



УДК 616.12 -008.331.1+/616.9:578.834.1/-078:57.083-07

Рівень ІЛ-6 у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у поєднанні з коронавірусною хворобою

О.О. САМЧУК, О.С. СКЛЯРОВА, О.М. БОЧАР, С.Р. МАГІЙОВИЧ, Л.І. КОБИЛІНСЬКА,
 В.Т. БОЧАР, Є.Я. СКЛЯРОВ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
 Львів, Україна

E-mail: volodymyrbochar@gmail.com

Резюме. Артеріальна гіпертензія (АГ) є найпоширенішим супутнім ураженням серед хворих на COVID-19. АГ, незалежно від інших чинників ризику погіршує перебіг коронавірусної інфекції, що, очевидно, пов'язане з імунною активацією та запаленням при гіпертонії. Фактори активації імунної системи при АГ залишаються недостатньо вивченими. Метою роботи було порівняти рівень ІЛ-6 у пацієнтів з АГ і супутнім SARS-CoV-2 (COVID-19) та в осіб з АГ II стадії. Обстежено 82 пацієнти із II стадією АГ із підтвердженим SARS-CoV-2 за допомогою ПЛР-тесту. Їх розділено на 2 групи залежно від тяжкості перебігу коронавірусної хвороби. У першу групу увійшов 41 пацієнт із COVID-19 середньої тяжкості, у другу – 41 хворий із тяжким перебігом цього захворювання. У контрольну групу увійшло 44 пацієнти із II стадією АГ. Вік хворих на АГ у поєднанні з коронавірусною інфекцією був достовірно вищим порівняно з віком хворих на АГ контрольної групи. Рівень сатурації у пацієнтів першої і другої груп був нижчим у порівнянні із контрольною групою ($p < 0,01$). Рівні креатиніну та сечовини достовірно вищі при тяжкому перебігу COVID-19 ($r = 0,77$) порівняно з хворими середнього ступеня тяжкості COVID-19 ($p < 0,05$) та нормою ($p < 0,01$). Середній рівень прозапального ІЛ-6 був у 1,93 разу вищим у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і супутнім SARS-CoV-2 середнього ступеня тяжкості ($p < 0,05$) та у 4,63 разу вищим у пацієнтів із SARS-CoV-2 при тяжкому перебігу ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою, що може свідчити про розвиток цитокінового шторму в цих пацієнтів.

Отож, COVID-пневмонія у поєднанні із АГ ускладнюється погіршенням функції нирок, змінами деяких показників гемостазу на тлі погіршення насичення крові киснем. Рівень сатурації у таких пацієнтів достовірно зменшувався при помірному та важкому перебігу COVID-19 ($p < 0,01$) та негативно корелював із рівнем ІЛ-6 ($r = -0,363$). Залежно від тяжкості перебігу COVID-19 рівні ІЛ-6 різко зростають при помірному ($p < 0,05$) та тяжкому ($p < 0,01$) перебігу порівняно з нормальними показниками.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, COVID-19, ІЛ-6

IL-6 levels in patients with hypertension in combination with coronavirus disease

O.O. SAMCHUK, O.Y. SKLYAROVA, O.M. BOCHAR, S.R. MAGIYOVYCH,
L.I. KOBYLINS'KA, V.T. BOCHAR, E.Y. SKLYAROV

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Abstract. Arterial hypertension (AH) is the most common concomitant pathology in patients with COVID-19. AH, regardless of other risk factors, worsens the course of coronavirus infection, which is associated with immune system activation and inflammation in hypertension. Factors, that activate the immune system in AH remain poorly understood. The study aimed to compare the level of IL-6 in patients with AH and concomitant COVID-19 and patients with AH stage II. 82 patients with AH stage II and confirmed SARS-CoV-2 by PCR test. All individuals were divided into 2 groups depending on the severity of coronavirus disease. The first group included 41 patients with moderate COVID-19, the second – 41 patients with severe course of the disease. The control group included 44 individuals with AH stage II. The age of patients with AH in combination with COVID-19 was significantly higher compared to the age of the individuals in the control group. The level of saturation was lower in patients of the group I and II compared to the control group ($p < 0,01$). Creatinine and urea levels were significantly higher in the group II ($r = 0,77$) compared with patients with a moderate course of COVID-19 ($p < 0,05$) normal parameters ($p < 0,01$). The mean level of proinflammatory IL-6 was 1.93 times higher in patients with AH and moderate COVID-19 ($p < 0,05$) and 4.63 times higher in individuals with severe COVID-19 ($p < 0,01$) compared with the control group. These changes may indicate the development of a cytokine storm in these patients.

