



КОРРЕЛЯЦИОННАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ ИНТЕРФЕРОНОВ, ЦИТОКИНОВ С БИОХИМИЧЕСКИМИ МЕДИАТОРАМИ ВОСПАЛЕНИЯ В КРОВИ ПРИ АССОЦИАЦИИ COVID-19 И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Аслонова Маржона Рамазоновна

Бухарский Государственный медицинский институт имени Абу Али

ибн Сина

aslonovam93@gmail.com

Абстракт

Актуальность: В 2020 г. мир столкнулся с беспрецедентным вызовом для здоровья людей, связанным со вторжением нового коронавируса SARS CoV-2. В начале пандемии COVID-19 диабет 2 типа (СД2) был отмечен как фактор риска тяжелого заболевания и смертности. Воспаление занимает центральное место в этиологии обоих состояний, когда вариации иммунного ответа могут смягчить или усугубить течение заболевания. Выявление групп риска на основе иммуновоспалительных сигнатур важно для направления индивидуального ухода и разработки потенциальных целей для прецизионной терапии.

Цель: Исследование интерферонов, цитокинов и биохимических медиаторов восстановления крови при ассоциации COVID-19 и сахарного диабета 2 типа.

Материалы и методы: В исследование было включено 103 пациентов, госпитализированных по поводу SARS-COV-2 пневмонии в Бухарской областной инфекционной больнице, которую переорганизована в Ковид-центр. Иммунологические исследования крови больных детей проводились в



лаборатории иммуноморфологии института иммунологии и геномики человека АН РУз. Изучены показатели интерферона (ИНФ-а, ИНФ-γ), цитокинов (ИЛ4, ИЛ18) и биохимические анализы в крови.

Результаты: У больных с SARS-CoV-2 пневмонии и СД 2 типа, общий билирубин имеет высокую связь с диабетогенным цитокином-ИЛ-18- $r=0,42$, на фоне заметной отрицательной связи с ИЛ-4 ($r=-0,30$) и ИНФ γ $r=-0,34$. При этом свободная фракция билирубина также как общий билирубин имеет заметные отрицательные связи с ИЛ-4 ($r=-0,22$) и ИНФ- γ $r=-0,34$, положительная заметная связь имеет с ИЛ-18- $r=0,34$

Выводы: У больных с SARS-CoV-2 пневмонии и СД 2 типа, общий билирубин имеет высокую связь с диабетогенным цитокином-ИЛ-18- $r=0,42$, на фоне заметной отрицательной связи с ИЛ-4 ($r=-0,30$) и ИНФ- γ $r=-0,34$.

АКТУАЛЬНОСТЬ:

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) — это недавно признанное инфекционное заболевание, вызванное тяжелым острым респираторным синдромом коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), которое недавно было объявлено пандемией [13]. Количество летальных исходов от COVID-19 растет. По состоянию на 21 апреля 2020 г. во всем мире было подтверждено 2 397 217 пациентов, 162 956 человек умерли. Всего в Китае диагностировано 84 250 случаев, из которых 4642 умерли [14, 8]. *Риск COVID-19 у пациентов с диабетом:* диабет является одним из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 и присутствовал примерно у 10% из 7162 пациентов с COVID-19, у которых были сопутствующие заболевания по данным, представленным CDC USA. Исследования, проведенные в разных частях мира, показали разную распространенность диабета у пациентов с COVID-19. Проспективные данные наблюдений из Великобритании показали неосложненный диабет в 19% из 16 749 случаев COVID-19. Крупнейшее исследование в учреждениях первичной



медико-санитарной помощи показало, что диабет присутствует у 9,8% из 121 263 пациентов с COVID-19 [11,9] в Испании. Вопрос о повышенном риске заражения SARS CoV2 до сих пор не решен, поскольку многие исследования показали одинаковую распространенность диабета среди населения в целом и у пациентов с COVID-19. Существует несколько специфических факторов и механизмов, с помощью которых диабет предрасполагает к инфекциям в целом и может повышать восприимчивость или риск и тяжесть заболевания SARS-CoV-2. Потенциальные механизмы, которые могут повышать восприимчивость к COVID-19 у диабетиков, включают роль гипергликемии, более высокое сродство клеточного связывания и эффективное проникновение вируса, снижение вирусного клиренса, снижение функции Т-клеток, повышенную восприимчивость к гипервоспалению, синдром цитокинового шторма и присутствие сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Кроме того, более высокий риск прогрессирования тяжелой пневмонии, вызванной гриппом и SARS-CoV-2, у лиц с СД2 [4, 1] связан с повышенным проникновением вируса, снижением клиренса вируса и повышенным уровнем циркулирующего IL-6 и С-реактивный белок (СРБ) [3]. У людей с СД2 также выше частота тяжелых метаболических осложнений [12] от инфекции SARS-CoV2 и вирусных инфекций ухудшают гипергликемию у людей с диабетом и без него [2,10]. Инфекция также приводит к глубоким изменениям метаболизма всего организма с вялотекущим воспалением, нарушающим гомеостаз глюкозы и чувствительность к инсулину. Таким образом, неудивительно, что гипергликемия, отличительный признак СД2, связана с нарушением регуляции врожденного и адаптивного (гуморального) иммунного ответа. Однако независимо от того, вызывает ли диабет обострение воспалительной реакции [7,16] или снижение и недостаточность воспалительной реакции [5,17] иммунный клеточный ответ остается недостаточно определенным. Примечательно, что основные причины



