

Ассоциации уровней биохимических маркеров хронического и острого воспаления, абдоминального ожирения и постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19

Карасева А. А., Афанасьева А. Д., Гарбузова Е. В., Каштанова Е. В., Полонская Я. В., Шрамко В. С., Логвиненко И. И., Рагино Ю. И.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук" (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН). Новосибирск, Россия

Цель. Изучить ассоциации абдоминального ожирения (АО), уровней биохимических маркеров хронического и острого воспаления и постковидного синдрома (ПКС) у реконвалесцентов COVID-19 (COronaVirus Disease 2019).

Материал и методы. В одномоментное обсервационное исследование включены 166 человек в возрасте 18-84 (44,6% мужчин), являющихся реконвалесцентами COVID-19. У всех пациентов оценивали данные анамнеза, определяли антропометрические параметры. АО определяли при окружности талии >80 см у женщин и >94 см у мужчин. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли концентрации биохимических маркеров хронического и острого воспаления: интерферона альфа, интерлейкинов (ИЛ) 1бета (ИЛ-1 β), ИЛ-6, ИЛ-8, моноцитарного хемотаксического фактора 1 (MCP-1), инсулина, С-пептида, С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом (вЧСРБ).

Результаты. Реконвалесценты COVID-19 с ПКС и АО имели значительно более высокие уровни ИЛ-6 (3,13 [2,26;4,98] и 1,74 [1,10;3,04] пг/мл, $p < 0,0001$, соответственно) и вЧСРБ (3,83 [2,42;10,16] и 2,34 [0,70;5,79] мг/л, $p = 0,028$, соответственно), чем без АО. Инсулин и С-пептид продемонстрировали значимость различий у реконвалесцентов COVID-19 с АО независимо от ПКС. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа показали, что шанс наличия АО у реконвалесцентов COVID-19 с ПКС увеличивается в 1,6 раза при повышении в крови ИЛ-6 на 1 пг/мл (odds ratio (OR) 1,581, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,001-2,416; $p = 0,047$) и в 1,2 раза при повышении в крови инсулина на 1 пг/мл (OR 1,168, 95% ДИ: 1,015-1,343; $p = 0,030$). Наличие АО у мужчин с ПКС ассоциировано с концентрацией в крови ИЛ-6 (OR 1,943, 95% ДИ: 1,018-3,709; $p = 0,044$) и ИЛ-1 β (OR 0,591, 95% ДИ: 0,362-0,967; $p = 0,036$). Наличие ПКС у женщин с АО и сердечно-сосудистыми заболеваниями ассоциировано с уровнем MCP-1 (OR 0,991, 95% ДИ: 0,983-0,999; $p = 0,035$).

Заключение. У реконвалесцентов COVID-19 с ПКС шанс наличия АО ассоциирован с повышением в крови ИЛ-6 и инсулина. У мужчин шанс наличия АО ассоциирован с повышением ИЛ-6 и снижением ИЛ-1 β . У женщин с АО и с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе наличие ПКС ассоциировано с уровнем MCP-1 в крови.

Ключевые слова: постковидный синдром, реконвалесценты COVID-19, абдоминальное ожирение, инсулин, интерлейкин-6, интерлейкин-1бета, MCP-1.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы "Формирование когорт детского, подросткового, молодого населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции", госрегистрация № 122031700115-7, при поддержке стипендии Президента РФ № СП-2974.2022.4 и гранта правительства Новосибирской области ГР-24 от 18.06.2024г.

Поступила 31/07-2024

Рецензия получена 02/09-2024

Принята к публикации 19/09-2024



Для цитирования: Карасева А. А., Афанасьева А. Д., Гарбузова Е. В., Каштанова Е. В., Полонская Я. В., Шрамко В. С., Логвиненко И. И., Рагино Ю. И. Ассоциации уровней биохимических маркеров хронического и острого воспаления, абдоминального ожирения и постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(10):4131. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4131. EDN KNNM7Y

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: Sas96@bk.ru

[Карасева А. А. — м.н.с., ORCID: 0000-0002-0423-5021, Афанасьева А. Д. — к.м.н., зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID: 0000-0001-7875-1566, Гарбузова Е. В. — к.м.н., н.с. лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID: 0000-0001-5316-4664, Каштанова Е. В. — д.б.н., в.н.с. с.в.о. зав. лабораторией лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-2268-4186, Полонская Я. В. — д.б.н., с.н.с. лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-3538-0280, Шрамко В. С. — к.м.н., н.с. лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-0436-2549, Логвиненко И. И. — д.м.н., профессор, г.н.с. лаборатории профилактической медицины, зам. руководителя по лечебной работе, ORCID: 0000-0003-1348-0253, Рагино Ю. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель, ORCID: 0000-0002-4936-8362].

Associations of levels of biochemical markers of chronic and acute inflammation, abdominal obesity and post-COVID syndrome in COVID-19 convalescents

Karaseva A. A., Afanasyeva A. D., Garbuzova E. V., Kashtanova E. V., Polonskaya Ya. V., Shramko V. S., Logvinenko I. I., Ragino Yu. I.
Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics.
Novosibirsk, Russia

Aim. To study the associations of abdominal obesity (AO), levels of biochemical markers of chronic and acute inflammation, and post-COVID syndrome (PCS) in coronavirus disease 2019 (COVID-19) convalescents.

Material and methods. The cross-sectional observational study included 166 people aged 18-84 (44,6% men) who were COVID-19 convalescents. In all patients, medical history and anthropometric data were collected. AO was defined as waist circumference >80 cm in women and >94 cm in men. In the blood serum, the concentrations of following biochemical markers of chronic and acute inflammation were determined by the enzyme immunoassay method: interferon alpha, interleukins (IL) 1 beta (IL-1 β), IL-6, IL-8, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), insulin, C-peptide, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP).

