



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-154-160

УДК [[616.126-022.6-06:616.155.391]+616.37-006.6]-053.9

EDN: YMUOJS

**Л.Д. Садретдинова*, Х.Х. Ганцева, А.Ф. Иткулов, А.В. Тюрин**ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Уфа, Россия

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ COVID-19

L.D. Sadretdinova*, H.H. Gantseva, A.F. Itkulov, A.V. TyurinFederal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University"
of the Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia

Immunological Markers in Patients with Gastroenterological Manifestations During Different Periods of COVID-19

Резюме

Цель исследования — оценить уровни иммунологических маркеров у пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих гастроэнтерологические симптомы в различные сроки. **Материалы и методы.** На I этапе проведено ретроспективное исследование 785 медицинских карт пациентов, находившихся на стационарном лечении с 05.2020 по 12.2020 г. с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19» среднего и тяжелого течения. Основной задачей была оценка клинических симптомов с фокусом на выявление гастроэнтерологических проявлений COVID-19. После выписки из стационара через 3, 6 и 12 месяцев было проведено телефонное анкетирование с применением специально разработанного опросника сотрудниками кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет (БГМУ) МЗ РФ для выявления гастроэнтерологических симптомов, а также с использованием стандартного опросника оценки желудочно-кишечных симптомов GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale — Шкала оценки желудочно-кишечных симптомов) и Бристольской шкалы оценки кала. В опросе приняло участие 247 респондентов, после чего они были разделены на 3 группы по критерию наличия и длительности симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. 1 группа — пациенты, с сохраняющимися желудочно-кишечными симптомами в период от 4 до 12 недель (продолжающийся симптоматический COVID) — 30 человек; 2 группа — пациенты с длительностью желудочно-кишечных симптомов более 12 недель (постковидный синдром) — 75 человек. Контрольную группу (3 группа) составили 151 пациент, переболевший COVID-19 без развития постковидного синдрома. На II этапе в каждой группе пациентов были исследованы сывороточные концентрации иммунологических маркеров (интерлейкины (ИЛ) 4, 6, 8, 18; ревматоидный фактор, антитела к дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК)). **Результаты.** Отмечается статистически значимое увеличение среднего возраста у пациентов 1 группы и 2 группы ($p=0,02*10^{-4}$ и $p=0,01*10^{-9}$), а также длительности госпитализации у 1-й группы пациентов в сравнении с группой контроля ($p=0,04$). Женщины преобладали как в 1-й ($p=0,01$), так и во 2-й группах ($p=0,002$). Сроки амбулаторного лечения до госпитализации составили в среднем 8,1 дней. В обеих группах пациентов отмечались статистически значимое повышение уровня ИЛ-18 ($p=0,095$; $p=0,88*10^{-9}$), в группе 2 выявлено повышение уровня ревматоидного фактора ($p=0,044$) в сравнении с группой контроля. Выявлено также статистически значимое повышение уровней ИЛ-6 в обеих исследуемых группах относительно группы контроля ($p=0,020$; $p=0,000017$), при этом средние значения находились в пределах референтных интервалов. **Выводы.** Таким образом, пациенты, перенесшие COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения, подвержены развитию постковидного синдрома, в том числе, с гастроэнтерологическими проявлениями. Впервые выявлен повышенный уровень ИЛ-18 у данной категории пациентов, что может служить как диагностическим биомаркером, так и потенциальной мишенью таргетной терапии.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, желудочно-кишечный тракт, ИЛ-18

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 02.02.2024 г.

Принята к публикации 25.03.2024 г.

*Контакты: Лидия Данисовна Садретдинова, e-mail: shuraleyka1@mail.ru

*Contacts: Lidia D. Sadretdinova, e-mail: shuraleyka1@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9421-9545>

Для цитирования: Садретдинова Л.Д., Ганцева Х.Х., Иткулов А.Ф. и др. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ COVID-19. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(2): 154-160. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-154-160. EDN: YMUOJS

