

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОКИНОВ СЕМЕЙСТВА IL1 В КРОВИ БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОСЛЕ COVID-19

О. А. Радаева¹✉, А. С. Симбирцев², Ю. А. Костина¹, М. С. Искандярова¹, С. В. Машнина¹, Д. Д. Бесшейнов, Е. В. Негоднова¹, В. В. Куляпкин¹

¹ Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева, Саранск, Россия

² Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Механизм патогенетического утяжеления в системе SARS-CoV-2–эссенциальной гипертензии (ЭАГ) носит более сложный характер, чем взаимодействие на уровне ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2). Целью исследования было проанализировать динамику содержания представителей семейства IL1 (IL1 β , IL1 α , IL1ra, IL18, IL18BP, IL37) в крови больных ЭАГ через 10, 30 и 180 дней после COVID-19 для определения цитокинопосредованных звеньев прогрессирования ЭАГ в постинфекционном периоде. В исследовании участвовали четыре группы пациентов: с ЭАГ и COVID-19 в анамнезе (с пневмонией/без пневмонии), с COVID-19 в анамнезе (с пневмонией/без пневмонии) без ЭАГ. Содержание цитокинов определяли иммуноферментным методом. Полученные результаты демонстрируют пролонгированный характер провоспалительного иммунного ответа в постинфекционном периоде у больных с ЭАГ (сохранение более высоких уровней IL1 β , IL1 α , IL18 на 10-й, 30-й и 180-й дни после выздоровления ($p < 0,001$) при сопоставлении с периодом до инфицирования SARS-CoV-2). В группе без ЭАГ выявлено восстановление баланса анализируемых цитокинов к 30-му дню наблюдения. Двукратное увеличение содержания IL18 в крови пациентов с ЭАГ и COVID-19 в анамнезе на фоне отсутствия роста IL18BP через 30 дней наблюдения при сравнении с доинфекционным периодом ассоциируется с развитием сердечно-сосудистых осложнений в период с первого по шестой месяц наблюдения, что позволяет выдвинуть гипотезу о значимости данных иммунорегуляторных пептидов в патогенезе осложнений и актуализирует дальнейший научный поиск.

Ключевые слова: COVID-19, артериальная гипертензия, IL1 β , IL1 α , IL18, сердечно-сосудистые осложнения

Вклад авторов: О. А. Радаева — разработка дизайна исследования, анализ результатов, оформление рукописи; А. С. Симбирцев — формулирование цели исследования, итоговый вариант рукописи; Ю. А. Костина — проведение лабораторных исследований, оформление рукописи; М. С. Искандярова — работа с литературой, работа над первым вариантом рукописи; С. В. Машнина — работа с литературой, наблюдение за пациентами; Д. Д. Бесшейнов — статистическая обработка данных; Е. В. Негоднова — работа над первым вариантом рукописи; В. В. Куляпкин — статистическая обработка данных за 6 месяцев наблюдения.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Мордовского государственного университета имени Н. П. Огарева (протокол № 12 от 14 декабря 2008 г. и протокол № 85 от 27 мая 2020 г.) и проведено в соответствии с требованиями положений Хельсинкской декларации ВМА (2013 г.) и протокола Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1999) с учетом дополнительного протокола к Конвенции по правам человека и биомедицине в области биомедицинских исследований (2005). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

✉ **Для корреспонденции:** Ольга Александровна Радаева
ул. Ульянова, д. 26а, г. Саранск, 430020; radaevamed@mail.ru

Статья получена: 19.05.2021 **Статья принята к печати:** 02.06.2021 **Опубликована онлайн:** 07.06.2021

DOI: 10.24075/vrgmu.2021.026

CHANGES IN BLOOD LEVELS OF IL1 FAMILY CYTOKINES IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AFTER HAVING COVID-19

Radaeva OA¹✉, Simbirtsev AS², Kostina YuA¹, Iskandiyarova MS¹, Mashnina SV¹, Bessheynev DD, Negodnova EV¹, Kulyapkin VV¹

¹ National Research Mordovia State University, Saransk, Russia

² State Research Institute of Highly Pure Biopreparations of the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russia

Pathogenetic progression mechanisms in the SARS-CoV-2–essential hypertension (EAH) system are more complex than interaction at the level of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). The study was aimed to assess the dynamic changes of the IL1 members (IL1 β , IL1 α , IL1ra, IL18, IL18BP, IL37) blood levels in patients with EAH 10, 30, and 180 days after having COVID-19 in order to define cytokine-mediated mechanisms of EAH progression during the period following infection. The study involved four groups of patients: with a history of EAH and COVID-19 (pneumonia/no pneumonia), with a history of COVID-19 (pneumonia/no pneumonia) and no EAH. Cytokine levels were determined by enzyme immunoassay. The study results demonstrate the prolonged proinflammatory immune response during the period following infection in patients with EAH (retaining higher levels of IL1 β , IL1 α , and IL18 on days 10, 30, and 180 after recovery ($p < 0.001$) compared to levels measured prior to SARS-CoV-2 infection). In the group with no EAH, the balance of assayed cytokines was restored on day 30 of follow-up. The two-fold increase of blood IL18 levels in patients, having a history of EAH and COVID-19 and showing no increase in the IL18BP levels after 30 days of follow up compared to the values measured prior to infection, is associated with cardiovascular complications occurring during the first six months of follow-up. This makes it possible to hypothesize the importance of these immunoregulatory peptides for the pathogenesis of complications and enhances the relevance of further scientific research.