потенциальных различных эффектов диабетического состояния на воспалительные реакции, вызванные инфекцией, остаются неполными.

SARS-CoV-2 может вызывать преувеличенные и аберрантные неэффективные иммунные реакции хозяина, которые связаны с острым респираторным дистресс-синдромом. У этих критически больных пациентов, инфицированных COVID-19, в большой популяции наблюдались цитокиновые бури, опосредованные перепроизводством провоспалительных цитокинов. Преувеличенные иммунные реакции приводят к долговременному повреждению легких и фиброзу, вызывая функциональную инвалидность, снижение качества жизни и даже смерть [18].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: В исследование было включено 103 пациентов, госпитализированных по поводу SARS-CoV-2 пневмонии в Бухарской областной инфекционной больнице, которую переорганизована в Ковид-центр. Из всех госпитализированных по поводу SARS-CoV-2 пневмонии на фоне СД 2-типа, больных с тяжелой формой пневмонии составило -35 (1-группа), со средней тяжестью- 33 (2-группа). Группу сравнения (3-группа) составили 35 пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией не страдающих СД. Контрольную группу составили 30 здоровых людей соответствующего возраста.

Иммунологические исследования крови больных проводились в лаборатории иммуноморфологии института иммунологии и геномики человека АН РУз. Изучены показатели интерферонного ($INF-\alpha$ $INF-\gamma$) статуса в крови. Тест-система использована производителем ЗАО «Вектор Бест» (СПб). Определение уровня цитокинов проводили согласно прилагаемой инструкции. Принцип работы набора согласно прилагаемой инструкции. В наборе использован «сэндвич»-вариант твердофазного иммуноферментного анализа. Для реализации этого варианта использованы по



два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к изучаемым цитокинам. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), второе конъюгировано с пероксидазой. На первой стадии анализа, содержащийся в калибровочных и исследуемых пробах, связывается с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. На второй стадии анализа, иммобилизованный интерлейкин взаимодействует с конъюгатом вторых антител - пероксидазой. Количество связавшегося конъюгата прямо пропорционально количеству интерлейкина в исследуемом образце.

Во время инкубации с субстратной смесью происходит окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорциональна количеству связавшихся меченых антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой рассчитывается концентрация соответствующего интерлейкина в определяемых образцах.

Средний возраст больных 1-группы составил $60,2 \pm 2,2$ года, у пациентов 2-группы - $50,0 \pm 2,0$ года, а в группе сравнения - $52,4 \pm 2,0$ года.

В контроле средний возраст составил $54,0 \pm 2,0$ года.

Среднее время пребывания в стационаре составило у пациентов: 1-группы - $8,7 \pm 0,47$ дней, 2-группы - $6,4 \pm 0,26$ дней, 3-группы - $10,6 \pm 0,45$ дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ:

Корреляция – это согласованное изменение переменных. Более точно, корреляция - это согласованность распределений наблюдаемых переменных

Основными показателями корреляции являются сила, направление и надежность (достоверность) связи. Сила связи определяется по абсолютной величине корреляции (меняется от 0 до 1). Направление связи определяется по знаку коэффициента корреляции: положительный коэффициент – связь прямая; отрицательный – связь обратная. Надежность связи определяется р-



уровнем статистической значимости (чем меньше p -уровень, тем выше статистическая значимость или достоверность связи) [15].

Для разработки более информативных клинических и лабораторных показателей крови у пациентов с ассоциацией SARS-CoV-2 пневмонии и СД 2 типа важно изучение их взаимосвязи, что определяет прогноз основного заболевания.

С целью изучения взаимосвязи интерферонов и цитокинов крови с показателями общего анализа и биохимического анализа крови у пациентов с ассоциацией SARS-CoV-2 пневмонии и СД 2 типа проводили расчет их корреляции.

