

Прогностическая значимость уровня цитокинов в определении тяжести течения и исходов новой коронавирусной инфекции: нерандомизированное клиническое исследование госпитальных случаев

А.А. Набиева¹, Б.А. Бакиров¹, Д.А. Кудлай^{2,3,4}, В.Н. Павлов¹, Э.Ф. Аглетдинов⁵

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия;

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;

³ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

⁴ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия;

⁵ Вектор-Бест, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) представляет собой мультисистемное заболевание, патогенез которого определяется выраженной дисрегуляцией иммунного ответа, приводящей к гиперпродукции провоспалительных цитокинов и развитию «цитокинового шторма». Наиболее значимыми медиаторами системного воспаления являются интерлейкины IL-6, IL-8, IL-10 и интерфероны IFN- α и IFN- γ , уровни которых отражают степень активации воспалительного каскада и тяжесть поражения органов-мишеней. Выявление нарушений цитокинового профиля при поступлении пациентов может иметь прогностическую ценность и способствовать ранней стратификации риска неблагоприятного исхода, что особенно важно в условиях высокой нагрузки на систему здравоохранения.

Цель исследования. Проанализировать уровни ключевых провоспалительных цитокинов у 617 пациентов с подтверждённым COVID-19 для оценки выраженности острой воспалительной реакции, определения её связи со степенью тяжести заболевания и установления корреляции с клиническими исходами.

Методы. Проведено нерандомизированное клиническое исследование госпитальных случаев. Включены 617 пациентов (255 мужчин и 362 женщины, возраст 59–78 лет), госпитализированных в инфекционный госпиталь Клиники БГМУ в 2020–2021 гг. Пациенты распределены по степени тяжести заболевания: средняя ($n=502$), тяжёлая ($n=67$), летальный исход ($n=18$). В сыворотке крови первого дня госпитализации определяли уровни IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- α , IFN- γ методом иммуноферментного анализа (АО «Вектор-Бест»). Статистический анализ выполнен в Statistica 10 и StatTech 4.0.7 с применением ROC-моделирования для определения прогностических порогов.

Результаты. Пациенты старше 68 лет преобладали среди умерших, при этом возраст ≥ 74 лет значимо увеличивал риск летального исхода. Смертность чаще наблюдали при длительности госпитализации < 13 койко-дней ($p=0,042$). Уровни IL-6 и IL-10 были значительно выше у пациентов тяжёлых категорий и в группе смерти ($p < 0,001$). Уровень IFN- γ был значимо ниже у умерших ($p < 0,024$). Снижение IFN- α и IFN- γ отражало недостаточный интерфероновый ответ. ROC-анализ определил прогностически значимые пороговые значения для предсказания летального исхода: IFN- $\alpha \geq 7,292$; IL-10 $\geq 8,796$; IL-6 $\geq 23,061$.

Заключение. Тяжесть и летальность при COVID-19 ассоциированы с повышением провоспалительных интерлейкинов IL-6, IL-10 и снижением интерферонов IFN- α и IFN- γ . Эти показатели могут рассматриваться как доступные прогностические биомаркёры, потенциально улучшающие клиническую тактику и позволяющие проводить раннюю стратификацию риска.

Ключевые слова: цитокины; IL-1; IL-6; IL-8; IL-10; IFN- α ; IFN- γ ; COVID-19.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Цитокины и воспаление | Cytokines and Inflammation

Оригинальное исследование | Original Study Article

DOI: <https://doi.org/10.17816/CI640863>

EDN: AJSAWO

Набиева А.А., Бакиров Б.А., Кудлай Д.А., Павлов В.Н., Аглетдинов Э.Ф. Прогностическая значимость уровня цитокинов в определении тяжести течения и исходов новой коронавирусной инфекции: нерандомизированное клиническое исследование госпитальных случаев // Цитокины и воспаление. 2024. Т. 21, № 4. С. XXX–XXX. DOI: 10.17816/CI640863

EDN: AJSAWO

Статья получена: 01.11.2024

Статья одобрена: 14.10.2025

Опубликована online: 17.11.2025

Accepted for publication

Prognostic significance of cytokine levels in determining the severity and outcome of a new coronavirus infection: a non-randomized clinical trial of hospital cases

Alina A. Nabieva¹, Bulat A. Bakirov¹, Dmitry A. Kudlay^{2,3,4}, Valentin N. Pavlov¹, Eduard F. Agletdinov⁵

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

² The First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

⁴ National Research Center-Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

⁵ Vector-Best, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Background: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a multisystem disorder characterized by marked dysregulation of the immune response, leading to excessive production of pro-inflammatory cytokines and the development of a “cytokine storm.” Key mediators of systemic inflammation—interleukins IL-6, IL-8, IL-10 and interferons IFN- α and IFN- γ —reflect the intensity of the inflammatory cascade and the severity of organ damage. Early evaluation of cytokine imbalance at hospital admission may have prognostic value, enabling timely risk stratification and guiding clinical management, which is particularly important during periods of high healthcare system burden.

Aim: To analyze the levels of major pro-inflammatory cytokines in 617 patients with confirmed COVID-19 in order to assess the extent of acute inflammatory response, evaluate its association with disease severity, and determine correlations with clinical outcomes.

Methods: A prospective, non-randomized controlled clinical study of hospital cases was conducted. The study included 617 patients (255 men and 362 women, aged 59–78 years) admitted to the Infectious Diseases Hospital of the Bashkir State Medical University Clinic in 2020–2021. Patients were categorized by disease severity: moderate (n=502), severe (n=67), and fatal outcome (n=18). Serum samples collected on the first day of hospitalization were analyzed for IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- α , and IFN- γ using ELISA (Vector-Best, Russia). Statistical processing was performed in Statistica 10 and StatTech 4.0.7; ROC-curve analysis was used to identify prognostic thresholds.

Results: Patients older than 68 years predominated among those who died, with age ≥ 74 years identified as a significant predictor of fatal outcome. Mortality was more frequent when hospitalization lasted fewer than 13 bed-days ($p=0.042$). Levels of IL-6 and IL-10 were markedly higher in patients with severe disease and in those with fatal outcomes ($p<0.001$). IFN- γ was significantly lower in the fatal group ($p<0.024$). Reduced IFN- α and IFN- γ levels reflected impaired interferon response. ROC analysis defined prognostic cut-offs: IFN- $\alpha \geq 7.292$, IL-10 ≥ 8.796 , and IL-6 ≥ 23.061 for predicting mortality.

