

УДК 57.083.3:616.98:578.834.1

БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ В ПРОГНОЗЕ ТЯЖЕСТИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Хачатрян В.А., Софронова А.А., Архипова А.В.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

305041, Курск, ул. К. Маркса, д.3, Российская Федерация

Актуальность. Коронавирус SARS-CoV-2 вызывает не только респираторные симптомы, но и широкий спектр воспалительных реакций, которые могут приводить к тяжёлым осложнениям, таким как пневмония, острый респираторный дистресс-синдром и полиорганная недостаточность [8]. Изучение специфики воспалительной реакции при COVID-19 позволяет лучше понять механизмы заболевания, разрабатывать эффективные методы диагностики и лечения, а также оценивать длительные последствия инфекции, что крайне важно для формирования стратегии общественного здоровья и избавления от пандемии [1, 19].

Цель – изучить особенности воспалительной реакции при коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. В ходе исследования был проведен анализ научной литературы по теме. Изучены результаты лабораторных исследований 51 пациента COVID-19, проходивших лечение в ОБУЗ «Областной клинической инфекционной больницы имени Н.А. Семашко» г. Курска. Пациенты были разделены на две группы. 27 пациентов с COVID-19, которые выздоровели (1 группа) и 24 пациентов с летальным исходом вследствие COVID-19 (2 группа). Изучены некоторые биомаркеры воспаления:

С-реактивный протеин (СРБ) и Д-димер – турбидиметрический метод, интерлейкин-6 (ИЛ-6) и ферритин (методом иммуноферментного анализа), а также количество лейкоцитов и тромбоцитов в общем анализе крови.

Результаты. На первом этапе нами были изучены показатели общего анализа крови. При первичном исследовании уровень лейкоцитов у всех пациентов находился в пределах нормы, однако в динамике у выздоровевших отмечалось небольшое увеличение (до 9,17 тыс./мкл), а в группе с летальным исходом развился лейкоцитоз (до 17,20 тыс./мкл). Тромбоциты при госпитализации были в норме, но у выживших их количество оставалось стабильным, а у умерших снижалось до 165,33 тыс./мкл. Уровень СРБ при поступлении у всех был повышен более чем в 11 раз (норма 0-5 мг/л), но у выздоровевших снижался до 5,89 мг/л, а у умерших прогрессивно рос (до 86,96 мг/л). Исходный уровень ИЛ-6 в обеих группах был высоким (180,21 пг/мл и 179,91 пг/мл при норме 0-10 пг/мл), однако у выживших он снижался до 11,77 пг/мл, а у умерших увеличивался в 1,4 раза. Д-димер изначально был повышен у всех (1688,11 нг/мл и 1726,67 нг/мл), но у выздоровевших снижался до 570,81 нг/мл, а у умерших возрастал до 4865,56 нг/мл. Ферритин исходно был повышен в 1,6 раза, но в динамике у выживших приближался к норме (309,30 нг/мл), а у умерших оставался повышенным (356,30 нг/мл).

Закключение. Таким образом, проведенный анализ демонстрирует существенные различия в динамике лабораторных показателей у пациентов с COVID-19 в зависимости от исхода заболевания. Устойчиво высокие уровни СРБ, ИЛ-6, Д-димера и ферритина четко коррелируют с тяжестью воспалительного процесса и неблагоприятным прогнозом. Полученные результаты имеют важное клиническое значение, так как позволяют использовать эти маркеры для оценки тяжести состояния больных и контроля эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: воспалительная реакция, коронавирусная инфекция, иммунитет.

Хачатрян Вера Артуровна – студентка 3 курса лечебного факультета, КГМУ, г. Курск. ORCID ID: 0009-0007-6362-8451. E-mail: 2VERA07@MAIL.RU (автор, ответственный за переписку).

Софронова Анастасия Александровна – студентка 3 курса лечебного факультета, КГМУ, г. Курск. ORCID ID: 0009-0005-3622-6997. E-mail: NASTSOFRONOVA@YANDEX.RU.

Архипова Александра Вениаминовна – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии, КГМУ, г. Курск.

УДК 57.083.3:616.98:578.834.1

BIOMARKERS OF INFLAMMATION IN PREDICTING THE SEVERITY OF CORONAVIRUS INFECTION

Khachatryan V.A., Sofronova A.A., Arkhipova A.V.

