

UDK 37

ISSN 2545 – 4439

ISSN 1857 - 923X

INTERNATIONAL JOURNAL

Institute of Knowledge Management

KNOWLEDGE



Scientific Papers

Vol. 49.4

MEDICAL SCIENCES AND HEALTH

KIJ

Vol. 49

No. 4

pp. 577 - 914

Skopje, 2021

KNOWLEDGE



INTERNATIONAL JOURNAL

**SCIENTIFIC PAPERS
VOL. 49.4**

December, 2021

**INSTITUTE OF KNOWLEDGE MANAGEMENT
SKOPJE**



KNOWLEDGE

International Journal Scientific Papers Vol. 49.4

ADVISORY BOARD

Vlado Kambovski PhD, Robert Dimitrovski PhD, Siniša Zarić PhD, Maria Kavdanska PhD, Venelin Terziev PhD, Mirjana Borota – Popovska PhD, Veselin Videv PhD, Ivo Zupanovic, PhD, Savo Ashtalkoski PhD, Zivota Radosavljević PhD, Laste Spasovski PhD, Mersad Mujevic PhD, Milka Zdravkovska PhD, Drago Cvijanovic PhD, Predrag Trajković PhD, Lazar Stosic PhD, Krasimira Staneva PhD, Nebojsa Pavlović PhD, Daniela Todorova PhD, Baki Koleci PhD, Lisen Bashkurti PhD, Zoran Srzentić PhD, Sinisa Opic PhD, Marija Kostic PhD

Print: GRAFOPROM – Bitola

Editor: IKM – Skopje

Editor in chief

Robert Dimitrovski, PhD

KNOWLEDGE - International Journal Scientific Papers Vol. 49.4

ISSN 1857-923X (for e-version)

ISSN 2545 – 4439 (for printed version)

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

President: Academic, Prof. Vlado Kambovski PhD, Skopje (N. Macedonia)

Vice presidents:

Prof. Robert Dimitrovski PhD, Institute of Knowledge Management, Skopje (N. Macedonia)

Prof. Sinisa Zaric, PhD, Faculty of Economics, University of Belgrade, Belgrade (Serbia)

Prof. Venelin Terziev PhD, University of Rousse, Rousse (Bulgaria)

Prof. Mersad Mujevic PhD, Public Procurement Administration of Montenegro (Montenegro)

Prof. Tihomir Domazet PhD, President of the Croatian Institute for Finance and Accounting, Zagreb (Croatia)

Members:

- Prof. Azra Adjajlic – Dedovic PhD, Faculty of criminology and security, Sarajevo (Bosnia & Herzegovina)
- Prof. Aleksandar Korablev PhD, Faculty of economy and management, Saint Petersburg State Forest Technical University, Saint Petersburg (Russian Federation)
- Prof. Anita Trajkovska PhD, Rochester University (USA)
- Prof. Aziz Pollozhani PhD, Rector, University Mother Teresa, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Anka Trajkovska-Petkoska PhD, UKLO, Faculty of technology and technical sciences, Bitola (N. Macedonia)
- Prof. Aneta Mijoska PhD, Faculty of Dentistry, University “St. Cyril and Methodius”, Skopje (N. Macedonia)
- Prof. Alisabri Sabani PhD, Faculty of criminology and security, Sarajevo (Bosnia & Herzegovina)
- Prof. Artan Nimani PhD, Rector, University of Gjakova “Fehmi Agani” (Kosovo)
- Prof. Ahmad Zakeri PhD, University of Wolverhampton, (United Kingdom)
- Prof. Ana Dzumalievova PhD, South-West University “Neofit Rilski”, Blagoevgrad (Bulgaria)
- Prof. Ali Hajro, PhD, Military Academy “Mihailo Apostolski”, Skopje (N. Macedonia)
- Prof. Branko Sotirov PhD, University of Rousse, Rousse (Bulgaria)
- Prof. Branko Boshkovic, PhD, College of Sports and Health, Belgrade (Serbia)
- Prof. Branimir Kampl PhD, Institute SANO, Zagreb (Croatia)
- Prof. Baki Koleci PhD, University Hadzi Zeka, Peja (Kosovo)
- Prof. Branislav Simonovic PhD, Faculty of Law, Kragujevac (Serbia)
- Prof. Bistra Angelovska, Faculty of Medicine, University “Goce Delcev”, Shtip (N.Macedonia)
- Prof. Cezar Birzea, PhD, National School for Political and Administrative Studies, Bucharest (Romania)
- Prof. Cvetko Andreevski, Faculty of Tourism, UKLO, Bitola (N.Macedonia)
- Prof. Drago Cvijanovic, PhD, Faculty of Hotel Management and Tourism, University of Kragujevac, Vrnjacka Banja (Serbia)
- Prof. Dusan Ristic, PhD Emeritus, College of professional studies in Management and Business Communication, Novi Sad (Serbia)
- Prof. Darijo Jerkovic PhD, Faculty of Business Economy, University “Vitez”, (Bosnia & Herzegovina)
- Prof. Daniela Todorova PhD, “Todor Kableshev” University of Transport, Sofia (Bulgaria)
- Prof. Dragan Kokovic PhD, University of Novi Sad, Novi Sad (Serbia)
- Prof. Dragan Marinkovic PhD, High health – sanitary school for professional studies, Belgrade (Serbia)

