



**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**РОЛЬ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ
В РЕАЛИЗАЦИИ РИСКА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
И ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ПОСТКОВИДНОГО
СИНДРОМА**

Кафедра внутренних болезней №1
асс. Шестерина Ю.Б.
д.м.н., доц. Щукина Е.В.
к.м.н., доц. Майлян Д.Э.
к.м.н., доц. Пивнев Б.А.

Донецк, 04.05.2023

Определение

Постковидный синдром (ПКС) или длительный COVID:

- синдром, поражающий людей, ранее перенесших инфекцию SARS-CoV-2;
- возникает в течение 12 недель и более после острого COVID-19;
- симптомы не объясняются альтернативным диагнозом.

Наиболее часто сообщаемые симптомы ПКС: усталость, одышка, потеря вкуса и обоняния, расстройства сна и отсутствие концентрации внимания. Также к проявлениям ПКС относят одышку, боль в грудной клетке, сердцебиения, ортостатическую тахикардию, нарушения работы желудочно-кишечного тракта, суставные и мышечные боли.

- Женский пол был независимо связан с ПКС при многофакторном анализе (ОШ 3,3 по сравнению с мужчинами, 95% ДИ 1,8–6,2, $p < 0,0001$) [1].

Актуальность

- ПКС стал серьезным хроническим заболеванием, которое представляет собой значительное бремя болезни и до сих пор не имеет адекватного понимания и соответствующих профилактических или лечебных решений.
- На сегодняшний день постковидный синдром остается мало изученным, нет четких критериев диагноза, отсутствуют биоиммунологические данные. Обилие исследований, анализирующих острый период COVID-19, резко контрастирует с нехваткой данных, доступных в настоящее время для пациентов с персистирующими симптомами. Как следствие, современные концепции естественного течения ПКС и его патофизиологических факторов остаются гипотетическими. Тем не менее, эти данные крайне необходимы для разработки рациональных терапевтических стратегий

Острый период COVID-19

Исследования показывают, что у пациентов в отделении интенсивной терапии и у пациентов с тяжелым течением заболевания повышены многочисленные маркеры воспаления по сравнению с пациентами с более легкими состояниями.

Эти маркеры включают:

- уровень цитокинов: интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-10 (IL-10), фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и пр.,
- количество лейкоцитов,
- уровень С-реактивного белка (СРБ),
- соотношение нейтрофилам к лейкоцитам (NLR).

Острый период COVID-19. IL-6

- IL-6, в частности, представляет собой ключевой воспалительный фактор SARS-CoV-2-зависимого иммунного патогенеза, о чем свидетельствует его роль в качестве маркера тяжести и выживаемости COVID-19, а также преимущества направленного лечения на IL-6 у госпитализированных пациентов.
- Ряд исследований продемонстрировали прогностическую значимость IL-6 в оценке тяжести течения острого COVID-19. Так, например, уровень IL-6 составил у нетяжелых пациентов 34 ± 7 против уровня тяжелых 72 ± 12 (95% ДИ; $p < 0,0001$). Это указывает на то, что повышенная экспрессия IL-6 в сыворотке крови предсказывает тяжесть COVID-19 [1].
- У пациентов с высоким уровнем IL-6, не получавших тоцилизумаб, наблюдалась высокая смертность (ОР 4,6; $p = 0,003$) [2].

1. Chen L., Liu H.G., Liu W., et.al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Feb 6;43.
2. Galván-Román J. M., Rodríguez-García S. C, Roy-Vallejo E., et al. IL-6 serum levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: An observational study. *Allergy Clin Immunol*. 2021 Jan; 147(1): 72–80.e8.