Abstract

Materials and Methods. A retrospective study of 785 medical records of patients hospitalized between 05.2020 and 12.2020 with a diagnosis of moderate to severe new coronavirus COVID-19 infection was performed in phase I. The study was conducted. The primary objective was to evaluate clinical symptoms with a focus on detecting gastroenterologic manifestations of COVID-19. After discharge from the Covid hospital in 3, 6 and 12 months, a telephone questionnaire was conducted using a specially developed questionnaire by the staff of the Department of Internal Medicine of the FSBEU VO BSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation to identify gastroenterological symptoms, as well as using the standard questionnaire for the assessment of gastrointestinal symptoms GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) and the Bristol Stool Assessment Scale. 247 respondents took part in the survey, after which they were divided into 3 groups according to the criterion of presence and duration of gastrointestinal symptoms. Group 1 — patients with persisting gastrointestinal symptoms in the period from 4 to 12 weeks (ongoing symptomatic COVID) — 30 people; Group 2 — patients with duration of gastrointestinal symptoms more than 12 weeks (post-COVID syndrome) — 75 people. The control group (group 3) consisted of 151 patients who had survived COVID-19 without the development of postcoviral syndrome. At stage II, serum concentrations of immunologic markers (interleukins 4, 6, 8, 18; rheumatoid factor, antibodies to DNA,) were studied in each group of patients. **Results.** There was a statistically significant increase in the mean age in group 1 and group 2 patients ($p=0.02*10^{-4}$ and $p=0.01*10^{-9}$), as well as in the duration of hospitalization in group 1 patients compared to the control group ($p=0.04$). Women predominated in both groups 1 ($p=0.01$) and 2 ($p=0.002$). The time of outpatient treatment before hospitalization averaged 8.1 days. In both groups of patients there was a statistically significant increase in IL-18 level ($p=0,095$; $p=0,88*10^{-9}$), in group 2 there was an increase in rheumatoid factor level ($p=0,044$) in comparison with the control group. A statistically significant increase in IL-6 levels was also revealed in both studied groups in comparison with the control group ($p=0,020$; $p=0,000017$), while the mean values were within the reference intervals. **Conclusions.** Thus, patients who have had moderate to severe COVID-19 are susceptible to the development of post-Covid syndrome, including gastroenterological manifestations. For the first time, an elevated level of IL-18 was detected in this category of patients, which can serve as both a diagnostic marker and a potential target for targeted therapy.

Key words: COVID-19, long-covid, gastrointestinal tract, IL-18

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 02.02.2024

Accepted for publication on 25.03.2024

For citation: Sadretdinova L.D., Gantseva H.H., Itkulov A.F. et al. Immunological Markers in Patients with Gastroenterological Manifestations During Different Periods of COVID-19. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(2): 154-160. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-154-160. EDN: YMUOJS

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ИЛ — интерлейкин, ФНО — фактор некроза опухоли, ACE2- ангиотензин превращающий фермент, ОАК — общий анализ крови, Б/Х крови — биохимический анализ крови, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, СРБ — С реактивный белок, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ЭКГ — электрокардиография, КТ — компьютерная томография, GSRS — Gastrointestinal Symptom Rating Scale — Шкала оценки желудочно-кишечных симптомов, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ПКС — постковидный синдром, РФ — ревматоидный фактор

Введение

Официально Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о завершении пандемии коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19), но в настоящее время сохраняются много нерешенных вопросов о состоянии здоровья пациентов, перенесших острый COVID-19. До половины пациентов сохраняют симптомы, которые отсутствовали до начала новой коронавирусной инфекцией, при этом симптомы могут сохраняться в течение длительного времени после завершения инфекционного процесса. В соответствии с рекомендациями Национального института здравоохранения Великобритании, продолжающийся (симптоматический) COVID определяется при наличии симптомов в период от 4 до 12 недель после начала заболевания; постковидный синдром (длительный, long COVID) — при сохранении симптомов более 12 недель [1]. Согласно определению ВОЗ, термин «постковидный синдром» употребляется для обозначения совокупности долгосрочных симптомов, наблюдаемых у некоторых лиц после перенесенного COVID-19 и, обычно, диагностируется медицинским

