

Особенности цитокинового профиля у госпитализированных пациентов при разной степени тяжести COVID-19

Григорьева Н. Ю.^{1,3}, Синичкина А. А.², Самолюк М. О.¹, Колосова К. С.¹, Королева Е. В.^{1,3}, Кондакова Е. В.¹, Ведунова М. В.¹

Анализ маркеров цитокинового профиля во взаимосвязи с клиническими проявлениями новой коронавирусной инфекции (COVID-19) может дать ценную информацию о патогенетических проявлениях заболевания, а значит, в последующем определить перспективы использования лекарственных препаратов, воздействующих на цитокиновый шторм и обладающих мощным противовоспалительным действием.

Цель. Выявить корреляционные зависимости между показателями развернутого цитокинового профиля и клиническим течением у госпитализированных пациентов с разной степенью тяжести COVID-19.

Материал и методы. В исследование были включены 70 госпитализированных пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, средний возраст которых составил 58 [50;69] лет, из них 40 мужчин (57%) и 30 женщин (43%). Степень поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) при поступлении составила в среднем КТ-2 [1;3]. Периферическая венозная кровь бралась при поступлении, в среднем на 7 [6;8] день от начала симптомов заболевания. Исследовались стандартные биохимические показатели, а также с помощью системы Мультиплекс (Merck KGaA, Германия) 47 цитокинов и хемокинов.

Результаты. Определены взаимосвязи степени поражения легких по данным КТ с уровнем IL-8 ($r=0,31$, $p<0,05$), IL-15 ($r=0,35$, $p<0,05$), IL-18 ($r=0,31$, $p<0,05$), MCP-1 ($r=0,36$, $p<0,05$), MIG ($r=0,50$, $p<0,05$), TNF- α ($r=0,41$, $p<0,05$). Также выявлена обратная корреляционная зависимость уровня сатурации кислорода при пульсоксиметрии с этими же показателями: IL-8 ($r=-0,27$, $p<0,05$), IL-15 ($r=-0,34$, $p<0,05$), IL-18 ($r=-0,31$, $p<0,05$), MCP-1 ($r=-0,40$, $p<0,05$), MIG ($r=-0,56$, $p<0,05$), TNF- α ($r=-0,45$, $p<0,05$). Уровень IL-6 был значительно повышен у пациентов с тяжелой формой COVID-19 (КТ-3, КТ-4), в то время как у пациентов с умеренной формой заболевания (КТ-1, КТ-2) не наблюдалось повышения уровня IL-6. Обращает внимание, что у пациентов с сахарным диабетом регистрировались наивысшие значения IL-12, IL-9.

Заключение. Гипервоспалительный синдром при тяжелом течении заболевания проявляется высокими уровнями IL-6, MIG, MDC, MCP-1, M-CSF, TNF- α , β , IL-8, IL-18, IL-15. При степени поражения легких КТ-1 и КТ-2 отмечается повышение лишь уровня IL-18, IL-8. Выявленные зависимости доказывают и позволяют объяснить ряд системных воспалительных изменений, происходящих при COVID-19.

Ключевые слова: цитокины, цитокиновый шторм, компьютерная томография, сатурация кислорода, коронавирусная инфекция, COVID-19.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород; ²ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород; ³ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 5, Нижний Новгород, Россия.

Григорьева Н. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой клинической медицины Института биологии и биомедицины, ORCID: 0000-0001-6795-7884, Синичкина А. А. — студентка 6 курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-7598-1366, Самолюк М. О.* — к.м.н., ассистент кафедры клинической медицины, ORCID: 0000-0001-9118-5327, Колосова К. С. — к.м.н., ассистент кафедры клинической медицины, ORCID: 0000-0003-2586-0982, Королева Е. В. — ассистент кафедры клинической медицины, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-8935-454X, Кондакова Е. В. — ассистент кафедры общей и медицинской генетики Института биологии и биомедицины, м.н.с. Научно-исследовательского института нейронаук, ORCID: 0000-0002-6123-8181, Ведунова М. В. — д.б.н., директор Института биологии и биомедицины, ORCID: 0000-0001-9759-6477.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): talantmxt@yandex.ru

КТ — компьютерная томография, СРБ — С-реактивный белок, IL — интерлейкины соответствующих градаций (с 1 по 18), G-CSF — колониестимулирующий фактор гранулоцитов, MCP-1 — моноцитарный хемотаксический протеин 1, MIG или CXCL9 — монокин, индуцированный гамма-интерфероном, IP-10 — интерферон-гамма индуцируемый протеин 10, TNF- α — фактор некроза опухоли- α , MIP1 α , MIP1 β — воспалительные белки макрофагов 1 α , β , CCL2 — CC-хемокиновый лиганд 2, CCL3 — CC-хемокиновый лиганд 3, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, CXCL10 — XHC-хемокиновый лиганд 10.