Conclusion: Severe and fatal COVID-19 outcomes are associated with elevated IL-6 and IL-10 and decreased IFN- α and IFN- γ . These cytokines may serve as clinically accessible prognostic biomarkers to enhance early risk stratification and guide therapeutic decision-making.

Keywords: cytokines; IL-1; IL-6; IL-8; IL-10; IFN- α ; IFN- γ ; COVID-19.

TO CITE THIS ARTICLE:

Nabieva AA, Bakirov BA, Kudlay DA, Pavlov VN, Agletdinov EF. Prognostic significance of cytokine levels in determining the severity and outcome of a new coronavirus infection: a non-randomized clinical trial of hospital cases. *Cytokines and Inflammation*. 2024;21(4):XXX–XXX. DOI: 10.17816/CI640863 EDN: AJSAWO

Submitted: 01.11.2024

Accepted: 14.10.2025

Published online: 17.11.2025

ОБОСНОВАНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) является заболеванием, поражающим несколько систем органов, особенно при тяжёлом течении, патогенез которого включает нарушение регуляции функционирования макрофагов, нейтрофилов, Т- и В-клеточного ответа, высвобождение провоспалительных цитокинов в сочетании с цитопатическим ответом вируса, индуцирующего прогрессирующее системное воспаление, высокое содержание нейтрофилов и падение количества лимфоцитов¹ [1]. При определении тяжести состояния и выборе терапии в лечении госпитализированных пациентов используется изучение провоспалительных маркёров ответа, таких как уровень лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, С-реактивного белка, ферритина, D-димера.

У пациентов с COVID-19 в сыворотке крови в качестве сигнальных белков выявлены высокие уровни некоторых интерлейкинов (IL), факторов роста эндотелия и другие провоспалительные хемокины [2, 3]. Цитокиновый шторм при тяжёлой форме заболевания [4–6], наряду с другими осложнениями (особенно лимфопения), связан с повышенным риском развития острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности [7, 8]. Угнетение Т-клеточного иммунитета вследствие персистенции вируса, а также нарушение действия интерферонов приводят к иммуносупрессии и отсутствию вирусного контроля, с дополнительными воспалительными реакциями, вызванными повреждением молекулярного паттерна (DAMP), высвобождаемого из повреждённой ткани [9–11]. Лонгитудинальные исследования, проводимые в процессе прогрессирования заболевания, могут быть полезны для более глубокого понимания иммунной токсичности и иммуносупрессии [12], особенно в тех случаях, когда ингибиторы иммунного ответа являются терапией выбора.

Период от начала до прогрессирования заболевания имеет ключевое значение для проведения прогностических и терапевтических мероприятий. Предполагается, что от начала заболевания до появления симптомов проходит около 7 дней; этот этап характеризуется наличием и выделением вируса (вирусной фаза), за которой следует ранняя воспалительная фаза, склонная к прогрессированию. В дальнейшем в течение примерно 16 дней (поздняя воспалительная фаза) нарастающее воспаление и формирование иммунного ответа приводят к развитию тяжёлых лёгочных и системных нарушений, потенциально заканчивающихся летальным исходом [11, 12]. Многочисленные исследования показали необходимость оценки соотношения цитокинов, в частности IL-6, IL-10, для прогнозирования тяжёлых и критических форм COVID-19 [12–17]. Среди множества маркёров воспаления наиболее изученными являются IL-6, IL-8, IL-1b и фактор некроза опухоли-α (TNF-α). Одно из крупнейших исследований оценивало уровень указанных цитокинов в сыворотке у 1484 госпитализированных пациентов с диагнозом COVID-19 и выявило устойчивую связь между уровнями IL-6, IL-8 и TNF-α и летальным исходом [13–15, 17, 19].

ЦЕЛЬ

Проведён анализ уровня ряда провоспалительных цитокинов у 617 пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, с целью оценки выраженности острой воспалительной реакции и установления корреляции с клиническими исходами COVID-19.

МЕТОДЫ

В нерандомизированное клиническое исследование включено 617 пациентов с подтверждённым COVID-19, госпитализированных в инфекционный госпиталь Клиники БГМУ в 2020–2021 гг. Пациенты были в возрасте от 59 до 78 лет, из них 255 (41,3%) — мужского пола и 362 (58,7%) — женского. Пациенты распределены в соответствии с Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версия 18 от 26.10.2023)¹ по группам: средней степени тяжести ($n=502$), тяжёлого течения ($n=67$) и крайне тяжёлого течения ($n=30$). Отдельно выделена группа пациентов с летальным исходом ($n=18$).

¹ Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023). Министерство Здравоохранения Российской Федерации. С. 249. Режим доступа: static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf Дата обращения: 31.10.2024.

Проведён анализ исходов госпитализации пациентов (выписано — 523, умерло — 93) и уровней цитокинов, определённых в 1-й день госпитализации. Терапия, проводимая при госпитализации: фавипиравир — у 109 (47,0%) пациентов, ингибиторы IL-6 в комбинации с фавипиравиром — у 92 (39,7%), ингибиторы IL-6 — у 31 (13,4%) больного.

Критерии включения: мужчины и женщины старше 18 лет с диагнозом covid-19, подтверждённым методом полимеразной цепной реакции, в тяжёлом и крайне тяжёлом состоянии; наличие инфильтратов в лёгких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (степень повреждения лёгких $\geq 50\%$).

Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании на любом его этапе.

Клиническое исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации² и Правилами клинической практики в Российской Федерации³. Всем испытуемым проводили общеклинический анализ крови, включавший оценку содержания эритроцитов, уровень гемоглобина, а также общего количества лейкоцитов с лейкоцитарной формулой.

Материалом для исследования служила периферическая кровь. У пациентов производили забор венозной крови в объёме 5 мл. Получение сыворотки осуществляли путём центрифугирования венозной крови в течение 15 мин при 1000 об/мин не позднее чем через 30 мин после взятия крови. Полученную сыворотку замораживали и хранили при температуре -70°C .

В сыворотке крови определяли концентрации шести молекул: IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- α , IFN- γ . Исследование проводили методом иммуноферментного анализа в АО «Вектор-Бест» (Россия, Новосибирск) согласно инструкции фирмы-производителя. Регистрацию данных выполняли на автоматическом анализаторе «Лазурит» (АО «Вектор-Бест»).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США) и StatTech 4.0.7 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе наблюдений менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе наблюдений более 50). При отсутствии нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании исходов применяли метод анализа ROC-кривых.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведённого исследования установлено, что в группе пациентов с летальным исходом преобладали больные старше 65 лет ($n=93$) (табл. 1). Для этой группы характерны более высокие медианные значения возраста — 75 (68; 86) лет против 69 (57; 77) лет. ROC-анализ показал, что пороговое значение возраста 74 года является предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 независимо от пола (рис. 1, 2).

