

DOI: <https://doi.org/10.17816/CI2023231-9>К.С. Савчук¹, А.С. Симбирцев¹, Л.В. Рябова²

ВЛИЯНИЕ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА НА ЦИТОКИНОВЫЙ КАСКАД У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, Российская Федерация

Аннотация. С увеличением распространенности сахарного диабета 2-го типа представляет интерес изучение особенностей иммунологического статуса у данной категории больных. По современным данным, при СД 2-го типа формируется провоспалительный тип иммунного ответа с дисбалансом между Т-хелперами 1 (Th1), Т-хелперами 2 (Th2), Т-хелперами 17 (Th17) типов и Т-регуляторными клетками (Treg). Пандемия COVID-19 вносит определенный вклад в изменение иммунного ответа у больных с сахарным диабетом 2-го типа, поскольку и у больных, перенесших коронавирусную инфекцию, отмечаются значительные изменения состава циркулирующих иммунных клеток: увеличивается доля Th17 и снижается количество Treg. Данное исследование посвящено выявлению особенностей цитокинового каскада у больных с сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия подтвержденного инфицирования SARS-CoV-2 в анамнезе. В исследование включены 75 больных с сахарным диабетом 2-го типа, у 36 из них диагноз верифицирован в постковидном периоде. Исследование проводилось не менее чем через 6 месяцев после перенесенной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 инфекцией. Все участники исследования подписывали информированное согласие. Исследование одобрено Независимым локальным этическим комитетом при ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Челябинска, протокол №8 от 11.04.2022, на базе которой проводились данные исследования. Методом мультиплексной оценки у больных оценивались концентрации 15 цитокинов в сыворотке крови: GM-CSF, IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IL-17A, MIP-1 β , TNF α . Полученные в ходе исследования результаты показали не только изменение количества цитокинов, но и изменение баланса про- и противовоспалительных цитокинов, цитокинов, регулирующих формы развития приобретенного иммунитета, в группе больных с СД 2-го типа в постковидном периоде. В постковидном периоде у больных сахарным диабетом 2-го типа резко снижались концентрации цитокинов, секретируемых Th1-, Th2-, Th17- клетками, Treg. Определено, что у больных с сахарным диабетом 2-го типа после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 развивается функционально неполноценный вирус-специфический Т-клеточный ответ, характеризующийся сниженной или подавленной секрецией цитокинов GM-CSF, IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IL-17A, MIP-1 β , TNF α . Слабый Т-клеточный ответ может увеличивать вероятность развития патологических процессов, связанных с неадекватным ответом на вирусные антигены (включая повторные заражения вирусом SARS-CoV-2, обострения хронических инфекций).

Ключевые слова: постковидный синдром, цитокины, сахарный диабет.

K.S. Savchuk¹, A.S. Simbirtsev¹, L.V. Ryabova²

THE EFFECT OF POST-COVID SYNDROME ON THE CYTOKINE CASCADE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

¹ Saint-Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

² South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Abstract. With the increasing prevalence of type 2 diabetes, it is of interest to study the characteristics of the immunological status in this category of patients. According to modern data, in type 2 diabetes, a pro-inflammatory type of immune response is formed with an imbalance between T-helper 1 (Th1), T-helper 2 (Th2), T-helper 17 (Th17) types and T-regulatory cells (Treg). The COVID-19 pandemic makes a certain contribution to changes in the immune response in patients with type 2 diabetes mellitus, since in patients who have had coronavirus infection, significant changes in the composition of circulating immune cells are observed: the proportion of Th17 increases and the number of Tregs decreases. This study is devoted to identifying the features of the cytokine cascade in patients with type 2 diabetes mellitus, depending on the presence of a confirmed history of SARS-CoV-2 infection. The study included 75 patients with type 2 diabetes, in 36 of them the diagnosis was verified in the post-Covid period. The study was conducted at least 6 months after pneumonia caused by SARS-CoV-2 infection. All study participants signed informed consent. The study was approved by the Independent Local Ethics Committee at the State Autonomous Institution of Regional Clinical Hospital "City Clinical Hospital No. 1" of Chelyabinsk, protocol No. 8 dated 04/11/2022, on the basis of which these studies