Рукопись получена 15.01.2022

Рецензия получена 13.03.2022

Принята к публикации 14.03.2022



Для цитирования: Григорьева Н. Ю., Синичкина А. А., Самолюк М. О., Колосова К. С., Королева Е. В., Кондакова Е. В., Ведунова М. В. Особенности цитокинового профиля у госпитализированных пациентов при разной степени тяжести COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4846. doi:10.15829/1560-4071-2022-4846

Cytokine profile in hospitalized patients with COVID-19 of different severity

Grigoryeva N. Yu.^{1,3}, Sinichkina A. A.², Samolyuk M. O.¹, Kolosova K. S.¹, Koroleva E. V.^{1,3}, Kondakova E. V.¹, Vedunova M. V.¹

Analysis of cytokine profile markers in conjunction with the clinical manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) can provide valuable information about the pathogenetic manifestations of the disease, and therefore, in the future, determine drugs that affect the cytokine storm and have an anti-inflammatory effect.

Aim. To identify correlations between the parameters of the developed cytokine profile and the clinical course in hospitalized patients with COVID-19 of different severity.

Material and methods. The study included 70 hospitalized patients with a confirmed diagnosis of COVID-19, with a mean age of 58 [50;69] years, including 40 men (57%) and 30 women (43%). The average lung involvement according to computed tomography (CT) at admission was CT-2 [1;3]. Peripheral venous blood was taken at admission, which averaged 7 [6; 8] days from the symptom onset. Standard biochemical parameters were studied, as well as 47 cytokines and chemokines using the Multiplex system (Merck KGaA, Darmstadt, Germany).

Results. Correlations was found between the lung involvement degree and the level of IL-8 ($r=0,31$, $p<0,05$), IL-15 ($r=0,35$, $p<0,05$), IL-18 ($r=0,31$, $p<0,05$), MCP-1 ($r=0,36$, $p<0,05$), MIG ($r=0,50$, $p<0,05$), TNF- α ($r=0,41$, $p<0,05$). An inverse correlation was also found in the level of blood oxygen saturation with the same indicators as follows: IL-8 ($r=-0,27$, $p<0,05$), IL-15 ($r=-0,34$, $p<0,05$), IL-18 ($r=-0,31$, $p<0,05$), MCP-1 ($r=-0,40$, $p<0,05$), MIG ($r=-0,56$, $p<0,05$), TNF- α ($r=-0,45$, $p<0,05$). IL-6 levels were significantly elevated in patients with severe COVID-19 (CT3, CT4), while no increase in IL-6 was observed in patients with moderate disease (CT1, CT2). It is noteworthy that in patients with diabetes, the highest values of IL-12, IL-9 were recorded.

Conclusion. Hyperinflammatory syndrome in severe COVID-19 is manifested by high levels of IL-6, MIG, MDC, MCP-1, M-CSF, TNF- α , β , IL-8, IL-18, IL-15. With the CT-1 and CT-2, an increase in only the level of IL-18, IL-8 is noted. The identified

patterns prove and make it possible to explain a number of systemic inflammatory changes that occur with COVID-19.

Keywords: cytokines, cytokine storm, computed tomography, oxygen saturation, coronavirus infection, COVID-19.

Relationships and Activities: none.

¹Lobachevsky State University, Nizhny Novgorod; ²Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod; ³Clinical Hospital № 5, Nizhny Novgorod, Russia.

Grigoryeva N. Yu. ORCID: 0000-0001-6795-7884, Sinichkina A. A. ORCID: 0000-0001-7598-1366, Samolyuk M. O.* ORCID: 0000-0001-9118-5327, Kolosova K. S.

ORCID: 0000-0003-2586-0982, Koroleva E. V. ORCID: 0000-0001-8935-454X, Kondakova E. V. ORCID: 0000-0002-6123-8181, Vedunova M. V. ORCID: 0000-0001-9759-6477.

*Corresponding author:
talantmt@yandex.ru

Received: 15.01.2022 **Revision Received:** 13.03.2022 **Accepted:** 14.03.2022

For citation: Grigoryeva N. Yu., Sinichkina A. A., Samolyuk M. O., Kolosova K. S., Koroleva E. V., Kondakova E. V., Vedunova M. V. Cytokine profile in hospitalized patients with COVID-19 of different severity. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4846. doi:10.15829/1560-4071-2022-4846

С возникновением пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в конце 2019г появилась необходимость изучения эпидемиологии и клинических проявлений этой болезни с целью определения наилучших путей терапевтического воздействия. Наиболее полную информацию об особенностях протекания COVID-19 в Евразийском регионе дают данные международного регистра “Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2” (АКТИВ) [1-3], в котором приняли участие специалисты из 7 стран Евразии. Основной целью регистра была оценка факторов риска и полиморбидного фона пациентов с COVID-19, определение риска развития тяжелого течения заболевания, а также анализ влияния инфицирования вирусом SARS-CoV-2 на последующее течение основных хронических заболеваний [1-4]. Международный регистр “АКТИВ” основан на данных реальной клинической практики и представляет собой анализ пациентов из различных ковидных госпиталей Евразии. Однако в большой выборке пациентов не проводился анализ маркеров цитокинового профиля при COVID-19, что, безусловно, даст ценную информацию о патогенетических проявлениях заболевания, а значит, в последующем определит перспективы использования лекарственных препаратов, воздействующих на цитокиновый шторм и обладающих мощным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием.