- Prof. Daniela Ivanova Popova PhD, Faculty of Public Health and Sport, SWU Neofit Rilski, Blagoevgrad (Bulgaria)
- Prof. Dzulijana Tomovska, PhD, Faculty of Biotechnical sciences, Bitola (N.Macedonia)
- Prof. Evgenia Penkova-Pantaleeva PhD, UNWE -Sofia (Bulgaria)
- Prof. Fadil Millaku, PhD, University “Hadzi Zeka”, Peja (Kosovo)
- Prof. Fatos Ukaj, University “Hasan Prishtina”, Prishtina (Kosovo)
- Prof. Georgi Georgiev PhD, National Military University “Vasil Levski”, Veliko Trnovo (Bulgaria)
- Prof. Halit Shabani, PhD, University “Hadzi Zeka”, Peja (Kosovo)
- Prof. Halima Sofradzija, PhD, University of Sarajevo, Sarajevo (Bosnia and Herzegovina)
- Prof. Haris Halilovic, Faculty of criminology and security, University of Sarajevo, Sarajevo (Bosnia and Herzegovina)
- Prof. Helmut Shramke PhD, former Head of the University of Vienna Reform Group (Austria)
- Prof. Hristina Georgieva Yancheva, PhD, Agricultural University, Plovdiv (Bulgaria)
- Prof. Hristo Beloev PhD, Bulgarian Academy of Science, Rector of the University of Rousse (Bulgaria)
- Prof. Hristina Milcheva, Medical college, Trakia University, Stara Zagora (Bulgaria)
- Prof. Izet Zeqiri, PhD, Academic, SEEU, Tetovo (N.Macedonia)
- Prof. Ivan Marchevski, PhD, D.A. Tsenov Academy of Economics, Svishtov (Bulgaria)
- Prof. Ibrahim Obhodjas PhD, Faculty of Business Economy, University “Vitez”, (Bosnia & Herzegovina)
- Doc. Igor Stubelj, PhD, PhD, Faculty of Management, Primorska University, Koper (Slovenia)
- Prof. Ivo Zupanovic, PhD, Faculty of Business and Tourism, Budva (Montenegro)
- Prof. Ivan Blazhevski, PhD, Institute for Sociological, Political and Juridical Research, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Isa Spahiu PhD, AAB University, Prishtina (Kosovo)
- Prof. Ivana Jelik PhD, University of Podgorica, Faculty of Law, Podgorica (Montenegro)
- Prof. Islam Hasani PhD, Kingston University (Bahrein)
- Prof. Jamila Jaganjac PhD, Faculty of Business Economy, University “Vitez”, (Bosnia & Herzegovina)
- Prof. Jova Ateljevic PhD, Faculty of Economy, University of Banja Luka, (Bosnia & Herzegovina)
- Prof. Jonko Kunchev PhD, University „Cernorizec Hrabar“ - Varna (Bulgaria)
- Prof Karl Schopf, PhD, Akademie fur wissenschaftliche forchung und studium, Wien (Austria)
- Prof. Katerina Belichovska, PhD, Faculty of Agricultural Sciences, UKIM, Skopje (N. Macedonia)
- Prof. Krasimir Petkov, PhD, National Sports Academy “Vassil Levski”, Sofia (Bulgaria)
- Prof. Kamal Al-Nakib PhD, College of Business Administration Department, Kingdom University (Bahrain)
- Prof. Kiril Lisichkov, Faculty of Technology and Metallurgy, UKIM, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Krasimira Staneva PhD, University of Forestry, Sofia (Bulgaria)
- Prof. Lidija Tozi PhD, Faculty of Pharmacy, Ss. Cyril and Methodius University, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Laste Spasovski PhD, Vocational and educational centre, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Larisa Velic, PhD, Faculty of Law, University of Zenica, Zenica (Bosnia and Herzegovina)
- Prof. Łukasz Tomczyk PhD, Pedagogical University of Cracow (Poland)

- Prof. Lujza Grueva, PhD, Faculty of Medical Sciences, UKIM, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Lazar Stosic, PhD, Association for development of science, engineering and education, Vranje (Serbia)
- Prof. Lulzim Zeneli PhD, University of Gjakova “Fehmi Agani” (Kosovo)
- Prof. Lisen Bashkurti PhD, Global Vice President of Sun Moon University (Albania)
- Prof. Lence Mircevska PhD, High Medicine School, Bitola, (N.Macedonia)
- Prof. Ljupce Kocovski PhD, Faculty of Biotechnical sciences, Bitola (N.Macedonia)
- Prof. Marusya Lyubcheva PhD, University “Prof. Asen Zlatarov”, Member of the European Parliament, Burgas (Bulgaria)
- Prof. Marija Magdinceva – Shopova PhD, Faculty of tourism and business logistics, University “Goce Delchev”, Shtip (N. Macedonia)
- Prof. Maria Kavdanska PhD, Faculty of Pedagogy, South-West University Neofit Rilski, Blagoevgrad (Bulgaria)
- Prof. Maja Lubenova Cholakova PhD, Faculty of Public Health and Sport, SWU Neofit Rilski, Blagoevgrad (Bulgaria)
- Prof. Mirjana Borota-Popovska, PhD, Centre for Management and Human Resource Development, Institute for Sociological, Political and Juridical Research, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Mihail Garevski, PhD, Institute of Earthquake Engineering and Engineering Seismology, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Misho Hristovski PhD, Faculty of Veterinary Medicine, Ss. Cyril and Methodius University, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Mitko Kotovchevski, PhD, Faculty of Philosophy, UKIM, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Milan Radosavljevic PhD, Dean, Faculty of strategic and operational management, Union University, Belgrade (Serbia)
- Prof. Marija Topuzovska-Latkovikj, PhD, Centre for Management and Human Resource Development, Institute for Sociological, Political and Juridical Research, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Marija Knezevic PhD, Academic, Banja Luka, (Bosnia and Herzegovina)
- Prof. Margarita Bogdanova PhD, D.A.Tsenov Academy of Economics, Svishtov (Bulgaria)
- Prof. Mahmut Chelik PhD, Faculty of Philology, University “Goce Delchev”, Shtip (N.Macedonia)
- Prof. Mihajlo Petrovski, PhD, Faculty of Medical Sciences, University “Goce Delchev”, Shtip (N.Macedonia)
- Prof. Marija Mandaric PhD, Faculty of Hotel Management and Tourism, University of Kragujevac, Vrnjacka Banja (Serbia)
- Prof. Marina Simin PhD, College of professional studies in Management and Business Communication, Sremski Karlovci (Serbia)
- Prof. Miladin Kalinic, College of professional studies in Management and Business Communication, Sremski Karlovci (Serbia)
- Prof. Marijan Tanushevski PhD, Macedonian Scientific Society, Bitola (N. Macedonia)
- Prof. Mitre Stojanovski PhD, Faculty of Biotechnical sciences, Bitola (N.Macedonia)
- Prof. Miodrag Smelcerovic PhD, High Technological and Artistic Vocational School, Leskovac (Serbia)
- Prof. Nadka Kostadinova, Faculty of Economics, Trakia University, Stara Zagora (Bulgaria)
- Prof. Natalija Kirejenko PhD, Faculty For economic and Business, Institute of Entrepreneurial Activity, Minsk (Belarus)
- Prof. Nenad Taneski PhD, Military Academy “Mihailo Apostolski”, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Nevenka Tatkovic PhD, Juraj Dobrila University of Pula, Pula (Croatia)
- Prof. Nedžad Korajlic PhD, Faculty of criminal justice and security, University of Sarajevo (Bosnia and Herzegovina)