Таблица 1. Анализ исхода терапии в зависимости от возраста

Table 1. Analysis of treatment outcomes depending on patient age

Показатель	Исход	Возраст			p
		Me	Q1–Q3	n	
Результат лечения	Выписка	69	57–77	524	$2,3 \times 10^{-4**}$
	Смерть	75	68–86	93	

Примечание. * Различия показателей статистически значимы ($p < 0,005$).

² WMA Declaration of Helsinki—Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants; [около 5 страниц]. В: World Medical Association [Internet]. Ferney-Voltaire: World Medical Association; 2024–2025. Режим доступа: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/> Дата обращения: 31.10.2024.

³ Приказ Минздрава РФ от 19 июня 2003 г. № 266 «Об утверждении правил клинической практики в российской федерации». Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=61950> Дата обращения: 31.10.2024.

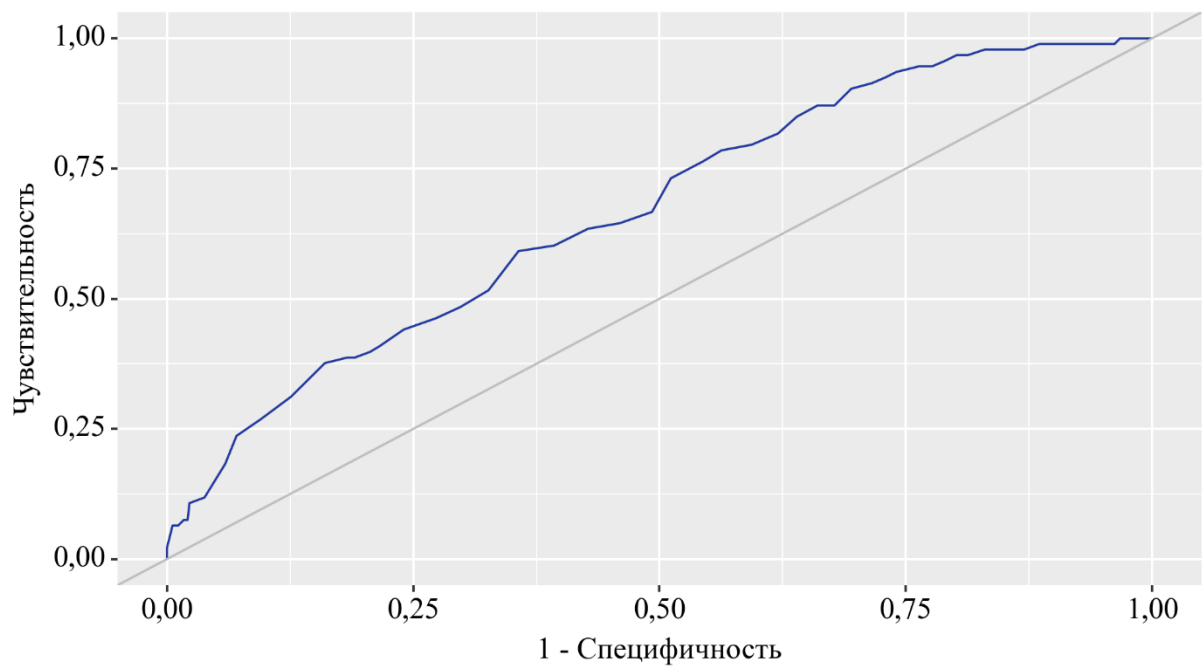


Рис. 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности исхода лечения от возраста.

Fig. 1. ROC curve illustrating the relationship between treatment outcome probability and patient age.

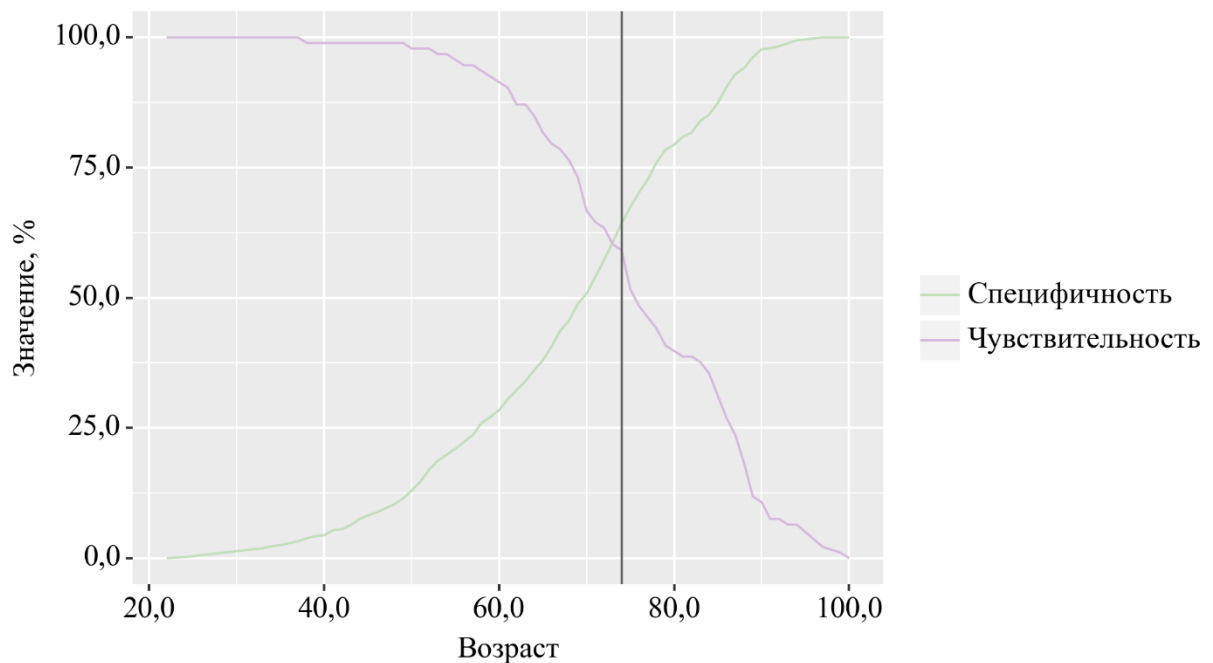


Рис. 2. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений возраста.

Fig. 2. Analysis of the model's sensitivity and specificity across different age threshold values.

