

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19**

Хикматуллаева Азиза Сайдуллаевна, Ибадуллаева Наргиз Сапиевна, Байжанов Аллаберган Кадирович, Кан Наталья Геннадиевна

Научно-исследовательский институт Вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Республика Узбекистан, г. Ташкент

COVID-19 ОҒИР КЕЧИШИНИНГ ПРОГНОСТИК МАРКЕРЛАРИ

Хикматуллаева Азиза Сайдуллаевна, Ибадуллаева Наргиз Сапиевна, Байжанов Аллаберган Кадирович, Кан Наталья Геннадиевна

Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юкумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказининг Вирусология илмий-тадқиқот институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

PROGNOSTIC MARKERS OF SEVERITY OF COVID-19

Khikmatullaeva Aziza Saydullaevna, Ibadullaeva Nargiz Sapievna, Bayjanov Allabergan Kadirovich, Kan Natalya Genadievna

The Research Institute of Virology of the Republican specialized scientific practical medical center of epidemiology, microbiology, infectious and parasitic diseases, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: dr.aziza75@gmail.com

Резюме. Мақолада IL-6, D-димер ва ферритин даражаси COVID-19 турли оғирликда кечишида ўрганилган. Тадқиқотга касаллик ўрта оғирликда кечган 31 нафар бемор ва оғир/ўта оғир тарзда кечган 44 нафар жалб этилди. COVID-19 нинг оғир/ўта оғир шакли билан касалланган беморлар касалликнинг $8,4 \pm 0,5$ кунда касалхонага ётқизилган ва ёши $62,6 \pm 2,1$ ёшида бўлган. COVID-19 оғир/ўта оғир кечган беморларда IL-6, D-димер ва ферритиннинг юқори даражалари кузатилди. Касаллик ўрта оғирликда кечган беморлар гуруҳига нисбатан оғир/ўта оғир кечган беморлар гуруҳида IL-6, D-димер ва ферритиннинг юқори даражалари қайд этилди, бу эса уларни касаллик оғирлигини аниқловчи маркер сифатида қўллашга имкон беради.

Калим сўзлар: SARS-CoV-2, COVID-19, IL-6, D-димер, ферритин, биомаркерлар.

Abstract. The article studied the levels of IL-6, D-dimer and ferritin at various degrees of severity of COVID-19. The study included 31 patients with moderate and 44 patients with severe/extremely severe COVID-19. Patients with severe/extremely severe COVID-19 were hospitalized on the 8.4 ± 0.5 day of illness and were 62.6 ± 2.1 years of age. Elevated levels of IL-6, D-dimer, and ferritin have been observed in patients with severe/extremely severe COVID-19. In severe/extremely severe COVID-19, elevated levels of IL-6, D-dimer, and ferritin were noted compared with moderate course, which allows their use as markers of disease severity.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, IL-6, D-dimer, ferritin, biomarkers.

Актуальность. Появление в декабре 2019 года заболевания, вызванного новым коронавирусом SARS-CoV-2, уже вошло в историю, как глобальная пандемия. Поиск факторов хозяина, которые коррелируют с прогрессированием COVID-19, позволяет выявить потенциальные биомаркеры прогнозирования тяжести течения данной болезни. В оценке тяжести течения COVID-19 данные эпидемиологического анамнеза, клинической картины, лабораторных и инструментальных исследований являются важными критериями ведения пациентов и мониторинга эффективности лечения. Неконтролируемые провоспалительные реакции, называемые цитокиновым штормом, индуцируют иммунопатологию и являются одной из основных причин тяжести заболевания, которые приводят к обширным повреждениям тканей, острому повреждению

легких и развитию острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС) [4, 8].

При ведении пациентов с COVID-19 изучение клинико-лабораторных показателей в динамике заболевания имеет важное значение. У больных с COVID-19 наряду с удлинением протромбинового времени, снижением числа тромбоцитов и изменением концентрации фибриногена основными лабораторными маркерами тяжести заболевания являются повышение уровня D-димера и прокальцитонина и других показателей крови [5]. Изучение биомаркеров тяжести и прогрессирования COVID-19 даст возможность оценить риск развития тяжелого течения данной болезни.

Цель исследования. Изучить уровни показателей IL-6, D-димера и ферритина при различных степенях тяжести COVID-19.