работником не ранее чем через 3 месяца после начала заболевания [2]. К числу желудочно-кишечных клинических симптомов COVID-19 относятся тошнота, боль в животе, потеря аппетита, изжога и запоры [3], при этом большинство первоначальных симптомов исчезают через 3–6 месяцев. Однако, по данным многоцентрового ретроспективного исследования, проведенного в Нью-Йорке (2021), у 20,5% участников с длительным течением COVID наблюдалась стойкая диарея, а у 13,7% пациентов с длительным течением COVID — потеря аппетита даже через 7 месяцев после заражения [4,5]. В ряде исследований показано, что как легкие, так и тяжелые случаи COVID-19 могут привести к гипервоспалительной реакции, характеризующейся повышенным уровнем многочисленных цитокинов, включая интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-8 и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) [6,7]. Тем не менее, данные об изменениях в системе цитокиновой регуляции фрагментарны и касаются преимущественно острой стадии заболевания. Расширение знаний в данной области, может позволить лучше понять патогенез постковидного синдрома для разработки методов профилактики и лечения.

Цель: оценить уровни иммунологических маркеров у пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих гастроэнтерологические симптомы в различные сроки.

Материал и методы

На базе Ковид-госпиталя Клиники Башкирского государственного медицинского университета (ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ) проведено ретроспективное исследование, включавшее медицинскую документацию 785 пациентов, находившихся на стационарном лечении с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19» среднего и тяжелого течения, в период с 05.2020 по 12.2020 гг. Средний возраст общей выборки составил 59 лет, из них 571 (72,3%) имели среднюю и 214 (27,2%) тяжелую степень тяжести. Для подтверждения диагноза COVID-19 всем пациентам был взят мазок из ротоглотки и носоглотки на выявление вируса SARS-CoV-2 методом полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени (набор реагента «Интифика SARS-CoV-2 ООО «Алкор Био», Россия). В среднем на 7 сутки пациенты госпитализировались в стационар от начала появления первых симптомов, мужчин в исследовании было 341 (43%). Среди сопутствующих заболеваний до инфицирования COVID-19 наиболее часто встречалась гипертоническая болезнь (40%), ишемическая болезнь сердца (17%), и сахарный диабет (1 и 2 типа) (17%). Основные характеристики общей выборки представлены в таблице 1

Исследование проведено в два этапа. На I этапе был проведен анализ электронных медицинских карт, основной задачей была оценка клинических симптомов с фокусом на выявление гастроэнтерологических проявлений COVID-19. На этапе стационарного лечения всем пациентам были проведены стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования, предусмотренные Временными клиническими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечения новой коронавирусной инфекции Версия 1 (29.01.2020 г.). Лабораторная диагностика включала общий анализ крови (ОАК); биохимический (Б/Х) анализ крови (креатинин, мочевины, аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), билирубин, электролиты,

альбумин); исследование С-реактивного белка (СРБ), полимеразная цепная реакция (ПЦР) тесты на наличие SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, ранее 2019-nCoV) — оболочечный одноцепочный (+) РНК-вирус. Инструментальная диагностика включала компьютерную томографию (КТ) легких, электрокардиографическое (ЭКГ) исследования. Также был произведен забор биоматериала (получено информированное добровольное согласие на проведение научной работы и взятие биоматериала), создан биобанк для хранения биоматериала при температуре -80 С, зарегистрирована база данных (Свидетельство о регистрации базы данных № 2021620499 от 16 марта 2021 г.). Через 3, 6 и 12 месяцев после перенесенной острой COVID-19 инфекции было проведено телефонное анкетирование с применением специально разработанного сотрудниками кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ опросника, а также с использованием валидизированного опросника российской версии оценки желудочно-кишечных симптомов Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) и Бристольской шкалы оценки кала. С помощью разработанного оригинального опросника, а также валидизированного опросника российской версии GSRS определяли общие жалобы пациентов и специфические хронические или остро возникшие симптомы, характерные для поражения желудочно-кишечного тракта. В опросе приняло участие 247 респондентов, из числа которых были сформированы исследовательские группы: 1 группа — пациенты с сохраняющимися желудочно-кишечными симптомами COVID-19 от 4 до 12 недель (продолжающийся симптоматический COVID) — 30 человек; 2 группа — пациенты с длительностью желудочно-кишечных симптомов более 12 недель (постковидный синдром) — 75 человек, 3 группа — контрольная, без гастроэнтерологических симптомов — 151 человек (I этап).