KURSK STATE MEDICAL UNIVERSITY (KSMU)

305041, 3, K. MARX STREET, KURSK, RUSSIAN FEDERATION

RELEVANCE. THE SARS-CoV-2 CORONAVIRUS CAUSES NOT ONLY RESPIRATORY SYMPTOMS, BUT ALSO A WIDE RANGE OF INFLAMMATORY REACTIONS THAT CAN LEAD TO SEVERE COMPLICATIONS SUCH AS PNEUMONIA, ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME, AND MULTIPLE ORGAN FAILURE [8]. STUDYING THE SPECIFICS OF THE INFLAMMATORY RESPONSE IN COVID-19 MAKES IT POSSIBLE TO BETTER UNDERSTAND THE MECHANISMS OF THE DISEASE, DEVELOP EFFECTIVE DIAGNOSTIC AND TREATMENT METHODS, AND ASSESS THE LONG-TERM EFFECTS OF INFECTION, WHICH IS EXTREMELY IMPORTANT FOR SHAPING A PUBLIC HEALTH STRATEGY AND GETTING RID OF THE PANDEMIC [1, 19].

OBJECTIVE: TO STUDY THE FEATURES OF THE INFLAMMATORY RESPONSE IN CORONAVIRUS INFECTION.

MATERIALS AND METHODS. THE RESEARCH CONDUCTED AN ANALYSIS OF THE SCIENTIFIC LITERATURE ON THE TOPIC. THE RESULTS OF LABORATORY TESTS OF 51 COVID-19 PATIENTS WHO WERE TREATED AT THE REGIONAL CLINICAL INFECTIOUS DISEASES HOSPITAL NAMED AFTER N.A. SEMASHKO IN KURSK WERE STUDIED. THE PATIENTS WERE DIVIDED INTO TWO GROUPS. 27 PATIENTS WITH COVID-19 WHO RECOVERED (GROUP 1) AND 24 PATIENTS WITH FATAL OUTCOME DUE TO COVID-19 (GROUP 2). THE FOLLOWING BIOMARKERS OF INFLAMMATION WERE STUDIED: C-REACTIVE PROTEIN (CRP) AND D-DIMER TURBIDIMETRIC METHOD, INTERLEUKIN-6 (IL-6) AND FERRITIN (BY ENZYME IMMUNOASSAY), AS WELL AS THE NUMBER OF LEUKOCYTES AND PLATELETS IN THE TOTAL BLOOD COUNT.

RESULTS. AT THE FIRST STAGE, WE EXAMINED THE INDICATORS OF A GENERAL BLOOD TEST. IN THE INITIAL STUDY, THE LEUKOCYTE LEVEL IN ALL PATIENTS WAS WITHIN THE NORMAL RANGE, BUT THE DYNAMICS OF THE RECOVERED PATIENTS SHOWED A SLIGHT INCREASE (UP TO 9.17 THOUSAND / ML), AND IN THE GROUP WITH A FATAL OUTCOME, LEUKOCYTOSIS DEVELOPED (UP TO 17.20 THOUSAND / ML). PLATELETS WERE NORMAL DURING HOSPITALIZATION, BUT THEIR NUMBER REMAINED STABLE IN THE SURVIVORS, AND IN THE DECEASED IT DECREASED TO 165.33 THOUSAND/ML. UPON ADMISSION, THE LEVEL OF CRP IN ALL PATIENTS WAS INCREASED BY MORE THAN 11 TIMES (THE NORM IS 0-5 MG/L), BUT IN THOSE WHO RECOVERED IT DECREASED TO 5.89 MG/L, AND IN THOSE WHO DIED IT INCREASED PROGRESSIVELY (TO 86.96 MG/L). THE BASELINE LEVEL OF IL-6 IN BOTH GROUPS WAS HIGH (180.21 PG/ML AND 179.91 PG/ML WITH A NORM OF 0-10 PG/ML), HOWEVER, IN THE SURVIVORS IT DECREASED TO 11.77 PG/ML, AND IN THE DECEASED IT INCREASED 1.4 TIMES. THE D-DIMER WAS INITIALLY ELEVATED IN ALL (1688.11 NG/ML AND 1726.67 NG/ML), BUT IN THOSE WHO RECOVERED IT DECREASED TO 570.81 NG/ML, AND IN THOSE WHO DIED IT INCREASED TO 4865.56 NG/ML. FERRITIN WAS INITIALLY INCREASED 1.6 TIMES, BUT IN DYNAMICS IT APPROACHED THE NORMAL IN THE SURVIVORS (309.30 NG/ML), WHILE IN THE DECEASED IT REMAINED ELEVATED (356.30 NG/ML).