Results. COVID-19 convalescents with PCS and AO had significantly higher levels of IL-6 (3,13 [2,26;4,98] and 1,74 [1,10;3,04] pg/ml, $p < 0,0001$, respectively) and hsCRP (3,83 [2,42;10,16] and 2,34 [0,70;5,79] mg/l, $p = 0,028$, respectively) than without AO. Insulin and C-peptide demonstrated significant differences in COVID-19 convalescents with AO regardless of PCS. Multivariate logistic regression analysis showed that the odds of having AO in COVID-19 convalescents with PCS increased by 1,6 times with an increase in blood IL-6 by 1 pg/ml (odds ratio (OR) 1,581, 95% confidence interval (CI): 1,001-2,416; $p = 0,047$) and by 1,2 times with an increase in blood insulin by 1 pg/ml (OR 1,168, 95% CI: 1,015-1,343; $p = 0,030$). AO in men with PCS is associated with the concentration of IL-6 (OR 1,943, 95% CI: 1,018-3,709; $p = 0,044$) and IL-1 β (OR 0,591, 95% CI: 0,362-0,967; $p = 0,036$). PCS in women with AO and cardiovascular diseases is associated with the level of MCP-1 (OR 0,991, 95% CI: 0,983-0,999; $p = 0,035$).

Conclusion. In COVID-19 convalescents with PCS, the AO probability is associated with an increase in blood IL-6 and insulin. In men, the AO probability is associated with an increase in IL-6 and a decrease in

IL-1 β . In women with AO and a history of cardiovascular diseases, PCS is associated with the level of MCP-1 in the blood.

Keywords: post-COVID syndrome, COVID-19 convalescents, abdominal obesity, insulin, interleukin-6, interleukin-1beta, MCP-1.

Relationships and Activities. The study was carried out within the budget theme "Formation of cohorts of children, adolescents, young people to study the mechanisms and characteristics of the human life cycle in the Russian population" (state registration № 122031700115-7) with the support of the scholarship of the President of the Russian Federation № SP-2974.2022.4 and the grant of the Novosibirsk region government GR-24 dated June 18, 2024.

Karaseva A. A. * ORCID: 0000-0002-0423-5021, Afanasyeva A. D. ORCID: 0000-0001-7875-1566, Garbuzova E. V. ORCID: 0000-0001-5316-4664, Kashtanova E. V. ORCID: 0000-0003-2268-4186, Polonskaya Ya. V. ORCID: 0000-0002-3538-0280, Shramko V. S. ORCID: 0000-0002-0436-2549, Logvinenko I. I. ORCID: 0000-0003-1348-0253, Ragino Yu. I. ORCID: 0000-0002-4936-8362.

*Corresponding author: Sas96@bk.ru

Received: 31/07-2024

Revision Received: 02/09-2024

Accepted: 19/09-2024

For citation: Karaseva A. A., Afanasyeva A. D., Garbuzova E. V., Kashtanova E. V., Polonskaya Ya. V., Shramko V. S., Logvinenko I. I., Ragino Yu. I. Associations of levels of biochemical markers of chronic and acute inflammation, abdominal obesity and post-COVID syndrome in COVID-19 convalescents. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(10):4131. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4131. EDN KNNMTY

АО — абдоминальное ожирение, ИЛ — интерлейкин, ИЛ-1 β — интерлейкин 1бета, ИФН — интерферон, ПКС — постковидный синдром, вСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, CoRoNaVirus Disease 2019, MCP-1 — Monocyte Chemotactic Protein 1 (монокитарный хемотаксический фактор 1), OR — odds ratio, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2.

Введение

На сегодняшний день доказано, что жировая ткань, кроме способности накапливать энергию в виде триацилглицеролов, является и самостоятельным эндокринным органом, секретирующим многочисленные соединения с биологической активностью, включая адипоцитокينات. Адипоцитокينات представляют собой вещества, которые синтезируются вследствие взаимодействия между самими адипоцитами и иммунными клетками и играют важную роль в энергетическом балансе и гомеостазе [1]. К ним относится широкий спектр различных биомолекул, таких как гормоны (адипонектин, резистин, лептин, висфатин), провоспалительные цитокины — интерлейкины (ИЛ) — ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, монокитарный хемотаксический белок 1-го типа (MCP-1, Monocyte Chemotactic Protein 1), фактор некроза опухоли-альфа, липока-

лин-2, оментин-1; молекулы системы комплемента (адипсин) и сосудистого гемостаза (ингибитор активатора плазминогена 1-го типа) и др. [2]. Наличие абдоминального ожирения (АО) вызывает хроническую системную воспалительную реакцию слабой степени выраженности, возникающую в результате сочетания повышенной резистентности к инсулину и повышенной продукции медиаторов воспаления за счет увеличения количества висцеральных/абдоминальных адипоцитов [3, 4].

В настоящее время известно, что одним из осложнений новой коронавирусной инфекции (Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)) является развитие постковидного синдрома (ПКС), который характеризуется возникновением различных симптомов после перенесенной острой инфекции и которые, по определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), не могут быть

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Постковидный синдром (ПКС) — наиболее распространенное осложнение перенесенной коронавирусной инфекции.
- Во всем мире отмечается высокая частота абдоминального ожирения (АО), что усугубляет развитие сердечно-сосудистых заболеваний, особенно в постковидный период.

Что добавляют результаты исследования?

- АО и концентрации биохимических маркеров хронического и острого воспаления могут выступать как связующее звено между ПКС и тяжелым течением сердечно-сосудистой патологии у реконвалесцентов COVID-19 (COronaVirus Disease 2019).
- АО у лиц с ПКС ассоциировано с концентрацией в крови интерлейкина-6 и инсулина. У женщин с АО и сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе наличие ПКС ассоциировано с уровнем в крови моноцитарного хемотаксического фактора 1.

Key messages

What is already known about the subject?

- Post-COVID syndrome (PCS) is the most common COVID-19 complication.
- There is a high incidence of abdominal obesity (AO) worldwide, which exacerbates the development of cardiovascular diseases, especially in the post-COVID period.

