

Биобанк COVID-19: особенности цитокинового профиля

Сушенцева Н. Н.¹, Попов О. С.¹, Апалько С. В.¹, Анисенкова А. Ю.¹, Азаренко С. В.¹, Сманцеров К. В.¹, Хоботников Д. Н.¹, Гладышева Т. В.¹, Минина Е. В.¹, Стрелюхина С. В.¹, Уразов С. П.¹, Павлович Д.¹, Фридман С. Р.¹, Щербак С. Г.^{1,2}

¹СПб ГБУЗ “Городская больница № 40 Курортного района”. Сестрорецк; ²Санкт-Петербургский государственный университет. Санкт-Петербург, Россия

Цель. На базе коллекции образцов биобанка СПб ГБУЗ “Городская больница № 40” изучить особенности цитокинового профиля у пациентов с септическим поражением на фоне коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2), в сравнении с пациентами с септицемией на фоне абдоминального воспаления.

Материал и методы. В исследование были взяты образцы сыворотки крови от 181 пациента с септическим поражением на фоне новой коронавирусной инфекции (127 пациентов с диагнозом, подтвержденным тестированием с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), и 54 пациента с отрицательным результатом ПЦР-анализа, но с характерной картиной компьютерной томографии легких) и 47 пациентов с абдоминальным сепсисом. Содержание цитокинов определяли с помощью мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа на базе платформы xMap (Luminex) использованием панели HCYTOMAG-60K — растворимая форма лиганда CD40 (sCD40L), интерлейкин-1α (IL-1α), интерлейкин-1β (IL-1β), интерлейкин 6 (IL-6), интерлейкин 8 (IL-8), моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), фактор некроза опухоли альфа (TNFα), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Уровни прочих лабораторных показателей (C-реактивный белок (СРБ), ферритин, прокальцитонин) были взяты из историй болезни пациентов. Проверку выборки на нормальность распределения осуществляли методом Шапиро-Уилка. Для сравнения групп использовали критерий Манна-Уитни для несвязанных выборок, критерий Вилкоксона для связанных выборок и метод дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони для множественных сравнений.

Результаты. У пациентов с септическим поражением на фоне новой коронавирусной инфекции различий в концентрациях цитокинов, ферритина и СРБ между группами с выявленным и не выявленным методом ПЦР SARS-CoV-2 обнаружено не было. На

основании этого данная группа при исследовании особенностей цитокинового статуса рассматривалась как гомогенная. При сравнении цитокинового профиля у пациентов с разными типами септического поражения было показано, что в группе пациентов с сепсисом на фоне SARS-CoV-2 наблюдаются значительно более высокие уровни sCD40L ($p < 0,0001$) и VEGF ($p = 0,037$) и относительно низкие СРБ ($p < 0,0001$), IL-6 ($p < 0,0001$), IL-8 ($p < 0,0001$), TNFα ($p < 0,00058$).

Заключение. Полученные результаты указывают на то, что септическое поражение при COVID-19 протекает с меньшим подъемом уровней воспалительных цитокинов, чем при абдоминальном сепсисе. При этом критически высокий уровень sCD40L указывает на наличие значительного эндотелиального поражения, что полностью вписывается в представления о клинической картине заболевания.

Ключевые слова: цитокины, COVID-19, сепсис, биобанк, острый респираторный дистресс-синдром.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 05/11-2020

Получена рецензия 16/11-2020

Принята к публикации 23/11-2020



Для цитирования: Сушенцева Н. Н., Попов О. С., Апалько С. В., Анисенкова А. Ю., Азаренко С. В., Сманцеров К. В., Хоботников Д. Н., Гладышева Т. В., Минина Е. В., Стрелюхина С. В., Уразов С. П., Павлович Д., Фридман С. Р., Щербак С. Г. Биобанк COVID-19: особенности цитокинового профиля. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2729. doi:10.15829/1728-8800-2020-2729

