

УДК 616.24-008.4-07:578

## ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ (COVID-19)

*И.Т. Муркамилов*

Представлены данные собственных обследований 123 пациентов с лабораторно и клинико-эпидемиологически подтвержденной новой коронавирусной инфекцией и атипичной пневмонией. Исследованы содержание гемоглобина, число эритроцитов, концентрация интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-10 (IL-10), фактор некроза опухоли альфа (TNF-α) и С-реактивного белка (СРБ). Показано, что у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и атипичной пневмонией средние значения степени насыщения гемоглобина кислородом составили 87,04 %. Анемия выявлялась в 8,9 % обследований, повышение СРБ более 5 мг/л отмечалось у 81 (65,8 %) пациентов. У 19 пациентов в 24,3 % случаев оценка уровня цитокинов в сыворотке крови проводилась до начала антибактериальной терапии. При этом, содержание IL-6 было повышенным у 17 (89,4 %) пациентов. Продemonстрирована положительная корреляционная взаимосвязь между содержанием С-реактивного белка и уровнем TNF-α.

*Ключевые слова:* коронавирус; COVID-19; альвеолы; цитокины; интерлейкин-10; интерлейкин-6; фактор некроза опухоли-альфа; цитокиновый шторм.

---

## ЖАҢЫ КОРОНАВИРУС (COVID-19) ДАРТЫНДА ЦИТОКИНДИК АБАЛ

*И.Т. Муркамилов*

Бул макалада жаңы коронавирус инфекциясы лабораториялык жана клиникалык-эпидемиологиялык жактан тастыкталган жана типтүү эмес пневмония менен ооруган 123 бейтапка изилдөө жүргүзүүнүн өздүк маалыматтары келтирилген. Гемоглобиндин курамы, эритроциттердин саны, интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-10 (IL-10), шишиктин некроз фактору-альфа (TNF-α) жана С-реактивдүү белок (СРБ) изилденген. Жаңы коронавирус инфекциясы (COVID-19) жана типтүү эмес пневмония менен ооруган бейтаптардын гемоглобининин кычкылтек менен каныгуу даражасынын орточо мааниси 87,04 % түзгөн. Изилдөөгө алынгандардын 8,9%ында аз кандуулук аныкталган, 81 бейтапта (65,8 %) СРБ 5 мг/л ден жогору болгон. 19 бейтапта, б.а. бейтаптардын 24,3 %ында кандагы цитокиндин деңгээлин баалоо антибактериалдык дарылоо башталганга чейин жүргүзүлгөн. Ошол эле учурда, IL-6 курамы 17 (89,4 %) бейтапта жогорулаган. С-реактивдүү белоктун курамы менен TNF-α деңгээлинин ортосундагы оң байланыш аныкталган.

*Түйүндүү сөздөр:* коронавирус; COVID-19; альвеолдор; цитокиндер; интерлейкин-10; интерлейкин-6; шишиктин некроз фактору-альфа; цитокин бороондору.

---

## CYTOKINE STATUS IN NEW CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19)

*I.T. Murkamilov*

The data of own examinations of 123 patients with laboratory and clinical and epidemiologically confirmed new coronavirus infection and atypical pneumonia are presented. The hemoglobin content, the number of erythrocytes, the concentration of interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor alpha (TNF-α) and C-reactive protein (CRP) were studied. It was shown that in patients with novel coronavirus infection (COVID-19) and atypical pneumonia, the average values of the degree of hemoglobin oxygen saturation were 87.04 %. Anemia was detected in 8.9 % of examinations, an increase in CRP of more than 5 mg/l was noted in 81 (65.8 %) patients. In 19 patients, in 24.3 % of cases, the level of cytokines in the blood serum was assessed before the start of antibiotic therapy. At the same time, the content of IL-6 was increased in 17 (89.4 %) patients. Demonstrated a positive correlation between the content of CRP and the level of TNF-α.

*Keywords:* coronavirus; COVID-19; alveoli; cytokines; interleukin-10; interleukin-6; tumor necrosis factor-alpha; cytokine storm.

**Введение.** В настоящее время внимание исследователей и клиницистов сосредоточено на проблеме лечения осложнений, связанных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Л.Ю. Ильченко и соавторами (2020) отмечено, что коронавирусы широко распространены в природе, примерно 12–25 % простудных заболеваний, не наносящих серьезного вреда здоровью, приходится на долю коронавирусов [1]. История изучения коронавируса человека берет начало со второй половины шестидесятых годов двадцатого века, когда у пациента с острой респираторной вирусной инфекцией отмечалось явление дыхательной недостаточности [2, 3]. По литературным данным, из носа у добровольцев при простуде был выделен образец B814, который описан как штамм вируса, не связанный с любым другим известным ранее вирусом дыхательных путей человека [4]. В 1968 г. в журнале “Nature” появились первое сообщение, сделанное J.D. Almeida и соавторами, где исследователи назвали данный вирус коронавирусом – “более или менее округлые в профиль, с характерной полосой, напоминают солнечную корону, характерную для вируса гепатита мыши” [2, 3]. Именно исследователи J.D. Almeida и D.A. Turgell внесли существенный вклад в изучение заболеваний, вызванных коронавирусами [2, 3].

