

УДК: 616.12-008.9

DOI:10.14427/jipai.2024.1.28

Иммунологические и биохимические маркеры неблагоприятного исхода заболевания при COVID-19 и хронической сердечной недостаточности

А.В. Мордык^{1,2}, Н.В. Багишева¹, М.В. Моисеева¹, В.В. Стрельцова¹, Е.П. Антипова¹¹ Омский государственный медицинский университет, Омск² Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва

Immunological and biochemical markers of adverse disease outcomes in COVID-19 and chronic heart failure

A.V. Mordyk^{1,2}, N.V. Bagisheva¹, M.V. Moiseeva¹, V.V. Streltsova¹, E.P. Antipova¹¹ Omsk State Medical University, Omsk, Belarus² National Medical Research Center for Phthiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

Аннотация

Цель исследования: изучение иммунологических и биохимических маркеров неблагоприятного исхода при коронавирусной инфекции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 136 пациентов с COVID-19, у 46 из которых была хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Всем было проведено исследование С-реактивного белка (СРБ) интерлейкина-6 (IL-6) с оценкой уровня повышения маркеров (IgM, IgG к SARS-CoV-2) и исхода заболевания. Из них мужчин 70 (24 с ХСН), женщин 66 (22 с ХСН). Медиана возраста пациентов с COVID-19 48 (39; 56) лет, пациентов с COVID-19 и ХСН 58 (52; 62) лет.

Результаты. У пациентов с COVID-19+ХСН (1-я группа), получающих лечение в стационаре, отмечалось менее выраженное повышение IgM к SARS-CoV-2, более высокие показатели IgG к SARS-CoV-2 как исходно, так и через 8-10 дней, параллельное увеличение и СРБ, и IL-6, в отличие от пациентов только с COVID-19 без ХСН (2-я группа). Выявлены статистически значимые различия по уровням IgM к SARS-CoV-2 у пациентов 1-й и 2-й групп с благоприятным исходом. Уровень СРБ и IL-6 у умерших пациентов был выше и не имел тенденции к снижению, изменения более выражены в 1-й группе. Таким образом, одновременное увеличение СРБ и IL-6 у пациентов с COVID-19 и ХСН является неблагоприятным прогностическим параметром в отношении выживаемости больных. Пролонгирование титров антител, как IgM, так и IgG, может рассматриваться в качестве маркеров антителозависимого усиления инфекции.

Ключевые слова

Коронавирусная инфекция, хроническая сердечная недостаточность, иммунологические маркеры COVID-19, С-реактивный белок, исход лечения.

Summary

The purpose of this study was to study immunological and biochemical markers of unfavorable outcome during coronavirus infection in patients with chronic heart failure.

Materials and methods. The retrospective study included 136 patients with COVID-19, 46 of whom had chronic heart failure (CHF). All of them underwent a study of C-reactive protein (CRP) of interleukin-6 (IL-6) with assessment of the level of increase in markers (IgM, IgG to SARS-CoV-2) with an assessment of the outcome of the disease. Of these, 70 were men (24 with CHF), 66 women (22 with CHF). Median age of patients with COVID-19 48 (39; 56) years, patients with COVID-19 and CHF 58 (52; 62) years

Research results. In patients with COVID-19+CHF (group 1) hospitalized, there was a less pronounced increase in IgM to SARS-CoV-2, higher IgG to SARS-CoV-2 both initially and after 8-10 days, a parallel increase in both CRP and IL-6 unlike patients with only COVID-19 without CHF (group 2). Statistically significant differences in IgM levels to SARS-CoV-2 were revealed in patients of groups 1 and 2 with a favorable outcome. The level of CRP and IL-6 in deceased patients was higher and did not tend to decrease; the changes were more pronounced in group 1. Thus, a simultaneous increase in CRP and IL-6 in patients with COVID-19 and CHF is an unfavorable prognostic parameter for patient survival. Prolongation of antibody titers, both IgM and IgG, can be considered as markers of antibody-dependent increase in infection.