were conducted. Using the multiplex assessment method, the concentrations of 15 cytokines in the blood serum were assessed in patients: GM-CSF, IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IL-17A, MIP-1 β , TNF α . The results obtained during the study showed not only a change in the number of cytokines, but also a change in the balance of pro- and anti-inflammatory cytokines, cytokines that regulate forms of development of acquired immunity, in the group of patients with type 2 diabetes in the post-Covid period. In the post-Covid period, in patients with type 2 diabetes mellitus, the concentrations of cytokines secreted by Th1, Th2, Th17 cells, and Tregs sharply decreased. It has been determined that patients with type 2 diabetes mellitus after SARS-CoV-2 infection develop a functionally inferior virus-specific T-cell response, characterized by reduced or suppressed secretion of the cytokines GM-CSF, IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IL-17A, MIP-1 β , TNF α . A weak T-cell response may increase the likelihood of developing pathological processes associated with an inadequate response to viral antigens (including repeated infections with the SARSCoV-2 virus, exacerbation of chronic infections).

Key words: Long COVID, cytokines, diabetes.

Введение

На основании базы данных Федерального регистра сахарного диабета (СД) установлено, что в период 2018-2022 гг. в Российской Федерации (РФ) продолжается стабильный рост распространенности СД 2-го типа во всех возрастных группах. По данным федерального регистра СД, в РФ на 01.01.2023 на диспансерном учете состояло 4 962 762 человека (3,42 % населения), из них: 92,3 % (4,58 млн) с СД 2-го типа [1]. Следствием негативного влияния пандемии COVID-19 можно расценивать и увеличение уровня смертности в основной группе риска – СД 2-го типа [2]. Согласно современным представлениям, при СД 2-го типа выявлен дисбаланс между Т-хелперами 1 (Th1), Т-хелперами 2 (Th2), Т-хелперами 17 (Th17) типов и Т-регуляторными клетками (Treg), запускающий провоспалительную среду у данных больных [3, 4]. Было показано, что и у больных, перенесших коронавирусную инфекцию, отмечаются значительные изменения состава циркулирующих иммунных клеток: увеличивается доля Th17 и снижается количество Treg [5, 6]. Воздействие вируса SARS-CoV-2 характеризуется полиорганным поражением, у части больных развивается сахарный диабет 2-го типа [7, 8]. Хроническое воспаление и нарушение иммунного ответа могут быть одними из основных механизмов ассоциации между СД 2-го типа и постковидным синдромом.

Цель. Исследовать показатели цитокинового каскада у больных с сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия подтвержденного инфицирования SARS-CoV-2 в анамнезе.

Материалы и методы

Исследование проведено на 75 больных (25 мужчинах и 50 женщинах) с СД 2-го типа. В зависимости от наличия подтвержденного инфицирования SARS-CoV-2 в анамнезе больные с СД 2-го типа разделены на две группы: группа 1 (n = 39) – диагноз СД 2-го типа верифицирован до инфицирования SARS-CoV-2, группа 2 (n = 36) – диагноз СД 2-го типа установлен после перенесенной но-

вой коронавирусной инфекции. Диагноз сахарного диабета соответствовал критериям нозологии согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2021). Диагноз постковидного синдрома установлен на основании данных о SARS-CoV-2 инфекции, полученных методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), наличия IgA, M, G к вирусу SARS-CoV-2 инфекции, данных компьютерной томографии о перенесенной пневмонии. Исследование проводилось не менее чем через 6 месяцев после перенесенной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 инфекцией. Все пациенты были предварительно обследованы врачом-терапевтом и врачом-эндокринологом для выявления сопутствующих заболеваний. Различий по возрасту и полу между группами нами не отмечено, следовательно, представленная выборка однородна по данному показателю. Методом мультиплексной оценки на мультиплексном анализаторе MAGPIX-100 (США) оценивали концентрации 15 цитокинов в сыворотке крови: GM-CSF, IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IL-17A, MIP-1 β , TNF α (пг/мл).

Все участники исследования подписывали информированное согласие. Исследование одобрено Независимым локальным этическим комитетом при ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Челябинска, протокол № 8 от 11.04.2022, на базе которой проводились данные исследования.

При статистической обработке данных использовали ПО IBM SPSS Statistics, Version 19. Корреляционный анализ внутри групп проводили с помощью вычисления ранговой корреляции Спирмена. Различия распределения величин между группами определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Выявлены значимые изменения в концентрации цитокинов, секретируемых Т-хелперами у больных с сахарным диабетом 2-го типа при наличии

подтвержденного инфицирования SARS-CoV-2 в анамнезе. В постковидном периоде у больных СД 2-го типа резко снижались концентрации цитокинов, секретируемых Th1-, Th2-, Th17- клетками, Treg (табл. 1).