При анализе койко-дней в зависимости от результата лечения (выписанные и умершие) выявлены статистически значимые различия ($p=0,042$) [95% доверительный интервал (ДИ) 0,505–0,628]. Пороговое значение койко-дней в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 13,000. Смерть прогнозировали при значении койко-дней ниже данной величины (табл. 2). В представленных результатах исхода лечения в зависимости от перевода в отделение интенсивной терапии (табл. 3) выявлены существенные различия ($p=1,7 \times 10^{-6}$). Шансы смерти в группе госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)

были выше в 288,353 раза по сравнению с группой пациентов, не госпитализированных в ОРИТ (95% ДИ 120,305–691,136).

Таблица 2. Анализ койко-дней в зависимости от результата лечения

Table 2. Analysis of hospital stay (bed-days) depending on treatment outcome

Показатель	Исход	Койко-дней			p
		Me	Q1–Q3	n	
Результат лечения	Выписка	9,00	7,00–13,00	504	0,042*
	Смерть	9,00	6,00–11,00	92	

Примечание. * Различия показателей статистически значимы ($p < 0,005$).

Таблица 3. Анализ результата лечения в зависимости от госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии

Table 3. Analysis of treatment outcomes depending on admission to the intensive care unit

Показатель	Исход	ОРИТ		p
		Нет	Да	
Результат лечения	Выписка	516 (96,8)	8 (9,5)	$1,7 \times 10^{-6}$ *
	Смерть	17 (3,2)	76 (90,5)	

Примечание. * Различия показателей статистически значимы ($p < 0,005$). ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

Результаты определения концентрации цитокинов у больных COVID-19 в острой фазе заболевания представлены в табл. 4.

В сыворотке крови больных COVID-19, находящихся в острой фазе заболевания, выявлено значимое повышение концентраций двух из шести анализируемых цитокинов по сравнению с контрольной группой. Повышены уровни провоспалительных цитокинов: IL-6 — в 1,92 раза ($p < 0,0001$) и IL-8 — в 9,2 раза ($p < 0,0001$).

Проведённый анализ уровня цитокинов показал статистически значимое отличие уровня IL-6 и IL-10 у пациентов средней степени тяжести по сравнению с тяжёлыми, крайне тяжёлыми и умершими пациентами ($p < 0,001$). Уровень цитокинов IFN- γ пациентов средней степени тяжести был значимо ниже по сравнению с группой умерших пациентов ($p < 0,024$).

Уровни IL-1 и IL-8, IFN- α , и IFN- γ не показали статистически значимых различий, однако их концентрации были значимо ниже по сравнению с группой контроля ($p < 0,005$).

Таблица 4. Уровень цитокинов в зависимости от степени тяжести заболевания COVID-19

Table 4. Cytokine levels depending on the severity of COVID-19

Цитокины, пг/мл	Контроль (n=30)	Средняя степень (n=502)	Тяжёлая (n=67)	Крайне тяжёлая (n=30)	Летальный исход (n=18)	p
IL-1 (0–11)	23,7 (12,5–35,2)	1,22 (0,37736–2,92308)	1,67 (0,84906–3,42593)	2,69 (2,24537–2,88784)	1,44 (1,10577–3,73657)	0,226
IL-6 (0–10)	2,2 (1,6–3,2)	16,12 (4,56615–49,34132)	42,49 (11,86772–119,59248)	42,96 (23,54699–84,89576)	131,95 (27,65678–259,63145)	$p=4,1 \times 10^{-8}$ * $p_{\text{ср. тяж.}-\text{смерть}}=0,002$ $p_{\text{ср. тяж.}-\text{крайне тяж.}}=0,010$ $p_{\text{ср. тяж.}-\text{тяж.}}=3,8 \times 10^{-6}$
IL-8 (0–10)	33,5 (26,7–41,6)	90,88 (44,299–205,236)	94,03 (44,898–214,490)	109,23 (74,697–262,645)	114,88 (62,974–313,602)	0,216
IL-10 (0–10)	10,6 (7,4–15,4)	5,71 (2,70833–10,00000)	10,28 (5,81140–19,84283)	18,22369 (11,21528–35,90550)	16,99 (11,49134–24,22577)	$p=6,2 \times 10^{-7}$ * $p_{\text{ср. тяж.}-\text{смерть}}=4,9 \times 10^{-5}$ $p_{\text{тяж.}-\text{кр. тяж.}}=0,023$ $p_{\text{ср. тяж.}-\text{кр. тяж.}}=9,8 \times 10^{-4}$ $p_{\text{ср. тяж.}-\text{тяж.}}=8,7 \times 10^{-3}$
IFN- α (0–20)	72 (38,3–86,9)	0,00 (0,00000–4,16667)	1,09 (0,00000–7,75172)	1,19 (0,00000–10,93750)	0,00 (0,00000–2,88577)	0,100
IFN- γ (0–20)	26,7 (21,8–36,1)	0,00000 (0,00000–0,87719)	0,00000 (0,00000–2,80000)	0,00000 (0,00000–0,00000)	6,00000 (0,40202–13,61651)	0,024* $p_{\text{ср. тяж.}-\text{смерть}}=0,026$

Примечание. * Различия показателей статистически значимы ($p < 0,005$).

Проведённый анализ уровня исследуемых цитокинов в зависимости от исходов терапии представлен в табл. 5. Обнаружены значимые отличия уровней IL-6, IL-10, IFN- α между группами выписанных и умерших пациентов.

Таблица 5. Анализ уровня цитокинов в зависимости от исходов

Table 5. Analysis of cytokine levels depending on clinical outcomes

Показатель	Исход	Me	Q1–Q3	n	p
IL-1	Выписка	1,24	0,38–3,14	187	0,079
	Смерть	1,79	1,28–2,81	20	
IL-6	Выписка	16,98	4,68–54,55	523	$1,5 \times 10^{-6}$ *
	Смерть	44,06	15,68–131,02	93	
IL-8	Выписка	91,02	43,69–207,37	523	0,105
	Смерть	98,95	59,26–218,42	93	
IL-10	Выписка	5,79	2,75–10,01	523	$4,6 \times 10^{-7}$ *
	Смерть	17,64	9,55–27,68	93	
IFN- α	Выписка	0,00	0,00–4,17	523	0,035*
	Смерть	1,09	0,00–9,72	93	
IFN- γ	Выписка	0,00	0,00–0,92	187	0,304
	Смерть	0,00	0,00–6,40	20	
	Смерть	5615,32	4521,37–6703,43	92	

Примечание. * Различия показателей статистически значимы ($p < 0,005$).