Острый период COVID-19

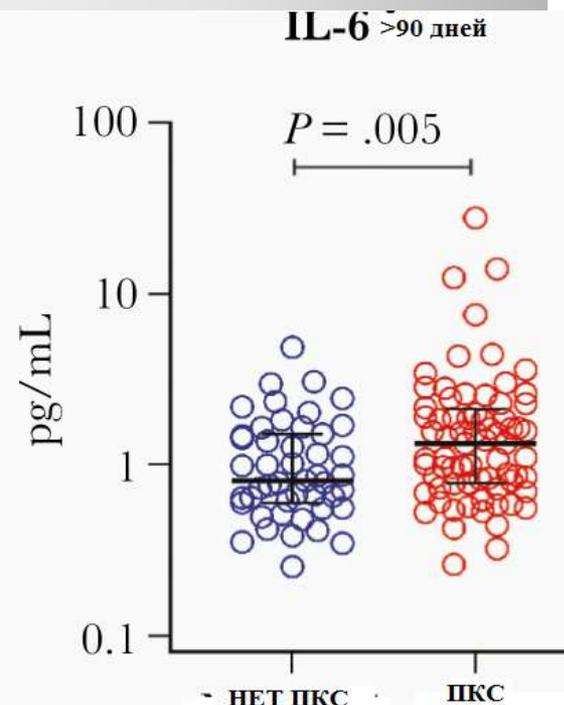
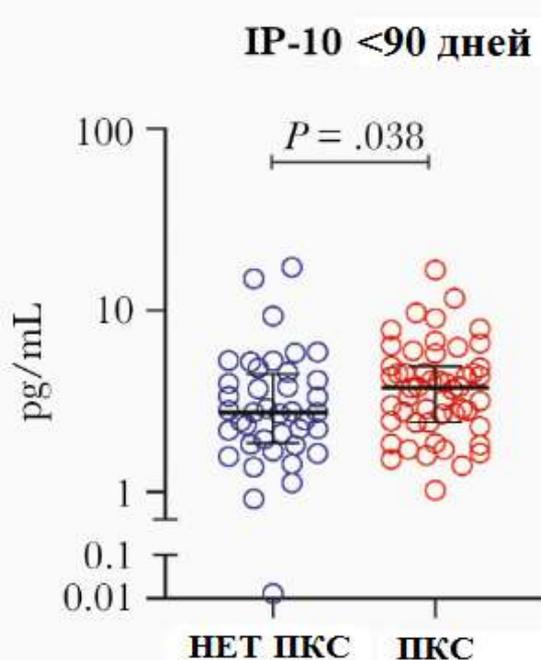
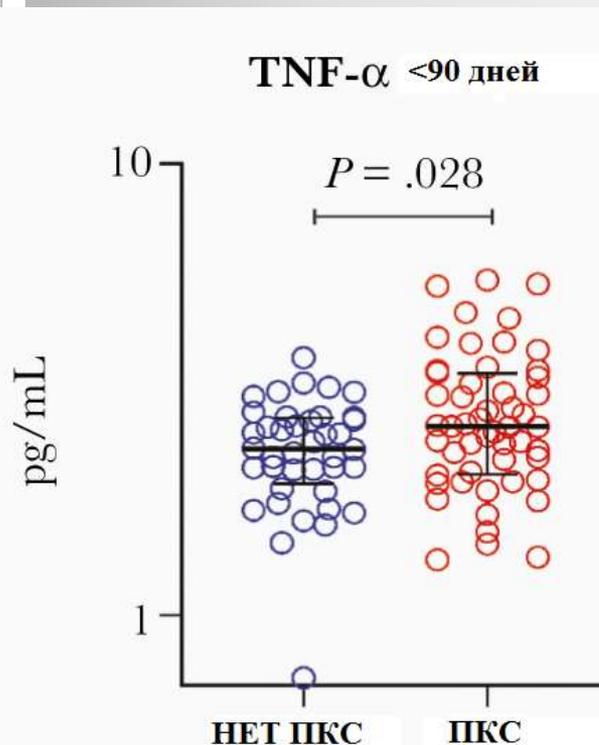
IL-6 и лимфопения

- Увеличение воспалительных интерлейкинов, таких как IL-6, вызывают апоптоз лимфоцитов и уменьшение их количества, что сопровождается лимфопенией у пациентов с COVID-19 [1].