- Prof. Nikola Sabev, PhD, Angel Kanchev University of Ruse, Ruse (Bulgaria)
- Prof. Nonka Mateva PhD, Medical University, Plovdiv (Bulgaria)
- Prof. Nikolay Georgiev PhD, “Todor Kableshkov” University of Transport, Sofia (Bulgaria)
- Prof. Nishad M. Navaz PhD, Kingdom University (India)
- Prof. Nano Ruzhin PhD, Faculty of Law, AUE-FON University, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Oliver Dimitrijevic PhD, High medicine school for professional studies “Hipokrat”, Bujanovac (Serbia)
- Prof. Paul Sergius Koku, PhD, Florida State University, Florida (USA)
- Prof. Primoz Dolenc, PhD, Faculty of Management, Primorska University, Koper (Slovenia)
- Prof. Petar Kolev PhD, “Todor Kableshkov” University of Transport, Sofia (Bulgaria)
- Prof. Pere Tumbas PhD, Faculty of Economics, University of Novi Sad, Subotica (Serbia)
- Prof. Rade Ratkovic PhD, Faculty of Business and Tourism, Budva (Montenegro)
- Prof. Rositsa Chobanova PhD, University of Telecommunications and Posts, Sofia (Bulgaria)
- Prof. Rossana Piccolo PhD, Università degli studi della Campania - Luigi Vanvitelli (Italy)
- Prof. Rumen Valcovski PhD, Imunolab Sofia (Bulgaria)
- Prof. Rumen Stefanov PhD, Faculty of public health, Medical University of Plovdiv (Bulgaria)
- Prof. Rumen Tomov PhD, University of Forestry, Sofia (Bulgaria)
- Prof. Sasho Korunoski PhD, UKLO, Bitola (N.Macedonia)
- Prof. Snezhana Lazarevic, PhD, College of Sports and Health, Belgrade (Serbia)
- Prof. Stojan Ivanov Ivanov PhD, Faculty of Public Health and Sport, SWU Neofit Rilski, Blagoevgrad (Bulgaria)
- Prof. Stojna Ristevska PhD, High Medicine School, Bitola, (N. Macedonia)
- Prof. Suzana Pavlovic PhD, High health – sanitary school for professional studies, Belgrade (Serbia)
- Prof. Sandra Zivanovic, PhD, Faculty of Hotel Management and Tourism, University of Kragujevac, Vrnjacka Banja (Serbia)
- Prof. Shyqeri Kabashi, College “Biznesi”, Prishtina (Kosovo)
- Prof. Temelko Risteski PhD, Faculty of Law, AUE-FON University, Skopje (N. Macedonia)
- Prof. Todor Krystevich, D.A. Tsenov Academy of Economics, Svishtov (Bulgaria)
- Prof. Todorika Atanasova, Faculty of Economics, Trakia University, Stara Zagora (Bulgaria)
- Prof. Tzako Pantaleev PhD, NBUniversity, Sofia (Bulgaria)
- Prof. Vojislav Babic PhD, Institute of Sociology, University of Belgrade (Serbia)
- Prof. Volodymyr Denysyuk, PhD, Dobrov Center for Scientific and Technological Potential and History studies at the National Academy of Sciences of Ukraine (Ukraine)
- Prof. Valentina Staneva PhD, “Todor Kableshkov” University of Transport, Sofia (Bulgaria)
- Prof. Venus Del Rosario PhD, Arab Open University (Philippines)
- Prof. Vjollca Dibra PhD, University of Gjakova “Fehmi Agani” (Kosovo)
- Prof. Yuri Doroshenko PhD, Dean, Faculty of Economics and Management, Belgorod (Russian Federation)
- Prof. Zlatko Pejkovski, PhD, Faculty of Agricultural Sciences, UKIM, Skopje (N.Macedonia)
- Prof. Zivota Radosavljevic PhD, Faculty FORCUP, Union University, Belgrade (Serbia)
- Prof. Zorka Jugovic PhD, High health – sanitary school for professional studies, Belgrade (Serbia)

REVIEW PROCEDURE AND REVIEW BOARD

Each paper is reviewed by the editor and, if it is judged suitable for this publication, it is then sent to two referees for double blind peer review.

The editorial review board is consisted of 63 members, full professors in the fields 1) Natural and mathematical sciences, 2) Technical and technological sciences, 3) Medical sciences and Health, 4) Biotechnical sciences, 5) Social sciences, and 6) Humanities from all the Balkan countries and the region.

CONTENTS

| | |
|--|-----|
| INFLAMMATORY BIOMARKERS IN PATIENTS WITH COVID-19 | 595 |
| Ankica Pop-Kostova..... | 595 |
| Tatjana Ruskovska..... | 595 |
| ACUTE LIMB ISCHEMIA OF UPPER EXTREMITY IN PATIENTS WITH ACTIVE COVID-19 INFECTION | 601 |
| Bogomila Chesmedzhieva | 601 |
| Stefan Stanev | 601 |
| AWARENESS AND KNOWLEDGE OF PREVENTION OF COVID-19 INFECTION IN ADOLESCENTS, THEIR TEACHERS AND PARENTS | 605 |
| Miglena Tarnovska | 605 |
| Emilyya Avramova - Bakalova | 605 |
| COVID-19 CHALLENGES TO EMERGENCY DEPARTMENT NURSES | 611 |
| Rostislav Kostadinov | 611 |
| Kiril Atliev..... | 611 |
| ECONOMIC EFFECTS AND EXPECTED RESULTS FROM THE INTRODUCTION OF OUTPATIENT POST - COVID 19 REHABILITATION..... | 617 |
| Yana Kashilska | 617 |
| Atanas Petkov | 617 |
| COVID-19 CHALLENGES TO EMERGENCY DEPARTMENT TRIAGE..... | 625 |
| Rostislav Kostadinov | 625 |
| Kiril Atliev..... | 625 |
| HEALTH CARE MANAGEMENT IN INTENSIVE DEPARTMENTS IN THE EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF COVID-19 | 629 |
| Kamelia Bogdanova | 629 |
| Dimitrina Milikina..... | 629 |
| EMERGENCY DEPARTMENT COVID-19 RELATED CHALLENGES..... | 637 |
| Rostislav Kostadinov | 637 |
| Kiril Atliev..... | 637 |
| ISCHEMICAL STROKE IN A CHILD AND ITS ASSOCIATION WITH COVID-19 – CASE REPORT | 643 |
| Bogomila Chesmedzhieva | 643 |
| Stefan Stanev | 643 |
| PUBLIC ATTITUDE DYNAMICS OF USING HEALTH DIGITAL SERVICES DURING PANDEMIC | 647 |
| Irena Hambarova | 647 |
| Nonka Mateva..... | 647 |
| THE EFFECT OF POST-CORONAVIRUS SYNDROME ON A PATIENT’S CARDIOVASCULAR SYSTEM..... | 653 |
| Faisal Saghir | 653 |
| PULMONARY REHABILITATION IN POST - COVID SYNDROME | 661 |
| Katya Mollova | 661 |
| Steliyana Valeva..... | 661 |
| Nazife Bekir..... | 661 |
| Anushka Uzunova..... | 661 |
| TELEDENTISTRY METHODS IN ORTHODONTICS AND PROSTHETIC DENTISTRY DURING COVID-19 PANDEMIC..... | 667 |
| Dobromira Shopova..... | 667 |
| Desislava Bakova | 667 |
| Miroslava Yordanova | 667 |