COVID-19 biobank: features of the cytokine profile

Sushentseva N. N.¹, Popov O. S.¹, Apalko S. V.¹, Anisenkova A. Yu.¹, Azarenko S. V.¹, Smantserev K. V.¹, Khabotnikov D. N.¹, Gladysheva T. V.¹, Minina E. V.¹, Strelyukhina S. V.¹, Urazov S. P.¹, Pavlovich D.¹, Fridman S. R.¹, Shcherbak S. G.^{1,2}

¹City Hospital № 40. Sestrotretsk; ²Saint Petersburg State University. Saint-Petersburg, Russia

Aim. Using a collection of samples from the biobank of City Hospital № 40 of St. Petersburg, to study the cytokine profile in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and sepsis, in comparison with patients with abdominal inflammation and septicemia.

Material and methods. The study included serum samples from 181 patients with sepsis and COVID-19 (127 patients with a diagnosis

confirmed by polymerase chain reaction (PCR); 54 patients with a negative PCR test, but with a characteristic computed tomographic lung performance) and 47 patients with abdominal sepsis. The content of cytokines was determined using a multiplex immunofluorescence analysis based on the Luminex xMAP technology using the HCYTOMAG-60K panel — a soluble CD40 ligand (sCD40L), interleukin-1α (IL-1α),

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: navicula@yandex.ru

Тел.: +7 (911) 159-83-03

[Сушенцева Н. Н. — биолог, ORCID: 0000-0002-5100-5229, Попов О. С. — специалист, ORCID: 0000-0003-1778-0165, Апалько С. В. — биолог, зав. лабораторией, ORCID: 0000-0002-3853-4185, Анисенкова А. Ю. — зав. отделением терапии, врач-терапевт, ORCID: 0000-0001-5642-621X, Азаренко С. В. — врач-терапевт, ORCID: 0000-0001-7831-6126, Сманцеров К. В. — врач анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0000-0003-2339-1633, Хоботников Д. Н. — врач анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0000-0002-2943-9004, Гладышева Т. В. — врач анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0000-0002-1709-669X, Минина Е. В. — врач-рентгенолог, ORCID: 0000-0002-2606-7057, Стрелюхина С. В. — врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-8665-742X, Уразов С. П. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-5441-2911, Павлович Д. — специалист, ORCID: 0000-0002-4247-965X, Фридман С. Р. — врач клинический фармаколог, ORCID: 0000-0001-5796-2444, Щербак С. Г. — главный врач больницы, ORCID: 0000-0001-5047-2792].

interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8), monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), tumor necrosis factor alpha (TNF α), vascular endothelial growth factor (VEGF). Other laboratory parameters (C-reactive protein (CRP), ferritin, procalcitonin) were taken from patient records. Normality of distribution was assessed by the Shapiro-Wilk test. To compare groups, the Mann-Whitney test for independent samples, Wilcoxon test for dependent samples, and the Kruskal-Wallis test with Bonferroni correction for multiple comparisons were used.

Results. In patients with sepsis and COVID-19 infection, no differences in the concentrations of cytokines, ferritin and CRP were found between the groups with detected and not detected virus by PCR test. Based on this, this group was considered homogeneous when studying the cytokine profile. It was shown that in patients with sepsis and COVID-19, significantly higher levels of sCD40L ($p < 0,0001$) and VEGF ($p = 0,037$) and relatively low levels of CRP ($p < 0,0001$), IL-6 ($p < 0,0001$), IL-8 ($p < 0,0001$), TNF α ($p < 0,00058$).

Conclusion. These results indicate that sepsis in patients with COVID-19 courses with less elevation in inflammatory cytokine than in abdominal sepsis. At the same time, a critically high level of sCD40L indicates the significant endothelial damage.

Key words: cytokines, COVID-19, sepsis, biobank, acute respiratory distress syndrome.

Relationships and Activities: none.