What might this study add?

- AO and concentrations of biochemical markers of chronic and acute inflammation can act as a link between PCS and severe cardiovascular pathology in COVID-19 convalescents.
- AO in individuals with PCS is associated with blood concentrations of interleukin-6 and insulin. In women with AO and a history of cardiovascular diseases, PCS is associated with the blood level of monocyte chemoattractant protein-1.

объяснены другими причинами [5, 6]. Патогенетические механизмы развития ПКС в настоящее время все еще остаются предметом научного медицинского познания. Интерес представляет изучение иммунного ответа, возникающего при инфицировании вирусом SARSCoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2), и его участия в развитии постинфекционных состояний. Реакция иммунной системы после COVID-19 отличается от иммунного ответа, наблюдаемого в ее остром периоде [7]. В соответствии с данными проведенных исследований, в основе патофизиологических механизмов развития тяжелых форм COVID-19 в остром периоде, различных осложнений и летального исхода при данном заболевании лежат ассоциированные с ожирением нарушения метаболических процессов и иммунных реакций, состояние хронического системного воспалительного ответа вследствие гиперсекреции провоспалительных цитокинов, изменения дыхательных объемов, скопление вируса SARSCoV-2 в жировой ткани в связи с более высоким уровнем экспрессии адипоцитами рецепторов [8, 9]. Vojdani A, et al. в своем исследовании показали, что триггерами развития ПКС являются нарушение иммунной регуляции, активация интерферонов (ИФН), ожирение, нарушение микрососудистой регуляции и др. [10].

Актуальность исследований биохимических маркеров хронического и острого воспаления и их связи с наличием АО, крайне высока, поскольку

АО оказывает существенное влияние на развитие сердечно-сосудистых (ССЗ) и многих других неинфекционных заболеваний, что, в свою очередь, может влиять на течение резвившихся состояний и их прогноз в постковидном периоде.

Цель исследования — изучить ассоциации АО, уровней биохимических маркеров хронического и острого воспаления и ПКС у реконвалесцентов COVID-19.

Материал и методы

Дизайн исследования — одномоментное обсервационное исследование. Исследование проводилось на базе НИИТПМ — филиала ИЦГ СО РАН в 2020–2021 гг. В исследование было включено 166 человек (44,6% мужчин) в возрасте 18–84 лет ($53,17 \pm 13,19$ года), являющихся реконвалесцентами COVID-19. Критерии включения в исследование: наличие COVID-19, подтвержденное положительным анализом — рибонуклеиновой кислоты (РНК)-коронавируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции во время заболевания и/или наличие антител IgG к коронавирусу SARS-CoV-2; истечение 2-х мес. после реконвалесценции.

Все пациенты дали свое информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы, рег. № 122031700115-7 и было одобрено Этическим комитетом НИИТПМ — филиал ИЦГ СО РАН, г. Новосибирска.

Все пациенты были распределены в 2 группы в соответствии с наличием/отсутствием ПКС, а далее на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия АО (рисунок 1). АО констатировали при окружности талии >80 см у женщин и >94 см у мужчин.

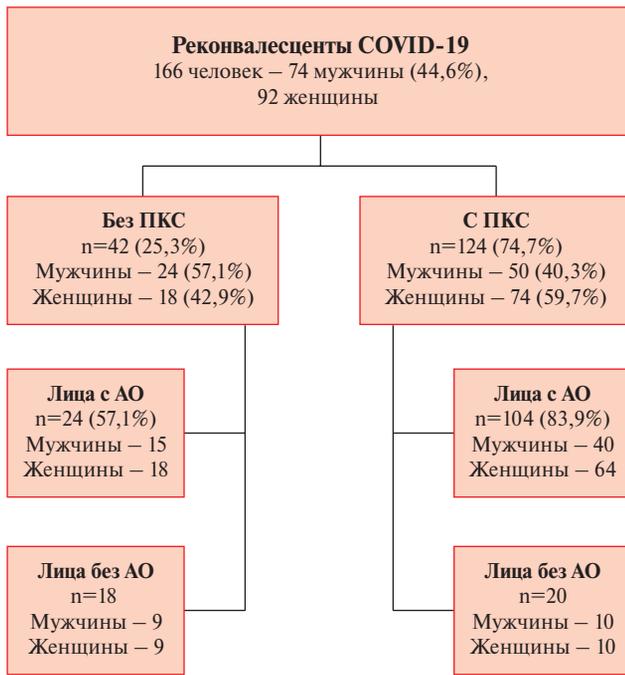


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования.
Примечание: АО — абдоминальное ожирение, ПКС — постковидный синдром, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, CoRoNa Vrus Disease 2019.

В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием наборов АО "Вектор-Бест" (Россия) были определены уровни биохимических маркеров хронического и острого воспаления — ИФН- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, МСР-1, инсулина, С-пептида, С-реактивного белка, определенным высокочувствительным методом (вчСРБ). Анализ проводился с помощью микропланшетного ридера (Multiscan EX, Thermo, Финляндия), вошера (Thermo, Финляндия) в полуавтоматическом режиме при использовании стандартного программного обеспечения, прилагаемого к анализатору.