CONCLUSION. THUS, THE ANALYSIS DEMONSTRATES SIGNIFICANT DIFFERENCES IN THE DYNAMICS OF LABORATORY PARAMETERS IN PATIENTS WITH COVID-19, DEPENDING ON THE OUTCOME OF THE DISEASE. PERSISTENTLY HIGH LEVELS OF CRP, IL-6, D-DIMER, AND FERRITIN CLEARLY CORRELATE WITH THE SEVERITY OF THE INFLAMMATORY PROCESS AND AN UNFAVORABLE PROGNOSIS. THE RESULTS OBTAINED ARE OF GREAT CLINICAL IMPORTANCE, AS THEY ALLOW USING THESE MARKERS TO ASSESS THE SEVERITY OF PATIENTS' CONDITION AND MONITOR THE EFFECTIVENESS OF THERAPY [2, 18].

KEYWORDS: THE INFLAMMATORY REACTION, CORONAVIRUS INFECTION, IMMUNITY.

Khachatryan Vera A. – 3 YEAR STUDENT OF THE FACULTY OF MEDICINE, KSMU, KURSK, RUSSIAN FEDERATION. ORCID ID: 0009-0007-6362-8451. E-MAIL: 2VERA07@MAIL.RU (THE AUTHOR RESPONSIBLE FOR THE CORRESPONDENCE).

Sofronova Anastasia A. – 3 YEAR STUDENT OF THE FACULTY OF MEDICINE, KSMU, KURSK, RUSSIAN FEDERATION. ORCID ID: 0009-0005-3622-6997. E-MAIL: SIDOROVANDREY@MAIL.RU.

Arkhipova Alexandra V. – CANDIDATE OF MEDICAL SCIENCES, ASSOCIATE PROFESSOR OF THE DEPARTMENT OF CLINICAL IMMUNOLOGY AND ALLERGOLOGY, KSMU. KURSK, RUSSIAN FEDERATION.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Коронавирус SARS-CoV-2 вызывает не только респираторные симптомы, но и широкий спектр воспалительных реакций, которые могут приводить к тяжёлым осложнениям, таким как пневмония, острый респираторный дистресс-синдром и полиорганная недостаточность [8]. Изучение специфики воспалительной реакции при COVID-19 позволяет лучше понять механизмы заболевания, разрабатывать эффективные методы диагностики и лечения, а также оценивать длительные последствия инфекции, что крайне важно для формирования стратегии общественного здоровья и избавления от пандемии [1, 19].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования был проведен анализ научной литературы по теме. Изучены результаты лабораторных исследований 51 пациента COVID-19, проходивших лечение в ОБУЗ «Областной клинической инфекционной больницы имени Н.А. Семашко» г. Курска. Пациенты были разделены на две группы. 27 пациентов с COVID-19, которые выздоровели (1 группа) и 24 пациентов с летальным исходом вследствие COVID-19 (2 группа). Изучены следующие биомаркеры воспаления: С-реактивный протеин (СРБ) и Д-димер - турбидиметрический метод, интерлейкин-6 (ИЛ-6) и ферритин (методом иммуноферментного анализа), а также количество лейкоцитов и тромбоцитов в общем анализе крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование проводилось в динамике: первичное - при поступлении в стационар и повторно через 7-10 дней.

По исходу заболевания пациенты были разделены на две группы:

1 группа – 27 пациентов с выздоровлением;

2 группа – 24 пациентов с летальным исходом вследствие COVID-19. Воспалительная реакция при коронавирусной инфекции (COVID-19) проявляется многообразием клинических симптомов и лаборатор-

ных маркеров, которые могут указывать на тяжесть заболевания, а также на его прогрессирование [9]. На первом этапе нами были изучены показатели общего анализа крови, мы акцентировали внимание на количестве лейкоцитов и тромбоцитов, которые при первичном обследовании могут отражать развитие воспалительной реакции и риск геморрагических осложнений.

