ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАТИВНОСТИ ЦИТОКИНОВ ПРИ ЛЕТАЛЬНОМ ИСХОДЕ COVID-19

Арсентьева Н.А.[1], Любимова Н.Е.[1], Коробова З.Р.[1, 2], Тотолян А.А.[1, 2]

[1] Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия
[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность

Проблема новой коронавирусной инфекции COVID-19 до сих пор стоит чрезвычайно остро. Для COVID-19 характерна летальность около 2% и высокая контагиозность. Течение болезни варьирует у разных пациентов от асимптоматического до крайне тяжелого. В основе разнообразия клинических проявлений лежит индивидуальная иммунная реактивность организма. В иммунопатогенезе COVID-19 у многих пациентов описано развитие цитокинового шторма. Цитокины представляют собой регуляторные пептиды, продуцируемые клетками организма. Высвобождение цитокинов в ответ на инфекцию влияет на многие органы и системы, в том числе может приводить к острому повреждению легких и прогрессированию в дыхательную недостаточность. Предполагается существование связи между тяжестью заболевания, репликацией вируса и цитокиновым штормом.

Цель

Оценка значимости концентраций некоторых цитокинов в плазме крови больных COVID-19 в качестве прогностических маркеров смертности.

Материалы и методы

Было обследовано 29 человек с диагнозом COVID-19, находящихся в острой фазе заболевания. В зависимости от исхода заболевания пациентов разделили на 2 группы: выздоровевшие (n=13), летальный исход (n=16). Контрольную группу составили условно-здоровые доноры (n=20). В плазме крови с помощью мультиплексного анализа на основе технологии xMAP определяли концентрации 47 аналитов: цитокинов (IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17A/ CTLA8, IL-17-E/IL-25, IL-17F, IL-18, IL-22, IL-27, IFNα2, IFNγ, TNFα, TNFβ/Lymphotoxin-α [LTA]); хемокинов (CCL2/MCP-1, CCL3/ MIP-1α, CCL4/MIP-1β, CCL7/MCP-3, CCL11/ Eotaxin, CCL22/MDC, CXCL1/GROα, CXCL8/ IL-8, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CX3CL1/ Fractalkine); противоспалительных цитокинов (IL-1Ra, IL-10); growth factors (EGF, FGF-2/FGF-basic, Flt-3 Ligand, G-CSF, M-CSF, GM-CSF, PDGFAA, PDGFAB/BB, TGFα, VEGF-A); и sCD40L.

Статистическую обработку данных проводили с применением непараметрических методов, использовали ROC-анализ, определяли значения площади под кривой (ППК) и метод построения дерева решений.