| | |
|---|-----|
| Svetlana Yordanova..... | 667 |
| NONENZYMATIC GLYCOLISATION AND GINGIVAL TISSUES: A REVIEW | 673 |
| Angelina Bozhinov | 673 |
| Marija Nakova | 673 |
| CURRENT PROSTHODONTIC CARE FOR GERIATRIC PATIENTS | 677 |
| Natasha Stavreva | 677 |
| MECHANICAL PROPERTIES OF VENEERING PORCELAINS FOR ZIRCONIA CORE..... | 681 |
| Aneta Mijoska..... | 681 |
| FULL DENTAL REHABILITATION OF THE MASTICATORY APPARATUS – CASE REPORT .. | 687 |
| Desislava Konstantinova | 687 |
| Anna Nenova – Nogalcheva | 687 |
| CLASSIFICATION OF TEMPOROMANDIBULAR DISORDERS | 693 |
| Katerina Zlatanovska | 693 |
| Natasa Longurova..... | 693 |
| Cena Dimova | 693 |
| Julija Zarkova-Atanasova | 693 |
| Ljubica Proseva | 693 |
| CARIES RISK ASSESSMENT IN CHILDREN WITH PRIMARY AND PERMANENT DENTITION | 699 |
| Sanja Nashkova | 699 |
| Cena Dimova | 699 |
| ANALYSIS OF HYGIENIC AND EATING HABITS IN CHILDREN TREATED WITH FIXED ORTHODONTIC TECHNIQUE..... | 705 |
| Elena Dimova | 705 |
| CARDIOVASCULAR DISEASES AND ORAL HEALTH..... | 713 |
| Anna Nenova – Nogalcheva | 713 |
| Desislava Konstantinova | 713 |
| PERI-IMPLANTITIS IN PATIENTS WITH PERIODONTAL DISEASE..... | 717 |
| Evgenija Todorova | 717 |
| Kiro Papakoca..... | 717 |
| ASSESSMENT OF THE LEVEL OF GINGIVAL INFLAMMATION IN CHILDREN WITH FIXED ORTHODONTIC TECHNIQUE..... | 723 |
| Elena Dimova | 723 |
| Boris Borisov | 723 |
| COST-EFFECTIVE QUALITY CONTROL METHOD FOR RADIOCHEMICAL PURITY OF ^{99m} Tc-TECTROTYD USED IN A HOSPITAL RADIOPHARMACY UNIT | 731 |
| Armend Jashari | 731 |
| Jasna Grozdanovska | 731 |
| Yll Kaçiu | 731 |
| Liljana Makraduli | 731 |
| Ljubica Adzi-Andov | 731 |
| Emilija Janevik-Ivanovska | 731 |
| DYNAMICS OF TOTAL BILIRUBIN DURING THE NEONATAL PERIOD IN TERM NEWBORN | 739 |
| Tatyana Itova | 739 |
| Victorya Atanasova | 739 |
| LEADING FACTORS FOR DEATH DURING LABOR IN BULGARIA..... | 745 |
| Darina Mineva | 745 |

| | |
|--|-----|
| SERIOUS MEDICAL ERRORS IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGICAL PRACTICE IN BULGARIA - FREQUENCY OF PATIENT'S INJURY AND MORTALITY | 749 |
| Ivan Kostov | 749 |
| Gergana Ingilizova | 749 |
| Sergei Slavov | 749 |
| INCREASED CIRCULATING PLATELET-NEUTROPHIL COMPLEXES IN ADULT NEWLY DIAGNOSED NON-HODGKINS'S LYMPHOMA PATIENTS | 757 |
| Sheniz Yuzeir | 757 |
| Bozhidara Shtereva..... | 757 |
| Liana Gercheva..... | 757 |
| IS OXIDATIVE STRESS INJURY RELATED WITH AORTIC CROSS TIME DURATION AFTER OPEN HEART SURGRY?..... | 763 |
| Kamen Stanev..... | 763 |
| Todor Gonovski..... | 763 |
| Asen Ivanov..... | 763 |
| PUBLIC OPINION SURVEY ON ECONOMIC PROBLEMS AFFECTING CARDIOVASCULAR DISEASES..... | 767 |
| Rumyana Yaneva..... | 767 |
| Anastas Cholakov..... | 767 |
| TRAUMA IN DIFFERENT ARTERIAL BASINS – EPIDEMIOLOGY, LOCALIZATION AND TYPE FOR THE PERIOD OF 2020 | 775 |
| Bogomila Chesmedzhieva | 775 |
| Stefan Stanev | 775 |
| ASPECTS OF BEHAVIORAL CHOICES FOR OSTEOPOROSIS PREVENTION | 779 |
| Petya Stefanova | 779 |
| Galina Terzieva..... | 779 |
| PREVENTION OF OSTEOPOROSIS – RESPONSIBILITIES OF THE HEALTH TEAM IN PRE-HOSPITAL CARE..... | 785 |
| Katya Popova..... | 785 |
| Krastina Todorova | 785 |
| REHABILITATION AND QUALITY OF LIFE AFTER ARTROSCOPIC INTERVENTIONS OF THE KNEE JOINT- OWN SURVEY | 791 |
| Antoaneta Bayraktarova | 791 |
| Aneta Rasheva | 791 |
| Vanina Mihaylova- Alakidi | 791 |
| STUDY OF BONE DENSITY OF STUDENTS FROM MEDICAL COLLEGE - STARA ZAGORA AND ALGORITHM FOR PREVENTION AND TREATMENT OF REDUCED BONE DENSITY... .. | 797 |
| Nazife Bekir..... | 797 |
| Steliyana Valeva..... | 797 |
| COMBINED REFLEXOLOGY WITH ACUPRESSURE AND KINESITHERAPY METHODS AFTER ACHILLES TENDON RUPTURE..... | 805 |
| Danche Vasileva..... | 805 |
| Antonio Grabulov | 805 |
| INVESTIGATION OF THE VOLUME OF NECK MOVEMENT IN PATIENTS WITH NECK PAIN | 811 |
| Dragana Velinov..... | 811 |
| PHYSIOTHERAPEUTIC METHODOLOGY FOR PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS | 817 |
| Tamara Adjiska..... | 817 |
| WHOLE BODY VIBRATION IN THE TREATMENT OF THE KNEE OSTEOARTHRITIS..... | 821 |
| Galina Mratskova | 821 |

| | |
|---|-----|
| CONSTRUCTION OF INDIVIDUAL LANGUAGE PROFILES IN CHILDREN WITH DOWN SYNDROME - PREREQUISITE FOR EFFECTIVE SPEECH THERAPEUTIC THERAPY..... | 829 |
| Penka Shapkova..... | 829 |
| MODERN DIAGNOSIS AND THERAPEUTIC BEHAVIOR IN THE TREATMENT OF PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA IN DIFFERENT TREATMENT CENTERS..... | 837 |
| Yordan Yordanov | 837 |
| RELATIONSHIP BETWEEN DRY EYE SYNDROME AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA | 843 |
| Yordan Yordanov | 843 |
| ANXIETY LEVELS IN OVERWEIGHT INDIVIDUALS | 849 |
| Aleksandra Zdravkova | 849 |
| FUNCTIONAL FOODS IN FAVOR OF THE PREVENTION AND TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES | 853 |
| Nelly Bozhinova..... | 853 |
| Mihaela Popova | 853 |
| Anelia Bivolarska | 853 |
| IMPROVING THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH DISEASES OF THE BILE-LIVER SYSTEM THROUGH SPECIALIZED THERAPEUTIC DIETS | 859 |
| Atanas Petkov | 859 |
| Rositsa Toncheva..... | 859 |
| Yana Kashilska..... | 859 |
| THE PHYSICAL ACTIVITY AS A PART OF REHABILITATION CARE IN PATIENTS WITH CHRONICAL VASCULAR DISEASES | 865 |
| Mihaela Mireva..... | 865 |
| Milan Tsekov | 865 |
| Emilia Naseva..... | 865 |
| PREVENTION OF BREAST CANCER IN BULGARIA - PROBLEMS AND PRIORITIES..... | 873 |
| Iliana Sokolova..... | 873 |
| Delyana Hadzhideleva..... | 873 |
| Daniela Gavrailova..... | 873 |
| ALGORITHM FOR FIRST AID FOR TRAUMA..... | 879 |
| Nadia Manolova | 879 |
| CHRONIC WOUNDS AS A SOCIOECONOMIC BURDEN | 885 |
| Stoyan Bogoev..... | 885 |
| THE APPLICATION OF INVASIVE AND NON-INVASIVE MESOTHERAPY TO IMPROVE THE AESTHETIC VISION OF ADULTS | 889 |
| Gergana Pavlova..... | 889 |
| Maria Becheva..... | 889 |
| Nina Belcheva..... | 889 |
| ORGANIZATION OF THE ACTIVITY, STRUCTURE AND MANAGEMENT ON UROLOGY CLINIC UMHAT "SAINT GEORGE" EAD – PLOVDIV FOR THE PERIOD 2021 - 2024..... | 893 |
| Todor Stoev | 893 |
| Kostadin Kanalev | 893 |
| PROBLEMS IN THE TRAINING OF STUDENTS IN SURGICAL CARE..... | 897 |
| Miloslava Ilieva | 897 |
| CONTINUING TRAINING OF HEALTH CARE PROFESSIONALS - PROBLEMS AND TRENDS | 901 |
| Galina Tchaneva..... | 901 |
| Silviya Mladenova..... | 901 |
| Kamelia Bogdanova | 901 |