К настоящему времени описана реакция иммунной системы человека на инфицирование SARS-CoV-2 [5]. Здоровый иммунный ответ способствует ограничению воспалительного процесса и устранению инфекции без повреждения тканей, что реализуется у молодых, а также у лиц без значимой органической патологии. Пациенты с сопутствующими заболеваниями, в т.ч. пожилые, обычно демонстрируют дисфункциональный иммунный ответ, вследствие чего может возникнуть цитокиновый шторм, позволяющий развиваться системному воспалению [5, 6].

Цитокиновый шторм представляет собой активацию каскада цитокинов из-за нерегулируемого иммунного ответа на различные триггеры, приводяще-

го к повреждению тканей. Эти триггеры вызывают дисбаланс Т-хелперов 1-го и 2-го типа, что приводит к гипертрофической реакции, которая вызывает поражение многих органов у пациентов с COVID-19 [7-10].

Целью настоящего исследования явилось выявить корреляционные зависимости между показателями развернутого цитокинового профиля и клиническим течением у госпитализированных пациентов с разной степенью тяжести COVID-19.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ННГУ (№ 1 от 2 декабря 2020г). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследование были включены 70 госпитализированных пациентов с COVID-19, средний возраст которых составил 58 [50;69] лет, из них 40 мужчин (57%) и 30 женщин (43%). Сопутствующая патология была следующая: гипертоническая болезнь — у 50 больных (72%), ишемическая болезнь сердца — у 25 (36%), сахарный диабет — у 19 (27%), хроническая обструктивная болезнь легких — у 2 (3%), бронхиальная астма — у 2 (3%). В анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения имели 2 пациента (3%), инфаркт миокарда — 6 (9%). Диагноз новой коронавирусной инфекции у всех исследуемых пациентов был подтвержден путем лабораторного обследования на РНК SARS-CoV-2 с применением метода амплификации нуклеиновых кислот или с использованием теста на определение антигенов SARS-CoV-2 в мазках из носо- и ротоглотки иммунохимическими методами. У всех пациентов при поступлении и в динамике измерялась температура тела, проводилась пульсоксиметрия с измерением уровня насыщения крови кислородом, электрокардиография. При поступлении у всех пациентов проведена компьютерная томография (КТ) с оценкой степени типичного

Таблица 1

**Корреляционные взаимосвязи между степенью поражения легких на КТ
и показателями цитокинового профиля**

Показатель	R-Спирмена*	p-уровень статистической значимости различий**	Показатель	R-Спирмена*	p-уровень статистической значимости различий**
КТ & тромбоциты	-0,15	0,21	КТ & IL-9	-0,07	0,53
КТ & лейкоциты	0,08	0,52	КТ & IL-10	0,10	0,40
КТ & СОЭ	0,49	0,01	КТ & IL-12(p40)	-0,02	0,84
КТ & D-димер	0,20	0,17	КТ & IL-12(p70)	0,15	0,20
КТ & ПТВ	-0,01	0,95	КТ & IL-13	0,05	0,65
КТ & С-реактивный белок	0,54	0,01	КТ & IL-17A	0,16	0,17
КТ & CD40L	0,11	0,35	КТ & IL-15	0,35	0,01
КТ & EGF	0,04	0,75	КТ & IL-17E/IL-25	0,14	0,23
КТ & FGF-2	0,15	0,21	КТ & IL-17F	-0,15	0,20
КТ & FLT-3L	0,16	0,17	КТ & IL-18	0,31	0,01
КТ & Fraktalkine	-0,06	0,59	КТ & IL-22	0,09	0,45
КТ & G-CSF	0,03	0,79	КТ & IL-27	0,12	0,28
КТ & GM-CSF	-0,02	0,83	КТ & MCP-1	0,36	0,01
КТ & GROa	0,01	0,90	КТ & MCP-3	-0,01	0,99
КТ & IFNa2	0,12	0,31	КТ & M-CSF	0,31	0,01
КТ & IFNy	-0,02	0,85	КТ & MDS	-0,15	0,18
КТ & IL-1a	0,18	0,12	КТ & MIG	0,50	0,01
КТ & IL-1b	0,15	0,20	КТ & MIP1a	0,07	0,55
КТ & IL-1RA	-0,19	0,11	КТ & MIP1b	0,30	0,01
КТ & IL-2	-0,20	0,08	КТ & PDGF-AA	0,01	0,89
КТ & IL-3	0,15	0,20	КТ & PDGF-AB/BB	0,01	0,98
КТ & IL-4	-0,17	0,14	КТ & TGF-a	0,27	0,02
КТ & IL-5	-0,01	0,96	КТ & TNF-a	0,41	0,01
КТ & IL-6	0,01	0,90	КТ & TNF-b	-0,01	0,93
КТ & IL-7	0,01	0,90	КТ & VEGF-A	0,11	0,35
КТ & IL-8	0,31	0,01			

