

РАЗДЕЛ: БИОХИМИЯ

*С.М. Костенко, И.А. Тулинова¹, Т.А. Муха^{1,2}, С.В. Андрейас¹,
Д.С. Костенко³, Е.Е. Зотова², Т.Н. Хмелевская²*

Иммунобиохимический профиль при лечении новой коронавирусной инфекции средней тяжести ингибиторами интерлейкина-6

¹БУЗ ВО «ВОКЦПиБС», ²ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России,
³ФГБОУ ВО «ВГУ»

Резюме. Гипервоспалительное повреждение с дополнительными иммунопарализующими эффектами на врожденные реакции организма-хозяина обеспечивают сложную последовательность нарушений регуляции, создавая хаос определенного типа клеток, который приводит к изменению степени тяжести новой коронавирусной инфекции и варьируется в течение болезни. Широкая вариабельность индивидуальной воспалительной реакции во время COVID-19 отвечает за значительную часть различий в ответах на терапевтические вмешательства с участием специфических ингибиторов цитокинов. Повышенная концентрация ИЛ-6 обусловлена компенсаторным ответом, при котором ИЛ-6 стремится компенсировать недостаточность других воспалительных путей. Ингибирование ИЛ-6 линейно не связано с улучшением выживаемости, поскольку воспалительная реакция не зависит от одного медиатора воспаления. Рациональность применения ингибиторов/антагонистов интерлейкина-6 у больных с новой коронавирусной инфекцией в настоящее время является неоднозначной. Ключевые слова. Новая коронавирусная инфекция, интерлейкин-6, ингибиторы интерлейкина-6, иммунный ответ.

Актуальность. При COVID-19 врожденная иммунная система не в состоянии обеспечить эффективный противовирусный ответ. В тяжелых случаях отмечено снижение ранней продукции интерферонов (IFN) типа I и типа III, что позволяет SARS-CoV-2 реплицироваться и вызывать серьезные повреждения клеток в легких. Противовирусный ответ IFN не только задерживается и снижается, но и сопровождается необычно ранней и сильной выработкой цитокинов. Эта чрезмерно выраженная и нерегулируемая воспалительная реакция включает интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-10 (ИЛ-10) и фактор некроза опухоли- α (TNF- α), все из которых предсказывают тяжесть заболевания и смертность. Важно отметить, что последующее гипервоспаление, вызывает отек, фиброз и тромбоз в легких, что приводит к гипоксии, острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) и смерти. Гиперстимуляция воспалительными цитокинами рецепторов клеточной поверхности адаптивных иммунных клеток, таких как лимфоциты и моноциты, может вызывать парадоксальный иммуносупрессивный эффект. Гипервоспалительное повреждение с дополнительными иммунопарализующими эффектами на врожденные реакции организма-хозяина обеспечивают сложную последовательность нарушений регуляции, создавая хаос определенного типа клеток, который приводит к изменению степени тяжести заболевания и варьируется в течение болезни [1, 7, 9].

У четверти пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью диагностируется синдром активации макрофагов. Однако у большинства пациентов наблюдается иммунный паралич, сопровождающийся значительным снижением экспрессии HLA-DR на моноцитах CD14+, сходным с таковым при сепсисе. При этом

макрофаги продуцируют высокие уровни IL-6 при COVID-19, цитокина с различным воздействием на многие иммунные клетки, включая нейтрофилы и лимфоциты [2, 8].

Нейтрофилы проявляют гиперовоспалительную активность при COVID-19 и могут быть причиной значительного повреждения клеток. Многочисленные исследования выявили нейтрофилию как характеристику критического COVID-19 и ассоциировали ее с тяжестью заболевания, ОРДС и смертью. Нейтрофилы рекрутируются в легкие повышенными уровнями IL-8 и индуцируют воспаление посредством образования внеклеточных ловушек нейтрофильных клеток, индукции апоптоза эпителиальных клеток. Современные методы лечения анти-IL-6 (тоцилизумаб и сарулимаб), по-видимому, эффективны в разное время при бактериальных и вирусных инфекциях, однако есть предположения, отражает ли IL-6 степень воспалительной реакции или является причиной повреждения органа. Многие исследования демонстрирует, как нейтрофилы могут быть ответственны за значительное воспалительное повреждение органов при COVID-19, одновременно внося вклад в системную картину подавления иммунитета [3, 16].