В результате расчета выявили очень высокую отрицательную взаимосвязь между:

- связанной фракции билирубина и ИНФ-а ($r=-0,95$),
- связанной фракции билирубина и ИЛ-4 ($r=-0,76$), на фоне высокой положительной связи между:

- связанной фракции билирубина и ИНФ- γ ($r=0,77$), рис.5.1.

Полученные данные показывают влияние SARS-CoV-2 вируса на обмен билирубина у пациентов с СД 2 типа.

В исследовании у пациентов данной группы средняя концентрация связанной фракции билирубина в среднем составила $6,22 \pm 0,34$ ммоль/л (min-4,0 ммоль/л; -max-8,9 ммоль/л).

Высокая положительная зависимость связанной фракции билирубина с ИНФ- γ позволяет заключению о том, что чем выше уровень связанной фракции билирубина у пациентов с SARS-CoV-2 пневмонии и СД 2 типа, тем больше повышен уровень ИНФ- γ , и наоборот. Отсутствие связанной фракции билирубина показывает низкий иммунитет, что было характерно в наших исследованиях для пациентов данной группы.

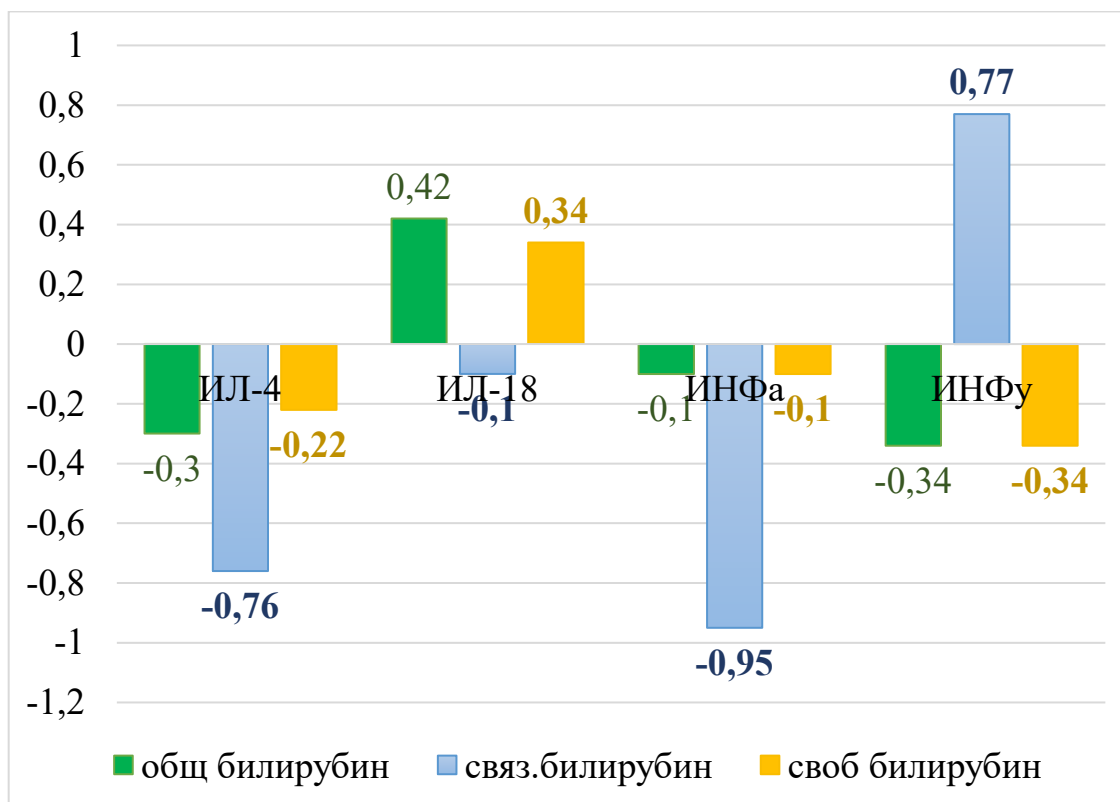


Рисунок 1. Корреляционные связи билирубина с интерферонами и цитокинами при SARS-COV-2 пневмонии при ассоциации с сахарным диабетом 2 типа

У больных с SARS-CoV-2 пневмонии и СД 2 типа, общий билирубин имеет высокую связь с диабетогенным цитокином-ИЛ-18- $r=0,42$, на фоне заметной отрицательной связи с ИЛ-4 ($r=-0,30$) и ИНФ-у- $r=-0,34$. При этом свободная фракция билирубина также как общий билирубин имеет заметные отрицательные связи с ИЛ-4 ($r=-0,22$) и ИНФ-у $r=-0,34$, положительная заметная связь имеет с ИЛ-18- $r=0,34$, рис.5.1.