Keywords: COVID-19, arterial hypertension, IL1 β , IL1 α , IL18, cardiovascular complications

Author contribution: Radaeva OA — study design, analysis of the results, manuscript editing; Simbirtsev AS — formulating research aim, final version of the article; Kostina YuA — laboratory tests, manuscript editing; Iskandiyarova MS — literature analysis, working on the first manuscript draft; Mashnina SV — literature analysis, monitoring of patients; Bessheynev DD — statistical data processing; Negodnova EV — working on the first manuscript draft; Kulyapkin VV — statistical processing of data obtained during the 6th month of follow-up.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the National Research Mordovia State University (protocol № 12 dated December 14, 2008, protocol № 85 dated May 27, 2020), the research was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki (2013) and the protocol of the Convention on Human Rights and Biomedicine (1999) taking into consideration the Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research (2005). Informed consent was submitted by all patients.

✉ **Correspondence should be addressed:** Olga A. Radaeva
Ulyanova, 26a, Saransk, 430020; radaevamed@mail.ru

Received: 19.05.2021 **Accepted:** 02.06.2021 **Published online:** 07.06.2021

DOI: 10.24075/brsmu.2021.026

В период пандемии усилия медицинских работников и исследователей в большей степени направлены на борьбу с непосредственным уровнем инфицирования SARS-CoV-2 и снижением острой смертности, но все чаще появляются данные о значимости изучения «продолженного COVID-19» [1]. Важно учитывать отдаленные эффекты SARS-CoV-2, реализуемые через дисбаланс цитокин-опосредованных векторов, определяющих прогрессирование ряда сердечно-сосудистых заболеваний в постинфекционном периоде с увеличением риска развития осложнений [2, 3]. Описаны данные, демонстрирующие связь между различными ОРВИ и повышением частоты сердечно-сосудистых осложнений в последующий временной период [4, 5]: до четырехкратного увеличения в первые 30 дней и полуторакратного увеличения спустя годы, особенно у лиц с артериальной гипертензией (АГ) [6]. Длительные наблюдения за пациентами с SARS-CoV-2 указывают на формирование сердечно-сосудистых осложнений и изменение метабомики в постинфекционном периоде, но эти данные ограничены и требуют пересмотра в аспекте SARS-CoV-2. В дополнение к выводам о том, что лица с АГ могут быть более восприимчивы к COVID-19 и характеризоваться более тяжелым течением [7, 8], в литературе также описано, что SARS-CoV-2-инфицирование может выступить триггером как для прогрессирования ранее существующего, так и для инициации иного патологического процесса [3].

Понимание связи между COVID-19 и хроническими заболеваниями имеет важное значение для ведения пациентов с коморбидными состояниями в постинфекционном периоде. Механизм патогенетического утяжеления в системе SARS-CoV-2 и эссенциальной гипертензии (ЭАГ) носит более сложный характер, чем взаимодействие на уровне ACE2. В связи со значимостью цитокин-опосредованных векторов в патогенезе ЭАГ высока вероятность, что после перенесенного COVID-19 происходит изменение принципов иммунного регулирования, ассоциированных с прогрессированием гипертонии. Иммунная система наравне с дыхательной является мишенью для SARS-CoV-2 [9], но на данный момент ограничена информация о динамике иммунорегуляторных пептидов в постковидном периоде. COVID-19 — новое инфекционное заболевание, что объясняет заявления научного сообщества о значимости получения большей информации как об отдаленных осложнениях у пациентов с хроническими неврологическими, сердечно-сосудистыми заболеваниями после SARS-CoV-2-инфицирования, так и о роли иммунорегуляторных пептидов в их патогенезе [10]. Представители семейства IL1 (IL1 β , IL1 α , IL1ra, IL18, IL18BP, IL37), задействованные в развитии COVID-19 [2, 11–12], выступают значимыми факторами прогрессирования эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудистой стенки, как через изменения баланса в системе вазопрессоров и вазодилататоров, так и за счет перепрограммирования синтеза матричных металлопротеаз [13–15].

Целью исследования стал анализ динамики содержания представителей семейства IL1 (IL1 β , IL1 α , IL1ra, IL18, IL18BP, IL37) в сыворотке периферической крови больных ЭАГ через 10, 30 и 180 дней после перенесенной COVID-19 для определения цитокин-опосредованных звеньев потенциального прогрессирования ЭАГ в постинфекционный период.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Анализируемые данные получены в рамках третьего этапа проспективного открытого нерандомизированного исследования «Цитокины в патогенезе и диагностике ЭАГ», начатого в 2008 г. В ходе работы были сформированы четыре группы пациентов из базы данных лиц с ЭАГ II стадии (402 человека), которые находятся под наблюдением 10 (7,5–12,3) лет (комплексное функциональное, клинко-биохимическое обследование с анализом содержания 32 цитокинов проводили в 2008, 2013, январе-феврале 2020 гг.): группа 1 — пациенты с ЭАГ II стадии после COVID-19 без пневмонии; группа 2 — пациенты с ЭАГ II стадии с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией в анамнезе; группа 3 — лица без ЭАГ, после COVID-19 без пневмонии; группа 4 — лица без ЭАГ, с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией в анамнезе (группы 3 и 4 набраны из условно здоровых лиц (без гипертензии), которые длительно наблюдаются (154 человека) в рамках исследования и сопоставимы по возрасту, основным клинко-биохимическим характеристикам). Критерии включения: ЭАГ II стадии; сопоставимая гипотензивная терапия перед SARS-CoV-2-инфицированием (и-АПФ и/или тиазидные диуретики); возраст 60–65 лет; сопоставимые до SARS-CoV-2-инфицирования показатели общего холестерина, липопротеидов, триглицеридов, глюкозы; обхват талии для мужчин менее 102 см, для женщин менее 88 см, ИМТ < 25 кг/м². Критерии исключения: ассоциированные клинические состояния в анамнезе на момент начала третьего этапа исследования (острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), инфаркт миокарда (ИМ), стенокардия, коронарная реваскуляризация), почечная недостаточность, сахарный диабет 1-го или 2-го типа, аутоиммунные, аллергические заболевания, симптоматическая артериальная гипертензия, алкогольная/наркотическая зависимость, курение, отказ пациента от долгосрочного участия в исследовании. Группу сопоставления составили условно здоровые лица с систолическим артериальным давлением (САД) 100–130 мм рт. ст. и диастолическим артериальным давлением (ДАД) 70–89 мм рт. ст.