Sushentseva N. N.* ORCID: 0000-0002-5100-5229, Popov O. S. ORCID: 0000-0003-1778-0165, Apalko S. V. ORCID: 0000-0002-3853-4185, Anisenkova A. Yu. ORCID: 0000-0001-5642-621X, Azarenko S. V. ORCID: 0000-0001-7831-6126, Smantserev K. V. ORCID: 0000-0003-2339-1633, Khobotnikov D. N. ORCID: 0000-0002-2943-9004, Gladysheva T. V. ORCID: 0000-0002-1709-669X, Minina E. V. ORCID: 0000-0002-2606-7057, Strelyukhina S. V. ORCID: 0000-0002-8665-742X, Urazov S. P. ORCID: 0000-0002-5441-2911, Pavlovich D. ORCID: 0000-0002-4247-965X, Fridman S. R. ORCID: 0000-0001-5796-2444, Shcherbak S. G. ORCID: 0000-0001-5047-2792.

*Corresponding author: navicula@yandex.ru

Received: 05/11-2020

Revision Received: 16/11-2020

Accepted: 23/11-2020

For citation: Sushentseva N. N., Popov O. S., Apalko S. V., Anisenkova A. Yu., Azarenko S. V., Smantserev K. V., Khobotnikov D. N., Gladysheva T. V., Minina E. V., Strelyukhina S. V., Urazov S. P., Pavlovich D., Fridman S. R., Shcherbak S. G. COVID-19 biobank: features of the cytokine profile. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2729. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2729

ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание, мкг/мл — микрограмм в миллилитре, нг/мл — нанограмм в миллилитре, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, пг/мл — пикограмм в миллилитре, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СРБ — С-реактивный белок, COVID-19 — corona virus disease 2019 (коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2), IL-1 α — интерлейкин-1 альфа, IL-1 β — интерлейкин-1 бета, IL-6 — интерлейкин-6, IL-8 — интерлейкин-8, MCP-1 — моноцитарный хемотаксический белок-1, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром), sCD40L — растворимая форма лиганда CD40, TNF α — фактор некроза опухоли альфа, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.

Введение

В связи со сложной эпидемиологической обстановкой, вызванной массовым распространением вируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2, коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром), требуется проведение масштабных исследований, направленных на поиск новых диагностических методов и терапевтических стратегий, а также на изучение патогенетических механизмов, задействованных в развитии различных форм течения COVID-19 (corona virus disease 2019, коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2). Подобные исследования должны проводиться с вовлечением максимального количества пациентов. Биобанки вносят свой вклад в изучение нового заболевания, осуществляя забор и хранение биоматериала пациентов, а также обширного массива данных о течении заболевания, проводимых ранее лабораторных исследованиях, стратегиях и исходах лечения.

Протекание COVID-19 зачастую осложняется развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), интоксикационного синдрома, кардиомиопатии, острой сердечной недостаточности, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Эти осложнения возникают за счет развития системного воспалительного ответа и как следствие — повреждения тканей и органов клетками иммунной системы. Системный

воспалительный ответ, о котором свидетельствует повышенный уровень провоспалительных цитокинов и хемокинов, ранее был описан у пациентов, инфицированных SARS-CoV, вызвавшего эпидемию в 2003г [1, 2]. Интенсивный воспалительный каскад, характерный для ОРДС, сопровождается повышением плазменных и альвеолярных уровней ряда провоспалительных цитокинов, например, интерлейкин-1 β (IL-1 β) и фактор некроза опухоли альфа (TNF α), которые секретируются активированными макрофагами в ранней воспалительной фазе, и стимулируют высвобождение других провоспалительных хемокинов, включая моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), воспалительный белок макрофагов 1 альфа, интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-8 (IL-8) [3]. Недавнее исследование Roncati L, et al. (2020) [4] показывает, что системный васкулит при COVID-19 может развиваться за счет опасного для жизни перехода от иммунного ответа к развитию гиперчувствительности III типа.