Важно отметить, что ИНФ-а имеет связь только со связанной фракцией билирубина ($r=-0,95$), и её концентрация не зависит от уровня общего билирубина и свободной его фракции.

Анализ корреляции ИНФ-а показал высокую отрицательную связь его с уровнем кальция в крови ($r=-0,40$) и заметную отрицательную связь с калием в крови ($r=-0,33$), рис.5.2.

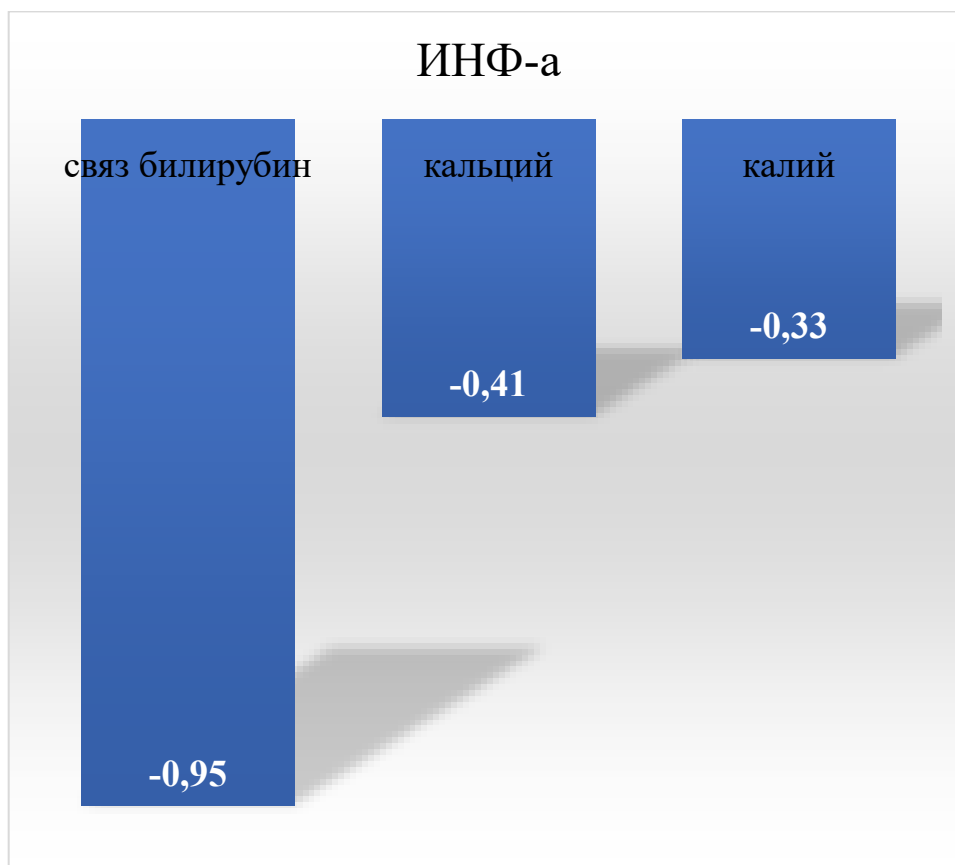


Рисунок 2. Корреляционные связи интерферона альфа при SARS-CoV-2 пневмонии в ассоциации с СД 2 типа

При этом возник вопрос: какова роль ИНФ-а в реализации реологии крови при SARS-CoV-2 пневмонии в ассоциации с СД 2 типа?

Установленная высокая отрицательная связь ИНФ-а с уровнем кальция в крови следовала изучению его связи с показателями коагулограммы в данном случае. Корреляция показала заметные положительные связи ИНФ-а с:

- количеством тромбоцитов $-r=0,30$;
- уровнем фибриногена $-r=0,30$;
- началом ВСК $-r=0,30$, на фоне заметной отрицательной связи ИНФ-а с МНО $-r= -0,30$, рис.5.3.