1. Abbasifard M. The bio-mission of interleukin-6 in the pathogenesis of COVID-19: A brief look at potential therapeutic tactics. *Life Sci.* 2020 Sep 15;257: 118097.

ПКС. Цитокины

- Профилирование цитокинов выявило значительную связь триады цитокинов - IL-1 β , IL-6 и TNF - с ПКС. Из-за их функциональной роли в восприятии боли, тревоге, депрессии и воспалительных симптомах они хорошо совместимы со спектром симптомов ПКС.
- Те, у кого развился ПКС, в сроке <90 дней (ранний период восстановления) продемонстрировали значительно более высокие уровни TNF- α и IP-10, в позднем восстановительном периоде (спустя 90 дней) средний уровень IL-6 был в среднем на 44% выше среди пациентов с ПКС [1].

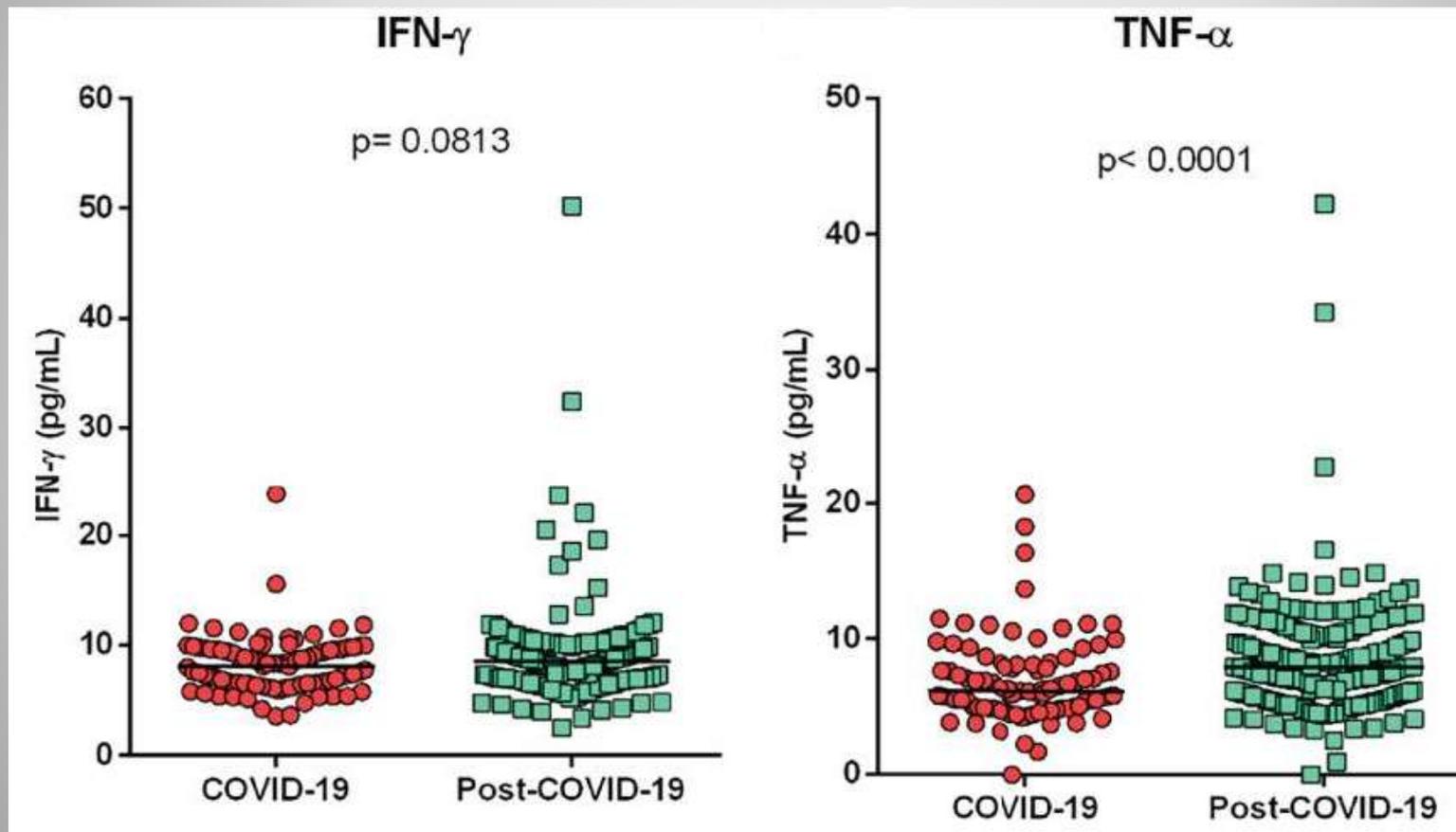


1. Schultheiß C, Willscher E, Paschold L, et.al. The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. Cell Rep Med. 2022 Jun 21;3(6):100663.

doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100663.

ПКС. Цитокины

Также отмечается повышение уровней IFN- γ и TNF- α у лиц с ПКС.