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием пакета программ SPSS. Статистические оценки включали дескриптивный анализ числовых характеристик признаков. При распределении количественных показателей, отличным от нормального, данные были представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах [Q25;Q75]. Использовали стандартные критерии оценки статистических гипотез: критерий Манна-Уитни для сравнения групп, однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ для оценки отношения шансов (odds ratio — OR). Сравнение групп по частотам выполнялось с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительный анализ концентрации исследуемых биохимических маркеров хронического и острого воспаления у пациентов с ПКС и без ПКС, в зависимости от наличия АО, представлен в таблице 1. У лиц с ПКС и АО уровни ИЛ-6 были $>$ в 1,8 раза

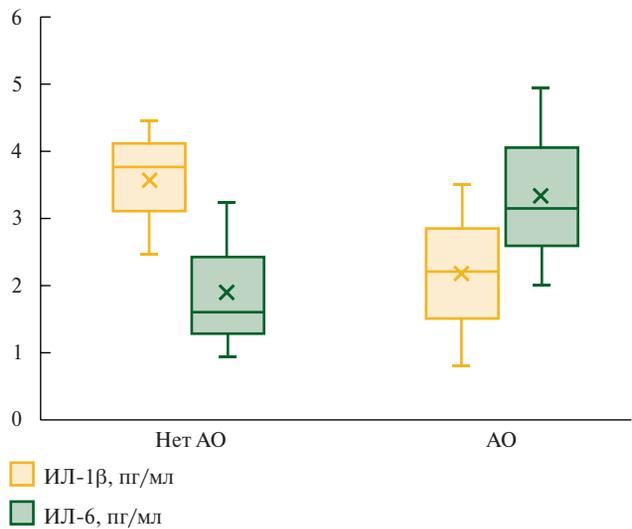
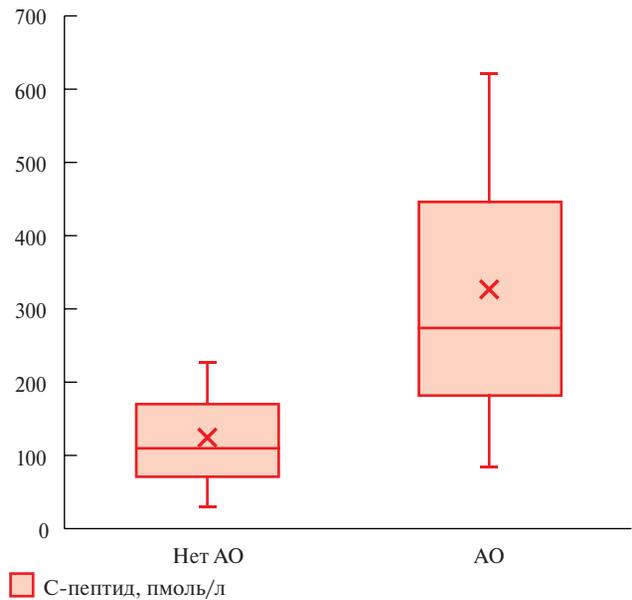


Рис. 2. Уровни биохимических маркеров хронического и острого воспаления у мужчин с ПКС на фоне АО и без него.
Примечание: АО — абдоминальное ожирение, ИЛ-1 β — интерлейкин 1бета, ИЛ-6 — интерлейкин 6, ПКС — постковидный синдром.

($p < 0,001$), вчСРБ $>$ в 1,6 раза ($p = 0,028$), чем у лиц без АО. В свою очередь, лица, страдающие АО, независимо от наличия ПКС имели более высокие уровни инсулина и С-пептида, чем без АО.

Среди мужчин с ПКС и АО уровень ИЛ-6 был $>$ в 1,9 раза ($p < 0,05$), уровень С-пептида $>$ в 2,5 раза ($p = 0,028$), а ИЛ-1 β $<$ в 1,7 раза ($p = 0,018$) (рисунок 2), чем у лиц без АО. Не было получено различий по уровням ИФН- α , ИЛ-8, МСР-1, инсулина и вчСРБ. Для мужчин без ПКС было показано, что при АО уровень инсулина $>$ в 2,9 раза (8,25 [2,43;9,68] vs 2,86 [0,81;5,10] мМЕ/л, $p = 0,012$), а уровень С-пептида $>$ в 2,4 раза (299,81 [209,62;655,17] vs 123,08 [51,06;193,88] пмоль/л, $p = 0,010$), чем у лиц без АО.

Таблица 1

Уровень биохимических маркеров хронического и острого воспаления у реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от наличия ПКС на фоне АО или без него, Ме [Q25;Q75]

| Параметр | Нет ПКС, n=42 (25,3%) | | p | Есть ПКС, n=124 (74,7%) | | p |
|-------------------|------------------------|------------------------|-------|-------------------------|------------------------|--------|
| | АО, n=24 (57,1%) | Нет АО, n=18 (42,9%) | | АО, n=104 (83,9%) | Нет АО, n=20 (16,1%) | |
| ИФН-α, пг/мл | 1,82 [0,53;4,69] | 3,68 [1,31;11,25] | 0,096 | 2,34 [0,70;5,79] | 3,00 [0,85;4,90] | 0,778 |
| ИЛ-1β, пг/мл | 2,50 [1,97;3,91] | 2,11 [1,57;4,56] | 0,980 | 2,42 [1,70;3,52] | 2,60 [1,75;4,10] | 0,654 |
| ИЛ-6, пг/мл | 2,81 [1,70;4,89] | 2,84 [1,46;5,30] | 0,722 | 3,13 [2,26;4,98] | 1,74 [1,10;3,04] | <0,001 |
| ИЛ-8, пг/мл | 8,80 [6,54;12,86] | 7,65 [4,98;10,64] | 0,297 | 8,98 [5,81;12,26] | 8,42 [5,08;10,08] | 0,461 |
| МСП-1, пг/мл | 350,31 [258,19;461,94] | 341,52 [226,16;426,08] | 0,675 | 339,80 [260,96;437,27] | 299,01 [195,60;379,91] | 0,071 |
| Инсулин, мМЕ/л | 7,71 [1,90;9,57] | 2,43 [0,38;5,75] | 0,005 | 5,29 [1,52;11,46] | 1,83 [0,26;6,71] | 0,004 |
| С-пептид, пмоль/л | 221,94 [88,97;572,10] | 73,43 [50,00;153,76] | 0,003 | 209,62 [62,49;561,08] | 86,10 [32,40;206,34] | 0,004 |
| вСРБ, мг/л | 4,85 [2,21;10,27] | 7,71 [1,90;9,57] | 0,084 | 3,83 [2,42;10,16] | 2,34 [0,70;5,79] | 0,028 |

Примечание: вСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ИФН-α — интерферон-альфа, ИЛ-1β — интерлейкин 1бета, ИЛ-6 — интерлейкин 6, ИЛ-8 — интерлейкин 8, Ме [Q25;Q75] — медиана [интерквартильный размах], ПКС — постковидный синдром, АО — абдоминальное ожирение, МСП-1 — моноцитарный хемотаксический фактор 1, COVID-19 — COroNa VІrus Disease 2019.