В публикации В.В. Никифорова и соавторов (2020) отмечено, что до 2002 г. коронавирусы рассматривались в качестве агентов, вызывающих нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей [5]. Как показывают исследования, в конце 2002 г. появился коронавирус (возбудитель атипичной пневмонии), вызывающий тяжелый острый респираторный синдром у людей [5]. Нужно подчеркнуть, что с 2004 г. новых случаев атипичной пневмонии, вызванной коронавирусами, зарегистрировано не было. В 2012 г. был зафиксирован первый случай воспалительного заболевания органов дыхания, вызванного коронавирусами, получившим официальное название “коронавирус ближневосточного респираторного синдрома” (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus, MERS-CoV) [6]. С тех пор зарегистрировано 2519 случаев коронавирусной инфекции, вызванной вирусом MERS-CoV, из которых 866 закончились

летальным исходом [5]. Каждый год продолжают регистрироваться случаи ближневосточного респираторного синдрома, вызванные MERS-CoV: от единичных случаев до десятков. Напомним, что передача MERS-CoV от человека к человеку происходит при тесном контакте с зараженным пациентом.

В конце декабря 2019 г. в Китае была описана вспышка атипичной пневмонии, что привело к развитию чрезвычайной ситуации в системе общественного здравоохранения во всем мире. Массовая заболеваемость атипичной (неизвестной) пневмонией в январе 2020 г., наблюдаемая в городе Ухань, была вызвана коронавирусом нового типа и в последующем привела к пандемической ситуации во всем мире. В международном сообществе с 11 февраля 2020 г. новый коронавирус носит официальное название SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus)-инфекции, – COVID-19 (“CoronaVirus Disease 2019” – заболевание, вызванное новым коронавирусом-2019). Спустя ровно месяц Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в связи с массовым распространением COVID-19 объявила о начале пандемии во всем мире. По состоянию на 21 августа 2020 г. во всем мире было зарегистрировано свыше 22,6 млн случаев заболевания, свыше 792 тыс. человек скончалось и более 14,5 млн выздоровело [7]. Несмотря на предпринимаемые меры по ограничению контактов между людьми, изоляцию лиц с подозрением на COVID-19, число заболевших не уменьшается.

**Этиология и патогенез коронавирусной болезни-2019.** Коронавирус содержит рибонуклеиновую кислоту (РНК) и относится к вирусам рода *Betacoronavirus* семейства *Coronaviridae*. В.Т. Ивашкин с соавторами (2020) отметили, что впервые РНК коронавируса был выделен в кале в 2019 г. в США [8]. По данным международного комитета по таксономии вирусов, коронавирус относится ко II группе патогенности. Семейства *Coronaviridae* включают 43 вида РНК-содержащих вирусов, объединенных в два подсемейства, которые поражают млекопитающих, включая человека, птиц и земноводных. Здесь стоит отметить, что в настоящее время известно семь коронавирусов, поражающих

человека. Как отмечено, название “коронавирус” связано со строением вируса, шиповидные отростки которого напоминают солнечную корону [2, 3].

Вирионы имеют размер 80–220 нм, а геном вируса состоит из более чем 20 тыс. нуклеотидов. Общеизвестно, что вирионы большинства вирусов не проявляют никаких признаков биологической активности, пока не соприкоснутся с клеткой-хозяином, после чего образуют комплекс “вирус – клетка”, способный жить и “производить” новые вирионы. Коронавирусы имеют РНК около 26–30 тыс. пар оснований, т. е. коронавирусы обладают крупнейшей несегментированной РНК среди всех известных вирусов и являются сложнейшими по структуре среди известных вирусов. В серии обзорных исследований подчеркнуто, что коронавирус инфицируют пневмоциты, холангиоциты, кардиомиоциты и другие клетки, экспрессирующие ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2/angiotensin converting enzyme 2, ACE2), выполняющий функцию вирусного рецептора [1, 5, 9–11]. Также описано, что АПФ2, выполняющий функцию рецептора для коронавируса, экспрессируется в эпителиоцитах кишечника, эндотелии сосудов и в почках [8, 9], что объясняет полиорганный дисфункцию организма человека, проявление которой зависит от возраста, пола пациента, географии, а также от индекса коморбидности.

M.L. Holshue и соавторы (2020) сообщили о случае обнаружения РНК коронавируса у молодого пациента на 7-й день заболевания [12]. Есть сведения, что РНК коронавируса выявлялась на слизистой оболочке пищевода, желудка, двенадцатиперстной и прямой кишок [13]. Нередко гастроэнтерологические проявления COVID-19 выступают на передний план [8]. Исследователи Y. Song и соавторы (2020) описали гастроэнтерологические проявления (диарея) COVID-19 при отсутствии других клинических симптомов [14]. Как отмечает авторы, диагноз COVID-19 был установлен на основании рентгенологических исследований органов грудной клетки (двухсторонняя пневмония), а также выявлении РНК коронавируса [14]. Имеется свидетельство, что признаков инвазии коронавируса в гепатоциты обнаружено не было [15].

В публикации Е.А. Коган и соавторов (2020) описаны морфологические и иммуногистохимические подтверждения развития лимфоцитарного вирусного поражения миокарда при COVID-19. Как указывают авторы, особенностями поражения миокарда при COVID-19 являются наличие коронарита и возможность сочетания миокардита с лимфоцитарным эндо- и перикардитом [16]. Недавно был описан клинический случай пациента 60 лет, у которого инфицирование новым коронавирусом произошло в ближайшем послеоперационном периоде после трансплантации сердца на фоне терапии метилпреднизолоном, такролимусом, микофенолатмофетилом сульфаметоксазол/триметопримом и амлодипином [17].