Клеточная и гуморальная активность адаптивной иммунной системы имеет решающее значение для выработки сбалансированного и эффективного ответа хозяина на вторгающиеся патогены, а также для обеспечения иммунологической памяти на будущие инфекции подобным коронавирусом. Переход от врожденного иммунного ответа к адаптивному звену иммунной системы является критической функцией при остром течении COVID-19, и поэтому количественный анализ этого процесса может дать ответ на вопрос какие варианты его могут привести к тяжелым формам.

Одной из наиболее существенных характеристик нарушения иммунной регуляции при COVID-19 является истощение Т-клеток CD4⁺ и CD8⁺, связанное с тяжестью заболевания.

Лимфопения наблюдается при других респираторных вирусных заболеваниях, таких как вирусная инфекция гриппа А H3N2, но вызванное COVID-19 истощение лимфоцитов отличается своей масштабностью и длительностью [4, 11, 12].

Интерлейкин-6 представляет собой цитокин массой 26 кДа, состоящий из 184 аминокислот. IL-6 представляет собой плеiotропный цитокин, который стимулирует дифференцировку и пролиферацию иммунных клеток, способствует экспрессии IL-17-продуцирующих CD4⁺ Т-хелперных лимфоцитов (Th17) и ингибирует генерацию регуляторных Т-клеток (Treg). Помимо важной количественной роли в хроническом и остром воспалении, IL-6 участвует в активации эндотелия, способствуя утечке из сосудов, и принимает участие в регуляции метаболизма и регенерации тканей. IL-6. Он продуцируется в основном моноцитами и макрофагами в ответ на молекулярные паттерны, связанные с микробами (и повреждением), также может вырабатываться В- и Т-клетками во время вирусной инфекции [5, 13].

Было разработано несколько ингибиторов пути IL-6 для уменьшения последствий хронической стимуляции IL-6, включая антитела, направленные против

IL-6R, которые играют центральную клиническую роль в лечении хронических воспалительных заболеваний. Среди них тоцилизумаб, гуманизированный IgG1, и сарилумаб, человеческое антитело IgG1, направленное против IL-6R. Они связываются непосредственно с эпитопом, связывающим IL-6 позволяя ингибировать три типа передачи сигнала. Первоначально разработанные для лечения пациентов с системными хроническими воспалительными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, болезнь Каслмана и артериит Такаясу, антитела к IL-6R были совсем недавно предложены для лечения синдрома высвобождения цитокинов, связанного с использованием химерных клеток рецептора антигена Т (CAR-T).

При легкой и умеренной форме COVID-19, требующей госпитализации, но не интенсивной терапии или реанимации, концентрации IL-6 в циркулирующей крови низкие, около 5 пг / мл. При тяжелой форме COVID-19, требующей искусственной вентиляции легких, концентрация IL-6 в сыворотке крови может достигать 125 пг / мл и выше.

Показана широкая вариабельность индивидуальной воспалительной реакции во время COVID-19, что отвечает за значительную часть различий в ответах на терапевтические вмешательства с участием специфических ингибиторов цитокинов.

Повышенная концентрация IL-6 может быть, по крайней мере частично, обусловлена компенсаторным ответом, при котором IL-6 стремится компенсировать недостаточность других воспалительных путей. Ингибирование IL-6 возможно линейно не связано с улучшением выживаемости, поскольку воспалительная реакция не зависит от одного медиатора воспаления [6, 14, 15].

Таким образом, блокада ИЛ-6 при новой коронавирусной инфекции является до сих пор неоднозначной. Недостаточно изучена динамика основных биомаркеров, гематологических и иммунологических показателей при введении пациентам с COVID-19 ингибиторов интерлейкина-6.

Цель работы изучить динамику основных биомаркеров, гематологических и иммунологических показателей при введении пациентам с COVID-19 ингибиторов интерлейкина-6.

Материал и методы исследования. В исследовании участвовали 56 пациента с новой коронавирусной инфекцией средней формы течения. Все получали стандартное лечение, включавшее антибиотики, глюкокортикостероиды и низкомолекулярные гепарины. Больные были разбиты на две группы.

Первая группа - группа сравнения (пациенты, не получавшие этиотропную и патогенетическую терапию). В нее включены 25 пациентов (мужчин - 10, женщин - 15). Средний возраст составил $50,26 \pm 5,46$ лет, сроки амбулаторного лечения $6,6 \pm 0,40$ дней, длительность госпитализации $11,2 \pm 0,91$ дней, КТ ОГК $20,67 \pm 1,91\%$, длительность вирусоносительства $18,29 \pm 0,86$ дней, длительность лихорадочного периода $6,6 \pm 0,55$ дней, уровень сатурации крови кислородом $95,64 \pm 0,34\%$.

