

Корреляции уровней интерлейкинов с тяжестью течения коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2

О. Н. ЯШКИНА, Н. Г. ЦАРЕВА, О. В. БОРИСОВА

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара

Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, характеризуется системной гипервоспалительной реакцией с выраженным повышением провоспалительных цитокинов. **Материалы и методы.** Исследование проведено на базе Самарской областной детской инфекционной больницы с 2021 по 2022 гг. Обследовано 40 пациентов со среднетяжелой ($n = 20$, I группа) и тяжелой формами ($n = 20$, II группа) COVID-19, группу сравнения составили пациенты с вирусной пневмонией другой этиологии ($n = 35$, III группа). **Результаты.** Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, индуцирует высокие уровни цитокинов IL-6 ($p < 0,005$), IL-8 ($p < 0,05$) и незначительное повышение TNF- α ($p < 0,05$). Уровень IL-8 достоверно связан с длительностью болезни ($p < 0,01$). Вероятно, значение данного интерлейкина будет повышаться в постковидном периоде.

Выводы. Изменение уровней IL-6 и IL-8 у пациентов с COVID-19, наряду с клиническими особенностями, являются важными биомаркерами для прогнозирования тяжести и длительности течения заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, дети, интерлейкины, IL-6, IL-8, TNF- α

Correlations of interleukin levels with the severity of SARS-CoV-2 coronavirus infection

O. N. Yashkina, N. G. Tsareva, O. V. Borisova

Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Samara

A new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus is characterized by a systemic hyperinflammatory response with a pronounced increase in the content of pro-inflammatory cytokines. **Materials and methods.** The study was conducted on the basis of the Samara Regional Children's Infectious Diseases Hospital from 2021 to 2022. 40 patients with moderate ($n = 20$, group I) and severe forms ($n = 20$, group II) COVID-19 were studied, the comparison group consisted of patients with viral pneumonia of another etiology ($n = 35$, group III). **Results.** The infectious agent SARS-CoV-2 induces high levels of cytokines IL-6 ($p < 0.005$), IL-8 ($p < 0.05$) and a slight increase in TNF- α ($p < 0.05$). IL-8 was significantly associated with disease duration ($p < 0.01$). We assume that the value of this interleukin will increase in the post-COVID period. **Conclusions.** Changes in IL-6 and IL-8 levels in patients with COVID-19, along with clinical features, are important biomarkers for predicting the severity and duration of the disease.

Keywords: COVID-19, children, interleukin levels, IL-6, IL-8, TNF- α

Для цитирования: Яшкина О.Н., Н.Г. Царева, О.В. Борисова. Корреляции уровней интерлейкинов с тяжестью течения коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Детские инфекции. 2023; 22(1):11-13. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-1-11-13

For citation: Yashkina O.N., N.G. Tsareva, O.V. Borisova. Correlations of interleukin levels with the severity of SARS-CoV-2 coronavirus infection. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2023; 22(1):11-13. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-1-11-13

Информация об авторах:

Яшкина Ольга Николаевна (Yashkina O.), очный аспирант 3-года кафедры детских инфекций, СамГМУ Минздрава России, Самара; olga.yashkina.1994@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8234-9809>

Царева Наталия Герасимовна (Tsareva N.), ассистент кафедры детских инфекций, СамГМУ Минздрава России, Самара; tsareva.natalia@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0294-8690>

Борисова Ольга Вячеславовна (Borisova O.), д.м.н., профессор кафедры детских инфекций, СамГМУ Минздрава России, Самара; olgaborisova74@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1430-6708>

11 февраля 2020 г. ВОЗ присвоила новой коронавирусной инфекции аббревиатуру COVID-19 (от англ. COronaVirusDisease 2019). 11 марта 2020 г. из-за быстрого и глобального распространения инфекции, вызываемой новым коронавирусом, ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19 [1].

Коронавирусная инфекция COVID-19 — острое инфекционное заболевание, вызываемое новым штаммом коронавируса — возбудителем тяжелого острого респираторного синдрома типа 2 (SARS-CoV-2) с аэрозольно-капельным и контактно-бытовым механизмом передачи, особой тропностью к легочной ткани [2].