Keywords

Coronavirus infection, chronic heart failure, immunological markers of COVID-19, C-reactive protein, treatment outcome.

Первые случаи коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19), вызванной новым коронавирусом, позднее обозначенным как SARS-CoV-2, были зарегистрированы в Китае в декабре 2019 года и быстро переросли в глобальную пандемию с миллионами подтверждённых случаев по всему миру. Большинство случаев COVID-19 протекают бессимптомно или в лёгкой форме, не требующей стационарного лечения, однако у определённых групп пациентов существует повышенный риск развития тяжёлых форм заболевания, требующих госпитализации в стационар [1]. Заболевание лёгких может прогрессировать до критического состояния с обширным повреждением лёгких и гипоксемической дыхательной недостаточностью, требующей длительной инвазивной или неинвазивной вентиляции лёгких [2]. Пациенты с коморбидной патологией относятся к группе риска, особого внимания заслуживают, в частности, пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями [3–5]. Литературные данные последних лет свидетельствуют о том, что инфицирование COVID-19 сопровождается более тяжёлым течением и высоким уровнем летальности у пациентов с уже существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [6]. Недавние исследования пациентов с COVID-19 показали, что люди с сердечно-сосудистыми заболеваниями, гипертонией, нарушениями свёртываемости крови и диабетом имеют тяжёлые симптомы и более высокие показатели смертности. Помимо сердечно-сосудистых заболеваний, потенциальные риски также включают возраст, иммуносупрессивные состояния, полиорганную дисфункцию, хронические респираторные заболевания, нарушения функции почек, ожирение и рак [7].

На клеточном уровне отличительной чертой COVID-19 является состояние гипервоспаления, опосредованного цитокиновой бурей. Было обнаружено, что у этих пациентов с системными заболеваниями повышены многочисленные ключевые маркеры воспаления, включая IL-6, IL-2, IL-7, TNF α , IFN γ , гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор (G-CSF), С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин и ферритин [8]. Высокие уровни IL-6 в сыворотке крови описаны как признак тяжести COVID-19 [9]. IL-6 играет центральную роль в цитокиновом шторме, поскольку он индуцирует цитотоксические Т-лимфоциты, способствует дифференцировке клеточной линии Th17, ингибирует регуляторные Т-клетки и активирует выработку В-клеток и антител. Недавний систематический обзор и мета-анализ показали, что у пациентов с тяжёлой

формой COVID-19 были обнаружены в три раза выше уровни IL-6 в сыворотке крови по сравнению с пациентами с неосложнённым течением заболевания. Повышение уровня IL-6 в значительной степени ассоциировалось с неблагоприятными клиническими исходами, включая госпитализацию в отделение интенсивной терапии, острый респираторный дистресс-синдром и смерть [10]. Учитывая данный факт, можно предположить, что существует зависимость между уровнем маркера воспаления, риском развития тяжёлого течения и неблагоприятного исхода заболевания.

В практике врача для прогнозирования и профилактики развития осложнений необходимо выявить маркеры неблагоприятного прогноза у пациентов с COVID-19 и сердечно-сосудистыми заболеваниями на молекулярном уровне. Эти данные помогут разработать и предоставить возможности коррекции лечения для предотвращения развития осложнений и неблагоприятного исхода от всех причин.

Цель исследования: изучение биохимических и иммунологических маркеров неблагоприятного исхода при коронавирусной инфекции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включено 136 пациентов с COVID-19, из них у 46 респондентов была хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – 1-я группа, 90 пациентов наблюдались только с COVID-19 – 2-я группа. 70 мужчин (24 человека с ХСН), 66 женщин (22 человека с ХСН). Медиана (Ме) (25P;75P) возраста пациентов с COVID-19 48 (39;56) лет, пациентов с COVID-19 и ХСН 58 (52;62) лет. Медиана возраста мужчин составила 52,5 (41;58) лет, женщин – 52 (45;59) лет, статистически значимых различий по возрасту среди мужчин и женщин обнаружено не было. Всем пациентам, включённым в исследование, было проведено измерение IgM к SARS-CoV-2, IgG к SARS-CoV-2, IL-6, СРБ с оценкой уровня повышения данных маркеров. Оценивалась зависимость динамики данных биохимических и иммунологических маркеров и исход заболевания (жив или умер пациент). Обработка данных произведена в Excel. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10.0: рассчитывались показатели описательной статистики, с помощью непараметрического критерия Вальда-Вольфовица (Wald-Wolfowitz Runs Test, Z) определялась статистическая значимость различий величин