В обеих группах при первичном исследовании уровень лейкоцитов был в пределах физиологической нормы, однако в динамике у выздоровевших пациентов отмечается тенденция к небольшому увеличению количества лейкоцитов до 9,17 тыс. клеток/мкл, в то время как, в группе пациентов с летальным исходом в динамике развивается лейкоцитоз до 17,20 тыс. клеток/мкл, что является признаком прогрессирования воспаления и может связано с эффектами провоспалительных цитокинов (их способностью активировать выход лейкоцитов из костного мозга) (Рис. 1) [5, 20].

Количество тромбоцитов при госпитализации было также в пределах физиологических значений у всех пациентов. На фоне терапии у выздоровевших больных отмечена тенденция к небольшому увеличению тромбоцитов, не выходящее за пределы нормальных значений, а у пациентов с летальным исходом, отмечается снижение до 165,33 тыс. клеток/мкл, что может указывать на потенциальные проблемы с гемостазом и вероятность развития синдрома кровотечения, что также возможно при тяжелых форм COVID-19.

Далее мы провели анализ основных индикаторов воспаления и системы гемостаза. У всех пациентов при поступлении в стационар уровень СРБ был повышен более чем в 11 раз. В динамике у пациентов с выздоровлением наблюдается значительное снижение практически до нормального уровня 5,89 мг/л, что указывает на купирование воспалительной реакции. При этом в группе пациентов с летальным исходом средний уровень СРБ в динамике демонстрирует прогрессивный рост, достигая 86,96 мг/л, что подчеркивает тяжесть воспаления [11].

Анализ уровня ИЛ-6, одного из ключевых цитокинов воспалительной реакции, показывает, что у пациентов обеих групп исходный уровень повышен в 18 раз, одна-

-ко в процессе лечения в 1 группе пациентов отмечается положительная динамика и снижение ИЛ-6 до 11,77 пг/мл. В отличие от этого, уровень ИЛ-6 у больных с летальных исходом остается критически высоким: увеличивается еще в 1,4 раза в динамике (со 180 до 260 нг/мл), подтверждая

гиперактивность иммунного ответа и прогрессирование цитокинового шторма, что в свою очередь усиливает процесс разрушения тканей, в том числе легких и способствует утяжелению пневмонии [10].

Д-димер, который служит маркером тромбообразования и фибринолиза, пока-



Рис. 1. Уровень лейкоцитов у разных групп пациентов



Рис. 2. Количество ферритина у пациентов на разных стадиях заболевания

-зывает сходную тенденцию [13]. У пациентов 1 и 2 групп его уровень в первичном исследовании высокий и составляет 1688,11 нг/мл и 1726,67 нг/мл, соответственно, однако после лечения в 1 группе наблюдается значительное снижение до 570,81 нг/мл. В то время как у пациентов с летальным исходом уровень Д-димера существенно нарастает до 4865,56 нг/мл, что иллюстрирует критическое состояние, где повышенная коагуляция ведет к тромбообразованию, что существенно усложняет течение заболевания [12].

Ферритин представляет собой белок, основной функцией которого является запас и перенос железа [6]. В случае повреждения тканей он начинает высвобождаться, что приводит к истощению запасов железа [4]. В ряде научных публикаций отмечено, что в генезе гиперферритинемии при COVID-19 ключевое значение следует отводить не нарушениям обмена железа и не гемотоксическому действию вируса, а цитокиновому шторму [7]. Ферритин у пациентов обеих групп исходно был повышен в 1,6 раза. В динамике отмечается снижение его уровня почти до нормальных значений в 1 группе выздоровевших пациентов 309,30 нг/мл (норма 20-300 нг/мл) и тенденция к снижению до 356,30 нг/мл в группе пациентов с летальным исходом. Хотя по данным литературы отмечено, что повышение уровня ферритина у пациентов с летальным исходом увеличивается (Рис. 2) [15].

ВЫВОДЫ

Выявлены достоверные различия динамики биомаркеров воспаления и коагуляции у пациентов в зависимости от исхода заболевания.

Высокие уровни воспалительных маркеров, таких как СРБ и ИЛ-6, наряду с критически повышенными уровнями Д-димера и ферритина, указывают на тяжесть воспалительной реакции, высокий риск прогрессирования заболевания и неблагоприятного прогноза.