Многочисленными клинико-эпидемиологическими исследованиями установлено, что начальными “входными воротами” коронавирусной инфекции служит респираторный тракт, а пневмония является ведущей клинической формой COVID-19 [1, 5, 8, 9, 18, 19]. В связи с этим в настоящее время упор делается на клинические симптомы, характерные для поражения легких, определяющие в большинстве случаев прогноз заболевания. Здесь уместно было бы отметить наличие легочных механизмов защиты при различных инфекционных и неинфекционных заболеваниях [20, 21].

#### 1. Механические барьеры:

- волоски в ноздрях фильтруют частицы размером более 10 микрон;
- мукоцилиарный клиренс и ветвление нижних дыхательных путей под острым углом, что помогает слизистой оболочке захватывать частицы размером от 5 до 10 микрон.

2. Гуморальный иммунитет. Слизистые иммуноглобулины А (IgA), альвеолярные иммуноглобулины М (IgM) и иммуноглобулины G (IgG), присутствующие в транссудатах из крови.

#### 3. Фагоциты:

- полиморфноядерные клетки;
- альвеолярные клетки;
- интерстициальные клетки;
- внутрисосудистые макрофаги;
- дендритные клетки дыхательных путей (участвуют в активации и дифференцировке CD8+ Т-клеток);

➤ альвеолярные макрофаги (обеспечивают первый уровень защиты, связанный с интернализацией и разрушением вирусных частиц. Альвеолярные макрофаги действуют как антигенпрезентирующие и опсонин-продуцирующие клетки).

4. *Клеточный иммунитет.* Снижение числа CD4+ Т-клеток, CD8+ Т-клеток при COVID-19 свидетельствует о тяжелом течении патологического процесса.

Активная репликация коронавируса значительно снижает защитные функции бокаловидных клеток (слизееобразование), что также способствует проникновению вируса в организм человека [1]. Инфицирование человека коронавирусом происходит в последние дни инкубационного периода и максимально в первые три дня от начала болезни [1]. В публикации Е.Л. Насонова (2020) показано, что репликация коронавируса оказывает цитопатическое действие на клетки-мишени, вызывая провоспалительную форму программируемой гибели клеток – пироптоз [9]. Вместе с тем, активируя иммунные клетки, коронавирус экспрессирует белки, подавляющие синтез интерферона I типа, что приводит к ослаблению противовирусного иммунного ответа [9]. Напомним, что коронавирус в первую очередь инфицируют пневмоциты II типа. Экспрессия АПФ2 защищает легкие от повреждения, однако она снижается вследствие его связывания со связочным белком коронавируса, что увеличивает риск инфицирования [1].

Интересно отметить, что усиление экспрессии АПФ2 не исключает вероятность увеличения связывания с белком коронавируса [1, 5, 9]. Нужно подчеркнуть, что к одной мишени АПФ2 может прикрепиться до трех коронавирусов. Последний инфицируя эндотелий кровеносных сосудов, взаимодействует с расположенными там АПФ2 и приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, гиперпроницаемости, нарушению микроциркуляции, развитию сосудистой тромбофилии и тромбообразованию [1, 5, 9]. Установлено, что у пациентов с COVID-19 при морфологическом исследовании в легких выявляют массивную инфильтрацию лимфоцитами с “провоспалительным” фенотипом (CCR4 + CCR6 + Th17 + CD4 Т-клетки), нейтрофилами

и макрофагами, диффузное повреждение альвеол с формированием гиалиновых мембран, капиллярных микротромбов, микроинфарктов и геморрагии [22–24]. Нарушение альвеолярной вентиляции и уменьшение легочного кровотока обуславливают дальнейшее прогрессирование нарушения вентиляционно-перфузионного отношения при COVID-19.

Как было отмечено, быстрая репликация вируса способствует нарастанию вирусной нагрузки с последующим усилением его цитопатического действия, что приводит к бурному прогрессированию иммуновоспалительного процесса [9]. Многими исследователями подтверждено, что при COVID-19 выраженное увеличение концентрации цитокинов сигнализирует о тяжести и критической форме этой патологии [1, 5, 9]. Определение групп риска, спектра исследуемых цитокинов и других воспалительных маркеров COVID-19 находит в странах с различными системами здравоохранения разное решение. Исходя из этого, целью настоящей работы явилось исследование концентрации цитокинов у пациентов с COVID-19.

**Материал и методы.** Наше исследование было выполнено на клинических кафедрах КГМА им. И.К. Ахунбаева, КPCY и медицинского факультета ОшГУ с 18.06.2020 по 18.08.2020 г. Уместно будет подчеркнуть, что на указанных кафедрах, а также в отделе пульмонологии Национального госпиталя МЗ Кыргызской Республики на протяжении нескольких лет изучаются цитокиновые механизмы прогрессирования почечных, сердечно-сосудистых и легочных заболеваний [25, 26].

В настоящее исследование было включено 123 пациента в возрасте от 16 до 80 лет. Средний возраст составил  $46,6 \pm 14,4$  года, численность мужчин и женщин составила 75 (61 %) и 48 (39 %) человек, соответственно. Во всех случаях были учтены клинико-эпидемиологические, рентгенологические данные и результаты компьютерной томографии легких, а также уровень титров антител к коронавирусам. Были измерены показатели насыщения гемоглобина (Hb) крови кислородом в микроциркуляторном русле интегральным методом – пульсоксиметрией. Изучались также содержание Hb, число эритроцитов