показателей между группами. Для оценки динамики и достоверности изменений при наличии нескольких динамических измерений внутри группы использовался критерий Фрийдмана – непараметрический аналог дисперсионного анализа повторных измерений среди респондентов одной группы.

Результаты исследования

У пациентов с COVID-19+XCH, 1-я группа, получающих лечение в стационаре, наблюдалось менее выраженное повышение IgM к SARS-CoV-2, более высокие показатели IgG к SARS-CoV-2 как исходно, так и через 8-10 дней, одновременное увеличение СРБ и IL-6, в отличие от пациентов только с COVID-19, 2-я группа (таблица 1).

Т.Н. Биличенко актуализирует, исходя из литературных источников, что более высокий титр антител исходно и в динамике может рассматриваться как фактор риска тяжёлого течения COVID-19 [11].

М.П. Костинов с соавторами указывают на существование феномена антителозависимого усиления инфекции при удлинении периода нарастания титра антител, в частности у пациентов с коморбидными заболеваниями «вирус способен произвести генетический шифт и изменить структуру антигена», что приведёт к повышению титра «непротективных антител», способствующих проникновению вируса в клетки [12]. В проведённом нами исследовании среди впоследствии умерших пациентов наблюдалось пролонгирование повышения титра IgM, более выраженное среди респондентов с COVID-19+XCH (таблица 1).

Между пациентами 1-ой и 2-ой групп выявлены статистически значимые различия ис-

ходно по уровню IgG к SARS-CoV-2 и через 8-10 дней по уровню IgM к SARS-CoV-2, также по уровню интерлейкина-6 по критерию Вальда-Вольфовица (Wald-Wolfowitz Runs Test, Z): Z(IgG COVID-19)=2,1394; p=0,0324, Z(IgM COVID-19)=3,4197; p=0,0006, Z(IL-6)=2,0736; p=0,0487.

В различных исследованиях было показано, что у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 (выборка более 1300 респондентов) уровень IL-6 был в 3 раза выше, чем у пациентов с лёгким/умеренным течением заболевания (различия статистически значимые) [13]; увеличение концентрации IL-6 ассоциируется с риском летальности; по данным Q. Ruan с соавторами, средняя концентрация IL-6 у впоследствии умерших пациентов (11,4±8,5 пг/мл) была статистически значимо выше, чем у выживших (6,8±3,6 пг/мл; p<0,001); по результатам другого метаанализа (9 исследований, почти полторы тысячи пациентов), у «тяжёлых» пациентов с COVID-19 средняя концентрация IL-6 была статистически значимо выше, чем у «не тяжёлых» (средняя разница почти 40 пг/мл; p<0,001) [13]. Нами получена разница IL-6 в 66,38 пг/мл среди пациентов с COVID-19+XCH и COVID-19, впоследствии умерших (неблагоприятный исход), различия по уровню IgM между 1-й и 2-й группами пациентов с благоприятным исходом статистически значимы (таблица 2).

Уровень IgM к SARS-CoV-2 у пациентов с неблагоприятным исходом как при изолированной коронавирусной инфекции, так и у пациентов с COVID-19+XCH возрастал при отсутствии тенденции к выраженному снижению изучаемых иммунологического (IL-6) и биохимического (СРБ) маркеров на фоне терапии (таблица 2).