Важным аспектом дизайна представленной работы является наличие данных о цитокиновом статусе включенных в исследование пациентов в период до SARS-CoV-2-инфицирования (январь–февраль 2020 г.).

Диагноз COVID-19 был выставлен в соответствии с актуальными временными клиническими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19) с учетом результатов ПЦР (здесь и далее — на наличие РНК SARS-CoV-2) и выявления иммуноглобулинов класса М и класса G к SARS-CoV-2 в динамике. У пациентов зарегистрировано два клинических варианта: ОРВИ или пневмония без дыхательной недостаточности (легкое или среднетяжелое течение). Пациенты получали сопоставимую терапию в соответствии с клиническими рекомендациями, актуальными на момент проведения терапии (май–октябрь 2020 г.). Через 10, 60, 180 дней после двух отрицательных результатов ПЦР проводили забор крови в 8.00 натошак. Кровь центрифугировали, отделяли сыворотку и хранили в маркированных пробирках при температуре –30° С не более 45 суток. Уровни IL1 β , IL1 α , IL1ra, IL18, IL18 BP, IL37 определяли методом ИФА на базе лаборатории кафедры иммунологии, микробиологии, вирусологии (микробиологическая и иммунологическая лаборатория, лицензия № 13.01.04. 0001. Л.000005.06.11, бессрочная)

сертифицированные специалисты на иммуноферментном анализаторе «Personal Lab TM» (Adaltis; Италия). Используемые тест-системы обладали достаточной чувствительностью и специфичностью: IL1 β (eBioscience (Bender MedSystems), диапазон измерения — 0,3–250 пг/мл; IL1 α (eBioscience (Bender MedSystems), диапазон измерения — 1,06–100,0 пг/мл; IL1ra (eBioscience (Bender MedSystems), диапазон измерения — 30–7000 пг/мл; IL18 (eBioscience (Bender MedSystems), диапазон — 9–5000 пг/мл; IL18BP (R&D Systems, USCN Life Science), диапазон — 0,51–100 нг/мл); IL37 (Fine Biotech), диапазон — 31,2–2000 пг/мл.

Ежемесячно проводили телефонный опрос для выявления факта развития сердечно-сосудистых осложнений с последующей верификацией информации в медицинском учреждении, курирующем пациента.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 13.5 (StatSoft; США). Данные представляли в виде медианы (Me) и перцентилей (Q_{0,25}–Q_{0,75}). Распределение данных отличалось от распределения Гаусса–Лапласа, поэтому при сравнении зависимых выборок использовали критерий Уилкоксона, при сравнении несвязанных выборок — критерий Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У пациентов с ЭАГ II стадии в период до SARS-CoV-2-инфицирования были характерны более высокие уровни в сыворотке периферической крови IL1 β , IL1 α , IL18, IL18BP, IL37, чем у условно здоровых лиц ($p < 0,001$) (табл. 1 и 2). После перенесенного COVID-19 у больных с ЭАГ II стадии зарегистрированы иные количественные и качественные показатели, отражающие динамику изменения содержания в крови IL1 β , IL1 α , IL1ra, IL18, IL18BP, IL37, по сравнению с больными после SARS-CoV-2-инфицирования, но без ЭАГ. Так, у лиц с ЭАГ II стадии вне зависимости от формы COVID-19 (с пневмонией или без пневмонии) через 10 дней после второго отрицательного результата ПЦР обнаружены более высокие уровни провоспалительных представителей семейства IL1 (IL1 β , IL1 α) по сравнению с периодом до инфицирования ($p < 0,001$; см. табл. 1). У больных без гипертензии данная закономерность была характерна только для лиц с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией, при этом нормализация содержания IL1 β , IL1 α (достижение уровней до инфицирования) в крови у данной категории пациентов происходила к 30-му дню после выздоровления с сохранением и через 6 месяцев (см. табл. 2). В группе больных с ЭАГ также регистрируется