Таблица 2

Многофакторный логистический регрессионный анализ ассоциаций АО с биохимическими маркерами хронического и острого воспаления у реконвалесцентов COVID-19 с наличием ПКС (со стандартизацией по полу и возрасту)

| Показатель | Все обследованные | | Мужчины | | Женщины | |
|---------------------|---------------------|-------|---------------------|-------|---------------------|-------|
| | OR (95% ДИ) | p | OR (95% ДИ) | p | OR (95% ДИ) | p |
| Возраст, на 1 год | 1,015 (0,969-1,063) | 0,528 | 0,982 (0,920-1,049) | 0,593 | 1,053 (0,973-1,140) | 0,197 |
| ИЛ-1β, на 1 пг/мл | 0,889 (0,749-1,054) | 0,176 | 0,591 (0,362-0,967) | 0,036 | 1,273 (0,554-2,925) | 0,569 |
| ИЛ-6, на 1 пг/мл | 1,581 (1,001-2,416) | 0,047 | 1,943 (1,018-3,709) | 0,044 | 1,152 (0,619-2,143) | 0,655 |
| МСП-1, на 1 пг/мл | 1,004 (0,999-1,009) | 0,130 | 0,998 (0,989-1,007) | 0,634 | 1,006 (0,998-1,014) | 0,127 |
| Инсулин, на 1 мМЕ/л | 1,168 (1,015-1,343) | 0,030 | 1,151 (0,931-1,424) | 0,194 | 1,210 (0,863-1,698) | 0,269 |
| вСРБ, на 1 мг/л | 1,032 (0,944-1,129) | 0,484 | 0,996 (0,883-1,124) | 0,951 | 1,043 (0,917-1,186) | 0,520 |

Примечание: ДИ — доверительный интервал, вСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ИЛ-1β — интерлейкин 1бета, ИЛ-6 — интерлейкин 6, ИЛ-8 — интерлейкин 8, МСП-1 — моноцитарный хемотаксический фактор 1, ПКС — постковидный синдром, COVID-19 — COroNa VІrus Disease 2019, OR — odds ratio (отношение шансов).

Таблица 3

Многофакторный логистический регрессионный анализ ассоциаций ПКС у лиц с ССЗ на фоне АО с биохимическими маркерами хронического и острого воспаления (со стандартизацией по возрасту)

| Показатель | Мужчины | | Женщины | |
|---------------------|---------------------|-------|---------------------|-------|
| | OR (95% ДИ) | p | OR (95% ДИ) | p |
| Возраст, на 1 год | 1,018 (0,967-1,071) | 0,507 | 1,007 (0,901-1,125) | 0,901 |
| ИЛ-1β, на 1 пг/мл | 1,090 (0,674-1,762) | 0,725 | 0,806 (0,525-1,239) | 0,806 |
| ИЛ-6, на 1 пг/мл | 1,047 (0,636-1,724) | 0,857 | 1,204 (0,645-2,247) | 0,560 |
| МСП-1, на 1 пг/мл | 0,997 (0,990-1,004) | 0,355 | 0,991 (0,983-0,999) | 0,035 |
| Инсулин, на 1 мМЕ/л | 1,016 (0,913-1,131) | 0,772 | 0,936 (0,843-1,039) | 0,216 |
| вСРБ, на 1 мг/л | 1,055 (0,943-1,179) | 0,349 | 0,977 (0,893-1,068) | 0,608 |

Примечание: ДИ — доверительный интервал, вСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ИЛ-1β — интерлейкин 1бета, ИЛ-6 — интерлейкин 6, ИЛ-8 — интерлейкин 8, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, МСП — моноцитарный хемотаксический фактор 1, OR — odds ratio (отношение шансов).

Среди женщин с ПКС и АО уровень ИЛ-6 был > в 1,8 раза (p=0,012), уровень МСП-1 > в 1,5 раза (p=0,008), уровень С-пептида > в 2,4 раза (p=0,038), уровень инсулина > в 6,5 раза (p=0,002) чем у женщин без АО (рисунок 3). Различий по уровням ИФН-α, ИЛ-1β, ИЛ-8, вСРБ получено

не было. Для женщин без ПКС и АО различий по уровню исследуемых биохимических маркеров хронического и острого воспаления получено не было.

Проведенный далее пошаговый многофакторный логистический регрессионный анализ у реконвалесцентов COVID-19 с ПКС продемонстрировал ассоциации исследованных биомолекул с наличием АО (таблица 2). Так, АО у лиц с ПКС ассоциировано с концентрацией в крови ИЛ-6 и инсулина. У мужчин с ПКС шанс наличия АО повышается в ~2 раза с увеличением уровня ИЛ-6 на 1 пг/мл и снижается на 50% при увеличении уровня ИЛ-1 β .

На следующем этапе статистического анализа исследуемые биомолекулы были включены в другую модель логистического регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной использовали наличие ПКС, а в качестве независимых переменных — возраст и все исследуемые в данной работе биохимические маркеры хронического и острого воспаления, показавшие статистически значимую разницу между подгруппами (таблица 3). Целью данного анализа было определение ассоциаций ПКС у лиц с ССЗ на фоне АО и исследуемых биохимических маркеров хронического и острого воспаления. Было выявлено, что у женщин с АО и ССЗ в анамнезе наличие ПКС ассоциировано с уровнем MCP-1 в крови.