и уровень С-реактивного белка (СРБ) крови. У 78 пациентов (в 63,4 % случаев) был исследован цитокиновый статус: интерлейкин (IL)-6, IL-10 и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ). У 59 (75,6 %) пациентов оценка уровня цитокинов проводилась в период завершения антибактериальной терапии. Референсные значения концентрации исследуемых цитокинов были следующими: IL-6 – до 10 пг/мл, IL-10 – до 31 пг/мл, TNF- $\alpha$  – до 6 пг/мл.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся при помощи программного пакета “Statistica 10,0”. Все количественные переменные представлены в виде среднего (M)  $\pm$  стандартного отклонения (SD), медианы и квартилей [Me (Q25; Q75)]. Корреляционный анализ проводился по критерию Спирмена. В качестве критерия достоверности был принят критерий  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Количество пациентов с поражением только верхних дыхательных путей и пневмонией, осложненной острым респираторным дистресс-синдромом, сепсисом, септическим шоком либо полиорганной недостаточностью, составило 9 и 5,6 %, соответственно (рисунок 1). Доля пациентов с пневмонией без дыхательной недостаточности составила 61,8 %, а пневмонии с развитием дыхательной недостаточности, появлением инфильтратов в легких в виде “матового стекла”, занимали более половины легких в течение 24–48 ч – 23,6 % (см. рисунок 1).

Как показано в таблице 1, средние значения степени сатурации периферической крови соответствовали дыхательной недостаточности, потребовавшей проведения малопоточной оксигенотерапии. По критериям ВОЗ, лабораторные признаки анемии отмечались у 11 (8,9 %) обследованных лиц.

Важно отметить, что у 19 пациентов (24,3 % случаев) оценка уровня цитокинов в сыворотке крови проводилась до начала антибактериальной терапии. При этом содержание IL-6 был повышенным у 17 (89,4 %) пациентов. Что касается уровня IL-10, то его содержание в сыворотке крови не превышало референсных значений. Доля лиц с повышенным содержанием TNF- $\alpha$  в сыворотке крови была немногочисленной.

Медиана и межквартильные показатели исследуемых цитокинов и СРБ крови отражены на рисунках 2–5. Медиана провоспалительных цитокинов (IL-6 и TNF- $\alpha$ ) сыворотки крови составила 2,3900 пг/мл и 1,3185 пг/мл, соответственно. Обращает на себя внимание тот факт, что максимальный уровень IL-6 достигал 264,0500 пг/мл (см. рисунок 2).

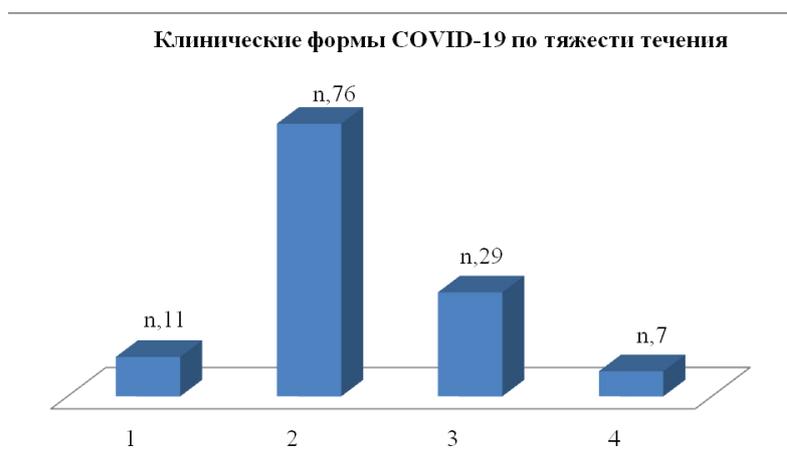
Как видно из рисунка 3, максимальное содержание TNF- $\alpha$  равнялось 6,5090 пг/мл, тогда как максимальный уровень противовоспалительного цитокина IL-10 достигал 16,8220 пг/мл при референсном значении 31 пг/мл. Медиана указанного цитокина равнялась 3,7500 пг/мл (см. рисунок 4).

При рассмотрении показателей острофазового белка крови, медиана и квартильные показатели СРБ составили 4,3500 (1,1850–25,8000) мг/л (см. рисунок 5).

Повышение СРБ более 5 мг/л выявлялось у 81 (65,8 %) пациента. Нужно сказать, что максимальный уровень СРБ у обследованных нами пациентов, многократно повышаясь, достигал 239,9000 мг/л. Этот факт, послужил основанием для проведения корреляционного анализа про и противовоспалительных цитокинов. Как показано в таблице 2, статистически значимая положительная взаимосвязь выявлялась между содержанием СРБ и TNF- $\alpha$  ( $r = 0,3214$ ;  $p = 0,031$ ).

Между тем, какой-либо достоверной корреляционной связи между уровнем СРБ и содержанием интерлейкинов сыворотки крови получено не было (см. таблицу 2).

**Обсуждение.** Еще в 2013 г. М.В. Шипилов в журнале “Лечебное дело” опубликовал статью под названием “Молекулярные механизмы “цитокинового шторма” при острых инфекционных заболеваниях” [27]. В ней отмечается, что цитокины – это низкомолекулярные белки, которые вырабатываются преимущественно эффекторными клетками крови и являются универсальными регуляторами, контролирующими важнейшие процессы клеточного гомеостаза [27]. В настоящее время известно более 100 цитокинов. Е.В. Тюляндина и Д.А. Писков сообщают, что “цитокиновый шторм” – это форма системной воспалительной реакции организма, характеризующаяся чрезмерным синтезом цитокинов



Примечание: 1 – легкая; 2 – среднетяжелая; 3 – тяжелая; 4 – очень тяжелая/критическая; n – число участников.