снижение IL1 β , IL1 α по сравнению с данными от 10-го дня после выздоровления, но без достижения уровней периода до инфицирования в группе больных с ЭАГ и SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией в анамнезе. Важно отметить повторный рост IL1 β , IL1 α в крови пациентов с ЭАГ (вне зависимости от пневмонии в анамнезе) через 180 дней после отрицательного результата ПЦР по сравнению с данными периода до инфицирования и 30-го дня после лабораторного выздоровления (отрицательный результат ПЦР; см. табл. 1). При анализе индивидуальных показателей выявлено, что тенденция увеличения IL1 α к концу 6-го месяца сформировалась, в первую очередь, за счет роста в группе женщин с ЭАГ (у женщин увеличение на 79% (75% ДИ [61–87]) в сравнении с данными через месяц, у мужчин — на 32% (75% ДИ [12–44]) соответственно; $p < 0,001$). Особенности динамики изменения уровня IL1 β в зависимости от половой принадлежности не выявлено. При этом рост провоспалительных IL1 β , IL1 α в постинфекционном периоде в группе пациентов с ЭАГ и COVID-19 без пневмонии происходит на фоне увеличения противовоспалительного IL1ra, что совпадает с закономерностями в группе больных без гипертензии. Больных с ЭАГ и COVID-19 с пневмонией характеризует увеличение IL1 β , IL1 α без повышения концентрации в крови естественного антагониста IL1ra (см. табл. 1).

Анализ динамики уровней IL18 и IL18 BP показал, что пациенты с ЭАГ II стадии вне зависимости от формы COVID-19 (с пневмонией или без пневмонии) через 10 дней после отрицательного результата ПЦР имели повышенный уровень IL18 в сыворотке крови по сравнению с данными «доинфекционного» периода ($p < 0,001$), и данная закономерность сохранялась через 30 и 180 дней (см. табл. 1). Важно отметить, в группе пациентов с ЭАГ и без пневмонии в анамнезе рост IL18 сопровождался увеличением IL18 BP ($p < 0,001$), которое сохранялось и через 30 и через 180 дней после лабораторного выздоровления, в группе с ЭАГ и пневмонией в анамнезе компенсаторного повышения содержания IL18 BP в постинфекционном периоде не выявлено ($p < 0,05$). Определено также, что у лиц с ЭАГ II стадии и COVID-19 без пневмонии в анамнезе через 180 дней после отрицательного результата ПЦР были достоверно более высокие уровни IL37 по сравнению как с «доинфекционным периодом» ($p < 0,001$), так и с показателями пациентов с ЭАГ II стадии и COVID-19 с пневмонией в анамнезе ($p < 0,001$). У больных без ЭАГ, перенесших COVID-19 без вовлечения в патологический процесс легких, изменения содержания IL18, IL18 BP и IL37 при сравнении «доинфекционного» и «постинфекционного» периодов выявлено не было ($p < 0,05$). В группе с SARS-

Таблица 1. Сравнительная характеристика уровней цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови больных ЭАГ II стадии до COVID-19 и через 10, 30 и 180 дней после заболевания (Me [Q₂₅–Q₇₅])

	Пациенты с ЭАГ II стадии и COVID-19							
	без пневмонии (n = 53 человек)				с пневмонией (n = 41 человек)			
	до COVID-19	через 10 дней	через 30 дней	через 180 дней	до COVID-19	через 10 дней	через 30 дней	через 180 дней
1	2	3	4	5	6	7	8	
IL1 β	18,7 [13,2–22,1]	23,9 [20,1–26,4]* ¹	19,6* ² [13,9–20,8]	25,7 [14,8–31]* ^{1,3}	19,3 [14–21,3]	37,8* ^{2,4} [34,3–39,1]	30,2* ^{3,5,6} [26,7–38,4]	42,3 [33,4–47,2]* ^{4,5,6,7}
IL1 α	13,2 [10,6–15,5]	16,9 [12,6–19,1]* ¹	14,4 [11–16,6]* ^{1,2}	18,3 [13–23,4]* ^{1,2,3}	20,7 [13,1–22,7]* ¹	26,7 [18,1–31,8]* ^{2,5}	31,1 [25,7–33,4]* ^{3,5,6}	35,6 [29,3–38,1]* ^{4,5,6,7}
IL1ra	698 [602–754]	750 [665–812]* ¹	690 [508–787]* ²	984 [733–1187]* ^{1,2,3}	612 [524–690]* ¹	645 [572–735]* ²	602 [518–720]* ³	621 [503–668]* ⁴
IL18	301 [243–352]	399 [243–420]* ¹	411 [270–452]* ¹	412 [264–436]* ¹	394 [321–658]* ¹	460 [345–732]* ^{1,2,5}	479 [345–532]* ^{3,5}	474 [387–609]* ^{1,4,5}
IL18 BP	5980 [5311–6720]	7900* ¹ [7132–8640]	8190* ¹ [7243–8930]	7870* ¹ [5311–6720]	5110* ¹ [4963–6265]	4960* ² [4872–6120]	5230* ³ [4850–6334]	4890* ⁴ [4730–5970]
IL37	65,7 [54,7–68,9]	68,3 [51,2–72,4]	64,9 [57,2–75,1]	88,3 [76,4–94,4]* ^{1,2,3}	52,7 [48,1–60,3]* ¹	51,3 [44,2–55,1]* ²	52,1 [46,3–56,7]* ³	49,7 [45,4–55,3]* ⁴

Примечание: * — уровень достоверности $p < 0,001$, [^] — $p < 0,01$, ¹ — $p < 0,05$ (применяли критерий Уилкоксона для связанных совокупностей и критерий Манна–Уитни для несвязанных совокупностей).