Таблица 1. Уровни иммунологических маркеров и С-реактивного белка при поступлении у пациентов с COVID-19, госпитализированных в стационар

Маркеры	COVID-19+XCH (n=46)			COVID-19 (n=90)		
	Me (25P;75P)		Критерий Фрийдмана (χ^2 , df, p)	Me (25P;75P)		Критерий Фрийдмана (χ^2 , df, p)
	Исходно	Через 8-10 дней		Исходно	Через 8-10 дней	
IgM к SARS-CoV-2, ОЕ/мл	1,65 (0,60;9,36)	3,74 (1,67;12,53)	$\chi^2=4,41$, df=2, p=0,1105	2,18 (0,56;9,70)	13,63 (10,07;24,00)	$\chi^2=34,81$, df=2, p=0,0000
IgG к SARS-CoV-2, ОЕ/мл	1,59 (0,21;5,85)	6,64 (3,54;12,62)	$\chi^2=27,88$, df=2, p=0,0000	1,19 (0,14;4,39)	5,79 (4,45;6,65)	$\chi^2=48,80$, df=2, p=0,0000
IL-6, пг/мл	26,27 (11,91;36,17)	5,36 (1,5;12,38)	$\chi^2=21,10$, df=2, p=0,0000	17,92 (6,26;31,80)	1,78 (1,5;4,32)	$\chi^2=12,59$, df=2, p=0,0019
С-реактивный белок, мг/л	40 (24;56)	8,5 (6;17)	$\chi^2=45,90$, df=2, p=0,0000	30,5 (18;54)	6 (6;12)	$\chi^2=26,06$, df=2, p=0,0000

Таблица 2. Уровни иммунологических маркеров (IgM к SARS-CoV-2, IgG к SARS-CoV-2, IL-6) и С-реактивный белок через 3-5 дней после госпитализации) у пациентов с COVID-19

Маркеры	Неблагоприятный исход			Благоприятный исход		
	COVID-19+XCH	COVID-19	Z	COVID-19+XCH	COVID-19	Z, p
	Ме (25P;75P)			Ме (25P;75P)		
IgM к SARS-CoV-2, ОЕ/мл	15,61 (5,86;22,50)	9,69 (4,50;14,87)	0,6547; 0,5127	3,46 (1,67;8,71)	5,21 (1,74;14,81)	2,1462; 0,0319
IgG к SARS-CoV-2, ОЕ/мл	5,87 (2,49;6,05)	3,86 (3,39;5,83)	0,1091; 0,9131	5,83 (3,19;12,82)	4,03 (2,21;6,65)	1,4409; 0,1496
IL-6, пг/мл	109,48 (19,76;218,65)	43,10 (29,68;69,20)	0,4851; 0,6276	6,36 (1,68;16,31)	6,22 (2,37;13,62)	0,9770; 0,3286
С-реактивный белок, мг/л	58 (16;90)	48 (9;54)	0,4564; 0,6481	12 (6;18)	9 (6;21)	1,1785; 0,2386

По данным Н.А. Илларионовой с соавторами, увеличение концентрации IL-6, СРБ и наличие XCH связано с риском тяжёлого течения COVID-19 (AUC=0,900) [14]. Т.Н. Биличенко также указывает на IL-6, СРБ исходно и в динамике, как факторы риска тяжёлого течения COVID-19 [8]. В проведённом нами исследовании у пациентов с впоследствии неблагоприятным исходом были выявлены высокие уровни IL-6, СРБ как при поступлении в стационар, так и в динамике (через 3-5 дней от момента госпитализации).

Из результатов исследований, опубликованных Е.Л. Насоновым, следует, что при уровне IL-6 более 55 пг/мл возрастает риск развития тяжёлого течения COVID-19, а летальности – при его уровне более 80 мг/мл [13]. Нами в динамике (на 3-5 сутки) были выявлены высокие значения уровня IL-6 у впоследствии умерших пациентов как с COVID-19, так и с COVID-19+XCH, различия между группами статистически значимы (таблица 2).

Заключение

У пациентов с COVID-19 и XCH отмечается незначительное повышение IgM к SARS-CoV-2 в сравнении с группой COVID-19 без XCH в совокупности с отсутствием снижения у умерших пациентов данного иммунологического маркера в динамике, что может свидетельствовать о реализации феномена антителозависимого усиления инфекции.