COVID-19 pneumonia in combination with AH is complicated by the deterioration of renal function, changes in some indicators of hemostasis on the background of decreasing the blood oxygen saturation. The level of saturation was significantly reduced in patients with moderate and severe COVID-19 ($p < 0,01$) and was negatively correlated with the concentration of IL-6 ($r = -0,363$). As COVID-19 progresses, IL-6 level increases sharply with moderate ($p < 0,05$) and severe ($p < 0,01$) course compared to normal parameters.

Keywords: arterial hypertension, COVID-19, IL-6.

Вступ. Сьогодні пандемії COVID-19, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, приділяється багато уваги, оскільки відсутнє етіотропне лікування, а значне погіршення перебігу супутніх захворювань часто призводить до високих показників летальності, які, за даними різних авторів, коливаються від 0,5 до 15% [1]. Встановлено, що коронавірусна хвороба спричинюється до надлишкового і неконтрольованого вивільнення цитокінів, відомого як «синдром цитокінового шторму» [2–4]. У пацієнтів з COVID-19 саме гіперімунна відповідь становить основу патогенезу гострого респіраторного дистрес-синдрому (РДС) та мультіорганної дисфункції [5].

Серед численних цитокінів, які беруть участь у патогенезі «синдрому цитокінового шторму», велика увага приділяється інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) [6]. ІЛ-6 функціонує як аутокринний, паракринний і гормоноподібний регулятор біологічних процесів, пов'язаних із системним запаленням, метаболізмом й туморогенезом [4].

У численних дослідженнях встановлено, що зростання концентрації ІЛ-6 прямо пропорційно корелює з тяжкістю перебігу захворювання, достовірно асоціюється із прогресуванням гострого РДС [7–11]. Відзначено, що у пацієнтів із коронавірусною інфекцією, які були у тяжкому критичному стані, зростання вмісту ІЛ-6 у сироватці крові корелює із поширеністю ура-

ження легень (більш ніж 50%), потребою в штучній вентиляції легень і є предиктором розвитку дихальної недостатності [4,8,11]. До того ж, високі показники ІЛ-6, С-реактивного протеїну і наявність супутньої артеріальної гіпертензії (АГ) пов'язані з ризиком тяжкого перебігу COVID-19 [12].

Згідно з результатами різних метааналізів встановлено, що АГ, цукровий діабет II типу та інші серцево-судинні захворювання є чинниками тяжкого перебігу COVID-19 [13,14]. Wei-Jie Guan та співавт. систематично оцінили вплив супутніх захворювань на клінічний перебіг та прогноз у пацієнтів за наявності коронавірусної хвороби і встановили, що АГ є найпоширенішим супутнім ураженням серед таких хворих [15]. Також встановлено, що наявність АГ, незалежно від інших чинників ризику погіршує перебіг COVID-19, що, очевидно, пов'язане з імунною активацією та запаленням при гіпертонії [12]. Однак фактори активації імунної системи при АГ залишаються недостатньо вивченими. Тому дослідження вмісту численних медіаторів, зокрема ІЛ-6, за наявності АГ та COVID-19 дозволяє більш детально дослідити механізми імунної відповіді при даному ураженні, спрогнозувати перебіг захворювання і своєчасно попередити ускладнення.

Метою роботи було порівняти рівень ІЛ-6 у пацієнтів з АГ і супутнім SARS-CoV-2 (COVID-19) та в осіб з АГ II стадії.

Матеріали й методи дослідження. У першу групу ввійшли 41 пацієнт із II стадією АГ, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу SARS-CoV-2 з перебігом середньої тяжкості, серед них 23 (56%) жінки та 18 (44%) чоловіків, середній вік – $65,73 \pm 1,49$ року.