Полученные в ходе исследования результаты показали не только изменение количества цитокинов, но и изменение баланса про- и противовоспалительных цитокинов, цитокинов, регулирующих формы развития приобретенного иммунитета, в группе больных с СД 2-го типа в постковидном периоде. Снижение концентраций цитокинов IFN- γ , TNF- α , IL-2, возможно, связано с недостаточным образованием

вирус-специфических CD4⁺ Т-лимфоцитов, синтезирующих IL-2, IFN- γ , TNF, и CD8⁺ Т-лимфоцитов, синтезирующих IFN- γ и TNF [9]. Подавление концентрации IFN- γ подтверждает более частые повторные случаи COVID-19 у больных с СД 2-го типа, что связано с противовирусными и иммуномодулирующими свойствами IFN- γ [10]. При этом не выявлено преобладание синтеза цитокинов, секретируемых Th2 (IL-4, IL-5, IL-13). Y. Wu и соавт. предположили, что у пациентов с COVID-19 в большей степени формируется иммунный ответ по Th2-типу, а не по Th1-типу [11], что не подтверждается данными нашего исследования в группе больных в постковидном периоде с СД 2 типа. Также

Таблица 1

Концентрация цитокинов в сыворотке крови у больных СД 2-го типа (Ме (Q25; Q75))

Показатели	Группа 1 СД 2-го типа в доковидном периоде (n = 39)	Группа 2 СД 2-го типа в постковидном периоде (n = 36)	p – уровень значимости
GM-CSF, пг/мл, pg/ml	4,250 (2,610; 5,530)	0,000 (0,000; 0,000)	p ₁₋₂ < 0,050
IFN- γ , пг/мл, pg/ml	5,630 (4,210; 6,660)	0,000 (0,000; 0,000)	p ₁₋₂ < 0,050
IL-2, пг/мл, pg/ml	0,650 (0,540; 0,840)	0,000 (0,000; 0,000)	p ₁₋₂ < 0,050
IL-1 β , пг/мл, pg/ml	0,440 (0,340; 0,530)	0,000 (0,000; 0,000)	p ₁₋₂ < 0,050
TNF- α , пг/мл, pg/ml	3,950 (2,850; 4,920)	1,180 (0,885; 2,453)	p ₁₋₂ < 0,050
IL-12p70, пг/мл, pg/ml	1,300 (0,780; 1,690)	0,005 (0,000; 0,010)	p ₁₋₂ < 0,050
IL-10, пг/мл, pg/ml	4,750 (3,420; 6,960)	0,000 (0,000; 0,000)	p ₁₋₂ < 0,050
IL-17A, пг/мл, pg/ml	3,360 (2,430; 5,250)	0,000 (0,000; 0,000)	p ₁₋₂ < 0,050
IL-8, пг/мл, pg/ml	7,280 (4,550; 9,990)	2,715 (1,705; 4,405)	p ₁₋₂ < 0,050
IL-5, пг/мл, pg/ml	1,260 (0,460; 1,940)	0,000 (0,000; 0,000)	p ₁₋₂ < 0,050
IL-6, пг/мл, pg/ml	0,620 (0,412; 0,765)	0,110 (0,000; 0,283)	p ₁₋₂ < 0,050
IL-7, пг/мл, pg/ml	5,840 (5,260; 6,800)	0,000 (0,000; 0,195)	p ₁₋₂ < 0,050
IL-4, пг/мл, pg/ml	9,140 (6,080; 12,680)	0,000 (0,000; 0,000)	p ₁₋₂ < 0,050
IL-13, пг/мл, pg/ml	1,510 (0,750; 2,750)	0,000 (0,000; 0,000)	p ₁₋₂ < 0,050
MIP-1 β , пг/мл, pg/ml	9,660 (7,390; 13,540)	4,255 (2,518; 8,268)	p ₁₋₂ < 0,050

Примечание. GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, IFN- γ – интерферон γ , IL-2 – интерлейкин-2, IL-1 β – интерлейкин-1 β , TNF- α – фактор некроза опухоли – альфа, IL-12, p70 – интерлейкин-12, белок 70, IL-10 – интерлейкин-10, IL-17A – интерлейкин-17A, IL-8 – интерлейкин-8, IL-5 – интерлейкин-5, IL-6 – интерлейкин-6, IL-7 – интерлейкин-7, IL-4 – интерлейкин-4, IL-13 – интерлейкин-13, MIP-1 β – макрофагальный воспалительный белок – 1 бета.