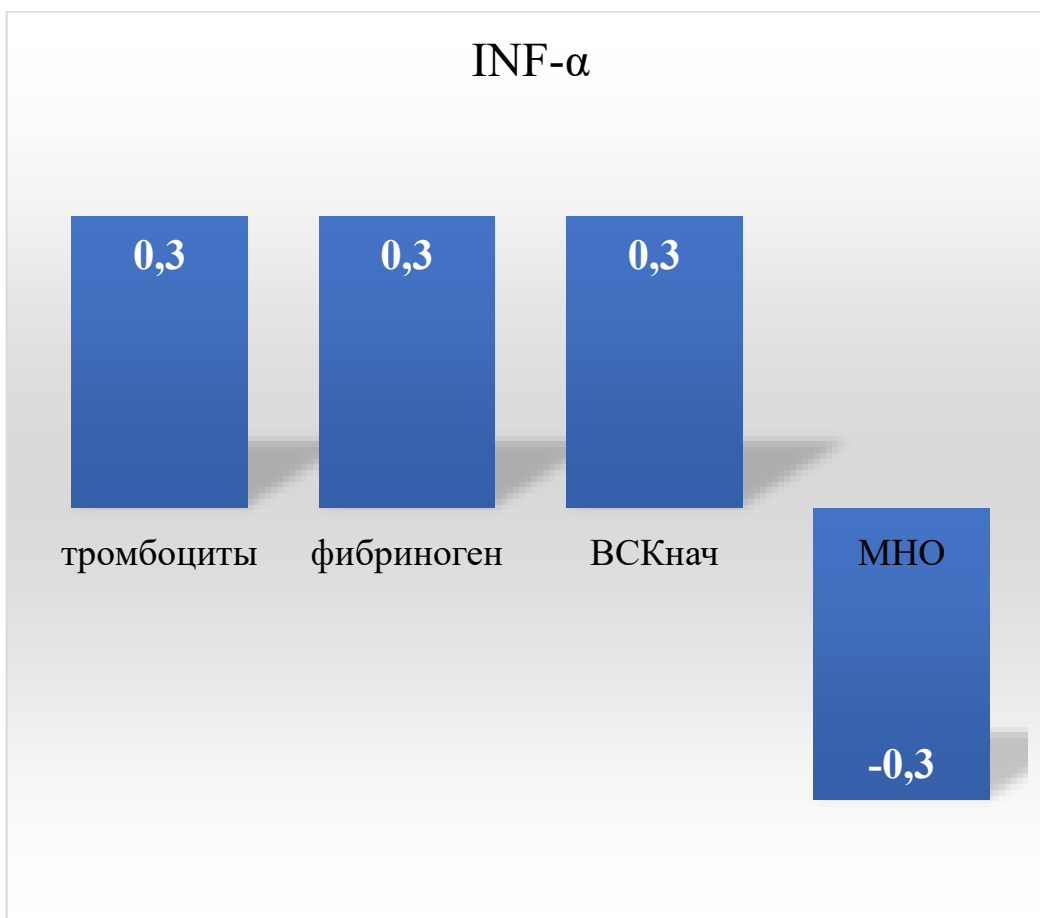


Рисунок 3. Корреляционные связи интерферона альфа при SARS-CoV-2 пневмонии в ассоциации с СД 2 типа

Следовательно, при SARS-COV-2 пневмонии в ассоциации с СД 2 типа для своевременной диагностики и прогноза исхода состояния получается возможность ориентира по МНО, при этом повышение МНО сопровождается снижением уровня ИНФ-α, и наоборот, низкий уровень ИНФ-α прогнозирует повышение МНО.

Анализ корреляции уровня ИНФ- γ с биохимическими показателями крови показал наличие заметных отрицательных связей с:

- СОЭ- $r=-0,30$;
- общим билирубином- $r=-0,33$;



-свободной фракцией билирубина- $r=-0,33$;

-прокальцитонином- $r=-0,30$;

-началом ВСК- $r=-0,30$ на фоне высокой положительной связи со связанной фракцией билирубина- $r=0,77$, рис.5.4.