Таблица 2. Сравнительная характеристика уровней цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови больных без ЭАГ II стадии до COVID-19 и через 10, 30 и 180 дней после заболевания (Ме [Q₂₅–Q₇₅])

	Пациенты с COVID-19 без ЭАГ							
	без пневмонии (n = 41 человек)				с пневмонией (n = 44 человек)			
	до COVID-19	через 10 дней	через 30 дней	через 180 дней	до COVID-19	через 10 дней	через 30 дней	через 180 дней
	1	2	3	4	5	6	7	8
IL1β	5,12 [4,83–5,32]	5,33 [4,12–5,2]	5,29 [8,89–5,41]	4,97 [3,65–5,44]	5,38 [4,97–5,44]	17,2 [14,1–20,1] ^{*2,4}	5,72 [3,3–4,15] ^{*6}	5,42 [4,53–5,65] ^{*4,6}
IL1α	3,22 [3,04–3,41]	3,39 [3,16–3,56]	2,99 [2,56–3,45]	3,18 [2,93–3,39]	3,14 [2,97–3,24]	4,72 [3,11–5,82] ^{*2,5}	3,25 ^{*6} [2,61–2,49]	3,18 [2,67–4,14] ^{*6}
IL1ra	697 [584–791]	830 [690–914] ^{*1}	667 [458–733] ^{*1,2}	728 [602–816] ^{*2}	657 [504–731]	843 [693–913] ^{*2}	609 [515–769] ^{*6}	642 [526–712] ^{*1,4,6}
IL18	162 [145–197]	157 [137–172]	166 [151–183]	147 [139–203]	234 [177–267] ^{*1}	298 [235–367] ^{*2,5}	247 [224–274] ^{*3,6}	228 [207–259] ^{*1,4,6}
IL18 BP	4880 [3510–5670]	5070 [3670–5830]	4834 [3220–5470]	4993 [3440–5580]	4768 [3640–5721]	5930 ^{*2,5} [4930–8216]	6200 ^{*3} [4850–7334]	6180 ^{*4,5} [4603–7100]
IL37	80 [68,7–93,3]	76 [62,3–89,4]	78,9 [67,4–86,6]	82,3 [61,2–94,6]	77,1 [63,3–95,7]	74,4 [66,2–83,7]	75,3 [65,7–82,3]	79,5 [55,7–85,3]

Примечание: * — уровень достоверности $p < 0,001$, ^ — $p < 0,01$, ' — $p < 0,05$ (применяли критерий Уилкоксона для связанных совокупностей и критерий Манна–Уитни для несвязанных совокупностей).

СоV-2-ассоциированной пневмонией, но без ЭАГ на 10-й день после отрицательного результата ПЦР в сыворотке крови повышался уровень IL18 и IL18 BP ($p < 0,001$) по сравнению с данными до SARS-CoV-2-инфицирования, но с возвращением к «доинфекционному» уровню через 30 дней (см. табл. 2). Динамика IL37 в группе без ЭАГ в постинфекционном периоде не зарегистрирована ($p < 0,05$).

Сопоставление цитокиновых показателей пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией на фоне ЭАГ II стадии и больных с ЭАГ и COVID-19 без пневмонии в «доинфекционном» периоде показало, что больные с ЭАГ и COVID-19 с пневмонией имели более выраженный рост уровней IL1α и IL18 в сыворотке периферической крови ($p < 0,001$) на фоне меньших концентраций IL1ra, IL18 BP и IL37 ($p < 0,001$) по сравнению с показателями у больных с ЭАГ и COVID-19 без пневмонии. Данная закономерность в группе без ЭАГ не выявлена.

Важно отметить, что при сопоставлении с классическими шкалами расчета риска сердечно-сосудистых осложнений при АГ пациенты были сопоставимы как до, так и после COVID-19, но за время наблюдения у восьми пациентов (мужчин) из группы ЭАГ и COVID-19 (пневмония) в период наблюдения 1–6 месяцев развились ОКС, ОНМК или ТНМК. Учитывая ограниченное число наблюдений лиц с осложнениями в постинфекционном периоде их индивидуальные данные были проанализированы отдельно: пациенты характеризовались двукратным ростом уровней IL18 в сыворотке периферической крови через 30 дней наблюдения по сравнению с доинфекционным периодом и увеличением на 50% по сравнению с данными 10-го дня (до инфицирования — 410 [397–426] пг/мл; 10-й день — 562 [544–681] пг/мл; 30-й день — 824 [807–903] пг/мл). В группе пациентов с ЭАГ и SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией в анамнезе, но без сердечно-сосудистых осложнений в последующие месяцы (30–180-й дни наблюдения) отсутствовала динамика содержания IL18 к 30-му дню при сопоставлении с 10-ми сутками наблюдения). Рост IL18 при развитии осложнений в последующем периоде происходил на фоне индивидуально низкого содержания в крови IL18BP (до инфицирования — 4805 [4793–4826] пг/мл; 10-й день — 4786 [4741–4798] пг/мл; 30-й день — 4630 [4665–4662] пг/мл) и IL37 (до инфицирования — 46,9 [46,7–47,3] пг/мл; 10-й день — 44,5 [44,1–44,9] пг/мл; 30-й день — 45,1 [44,6–45,5] пг/мл), что соответствовало I квартилю при анализе распределения пациентов с учетом уровня IL18BP и IL37 как в периоде до инфицирования, так и в дальнейшем. Отличий по другим представителям семейства IL1 при сопоставлении с пациентами без осложнений в первые