Вторую группу составили 31 человек получавшие ингибиторы интерлейкина 6 (олокизумаб - 24, тоцилизумаб - 1, илсира - 5, нетакимаб - 1). Средний возраст составил $61,1 \pm 1,55$ лет, длительность амбулаторного лечения $5,42 \pm 0,29$ дней, длительность госпитализации $13,25 \pm 0,6$ дней, длительность вирусоносительства $17,3 \pm 0,68$ дней, объем поражения легких $30,15 \pm 2,87$ %, длительность лихорадочного периода $10,35 \pm 0,49$ дней, уровень сатурации крови кислородом $95,1 \pm 0,3$ %. В реанимационное отделение переведен 1 пациент. Препараты назначались согласно временным методическим рекомендациям по лечению новой коронавирусной инфекции министерства здравоохранения России: при наличии изменений в легких и/или факторов риска прогрессии заболевания в сочетании с двумя и более признаками - SpO_2 94-97%, одышка при физической нагрузке, $6N \leq$ уровень СРБ $< 9N$, температура тела $\geq 38^\circ C$ в течение 3-5 дней, число лейкоцитов - $3,0-3,5 \times 10^9$ /л, абсолютное число лимфоцитов - $1,0-1,5 \times 10^9$ /л.

Препараты ингибиторов/антагонистов интерлейкина-6 вводились на 4-5 дни в дозах согласно рекомендациям производителя. Олокизумаб вводился по 64 мг (0,4 мл) подкожно.

Пациенты обследованы в первый день госпитализации (1 период), повторное исследование выполняли с третьего по восьмой дни лечения (2 период), заключительное обследование при выписке из стационара (3 период).

Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., WMA Declaration of Helsinki –Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2013), Правилами клинической практикв Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава России от 19.06.2003 No 266. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В первый день поступления в стационар выполняли: компьютерную томографию органов грудной клетки, оценивали уровень сатурации крови кислородом, электрокардиографию исследован. Выполняли биохимические, иммунологические, гематологические исследования. Определение SARS-CoV-2 проводилось методом ПЦР. Общий анализ крови исследовался на гематологическом анализаторе (BC-5150 Mindray) и включал следующие показатели: лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы, тромбоциты, эритроциты, гемоглобин. Биохимические показатели (BS-120, Mindray) включали определение СРБ, АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), общего белка, альбумина, мочевины, креатина, глюкозы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), амилазы, билирубина, холестерина, мочевой кислоты. Иммунофенотипирование лимфоцитов выполняли на проточном цитометре. Применяли меченые моноклональные антитела CD3 конъюгированные с FITC, CD16 и CD56 конъюгированные PE, CD45 конъюгированные ECD, CD8 конъюгированные PC7, CD4 и CD19 конъюгированные

APC. Определялись следующие популяции лимфоцитов: Т-лимфоциты (CD45+CD3+), Т-хелперы (CD45+CD3+CD4+), Т-цитотоксические (CD45+CD3+CD8+), В-лимфоциты (CD45+CD3-CD19+), натуральные киллеры (CD45+CD3-CD(16+56)+). Ферритин определяли методом ИФА с помощью наборов Алкорбио РФ. Статистический анализ выполняли с помощью прикладных статистических программ, рассчитывали показатели описательной статистики. Количественные признаки представляли в виде медианы и межквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили). Сравнение медиан в группах осуществляли с помощью теста Вилкоксона и критерия Манна-Уитни.

Полученные результаты и их обсуждение.

Основными симптомами были лихорадка, кашель, слабость, одышка.

Частота встречаемости сопутствующих заболеваний в первой группе: гипертоническая болезнь у 9 человек, ишемическая болезнь сердца у 4, сахарный диабет 2 типа у 4 и последствия острого нарушения мозгового кровообращения у 1 пациента. Сопутствующие заболевания во второй группе: гипертоническая болезнь - 12, ишемическая болезнь сердца - 3, сахарный диабет 2 типа - 2, последствия острого нарушения мозгового кровообращения - 1. Средние значения уровня исследованных биомаркеров представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Показатели биомаркеров в исследуемых группах и периодах.