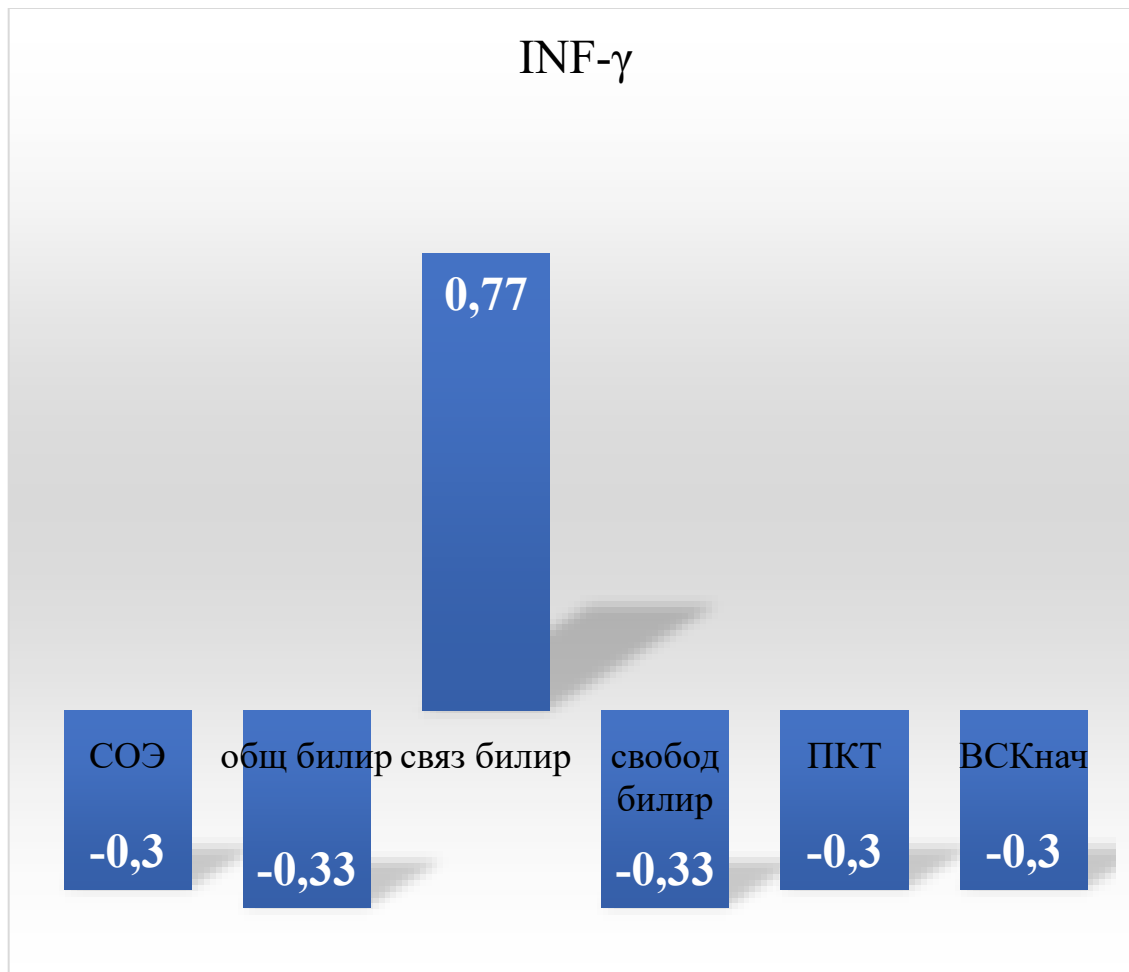


Рисунок 4. Корреляционные связи интерферона гамма при SARS-CoV-2 пневмонии в ассоциации с СД 2 типа

Выявленные связи INF- γ показывают его участие в системе обмена билирубина и реологии крови. Чем больше СОЭ и гипербилирубинемия, тем меньше уровня INF- γ , и наоборот. А также время начала свёртывания крови заметно отрицательно зависит от уровня INF- γ в крови и наоборот.



Заметная отрицательная его связь с ПКТ в крови доказывает защиту от вторичного наслоения бактериальной инфекции у пациентов с SARS-CoV-2 пневмонии в ассоциации с СД 2 типа.

Таким образом, при SARS-CoV-2 пневмонии в ассоциации с СД 2 типа необходимо изучение интерферонового статуса, что позволяет прогнозированию исхода заболевания и выбору тактики ведения пациентов.

Анализ уровня провоспалительного ИЛ-4 и диabetогенного ИЛ-18 у пациентов при SARS-CoV-2 пневмонии в ассоциации с СД 2 типа показал наличие заметных положительных его связей с МНО и началом ВСК, что составляет $r=0,3$ и $r=0,31$ соответственно, рис.5.5.