Основная задача II этапа включала выявление пациентов с «чистыми» гастроэнтерологическими симптомами, так как в первично сформированных группах (I этап), кроме сохраняющихся симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, были и другие симптомы (боль в суставах, одышка и т.д.), в связи с чем был произведен отбор пациентов с сохранением только желудочно-кишечных симптомов (моносиндромного гастроэнтерологического синдрома), для исследования иммунологических маркеров (определение интерлейкинов (ИЛ) 4, 6, 8, 18, ревматоидного фактора (РФ), антител к ДНК). Определение иммунологических маркеров проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови человека с применением набора реагентов компании «Вектор-Бест» (АО Вектор-Бест, Новосибирск, Россия) для определения содержания ИЛ-4 чувствительность: 0,4 пг/мл, диапазон измерений: 0-100 пг/мл (референсные значения 0,00 — 4,00); ИЛ-6 чувствительность: 0,5 пг/мл, диапазон измерений: 0-300 пг/мл (референсные значения 0,00 — 10,00); ИЛ-8 чувствительность: 2,0 пг/мл, диапазон измерений: 0-250 пг/мл (референсные значения 0,00 — 12,00); ИЛ-18 чувствительность: 2,0 пг/мл, диапазон измерений: 0-1000 пг/мл (референсные значения 0,00 — 260,00);

Таблица 1. Характеристика общей выборки
Table 1. Characteristics of the total sample

Параметры Options	Общая выборка General sample N=785
Возраст, лет /Age, years, Me [IQR]	59 [49; 67]
Госпитализация, дней / Hospitalization, days, Me [IQR]	11 [9; 14]
Время с момента появления симптомов до госпитализации в стационар, дней / Time from the onset of symptoms to hospitalization, days, Me [IQR]	7 [6; 10]
Мужчин / Men, N (%)	♂341(43)

Примечание: N — общее количество; Me [IQR] (Me — медиана, IQR — первый и третий квартили).

Note: N — Total quantity; Me [IQR] (Me is the median, IQR is the first and third quartiles).

РФ (референсные значения 0,00 — 10,00); и антител к ДНК (референсные значения 0,00 — 20,00). Исследования проведены на базе отделения клинической лабораторной диагностики Клиники ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ.

В итоге из 1-й группы во II этап вошли 20 пациентов; из 2 группы — 38 пациентов; в контрольную группу включили 30 пациентов. Критерии включения пациентов во II этап исследования: пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 80 лет; сохранение гастроэнтерологических симптомов от 4 до 12 недель и от 12 и более недель после перенесенной острой инфекции COVID-19 без других проявлений постковидного синдрома (одышка, боль в суставах, температура и т.д.). Критерии невключения во II этап исследования: лица старше 80 лет; пациенты, имевшие в анамнезе гастроэнтерологические заболевания до перенесения острой COVID-19; пациенты с сохранением других симптоматических и постковидных проявлений (боль в суставах, одышка, температура и т.д.); наличие в анамнезе/подозрение на злокачественное новообразование любой локализации, иммунодефицит любой этиологии; беременность, кормление грудью, наличие в анамнезе психических заболеваний; отказ от дальнейшего участия.

Схема проведенного исследования представлена на рисунке 1.

Информированное согласие о возможности использования медицинских данных в научных целях было подписано как на стационарном этапе лечения, так и повторно, на этапе проведения телефонного опроса. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета (протокол № 4 от 21.04.2021).

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакетов Microsoft Excel 2010, Statistica 12.0. Для оценки нормальности распределения признака использовался критерий Колмогорова–Смирнова. В зависимости от нормальности распределения данные представлены в виде медианы с квартилями и средних значений со стандартным отклонением. Для проведения межгрупповых попарных сравнений двух независимых выборок использовался t-критерий Стьюдента (для нормального распределения) и U-критерий Манна-Уитни (при распределении, отличном от нормального), принимая статистически значимый уровень при $p < 0,05$. Для качественных данных использовались таблицы сопряженности 2x2 с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, если частота хотя бы в одной ячейке таблицы была меньше или равна 5. Степень ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов (OR).