Сравнение цитокинового профиля при “классическом” варианте септического поражения (абдоминальном сепсисе) и при септицемии на фоне поражения SARS-CoV-2 может помочь определить вклад системного воспаления в патогенез COVID-19.

Целью данной работы явилось изучение особенностей цитокинового профиля у пациентов с сепсисом при COVID-19 и септицемией на фоне

абдоминального воспаления с использованием коллекций образцов биобанка СПб ГБУЗ “Городская больница № 40”.

Материал и методы

Все исследования выполнены на базе СПб ГБУЗ “Городская больница № 40”. Документы в рамках научно-исследовательского проекта “Биобанкирование и биомедицинские исследования образцов тканей и жидкостей человека” были одобрены Экспертным советом по этике СПб ГБУЗ “Городская больница № 40” на заседании № 119 от 09 февраля 2017г. У всех участников исследования было получено письменное информированное добровольное согласие на помещение их биоматериала в биобанк с последующим использованием в научных целях.

Пациентов с септициемией отбирали в исследование из коллекции биобанка при соблюдении как минимум двух следующих условий: уровень ферритина >350 нг/мл, прокальцитонина $>0,52$ нг/мл [5], С-реактивного белка (СРБ) >130 мкг/мл [6].

В исследование были взяты образцы сыворотки крови от 181 пациента (94 женщины и 87 мужчин, в возрасте $67,3 \pm 12,8$ лет; здесь и далее возраст указан в виде среднего значения \pm стандартное отклонение) с септическим поражением на фоне COVID-19 — 127 пациентов с диагнозом, подтвержденным при тестировании методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (64 женщины и 63 мужчины, в возрасте $68,5 \pm 12,9$ лет), и 54 пациента с отрицательным результатом ПЦР-анализа, но с характерной картиной компьютерной томографии легких (30 женщин и 24 мужчины, в возрасте $64,6 \pm 12,1$ лет) и 47 пациентов с абдоминальным сепсисом (21 женщина и 26 мужчин, в возрасте $68,6 \pm 15,7$ лет). Пациенты с диагнозом COVID-19 были разделены на три группы в соответствии с тяжестью течения заболевания: легкая форма (1 женщина и 2 мужчин, в возрасте $70,6 \pm 10,7$ лет), среднетяжелая (73 женщины и 57 мужчин, в возрасте $66,5 \pm 14,2$ лет), тяжелая (19 женщин и 28 мужчин, в возрасте $69,2 \pm 7,7$ лет). В качестве описательной статистики использовали медиану (Me) и нижний и верхний квартили (Q_1 ; Q_2).

Содержание цитокинов определяли с помощью мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа на базе платформы xMap (Luminex) использованием панели HCYTOMAG-60K (Merck, Millipore), диапазон количественного определения метода — 1-10000 пг/мл. В состав панели были включены маркеры эндотелиального поражения: растворимая форма лиганда CD40 (sCD40L) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), а также основные воспалительные цитокины: интерлейкин-1альфа (IL-1 α), IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1, TNF α . В эксперименте использовали замороженные образцы сыворотки крови. Подготовку и анализ проб проводили согласно инструкции производителя. Прочие лабораторные показатели (СРБ, ферритин, прокальцитонин) были взяты из историй болезни пациентов.

Критерий Шапиро-Уилка использовали как критерий проверки распределения на нормальность. Для оценки различий между двумя выборками (сепсис/COVID-19) использовался U-критерий Манна-Уитни; в качестве дополнительного параметра для принятия решения об отклонении нулевой гипотезы измеряли величину эффекта. В качестве метода сравнения при работе с несколькими

выборками использовали критерий Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения Бонферрони, для post-hoc анализа использовали тест Данна. Для статистической обработки данных использовали язык программирования R версия 3.6.1 (<https://www.r-project.org/>).