| | |
|--|-----|
| ASSERTIVENESS AND INTERPERSONAL BEHAVIOUR DURING THE PRACTICAL TRAINING OF STUDENTS ENROLLED IN MIDWIFERY COURSES | 905 |
| Delyana Hadzhideleva | 905 |
| Natashka Andreeva | 905 |
| STRATEGIES FOR ANALYSIS AND SYNTHESIS OF MEDICAL RESEARCH | 911 |
| Boryana Levterova | 911 |

INFLAMMATORY BIOMARKERS IN PATIENTS WITH COVID-19

Ankica Pop-Kostova

General City Hospital “8th September” - Skopje, Republic North Macedonia, apopkostova@yahoo.com

Tatjana Ruskovska

University “Goce Delcev” - Stip, Republic North Macedonia, tatjana.ruskovska@ugd.edu.mk

Abstract: The new coronavirus, termed *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), is causing the coronavirus disease 2019 (COVID-19), which is a complex multisystem disease that in its severe form is manifested by severe pneumonia and damage to the blood vessels, heart, liver, and kidneys. Clinical data suggest that a high percentage of the patients with COVID-19 develop an abnormal inflammatory response, which can progress to multiorgan failure and death. This study aims to analyze the values of inflammatory biomarkers C-reactive protein (CRP) and interleukin 6 (IL-6), together with white blood cell (WBC) count, erythrocyte sedimentation rate (Se), ferritin (FER), and serum iron (IRN) in patients with COVID-19 who develop clinical presentations that differ in severity, and to assess the clinical significance of these parameters for diagnosis and prognosis of the course of the disease. This study was designed as a retrospective observational study. The study included a total of 115 patients divided in two groups: Group A- asymptomatic and mild cases of COVID-19, N=55 (36 men and 19 women; mean age 53.3 ± 1.4 y.) and Group B- moderate and severe cases of COVID-19 patients in need of hospitalization, N=60 (38 men and 22 women; mean age 56.1 ± 1.3 y.). All patients had a positive PCR test for SARS-CoV-2. The study was conducted in the period September – December 2020. Statistical analysis of the data showed that the two groups of patients did not differ in age. Mean values of Se, WBC, CRP, IL-6, and FER were higher in Group B patients than in Group A. Very high statistical significance was observed for CRP and IL-6 ($p < 0.001$), while high statistical significance was observed for Se and FER ($p < 0.01$). The mean value of WBC was higher in Group B patients, but with borderline statistical significance ($p = 0.051$). The mean value of IRN was significantly lower in Group B patients compared with Group A ($p < 0.05$). We observed a statistically significant positive correlation between CRP and IL-6 in both groups of patients [0.525, $p < 0.01$ in Group A vs. 0.259, $p < 0.05$ in Group B]. Serum iron shows a significant inverse correlation with CRP and IL-6, but only in Group A patients [CRP (-0.380), IL-6 (-0.424); $p < 0.01$ for both parameters]. The results of this study show that the evaluation of inflammatory biomarkers is an available and practical tool for assessing the severity of the disease, and further for assessing the response to therapy and the outcome of COVID-19. Imbalance of iron homeostasis is associated with tissue damage and impaired host immune system function, and in this respect serum iron and ferritin are parameters that play an important role in diagnosis and monitoring of patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19, inflammatory biomarkers, CRP, ferritin, IL-6

ВОСПАЛИТЕЛНИ БИОМАРКЕРИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО COVID-19

Анкица Поп-Костова

ЈЗУ ГОБ „8-ми Септември“ - Скопје, Република Северна Македонија, apopkostova@yahoo.com

Татјана Рушковска

Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип, Република Северна Македонија, tatjana.ruskovska@ugd.edu.mk

Резиме: Новиот корона вирус, именуван како *тежок акутен респираторен синдром корона вирус 2* (SARS-CoV-2), ја предизвикува корона вирусната болест 2019 (COVID-19), што претставува сложена мултисистемска болест која во својата тешка форма се манифестира со тешка пневмонија и оштетувања на крвните садови, срцето, црниот дроб и бубрезите. Клиничките податоци укажуваат дека висок процент од пациентите со COVID-19 развиваат абнормален инфламаторен одговор, што може да прогресира кон мултиорганска инсуфициенција и смрт. Оваа студија има за цел да се анализираат вредностите на инфламаторните биомаркери Ц-реактивен протеин (CRP) и интерлеукин 6 (IL-6), заедно со бројот на леукоцити (white blood cells - WBC), брзината на седиментација на еритроцити (Se), феритинот (FER) и серумското железо (iron - IRN) кај пациенти со COVID-19 кои развиваат клиничка слика со различна тежина и да се изврши проценка на клиничкото значење на овие параметри при поставување на дијагнозата и за прогноза на текот на болеста. Оваа студија е дизајнирана како ретроспективна опсервациона студија. Во студијата се вклучени вкупно 115 пациенти поделени во две групи: А група- асимптоматски и лесни случаи на пациенти со COVID-19, N=55 (36 мажи и 19 жени; средна возраст: 53.3 ± 1.4 год.) и Б група- средно