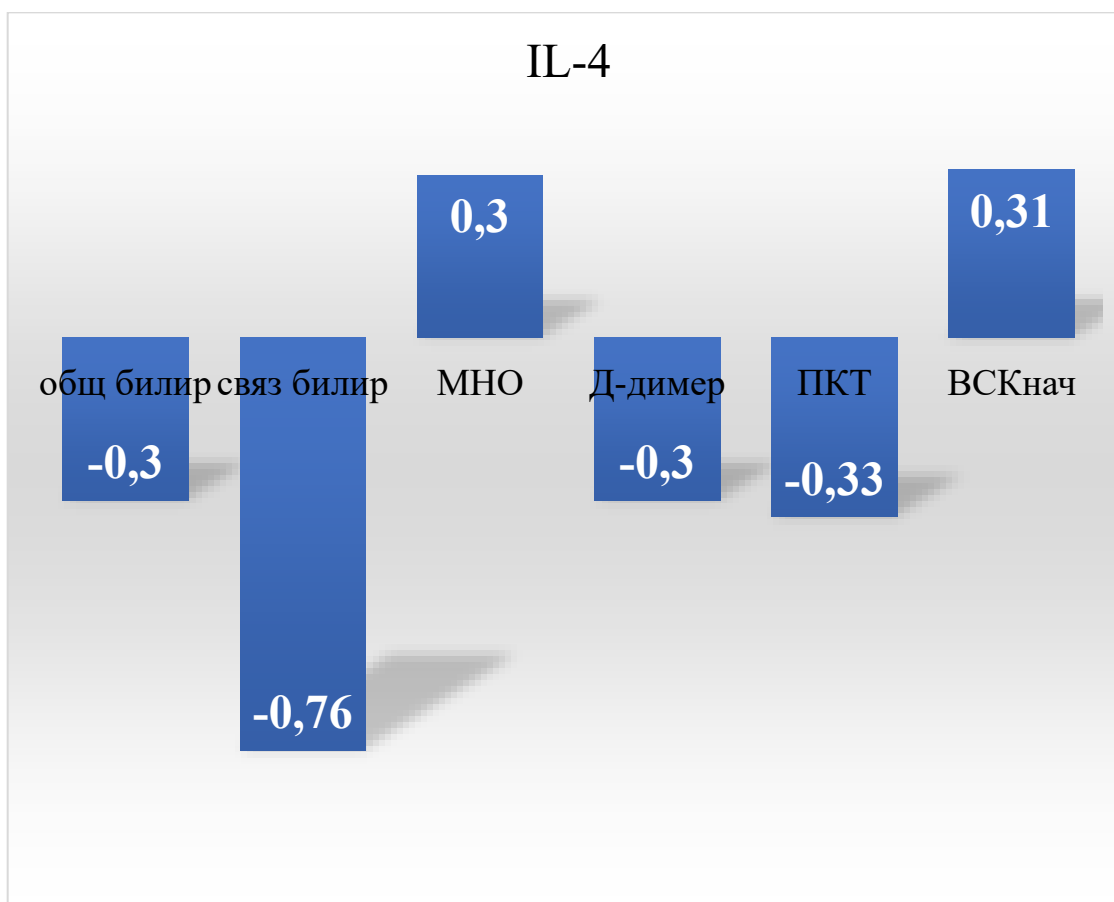


Рисунок 5. Корреляция ИЛ-4 при SARS-CoV-2 пневмонии в ассоциации с СД 2 типа

А также ИЛ-4 имеет заметные противоположные связи с:



-уровнем общего билирубина- $r=-0,3$;

-Д-димер- $r=-0,3$;

-ПКТ- $r=-0,33$, на фоне высокой отрицательной связи со связанной фракцией билирубина- $r=-0,76$, рис.5.5.

Следовательно, полученные данные позволили заключению о том, что при SARS-CoV-2 пневмонии в ассоциации с СД 2 типа снижение и/или отсутствие связанной фракции билирубина в крови свидетельствует о повышении в крови провоспалительного цитокина-ИЛ-4.

Анализ взаимосвязи диabetогенного цитокина при SARS-CoV-2 пневмонии в ассоциации с СД 2 типа показал заметные его положительные связи с:

-свободной фракцией билирубина- $r=0,30$;

-концентрацией калия в крови – $r=0,30$

-концентрацией Д- димера- $r=0,34$, при высокой положительной связи с уровнем общего билирубина - $r=0,43$, рис.5.6.