Согласно полученным данным при анализе IFN- α в зависимости от результата лечения нами установлены статистически значимые различия ($p=0,035$). Площадь под ROC-кривой составила $0,564 \pm 0,033$ с 95% ДИ 0,499–0,629. Пороговое значение IFN- α в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 7,292. Смерть прогнозировали при значении IFN- α выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 31,2 и 81,8% соответственно (рис. 3, 4).

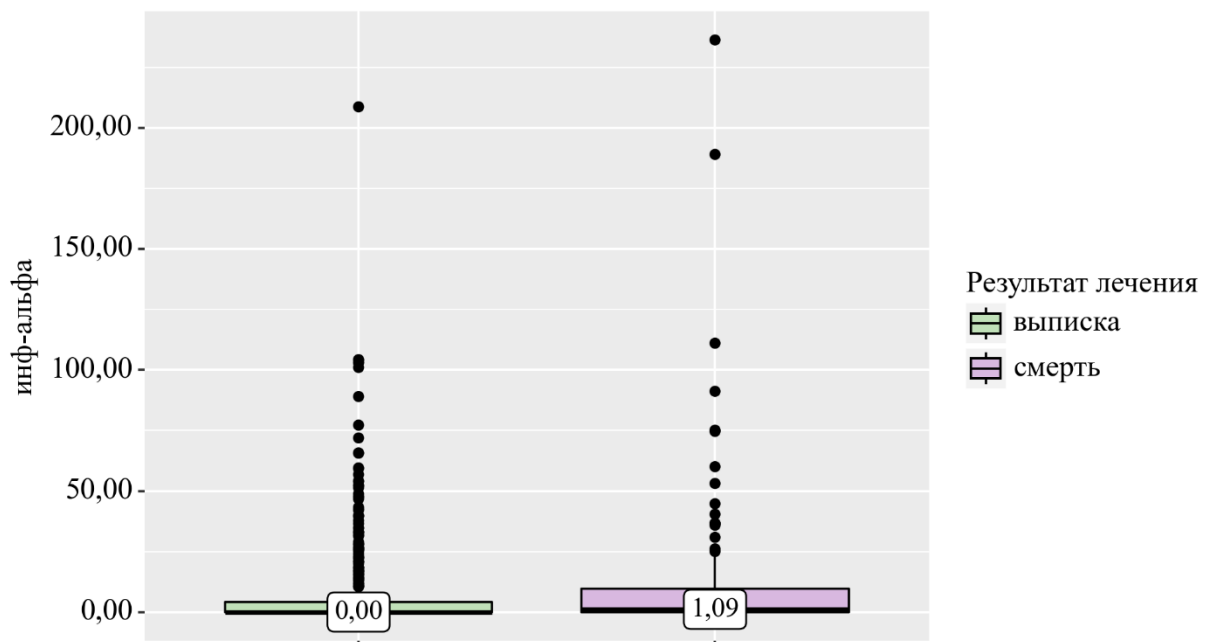


Рис. 3. Анализ IFN- α в зависимости от результата лечения.

Fig. 3. Analysis of IFN- α levels depending on treatment outcome

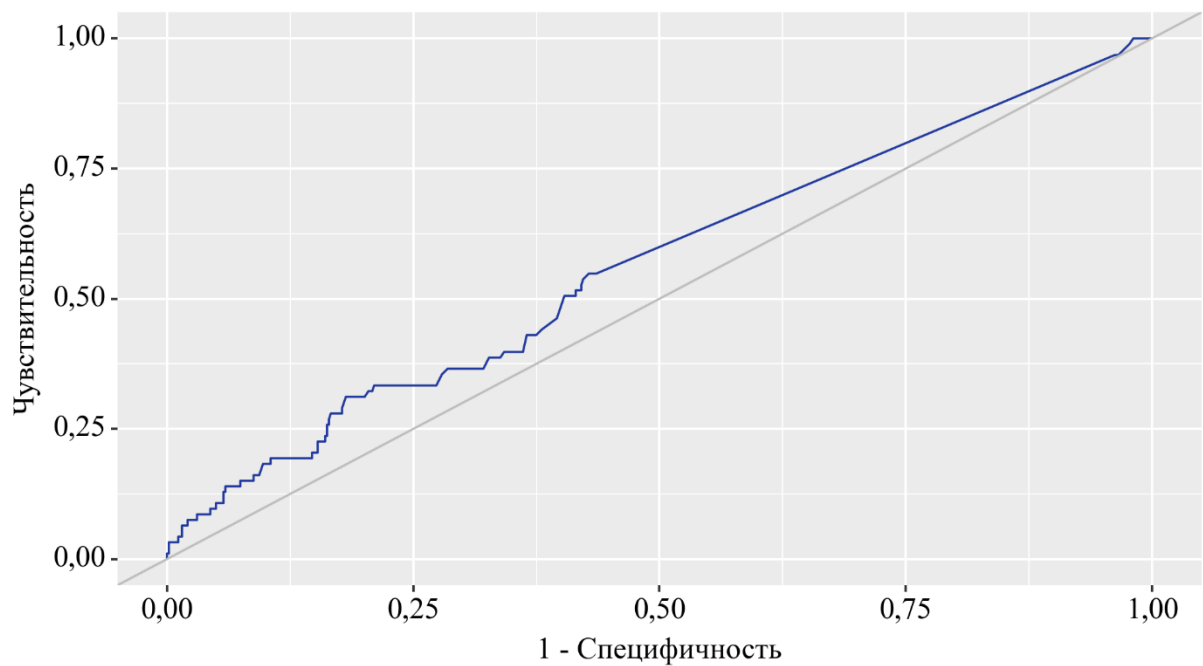


Рис. 4. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности результата лечения от IFN-α.

Fig. 4. ROC curve illustrating the relationship between treatment outcome probability and IFN-α levels.

Анализ уровня IL-10 в зависимости от результата лечения выявил статистически значимые различия ($p < 3,7 \times 10^{-6}$). Площадь под ROC-кривой составила $0,827 \pm 0,027$ с 95% ДИ 0,774–0,881. Пороговое значение IL-10 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 8,796. Смерть прогнозировали при значении IL-10 выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 81,7 и 70,4% соответственно (рис. 5, 6).