Рисунок 1 – Характеристика участников исследования с COVID-19

Таблица 1 – Показатели сатурации кислорода и красной крови

Показатель	Значение показателя, М ± SD
Степени насыщения Hb кислородом, %	87,04 ± 5,17
Hb, г/л	139,8 ± 17,1
Эритроциты, 1012/л	4,82 ± 0,55

Примечание. Hb – гемоглобин.

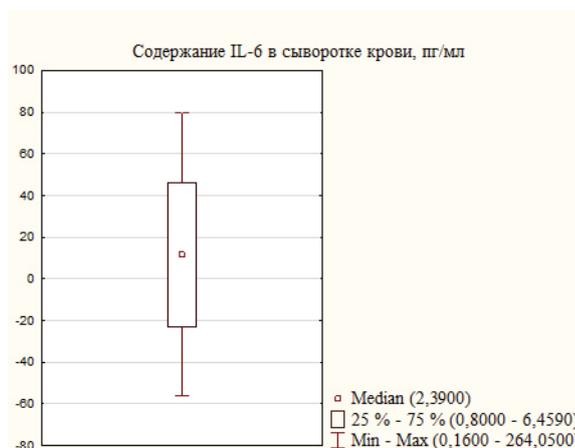


Рисунок 2 – Характеристика цитокинов у пациентов с COVID-19

в очаге воспаления посредством механизма положительной обратной связи [28].

В медицинском лексиконе термин “цитокиновый шторм” впервые был применен J.L. Ferrara и соавторами [29]. При инфекционных патологиях, в том числе у пациентов с COVID-19, активация популяции Т-лимфоцитов или лизис иммунных клеток увеличивает продукцию

TNF-α. Это приводит к активации альвеолярных макрофагов, дендритных, иммунных и эндотелиальных клеток с последующей продукцией цитокинов [1, 5, 9]. Важно подчеркнуть, что альвеолярные макрофаги и эндотелиальные клетки малого круга кровообращения продуцируют в большом количестве IL-6, который по механизму положительной обратной связи активируют

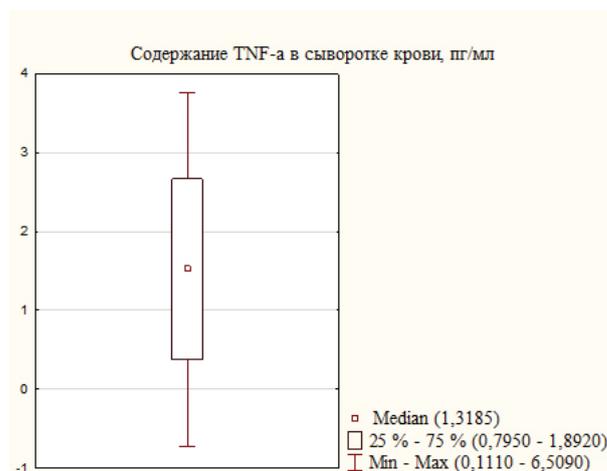


Рисунок 3 – Характеристика цитокинов у пациентов с COVID-19

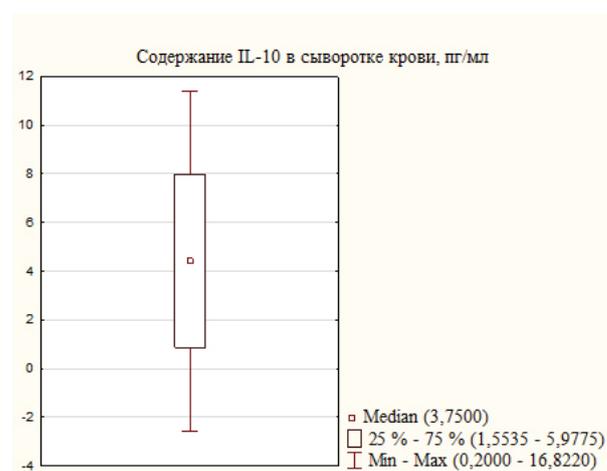


Рисунок 4 – Характеристика цитокинов у пациентов с COVID-19

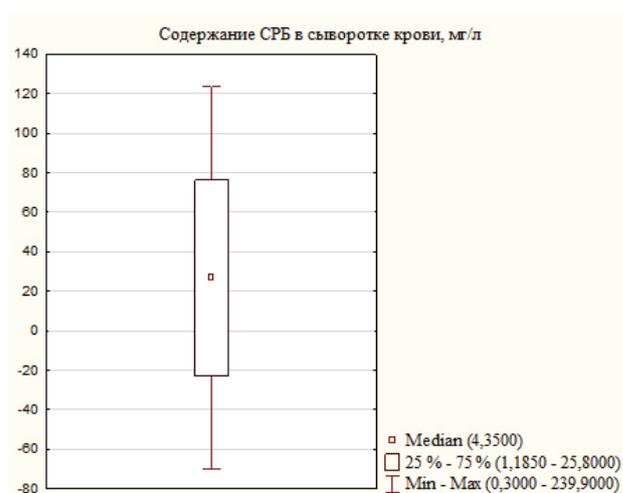


Рисунок 5 – Характеристика СРБ у пациентов с COVID-19

Таблица 2 – Корреляционный анализ между СРБ и цитокинами у пациентов с COVID-19

Показатели	СРБ, мг/л	
	R=	P=
IL-6, пг/мл	0,1632	0,284
IL-10, пг/мл	0,2433	0,107
TNF- $\alpha$ , пг/мл	0,3214	0,031

Примечание. СРБ – С-реактивный белок; IL – интерлейкин; TNF – фактор некроза опухоли-альфа; R – корреляция; P – достоверность.