Примечание: * — корреляционные взаимоотношения при значениях непараметрического критерия Спирмена (R) в диапазоне от 0,2 до 0,4 корреляции считались слабыми, в диапазоне от 0,4 до 0,6 — средними, >0,6 — сильными, ** — статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Сокращения: КТ — компьютерная томография, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ПТВ — протромбиновое время, CD40L — кластер дифференцированного лиганда 40, EGF — эпидермальный фактор роста, FGF-2 — фактор роста фибробластов-2, FLT-3L — Fit3 лиганд, G-CSF — колониестимулирующий фактор гранулоцитов, GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, GROa — регулируемый ростом онкоген-а, IFNa2 — интерферон a2, IFNy — интерферону, IL — интерлейкины соответствующих градаций (с 1 по 18), MCP-1,3 — моноцитарные хемотаксические протеины 1, 3, M-CSF — макрофагальный колониестимулирующий фактор, MDS — хемокин макрофагального происхождения, MIG или CXCL9 — монокин, индуцированный гамма-интерфероном, MIP1a, MIP1b — воспалительные белки макрофагов 1a, b, PDGF-AA, AB, BB — факторы роста тромбоцитов, TGF-a — трансформирующий фактор роста альфа, IP-10 — интерферон-гамма индуцируемый протеин 10, TNF-a — фактор некроза опухоли-а, TNF-b — фактор некроза опухоли-б, VEGF-A — васкулоэндотелиальный фактор роста.

для вирусной пневмонии поражения легких согласно рекомендуемой форме описания результатов КТ грудной клетки пациента с подозрением на COVID-пневмонию [11]: отсутствие характерных проявлений — КТ-0; <25% объема — КТ-1; 25-50% объема — КТ-2; 50-75% объема — КТ-3; субтотальный объем изменений — КТ-4. Степень поражения легких при поступлении составила в среднем КТ-2 [1;3]. Периферическая венозная кровь бралась при поступлении, в среднем на 7 [6;8] день от начала симптомов заболевания. Исследовался общий анализ крови, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, билирубин, альбумин,

лактатдегидрогеназа, С-реактивный белок (СРБ)), коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, протромбиновое отношение и/или % протромбина по Квику, фибриноген, D-димер количественным методом), высокочувствительный тропонин как маркер повреждения миокарда, прокальцитонин как показатель присоединения бактериальной инфекции. На момент взятия крови уровень сатурации в среднем составил 93,5% [88;97], скорость оседания эритроцитов 40 мм/ч [26;57]. В венозной крови, забранной при поступлении, у всех пациентов с помощью системы Мультиплекс (Merck KGaA, Германия) исследовались 47 цитокинов и хемокинов, а именно:

Таблица 2

Корреляционные взаимосвязи между уровнем сатурации и показателями цитокинового профиля

Показатель	R-Спирмена*	p-уровень статистической значимости различий**	Показатель	R-Спирмена*	p-уровень статистической значимости различий**
Сатурация & лейкоциты	-0,10	0,37	Сатурация & IL-8	-0,27	0,02
Сатурация & тромбоциты	0,14	0,22	Сатурация & IL-9	0,03	0,79
Сатурация & СОЭ	-0,39	0,01	Сатурация & IL-10	-0,06	0,58
Сатурация & D-димер	-0,19	0,19	Сатурация & IL-12(p40)	0,14	0,24
Сатурация & ПТВ	-0,05	0,63	Сатурация & IL-12(p70)	-0,17	0,15
Сатурация & С-реактивный белок	-0,56	0,01	Сатурация & IL-13	-0,02	0,81
Сатурация & CD40L	-0,05	0,63	Сатурация & IL-15	-0,34	0,01
Сатурация & EGF	0,08	0,49	Сатурация & IL-17A	-0,04	0,69
Сатурация & FGF-2	-0,01	0,91	Сатурация & IL-17E/IL-25	-0,01	0,92
Сатурация & FLT-3L	-0,22	0,06	Сатурация & IL-17F	0,10	0,37
Сатурация & Fraktalkine	0,15	0,19	Сатурация & IL-18	-0,31	0,01
Сатурация & G-CSF	-0,04	0,68	Сатурация & IL-22	-0,22	0,06
Сатурация & GM-CSF	0,06	0,58	Сатурация & IL-27	-0,08	0,47
Сатурация & GROa	0,01	0,93	Сатурация & MCP-3	0,02	0,84
Сатурация & IFNa2	-0,07	0,52	Сатурация & MCP-1	-0,4	0,01
Сатурация & IFNy	0,11	0,34	Сатурация & M-CSF	-0,34	0,01
Сатурация & IL-1a	-0,13	0,25	Сатурация & MDS	0,18	0,12
Сатурация & IL-1b	-0,06	0,59	Сатурация & MIG	-0,56	0,01
Сатурация & IL-1RA	0,17	0,13	Сатурация & MIP1a	0,06	0,60
Сатурация & IL-2	0,13	0,27	Сатурация & MIP1b	-0,18	0,12
Сатурация & IL-3	-0,16	0,16	Сатурация & PDGF-AA	-0,07	0,53
Сатурация & IL-4	0,03	0,80	Сатурация & PDGF-AB/BB	-0,08	0,47
Сатурация & IL-5	-0,01	0,98	Сатурация & TGF-α	-0,20	0,08
Сатурация & IL-6	0,05	0,62	Сатурация & TNF-α	-0,45	0,01
Сатурация & IL-7	0,03	0,77	Сатурация & TNF-β	-0,05	0,62
			Сатурация & VEGF-A	-0,10	0,37

Примечание: * — корреляционные взаимоотношения при значениях непараметрического критерия Спирмена (R) в диапазоне от 0,2 до 0,4 корреляции считались слабыми, в диапазоне от 0,4 до 0,6 — средними, >0,6 — сильными, ** — статистически значимыми считали различия при значениях p<0,05.

