

**ИССЛЕДОВАНИЕ МЕДИАТОРОВ ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ COVID-19.**

Давыдова Н.В.<sup>1</sup>, Пугков С.Б.<sup>1</sup>, Решетняк Д.В.<sup>1</sup>, Казаков С.П.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны РФ, 105094, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ», 125993, Москва, Россия;

**Актуальность.** Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, в связи с чрезвычайно быстрой изменчивостью вируса, мутациями РНК-генома, селекцией и появлением новых вариантов, различающихся по клиническому течению, ставит вопросы разработки способов эффективной диагностики и лечения, прогноза осложнений.

**Цель.** Провести сравнительное исследование уровней медиаторов иммунитета, оценить параметры иммунной системы, выявить предикторы осложнений, их влияние на развитие заболевания COVID-19 у пациентов с разной степенью тяжести.

**Материалы и методы.** Биоматериал (сыворотку) от 91 пациента 29-88 лет (май 2020г. - июль 2021г.) исследовали на наборах для определения  $\gamma$ -интерферона, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-18 и ПКТ. Пациентов делили на 3 группы по степени тяжести (легкая (n=9), средняя (n=38), тяжелая (n=44)). Статистическая обработка (ПО SPSS Statistics v26) с расчетом критерия Манна-Уитни и корреляции Спирмена.

**Результаты.** Мы обнаружили тенденцию одновременного повышения провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-17А, ИЛ-18) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-8 – хемокин CXCL8) и снижение  $\gamma$ -интерферона при утяжелении состояния. При сравнении уровня медиаторов между группами «легкая» и «средняя степень» достоверные различия обнаруживаются между показателями ИЛ-8 (10,7 $\pm$ 7,1 - 119,4 $\pm$ 138,7) (p=0.001), ИЛ-10 (5,2 $\pm$ 1,9 - 46,4 $\pm$ 218,6) (p=0.021), ИЛ-18 (267,4 $\pm$ 159,7 - 490,5 $\pm$ 285,1) (p=0.019), прокальцитонин (ПКТ) (0,036 $\pm$ 0,009 - 0,2 $\pm$ 0,4) (p=0.039). Между «средней» и «тяжелой степенью» достоверные различия наблюдаются по показателям ИЛ-6 (280,3 $\pm$ 890,5 - 3149 $\pm$ 13043) (p<0.0001), ПКТ (0,2 $\pm$ 0,4 - 0,89 $\pm$ 2,1) (p<0.001), ИЛ-10 (46,4 $\pm$ 218,6 - 101 $\pm$ 197) (p<0.01) и  $\gamma$ -интерферон (24,4 $\pm$ 18,5 - 15,3 $\pm$ 20,2) (p<0.001).

Таблица

**Сравнительная характеристика уровня медиаторов иммунитета в зависимости от степени тяжести пациентов с COVID-19**

Исследуемые показатели, единицы	Контроль, (n=20)		Группы больных COVID-19					
	среднее	±sd	Легкая степень (n=9)		Средняя степень (n=38)		Тяжелая степень (n=44)	
ИЛ-6, пг/мл	2	0,5	3,0	1,7	280,3*	890,5	3149**	13043
ПКТ, нг/мл	0,042	0,004	0,036*	0,009	0,2**	0,4	0,89**	2,1
ИЛ-17А, пг/мл	0,1	0,05	10,0	17,7	4,1	14,4	3,2	8,1
ИЛ-18, пг/мл	370	50	267,4*	159,7	490,5*	285,1	519	306
$\gamma$ -интерферон, пг/мл	2	0,5	31,3	13,0	24,4**	18,5	15,3**	20,2
ИЛ-8, пг/мл	2	0,5	10,7*	7,1	119,4**	138,7	103	138
ИЛ-10, пг/мл	6	1	5,2*	1,9	46,4**	218,6	101*	197
ИЛ-2, пг/мл	0,3	0,005	0,64	0,59	0,97	1,35	0,763	0,994

\*p<0.01 критерий Манна-Уитни достоверные отличия между легкой и средней  
\*\*p<0.01 критерий Манна-Уитни достоверные отличия между средней и тяжелой

Группа «легкая степень» показывает достоверную (p<0.05) высокую отрицательную корреляцию по Спирмену по уровню ИЛ-6 и ИЛ-17А (-0,721), ИЛ-6 и  $\gamma$ -интерферон (-0,769), ИЛ-17А и ИЛ-2 (-0,726), высокую положительную корреляцию ИЛ-17А и  $\gamma$ -интерферон (0,775).