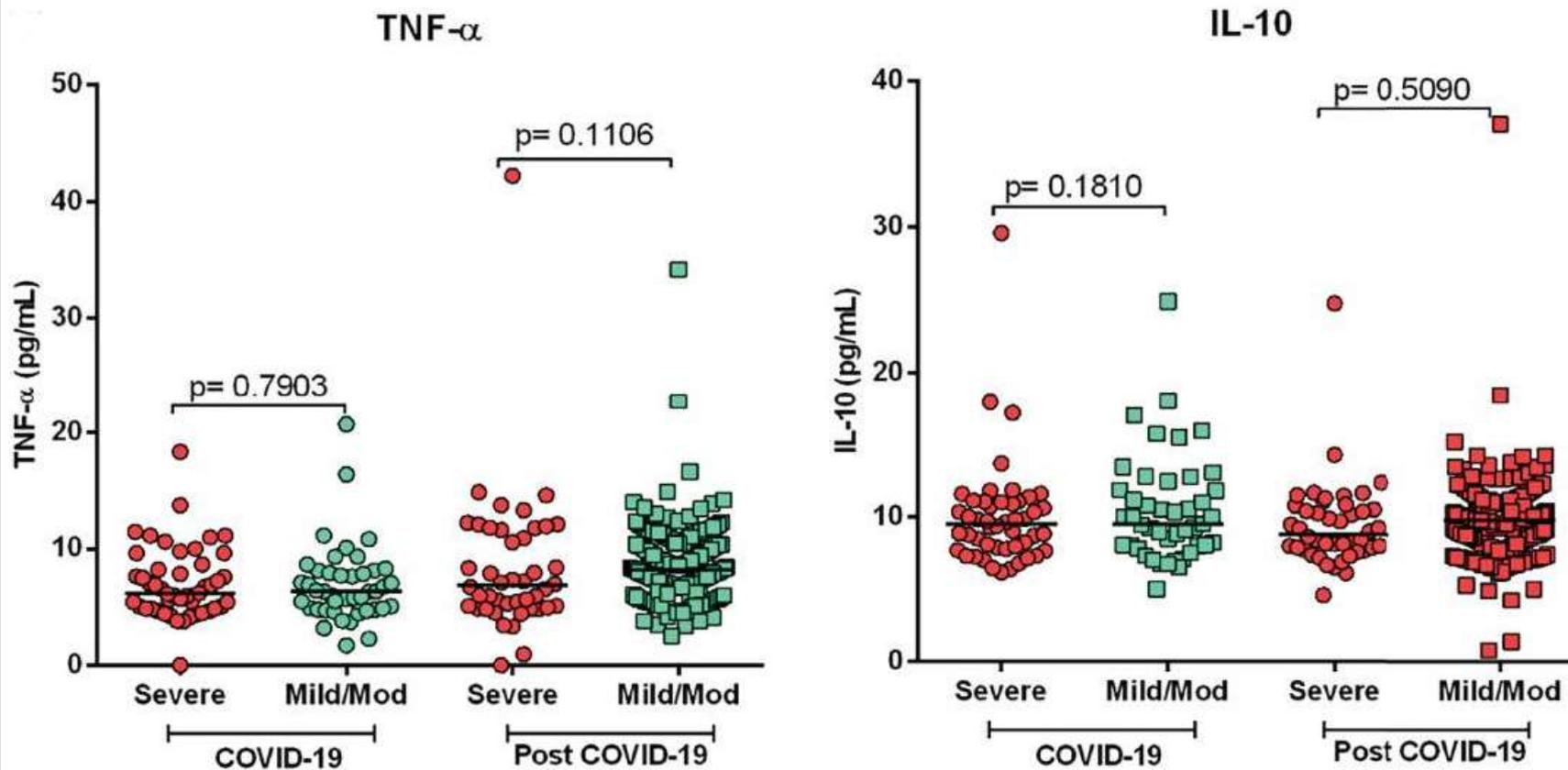


Queiroz MAF, Neves PFMD, Lima SS, et. al. Cytokine Profiles Associated With Acute COVID-19 and Long COVID-19 Syndrome.