T-лимфоциты и другие иммунные клетки, приводя к развитию “цитокинового шторма” [28]. Рассматривая проблему “цитокинового шторма”, следует отметить, что данный феномен чаще наблюдается у пожилых людей, страдающих от хронических заболеваний. Многие исследователи склоняются к мнению о том, что в качестве диагностических критериев “цитокинового шторма” в первую очередь следует обратить внимание на повышение IL-6, IL-10 и ферритина [1, 5, 8, 9].

Исследователи из Первого МГМУ имени И.М. Сеченова во главе с П.В. Глыбочко подчеркивают [30], что о синдроме выброса цитокинов следует думать при быстром ухудшении функции легких в сочетании с нарастающим содержанием СРБ и ферритина, цитопенией (тромбоцитопенией и лимфопенией), коагулопатией (низкое число тромбоцитов и снижение уровня фибриногена, а также повышение содержания D-димера), признаками повреждения печени (повышение активности лактатдегидрогеназы и аминотрансфераз) [30]. Очевидно, что развитие “цитокинового шторма” у пациентов с COVID-19 указывает на присоединение осложнений, либо затяжной характер течения инфекционно-воспалительного процесса. Определение ведущих цитокинов позволит целенаправленно воздействовать на патогенез “цитокинового шторма” и предупреждать развитие реакционного каскада на ранних стадиях развития системного воспаления при COVID-19.

В проведенном нами исследовании содержание IL-6 было повышенным только у 17 (89,4 %) пациентов из 19 (100 %). Здесь нужно подчеркнуть, что у этих пациентов показатели цитокинов исследовались до начала антибактериальной терапии. К тому же в нашей работе лица с очень тяжелой/критической формой COVID-19 были

немногочисленными (см. рисунок 1). Накопленные результаты клинических исследований свидетельствуют о важной роли IL-6 в иммунопатогенезе COVID-19, а также об увеличении содержания этого цитокина в сыворотке крови пациентов, в первую очередь при тяжелой форме заболевания [31–36]. С клинической точки зрения, важно отметить, что по данным компьютерной томографии, при COVID-19 повышенное содержание IL-6 в сыворотке крови указывает на большой объем поражения легких (> 50 %), выраженное снижение числа CD4+ и CD8+ клеток [37], а также говорит о достоверной ассоциации с потребностью в искусственной вентиляции легких [34–36], риске тромбоэмболических осложнений [38, 39] и повышенной смертности [32, 33].

В упомянутом исследовании показано, что повышение содержания IL-6 чаще имеет место при тяжелом течении COVID-19 [9]. Как отмечено ранее, для “цитокинового шторма” также характерно повышение уровня IL-10 в сыворотке крови [28, 29]. Однако среди обследованных лиц, мы не наблюдали патологических сдвигов IL-10. Возможно, это объясняется забором крови после антибактериальной терапии, малым объемом выборки, а также малочисленностью пациентов, имеющих тяжелые формы COVID-19. Вне воспалительной реакции и иммунного ответа цитокины в крови содержатся в чрезвычайно малом количестве [40]. Усиленный синтез цитокинов начинается в ответ на проникновение в организм микроорганизмов или повреждение тканей [41]. Помимо IL-6 у пациентов с COVID-19 регистрируется увеличение содержания СРБ как “суррогатного биомаркера”, отражающего гиперпродукцию провоспалительных цитокинов [9].

Анализируя изменения цитокинов у лиц с COVID-19, мы выявили корреляционную

зависимость между СРБ и TNF- $\alpha$  (см. таблицу 2). Крайне высокие уровни СРБ свидетельствуют о присутствии бактериальной инфекции (100 мг/л и выше), а дальнейшая динамика содержания этого показателя позволяет судить об эффективности терапии. Наше исследование показало (см. рисунок 5), что максимальный уровень СРБ у обследованных пациентов составлял 239,9000 мг/л.

Т.Ю. Салина и Т.И. Морозова сообщают, что TNF- $\alpha$  – полипептидный медиатор и цитокин иммунного ответа, играющий важную роль в патогенезе развития воспаления и поддержании гомеостаза [42]. Установлено, что TNF- $\alpha$  принимает активное участие в развитии иммунного ответа как ко-фактор ростовых цитокинов, обуславливающий пролиферацию и кооперацию Т- и В-лимфоцитов, активирующий макрофаги. TNF- $\alpha$  индуцирует освобождение IL-1, оказывает регуляторный эффект на активность фибробластов, усиливает миграцию иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления [43]. В естественных условиях TNF- $\alpha$  продуцируется полиморфноядерными лейкоцитами, тучными клетками и базофилами, фибробластами, клетками эндотелия сосудов и является важнейшим плейотропным цитокином, регулирующим функционирование и поддержание иммунной системы [44].

Однако механизмы развития COVID-19 с участием TNF- $\alpha$  весьма многообразны и требуют дальнейшего изучения. Изложенное позволяет предполагать, что содержание TNF- $\alpha$  может отражать активность иммунологического процесса при COVID-19, а избыточная его продукция в сочетании с увеличением уровня СРБ негативно влияет общий прогноз. В настоящее время проблема COVID-19 активно и всесторонне изучается, а результаты клинико-эпидемиологических, социально-экономических исследований, показывают необходимость мультидисциплинарного подхода с учетом климато-географических и этнических особенностей региона.

**Ограничения исследования.** Ограничивают исследование одномоментное определение содержания цитокинов в сыворотке крови при невозможности учета всех факторов, влияющих на тяжесть и исход COVID-19, отсутствие данных ПЦР-анализа новой коронавирусной инфекции.