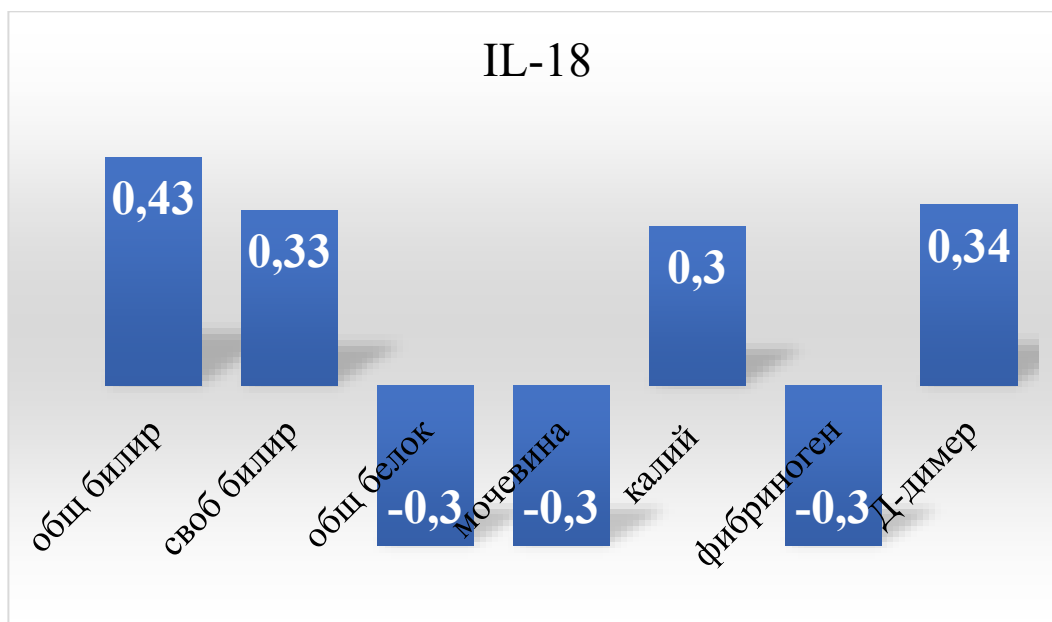


Рисунок 6. Корреляция ИЛ-18 при SARS-CoV-2 пневмонии в ассоциации с СД 2 типа



Диабетогенный цитокин при SARS-CoV-2 пневмонии в ассоциации с СД 2 типа имеет также заметные отрицательные связи с уровнем:

-общего белка крови- $r=-0,30$;

-мочевины в крови- $r=-0,30$;

-фибриногена-- $r=-0,30$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные связи показывают влияние СД 2 типа на течение SARS-CoV-2 пневмонии таким образом: снижение IL-18 способствует развитию гипопроотеинемии, уремии и гиперкоагуляции и наоборот. Поэтому, при ведении пациентов с SARS-CoV-2 пневмонии, важен учет не только ИЛ-6, но и ИЛ-4 и ИЛ-18.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1491–1493. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)])
2. Chen J, Wu C, Wang X, Yu J, Sun Z. The impact of COVID-19 on blood glucose: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:574541. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(7):e3319. 10.1002/dmrr.3319 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):211–212. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Lee YH, Kim SR, Han DH, et al. Senescent T cells predict the development of hyperglycemia in humans. *Diabetes*. 2019;68(1):156–162. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]



6. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* (2020) 318(5):E736–E41. 10.1152/ajpendo.00124.2020 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Nyambuya TM, Dlodla PV, Mxinwa V, Nkambule BB. T-cell activation and cardiovascular risk in adults with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Immunol.* 2020;210:108313. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Oblokulov, A. R., & Niyozov, G. E. (2020). Clinical and epidemiological characteristics of patients with COVID-19. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 3749-3752.
9. Oblokulov, A. R., Husenova, Z. Z., & Ergashev, M. M. (2021). Procalcitonin as an indicator of antibacterial therapy in covid-19. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 5220-5224.
10. Obloqulov, A. R., Niyozov, G. E., Elmurodova, A. A., & Orifov, D. U. (2020). CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH COVID-19. *Interdisciplinary Approaches to Medicine*, 1(2), 40-43.
11. Preito-Alhambra D, Ballo E, Coma E, Mora N, Aragon M, PratsUribe A, et al. Hospitalization and 30-day fatality in 121,263 COVID-19 outpatient cases. *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20090050>
12. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, et al. New-onset diabetes in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(8):789–790. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. World Health Organization Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – 92. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200421-sitrep-92-covid-19.pdf?sfvrsn=38e6b06d_6
14. World Health Organization Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [[EB/OL](#)] 2020-02-



11. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) [Ref list]
15. В.П. Ильин КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ДАННЫХ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ// Бюллетень ВШЦ СО РАМН- 2013,-№4(92)-с.125-130]
16. Жалилова А.С.1, Мухторова Ш.А.1, Хасанов Д.Ч.2, Вахобов А.А.2. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ SARS-COV-2-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ. // Новый День в Медицине. 2022-2 (40) 296-299 б.
17. Облокулов, А. Р., Ниезов, Г. Э., & Ражабов, А. Р. (2021). Covid-Ассоциированная Коагулопатия У Пациентов Новой Коронавирусной Инфекции. CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES, 124-130.
18. Облокулов А.Р.1, Холов Ё.А.2, Жалилова А.С.1 COVID-19 ИНФЕКЦИЯСИ ТАСДИҚЛАНГАН БЕМОРЛАРНИНГ МИКРОБИОЛОГИК ПАРАМЕТРЛАРИ. // Новый День в Медицине. 2022 -2 (40) 363-369 б.