Сокращения: КТ — компьютерная томография, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ПТВ — протромбиновое время, CD40L — кластер дифференцированного лиганда 40, EGF — эпидермальный фактор роста, FGF-2 — фактор роста фибробластов-2, FLT-3L — Flt3 лиганд, G-CSF — колониестимулирующий фактор гранулоцитов, GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, GROa — регулируемый ростом онкоген-а, IFNa2 — интерферон a2, IFNy — интерферон у, IL — интерлейкины соответствующих градаций (с 1 по 18), MCP-1,3 — моноцитарные хемотаксические протеины 1, 3, M-CSF — макрофагальный колониестимулирующий фактор, MDS — хемокин макрофагального происхождения, MIG или CXCL9 — монокин, индуцированный гамма-интерфероном, MIP1a, MIP1b — воспалительные белки макрофагов 1a, b, PDGF-AA, AB, BB — факторы роста тромбоцитов, TGF-α — трансформирующий фактор роста альфа, IP-10 — интерферон-гамма индуцируемый протеин 10, TNF-α — фактор некроза опухоли-α, TNF-β — фактор некроза опухоли-β, VEGF-A — васкулоэндотелиальный фактор роста.

интерлейкины (IL) с 1 по 18, колониестимулирующий фактор гранулоцитов (G-CSF), моноцитарный хемотаксический протеин 1 (MCP-1), интерферон-гамма индуцируемый протеин 10 (IP-10), фактор некроза опухоли-α (TNF-α), СС-хемокиновый лиганд 2 (CCL2), СС-хемокиновый лиганд 3 (CCL3), СХС-хемокиновый лиганд 10 (CXCL10), монокин, индуцированный гамма-интерфероном (MIG или CXCL9), макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), хемокин макрофагального происхождения (MDS), растворимая форма α-цепи рецептора IL-2, IL-1b.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica v10.0. Анализ корреляционных

взаимоотношений между исследуемыми показателями осуществлялся с помощью непараметрического критерия Спирмена (R) с обязательным визуальным контролем диаграмм рассеяния и исключением выбросов. При значениях в диапазоне от 0,2 до 0,4 корреляции считались слабыми, в диапазоне от 0,4 до 0,6 — средними, >0,6 — сильными. Результаты считали статистически значимыми при уровне p<0,05.

Результаты и обсуждение

Одним из важных объективных показателей, характеризующих объем уплотненной легочной ткани при инфицировании вирусом SARS-CoV-2, является КТ легких. Определены взаимосвязи степени

поражения легких по данным КТ с уровнем провоспалительных цитокинов IL-8 ($r=0,31$, $p<0,05$), IL-15 ($r=0,35$, $p<0,05$), IL-18 ($r=0,31$, $p<0,05$), MCP-1 ($r=0,36$, $p<0,05$), MIG ($r=0,50$, $p<0,05$), TNF- α ($r=0,41$, $p<0,05$) (табл. 1). Также была выявлена обратная корреляционная зависимость уровня сатурации кислорода при пульсоксиметрии с этими же показателями: IL-8 ($r=-0,27$, $p<0,05$), IL-15 ($r=-0,34$, $p<0,05$), IL-18 ($r=-0,31$, $p<0,05$), MCP-1 ($r=-0,40$, $p<0,05$), MIG ($r=-0,56$, $p<0,05$), TNF- α ($r=-0,45$, $p<0,05$) (табл. 2). У пациентов с сахарным диабетом регистрировались наивысшие значения IL-12, IL-9. Следует обратить внимание, что в нашем исследовании у пациентов степень поражения легких при поступлении составила в среднем КТ-2 [1;3], что, вероятнее всего, явилось причиной отсутствия корреляционных связей с рядом провоспалительных цитокинов, которые активизируются лишь при тяжелом течении COVID-19.