Справедливости ради стоит отметить, что в реальной клинической практике пациенты в период пандемии самостоятельно принимают различные лекарственные средства (противовоспалительные, антибактериальные и другие) в надежде на выздоровление. Однако прием этих препаратов не только изменяет клинику заболевания, но и оказывают влияние на конечные результаты биохимического анализа крови. Этот факт также не исключался в нашем исследовании.

**Заключение.** Таким образом, проведенное нами исследование показывает, что у пациентов с COVID-19 имеет место повышение уровня интерлейкина-6 и СРБ сыворотки крови. Содержание TNF- $\alpha$  тесно коррелирует с уровнем СРБ. В связи с чем у пациентов с COVID-19 необходимо мониторировать содержание TNF- $\alpha$  и СРБ как предикторов неблагоприятных последствий новой коронавирусной инфекции. Несмотря на достигнутые знания, накопленные в области изучения функций цитокинов при COVID-19, интенсивные междисциплинарные исследования этой болезни в организме человека являются весьма актуальными. Усилиями исследователей и ученых определены важные направления будущих фундаментальных исследований при COVID-19, которые включают более глубокое понимание молекулярных механизмов цитокин-индуцируемых сигнальных путей в клетке.

#### Литература

1. Ильченко Л.Ю. COVID-19 и поражение печени / Л.Ю. Ильченко, И.Г. Никитин, И.Г. Федоров // Архив внутренней медицины. 2020;10 (3):188–197. DOI:10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197.
2. Almeida J.D. Virology: coronaviruses / J.D. Almeida, D.M. Berry, C.H. Cunningham et al. // Nature.1968; 220:650. DOI:10.1038/220650b0
3. Almeida J.D. The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture / J.D. Almeida, D.A. Tyrrell // J Gen Virol.1967;1:175–178. DOI:10.1099/0022-1317-1-2-175.
4. Колбин А.С. Социально-экономическое бремя COVID-19 в Российской Федерации / А.С. Колбин, Д.Ю. Белоусов, Ю.М. Гомон [и др.] // Качественная клиническая практика. 2020; (1):35–44. DOI:10.37489/2588-0519-2020-1-35-44.
5. Никифоров В.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические

- аспекты / В.В. Никифоров, Т.Г. Суранова, Т.Я. Чернобровкина [и др.] // Архив внутренней медицины. 2020; 10(2):87–93. DOI:10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93.
6. *Коротяев А.И.* Медицинская микробиология, иммунология и вирусология / А.И. Коротяев, С.А. Бабичев. СПб.: СпецЛит, 2008.
  7. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard from 21 August 2020. [https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=EAIaIQobChMIo-fkoLmg6wIVmpSyCh3dTQRsEAAAYASAAEgJCS\\_D\\_BwE](https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=EAIaIQobChMIo-fkoLmg6wIVmpSyCh3dTQRsEAAAYASAAEgJCS_D_BwE).
  8. *Ивашкин В.Т.* Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, О.Ю. Зольникова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(3):7–13. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-3-7.
  9. *Насонов Е.Л.* Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни-2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6 / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. 2020; 58(3):245–261. DOI:10.14412/1995-4484-2020-245-261.
  10. *Сабиров И.С.* Гепатобилиарная система и новая коронавирусная инфекция (COVID-19) / И.С. Сабиров, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин // The Scientific Heritage. 2020;49–2 (49):49–58.
  11. *Муркамилов И.Т.* Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и нефро-цереброваскулярная система / И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин [и др.] // The Scientific Heritage. 2020;46–3 (46):42–49.
  12. *Holshue M.L.* First case of 2019 novel coronavirus in the United States / M.L. Holshue, C. DeBolt, S. Lindquist et al. // N Engl J Med. 2020;382(10):929–36. DOI:10.1056/NEJMoa2001191.
  13. *Lin L.* Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection / L. Lin, X. Jiang, Z. Zhang et al. // Gut. 2020; 69 (6):997–1001. DOI:10.1136/gutjnl-2020-321013.
  14. *Song Y.* SARS-CoV-2 induced diarrhea as onset symptom in patient with COVID-19 / Y. Song, P. Liu, X.L. Shi et al. // Gut. 2020; 69 (6):1143–44. DOI:10.1136/gutjnl-2020-320891.
  15. *Xu Z.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu, L. Shi, Y. Wang et al. // Lancet Respir Med. 2020; 8(4):420–422. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
  16. *Коган Е.А.* Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования / Е.А. Коган, Ю.С. Березовский, О.В. Благова [и др.] // Кардиология. 2020; 60(7):4–10. DOI:10.18087/cardio.2020.7.n1209.
  17. *Вечорко В.И.* Большой с COVID-19 на фоне недавней трансплантации сердца / В.И. Вечорко, И.Г. Гордеев, Е.В. Губарева [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2020; 25(5):3904. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3904.
  18. *Авдеев С.Н.* Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе / С.Н. Авдеев, Н.А. Царева, З.М. Мержоева [и др.] // Пульмонология. 2020; 30 (2):151–163. DOI:10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163.
  19. *Трофимова Т.Н.* Лекция: Коронавирусная инфекция COVID-19. Часть 5. Лучевые методы исследования при COVID-19 и вирусных пневмониях / Т.Н. Трофимова, О.В. Лукина, А.А. Сперанская [и др.]. СПб., 2020. С. 41.
  20. Респираторная медицина: руководство: в 3 т. / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Литтерра, 2017. Т. 2. С. 29–74.
  21. *Круглякова Л.В.* Современные аспекты внебольничной пневмонии / Л.В. Круглякова, С.В. Нарышкина, А.Н. Одириев // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019;71:120–134. DOI:10.12737/article\_5c89ac410e1f3.79881136.
  22. *Zhou Y.* Abberant pathogenic GM-CSF+T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocyte in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus / Y. Zhou, B. Fu, X. Zheng et al. // bioRxiv. 2020. DOI:10.1101/2020.02.12.945576
  23. *Fox S.E.* Pulmonary and cardiac pathology in COVID-19: The first autopsy series from New Orleans / S.E. Fox, A. Akmatbekov, J.L. Harbert et al. // medRxiv. 2020.04.06.20050575. DOI:10.1101/2020.04.06.20050575.
  24. *Qin C.* Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China / C. Qin, L. Zhou, Z. Hu et al. // Clin Infect Dis. 2020.pii: ciaa248. DOI:10.1093/cid/ciaa248.
  25. *Муркамилов И.Т.* Цитокины и артериальная жесткость на ранней стадии хронической болезни почек: взаимосвязь и прогностическая роль / И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин [и др.] // Клиническая нефрология. 2018;4:25–32. DOI:10.18565/nephrology.2018.4.25–32.
  26. *Муркамилов И.Т.* Провоспалительные цитокины у больных с хронической болезнью почек: в фокусе интерлейкин-6 / И.Т. Муркамилов,