6 месяцев выявлено не было. Двое мужчин из группы ЭАГ и COVID-19 (без пневмонии) в анамнезе также перенесли ОНМК после лабораторного выздоровления в период с 1-го по 6-й месяц наблюдения и имели аналогичные особенности системы IL1 и индивидуальные качественные и количественные характеристики, отличные от таковых у лиц с ЭАГ и COVID-19 (без пневмонии) в анамнезе.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе исследования получены данные о динамике изменения содержания провоспалительных представителей семейства IL1 (IL1β, IL1α, IL18) и их естественных антагонистов (IL1ra, IL18BP) у пациентов после COVID-19, которые доказывают пролонгированный характер провоспалительного иммунного ответа в постинфекционном периоде у больных с ЭАГ (сохранение отличий от уровней доинфекционного периода на протяжении 6 месяцев после лабораторного выздоровления) в сравнении с условно здоровыми лицами (восстановление цитокиновых показателей до преинфекционных уровней через 30 дней после лабораторного выздоровления у лиц с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией и через 10 дней у пациентов без пневмонии). Другие исследователи также обозначали значимость изменения ряда иммунорегуляторных пептидов (IL6, MCP1, IP10 и др.) у больных с COVID-19 [16] с указанием провоспалительного характера и связи с потенциальным прогрессирующим сопутствующим заболеванием в дальнейшем. В связи с новым характером вируса эти данные ограничены и отсутствует информация о закономерностях с учетом преинфекционных уровней цитокинов у пациентов с COVID-19, что повышает актуальность представленной работы, анализирующей отличия содержания IL1β, IL1α, IL1ra, IL18, IL18 BP, IL37 в крови с учетом периода до SARS-CoV-2-инфицирования. Длительное сохранение повышенных концентраций провоспалительных IL1β, IL1α и IL18 в крови пациентов в постковидном периоде имеет принципиальное значение для «усиления» патогенетических линий прогрессирования гипертонии. Опубликованы данные о стимулирующих эффектах IL1β в отношении уровня ADMA (опосредованный вазопрессор за счет активации протеинаргининметилтрансферазы (PRMT) и торможения диметиларгининадиметиламиногидролаза (DDAH) [17, 18]. Кроме того, описан сигнальный путь IL1α-NF-κB-CCL2, способствующий миграции иммунных клеток и закреплению процессов ремоделирования сосудистой стенки [19], что подтверждено и нашими данными [13] с обоснованием большей значимости для женщин с ЭАГ.

Необходимо отметить, что у пациентов с ЭАГ и SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией в анамнезе увеличение IL1 β и IL1 α , IL18 происходит без компенсаторного роста естественных антагонистов: IL1ra и IL18BP, IL3. Согласно опубликованным данным, функциональное комплексообразование между IL37 и IL18BP происходит за счет единых рецепторных единиц IL37 с IL18ra и направлено как на нивелирование вазопрессорных эффектов IL18, так и на прямое блокирование синтеза SDMA [20, 21]. Отсутствие их роста у больных с ЭАГ после SARS-CoV-2-инфицирования на фоне повышения IL18 увеличивает вероятность реализации вазопрессорных и ремоделирующих эффектов действия в системе IL18–IL18BP–IL37 с потенциальным повышением риска повреждения органов-мишеней при ЭАГ (миокарда, головного мозга и др.). Данную гипотезу частично подтверждает анализ индивидуальных «кривых» изменения уровней цитокинов в сыворотке периферической крови пациентов с ОКС, ОНМК и ТНМК, которые характеризуются двукратным увеличением IL18 в крови в первый месяц наблюдения при отсутствии компенсаторного повышения IL18BP и IL37. Значимый рост IL18 у больных с ЭАГ в постковидный период может быть ключевым промежуточным звеном патогенетической цепи, посредством которого АТ II способствует реконструированию сосудов [22] со вторичным прогрессированием дисфункции левого желудочка и увеличением толщины интимы-медии сонной артерии, что является нисходящим следствием АГ и маркером будущего сердечно-сосудистого риска у пациентов [23]. Увеличение синтеза IL18 в постковидном периоде возможно и за счет активации CD147, потенциального рецептора для адгезии SARS-CoV-2 [24], являющегося индуктором м-PHK IL18 через стимуляцию сайтов связывания NF- κ B и AP1 (активирующего протеина-1) с промотором гена IL18 через Rac1-опосредованную PI3K/Akt/IKK (фосфоинозитид-3-киназа/АКТ/киназа IKK)-зависимую деградацию I κ B- α (ингибиторного белка I κ B киназа α) и MKK7/JNK (киназа MKK7/c-Jun-N-терминальная киназа)-сопряженную активацию AP1 [25], что имеет большее патофизиологическое значение у лиц с предковидным высоким уровнем IL18/низким IL18BP–IL37 и выявлено в нашем исследовании.

Важно отметить, что пациенты с SARS-CoV2-ассоциированной пневмонией имели в сыворотке периферической крови более высокие прединфекционные уровни IL1 α и IL18 на фоне меньших концентраций антагонистов: IL1ra, IL18BP и IL37, по сравнению с показателями больных с ЭАГ и COVID-19 без пневмонии, что позволяет предположить значимость содержания и отношения представленных цитокинов (цитотиновый прединфекционный статус пациента) при проникновении SARS-CoV-2 для инициации патологического процесса в ткани легкого. При этом у пациентов без ЭАГ с прединфекционными низкими уровнями IL1 α и IL18 в крови отличий в зависимости от развития пневмонии не выявлено, в связи с чем можно говорить о потенциально IL1 α - и IL18-опосредованных звеньях патогенеза пневмонии при COVID-19 у больных с ЭАГ и дозозависимых эффектах представленных цитокинов у данной категории больных.