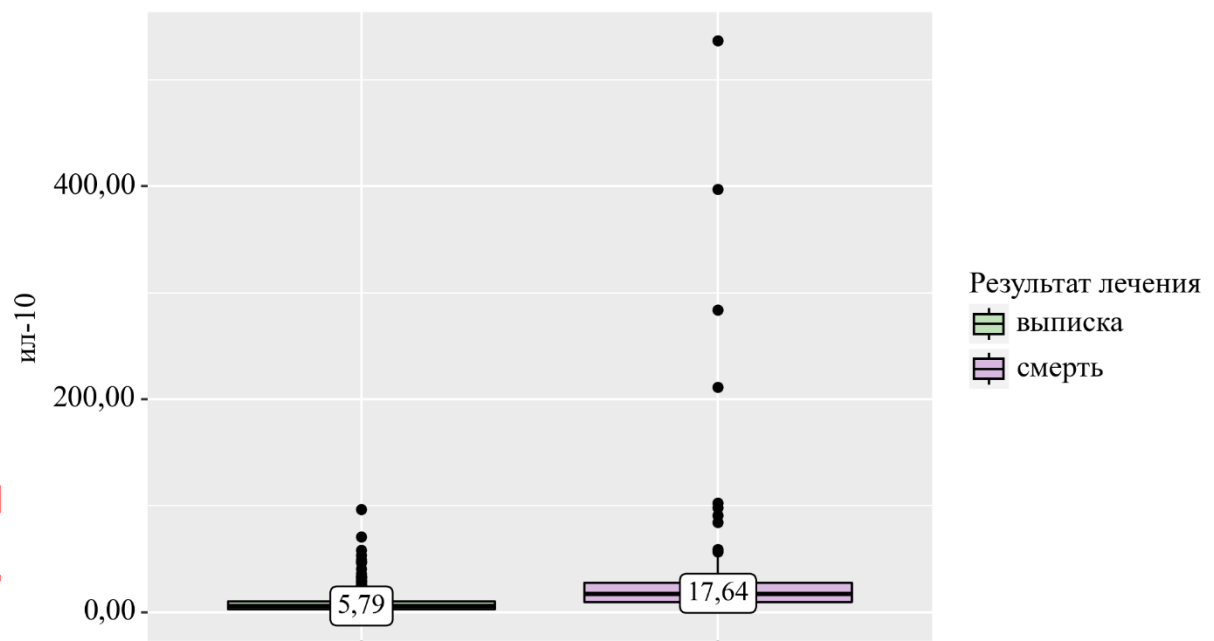


Рис. 5. Анализ IL-10 в зависимости от результата лечения.

Fig. 5. Analysis of IL-10 levels depending on treatment outcome.

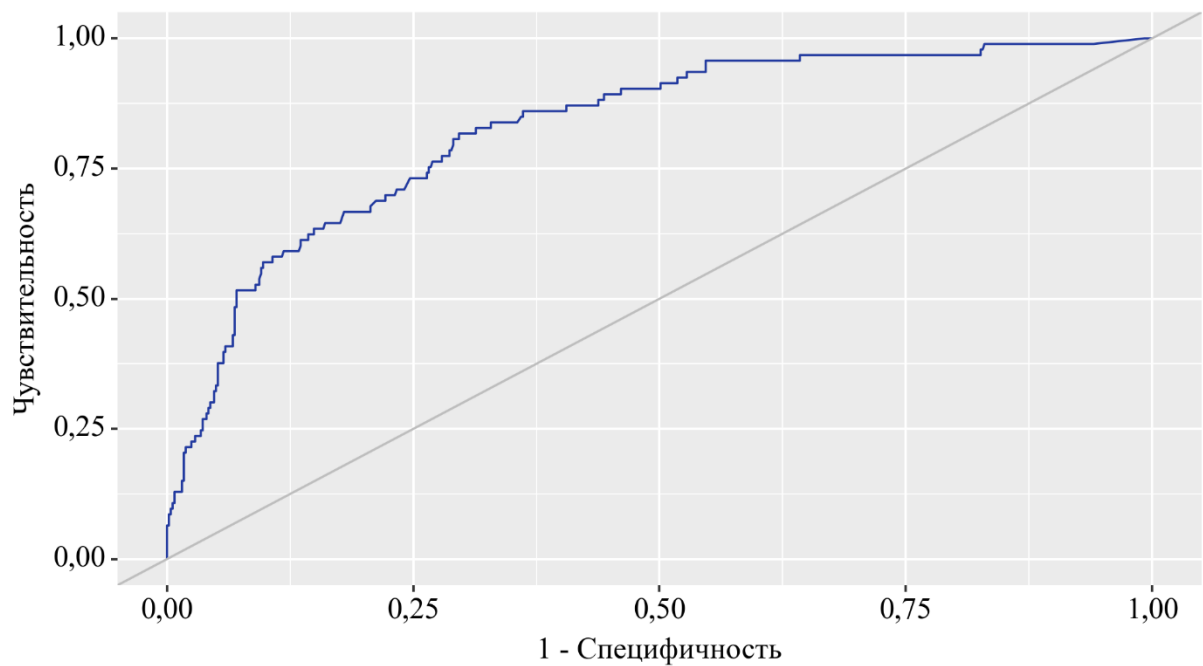


Рис. 6. С-кривая, характеризующая зависимость вероятности результата лечения от IL-10.

Fig. 6. C-curve illustrating the relationship between treatment outcome probability and IL-10 levels.

В результате сравнения IL-6 в зависимости от результата лечения были установлены существенные различия ($p < 2,2 \times 10^{-5}$). Площадь под ROC-кривой составила $0,665 \pm 0,033$ с 95% ДИ 0,601–0,729. Пороговое значение IL-6 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 23,061. Смерть прогнозировали при значении IL-6 выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 69,9 и 57,6% соответственно (рис. 7).