Материал и методы. Материалом для исследования явились образцы плазмы и сыворотки крови больных со среднетяжелым и тяжелым/крайне тяжелым течениями COVID-19, госпитализированных в клинику Научно-исследовательского института Вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний. Диагноз COVID-19 подтверждался обнаружением РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальных мазках методом ПЦР при госпитализации больных в стационар. По тяжести течения заболевания больные были распределены по следующим группам: со среднетяжелым течением – 31 человек и с тяжелым/крайне тяжелым течением – 44 человека.

Определение уровня провоспалительного цитокина IL-6 проводили с использованием набора MAGLUMI IL-6 (CLIA), показатель D-димера с применением набора MAGLUMI D-Dimer (CLIA, КНР), ферритина с использованием набора MAGLUMI Ferritin (CLIA, КНР) хемилюминисцентным методом в автоматическом иммуноанализаторе MAGLUMI 800 компании Snibe Co., Ltd. Статистическая обработка данных проводилась с использованием критерия Хи-квадрат и точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В исследование были включены 75 больных с диагнозом COVID-19. Больные с тяжелым/крайне тяжелым течением COVID-19 госпитализировались позже $8,4 \pm 0,5$ день заболевания и были более старшего возраста (средний возраст составил $62,6 \pm 2,1$ лет), тогда как больные со среднетяжелым течением заболевания госпитализировались на $6,1 \pm 0,5$ день болезни и средний возраст составил $44,7 \pm 3,0$ лет. Тяжесть течения заболевания не различалась между мужчинами и женщинами в сравниваемых группах. Следует отметить, что при тяжелом/крайне тяжелом течении COVID-19 по сравнению со среднетяжелым течением болезни чаще встречались такие заболевания, как ишемическая болезнь сердца (в 4 раза), гипертоническая болезнь (в 1,7 раз), сахарный диабет (в 2,4 раза), ожирение (в 1,3 раз) и другие хронические заболевания (в 2,1 раза). У больных с тяжелым/крайне тяжелым течением заболевания дыхательная недостаточность

и острый респираторный дистресс синдром наблюдалась в 34,1% и 38,6% случаев соответственно.

Для изучения прогностической значимости биомаркеров, используемых в диагностике и мониторинге ведения COVID-19, нами изучены уровень провоспалительного цитокина IL-6, D-димера и ферритина. Показатели данных биомаркеров были достоверно выше при тяжелом/крайне тяжелом течении заболевания (табл. 1).

При сравнительном анализе уровня IL-6 среди больных с ОРДС и без ОРДС данный показатель был достоверно выше в группе больных с ОРДС ($p=0,02$). Показатели D-димера и ферритина также были выше среди больных с ОРДС, однако не отмечалось достоверной разницы со сравниваемой группой больных без ОРДС.

COVID-19 вызывает цитокиновый шторм и приводит к увеличению различных цитокинов и хемокинов. Повышение уровня цитокинов и других биомаркеров может играть важную роль в иммунопатогенезе данной инфекции и имеет связь с тяжестью и исходом заболевания [1]. Развитие осложнений заболевания, соответственно, приводит к увеличению длительности пребывания больных в стационаре и расходам на дополнительные лекарственные препараты, реабилитационные и лечебные мероприятия. Выявление предикторов тяжелого течения COVID-19 позволит предупредить тяжелое и крайне тяжелое течение болезни и будет способствовать уменьшению пребывания больных в стационаре и снижению возникновения осложнений за счет своевременного прогнозирования риска тяжелого течения заболевания и сократить период реабилитации данных больных.

Цитокиновый шторм, вызванный COVID-19, характеризуется активной воспалительной реакцией с участием большого количества провоспалительных цитокинов. IL-6 является ключевым фактором воспаления при COVID-19 и его высокие уровни в сыворотке крови в значительной степени связаны с тяжестью и неблагоприятными исходами данного заболевания. Сравнительный анализ уровня IL-6 в наших исследованиях показал зависимость их от тяжести течения заболевания, значения показателя данного маркера, было достоверно выше у больных с тяжелым/крайне тяжелым течением болезни.