при сопутствующем СД 2-го типа в постковидном периоде, не отмечено увеличения концентрации цитокинов, секретируемых Th17 (IL-17A), и нет снижения концентрации цитокинов, секретируемых Treg (IL-10). Слабый Т-клеточный ответ увеличивает вероятность развития патологических процессов, связанных с неадекватным ответом на вирусные антигены (включая повторные заражения вирусом SARS-CoV-2, обострения хронических инфекций) [12].

Выводы

У больных с СД 2-го типа после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 развивается функционально неполноценный вирус-специфический Т-клеточный ответ, характеризующийся сниженной или подавленной секрецией цитокинов GM-CSF, IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IL-17A, MIP-1 β , TNF α .

Литература / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.В., Железнякова А.В., Исаков М.А., Серков А.А., Мокрышева Н.Г. Динамика клинико-эпидемиологических показателей сахарного диабета в Российской Федерации в 2018-2022 гг. // X (XXIX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение». – 2023. – С. 20-21. doi: 10.14341/Cong23-26.05.20-21.
2. Плотникова П.А., Павлова В.Н., Джейранян С.Д. Эпидемиология, факторы риска и осложнения сахарного диабета второго типа // Студенческий. – 2021. – № 41-2. – С. 38-40. ID: 47701027.
3. Changyan Z., Lisha H., Huan Y. Changes of Th17 cells, regulatory T cells, Treg/Th17, IL-17 and IL-10 in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*, 2022, no. 76, pp. 263–272. doi: 10.1007/s12020-022-03043-6.
4. Бочкарева Л.А., Недосугова Л.В., Петунина Н.А. Некоторые механизмы развития воспаления при сахарном диабете 2-го типа // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 4. – С. 334-341. doi: 10.14341/DM12746.
5. Глазанова Т.В., Шилова Е.Р. Нарушения в системе иммунитета после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 4. – С. 26-37. doi: 10.22625/2072-6732-2022-14-4-26-37.
6. Кудрявцев И.В., Головкин А.С., Тотолян А.А. Т-хелперы и их клетки-мишени при COVID-19 // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 409-426. doi: 10.15789/2220-7619-THC-1882.
7. Фазлова И.Х., Тарасова Е.А., Уланова А.А. Нарушения углеводного обмена у больных с новой коронавирусной

инфекцией // Тенденции развития науки и образования. – 2023. – №95-5. – С. 63-67. doi: 10.18411/trnio-03-2023-233.

8. Сафронова Э.А., Рябова Л.В., Зурочка А.В. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших COVID-19 // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2023. – Т. 20, № 1-2. – С. 31-39. doi: ISSN 2500-0918.
9. Li C., Wu H., Yan H. T cell responses to whole SARS coronavirus in humans. *J. Immunol*, 2008, Vol. 181 (8), pp. 5490–5500. doi: 10.4049/jimmunol.181.8.5490.
10. Симбирцев А.С. Иммунопатогенез и перспективы иммунотерапии коронавирусной инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2020. – Т. 12, № 4. – С. 7–22. <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-7-22>.
11. Wu Y., Huang X., Sun J. Clinical Characteristics and Immune Injury Mechanisms in 71 Patients with COVID-19. *mSphere*, 2020, Vol.15;5(4). doi: 10.1128/mSphere.00362-20.
12. Добрынина М.А., Зурочка А.В., Комелькова М.В., Luo S., Семенова Д.А. Оценка взаимосвязи нарушения цитотоксических Т-лимфоцитов с другими компартментами иммунной системы у постковидных пациентов // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 294–303. doi: 10.22138/2500-0918-2022-19-3-294-303.

Сведения об авторах

Савчук Ксения Сергеевна – врач-эксперт общества с ограниченной ответственностью «АльфаСтрахование-ОМС», e-mail: ksenyasavchuk@gmail.com.

Симбирцев Андрей Семенович – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией медицинской биотехнологии федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Рябова Лиана Валентиновна – д.м.н., профессор кафедры безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф, скорой и неотложной медицинской помощи федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: lianarabowa@rambler.ru.

Автор для переписки

Рябова Лиана Валентиновна,
e-mail: lianarabowa@rambler.ru.