Обсуждение

Согласно данным настоящего исследования, лица с ПКС и наличием/отсутствием АО значительно различаются по содержанию биохимических маркеров хронического и острого воспаления: у лиц с АО и наличием ПКС уровни ИЛ-6 и вчСРБ выше, чем у лиц без АО. Большинство исследований, посвященных анализу провоспалительных цитокинов, демонстрируют связь между продукцией ИЛ-6 висцеральной жировой тканью и секрецией вчСРБ, высокая концентрация которого, в свою очередь, приводит к атеровоспалительным процессам [11]. Известно, что повышенный уровень ИЛ-6 ассоциируется с развитием эндотелиальной дисфункции, усилением агрегации тромбоцитов, увеличением артериального давления, нарушением соотношения атерогенных и антиатерогенных липопротеинов и, как итог, — с неблагоприятными кардиоваскулярными исходами [12, 13]. Мы считаем, что эти данные могут вносить свой вклад в развитие и течение постковидных осложнений, в частности ПКС.

Выраженная иммунная дисрегуляция, возникающая во время острого периода COVID-19, продолжается и при ПКС, в частности, в литературе описано персистирующее повышение биомаркеров (ИЛ-6, ИЛ-18 и др.) [14]. В проведенном крупном метаанализе, посвященном изучению биомаркеров воспаления в сыворотке крови у выживших после COVID-19 с ПКС и без него, было выявлено, что более высокие уровни вчСРБ и ИЛ-6 обнаружены

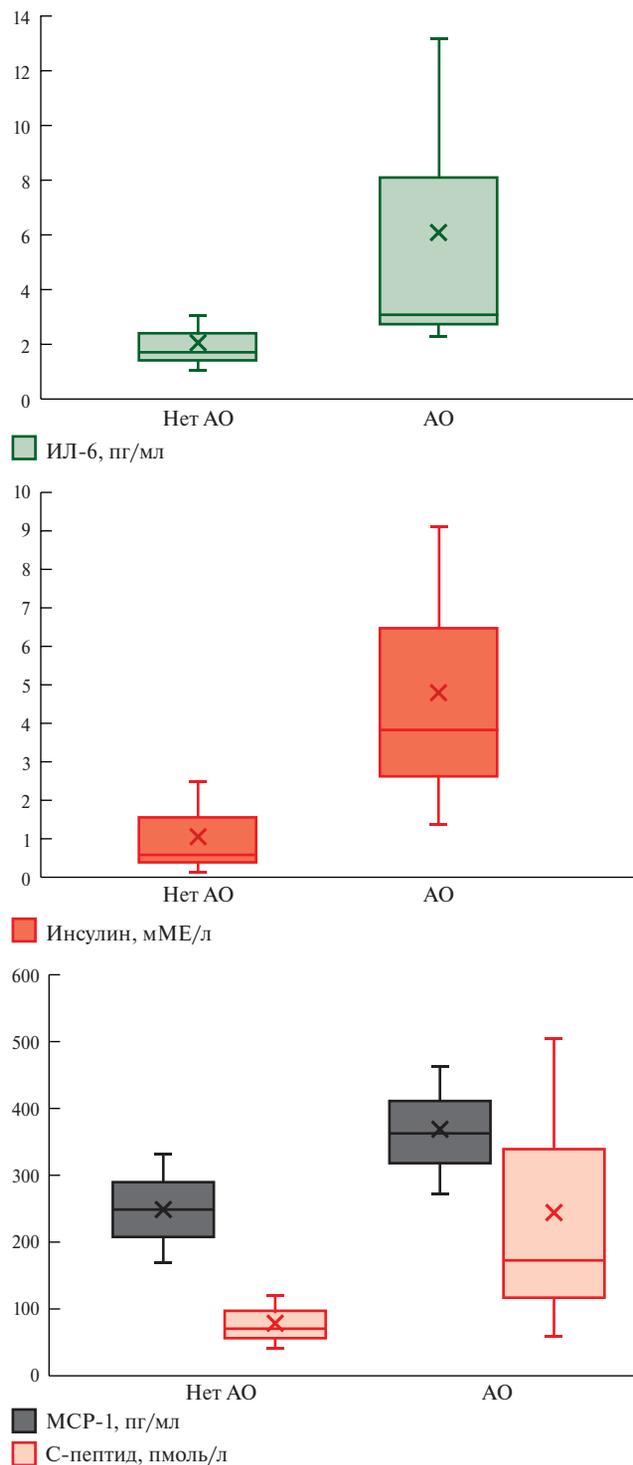


Рис. 3 Уровни биохимических маркеров хронического и острого воспаления у женщин с ПКС на фоне АО и без него.

Примечание: АО — абдоминальное ожирение, ИЛ-6 — интерлейкин 6, ПКС — постковидный синдром, MCP-1 — моноцитарный хемотаксический фактор 1.

у лиц с ПКС, чем у тех, у кого ПКС не было [15], что согласуется с данными, полученными нами.

Однако мы выявили значимое повышение уровня ИЛ-6 и снижение ИЛ-1 β только среди лиц мужского пола с ПКС, страдающих АО, что вызывает

особый интерес. Известно, что различия в иммунном ответе по признаку пола варьируются на протяжении всего жизненного цикла. Эти эффекты могут быть обусловлены половыми гормонами: эстрадиолом, прогестероном и андрогенами [16]. У мужчин в пожилом возрасте в связи со снижением выработки тестостерона растет продукция воспалительных цитокинов [17]. В ряде исследований выявлено наличие связей между уровнем тестостерона и ИЛ-6. Так, Maggio M, et al. продемонстрировали статистически значимую отрицательную корреляцию между уровнем цитокина и содержанием как общего, так свободного тестостерона [18]. Вероятно, с этим связано повышение уровня ИЛ-6 у мужчин с АО и ПКС, т.к. в настоящем исследовании на долю мужчин >60 лет приходится 30% от всех лиц мужского пола.

