

ЦИТОКИНОВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ SARS-CoV2 и ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН

Роговой Н.А.^{1,2}, Хрыщанович В.Я.^{1,2}, Климчук И.П.², Ромашко Т.Н.²

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

²УЗ «4-я ГКБ им.Н.Е.Савченко» г.Минск Республика Беларусь

CYTOKINE CHANGES PATIENTS WITH SARS-CoV2 INFECTION AND DEEP VEIN THROMBOSIS

Rogovoy N.A.^{1,2}, Khryshchanovich V.Y.^{1,2}, Klimchuk I.P.², Romashko T.N.²

¹State Medical University, Minsk, the Republic of Belarus

²4th N.E. Savchenko City Clinical Hospital, Minsk, the Republic of Belarus

Ведение. Вспышка нового коронавирусного заболевания в 2019 году (COVID-19), причиной которого стала инфекция тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом 2 (SARS-CoV-2) и объявленного Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) пандемией 11 марта 2020 года, несомненно, представляет собой глобальную угрозу здоровью во всем мире. Хотя большинство инфицированных пациентов болеют бессимптомно, или имеют легкие и умеренные респираторные признаки, каждый день описываются новые клинические проявления и осложнения. Потенциально разрушительными осложнениями являются артериальные и венозные тромботические события, встречающиеся у пациентов с COVID-19-инфекцией. Причем развитие тромботических событий наблюдается как у пациентов с тяжелым течением вирусной пневмонии, так и у пациентов без клинически значимых респираторных проявлений COVID-19-инфекции.

Среди причин, приводящих к тромботическим осложнениям, указываются как предрасполагающие факторы поражения сердечно-сосудистой системы, характерные для пациентов старших возрастных групп, так и факторы тяжелого течения инфекционной пневмонии в виде дегидратации, гиподинамии и гиперкоагуляционного синдрома на фоне развития цитокинового шторма [1, 6, 7], а также прямая тропность возбудителя COVID-19 инфекции к клеткам эндотелия с развитием эндотелиита и разрушением эндотелиоцитов.

Цель. Сравнить лабораторные данные у пациентов с COVID-19 инфекцией и тромбозом глубоких вен (ТГВ).

Материалы и методы. Произведен забор и анализ образцов периферической крови у 143 пациентов: у 13 пациентов с COVID-ассоциированным ТГВ, у 85 пациентов с COVID-19 без тромбоза, у 36 пациентов с тромбозом без инфекции SARS-CoV2 и у 9 условно здоровых человек. Проведен сравнительный анализ уровней провоспалительных цитокинов (интерлейкина 1-бета [ИЛ-1β], интерлейкина 6 [ИЛ-6],

интерлейкина 10 [ИЛ-10] и противовоспалительного цитокина (фактора некроза опухолей-альфа [ФНО- α]). Определение содержания антител к фосфолипидам (к β 2-гликопротеину I IgM, к β 2-гликопротеину I IgG; к кардиолипину IgM, к кардиолипину IgG) проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью наборов реагентов Demeditec (Германия), также были изучены гематологические параметры и показатели стандартной гемостазиограммы: фибриноген, протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), D-димер.

Результаты.

У COVID-позитивных пациентов в день поступления были достоверно выше уровни провоспалительного цитокина ФНО- α и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 по сравнению с пациентами с ТГВ ($p = 0,015$ и $p = 0,0168$, соответственно), а в случае сравнения показателей группы COVID-позитивных пациентов с пациентами с COVID-ассоциированными тромботическими осложнениями достоверной разницы между показателями не обнаружено.

При сравнении уровня цитокинов на третий день заболевания в группах COVID-позитивных пациентов и пациентов с ТГВ были аналогичные достоверные изменения в уровнях цитокинов ФНО- α и ИЛ-10 ($p = 0,035$ и $p = 0,015$ соответственно). При сравнении уровня ИЛ-6 у COVID-позитивных пациентов и пациентов с COVID-ассоциированными тромботическими осложнениями обнаружена достоверная разница ($p = 0,011$), в отличие от дня поступления.

Сравнительный анализ концентрации исследуемых цитокинов в крови пациентов с COVID-19 на разных сроках заболевания установил достоверную разницу в уровне ИЛ-1 в трех подгруппах ($p = 0,029$ и $p = 0,096$); достоверно снизилось содержание ФНО- α на 7-й день заболевания по сравнению с днем поступления ($p = 0,028$).

Исследования последних лет показали, что около половины пациентов с тяжелыми симптомами COVID-19 демонстрировали высокие уровни антител. Изучена динамика уровня антител к фосфолипидам при поступлении и каждые 3 дня в изучаемых группах пациентов: основная 1 группа (с двумя подгруппами: COVID-позитивные пациенты с тяжелым течением коронавирусной инфекции и с диагностированным венозным тромбозом) и с венозным тромбозом без Установлено, что уровни антител к β 2-гликопротеину I IgM у COVID-позитивных пациентов по сравнению с пациентами с тромбозом глубоких вен были достоверно выше на всём сроке заболевания (0,70 (0,34; 2,09) U/ml; 1,11 (0,50; 2,01) U/ml; 1,08 (0,49; 2,11) U/ml соответственно сроку заболевания), содержание антител к кардиолипину IgG было достоверно выше на первый и третий день болезни у COVID-позитивных пациентов по сравнению с пациентами с тромбозом глубоких вен (1,60 (1,40; 2,40)) U/ml; 1,85 (1,50; 2,70)) U/ml соответственно); в случае сравнения уровня антифосфолипидных антител в группе пациентов

с COVID-ассоциированными тромботическими осложнениями с группой COVID-позитивных пациентов выявлено достоверное снижение уровня антител к кардиолипину IgG на 3-й день с момента поступления в стационар и составляло 1,15 (0,90; 1,40) U/ml против 1,85 (1,50; 2,70) U/ml ($p=0,017$).

Проанализированы показатели стандартной гемостазиограммы: фибриногена, ПВ, АЧТВ, МНО и D-димера. Выявлено, в группах COVID-позитивных пациентов и пациентов с COVID-ассоциированными тромботическими осложнениями достоверно снижен только уровень D-димера: 294,50 (118,00; 579,50) мкг/мл против 263,00 (117,00; 639,00) мкг/мл ($p=0,010$).

Заключение.

Тяжелое течение COVID-19 также ассоциировано с повышенными концентрациями провоспалительных цитокинов – фактора- α некроза опухоли и интерлейкина-1, -6. Интерлейкин-6 может индуцировать экспрессию тканевого фактора на моноклеарных клетках, которые в свою очередь инициируют активацию коагуляции и образование тромбина. ФНО- α и ИЛ-1 являются главными медиаторами, которые запускают подавление эндогенных путей антикоагуляции. В сыворотке крови наиболее тяжелых пациентов с COVID-19 часто обнаруживается панель цитокинового шторма, характеризующаяся высокими концентрациями провоспалительных цитокинов и хемокинов.

Проведенный нами анализ уровней антифосфолипидных антител к $\beta 2$ -гликопротеину I IgM/IgG и к кардиолипину IgM/IgG в периферической крови пациентов с COVID-19 инфекцией, с ТГВ и пациентов с COVID-ассоциированными тромботическими осложнениями на всём сроке заболевания выявил достоверно более высокий уровень антител к кардиолипину IgG и к $\beta 2$ -гликопротеину I IgM у COVID-позитивных пациентов по сравнению с другими исследуемыми группами.