Результаты

У пациентов с септическим поражением на фоне COVID-19 различий в концентрациях цитокинов, ферритина и СРБ между группами с выявленным и не выявленным методом ПЦР SARS-CoV-2 обнаружено не было. На основании этого данная группа при исследовании особенностей цитокинового статуса рассматривалась как гомогенная.

При сравнении цитокинового профиля пациентов с разными типами септического поражения значимых отличий в сывороточных концентрациях IL-1 α , IL-1 β и MCP-1 выявлено не было. При этом концентрации остальных исследуемых аналитов варьировали в зависимости от типа септициемии и тяжести заболевания.

Статистически достоверных различий между группой пациентов с легкой формой течения COVID-19 и группами со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания не найдено. Отсутствие различий можно объяснить слишком малым размером выборки — образцы сыворотки крови получены всего от 3 пациентов. Соответственно, далее дополнительно не описываются результаты сравнения с группой пациентов с легкой формой.

Уровень IL-8 в группе пациентов с COVID-ассоциированным сепсисом был значимо ниже, чем в группе пациентов с абдоминальным сепсисом — 31,6 (16,6; 61,8) vs 115,9 (56,4; 249,6) пг/мл, $p < 0,0001$, не выявлено различий в уровнях IL-8 в зависимости от тяжести заболевания. Точно такую же картину наблюдали при сравнении этих двух групп по концентрации TNF α , которая составила 29,0 (17,9; 43,0) пг/мл у пациентов с COVID-19 и 44,7 (26,9; 61,8) пг/мл у пациентов с абдоминальным сепсисом ($p = 0,0006$).

Концентрация IL-6 в сравниваемых группах составила 22,0 (3,0; 62,6) и 111,8 (65,3; 340,4) пг/мл, соответственно ($p < 0,0001$). Внутри группы пациентов с COVID-19 выявлена выраженная взаимосвязь между концентрацией IL-6 и тяжестью заболевания, значимые отличия обнаружены между группами с тяжелым и среднетяжелым течением — 40,6 (13,3; 81,9) vs 15,4 (1,0; 53,4) пг/мл, соответственно ($p = 0,033$).

Для СРБ показана выраженная динамика в зависимости от тяжести COVID-19: в подгруппе со среднетяжелым течением концентрация аналита составила 76,5 (30,0; 128,2) мкг/мл, а в подгруппе с тяжелым течением — 139,7 (80,8; 191,0) мкг/мл ($p < 0,0088$). В группе с абдоминальным сепсисом сывороточная концентрация СРБ составила 230,0

(185,1; 323,2) мкг/мл, что значимо выше ($p < 0,0001$), чем в объединенной группе с септицемией на фоне COVID-19 — 92,2 (38,7; 156,8) мкг/мл.

Уровень VEGF в группе пациентов с COVID-19 оказался статистически значимо выше, чем в группе пациентов с абдоминальным сепсисом — 211,7 (111,3; 459,0) vs 157,5 (93,9; 240,2) пг/мл, $p = 0,037$.

В большинстве случаев значения концентраций для sCD40L в группе со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 выходили за границы диапазона количественного определения (были > 10000 пг/мл). Для статистической обработки такие значения приравнивали к 10001,0 пг/мл. Концентрация аналита в группе составила 10001,0 (3857,9; 10001,0) пг/мл, что значительно выше ($p < 0,0001$) его концентрации в группе с абдоминальным сепсисом — 3454,5 (1074,4; 5451,5) пг/мл. Для sCD40L и VEGF различий уровней в зависимости от тяжести COVID-19 обнаружено не было.

Обсуждение

Воспаление является одним из ключевых факторов в развитии септического поражения. Результаты нашего исследования демонстрируют, что концентрации маркеров воспалительного процесса (СРБ, TNF α , IL-6 и IL-8) в группе пациентов с COVID-ассоциированным сепсисом был значимо ниже, чем в группе пациентов с абдоминальным сепсисом. Эти результаты вполне закономерны, поскольку в отличие от абдоминального сепсиса, при COVID-19 в организме пациента отсутствует очаг острого гнойного воспаления, а цитокиновый профиль отражает уровень системного воспаления.