У другу групу ввійшли 41 пацієнт із II стадією АГ, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу SARS-CoV-2 з тяжким перебігом, серед них 16 (39%) жінок та 25 (61%) чоловіків, середній вік – $68,24 \pm 1,60$ року.

Пацієнти першої та другої груп мали підтверджений SARS-CoV-2 за допомогою ПЛР-тесту.

У контрольну групу ввійшло 44 пацієнти із II стадією АГ. Серед осіб, які пройшли клініко-діагностичне обстеження, було 24 (54,5%) жінки та 20 (45,5%) чоловіків середній вік – $55,77 \pm 1,75$ року.

Діагноз АГ встановлювали згідно зі стандартами діагностики та лікування даної патології відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів (2012), Європейського товариства артеріальної гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC, 2018).

Усім пацієнтам проводили антропометричні, загальноклінічні, лабораторні (визначали рівні білірубину, сечовини, креатиніну, аспаратамінотрансферази, аланінамінотрансферази, D-димерів, С-реактивного протеїну, виконували коагулограму, ліпидограму), інструментальні (електрокардіографію, ехокардіографію, ультрасонографію, пульсоксиметрію, рентгенографію та комп'ютерну томографію (КТ) органів грудної клітки) та імуноферментні методи дослідження (ІЛ-6, феритин, прокальцитонін).

Хворим вимірювали зріст, визначали масу тіла та розраховували індекс маси тіла за загальноприйнятими формулами.

Рівень офісного артеріального тиску (АТ) вимірювали вранці у положенні сидячи на одній і тій же руці з інтервалом 2 хв тричі та розраховували середнє значення з трьох вимірювань. Частоту серцевих скорочень (ЧСС) визначали після другого вимірювання. Визначення рівня ІЛ-6 проводили за допомогою набору «Інтерлейкін-6 (A8768) ІФА БЕСТ» компанії «Вектор-Бест».

Отримані результати обробляли статистично з використанням критерію Стюдента, кореляційного аналізу за Пірсоном за допомогою комп'ютерної програми «Microsoft Excel».

Результати дослідження та їх обговорення. У всіх обстежених хворих на АГ констатовано II стадію, другий ступінь захворювання з переважанням помірного та високого ступеня ризику.

Згідно з даними анамнезу та вивчення карт стаціонарного хворого у 82 пацієнтів з АГ та COVID-19 виявлена рентгенографічна та КТ картина «матового скла» в легенях. У 60 осіб (73,1%) було встановлено, окрім основного діагнозу, ішемічну хворобу серця (ІХС), стабільну стенокардію ФК І-ІІ; у 30 пацієнтів (36,5%) – цукровий діабет ІІ типу; у 8 осіб (9,7%) – гостре порушення мозкового кровообігу та у 16 осіб (27,3%) – хронічне обструктивне захворювання легень.

У 44 хворих контрольної групи на АГ в анамнезі виявлено як коморбідну патологію – ІХС, стабільну стенокардію, ФК ІІ (68,2%) та у 12 осіб – цукровий діабет (27,2%).

Усі 82 пацієнти з АГ і супутнім COVID-19 та 44 хворих контрольної групи мали надлишкову масу тіла та ожиріння (табл. 1). Надлишкову масу тіла було виявлено у 20 пацієнтів (48,8%) першої групи та у 24 осіб (58,5%) другої групи. Ожиріння І ступеня встановлено у 8 осіб (19,5%) першої групи та у 3 (7,3%); ІІ ступеня – у 10 (24,3%) і в 9 (21,9%) відповідно; ІІІ ступеня – у 3 (7,3%) та у 4 осіб (9,7%) відповідно.