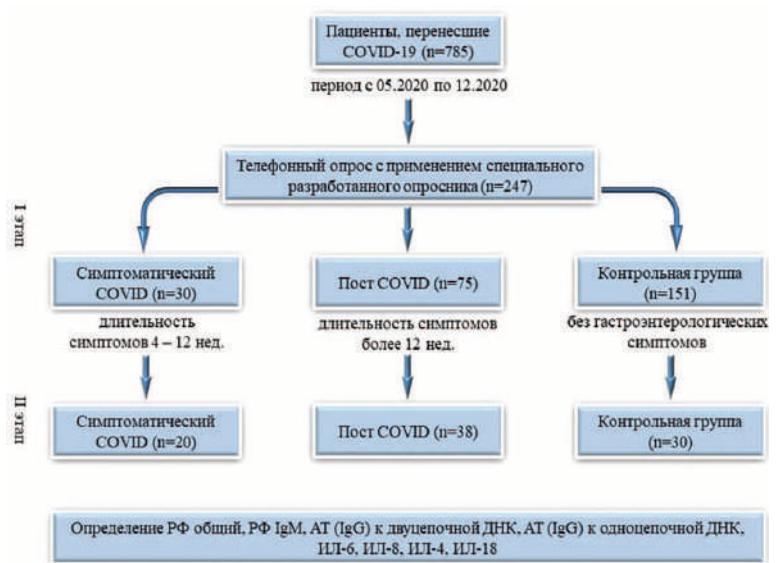


Рисунок 1. Дизайн исследования

Примечание: Ревматоидный фактор (РФ), иммуноглобулин G (IgG), антитела (АТ) IgG, интерлейкин (ИЛ)

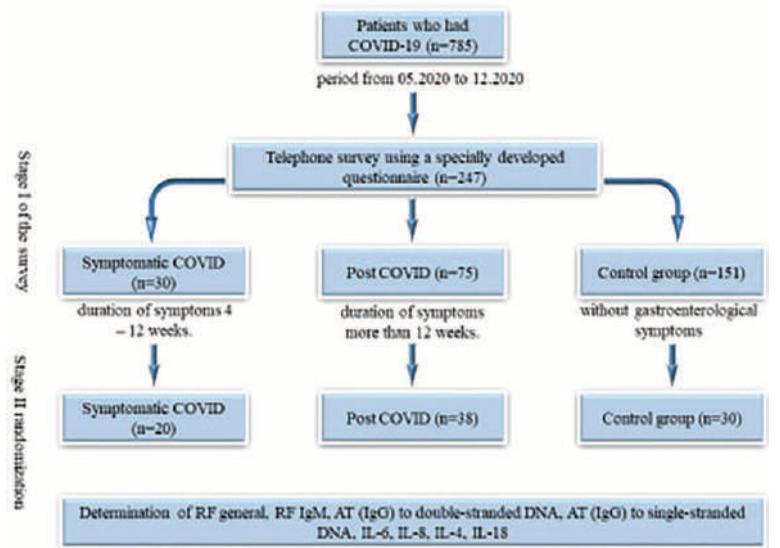


Figure 1. Study design

Note: Rheumatoid factor (RF), immunoglobulin G (IgG), antibodies (AT) IgG, interleukin (IL)

Результаты

Жалобы со стороны органов пищеварения, включавшие в себя нарушение стула и боли в животе, встречались в 11% и 8%, соответственно, длительность составляла 4 [3; 4] и 2 [1; 2] недель. Результаты представлены в таблице 2.

Отмечается статистически значимое увеличение среднего возраста у пациентов 1-й группы и 2-й группы ($p=0,02 \cdot 10^{-4}$ и $p=0,01 \cdot 10^{-9}$), а также длительности госпитализации у 1-й группы пациентов в сравнении с группой контроля ($p=0,04$). Женщины преобладали как в 1-й ($p=0,01$), так и во 2-й группах ($p=0,04$). Сроки амбулаторного лечения до госпитализации составили в среднем 7 дней. Сравнительный анализ исследуемых групп II этапа представлены в таблице 3.