При инфицировании клеток SARS-CoV-2 активная репликация и высвобождение вируса заставляют зараженные клетки высвобождать маркеры повреждения, такие как интерфероны, аденозинтрифосфат, нуклеиновые кислоты, олигомеры ASC. Они распознаются соседними клетками и макрофагами, что запускает генерацию провоспалительных цитокинов и хемокинов (включая IL-6, IP-10, воспалительные белки макрофагов 1α и 1β (MIP1 α , MIP1 β) и MCP1) в этих клетках. При здоровом иммунном ответе начальное воспаление привлекает моноциты, макрофаги и Т-клетки к месту инфекции, где они уничтожают инфицированные клетки до того, как вирус распространится, а макрофаги распознают нейтрализованные вирусы и погибшие клетки и убирают их путем фагоцитоза. В совокупности эти процессы приводят к ограничению воспаления в очаге, избавлению от вируса и минимальному повреждению тканей, что приводит к выздоровлению. При дефектном иммунном ответе это может привести к дальнейшему накоплению иммунных клеток в очаге поражения, вызывая перепроизводство провоспалительных цитокинов, что в итоге приводит к иммунной дисрегуляции и повреждению инфраструктуры тканей организма. В результате цитокиновый шторм циркулирует во многих органах, что приводит к их повреждению и развитию полиорганной недостаточности [12]. При воздействии низкой дозы SARS-CoV-2 инфекция контролируется ограниченным воспалением, и повышенные уровни интерферонов (IFN $\alpha 2$, IFN γ) сдерживают репликацию вируса, но при тяжелом течении заболевания быстрая и многочисленная репликация SARS-CoV-2 подавляет интерфероновый ответ и вызывает истощение лимфоцитов, что ослабляет способность этих клеток ограничивать и устранять SARS-CoV-2 и дополнительно вызывает инфильтрацию воспалительных клеток и продуци-

руемых ими провоспалительных цитокинов, что может быть одной из причин серьезного повреждения тканей у пациентов с COVID-19. Постоянная стимуляция SARS-CoV-2 запускает цитокиновый шторм с выделением большого количества цитокинов, которые способствуют его прогрессированию [5].

Уровень IL-6 был значительно повышен у пациентов с тяжелой формой COVID-19 (КТ-3, КТ-4), коррелировал с уровнем СРБ, D-димера, в то время как у пациентов с умеренной формой заболевания (КТ-1, КТ-2) не наблюдалось повышения уровня IL-6.

Известно, что уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при COVID-19 [1, 5-10]. В нашем исследовании концентрация СРБ увеличивалась у большинства пациентов и коррелировала с TNF- α (рис. 1). Кроме того, уровни СРБ, D-димера, фибриногена коррелировали со степенью тяжести пациента, оцениваемой по уровню температуры тела, данными КТ и сатурацией кислорода.

В настоящее время известно, что IL-6, IL-10 и TNF- α возрастают во время болезни и снижаются при выздоровлении [8, 9]. Пациенты, нуждающиеся в госпитализации, имеют значительно более высокие уровни IL-6, IL-10 и TNF- α и сниженное количество CD4 и CD8 Т-клеток. Уровень IL-6, IL-10 и TNF- α обратно коррелирует с количеством CD4 и CD8, ассоциированных с лимфопенией [9]. Гипервоспалительный синдром при COVID-19 характеризуется повышенным содержанием интерлейкинов (IL-1, IL-2, IL-6, IL-7), G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP1 α и TNF- α , а также воспалительных хемокинов, включая CCL2, CCL3 и CXCL10, а также растворимую форму α -цепи рецептора IL-2 [10]. При этом было замечено, что уровни IL-2, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1 α и TNF- α в плазме у пациентов, находившихся в палатах интенсивной терапии, были значительно выше, чем у остальных пациентов [10], что может говорить о корреляции количества высвобождающихся цитокинов и тяжести заболевания. Последующие исследования показали, что IL-6, IL-17A и TNF- α сильно экспрессируются у пациентов в критическом состоянии или у пациентов со смертельным исходом [11]. Причем воспалительный цитокин IL-6 был почти в 10 раз выше у пациентов в критическом состоянии, и его уровень продолжал возрастать с течением времени [12, 13].

Специфическое вирусное и вызванное цитокиновым штормом повреждение эндотелия, получившее название SARSCoV2-ассоциированная эндотелиальная дисфункция, не исключает возможность активации тромбоцитов антителами к SARS-CoV-2 как важной причины развития синдрома гиперкоагуляции [5]. В связи с этим определение показателей коагулограммы, а также уровня D-димера у больных новой коронавирусной инфекцией будет иметь важ-