Сроки наблюдения и группы пациентов		Показатель		
		Интерлейкин-6 пг/мл	Ферритин нг/мл	СРБ мг/л
1 период	группа 1	2,5 (0-6,0)	237,0 (142,0-477,0)	28,0 (20,0-47,5)
	группа 2	2,0 (0,6-14,0)	236,0 (176,0-297,25)	28,5 (19,5-49,5)
2 период	группа 1	2,0 (1,0-5,0)	415,5 (280,75-2022,5)	18,0 (12,0-29,0),
	группа 2	29,0 (15,0 -52,0)	247 (134,0-319,0)	36,0 (14,25-56,0)
3 период	группа 1	10,5 (5,0-45,0)	547,0 (345,0-2330)	19,0 (11,0-29,0)
	группа 2	15,0 (7,5-137,0)	395,5 (233,75-418,0)	15,0 (10,0-31,0)

Анализ динамики интерлейкина-6 показал более высокий рост его к моменту выписки во второй группе пациентов, получавших ингибиторы. Ферритин и СРБ, наоборот, показали более низкие цифры в этот период во второй группе (табл.1). Таким образом ингибиторы интерлейкина-6 предупреждают сильное повышение интерлейкина 6 и ферритина. Эти препараты не дают развиваться синдромам «цитокинового шторма» и «активации макрофагов». Также они более выражено влияют на гипервоспалительную реакцию, достоверно снижая СРБ к моменту выписки.

Оценка динамики биохимических показателей выявила более выраженное поражение печени у пациентов второй группы (табл. 2).

Таблица 2 - Основные биохимические показатели в исследуемых группах и периодах.

Показатель	1 период		2 период		3 период	
	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2
АЛТ Ед/л	34,0 (23,0-50,5)	38,5 (26,75-50,0)	42,0 (35,0-71,0)	43,0 (30,0-75,0)	62,0 (42,0-104,0)	60,5 (29,0-92,5)
Билирубин мкмоль/л	9,4 (7,6-11,9)	7,2 (5,3-9,63)	8,0 (6,35-9,68)	6,8 (5,4-8,5)	11,1 (8,6-12,9)	8,15 (6,33-10,2)
ГГТ Ед/л	44,0 (24,5-110,5)	40,0 (27,0-81,25)	54,0 (32,25-92,5)	58,0 (39,0-99,0)	56,0 (37,0-87,0)	81,0 (47,0-150,75)
ЛДГ Ед/л	289,0 (215,5-374,5)	315,5 (230,75-430,75)	246,5 (178,25-310,5)	384,0 (277,25-421,25)	249,5 (184,25-308,0)	335,5 (258,75-417,5)
Общий белок г/л	68,0 (63,5-71,5)	67,5 (65,0-74,0)	66,0 (61,5-70,0)	65,0 (62,0-68,0)	62,0 (59,0-64,0)	63,5 (56,25-66,0)
Альбумин г/л	42,0 (41,0-45,0)	43,0 (39,75-45,25)	41,0 (39,25-43,0)	39,0 (37,75-42,0)	41,5 (40,75-44,25)	39,0 (35,75-41,25)
Холестерин ммоль/л	4,9 (4,05-5,4)	4,8 (4,35-5,63)	5,15 (4,425-5,755)	5,4 (4,5-6,1)	5,4 (5,2-5,6)	5,4 (5,1-6,2)
Триглицериды ммоль/л	1,3 (0,9-1,78)	1,1 (0,88-1,53)	1,8 (1,33-2,5)	1,5 (1,1-2,0)	1,9 (1,45-2,9)	2,25 (1,4-3,13)
ЛПВП ммоль/л	1,0 (0,83-1,25)	1,2 (0,93-1,65)	1,0 (0,9-1,23)	1,2 (1,0-1,3)	1,4 (1,2-1,6)	1,3 (1,1-1,35)
ЛПНП ммоль/л	2,75 (2,05-3,55)	2,8 (2,6-3,35)	3,5 (2,9-4,0)	3,5 (2,6-3,7)	3,7 (3,2-3,9)	3,7 (3,1-4,0)
Глюкоза ммоль/л	6,6 (5,475-7,425)	6,1 (5,23-6,63)	5,7 (4,1-6,375)	5,3 (4,6-6,5)	5,3 (4,375-6,725)	5,2 (4,53-5,8)
Креатинкиназа Ед/л	92,0 (53,0-149,0)	9,7 (67,5-227,5)	38,5 (23,5-64,5)	52,0 (30,0-94,5)	29,5 (20,5-51,25)	55,0 (36,75-78,25)
Мочевая кислота мкмоль/л	341,0 (254,5-417,5)	375,0 (250,0-462,25)	257,0 (211,25-298,25)	310,0 (213,0-370,0)	262,0 (226,0-312,5)	336,0 (257,0-405,75)