Таблиця 1

Антропометричні та гемодинамічні показники у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і супутнім SARS-CoV-2 та пацієнтів контрольної групи, (M±m)

Показники	I група (n=41)	II група (n=41)	Контрольна група (n=44)
Вік, роки	65,73±1,49*	68,24±1,60*	55,77±1,75
Індекс маси тіла, кг/м ²	30,00±1,21	29,63±1,14	32,03±0,59
Систолічний АТ, мм рт. ст.	140,24±2,46*	150,24±2,40*	156,93±1,74
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	90,37±1,67	93,90±1,59	94,09±0,69
ЧСС за 1 хв	89,46±1,34	90,49±1,83*	83,70±0,64
SpO ₂ , %	88,49±0,86**	89,34±0,95**	97,57±0,19

Примітка: * $p<0,05$ порівняно з контрольною групою; $p<0,05$ вірогідність відмінності між показниками дослідних груп, ** $p<0,01$ порівняно з контрольною групою.

Вік хворих на АГ у поєднанні із коронавірусною інфекцією був достовірно вищим порівняно з віком контрольної групи хворих на АГ, що співзвучне із джерелами літератури [16,17].

Рівень сатурації у пацієнтів першої і другої груп був нижчим порівняно з контрольною групою ($p<0,01$) [18].

Рівні систолічного АТ і діастолічного АТ відповідали перебігу ІІ стадії АГ усіх обстежених осіб на тлі приймання антигіпертензивної терапії.

Рівні креатиніну та сечовини достовірно вищі при тяжкому перебігу COVID-19 ($r=0,77$) порівняно з хворими середнього ступеня тяжкості COVID-19 ($p<0,05$) та нормою ($p<0,01$).

Відзначено достовірне збільшення протромбінового індексу та фібриногену ($p<0,05$) (табл. 2).

Середній рівень прозапального ІЛ-6 був у 1,93 разу вищим у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і супутнім SARS-CoV-2 середнього ступеня тяжкості ($p<0,05$) та у 4,63 разу вищим у пацієнтів із SARS-CoV-2 при тяжкому перебігу ($p<0,01$) порівняно з контрольною групою, що може свідчити про розвиток цитокінового шторму в цих пацієнтів [19] (табл. 2).

Підсумовуючи дані отриманого дослідження, слід звернути увагу на такі аспекти. Результати дослідження показали, що перебіг АГ у поєднанні з коронавірусною інфекцією призводить до суттєвих змін деяких показників гемостазу, поступового порушення функції нирок на тлі зростаючих значень ІЛ-6. На це вказують негативні кореляції між рівнем сатурації та ІЛ-6 ($r=-0,363$) та позитивні кореляції між ІЛ-6 та сечовиною ($r=0,325$) [20].

Таблиця 2

Клініко-лабораторні показники у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і супутнім SARS-CoV-2 та пацієнтів контрольної групи (M±m)

Показники	I група (n=41)	II група (n=41)	Контрольна група (n=44)
Білірубін, мкмоль/л	13,29±0,84•	10,46±0,79*	12,23±0,59
Креатинін, мкмоль/л	91,42±2,07•	153,80±9,88**	93,07±1,10
Сечовина, ммоль/л	7,72±0,43•	12,03±1,14*	7,68±0,19
Протромбіновий час, с	12,18±0,31	12,44±0,36	12,31±0,18
Протромбіновий індекс, %	97,84±2,84*	100,01±3,35*	92,16±1,17
Міжнародне нормалізоване відношення	1,05±0,03	1,02±0,03	1,05±0,03
Фібриноген, г/л	5,38±0,39*	5,37±0,35*	3,81±0,11
ІЛ-6, пг/мл (норма 1,5–7 пг/мл)	15,79±5,08*•	37,73±12,73**	8,14±0,78

Примітка: **p*<0,05 порівняно з контрольною групою; ***p*<0,01 порівняно з контрольною групою; •*p*<0,05 вірогідність відмінності між показниками дослідних груп.

За даними клінічних спостережень пацієнтам із тяжким перебігом COVID-пневмонії, особливо за наявності ожиріння, у зв’язку зі зменшенням сатурації у перші дні перебування в стаціонарі підключали кисень. Також при тяжкій формі COVID-пневмонії відзначено достовірне погіршення функції нирок і зростання прокоагулянтних властивостей крові, що співзвучно з даними інших авторів [19–21].