- К.А. Айтбаев, В.В. Фомин, [и др.] // Архивв внутренней медицины. 2019; 9:6(50):428–433. DOI:10.20514/2226-6704-2019-9-6-428-433.
27. Шипилов М.В. Молекулярные механизмы “цитокинового шторма” при острых инфекционных заболеваниях / М.В. Шипилов // Лечебное дело. 2013. № 1. С. 81–85.
28. Тюляндина Е.В. Цитокиновый шторм: особенности патогенеза, роль в развитии вирусной инфекции (Литературный обзор) / Е.В. Тюляндина, Д.А. Писков // Устойчивое развитие науки и образования. 2019. № 1. С. 256–260.
29. Ferrara J.L. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1 / J.L. Ferrara, S. Abhyankar, D.G. Gilliland // Transplant Proc. 1993; 25 (1):1216–1217.
30. Глыбочко П.В. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке / П.В. Глыбочко, В.В. Фомин, С.Н. Авдеев [и др.] // Клин. фармакол. тер. 2020; 29(2):21–29. DOI:10.32756/0869-5490-2020-2-21-29.
31. Huang Y. Clinical characteristics of laboratory confirmed positive cases of SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China: A retrospective single center analysis / Y. Huang, M. Tu, S. Wang et al. // Travel Med Infect Dis. 2020:101606. DOI:10.1016/j.tmaid.2020.101606.
32. Lui T. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019 / T. Lui, J. Zhang, Y. Yang et al. // medRxiv. 2020. DOI:10.1101/2020.03.01.20029769.
33. Ruan Q. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang et al. // Intensive Care Med. 2020. DOI:10.1007/s00134-020-05991.
34. Zhu Z. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019 / Z. Zhu, T. Cai, L. Fan et al. // Int J Infect Dis. 2020. DOI:10.1016/j.ijid.2020.04.041
35. Wan S. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients / S. Wan, Q. Yi, S. Fan et al. // Br J Haematol. 2020; 189(3):428–437. DOI:10.1111/bjh.16659.
36. Herold T. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients / T. Herold, V. Jurinovic, C. Arnreith et al. // medRxiv. DOI:10.1101/2020.04.01.20047381.
37. Wenjun W. The definition and risk of cytokine release syndrome-like in 11 COVID-19 infected pneumonia critically ill patients: disease characteristics and retrospective analysis / W. Wenjun, L. Xiaoqing, P. Lie et al. // medRxiv. DOI:10.1101/2020.02.26.20026989.
38. Coomes E.A. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis / E.A. Coomes, N. Haghbayan // medRxiv. 2020. DOI:10.1101/2020.03.30.200448058.
39. Aziz M. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis / M. Aziz, R. Fatima, R. Assaly // J Med Virol. 2020;28. DOI:10.1002/jmv.25948.
40. Валеева В.А. Динамика диагностических маркеров на этапах лечения больных с абдоминальным сепсисом / В.А. Валеева, Е.И. Стрельцова, А. В. Ефремов // Медицина и образование в Сибири. 2011. № 4:2-2.
41. Bone R.C. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis / R.C. Bone, R.A. Balk, F.B. Cerra et al. // Chest. 1992; 101:6:1644–1655. DOI:10.1378/chest.101.6.1644.
42. Продукция фактора некроза опухоли- $\alpha$  мононуклеарными клетками крови при разных клинических вариантах саркоидоза / Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова // Пульмонология. 2013. № 3. С. 89–92. DOI:10.18093/0869-0189-2013-0-3-89-92.
43. Визель А.А. Саркоидоз: учеб.-метод. пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования / А.А. Визель; под общ. ред. А.Г. Чучалина, науч. ред. Н.Б. Амиров. Казань: КГМУ, 2010.
44. Воронина Е.В. Роль фактора некроза опухоли- $\alpha$  в иммунопатогенезе заболеваний различной этиологии и его значимость в развитии антицитокиновой терапии моноклональными антителами / Е.В. Воронина, Н.В. Лобанова, И.Р. Яхин [и др.] // Медицинская иммунология. 2018; 20(6):797–806. DOI:10.15789/1563-0625-2018-6-797-806.