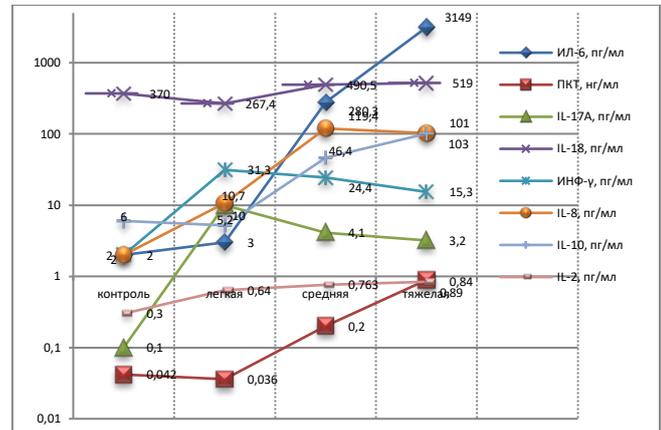
Группа «средняя степень» показывает достоверную (p<0.01) высокую положительную корреляцию по уровню ИЛ-6 и ИЛ-17А (0,486), ИЛ-6 и ИЛ-10 (0,603), ПКТ и ИЛ-10 (0,572), ПКТ и ИЛ-18 (0,450), ИЛ-18 и ИЛ-10 (0,627), ИЛ-10 и  $\gamma$ -интерферон (0,452), достоверную (p<0.05) положительную корреляцию по ПКТ и ИЛ-6 (0,342), ИЛ-10 и ИЛ-17А (0,342), отрицательную корреляцию (p<0.05) ПКТ и ИЛ-8 (-0,450).

Группа «тяжелая степень» показывает достоверную (p<0.01) значимую положительную корреляцию по уровням ИЛ-6 и ИЛ-10 (0,578); ПКТ и ИЛ-10 (0,571), и ИЛ-8 (0,477), и ИЛ-18 (0,468); ИЛ-10 и ИЛ-8 (0,549) и достоверную (p<0.05) корреляцию ПКТ с ИЛ-17А (0,370), ПКТ с ИЛ-6 (0,337), ИЛ-6 с ИЛ-17А (0,332), ИЛ-10 и ИЛ-18 (0,390), ИЛ-10 и ИЛ-17А (0,381).

Внутригрупповые корреляции свидетельствуют о механизмах развития «цитокинового шторма». При легкой степени обнаруживается одновременное повышение гуморальных факторов адаптивного иммунитета - уровней ИЛ-17А и  $\gamma$ -интерферона в сыворотке крови, которые снижаются при средней и тяжелой степени одновременно со значительным ростом продукции медиаторов врожденного иммунитета ИЛ-6 и ИЛ-10, коррелирующим с увеличением количества ИЛ-8 и ИЛ-18 в крови.

Рисунок

**Тенденции и корреляции уровня медиаторов иммунитета в зависимости от степени тяжести пациентов с COVID-19**



**Вывод:** Нами обнаружены и статистически подтверждены показатели, наиболее достоверно влияющие на степень тяжести при COVID-19 – ИЛ-6, ИЛ-10, ПКТ. Факторами плохого прогноза являются: повышение ИЛ-6, ИЛ-10, ПКТ, снижение  $\gamma$ -интерферона.

Обнаружены корреляционные связи медиаторов иммунного ответа (ИЛ-8, ИЛ-17А, ИЛ-18,  $\gamma$ -интерферон), позволяющие глубже понимать механизм развития нарушений, дисбаланса иммунного ответа. Так повышение уровня ИЛ-17А показывает вовлечение в патологический процесс Th17 – клеток, при этом прогрессирующее снижение  $\gamma$ -интерферона косвенно говорит об истощении Th1.

Диаграмма

**Среднее количество цитокинов в сыворотке в зависимости от степени тяжести пациентов с COVID-19**