Front Cell Infect Microbiol. 2022 Jun 30;12:922422.

doi: 10.3389/fcimb.2022.922422.

ПКС: цитокины

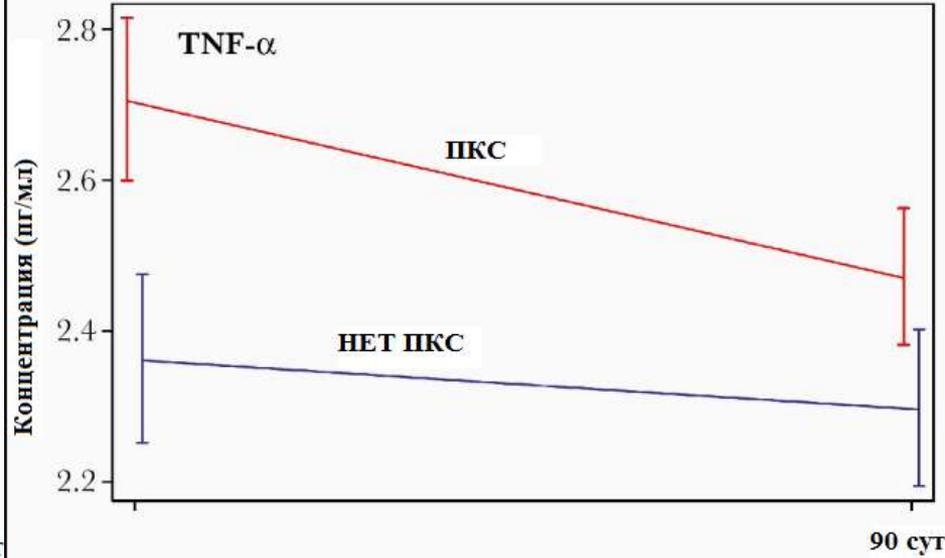
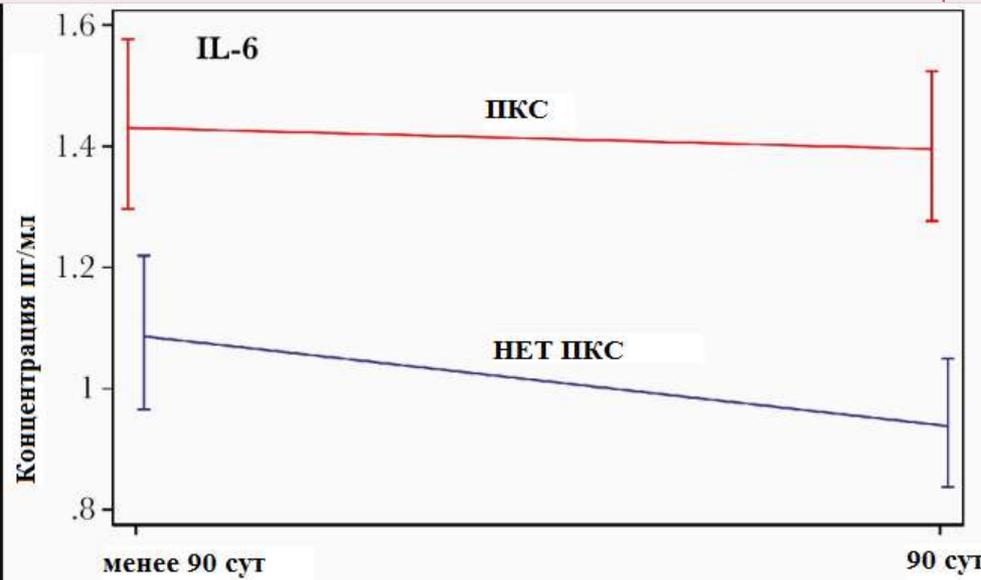