Полученные нами данные в отношении ИЛ-1 β носят противоречивый характер. Известно, что ИЛ-1 β является цитокином с широким спектром действия, который играет важную роль в первичной иммунной ответной реакции организма на воздействие патогенов [19]. Мы выявили, что у мужчин с ПКС концентрация ИЛ-1 β в сыворотке крови снижается при АО (3,93 [2,61;4,64] vs 2,37 [0,96;3,69] пг/мл, $p=0,19$). Однако в литературе описано повышение уровня данного цитокина при ожирении [20]. Вероятнее всего, на уровень ИЛ-1 β ПКС влияет в большей степени, т.к. у лиц с АО тяжелее протекает острая стадия COVID-19. Данные, представленные Fawzy S, et al., показывают, что тяжелое течение COVID-19 и, как следствие, выраженная иммуносупрессия, ассоциировано со сниженным уровнем данного цитокина в крови [21]. Полученные результаты требуют дополнительного изучения.

МСП-1 является цитокином из семейства хемокинов и вызывает миграцию лейкоцитов в зону воспаления. Он играет важную роль в развитии целого ряда заболеваний, для которых характерна инфильтрация мононуклеарных клеток, включая атеросклероз [22]. Piemonti L, et al. установили, что у лиц с избыточной массой тела и ожирением уровень МСП-1 в крови был независимо ассоциирован с риском смерти от ССЗ [23]. Также показана его роль в развитии инсулинорезистентности [24]. Данные мировой литературы демонстрируют ассоциации уровня МСП-1 в крови с тяжелым течением острого периода COVID-19, и данная молекула рассматривается как потенциальный биомаркер тяжелой стадии заболевания [25]. Полученные нами результаты в отношении МСП-1 не противоречат данным приведенных исследований, однако стоит

отметить, что для оценки роли МСП-1 в развитии ПКС требуется большее количество исследований.

Пациенты с АО входят в группу повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений за счет биологической активности висцеральной жировой ткани [26]. Полученные в ходе исследования данные демонстрируют специфические изменения цитокинового профиля у пациентов с ПКС и АО, что свидетельствует о необходимости разработки персонализированных профилактических мероприятий у данной категории пациентов.

К ограничениям исследования можно отнести относительно небольшой размер исследуемых подгрупп и использование в качестве метода оценки уровня биохимических маркеров хронического и острого воспаления иммуноферментного анализа.

Заключение

Результаты проведенного исследования показывают, что уровни некоторых биохимических маркеров хронического и острого воспаления значительно различаются в зависимости от наличия АО. Так, у лиц с ПКС и АО были выявлены более высокие уровни ИЛ-6 и вСРБ. Однако вне зависимости от наличия ПКС у лиц с АО были более высокими уровни инсулина и С-пептида. Примечательно, что у лиц мужского пола с ПКС и АО данная ассоциация сохранялась только в отношении ИЛ-6, а уровень ИЛ-1 β был ниже, что, вероятно, может быть объяснено тяжелым течением острого периода COVID-19. У женщин с АО и ССЗ в анамнезе наличие ПКС ассоциировано с уровнем МСП-1 в крови.

Полученные данные демонстрируют сложные патогенетические ассоциации между активностью жировой ткани и развитием осложнений после перенесенной COVID-19. Можно предположить, что сочетание ПКС с кардиометаболическими факторами риска приводит к более тяжелому течению сердечно-сосудистой патологии у реконвалесцентов COVID-19.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы "Формирование когорт детского, подросткового, молодого населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции", госрегистрация № 122031700115-7, при поддержке стипендии Президента РФ № СП-2974.2022.4 и гранта правительства Новосибирской области ГР-24 от 18.06.2024г.

Литература/References

1. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol.* 2014;220(2):47-59. doi:10.1530/JOE-13-0339.
2. Ragino Yul, Shcherbakova LV, Oblaukhova VI, et al. Blood adipokins in young people with early ischemic heart disease on the back-

ground of abdominal obesity. *Kardiologiya.* 2021;61(4):32-8. (In Russ.) Рагино Ю.И., Щербакова Л.В., Облаухова В.И. и др. Адипокины крови у молодых людей с ранней ишемической болезнью сердца на фоне абдоминального ожире-