тешки и тешки случаи на пациенти со COVID-19 на кои им беше потребно сместување во болничка установа, N=60 (38 мажи и 22 жени; средна возраст: 56.1 ± 1.3 год.). Сите пациенти имаа позитивен PCR-тест за SARS-CoV-2. Студијата е изработена во периодот септември - декември 2020 година. Статистичката обработка на податоците покажа дека двете групи пациенти не се разликуваат во однос на возраста. Средните вредности на Se, WBC, CRP, IL-6 и FER беа повисоки кај пациентите од Група Б во однос на Група А. Изразито висока статистичка сигнификантност беше регистрирана кај параметрите CRP и IL-6 ($p < 0.001$), додека висока статистичка сигнификантност беше регистрирана кај параметрите Se и FER ($p < 0.01$). Средната вредност на WBC беше повисока кај пациентите од Група Б, но со гранична вредност на статистичката сигнификантност ($p = 0.051$). Средната вредност на IRN беше сигнификантно пониска кај пациентите од Група Б споредено со Група А ($p < 0.05$). Регистриравме статистички сигнификантна позитивна корелација помеѓу CRP и IL-6 и кај двете групи испитувани пациенти [0.525, $p < 0.01$ кај Група А vs. 0.259, $p < 0.05$ кај Група Б]. Серумското железо покажа значајна инверзна корелација со CRP и IL-6, но само кај пациентите од Група А [CRP (-0.380), IL-6 (-0.424); $p < 0.01$ за двата параметри]. Резултатите од ова истражување покажуваат дека евалуацијата на воспалителните биомаркери претставува достапна и практична алатка за проценка на сериозноста на болеста кај пациенти со COVID-19, а понатаму и за проценка на одговорот кон терапијата и крајниот исход на болеста. Дисбалансот на хомеостазата на железото е поврзан со ткивно оштетување и нарушена имунолошка функција на домаќинот, и од тој аспект серумското железо и феритинот претставуваат параметри коишто имаат значајна улога во дијагностиката и следењето на пациентите со COVID-19.

Клучни зборови: COVID-19, инфламаторни биомаркери, CRP, феритин, IL-6.

1. ВОВЕД

Коронавирусната болест 2019 (COVID-19) е сложена мултисистемска болест чија патогенеза сè уште се истражува. SARS-CoV-2 е нов бета коронавирус кој се појави кон крајот на 2019 година во Кина и веќе зарази повеќе од 250 милиони луѓе ширум светот предизвикувајќи сериозна пандемија. Клиничките докази и податоците од литературата покажуваат дека голем број пациенти со COVID-19 развиваат абнормален инфламаторен одговор кон вирусната инфекција, што кај дел од нив може да доведе до мултиорганска инсуфициенција и фатален исход. Кај инфекцијата со SARS-CoV-2 се дефинирани две фази што меѓусебно се преклопуваат, и тоа: прва фаза која се карактеризира со висока репликативна активност на вирусот и втора фаза која е проследена со несоодветен имунолошки одговор на домаќинот (Siddiqi & Mehra, 2020). Во врска со сериозноста на клиничката слика и прогнозата на исходот од болеста, се разликуваат три клинички фази. Фазата I е дефинирана со благи неодредени симптоми, како што се мјалгија, сува кашлица, главоболка и субфебрилна состојба, без никакви лабораториски и радиолошки абнормалности. Фаза II се карактеризира со кашлица, висока температура, диспнеја, абнормална торакална RTG снимка, лимфопенија и зголемено ниво на воспалителни маркери. Конечно, третата фаза се одликува со клинички манифестации на тежок системски воспалителен синдром, што кулминира со тешка респираторна инсуфициенција со неповолна прогноза (Romagnoli et al., 2020). Во текот на оваа последна фаза на болеста, вредностите на неколку воспалителни маркери се екстремно покачени, што е проследено со ослободување на голема количина на воспалителни медијатори и појава на синдром на цитокинска бура (Ye et al., 2020).

Клиничките студии покажуваат дека променетите нивоа на некои крвни маркери се тесно поврзани со сериозноста на клиничката слика и степенот на смртност кај пациенти со COVID-19 (Tan et al., 2020). Покрај класичните параметри: број на леукоцити (white blood cells - WBC) и брзина на седиментација на еритроцити (Se), параметрите коишто најчесто се користат за следење на воспалителниот процес и еволуцијата на сепса се: лактат дехидрогеназа (LDH), Ц-реактивен протеин (CRP), прокалцитонин (PCT), и од неодамна интерлеукин 6 (IL-6) и феритин (FER). Серумскиот CRP е важен воспалителен маркер којшто значително се покачува кај пациенти со потешка клиничка слика на COVID-19. CRP е протеин синтетизиран во црниот дроб, чие квантифицирање во серум има широка примена во клиничката пракса како ран маркер на инфекција и воспаление. Во крвта, нормалната концентрација на CRP е помала од 10 mg/L, но бргу се зголемува, во рок од 6 до 8 часа, и достигнува врв во рок од 48 часа од почетокот на воспалението (Young et al., 1991). Неговиот полуживот е околу 19 часа, па поради тоа неговата концентрација бргу се намалува кога ќе завршат воспалителните фази и пациентот ќе почне да заздравува. CRP има способност да се врзе за фосфохолинот којшто е високо изразен на површината на оштетените клетки. Ова поврзување го активира класичниот пат на комплементот и ја модулира фагоцитната активност за да се елиминираат патогените микроорганизми и оштетените клетки. IL-6 претставува еден од главните медијатори на инфламаторниот и имунолошкиот одговор инициран од инфекција или повреда, и е клучен за контрола на вирусни инфекции (Velazquez-Salinas et al., 2019), вклучително и инфлуенца H1N1 (Dienz et al., 2012). Од сите цитокини кои

можат да претставуваат селективни терапевтски цели, IL-6 се смета за особено важен во третманот на COVID-19 (Tanaka et al., 2016). Зголемени вредности на IL-6 се регистрирани кај повеќе од една половина од пациентите со COVID-19 (Zhang et al., 2020). Се смета дека нивото на IL-6 е поврзано со степенот на инфламаторен одговор, респираторна инсуфициенција, потребата од механичка вентилација или интубација и смртност кај пациенти со COVID-19. Што се однесува пак до серумското железо и феритинот, податоците од литературата покажуваат дека при инфекција и инфламација метаболизмот на железото претрпува значителни модификации, што има своја клиничка примена при предвидување на смртноста кај пациенти со COVID-19. Се смета дека феритинот е еден од клучните медијатори на имунолошката дерегулација, особено при екстремна хиперферитинемиа, преку директни имunosупресивни и про-воспалителни ефекти, придонесувајќи за појава на цитокинска бура (Vargas-Vargas & Cortés-Rojo, 2020).

Имајќи ги предвид сите овие податоци од литературата, целта на нашето истражување беше да се определат и анализираат вредностите на гореспоменатите инфламаторни биомаркери при првиот преглед кај пациенти со различна клиничка манифестација на COVID-19 и да се изврши проценка на клиничкото значење на овие параметри при поставување на дијагнозата и за прогноза на текот на болеста.

2. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

Податоците за дизајнот на студијата се објавени претходно (Pop-Kostova & Ruskovska, 2021). Накратко, студијата е дизајнирана како ретроспективна опсервациска студија и е изработена во Јавната здравствена установа Градска општа болница „8-ми Септември“ - Скопје во периодот септември - декември 2020 год. Услови за влез во студијата се следните: мажи и жени на возраст од 25 до 66 год., без претходни заболувања, со потврдена дијагноза на COVID-19 со позитивен PCR-тест. Критериуми за исклучување од студијата беа следните: пациенти со хронична опструктивна белодробна болест (ХОББ), пациенти со хронична бубрежна болест на дијализа, пациенти со дијабет, бремени жени и пациенти со карцином. Лесните случаи беа следени и лекувани преку дневна болница, а тешките случаи беа хоспитализирани на одделите за лекување на пациенти со COVID-19.