Результаты

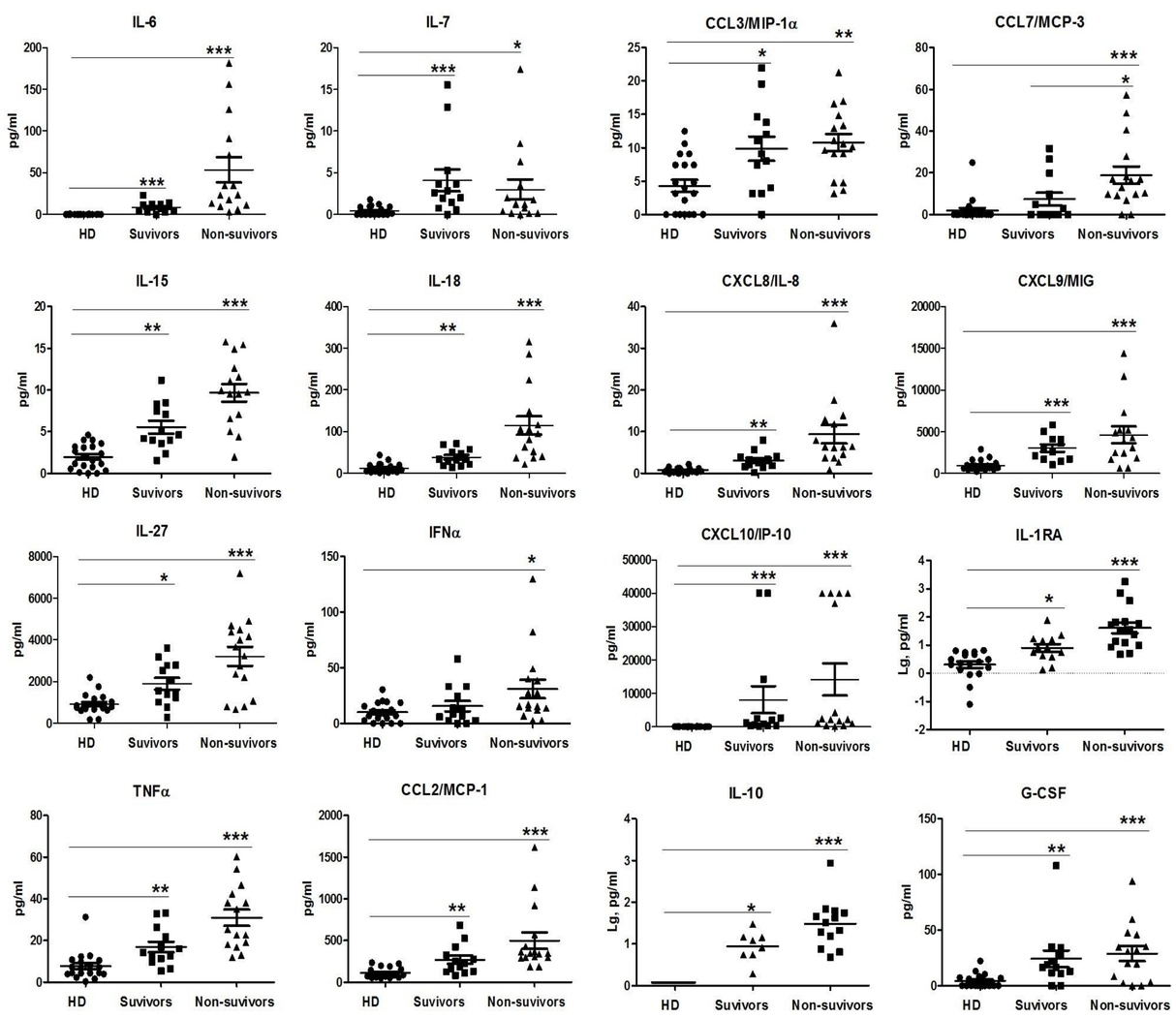

Рис. 1. Наиболее значимые концентрации цитокинов в плазме крови больных COVID-19, находящиеся в острой фазе заболевания по сравнению с контрольной группой (HD). Пациенты COVID-19 разделены на две группы в зависимости от исхода заболевания: выздоровление (Survivors) и летальный исход (Non-survivors).

Таблица 1. Статистически значимые результаты ROC-анализа для выявления маркеров неблагоприятного исхода COVID-19

Цитокины	ППК	P	Cut off, pg/ml	Чувствительность, %	Специфичность, %
IL-6	**0.8389**	**0.002**	**12.8**	**85**	**75**
IL-15	**0.8101**	**0.0047**	**9.0**	**92**	**69**
IL-18	**0.8606**	**0.001**	**51.8**	**77**	**75**
TNFα	0.8173	0.038	22.3	77	69
CCL2/MCP-1	0.7596	0.018	301.3	69	69
CCL7/MCP-3	0.7452	0.025	5.8	69	87
CXCL8/IL-8	**0.8413**	**0.0018**	**4.3**	**85**	**75**
CX3CL1/Fractalkine	0.7525	0.021	73.7	69	69
IL-1Ra	0.7764	0.012	9.1	62	81
IL-10	0.7524	0.021	15.0	92	62
FLT-3	0.7284	0.037	7.9	77	75
TGFα	0.7500	0.023	2.1	69	69

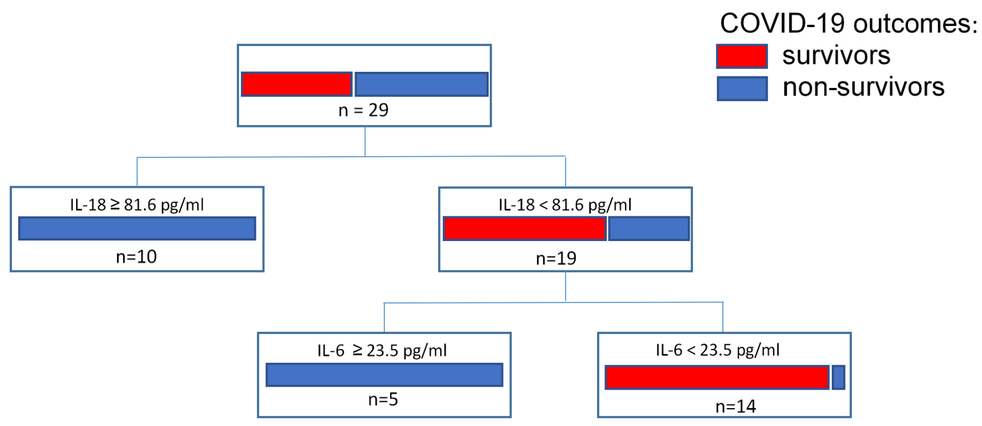

Рис. 2. Дерево решений для разделения групп больных COVID-19 в острой фазе с различным исходом заболевания: выздоровление (survivors) и летальным исходом (non-survivors). Значение ППК для двух цитокинов составило 0,97, чувствительность – 94%, специфичность – 100%.

Заключение

Из 47 проанализированных аналитов были выявлены четыре провоспалительных цитокина, которые имеют значение для оценки исхода COVID-19: IL-6, CXCL8/IL-8, IL-15 и IL-18. Нами впервые было предложено совместное определение двух цитокинов IL-18 и IL-6 , которое является наиболее информативным для оценки исхода заболевания COVID-19. Значение ППК для двух цитокинов составило 0.97, чувствительность – 94%, специфичность – 100%. Таким образом, анализ концентраций двух цитокинов IL-6 и IL-18 до начала лечения пациентов COVID-19 является информативным и представляет прогностическую ценность для оценки исхода заболевания.

Ключевые слова: цитокины, деревево решений, мультиплексный анализ, COVID-19, тяжесть

arsentieva_n.a@pasteurorg.ru