Висновки

- 1. COVID-пневмонія у поєднанні із АГ ускладнюється погіршенням функції нирок, змінами деяких показників гемостазу на тлі погіршення насичення крові киснем.
- 2. Рівень сатурації достовірно зменшувався при помірному та тяжкому перебігу COVID-19 (*p*<0,01) та негативно корелював із рівнем ІЛ-6 (*r*=–0,363).
- 3. По мірі важкості перебігу COVID-19 рівні ІЛ-6 різко зростають при помірному (*p*<0,05) та тяжкому (*p*<0,01) перебігу порівняно з нормальними показниками.

ПОСИЛАННЯ

1. Гусев ДА, Вашукова МА, Федуняк ИП, Мусатов ВБ, Капатына ВА. Опыт применения рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 у пациентов с COVID-19. Журнал инфектологии. 2020;12(3):28–33. (Gusev D.A., Vashukova M.A., Feduniak I.P., Musatov V.B., Kapatsyna V.A. Experience with the use of recombinant humanized monoclonal antibodies to the human receptor for interleukin-6 in patients with CoVID-19. Journal Infectology. 2020;12(3):28–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-3-28-33>.)

2. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. Arthritis Rheumatol. 2020 Jul;72(7):1059–63. doi: 10.1002/art.41285.

3. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. Science. 2020 May 1;368(6490):473–4. doi: 10.1126/science.abb8925.

4. Насонов Е.Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):245–61. (Nasonov E.L. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19): focus on interleukin 6. Rheumatology Science and Practice. 2020;58(3):245–61.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-245-261>.

5. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol. 2020 Apr;92(4):424–32. doi: 10.1002/jmv.25685.

6. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. Autoimmun Rev. 2020 Jun;19(6):102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.

7. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020 May;46(5):846–8. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
8. Wang W, Liu X, Wu S, Chen S, Li Y, Nong L, et al. Definition and Risks of Cytokine Release Syndrome in 11 Critically Ill COVID-19 Patients With Pneumonia: Analysis of Disease Characteristics. *J Infect Dis.* 2020 Oct 1;222(9):1444–51. doi: 10.1093/infdis/jiaa387.
9. 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 Feb 15;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
10. Liu T, Zhang J, Yang Y, Ma H, Li Z, Zhang J, et al. The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO Mol Med.* 2020 Jul 7;12(7):e12421. doi: 10.15252/emmm.202012421.
11. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jul;146(1):128–36.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.008.
12. Zhu Z, Cai T, Fan L, Lou K, Hua X, Huang Z, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis.* 2020 Jun;95:332–9. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.041.
13. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020 Apr 28;323(16):1574–81. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
14. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054–62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
15. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
16. Casucci G, Acanfora D, Incalzi RA. The Cross-Talk between Age, Hypertension and Inflammation in COVID-19 Patients: Therapeutic Targets. *Drugs Aging.* 2020 Nov;37(11):779–85. doi: 10.1007/s40266-020-00808-4.
17. Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Ferri C, Salvetti M, Volpe M. SARS-RAS Investigators. Age and Multimorbidity Predict Death Among COVID-19 Patients: Results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of Hypertension. *Hypertension.* 2020 Aug;76(2):366–72. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15324.
18. Santa Cruz A, Mendes-Frias A, Oliveira AI, Dias L, Matos AR, Carvalho A, Capela C, Pedrosa J, Castro AG, Silvestre R. Interleukin-6 Is a Biomarker for the Development of Fatal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pneumonia. *Front Immunol.* 2021 Feb 18;12:613422. doi: 10.3389/fimmu.2021.613422.
19. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr;18(4):844–7. doi: 10.1111/jth.14768.
20. Fukao, Y., Nagasawa, H., Nihei, Y. et al. COVID-19-induced acute renal tubular injury associated with elevation of serum inflammatory cytokine. *Clin Exp Nephrol.* 2021;25:1240–6. <https://doi.org/10.1007/s10157-021-02101-z>.
21. Xiang, HX., Fei, J., Xiang, Y. et al. Renal dysfunction and prognosis of COVID-19 patients: a hospital-based retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2021;21:158. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05861-x>.