Особое значение в развитии воспаления при COVID-19 может иметь IL-8, что обусловлено его способностью привлекать нейтрофилы из крови в инфицированную или поврежденную ткань. Продукция IL-8 может быть индуцирована широким спектром стимулов, таких как TNF α , IL-1 α , бактерии, вирусы; более того, он синтезируется множеством клеток, включая моноциты, макрофаги, эндотелиальные и эпителиальные клетки, фибробласты, Т-лимфоциты, гепатоциты, синовиальные клетки и кератиноциты [7]. Рецепторы к IL-8 экспрессируются на нейтрофилах, моноцитах, CD8+ Т-лимфоцитах и естественных киллерах, тучных клетках и базофилах. В нейтрофилах активация рецептора IL-8 стимулирует высвобождение гранулярных ферментов и продукцию активных форм кислорода [8]. Когда респираторный вирус, такой как SARS-CoV-2, попадает в альвеолу, альвеолярные эпителиальные клетки являются первыми клетками, с которыми вирус сталкивается и внутрь которых он проникает. В результате они могут продуцировать IL-8, который, в свою очередь, является аттрактантом для нейтрофилов и макрофагов. Рекрутированные нейтрофилы и макрофаги способ-

ствуют повреждению легочной ткани и, в конечном итоге, запускают каскад событий, приводящих к повреждению эндотелия, активации тромбоцитов и ДВС крови.

Для пациентов с COVID-19 характерны повышенные уровни не только IL-8, но и IL-6 [9]. IL-6 является одним из ключевых составляющих цитокинового шторма, возникающего при COVID-19 вследствие развития неконтролируемого воспалительного каскада на фоне ремоделинга эндотелиального матрикса. На это также косвенно указывает тот факт, что именно IL-6 является одним из основных цитокинов при сердечно-сосудистых воспалениях различного генеза [10]. Кроме того, этот цитокин участвует в развитии гиперчувствительности II типа [11], что может приводить к развитию широкого спектра осложнений на фоне заражения SARS-CoV-2. В настоящее время существует терапевтический подход, основанный на применении лекарств, которые блокируют путь IL-6, и в настоящее время значительно облегчают течение болезни [12].

VEGF играет центральную роль в регуляции ангиогенеза и лимфангиогенеза. VEGF экспрессируется в альвеолярных клетках II типа, нейтрофилах, альвеолярных макрофагах и активированных Т-клетках. Ранее он даже рассматривался как кандидат в биомаркеры ОРДС [13]. Его высокий уровень при COVID-ассоциированном сепсисе в сравнении с абдоминальным сепсисом свидетельствует о решающем вкладе легочной ткани в паттерн воспаления. Высокая доля ОРДС и кардиомиопатий при тяжелых и среднетяжелых формах COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, также указывает на значительный вклад повреждения легких в патогенез заболевания.

sCD40L представляет собой белок с провоспалительным и протромботическим действием. Повышенные концентрации sCD40L отражают степень эндотелиального повреждения и воспаления, что позволяет использовать его как прогностический биомаркер для оценки риска развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. В исследованиях, направленных на исследование прогностических маркеров исхода септических поражений, более высокие уровни циркулирующего sCD40L наблюдались у пациентов, для которых течение болезни закончилось летальным исходом в сравнении с выжившими [14].

Экстремально высокие концентрации sCD40L, выявленные у пациентов с COVID-ассоциированным сепсисом, но не у пациентов с абдоминальным сепсисом, свидетельствуют о значительном эндотелиальном повреждении. Недавнее исследование Roncati L, et al. (2020г) показывает, что системный васкулит при COVID-19 может развиваться за счет опасного для жизни перехода от иммунного ответа к развитию гиперчувствительности III типа [4]. В исследовании

De Biasi S, et al (2020) значительного увеличения уровня sCD40L у пациентов с COVID-19 показано не было, однако в работе нет данных о тяжести течения заболевания, наличии септицемии, кроме того, в опытную группу входил всего 21 пациент [9].

