, regardless of severity, in concomitant obesity and diabetes mellitus, in patients on O_2 therapy and hormone treatment, including patients with M-COVID, as well as in patients with signs of respiratory failure ($p < 0.05$).

As respiratory failure and oxygen dependence progressed in S-COVID, the inflammation markers were rising. The proposed ratio represented by C-reactive protein (CRP) and NGF proved to be the most informative test for assessing epithelial dysfunction and disease severity, which was confirmed by the ROC analysis ($p < 0.05$).

Conclusions. NGF score and the CRP/NGF ratio represent additional criteria for assessing severity and predicting the development of an unfavorable outcome due to epithelial dysfunction in the respiratory tract in ARVI and COVID-19.

Keywords: ARVI, COVID-19, nerve growth factor, severity.

For citation: Semenova SG, Tsyrukunov VM, Shulika VR, Malyshka NG. Neurotrophin (NGF) levels in ARVI and COVID-19. Journal of the Grodno State Medical University. 2022;20(3):283-290. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-3-283-290>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Семёнова Светлана Георгиевна / Semenova Svetlana, e-mail: svetlayadoc@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-5489-1246

Цыркунов Владимир Максимович / Tsyrukunov Vladimir, e-mail: tvml11@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Шулика Валентина Ришардовна / Shulika Valentina, e-mail: valentina_sh67@mail.ru

Малышко Наталья Генриховна / Malyshka Natalia, e-mail: natamng@mail.ru

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 22.03.2022

Принята к публикации / Accepted for publication: 24.05.2022