- ния. Кардиология. 2021;61(4):32-8. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1369.
3. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:22. doi:10.3389/fcvm.2020.00022.
 4. Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, et al. Endothelial dysfunction in obesity-induced inflammation: molecular mechanisms and clinical implications. *Biomolecules.* 2020;10(2):291. doi:10.3390/biom10020291.
 5. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;15;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
 6. Abdallah SJ, Voduc N, Corrales-Medina VF, et al. Symptoms, pulmonary function, and functional capacity four months after COVID-19. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(11):1912-7. doi:10.1513/AnnalsATS.202012-1489RL.
 7. Bekbossynova M, Tauekelova A, Sailybayeva A, et al. Unraveling acute and post-COVID cytokine patterns to anticipate future challenges. *J Clin Med.* 2023;12(16):5224. doi:10.3390/jcm12165224.
 8. Dalamaga M, Christodoulatos G, Karampela I, et al. Understanding the co-epidemic of obesity and COVID-19: current evidence, comparison with previous epidemics, mechanisms, and preventive and therapeutic perspectives. *Curr Obes Rep.* 2021;10(3):214-43. doi:10.1007/s13679-021-00436-y.
 9. Gkogkou E, Barnasas G, Vougas K, et al. Expression profiling meta-analysis of ACE2 and TMPRSS2, the putative anti-inflammatory receptor and priming protease of SARS-CoV-2 in human cells, and identification of putative modulators. *Redox Biol.* 2020;36:101615. doi:10.1016/j.redox.2020.101615.
 10. Vojdani A, Vojdani E, Saidara E, et al. Persistent SARS-CoV-2 infection, EBV, HHV-6 and other factors may contribute to inflammation and autoimmunity in long COVID. *Viruses.* 2023;15(2):400. doi:10.3390/v15020400.
 11. Verbovoy AF, Verbovaya NI, Dolgikh YuA. Obesity is the basis of metabolic syndrome. *Obesity and metabolism.* 2021;18(2):142-9. (In Russ.) Вербовой А. Ф., Вербовая Н. И., Долгих Ю. А. Ожирение — основа метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(2):142-9. doi:10.14341/omet12707.
 12. Popkova TV, Novikov DS, Nasonov EL. Interleukin 6 and cardiovascular pathology for rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(4):64-72. (In Russ.) Попкова Т. В., Новиков Д. С., Насонов Е. Л. Интерлейкин-6 и сердечно-сосудистая патология при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2011;49(4):64-72.
 13. Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, et al. Role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal.* 2013;7(3):25-32. (In Russ.) Удачкина Е. В., Новикова Д. С., Попкова Т. В. и др. Роль интерлейкина 6 в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. *Современная ревматология.* 2013;7(3):25-32. doi:10.14412/1996-7012-2013-7.
 14. Gorodin VN, Nesterova IV, Matushkina VA, et al. High levels of cytokines IL-17A, IL-18, VEGF-A are biomarkers of the incompleteness of the immune inflammatory process, signaling the danger of developing postcovid syndrome in the period of COVID-19 reconvalescence. *Infectious Diseases.* 2023;21(4):12-20. (In Russ.) Городин В. Н., Нестерова И. В., Матушкина В. А. и др. Высокие уровни цитокинов IL-17A, IL-18, VEGF-A в периоде реконвалесценции COVID-19 — биомаркеры незавершенности иммунного воспаления тельного процесса, сигнализирующие об опасности развития постковидного синдрома. *Инфекционные болезни.* 2023;21(4):12-20. doi:10.20953/1729-9225-2023-4-12-20.
 15. Yong SJ, Halim A, Halim M, et al. Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers. *Rev Med Virol.* 2023;33(2):e2424. doi:10.1002/rmv.2424.
 16. Lagereva YuG, Belyaeva SV, Beykin YaB, et al. Gender specific immune status differences in children and adults. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal.* 2012;6(4):363-9. (In Russ.) Лагеререва Ю. Г., Беляева С. В., Бейкин Я. Б. и др. Гендер-специфические иммунологические различия у детей и взрослых. *Российский иммунологический журнал.* 2012; 6(4):363-9.
 17. Khripun IA, Gusova ZR, Dzantieva EO, et al. Testosterone as a tool of metabolic control of men's health (review). *Medical Herald of the South of Russia.* 2014;(4):19-22. (In Russ.) Хрипун И. А., Гусова З. Р., Дзантиева Е. О. и др. Тестостерон как инструмент метаболического контроля мужского здоровья (обзор литературы). *Медицинский вестник Юга России.* 2014;(4):19-22. doi:10.21886/2219-8075-2014-4-19-22.
 18. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, et al. Association between hormones and metabolic syndrome in older Italian men. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(12):1832-8. doi:10.1111/j.1532-5415.2006.00963.x.
 19. Ilyina AE, Stanislav ML, Denisov LN, et al. Interleukin-1 как медиатор воспаления i терапевтическая мишень. *Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(5):62-71. (In Russ.) Ильина А. Е., Станислав М. Л., Денисов Л. Н. и др. Интерлейкин-1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень. *Научно-практическая ревматология.* 2011;49(5):62-71.
 20. Scherbakov VI, Skosyreva GA, Ryabichenko TI, et al. Cytokines and regulation of glucose and lipid metabolism in the obesity. *Obesity and metabolism.* 2022;19(3):317-23. (In Russ.) Щербиков В. И., Скосырева Г. А., Рябиченко Т. И. и др. Цитокины и регуляция метаболизма глюкозы и липидов при ожирении. *Ожирение и метаболизм.* 2022;19(3):317-23. doi:10.14341/omet12863.
 21. Fawzy S, Ahmed MM, Alsayed BA, et al. IL-2 and IL-1β patient immune responses are critical factors in SARS-CoV-2 infection outcomes. *J Pers Med.* 2022;12(10):1729. doi:10.3390/jpm12101729.
 22. Nikitina VV, Zaharova NB. Value MCP-1 as predict vascular disturbances. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2010;6(4):786-90. (In Russ.) Никитина В. В., Захарова Н. Б. Значение MCP-1 как предиктора сосудистых нарушений. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2010;6(4):786-90.
 23. Piemonti L, Calori G, Lattuada G, et al. Association between plasma monocyte chemoattractant protein-1 concentration and cardiovascular disease mortality in middle-aged diabetic and nondiabetic individuals. *Diabetes Care.* 2009;32(11):2105-10. doi:10.2337/dc09-0763.
 24. Timofeev YuS, Dzhiyeva ON, Drapkina OM. Biological markers in obesity: fundamental and clinical and laboratory aspects. Moscow: LLC "Silicea-Polygraph", 2024. 108 p. (In Russ.) Тимофеев Ю. С., Джиоева О. Н., Драпкина О. М. Биологические маркеры при ожирении: фундаментальные и клинико-лабораторные аспекты. М.: ООО "Силицея-Полиграф", 2024. 108 с. ISBN: 978-5-6050540-9-2. doi:10.15829/ROPNIZ-t1-2024. EDN JZFEJM.
 25. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *International Immunopharmacol.* 2021;101(Pt B):107598. doi:10.1016/j.intimp.2021.107598.
 26. Viktorova IA, Moiseeva MV, Shirлина NG, et al. Abdominal obesity is an independent risk factor for the development of fatal and non-fatal cardiovascular events according to the prospective observational epidemiological study ESSE-RF2. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2022;25(6):40-6. (In Russ.) Викторова И. А., Моисеева М. В., Ширлина Н. Г. и др. Абдоминальное ожирение — независимый фактор риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий по данным проспективного наблюдательного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ2. *Профилактическая медицина.* 2022;25(6):40-6. doi:10.17116/profmed20222506140.