Динамический контроль индикаторов воспаления может служить основой для мониторинга состояния пациентов и оценки эффективности терапевтического интервенционного подхода. Таким образом, представленный анализ лабораторных ма-

ркеров, таких как СРБ и ИЛ-6, наряду с критически повышенными уровнями Д-димера и ферритина, указывают на тяжесть воспалительной реакции и высокий риск прогрессирования заболевания. Эти данные могут служить основой для мониторинга состояния пациентов и оценки эффективности терапевтического интервенционного подхода [2, 14].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов, связанного с публикацией данной работы.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Хачатрян В.А. – написание текста, обработка материала;

Софронова А.А. – обработка текста и иллюстрированного материала.

Архипова А.В. – редактирование, дизайн окончательного варианта статьи

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы сообщают об отсутствии источников финансирования данной работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации по профилактике и лечению COVID-19. Минздрав РФ. 2023:89.
2. Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В. Роль интерлейкинов в развитии системного воспаления при COVID-19. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2022;173(2):131-140.
3. Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В. Роль цитокинового шторма в патогенезе COVID-19. *Иммунология*. 2021;42(3):45-52.
4. Гусев Е.Ю., Зыков К.А., Мартынов А.И. Роль биомаркеров воспаления в прогнозировании тяжести COVID-19. *Кардиология*. 2021;61(5):89-97.
5. Зуев В.А., Петров Р.В. Иммунологические маркеры тяжелого течения коронавирусной инфекции. *Инфекция и иммунитет*. 2020;10(6):1055-1066.
6. Капитонов А.В., Богомолов В.С. Коронавирусная инфекция: патогенез, клиника, лечение. Клинико-диагностические аспекты. *Невский дом*. 2021:304-311.

7. Клиническое ведение COVID-19: временные рекомендации. *Всемирная организация здравоохранения*. 2023:133-136.
8. Козлов В.А., Сапронов Н.С. Цитокиновый шторм при COVID-19: патогенез и терапия. *Иммунология*. 2021;42(4):12-25.
9. Назарова Т.А., Трофимова Е.М. Воспалительные процессы при коронавирусной инфекции: современные данные. *Российский иммунологический журнал*. 2021;7(4):229-236.
10. Смирнова Н.П., Кузнецов А.В. Иммуновоспалительные маркеры при COVID-19. *Сборник тезисов VII Международной конференции «Инфекции и иммунитет»*. 2021:45-48.
11. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. *Иммунная система и коронавирусная инфекция*. 2022:320.
12. Черешнев В.А., Юшков Б.Г. *Иммунопатология COVID-19*. Научная книга. 2021:256.
13. Шестаков И.Б. Иммунная система в условиях COVID-19: порядок, наряды, противники. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;(3):112-116.
14. Ярилин А.А. *Основы иммунологии: инфекционный иммунитет и воспаление*. 2023:448.
15. HUANG C., WANG Y., LI X. CLINICAL FEATURES OF PATIENTS INFECTED WITH 2019 NOVEL CORONAVIRUS IN WUHAN, CHINA. *THE LANCET*. 2020;(395):497-506.
16. МЕНТА Р., MCAULEY D.F., BROWN M. COVID-19: CONSIDER CYTOKINE STORM SYNDROMES AND IMMUNOSUPPRESSION. *THE LANCET*. 2020;395(10229):1033-1034.
17. VABRET N. IMMUNOLOGY OF COVID-19: CURRENT STATE OF THE SCIENCE. *IMMUNITY*. 2020; 52:910-941.
18. ZHANG C. THE CYTOKINE RELEASE SYNDROME (CRS) OF SEVERE COVID-19. *NATURE MEDICINE*. 2020;26:852-860.
19. ZHANG C., WU Z., LI J. W. CYTOKINE RELEASE SYNDROME IN SEVERE COVID-19: INTERLEUKIN-6 RECEPTOR ANTAGONIST TOCILIZUMAB MAY BE THE KEY TO REDUCE MORTALITY. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS*. 2020;55(5):105-154.
20. ZHOU F., YU T., DU R. CLINICAL COURSE AND RISK FACTORS FOR MORTALITY OF ADULT INPATIENTS WITH COVID-19 IN WUHAN, CHINA: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY. *THE LANCET*. 2020;395(10229):1054-1062.