Изучение влияния блокаторов ИЛ-6 на динамику гематологических показателей выявило следующие закономерности. Ко времени выписки из стационара у больных второй группы достоверно не восстанавливается количество лимфоцитов, моноцитов до уровня пациентов группы сравнения. Остается очень высоким отношение нейтрофилов к лимфоцитам во второй группе (табл.3).

Сравнение динамики иммунологических показателей в обеих группах показало, что во второй группе пациентов достоверно не происходит восстановление иммунитета по многим показателям до уровня первой группы. Так количество Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-цитотоксических лимфоцитов было достоверно ниже в разгар болезни и при выздоровлении, как в процентном, так и в абсолютном выражении (табл.4).

Таблица 3 - Гематологические показатели в исследуемых группах.

Показатель	1 период		2 период		3 период	
	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2
Лейкоциты *10 ⁹ /л	5,4 (3,7-6,69)	5,0 (3,73-8,58)	8,54 (6,59-10,76)	11,2 (7,3-13,25)	10,2 (9,13-11,26)	9,9 (7,9-12,75)
Нейтрофилы %	69,4 (58,38-76,73)	72,8 (59,4-82,6)	73,8 (66,7-80,18)	83,7 (76,4-87,9)	72,2 (63,4-75,0)	80,0 (69,0-88,0)
Нейтрофилы *10 ⁹ /л	3,55 (2,41-4,9)	3,5 (2,2-7,3)	5,64 (4,23-8,16)	8,9 (5,38-11,8)	7,05 (5,6-8,25)	7,2 (5,4-11,4)
Палочкояд. нейтрофилы %	5,0 (2,25-6,0)	4,0 (2,0-5,5)	4,0 (2,0-5,0)	4,0 (3,0-6,0)	3,0 (2,0-4,0)	4,0 (3,0-5,0)
Лимфоциты %	23,7 (16,6-35,1)	21,8 (14,6-33,8)	17,6 (13,6-25,83)	10,7 (8,1-17,3)	19,5 (16,5-26,1)	13,7 (8,3-21,2)
Лимфоциты *10 ⁹ /л	1,2 (0,86-1,44)	1,14 (0,9-1,46)	1,55 (0,99-2,3)	1,2 (0,8-1,59)	1,94 (1,44-2,6)	1,2 (0,86-1,8)
Н/л	2,85 (1,7-4,9)	3,34 (1,67-5,68)	4,3 (2,6-6,0)	7,83 (4,49-10,85)	3,8 (2,5-4,5)	6,0 (3,2-10,74)
Моноциты %	5,0 (3,2-8,5)	5,9 (4,0-7,0)	6,9 (5,9-8,2)	5,0 (3,9-6,2)	6,8 (5,3-9,5)	5,9 (4,0-7,0)
Моноциты *10 ⁹ /л	0,27 (0,13-0,45)	0,29 (0,22-0,42)	0,57 (0,4-0,73)	0,45 (0,34-0,63)	0,68 (0,54-0,82)	0,54 (0,38-0,66)
Эозинофилы %	0,1 (0-0,4)	0 (0-0,1)	0 (0-0,18)	0 (0-0)	0,15 (0-1,35)	0,05 (0-0,3)
Эозинофилы *10 ⁹ /л	0,005 (0-0,01)	0 (0-0)	0 (0-0,01)	0 (0-0,01)	0,015 (0-0,133)	0,01 (0-0,03)
Базофилы %	0,3 (0,18-0,43)	0,2 (0,1-0,3)	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,3)	0,2 (0,1-0,43)	0,2 (0,1-0,4)
Базофилы *10 ⁹ /л	0,015 (0,01-0,023)	0,2 (0,1-0,3)	0,02 (0,01-0,04)	0,2 (0,1-0,3)	0,025 (0,01-0,033)	0,2 (0,1-0,4)
СОЭ	7 (5-15)	10 (4,5-15,0)	14,0 (10,75-16,25)	14,0 (10,0-18,0)	16,0 (9,5-22,0)	12,0 (10,0-15,5)
Эритроциты	4,5 (4,2-4,8)	4,7 (4,4-5,0)	4,6 (4,5-4,8)	4,7 (4,5-4,9)	4,3 (4,2-4,6)	4,7 (4,5-4,9)
Гемоглобин	138 (129-147)	14,0 (131-156)	135,5 (128,3-142,8)	13,6 (129-147)	133,5 (127,0-150,5)	140 (129-147)