ВЫВОДЫ

Результаты исследования подтверждают научную значимость изучения динамики изменения содержания представителей семейства IL1 в крови пациентов с ЭАГ и SAR-CoV-2-инфицированием в анамнезе для построения индивидуальных иммунопатогенетических схем прогрессирования гипертензии. Полученные данные актуализируют дальнейшие наблюдения для подтверждения гипотезы о роли IL18–IL18BP в иммунопатогенезе отдаленных сердечно-сосудистых осложнений у больных с ЭАГ и COVID-19 в анамнезе. Для подтверждения гипотезы, что цитокины могут выступить прогностическими маркерами в данной клинической ситуации необходимо в дальнейшем сопоставить количественные характеристики широкого спектра цитокинов, вазоактивных веществ, функциональных показателей и провести многофакторный корреляционный анализ и выделение потенциальных независимых критериев с высоким уровнем чувствительности и специфичности в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Понимание цитокин-опосредованных механизмов отдаленных сердечно-сосудистых осложнений может изменить терапевтические подходы (терапевтическую стратегию) при ведении пациентов как в острый период COVID-19, так и в постинфекционный.

Литература

- Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm*. 2020; 17 (11): 1984–90.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497–506.
- Alyammahi SK, Abdin SM, Alhamad DW, Elgendy SM, Altell AT, Omar HA. The dynamic association between COVID-19 and chronic disorders: An updated insight into prevalence, mechanisms and therapeutic modalities. *Infect Genet Evol*. [Internet] 2021 [cited 2021 Mach 8]; 87: [about 1 p.]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134820304780?via%3Dihub>.
- Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiol*. 2016; 1 (3): 274–81.
- Brack MC, Lienau J, Kuebler WM, Witzenth M. Cardiovascular sequelae of pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 2019; 25 (3): 257–62.
- Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang CC, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA*. 2015; 313 (3): 264–74.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020; 323 (20): 2052–9.
- Коростовцева Л. С., Ротарь О. П., Конради А. О. Covid-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? *АГ*. 2020; 26 (2): 124–32.
- Liu Y, Zhang HG. Vigilance on New-Onset Atherosclerosis Following SARS-CoV-2 Infection. *Front Med (Lausanne)*. [Internet] 2021 Jan [cited 2021 Apr 24] 20; 7: [about 1 p.]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2091304>.
- Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19*. *Rev Neurol*. 2020; 70 (9): 311–22.
- Van de Veerdonk FL, Netea MG. Blocking IL1 to prevent respiratory

- failure in COVID-19. *Crit Care*. [Internet] 2020 Jul 18 [cited 2021 Apr 24]; 24 (1): [about 1 p.]. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03166-0>.
12. Rowaiye AB, Okpalefe OA, Onuh Adejoke O, Ogidigo JO, Hannah Oladipo O, Ogu AC. Attenuating the Effects of Novel COVID-19 (SARS-CoV-2) Infection-Induced Cytokine Storm and the Implications. *J Inflamm Res*. 2021; 14: 1487–510.
 13. Радаева О. А. Цитокины в патогенезе и диагностике эссенциальной артериальной гипертензии [диссертация]. М., 2019.
 14. Krishnan SM, Ling YH, Huuskes BM, Ferens DM, Saini N, Chan CT. Pharmacological inhibition of the NLRP3 inflammasome reduces blood pressure, renal damage, and dysfunction in salt-sensitive hypertension. *Cardiovasc Res*. 2019; 115 (4): 776–87.
 15. Savoia C, Volpe M, Kreutz R. Hypertension, a Moving Target in COVID-19: Current Views and Perspectives. *Circ Res*. 2021; 128 (7): 1062–79.
 16. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020; 17 (9): 1463–71.
 17. McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, Harrison DG. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res*. 2015; 116 (6): 1022–33.
 18. Tain Y-L, Hsu C-N. Toxic Dimethylarginines: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA). *Toxins*. 2017; 9 (3): 92–97.
 19. Paish HL, Kalson NS, Smith GR, et al. Fibroblasts Promote Inflammation and Pain via IL1 α Induction of the Monocyte Chemoattractant Chemokine (C-C Motif) Ligand 2. *Am J Pathol*. 2018; 188 (3): 696–714.
 20. Conti P, Lessiani G, Kritas SK, Ronconi G, Caraffa A, Theoharides TC. Mast cells emerge as mediators of atherosclerosis: Special emphasis on IL37 inhibition. *Tissue & Cell*. 2017; 49 (3): 393–400.
 21. Радаева О. А., Симбирцев А. С. Анализ патогенетических связей IL18, IL18BP, IL37 и вазоактивных веществ (AT II, ET-1, NO, ADMA, SDMA, ENOS, INOS, NT-PROCNP и NT-PROBNP) при эссенциальной артериальной гипертензии. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019; 14 (1–2): 235–8.
 22. Valente AJ, Yoshida T, Murthy SN, Sakamuri SS, Katsuyama M, Clark RA, et al. Angiotensin II enhances AT1-Nox1 binding and stimulates arterial smooth muscle cell migration and proliferation through AT1, Nox1, and interleukin-18. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; 303 (3): 282–96.
 23. OZzbıçer S, Ulucam ZM. Association between Interleukin-18 Level and Left Ventricular Mass Index in Hypertensive Patients. *Korean Circulation Journal*. 2017; 47 (2): 238–44.
 24. Wang K, Chen W, Zhang Z, Deng Y, Lian JQ, Du P, et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther*. [Internet] 2020 Dec 4 [cited 2021 Apr 24]; 5 (1): [about 1 p.]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-020-00426-x>.
 25. Venkatesan B, Valente AJ, Prabhu SD, Shanmugam P, Delafontaine P, Chandrasekar B. EMMPRIN activates multiple transcription factors in cardiomyocytes, and induces interleukin-18 expression via Rac1-dependent PI3K/Akt/IKK/NF- κ B and MKK7/JNK/AP-1 signaling. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2010; 49 (4): 655–63.