Студијата вклучува:

А група- асимптоматски и лесни случаи на пациенти со COVID-19; N=55 (36 мажи и 19 жени) и

Б група- средно тешки и тешки случаи на пациенти со COVID-19 на кои им беше потребно сместување во болничка установа; N=60 (38 мажи и 22 жени).

Кај секој пациент беше направен рутински медицински преглед, со мерење на виталните параметри (телесна температура, кислородна сатурација, срцев ритам, крвен притисок) и земање на материјал за крвни анализи. Направена е и рендген снимка на бели дробови и срце со цел да се утврди дали е присутна бронхопневмонија.

Вредностите на CRP и феритин беа определувани со помош на автоматскиот нефелометриски анализатор BN ProSpec System, додека IL-6 беше определуван со помош на автоматскиот имунолошки анализатор Immulite 2000 Xpi. Вредностите на IRN беа определувани со помош на автоматскиот биохемиски анализатор Dimension Rxl. Бројот на леукоцити беше определуван со помош на хематолошки анализатор Advia 2120i со комплетна диференцијална крвна слика (5 diff.). За сите овие автоматски анализатори беа користени оригинални реагенси наменети за истите. Брзината на седиментација на еритроцити беше определувана со автоматски анализатор Alifax. За статистичка обработка на резултатите беше користена програмата SPSS.

3. РЕЗУЛТАТИ

Статистичката обработка на податоците покажа дека двете групи пациенти не се разликуваат во однос на возраста. На тој начин е исклучено влијанието на возраста врз останатите испитувани параметри и исходот од болеста.

Средните вредности на Se, WBC, CRP, IL-6 и FER беа повисоки кај пациентите од Група Б во однос на Група А. Изразито висока статистичка сигнификантност беше регистрирана кај параметрите CRP и IL-6 ($p < 0.001$), додека висока статистичка сигнификантност беше регистрирана кај параметрите Se и FER ($p < 0.01$). Средната вредност на WBC беше повисока кај пациентите од Група Б, но со гранична вредност на статистичката сигнификантност ($p = 0.051$). Вредноста на IRN беше сигнификантно пониска кај пациентите од Група Б споредено со Група А ($p < 0.05$).

Сите овие резултати се прикажани во Табела 1.

Понатаму, ги пресметавме коефициентите на корелација помеѓу анализираните биомаркери, за секоја од двете групи пациенти посебно. Регистриравме статистички сигнификантна позитивна корелација помеѓу CRP и IL-6 и кај двете групи испитувани пациенти. Сепак, оваа корелација беше нешто повисока и со повисок степен на статистичка сигнификантност кај Група А, односно асимптоматските и лесни случаи на

COVID-19 [0.525, $p < 0.01$ кај Група А vs. 0.259, $p < 0.05$ кај Група Б]. Интересно е дека серумското железо покажува значајна инверзна корелација со CRP и IL-6, но само кај пациентите од Група А [CRP (-0.380), IL-6 (-0.424); $p < 0.01$ за двата параметри], додека во рамките на Група Б помеѓу овие параметри не е забележана сигнификантна корелација.

Сите резултати од пресметките на коефициентите на корелација се прикажани во Табела 2.

Табела 1. Вредности на селектирани воспалителни биомаркери и сродни параметри кај пациенти со COVID-19.

| | Група А | | Група Б | |
|---------------------------|-------------------------------------|--|--------------------------------------|--|
| | Средна вредност ± стандардна грешка | 95% Интервал на доверба за средната вредност | Средна вредност ± стандардна грешка | 95% Интервал на доверба за средната вредност |
| Se (mm/h) | 27.0 ± 1.9 | 23.3 - 30.8 | 36.5 ± 2.6** | 31.3 - 41.7 |
| WBC ($\times 10^9$) | 6.9 ± 0.3 | 6.2 - 7.5 | 8.2 ± 0.5 <i>ns</i> ($p=0.051$) | 7.2 - 9.1 |
| CRP (mg/L) | 37.8 ± 4.8 | 28.2 - 47.4 | 100.3 ± 7.4*** | 85.5 - 115.2 |
| IL-6 (pg/mL) | 16.3 ± 2.4 | 11.4 - 21.1 | 71.8 ± 11.5*** | 48.8 - 94.9 |
| FER ($\mu\text{g/L}$) | 424.8 ± 43.5 | 337.5 - 512.1 | 904.9 ± 129.3** | 646.2 - 1163.6 |
| IRN ($\mu\text{mol/L}$) | 7.1 ± 0.7 | 5.7 - 8.4 | 5.1 ± 0.4* | 4.3 - 6.0 |

Група А- асимптоматски и лесни случаи на пациенти со COVID-19

Група Б- средно тешки и тешки случаи на пациенти со COVID-19 на кои им беше потребно сместување во болничка установа

*** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$; ns - несигнификантно, споредено со група А

Табела 2. Коефициенти на корелација помеѓу испитуваните воспалителни биомаркери и сродни параметри кај пациентите со COVID-19.

| Група А | | | | | | |
|---------|-----|-------|--------|----------|--------|----------|
| | WBC | Se | IRN | CRP | FER | IL-6 |
| WBC | --- | 0.132 | 0.088 | 0.196 | 0.047 | -0.014 |
| Se | | --- | -0.016 | 0.180 | -0.171 | -0.002 |
| IRN | | | --- | -0.380** | -0.124 | -0.424** |
| CRP | | | | --- | 0.216 | 0.525** |
| FER | | | | | --- | 0.045 |
| IL-6 | | | | | | --- |
| Група Б | | | | | | |
| | WBC | Se | IRN | CRP | FER | IL-6 |
| WBC | --- | 0.156 | 0.184 | 0.240 | 0.236 | 0.244 |
| Se | | --- | 0.052 | 0.217 | 0.055 | 0.179 |
| IRN | | | --- | 0.018 | 0.213 | -0.025 |
| CRP | | | | --- | 0.026 | 0.259* |
| FER | | | | | --- | -0.146 |
| IL-6 | | | | | | --- |

** $p < 0.01$; * $p < 0.05$

4. ДИСКУСИЈА

Појавата на пандемијата од COVID-19 го преоптовари здравствениот систем во многу земји во светот, но истовремено иницираше бројни клинички студии со цел да се добијат веродостојни податоци за карактеристиките на самата болест и да се воспостават соодветни протоколи за лекување. Постои релативно голема варијабилност на податоците добиени од овие студии, во прв ред поради тоа што резултатите од истражувањата се под влијание на демографските фактори, достапните ресурси на здравствените системи, а исто така влијае и самиот дизајн на студиите. Нашите резултати покажаа дека пациентите кои ќе развијат средно тешка и тешка клиничка слика, при првиот преглед имаат сигнификантно повисоки вредности речиси за сите воспалителни маркери во однос на асимптоматските и лесните случаи. Клиничките податоци покажуваат дека кај пациентите кои развиваат особено тешка клиничка слика на COVID-19 се јавуваат бројни компликации, вклучително и појава на абнормален инфламаторен одговор кон вирусната инфекција, што доведува до мултиорганска инсуфициенција и смрт. Постојат бројни податоци дека серумските концентрации на CRP се асоцирани со сериозноста на клиничката слика кај пациенти со COVID-19, при што зголемените нивоа на CRP се поврзани со прекумерно производство на воспалителни цитокини. Во тој правец и нашите резултати покажуваат дека зголеменото ниво на IL-6 е во тесна врска со сериозноста на клиничката слика и овој параметар особено добро ги идентификува пациентите кои ќе еволуираат кон потешки форми на COVID-19. Од клиничка гледна точка, се смета дека нивоата на IL-6 корелираат со респираторната инсуфициенција, што е во согласност со резултатите од неодамнешните студии. Ова говори дека SARS-CoV-2 активира вродени и адаптивни имунолошки одговори, што резултира со ослободување на IL-6 и други цитокини, зголемена васкуларна пропустливост и респираторна инсуфициенција (Hadjadj et al., 2020). Освен тоа, резултатите од нашето истражување ја потврдија позитивната корелација помеѓу CRP и IL-6, што беше забележано и кај двете групи пациенти.