Заключение

Полученные результаты указывают на то, что септическое поражение при COVID-19 протекает с меньшим подъемом уровней воспалительных цитокинов, чем при абдоминальном сепсисе. При этом критически высокий уровень sCD40L указывает на наличие значительного эндотелиального поражения, что полностью вписывается в представления о клинической картине заболевания. Генерализованное воспаление эндотелия может объяснять крайне высокий процент осложнений со стороны

сердечно-сосудистой системы при тяжелом и среднетяжелом течении COVID-19 (кардиомиопатии, острая сердечная недостаточность, ДВС-синдром).

Дальнейшее расширение коллекции биоматериала в Биобанке СПб ГБУЗ “Городская больница № 40” и проведение новых исследований циркулирующих биомаркеров, ассоциированных с сердечно-сосудистой патологией, позволит получить больше информации о возможных способах ранней диагностики и предотвращения тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с COVID-19.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Wong CK, Lam CW, Wu AK, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2004;136(1):95-103. doi:10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x.
2. Cheung CY, Poon LL, Ng IH, et al. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis. *J Virol.* 2005;79(12):7819-26. doi:10.1128/JVI.79.12.7819-7826.2005.
3. Cross LM, Matthay MA. Biomarkers in acute lung injury: insights into the pathogenesis of acute lung injury. *Crit Care Clin.* 2011;27(2):355-77. doi:10.21037/atm.2018.0110.
4. Roncati L, Ligabue G, Fabbiani L, et al. Type 3 hypersensitivity in COVID-19 vasculitis. *Clin Immunol.* 2020;217:108487. doi:10.1016/j.clim.2020.108487.
5. Vijayan AL, Ravindran S, Saikant R, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intens Care.* 2017;5(1):1-7. doi:10.1186/s40560-017-0246-8.
6. Povoia P, Coelho L, Almeida E, et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(2):101-8. doi:10.1111/j.1469-0691.2004.01044.x.
7. Russo RC, Garcia CC, Teixeira MM, et al. The CXCL8/IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(5):593-619. doi:10.1586/1744-666X.2014.894886.
8. Dahlgren C, Karlsson A, Bylund J. Intracellular Neutrophil Oxidants: From Laboratory Curiosity to Clinical Reality. *J Immunol.* 2019;202(11):3127-34. doi:10.4049/jimmunol.1900235.
9. De Biasi S, Meschiari M, Gibellini L, et al. Marked T cell activation, senescence, exhaustion and skewing towards TH17 in patients with COVID-19 pneumonia. *Nat Commun.* 2020;11(1):1-17. doi:10.1038/s41467-020-17292-4.
10. Ijaz T, Sun H, Pinchuk IV, et al. Deletion of NF-kappaB/RelA in angiotensin II-sensitive mesenchymal cells blocks aortic vascular inflammation and abdominal aortic aneurysm formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(10):1881-90. doi:10.1161/JAHA.113.000476.
11. Roncati L, Nasillo V, Lusenti B, et al. Signals of Th2 immune response from COVID-19 patients requiring intensive care. *Ann Hematol.* 2020;99(6):1419-20. doi:10.1007/s00277-020-04066-7.
12. Zhang C, Wu Z, Li JW, et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105954. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
13. Blondonnet R, Constantin JM, Sapin V, et al. A pathophysiologic approach to biomarkers in acute respiratory distress syndrome. *Dis Markers.* 2016;2016:3501373. doi:10.1155/2016/3501373.
14. Lorente L, Martín MM, Pérez-Cejas A, et al. Non-survivor septic patients have persistently higher serum sCD40L levels than survivors. *J Crit Care.* 2017;41:177-82. doi:10.1016/j.jcrc.2017.05.021.