Таблица 4 – Иммунологические показатели в исследуемых группах

Показатель	1 период		2 период		3 период	
	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2
Т-лимфоциты %	65,0 (55,0-72,0)	67,0 (55,75-72,0)	69,0 (65,75-74,0)	65,0 (59,0-69,0)	70,5 (66,0-77,25)	67,5 (63,5-75,3)
Т-лимфоц. *10 ⁹ /л	0,75 (0,59-0,90)	0,79 (0,58-0,95)	1,19 (0,70-1,5)	0,68 (0,46-1,11)	1,38 (1,22-1,91)	0,82 (0,41-1,21)
Т-хелперы %	34,5 (29,75-43,5)	38,5 (31,0-47,3)	41,75 (34,0-53,75)	37,5 (34,8-49,0)	49,0 (33,0-51,25)	42,0 (35,5-48,5)
Т-хелперы *10 ⁹ /л	0,38 (0,34-0,49)	0,44 (0,34-0,54)	0,71 (0,45-0,81)	0,38 (-0,29-0,65)	0,84 (0,73-1,1)	0,55 (0,22-0,75)
Т-цитотоксич. %	22,0 (17,5-28,25)	20,0 (16,0-26,3)	22,5 (17,5-34,25)	18,0 (14,8-29,5)	23,0 (15,0-30,0)	18,5 (16,8-22,5)
Т-цитотокс. *10 ⁹ /л	0,27 (0,17-0,35)	0,26 (0,14-0,38)	0,38 (0,23-0,58)	0,2 (0,14-0,32)	0,47 (0,29-0,61)	0,17 (0,14-0,31)
ИРИ (CD4+/CD8+)	1,67 (1,29-2,7)	1,88 (1,5-2,5)	1,83 (1,14-3,0)	1,94 (1,4-2,8)	1,9 (1,4-3,7)	2,1 (1,6-2,8)
В-лимфоц. %	12,0 (8,0-15,0)	10,0 (8,0-16,3)	16,0 (10,0-21,25)	21,5 (17,5-21,0)	15,0 (12,25-16,25)	19,5 (15,3-23,5)
В-лимфоц *10 ⁹ /л	0,12 (0,11-0,15)	0,11 (0,09-0,18)	0,23 (0,14-0,36)	0,21 (0,15-0,35)	0,29 (0,19-0,31)	0,2 (0,14-0,38)
Натуральные киллеры %	24,0 (11,0-35,5)	20,0 (12,0-31,5)	14,5 (8,25-19,75)	13,0 (8,75-17,3)	10,5 (7,0-16,0)	12,0 (6,0-18,0)
Натуральные киллеры*10 ⁹ /л	0,28 (0,14-0,44)	0,25 (0,19-0,34)	0,27 (0,13-0,30)	0,14 (0,12-0,18)	0,24 (0,18-0,30)	0,13 (0,1-0,17)

Выводы. Во второй группе у пациентов с новой коронавирусной инфекцией средней тяжести течения, получавших ингибиторы интерлейкина-6, отмечено снижение гипервоспалительной реакции. Не происходит восстановление адаптивного иммунитета, по сравнению с пациентами, не получавшими препараты этой группы. Во-вторых, из-за блокады интерлейкина-6, вероятно, попытка коррекции регуляторных путей иммунного ответа не всегда приводит к желаемому результату. Следует отметить, что практически все пациенты были выписаны из стационара с улучшением, и только один переведен в реанимационное отделение из-за ухудшения состояния.

Литература / References.

1. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020; 130(5):2620–9.
2. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe* 2020;27(6):992–1000. e3. [18]
3. Gustine JN, Jones D. Immunopathology of hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol* 2021;191(1):4–17.
4. He L, Zhang Q, Zhang Y, Fan Y, Yuan F, Li S. Single-cell analysis reveals cell communication triggered by macrophages associated with the reduction and exhaustion of CD8+ T cells in COVID-19. *Cell Commun Signal* 2021;19(1):1–18. 20. Mudd PA, Remy KE. Prolonged adaptive immune activation in COVID-19: implications for maintenance of long-term immunity? *J Clin Invest* 2021;131(1).
5. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity*. 2019; 50:1007–23.
6. McElvaney OJ, Curley GF, Rose-John S, McElvaney NG. Interleukin-6: obstacles to targeting a complex cytokine in critical illness. *Lancet Respir Med*. 2021; 9:643–54.
7. Mudd PA, Crawford JC, Turner JS, Souquette A, Reynolds D, Bender D, et al. Distinct inflammatory profiles distinguish COVID-19 from influenza with limited contributions from cytokine storm. *Sci Adv* 2020;6(50)
8. Paces J, Strizova Z, Daniel S, Cerny J. COVID-19 and the immune system. *Physiol Res* 2020;69(3):379.
9. Paludan SR, Mogensen TH. Innate immunological pathways in COVID-19 pathogenesis. *Sci Immunol* 2022;7(67).
10. Schultze JL, Aschenbrenner AC. COVID-19 and the human innate immune system. *Cell*. 2021; 184:1671–92.
11. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell* 2021;184(4):861–80.
12. Tan AT, Linster M, Tan CW, Le Bert N, Chia WN, Kunasegaran K, et al. Early induction of functional SARS-CoV-2-specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients. *Cell Rep* 2021;34(6):108728.
13. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Therapeutic targeting of the interleukin-6 receptor. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2012; 52:199–219.
14. Udomsinprasert W, Jittikoon J, Sangroongruangsri S, Chaikledkaew U. Circulating levels of interleukin-6 and interleukin-10, but not tumor necrosis factor-alpha, as potential biomarkers of severity and mortality for COVID-19: systematic review with meta-analysis. *J Clin Immunol*. 2021; 41:11–22.
15. Vazquez Guillamet MC, Kulkarni HS, Montes K, Samant M, Shaikh PA, Betthausen K, et al. Interleukin-6 trajectory and secondary infections in mechanically ventilated patients with coronavirus disease 2019 acute respiratory distress syndrome treated with interleukin-6 receptor blocker. *Crit Care Explor*. 2021;3
16. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 2020;17(5): 533–5.

Abstract.

*S.M. Kostenko¹, I.A. Tulinova¹, T.A. Mukha^{1,2}, S.V. Andrejas¹,
D.S. Kostenko³, E.E. Zotova², T.N. Khmelevskaya²
Immunobiochemical profile in the treatment of
a new moderate coronavirus infection with interleukin-6 inhibitors*

Hyperinflammatory damage with additional immunoparalizing effects on the innate reactions of the host organism provides a complex sequence of regulatory disorders, creating chaos of a certain type of cells, which leads to a change in the severity of a new coronavirus infection and varies during the course of the disease. The wide variability of the individual inflammatory response to COVID-19 is responsible for a significant part of the differences in responses to therapeutic interventions involving specific cytokine inhibitors. The increased concentration of IL-6 is due to a compensatory response in which IL-6 tends to compensate for the insufficiency of other inflammatory pathways. Inhibition of IL-6 is not linearly associated with improved survival, since the inflammatory response does not depend on a single inflammatory mediator. The rationality of the use of interleukin-6 inhibitors/antagonists in patients with a new coronavirus infection is currently ambiguous.

Keywords: new coronavirus infection, interleukin-6, interleukin-6 inhibitors, immune response.

Сведения об авторах: Костенко Станислав Михайлович – к.м.н., заведующий иммунологической лабораторией БУЗ ВО «ВОКЦПиБС», kostenko@aidsvrn.ru, Тулинова Ирина Анатольевна - главный врач БУЗ ВО «ВОКЦПиБС», tulinova@aidsvrn.ru, Муха Татьяна Анатольевна – заместитель главного врача БУЗ ВО «ВОКЦПиБС», muha@aidsvrn.ru, Андрейас Сергей Виктрович – заместитель главного врача, z_org@aidsvrn.ru, Костенко Дмитрий Станиславович – ординатор ФГБОУ ВО «ВГУ» Костенко Дмитрий kostenko.dmitrij2012@yandex.ru; Зотова Елена Евгеньевна – к.хим.н., доц. каф. клинической и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, zotova1109@yandex.ru; Хмелевская Татьяна Николаевна – к.хим.н., доц. каф. клинической и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, tatiana_ilinova@mail.ru.