Железото е микроелемент од суштинско значење за сите живи клетки бидејќи има клучна улога во бројни метаболни процеси, вклучувајќи синтеза, репарација и транскрипција на DNA, производство на енергија, транспорт и складирање на кислород и детоксикација на лекови. Феритинот служи за врзување на железото и негово складирање во биолошки достапна форма за виталните клеточни процеси, истовремено штитејќи ги протеините, липидите и нуклеинските киселини од потенцијалната токсичност на слободното железо (Leranto et al., 2019). Меѓутоа, постојат исто така бројни докази дека воспалителните процеси во организмот предизвикуваат промени во хомеостазата на железото (Kernan & Carcillo, 2017). Овие промени се регистрираат и кај пациенти со COVID-19, манифестирани со високи серумски концентрации на феритин (Colafrancesco et al., 2020) и ниски концентрации на серумското железо (Zhao et al., 2020). Статистичката обработка на податоците од нашето истражување покажа дека вредностите на феритин се сигнификантно повисоки кај пациентите од Група Б и дека серумското железо покажува сигнификантна инверзна корелација со CRP и IL-6 кај Група А. Ваква корелација не е присутна кај Група Б, најверојатно поради драматичната клиничка слика кај овие пациенти и прилично големите интер-индивидуални разлики. Овие резултати се во склад со податоците од поновата литература каде хиперферитинемичниот синдром е опишан како една од главните манифестации на тешката форма на COVID-19 која може да резултира со фатален исход (Colafrancesco et al., 2020), сугерирајќи ја потребата од евалуација на нивото на феритин како параметар асоциран со инфекција и инфламација.

5. ЗАКЛУЧОЦИ

Резултатите од нашето истражување покажуваат дека определувањето на воспалителните маркери, во прв ред CRP и IL-6, е од особено значење за проценка на сериозноста на болеста, а понатаму и за проценка на одговорот кон терапијата и крајниот исход. Може да сугерираме исто така дека воспалителниот процес предизвикан од инфекцијата со SARS-CoV-2 значително влијае и на метаболизмот на железото. Дисбалансот на хомеостазата на железото е поврзан со ткивно оштетување и нарушена имунолошка функција на домаќинот, така што веројатно е дека нарушената хомеостаза на железото не е само „пасивен случаен минувач“, туку има важна улога во самиот тек на болеста. Од тука, серумското железо и феритинот претставуваат параметри коишто имаат значајна улога во дијагностиката и следењето на текот на болеста кај пациентите со COVID-19.

РЕФЕРЕНЦИ

Colafrancesco, S., Alessandri, C., Conti, F., & Priori, R. (2020). COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev*, 19(7), 102573. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102573>

- Dienz, O., Rud, J. G., Eaton, S. M., Lanthier, P. A., Burg, E., Drew, A., Bunn, J., Suratt, B. T., Haynes, L., & Rincon, M. (2012). Essential role of IL-6 in protection against H1N1 influenza virus by promoting neutrophil survival in the lung. *Mucosal Immunol*, 5(3), 258-266. <https://doi.org/10.1038/mi.2012.2>
- Hadjadj, J., Yatim, N., Barnabei, L., Corneau, A., Boussier, J., Smith, N., Péré, H., Charbit, B., Bondet, V., Chenevier-Gobeaux, C., Breillat, P., Carlier, N., Gauzit, R., Morbieu, C., Pène, F., Marin, N., Roche, N., Szwebel, T. A., Merklings, S. H., Treluyer, J. M., Veyer, D., Mouthon, L., Blanc, C., Tharaux, P. L., Rozenberg, F., Fischer, A., Duffy, D., Rieux-Laucat, F., Kernéis, S., & Terrier, B. (2020). Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*, 369(6504), 718-724. <https://doi.org/10.1126/science.abc6027>
- Kernan, K. F., & Carcillo, J. A. (2017). Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol*, 29(9), 401-409. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxx031>
- Lepanto, M. S., Rosa, L., Paesano, R., Valenti, P., & Cutone, A. (2019). Lactoferrin in Aseptic and Septic Inflammation. *Molecules*, 24(7). <https://doi.org/10.3390/molecules24071323>
- Pop-Kostova, A., & Ruskovska, T. (2021). Clinical significance of circulating enzymes in patients with COVID-19. *KNOWLEDGE - International journal*, 47(4), 611-616.
- Romagnoli, S., Peris, A., De Gaudio, A. R., & Geppetti, P. (2020). SARS-CoV-2 and COVID-19: From the Bench to the Bedside. *Physiol Rev*, 100(4), 1455-1466. <https://doi.org/10.1152/physrev.00020.2020>
- Siddiqi, H. K., & Mehra, M. R. (2020). COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*, 39(5), 405-407. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
- Tan, C., Huang, Y., Shi, F., Tan, K., Ma, Q., Chen, Y., Jiang, X., & Li, X. (2020). C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol*, 92(7), 856-862. <https://doi.org/10.1002/jmv.25871>
- Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2016). Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*, 8(8), 959-970. <https://doi.org/10.2217/imt-2016-0020>
- Vargas-Vargas, M., & Cortés-Rojo, C. (2020). Ferritin levels and COVID-19. *Rev Panam Salud Publica*, 44, e72. <https://doi.org/10.26633/rpsp.2020.72>
- Velazquez-Salinas, L., Verdugo-Rodriguez, A., Rodriguez, L. L., & Borca, M. V. (2019). The Role of Interleukin 6 During Viral Infections. *Front Microbiol*, 10, 1057. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01057>
- Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*, 80(6), 607-613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
- Young, B., Gleeson, M., & Cripps, A. W. (1991). C-reactive protein: a critical review. *Pathology*, 23(2), 118-124. <https://doi.org/10.3109/00313029109060809>
- Zhang, Z. L., Hou, Y. L., Li, D. T., & Li, F. Z. (2020). Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest*, 80(6), 441-447. <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1768587>
- Zhao, K., Huang, J., Dai, D., Feng, Y., Liu, L., & Nie, S. (2020). Serum Iron Level as a Potential Predictor of Coronavirus Disease 2019 Severity and Mortality: A Retrospective Study. *Open Forum Infect Dis*, 7(7), ofaa250. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa250>