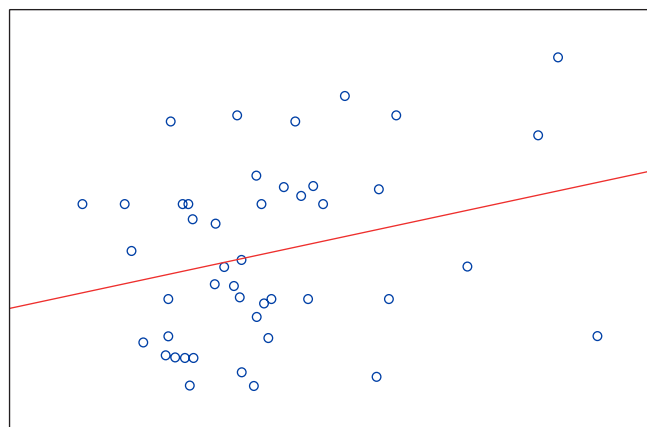
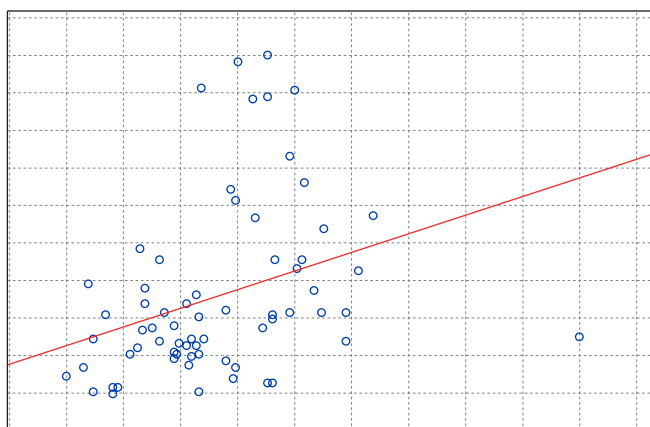
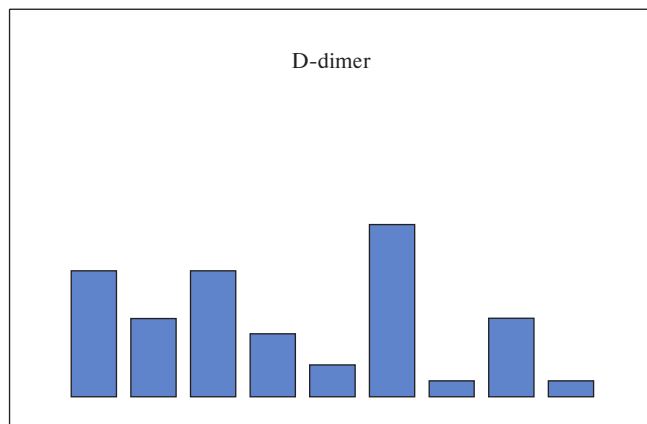
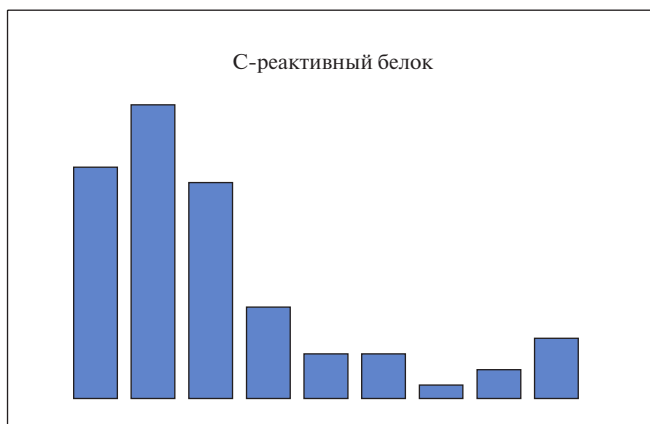
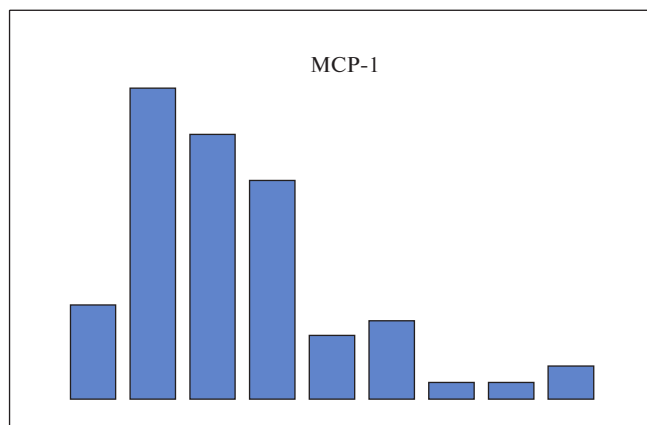
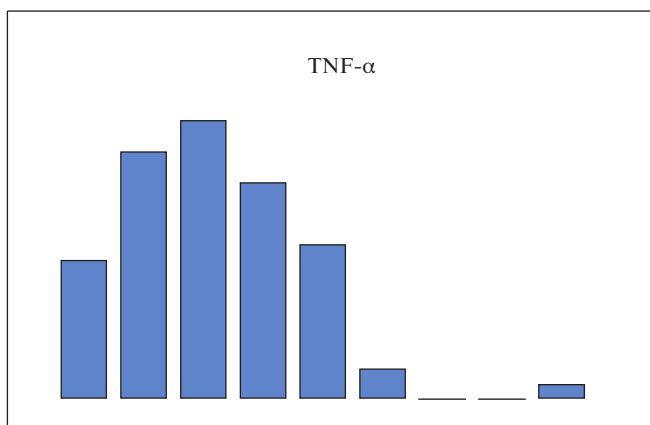


Рис. 1. Корреляционная зависимость между уровнем СРБ и TNF-α.

Примечание: R=0,46, p<0,05.

Сокращение: TNF-α — фактор некроза опухоли-α.

Рис. 2. Корреляционная зависимость между уровнем D-димера и MCP-1.

Примечание: R=0,33, p<0,05.

Сокращение: MCP-1 — моноцитарный хемотаксический протеин 1.

ное прогностическое значение с точки зрения развития тромбозных осложнений. Представляет интерес изучение корреляционных зависимостей между уровнем D-димера и показателями цитокинового профиля как попытки найти объяснение, что может лежать в основе развития гиперкоагуляции при COVID-19. Нами выявлена высокая сила связи между уровнем D-димера и такими воспалительными цитокинами, как MCP-1, MIG (рис. 2).