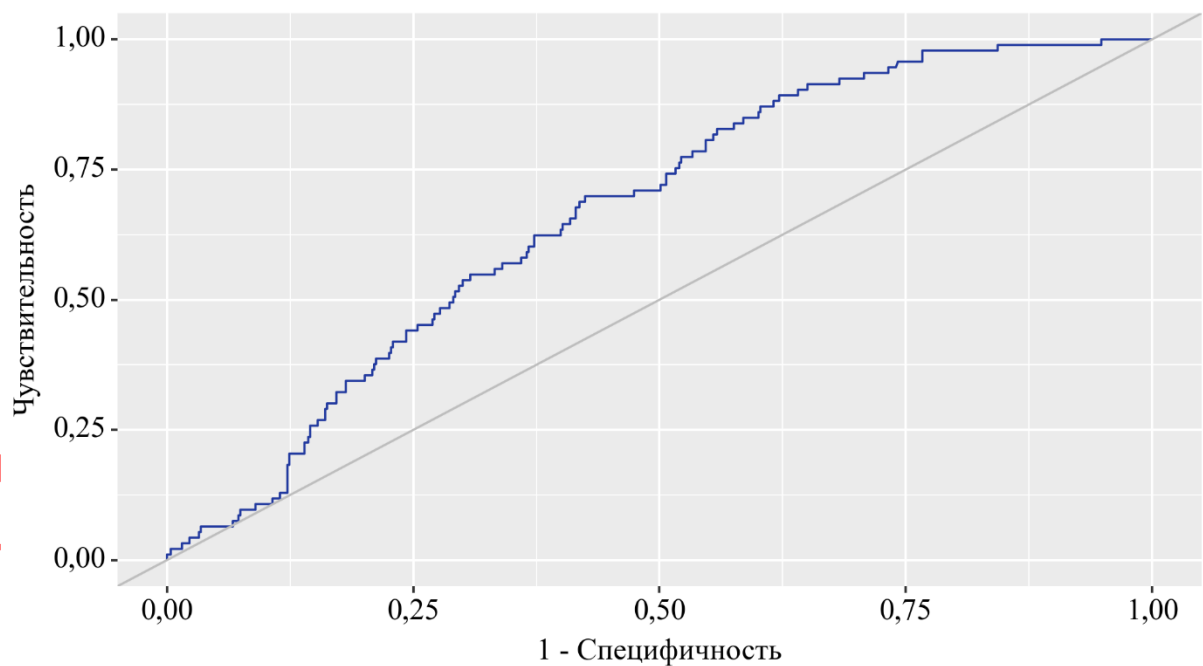


Рис. 7. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности результата лечения от IL-6.

Fig. 7. ROC curve illustrating the relationship between treatment outcome probability and IL-6 levels.

Анализ уровня следующих цитокинов в зависимости от исходов заболевания не показал статистически значимых отличий: IFN- γ ($p=0,304$), IL-1 ($p=0,079$) и IL-8 ($p=0,105$) (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённый анализ пациентов с COVID-19 в острой фазе заболевания показал, что больные старше 68 лет преобладали в группе с летальным исходом. ROC-анализ выявил, что пороговое значение возраста 74 является предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 любого пола. По данным многочисленных исследований, у пациентов с COVID-19 старший возраст считается основным прогностическим признаком неблагоприятного исхода заболевания. Анализ койко-дней в зависимости от исхода лечения (выписанные и умершие) выявил статистически значимые различия ($p=0,042$). Пороговое значение койко-дней в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 13,000. Смерть прогнозировали при значении койко-дней ниже данной величины, что может говорить о необходимости пребывания пациента в стационаре не менее 13 койко-дней для предупреждения осложнений и повторных госпитализаций.

Анализ результатов лечения в зависимости от перевода в отделение интенсивной терапии установил существенные различия ($p < 0,001$). Шансы смерти в группе госпитализированных в ОРИТ были выше в 288,353 раза по сравнению с группой пациентов, не требующих перевода в ОРИТ. Данный факт подтверждает необходимость предупреждения развития острого респираторного дистресс-синдрома как основной причины летального исхода у больных COVID-19.

Результаты исследования свидетельствуют об увеличении уровня ряда цитокинов в сыворотке крови больных COVID-19 в острой фазе заболевания по сравнению с контролем, среди которых провоспалительные цитокины IL-6, IL-8. Анализ уровня цитокинов с учётом степени тяжести заболевания выявил значимое отличие уровня IL-6 и IL-10 у пациентов средней степени тяжести по сравнению с тяжёлыми, крайне-тяжёлыми и умершими пациентами ($p < 0,001$). Уровень цитокинов IFN- γ пациентов средней степени тяжести был значимо ниже по сравнению с группой умерших пациентов ($p < 0,024$).

Уровень IL-1 и IL-8, IFN- α и IFN- γ не показал значимых отличий в исследуемых группах пациентов в зависимости от тяжести состояния. Однако уровень данных цитокинов был значимо меньше по сравнению с группой контроля ($p < 0,005$). Данный факт описан в публикациях разных исследователей как основной фактор иммунопатогенеза COVID-19, свидетельствующий о нарушении иммунного ответа по отношению к возбудителю с недостаточным синтезом интерферонов в начальном периоде болезни, а также с последующей гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, служащей причиной гиперергического воспаления в лёгочной ткани, поражения лёгких и острого респираторного дистресс-синдрома [1, 3, 13, 14, 16, 17]. Можно предположить, что SARS-CoV-2 обладает способностью не только снижать абсолютное количество IFN I и II типов в сыворотке крови, но и вызывать снижение функционального состояния интерфероновой системы в виде резкого угнетения её биологической активности [1, 6–8, 9, 12, 16].

Участие IL-1 в патогенезе коронавирусной инфекции имеет опосредованное значение, несмотря на наличие терапевтических агентов на основе IL-1, используемых в терапии COVID-19 [3, 17, 18]. Роль IL-8 в патогенезе COVID-19 описана в значительном количестве публикаций и подтверждает его клиническое значение в прогнозировании тяжести и неблагоприятного исхода заболевания у пациентов, госпитализированных в ОРИТ [15].

Проведённый анализ уровня исследуемых цитокинов в зависимости от результатов лечения выявил значимые отличия уровней IL-6, IL-10 и IFN- α в группе выписанных пациентов в сравнении с пациентами с летальным исходом. Методом анализа ROC-кривых выявлено, что смерть прогнозировали при значении IFN- α выше 7,292 или равном ему, для IL-10 — 8,796, IL-6 — 23,061. Анализ уровня цитокинов IFN- γ , IL-1b и IL-8 в зависимости от исходов заболевания не выявил статистически значимых отличий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунологическая реакция, вызванная заражением SARS-CoV-2, вовлекает преимущественно многочисленные провоспалительные цитокины. Острая фаза заболевания сопровождается значительным повышением уровня цитокинов в сыворотке крови, как провоспалительных, так и противовоспалительных. Анализ уровня цитокинов выявил повышение концентраций IL-6, IL-10

в зависимости от исхода и от степени тяжести заболевания. Данные цитокины могут служить маркерами развития тяжёлого течения COVID-19. Полученные результаты низкого уровня IFN- α и IFN- γ подтверждают необходимость проведения противовирусной терапии в комбинации с терапией, направленной на подавление цитокинового шторма.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.А. Набиева — работа с данными, проведение исследования, валидация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи, анализ данных; Б.А. Бакиров — определение концепции, разработка методологии; Д.А. Кудлай — руководство исследованием, администрирование проекта, программное обеспечение, валидация; В.Н. Павлов — руководство исследованием; администрирование проекта; Э.Ф. Аглетдинов — обеспечение исследования, программное обеспечение. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом БГМУ (протокол № 34 от 21.05.2020).