- Уровни TNF- α и IL-10 в острой стадии COVID-19 и ПКС в зависимости от тяжести состояния.

Queiroz MAF, Neves PFMD, Lima SS, et. al. Cytokine Profiles Associated With Acute COVID-19 and Long COVID-19 Syndrome.

Front Cell Infect Microbiol. 2022 Jun 30;12:922422. doi: 10.3389/fcimb.2022.922422.

ПКС. Цитокины



- Продольный анализ: изменения уровней биомаркеров среди пациентов с ПКС и без него между временными точками раннего и позднего периода восстановления. В целом не было статистически значимых различий в тенденциях биомаркеров с течением времени между группами ПКС и без ПКС.
- Как можно было бы предсказать из перекрестного анализа, более высокие уровни IL-6 наблюдались во времени у пациентов с ПКС по сравнению с теми, у кого не было стойких симптомов.

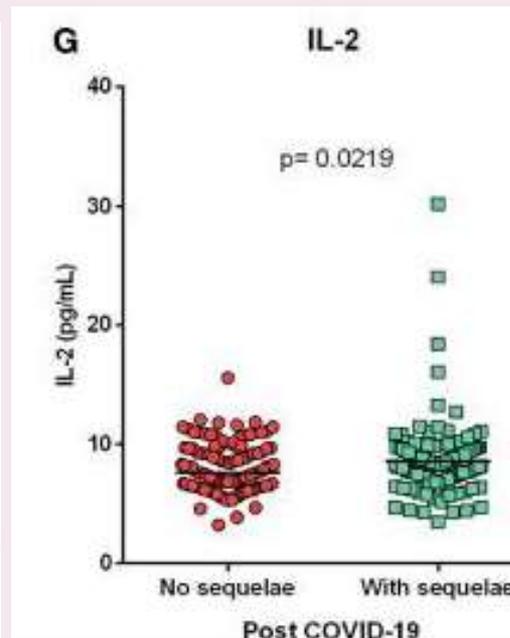
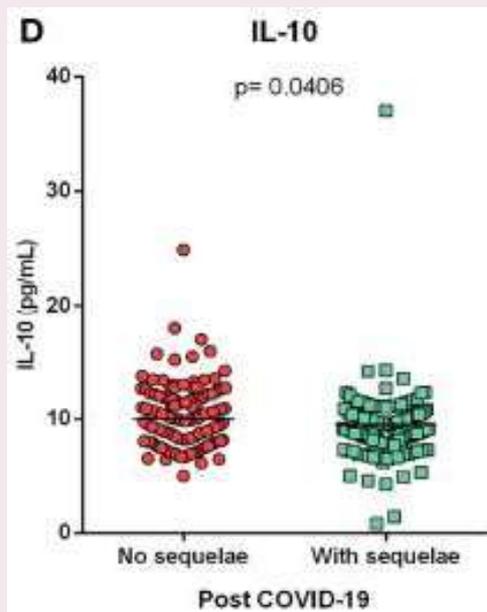
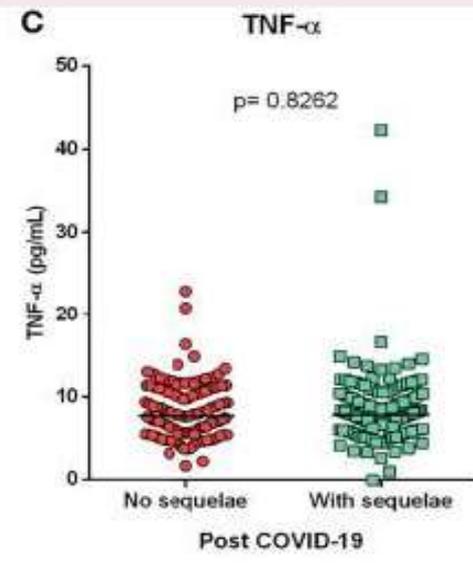
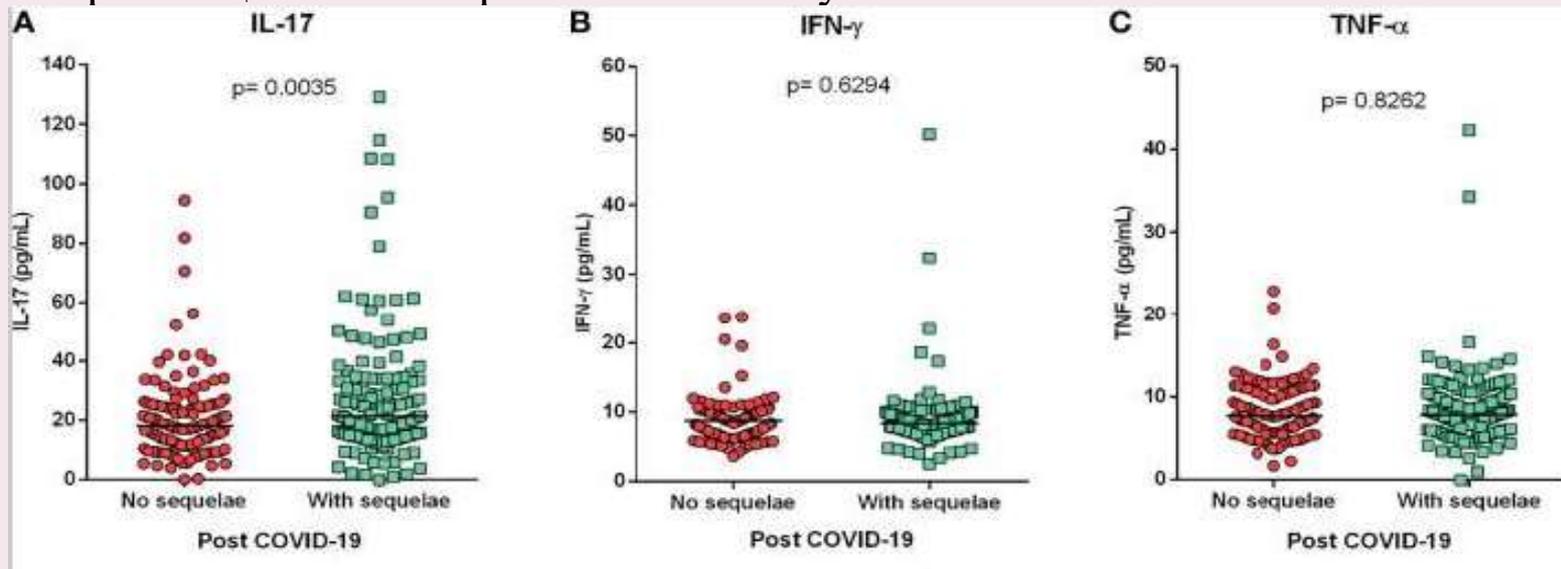
ПКС. Цитокины.

- Уровень IL-6 был повышен у статистически значимой части женщин (69% против 39% у мужчин; $p = 0,005$), в то время как не было статистически значимых различий в повышенной СОЭ (18% у женщин против 26% у мужчин; $p = 0,05$) и СРБ (15% у женщин против 21% у мужчин, $p = 0,05$) между полами [1].

1. Ganesh R, Grach SL, Ghosh AK, et.al. The Female-Predominant Persistent Immune Dysregulation of the Post-COVID Syndrome. Mayo Clin Proc. 2022 Mar;97(3):454-464. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.11.033.