Недавние исследования также показали, что у пациентов с тяжелой формой заболевания при высоком уровне D-димера наблюдается значительно более высокий процент воспалительных моноцитов CD14+, CD16+ в периферической крови, а значит и повышенные уровни продуцируемых ими воспалительных цитокинов (включая MCP1, IP-10 и MIP1α), которые способствуют цитокиновому шторму [14, 15].

Интересен тот факт, что, по нашим данным, у пациентов выявлена обратная корреляционная зависимость между тяжестью состояния и уровнем IP-10, что свидетельствует о том, что COVID-19 может снижать секрецию ряда противовоспалительных цитокинов.

Ограничения исследования. Ограничением нашего исследования была невозможность проанализировать корреляционные взаимосвязи между клиническим течением и показателями развёрнутого цитокинового профиля в динамике, что безусловно дало бы ценную информацию о течении болезни.

Заключение

Наши данные демонстрируют корреляционные зависимости между клиническими показателями, ха-

рактеризующими разную степень тяжести COVID-19, и показателями цитокинового профиля, характеризующими системную воспалительную реакцию. Гипервоспалительный синдром при тяжелом течении заболевания проявляется высокими уровнями IL-6, MIG, MDS, MCP-1, M-CSF, TNF- α , β , IL-8, IL-18, IL-15. При степени поражения легких КТ-1 и КТ-2 отмечается повышение лишь уровня IL-18, IL-8. Выявленные зависимости доказывают и позволяют объяснить ряд системных воспалительных изменений, происходящих при новой коронавирусной инфекции.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV) and the register "Analysis of hospitalizations of comorbid patients infected during the second wave of SARS-CoV-2 outbreak" (AKTIV 2). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4358. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ) и регистр "Анализ госпитализаций Коморбидных пациентов Инфицированных в период второй волны SARS-CoV-2" (АКТИВ 2). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4358. doi:10.15829/1560-4071-2021-4358.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4470. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4470. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470.
- Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, Konradi AO, et al. Analysis of influence of background therapy for comorbidities in the period before infection on the risk of the lethal COVID outcome. Data from the international ACTIV SARS-CoV-2 registry ("Analysis of chronic non-infectious diseases dynamics after COVID-19 infection in adult patients SARS-CoV-2"). *Kardiologia*. 2021;61(9):20-32. (In Russ.) Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Конради А.О. и др. Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2). *Кардиология*. 2021;61(9):20-32. doi:10.18087/cardio.2021.9.n1680.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of 1,000 patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4165. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)": анализ 1000 пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4165. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4165.
- Blagova OV, Kogan EA, Lutokhina YuA, et al. Postcovid myoendocarditis of subacute and chronic course: clinical forms, role persistence of coronavirus and autoimmune mechanisms. *Cardiology*. 2021;61(6):11-27. (In Russ.) Благова О.В., Коган Е.А., Лутохина Ю.А., и др. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов. *Кардиология*. 2021;61(6):11-27. doi:10.18087/cardio.2021.6.n1659.
- Krinochkin DV, Yaroslavskaya EI, Shirokov NE, et al. Cardiovascular status and echocardiographic changes in survivors of COVID-19 pneumonia three months after hospital discharge. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4656. (In Russ.) Криночкин Д.В., Ярославская Е.И., Широков Н.Е. и др. Сердечно-сосудистый статус и динамика эхокардиографических показателей лиц, перенесших COVID-19 пневмонию, через три месяца после выписки из стационара. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4656. doi:10.15829/1560-4071-2021-4656.
- Dong M, Zhang J, Ma X, et al. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110678. doi:10.1016/j.biopha.2020.110678.
- Yaroslavskaya EI, Krinochkin DV, Shirokov NE, et al. Comparison of clinical and echocardiographic indicators patients who have had COVID-19 pneumonia, three months and a year after discharge. *Cardiology*. 2022;62(1):13-23. (In Russ.) Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Широков Н.Е. и др. Сравнение клинических и эхокардиографических показателей пациентов, перенесших пневмонию COVID-19, через три месяца и через год после выписки. *Кардиология*. 2022;62(1):13-23. doi:10.18087/cardio.2022.1.n1859.
- The possibility of using antiplatelet agents during and after COVID-19 disease. Results of the meeting of the Council of Experts. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4797. (In Russ.) Возможности использования антиагрегантов во время и после заболевания COVID-19. Итоги совещания Совета экспертов. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4797. doi:10.15829/1560-4071-2021-4797.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, et al. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship Diamond Princess with Coronavirus Disease (COVID-19). *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200110. doi:10.1148/ryct.2020200110.
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-74. doi:10.1038/s41577-020-0311-8.
- Chen X, Zhao B, Qu Y, et al. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71(8):1937-42. doi:10.1093/cid/ciaa449.
- Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev*. 2020;7(6):998-1002. doi:10.1093/nsr/nwaa041.
- Furqan MM, Verma BR, Cremer PC, et al. Pericardial Diseases in COVID-19: a Contemporary Review. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(7):90. doi:10.1007/s11886-021-01519-x.