Согласие на публикацию. Все участники исследования добровольно подписали форму информированного согласия до включения в исследование.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: A.A. Nabieva: data curation, investigation, validation, writing – original draft, writing – review & editing, formal analysis; B.A. Bakirov: conceptualization, methodology; D.A. Kudlay: supervision, project administration, software, validation; V.N. Pavlov: supervision, project administration; E.F. Agletdinov: resources, software. All authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: The study was approved by the local Ethics committee of BSMU (Protocol No. 34 dated May 05, 2020).

Consent for publication: All study participants voluntarily signed an informed consent form before being included in the study.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: In creating this work, the authors did not use previously published information (text, illustrations, data).

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, and no new data was collected or created.

Generative AI: Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review: This paper was submitted to the journal on an unsolicited basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers, a member of the editorial board, and the scientific editor of the publication participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. McElvaney OJ, Hobbs BD, Qiao D, et al. A linear prognostic score based on the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts outcomes in COVID-19. *EBioMedicine*. 2020;61:103026. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.103026. EDN: NXEHEP
2. Akter F, Araf Y, Hosen MJ. Corticosteroids for COVID-19: worth it or not? *Mol Biol Rep*. 2022;49(1):567–576. doi: 10.1007/s11033-021-06793-0. EDN: HATYAM
3. Lei X, Dong X, Ma R, et al. Activation and evasion of type I interferon responses by SARS-CoV-2. *Nat Commun*. 2020;11(1):3810. doi: 10.1038/s41467-020-17665-9. EDN: QXIUUW
4. Busnadiego I, Fernbach S, Pohl MO, et al. Antiviral activity of type I, II, and III interferons counterbalances ACE2 inducibility and restricts SARS-CoV-2. *mBio*. 2020;11(5):e01928-20. doi: 10.1128/mBio.01928-20. EDN: JFUGFW
5. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620–2629. doi: 10.1172/JCI137244. EDN: JDFTCU
6. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020;26(10):1636–1643. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9. EDN: FBJUEW
7. Durán-Méndez A, Aguilar-Arroyo AD, Vivanco-Gómez E, et al. Tocilizumab reduces COVID-19 mortality and pathology in a dose and timing-dependent fashion: a multi-centric study. *Sci Rep*. 2021;11(1):19728. doi: 10.1038/s41598-021-99291-z.
8. Savchenko AA, Tikhonova E, Kudryavtsev I, et al. TREC/KREC levels and T and B lymphocyte subpopulations in COVID-19 patients at different stages of the disease. *Viruses*. 2022;14(3):646. doi: 10.3390/v14030646. EDN: OFHFVJ
9. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2255–2273. doi: 10.1056/NEJMr2026131. EDN: LQKSTN
10. Kudlay D, Kofiadi I, Khaitov M. Peculiarities of the T cell immune response in COVID-19. *Vaccines*. 2022;10(2):242. doi: 10.3390/vaccines10020242. EDN: EOFDHB
11. Huckriede J, Anderberg SB, Morales A, et al. Evolution of NETosis markers and DAMPs have prognostic value in critically ill COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):15701. doi: 10.1038/s41598-021-95209-x. EDN: ASUPNY
12. Felgenhauer U, Schoen A, Gad HH, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 by type I and type III interferons. *J Biol Chem*. 2020;295(41):13958–13964. doi: 10.1074/jbc.AC120.013788. EDN: AHXXPE
13. Galani IE, Rovina N, Lampropoulou V, et al. Untuned antiviral immunity in COVID-19 revealed by temporal type I/III interferon patterns and flu comparison. *Nat Immunol*. 2021;22(1):32–40. doi: 10.1038/s41590-020-00840-x. EDN: JWVHRK
14. Jia F, Wang G, Xu J, et al. Role of tumor necrosis factor- α in the mortality of hospitalized patients with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Aging*. 2021;13(21):23895–23912. doi: 10.18632/aging.203663. EDN: VROXEM
15. Li J, Rong L, Cui R, et al. Dynamic changes in serum IL-6, IL-8, and IL-10 predict the outcome of ICU patients with severe COVID-19. *Ann Palliat Med*. 2021;10(4):3706–3714. doi: 10.21037/apm-20-2134. EDN: EFYSAT
16. Messing M, Sekhon MS, Hughes MR, et al. Prognostic peripheral blood biomarkers at ICU admission predict COVID-19 clinical outcomes. *Front Immunol*. 2022;13:1010216. doi: 10.3389/fimmu.2022.1010216. EDN: CDDSTL
17. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363–374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8. EDN: SUJPWA
18. van de Veerdonk FL, Netea MG. Blocking IL-1 to prevent respiratory failure in COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):445. doi: 10.1186/s13054-020-03166-0. EDN: AMKGNH
19. Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med*. 2020;217(6):e20200678. doi: 10.1084/jem.20200678

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS' INFO

* Набиева Алина Артуровна; адрес: Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID: 0000-0002-2079-1503; e-mail: alin4ik.nabieva@yandex.ru	* Alina A. Nabieva; address: 3 Lenina st, Ufa, Russia, 450008; ORCID: 0000-0002-2079-1503; e-mail: alin4ik.nabieva@yandex.ru
Бакиров Булат Ахатович, д-р мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-3297-1608; eLibrary SPIN: 9464-0504; e-mail: bakirovb@gmail.com	Bulat A. Bakirov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0000-0002-3297-1608; eLibrary SPIN: 9464-0504; e-mail: bakirovb@gmail.com
Кудлай Дмитрий Анатольевич, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0003-1878-4467; eLibrary SPIN: 4129-7880; e-mail: D624254@gmail.com	Dmitry A. Kudlay, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0003-1878-4467; eLibrary SPIN: 4129-7880; e-mail: D624254@gmail.com
Павлов Валентин Николаевич, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН; ORCID: 0000-0003-2125-4897; eLibrary SPIN: 2799-6268; e-mail: pavlov@bashgmu.ru	Valentin N. Pavlov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences; ORCID: 0000-0003-2125-4897; eLibrary SPIN: 2799-6268; e-mail: pavlov@bashgmu.ru
Аглетдинов Эдуард Феликсович, д-р мед. наук; ORCID: 0000-0002-6256-2020; eLibrary SPIN: 1725-0657; e-mail: agletdinov@vector-best.tu	Eduard F. Agletdinov, MD, Dr. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-6256-2020; eLibrary SPIN: 1725-0657; e-mail: agletdinov@vector-best.tu

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author