Основной путь передачи SARS-CoV-2 — прямой контакт от человека к человеку. Воздушная передача мелких вирусных частиц при контакте от человека к человеку на расстояние 2 м может объяснить быстрое и массовое распространение SARS-CoV-2. Также была описана передача вирусных частиц воздушно-капельным путем и газовым облаком, выделяемым при чихании и кашле, которые могут перемещаться на расстояние до 6—8 м [3].

Значимо реже по сравнению со взрослыми пациентами у детей развивается критическая форма, которая характеризуется стремительным развитием заболевания и резким ухудшением состояния ребенка. Проявляется дыхательной недостаточностью II—III степени или развитием острого респираторного дистресс-синдрома. Может развиваться септический шок, сопровождающийся полиорганной недостаточностью, поражением головного мозга, нарушением микроциркуляции [4].

Считается, что более легкому течению COVID-19 у детей могут способствовать: наличие вирус-вирусного взаимодействия и конкуренции вирусов, присутствующих одновременно на слизистой оболочке респираторного тракта у детей, особенно раннего возраста; особенности строения и количества у них рецепторов ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ-2); различия в экспрессии рецептора АПФ-2, который экспрессируется в дыхательных путях, легких и кишечнике; меньшее количество посещений общественных мест и, как следствие, контактов с людьми и/или респираторными патогенами [5].

Среди осложнений коронавирусной инфекции COVID-19 у детей чаще встречается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и мультивоспалительный синдром. Кроме того, встречается синдром активации макрофагов, полиорганная недостаточность, кардиомиопатия, острая сердечная недостаточность, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [6, 7].

Эти осложнения возникают за счет развития системного воспалительного ответа и, как следствие, повреждения тканей и органов клетками иммунной системы. Системный воспалительный ответ, о котором свидетельствует повышенный уровень провоспалительных цитокинов и хемокинов, еще ранее был описан у пациентов, инфицированных SARS-CoV, вызвавшего эпидемию в 2003 г. [8].

Лабораторное исследование показало, что SARS-CoV-2 является цитопатическим, и это может вызывать первичное повреждение легких. В сопровождении вирусной амплификации активируются иммунные реакции хозяина, которые направлены на уничтожение вируса и выздоровление пациентов.

Таким образом, возникло предположение, что цитокиновый шторм играет важную роль в патогенезе тяжелых случаев COVID-19.

Патогенные инфекции распознаются иммунной системой, которая состоит из двух типов ответов: врожденного иммунного ответа, который распознает ассоциированные с патогеном молекулярные паттерны (PAMP), и антиген-специфического адаптивного иммунного ответа. В обоих ответах присутствует несколько активированных клеток иммунной системы, которые играют ключевую роль в установлении окружения цитокинов. Однако, избыточный синтез цитокинов приводит к острой, тяжелой системной воспалительной реакции, известной как «цитокиновый шторм». Несколько экспериментальных исследований и клинических испытаний показали, что цитокиновый шторм напрямую коррелирует с повреждением тканей и неблагоприятным прогнозом тяжелых заболеваний легких [6, 8, 9]. До сих пор не ясен цитокиновый профиль пациентов с COVID-19 с разной степенью тяжести заболевания.

Гиперпродукция специфических воспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли (TNF)- α , интерлейкинов (IL)-1 β , IL-6, IL-10) и полиморфно-ядерных нейтрофилов (PMN), CC хемокин IL-8 является отличительной чертой вирусной инфекции, вероятно, посредством активации ядерного фактора транскрипции (NF)- κ B, белка-активатора (AP)-1 и активирующего фактора-2 (ATF-2) [9].

Цель: анализ корреляции уровня интерлейкинов с тяжестью течения коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 у детей.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе Самарской областной детской инфекционной больницы с 2021 по 2022 гг. Обследовано 40 пациентов со среднетяжелой ($n = 20$, I группа) и тяжелой формами ($n = 20$, II группа) COVID-19; группу сравнения составили пациенты с вирусной пневмонией другой этиологии ($n = 35$, III груп-

па). Все дети были обследованы согласно действующим клиническим рекомендациям, в том числе на наличие инфекции SARS-CoV-2 из носоглотки (ОТ-ПЦР). Кроме стандартных методов лабораторного исследования у пациентов была взята сыворотка крови для иммуноферментного определения основных цитокинов: IL-1, IL-6, IL-8 и TNF- α (иммунологический анализатор «Multiskan FC» (ThermoFisher, США). Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием статистического пакета Statistica 7,0 (StatSoft, США).