Таблица 1. Показатели биомаркеров у больных COVID-19

Показатели	Среднетяжелое течение (n=31)	Тяжелое/крайне тяжелое течение (n=44)	P
IL-6 (пг/мл)	$26,9 \pm 3,2$	$85,9 \pm 29,3$	$<0,05$
D-димер (мкг FEU/мл)	$0,51 \pm 0,04$	$1,84 \pm 0,42$	$<0,05$
Ферритин (нг/мл)	$318,4 \pm 44,5$	$1032,0 \pm 130,1$	$<0,05$

Известно, что воспалительная реакция увеличивает генерацию тромбина, который, в свою очередь, обладает провоспалительными свойствами. По данным авторов уровень D-димера при поступлении в стационар был значительно выше у пациентов с тяжелым течением заболевания, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии, по сравнению с нетяжелыми больными, а также у скончавшихся пациентов в сравнении с выжившими [6]. Zhou F. и соавторы обнаружили, что уровень D-димера >1,0 мг/л увеличивал риск смерти в 18,4 раза [9]. Клинические исследования показали, что измененные уровни некоторых маркеров крови могут быть связаны со степенью тяжести и смертностью пациентов с COVID-19 [7].

Ферритин является медиатором иммунной дисрегуляции при тяжелой форме COVID-19 и может индуцировать экспрессию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и активно участвует в цитокиновом шторме, поэтому он может быть маркером воспаления [2]. В исследовании Karanvir Kaushal с соавторами пациенты COVID-19 с тяжелым и критическим течением заболевания имели более высокий уровень ферритина по сравнению с пациентами с легкой и средней степени тяжести болезни [3]. Результаты наших исследований по изучению уровня D-димера и ферритина у больных с тяжелым/крайне тяжелым течением COVID-19 показали достоверно высокий уровень данных биомаркеров по сравнению со среднетяжелым течением болезни.

Выводы. Выявлено повышение уровня показателей IL-6, D-димера и ферритина при тяжелом/крайне тяжелом течении, что позволяет использовать их в качестве биомаркеров прогнозирования COVID-19. Изучение данных параметров позволит стратифицировать и улучшить клиническое ведение больных, оптимальное распределение ресурсов здравоохранения и предотвратить серьезные осложнения данного заболевания.

Литература:

1. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. - 2020. - Vol.395. - P.497-506.
2. Kappert K., Jahić A., Tauber R. Assessment of serum ferritin as a biomarker in COVID-19: bystander or participant? Insights by comparison with other infectious and non-infectious diseases // *Biomarkers*. - 2020. - Vol.25, №8. - P.616-625.
3. Karanvir Kaushal., Hardeep Kaur., Phulen Sarma., Anusuya Bhattacharyya., Dibya Jyoti Sharma. et al. Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-

regression analysis // *Journal of Critical Care*. - 2022. - Vol.67. - P.172-181.

4. Qigao Chen., Baodan Yu., Yihao Yang., Jiewen Huang., Ying Liang. et al. Immunological and inflammatory profiles during acute and convalescent phases of severe/critically ill COVID-19 patients // *International Immunopharmacology*. - 2021. - Vol.97. - P.1-7.
5. Wang D., Hu B, Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*. - 2020. Vol.323. - P.1061-1069.
6. Wang G.L., Gao H.X., Wang Y.L., Wei X., Liu Y.Z., Lu J.H. et al. Serum IP-10 and IL-7 Levels Are Associated With Disease Severity of Coronavirus Disease 2019 // *Cytokine*. - 2021. - Jun;142:155500. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155500.
7. Wenjie Tian., Wanlin Jiang., Jie Yao., Christopher J Nicholson., Rebecca H. Li. et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis // *J Med Virol*. - 2020. - Vol.92, №10. - P.1875-1883.
8. Zhicheng Zhang., Guo Ai., Liping Chen., Shunfang Liu., Chen Gong. et al. Associations of immunological features with COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis // *BMC Infectious Diseases*. - 2021. - Vol.21, №738. - P.1-9.
9. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. - 2020. - Vol.395. - P.1054-1062.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19

Хикматуллаева А.С., Ибадуллаева Н.С.,
Байжанов А.К., Кан Н.Г.

Резюме. В статье изучены уровни показателей IL-6, D-димера и ферритина при различных степенях тяжести COVID-19. В исследование включен 31 пациент со среднетяжелым течением и 44 пациента с тяжелым/крайне тяжелым течением COVID-19. Пациенты с тяжелым/крайне тяжелым течением COVID-19 были госпитализированы на $8,4 \pm 0,5$ день болезни и были в возрасте $62,6 \pm 2,1$ лет. Повышенные уровни IL-6, D-димера и ферритина наблюдались у пациентов с тяжелым/крайне тяжелым течением COVID-19. При тяжелом/крайне тяжелом течении COVID-19 отмечались повышенные уровни IL-6, D-димера и ферритина, по сравнению со среднетяжелым течением, что позволяет использовать их в качестве маркеров тяжести заболевания.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, IL-6, D-димер, ферритин, биомаркеры.