References

1. Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm*. 2020; 17 (11): 1984–90.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497–506.
3. Alyammahi SK, Abdin SM, Alhamad DW, Elgendy SM, Altell AT, Omar HA. The dynamic association between COVID-19 and chronic disorders: An updated insight into prevalence, mechanisms and therapeutic modalities. *Infect Genet Evol*. [Internet] 2021 [cited 2021 Mach 8]; 87: [about 1 p.]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134820304780?via%3DIihub>.
4. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiol*. 2016; 1 (3): 274–81.
5. Brack MC, Lienau J, Kuebler WM, Witzernath M. Cardiovascular sequelae of pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 2019; 25 (3): 257–62.
6. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang CC, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA*. 2015; 313 (3): 264–74.
7. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020; 323 (20): 2052–9.
8. Korostovceva LS, Rotar OP, Konradi AO. Covid-19: kakovy riski pacientov s arterial'noj gipertenziej? AG. 2020; 26 (2): 124–32. Russian.
9. Liu Y, Zhang HG. Vigilance on New-Onset Atherosclerosis Following SARS-CoV-2 Infection. *Front Med (Lausanne)*. [Internet] 2021 Jan [cited 2021 Apr 24] 20; 7: [about 1 p.]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2091304>.
10. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19*. *Rev Neurol*. 2020; 70 (9): 311–22.
11. Van de Veerdonk FL, Netea MG. Blocking IL1 to prevent respiratory failure in COVID-19. *Crit Care*. [Internet] 2020 Jul 18 [cited 2021 Apr 24]; 24 (1): [about 1 p.]. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03166-0>.
12. Rowaiye AB, Okpalefe OA, Onuh Adejoke O, Ogidigo JO, Hannah Oladipo O, Ogu AC. Attenuating the Effects of Novel COVID-19 (SARS-CoV-2) Infection-Induced Cytokine Storm and the Implications. *J Inflamm Res*. 2021; 14: 1487–510.
13. Radaeva OA. Citokiny v patogeneze i diagnostike jessencial'noj arterial'noj gipertenzii [dissertacija]. M., 2019. Russian.
14. Krishnan SM, Ling YH, Huuskes BM, Ferens DM, Saini N, Chan CT. Pharmacological inhibition of the NLRP3 inflammasome reduces blood pressure, renal damage, and dysfunction in salt-sensitive hypertension. *Cardiovasc Res*. 2019; 115 (4): 776–87.
15. Savoia C, Volpe M, Kreutz R. Hypertension, a Moving Target in COVID-19: Current Views and Perspectives. *Circ Res*. 2021; 128 (7): 1062–79.
16. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020; 17 (9): 1463–71.
17. McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, Harrison DG. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res*. 2015; 116 (6): 1022–33.
18. Tain Y-L, Hsu C-N. Toxic Dimethylarginines: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA). *Toxins*. 2017; 9 (3): 92–97.
19. Paish HL, Kalson NS, Smith GR, et al. Fibroblasts Promote Inflammation and Pain via IL1 α Induction of the Monocyte Chemoattractant Chemokine (C-C Motif) Ligand 2. *Am J Pathol*. 2018; 188 (3): 696–714.
20. Conti P, Lessiani G, Kritas SK, Ronconi G, Caraffa A, Theoharides TC. Mast cells emerge as mediators of atherosclerosis: Special emphasis on IL37 inhibition. *Tissue & Cell*. 2017; 49 (3): 393–400.
21. Radaeva OA, Simbircev AS. Analiz patogenezicheskikh svyazey IL18, IL18BP, IL37 i vazoaktivnykh veshchestv (AT II, ET-1, NO, ADMA, SDMA, ENOS, INOS, NT-PROCNP i NT-PROBNP) pri jessencial'noj arterial'noj gipertenzii. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2019; 14 (1–2): 235–8.
22. Valente AJ, Yoshida T, Murthy SN, Sakamuri SS, Katsuyama M,

- Clark RA, et al. Angiotensin II enhances AT1-Nox1 binding and stimulates arterial smooth muscle cell migration and proliferation through AT1, Nox1, and interleukin-18. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; 303 (3): 282–96.
23. OZzbiçer S, Ulucam ZM. Association between Interleukin-18 Level and Left Ventricular Mass Index in Hypertensive Patients. *Korean Circulation Journal*. 2017; 47 (2): 238–44.
24. Wang K, Chen W, Zhang Z, Deng Y, Lian JQ, Du P, et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther*. [Internet] 2020 Dec 4 [cited 2021 Apr 24]; 5 (1): [about 1 p.]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-020-00426-x>.
25. Venkatesan B, Valente AJ, Prabhu SD, Shanmugam P, Delafontaine P, Chandrasekar B. EMMPRIN activates multiple transcription factors in cardiomyocytes, and induces interleukin-18 expression via Rac1-dependent PI3K/Akt/IKK/NF-κB and MKK7/JNK/AP-1 signaling. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2010; 49 (4): 655–63.