Более высокие показатели IgG к SARS-CoV-2 у респондентов с COVID-19 и XCH как исходно, так и через 8-10 дней, являются маркером предшествовавшего контакта с новой коронавирусной инфекцией до настоящего исследования, что в свою очередь может рассматриваться как иммунологическая память, а также в качестве маркеров антителозависимого усиления инфекции.

Одновременное увеличение СРБ и IL-6 у пациентов с COVID-19 и XCH является неблагоприятным прогностическим параметром в отношении выживаемости больных.

Литература

- García-Gasalla M, Ferrer JM, Fraile-Ribot PA, et al. Predictive Immunological, Virological, and Routine Laboratory Markers for Critical COVID-19 on Admission. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2021;2021:9965850. Published 2021 Aug 2. doi:10.1155/2021/9965850
- Team E. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)-China, 2020. *China CDC weekly.* 2020; 2(8):113.
- Моисеева М.В., Багишева Н.В., Мордык А.В., и др. Декомпенсация хронической сердечной недостаточности после COVID-19: клиническое наблюдение. *Клинический разбор в общей медицине.* 2023;4: 14-18. doi:10.47407/kr2023.4.2.00198
- Антипова Е.П., Моисеева М.В., Багишева Н.В., и др. COVID-19 в когорте пациентов с артериальной гипертензией: роль рецепторов ангиотензинпревращающего фермента. *Забайкальский медицинский вестник.* 2023;(1): 104-112. doi:10.52485/19986173_2023_1_104
- Багишева Н.В., Моисеева М.В., Стрельцова В.В., и др. Возможности лабораторной диагностики повреждения миокарда при COVID-19: в фокусе хроническая сердечная. *Клинический разбор в общей медицине.* 2022;(6):14-18. doi:10.47407/kr2022.3.6.00170
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet.* 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Izurieta HS. Natural history of coronavirus disease 2019: risk factors for hospitalizations and deaths among >26 million US Medicare beneficiaries. *The Journal of infectious diseases.* 2021;223(6):945-956.
- Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the heart. *Circulation research.* 2020;126(10):1443-1455.
- Qin C. et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases.* 2020;71(15):762-768.
- Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Reviews in medical virology.* 2020;30(6):1-9.
- Биличенко Т.Н. Факторы риска, иммунологические механизмы и биологические маркеры тяжёлого течения COVID-19 (обзор исследований). *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2021;5(5):237-244. doi:10.32364/2587-6821-2021-5-5-237-244

12. Костинов М.П., Маркелова Е.В., Свитич О.А., и др. Иммуные механизмы SARS-CoV-2 и потенциальные препараты для профилактики и лечения COVID-19. Пульмонология. 2020; 30 (5): 700-708. doi:10.18093/0869-0189-2020-30-5-700-708

13. Насонов Е.Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019. (COVID-19): фокус

на интерлейкин 6. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):245-261. doi:10.14412/1995-4484-2020-245-261

14. Илларионова Н.А., Петрова С.Н., Пальшина А.М., и др. Роль хронической сердечной недостаточности в прогнозировании тяжести течения новой коронавирусной инфекции. Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. 2022; 29(4).

Сведения об авторах

Мордык Анна Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», г. Омск, Россия. «Национальный медицинский исследовательский центр физиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, профессор центра образования, г. Москва, Россия. E-mail: amordik@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6196-7256.

Багишева Наталья Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», г. Омск, Россия. E-mail: ppi100@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3668-1023.

Моисеева Марина Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», г. Омск, Россия. E-mail: lisnyak80@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3458-9346.

Стрельцова Виктория Витальевна – врач-терапевт, Полтавская центральная районная больница, Омская область, Россия. E-mail: vstr11611@gmail.com.

Антипова Екатерина Петровна – ассистент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», г. Омск, Россия. E-mail: eantipova74@mail.ru.

Поступила 13.12.2023.