ПКС: цитокины

- Уровни цитокинов при наличии / отсутствии симптомов ПКС



Queiroz MAF, Neves PFMD, Lima SS, et. al.
Cytokine Profiles Associated With Acute COVID-19
and Long COVID-19 Syndrome.
Front Cell Infect Microbiol. 2022 Jun 30;12:922422.
doi: 10.3389/fcimb.2022.922422.

Соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR)

- С начала пандемии в исследованиях изучалась роль NLR в прогнозировании COVID-19 и его полезность в качестве биомаркера. Сообщалось, что NLR прогнозирует смертность, прогрессирование до тяжелого заболевания, риск интубации, риск тяжелого заболевания у интубированных пациентов, количество дней интубации, госпитализацию в отделение интенсивной терапии и более длительное пребывание в отделении интенсивной терапии.
- Более высокие уровни NLR (ОШ: 2,80; 95% ДИ: 2,12 - 3,48; $p < 0,00001$) наблюдались у пациентов с тяжелым течением по сравнению с нетяжелым [1].
- Было высказано предположение, что каждая увеличенная единица NLR приводила к увеличению смертности у пациентов с COVID-19 на 8% [2].
- Эта прогностическая способность возрастает в течение нескольких дней после поступления, когда NLR достигает своего пика. Однако NLR постепенно теряет свою прогностическую способность по мере выздоровления пациента от COVID-19 и связанного с этим уменьшения воспаления. Наконец, на 3-й неделе после поступления NLR теряет свою клиническую полезность для прогнозирования исходов COVID-19 [3].

1. Chan AS, Rout A. Use of Neutrophil-To-Lymphocyte and Platelet-To-Lymphocyte Ratios in COVID-19. *J Clin Med Res* (2020) 12(7):448–53. doi: 10.14740/jocmr4240
2. Liu Y, Du X, Chen J, et al.. Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio as an Independent Risk Factor for Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19. *J Infect* (2020) 81(1):e6–12. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002
3. Karimi A., Shobeiri P., et al. Novel Systemic Inflammation Markers to Predict COVID-19 Prognosis. *Front Immunol.*2021 Oct 22;12:741061.

С-реактивный белок

- Применение СРБ при COVID-19 было освещено в ретроспективном одноцентровом исследовании в Ухане, Китай, где у большинства пациентов в тяжелой когорте были обнаружены значительно более высокие уровни по сравнению с нетяжелой когортой (57,9 мг/л против 33,2 мг/л, $p < 0,001$) [1].
- Второе ретроспективное когортное исследование показало, что вероятность прогрессирования до тяжелой формы заболевания COVID-19 повышается у пациентов с уровнем СРБ $> 41,8$ мг/л [2].
- Оба исследования показывают, что уровни СРБ являются показателем, отражающим наличие и тяжесть инфекции COVID-19.

1. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020 (Mar 12)

2. Liu F., Li L., Xu M., Wu J., Luo D., Zhu Y. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J. Clin. Virol.* 2020 Apr 14;127

C-реактивный белок

- В ПКС уровни СРБ возвращаются к нормальным диапазонам. Сохранение более высокого СРБ положительно связано с сопутствующими заболеваниями в выборке в целом (ОШ = 2,89, 95% ДИ 1,27–6,75, $p=0,0121$) [1].

1. Keefe JA, Avadhanula V, Nicholson EG, et.al. Abnormalities in cardiac and inflammatory biomarkers in ambulatory subjects after COVID-19 infection. Int J Cardiol Heart Vasc. 2022 Dec;43:101144. doi:10.1016/j.ijcha.2022.101144.

Выводы

Таким образом, в литературе достаточно данных о значимости биомаркеров воспаления в острой стадии COVID-19 и в постковидном периоде, однако они все представлены преимущественно однофакторными анализами. Прогностическая роль воспалительных маркеров при постковидном синдроме в составе многофакторного анализа нуждается в дальнейшем изучении.

**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!**