Результаты и их обсуждение

Клиническая картина заболевания у пациентов I группы характеризовалась лихорадкой выше 38°C, наличием сухого, непродуктивного кашля, отсутствием явных признаков дыхательной недостаточности, SpO₂ более 93%. При проведении компьютерной томографии (КТ) определялись типичные интерстициальные поражения легких (КТ 1–2).

Дети с тяжелой формой коронавирусной инфекции (II группа) имели, как правило, высокую лихорадку, непродуктивный кашель, признаки дыхательной недостаточности (одышка, иногда с цианозом, SpO₂ $\leq$ 93%). При проведении КТ легких обнаруживали признаки тяжелого поражения (чаще КТ 3).

Пациенты группы сравнения имели лихорадку 38°C и выше, умеренную дыхательную недостаточность и типичные признаки вирусного поражения легких на КТ. У всех пациентов был исключен COVID-19. У детей преобладали следующие этиологические агенты: респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус, вирус парагриппа, у части детей этиологию установить не удалось.

Провоспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-6, фактор некроза опухолей (TNF- α), а также хемокины — IL-8 активно действуют на иммунокомпетентные клетки и инициируют воспалительный ответ. Многими исследователями отмечено, что их высокий уровень является отражением активности и тяжести патологического процесса.

Наши исследования показали, что средние уровни IL-6 у детей составили в I группе 11,4 (5,8 $\pm$ 20,4) пг/мл, во II — 18,6 (12,8 $\pm$ 44,5), в III — 7,5 (2,3 $\pm$ 10,7) пг/мл (референсные значения 7,0 пг/мл [2,5–9,3 пг/мл]).

При поступлении ребенка в стационар уровень IL-6 был значимо повышен в тяжелых случаях по сравнению с нетяжелыми случаями ($p < 0,05$). Повышенный уровень IL-6 в тяжелых случаях COVID-19 положительно коррелировал с максимальной температурой тела ($r = 0,528$, $p < 0,000$); увеличением СРБ ($r = 0,388$, $p = 0,01$), ферритина ($r = 0,623$, $P < 0,000$) и D-димера ($r = 0,512$, $p = 0,000$). Кроме этого наблюдались отрицательные корреляции показателя IL-6 с тяжестью дыхательной недостаточности у пациентов (отрицательная корреляция с SpO₂ ($r = -0,475$, $p = 0,001$)).

Многими исследователями описана важная роль IL-8 в патогенезе ОРДС, поэтому повышение уровня данного цитокина может являться прогностическим фактором развития ОРДС и исходов заболевания у пациентов.

Таблица 1. Изменения уровня IL-8 в зависимости от тяжести заболевания COVID-19 и при вирусной пневмонии нековидной этиологии
Table 1. Changes in IL-8 levels depending on the severity of COVID-19 disease and with viral pneumonia of non-covid etiology

I группа	II группа	III группа	H, p
11,8 [2,6–18,8 пг/мл]	43,5 [20,5–90,7 пг/мл]	4,2 [1,5–7,6 пг/мл]	H = 24,3 p = 0,00*

*ANOVAKruskal-Wallis, df 2, * достоверность при $p < 0,05$
Референсные уровни IL-8 10,5 [1,8–11,2 пг/мл]

В нашем исследовании уровень IL-8 у детей в I и II группах изменялся от 2,6 пг/мл до 90,7 пг/мл ($H = 24,3$, $p < 0,00$) (табл. 1).

Мы определили, что уровни IL-8 имели связь с длительностью заболевания ($r = 0,557$, $p = 0,000$) и такими показателями, как лейкопения ($r = -0,431$, $p = 0,001$) и тромбоцитопения ($r = 0,363$, $p = 0,005$).

Провоспалительные цитокины IL-6 и IL-8 ответственны за острое повреждение легких у детей с COVID-19, поэтому их блокирование поможет минимизировать повреждение легких при тяжелом течении заболевания.

TNF- α является основным плейотропным медиатором острых и хронических воспалительных реакций, одновременно регулирует апоптоз и пролиферацию клеток, считается одним из наиболее важных провоспалительных цитокинов врожденного иммунного ответа. Средние значения показателя TNF- α во II группе составили 10,2 ($3,5 \pm 14,2$) пг/мл, $p < 0,05$ (референсные значения 8,1 пг/мл [4,4–9,9 пг/мл]). В остальных группах данный показатель был в пределах референсных значений.

Мы не обнаружили значимого повышения уровня IL-1 во всех обследованных группах пациентов.

Выводы:

1. Инфекционный агент SARS-CoV-2 индуцирует высокие уровни цитокинов IL-6 ($p < 0,01$), IL-8 ($p < 0,000$) и незначительное повышение TNF- α ($p < 0,05$) у детей, при этом уровень IL-1 остается без значимых изменений ($p > 0,05$).

2. Уровень IL-6 коррелирует со степенью тяжести COVID-19 у детей, риском необходимости искусственной вентиляции легких и может служить прогностическим маркером исхода болезни.

3. Уровень IL-8 достоверно связан с длительностью COVID-19 у детей. Вероятно, что значения данного интерлейкина будут повышаться в постковидном периоде (является маркером длительного повреждения тканей).

4. Изменения уровней IL-6 и IL-8 у детей с COVID-19, наряду с клиническими особенностями, являются важными биомаркерами для прогнозирования тяжести и длительности течения заболевания.

Литература/References:

- World Health Organization. Situation reports. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>. Updated 24 June 2020.
- Холин А.А., Заваденко Н.Н., Нестеровский Ю.Е., Холина Е.А., Заваденко А.Н., Хондкьян Г.Ш. Особенности неврологичес-

- ких проявлений COVID-19 у детей и взрослых. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120(9): 114–120. [Kholin A.A., Zavadenko N.N., Nesterovsky Yu.E., Kholina E.A., Zavadenko A.N., Khondkaryan G.Sh. Features of neurological manifestations of COVID-19 in children and adults. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova=Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov*. 2020; 120(9):114–120. (In Russ.)]
- Setti L., Passarini F., De Gennaro G., Barbieri P., Perrone M.G., Borelli M., et al. Airborne transmission route of COVID-19: why 2 meters/6 feet of inter-personal distance could not be enough. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(8).
- Cao Q., Chen Y.C., Chen C.L., Chiu C.H. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc*. 2020; 119(3):670–3. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.02.009.
- Nickbakhsh S., Mair C., Matthews L., Reeve R., Johnson PCD, Thorburn F., et al. Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019; 116 (52): 27142–27150. DOI: 10.1073/pnas.1911083116.
- Сушенцева Н.Н., Попов О.С., Апалько С.В., Анисенкова А.Ю., Азаренко С.В., Сманцеров К.В., Хоботников Д.Н., Гладышева Т.В., Минина Е.В., Стрелюхина С.В., Уразов С.П., Павлович Д., Фридман С.Р., Щербак С.Г. Биобанк COVID-19: особенности цитокинового профиля. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19(6):2729. [Sushentseva N.N., Popov O.S., Apalko S.V., Anisenkova A.Yu., Azarenko S.V., Smantserev K.V., Khobotnikov D.N., Gladysheva T.V., Minina E.V., Strelyukhina S.V., Urazov S.P., Pavlovich D., Fridman S.R., Shcherbak S.G. Biobank COVID-19: features of the cytokine profile. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika=Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19(6):2729. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2729 (In Russ.)]
- Борисова О.В., Бочкарева Н.М., Китайчик С.М., Кабанова Н.П., Яшкина О.Н., Турко С.И. Особенности клинических проявлений COVID-19 у детей Самарского региона. Педиатрия. Consilium Medicum. 2021; 1(1):30–33. [Borisova O.V., Bochkareva N.M., Kitaichik S.M., Kabanova N.P., Yashkina O.N., Turko S.I. Features of clinical manifestations of COVID-19 in children of the Samara region. *Pediatrriya. Consilium Medicum*. 2021; 1(1):30–33. DOI: 10.26442/26586630.2021.1.200801. (In Russ.)]
- Cheung C.Y., Poon L.L., Ng I.H., et al. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis. *J Virol*. 2005; 79(12):7819–26. DOI:10.1128/JVI.79.12.7819-7826.2005.
- Gong T., Liu L., Jiang W., et al. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20(2): 95–112. DOI: 10.1038/s41577-019-0215-7.

Статья поступила 04.12.2022

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить. Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.