Таблица 2. Анализ симптомов у пациентов, перенесших COVID-19
Table 2. Analysis of symptoms in patients who have had COVID-19

Симптомы Symptoms	N	%	Длительность, недель Duration, weeks Me[IQR]
Похудание (кг) / Weight loss (kg)	33	13	7 [5; 10]
Потеря обоняния / Loss of smell	27	11	4 [4; 12]
Набор веса (кг) / Weight gain (kg)	27	11	7 [5; 10]
Нарушение стула (запор/диарея) / Abnormal stool (constipation/diarrhea)	27	11	4 [3; 4]
Потеря вкуса / Loss of taste	22	9	1 [1; 2]
Боли в животе / Stomach ache	21	8	2 [1; 2]

Таблица 3. Результаты сравнительного анализа клинико-anamnestических характеристик в исследуемых группах на II этапе
Table 3. Results of a comparative analysis of clinical and anamnestic characteristics in the study groups at stage II

Параметры Options	Группа 1 Group 1 N=20	Группа 2 Group 2 N=38	Контроль- ная группа Control group N=30
Возраст, лет / Age, years	59,2±7,8* p=0,02x10 ⁻⁴	56,2±6,5** p=0,01x10 ⁻⁹	55,8 ±5,4
Госпитализация, дней / Hospitalization, days (Me±SD)	15,5±4,2* p=0,04	14±4,6	11,1±2,1
Время с момента появления симптомов до госпитализации в стационар, дней/ Time from the onset of symptoms to hospitalization, days Me [IQR]	7 [5; 9]	7 [6; 10]	6 [5; 8]
Мужчины/ Men, N (%)	1(5)* p=0,01	6 (15,7)** p=0,04	12 (40)
Женщины/ Women, N (%)	19(95)	32 (84,3)	18 (60)

Примечание: N — общее количество; p — статистическая значимость; Me±SD — среднее ± стандартное отклонение; Me [IQR] (Me — медиана, IQR — первый и третий квартили).

* Сравнение 1 группы с контрольной группой

** Сравнение 2 группы с контрольной группой

Note: N — Total quantity; p — statistical significance; Me±SD — mean + standard deviation; Me [IQR] (Me is the median, IQR is the first and third quartiles).

* Comparison of group 1 with the control group

** Comparison of group 2 with the control group

У пациентов, имеющих симптомы со стороны органов пищеварения на момент анкетирования через 12 месяцев после перенесенной острой инфекции COVID-19 была проведена дополнительная оценка характера и выраженности жалоб с применением шкалы GSRS. Наиболее часто встречались такие симптомы, как изжога (24%), боль и дискомфорт в верхней части живота (20%), вздутие живота (15%), запоры (14%), урчание в животе (13%), отрыжка и метеоризм (9%), твердый стул (7%); кислотный рефлюкс (5%), тошнота и жидкий стул (4%). Также была проведена оценка выраженности гастроэнтерологических синдромов в сформированных группах. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4. Анализ интенсивности гастроэнтерологических синдромов в сформированных группах через 12 месяцев после перенесенной острой инфекции COVID-19
Table 4. Analysis of the intensity of gastroenterological syndromes in the formed groups 12 months after acute COVID-19 infection

Синдромы Syndromes	Интенсивность, баллы Intensity, points Me [IQR]	
	Группа 1 Group 1 N=30	Группа 2 Group 2 N=75
Диспепсический синдром Dyspeptic syndrome	5 [5; 6]	5 [4; 6]
Рефлюксный синдром Reflux syndrome	5 [5; 7]	5 [4; 6]
Синдром абдоминальной боли Abdominal pain syndrome	6 [5,5; 6]	5 [4; 5]
Констипационный синдром Constipation syndrome	6 [6; 7]	6 [4; 7]
Диарейный синдром Diarrheal syndrome	5 [5; 6]	7 [5; 7]

Примечание: N — общее количество; Me [IQR] (Me — медиана, IQR — первый и третий квартили).

Note: N — Total quantity; Me [IQR] (Me is the median, IQR is the first and third quartiles).

При оценке результатов исследования иммунологических биомаркеров у пациентов 1-й и 2-й групп отмечалось статистически значимое повышение сывороточной концентрации ИЛ-18 в сравнение с группой контроля ($p=0,095$ и $p=0,88x10^{-9}$) соответственно.

Уровень ИЛ-18 был выше референсных значений у 8 пациентов (72%) из 1-й группы ($p=0,019$), у 15 (88%) пациентов из 2 группы ($p=0,014$).

Обращает внимание повышение сывороточных концентраций ИЛ-6 в исследованных группах ($p=0,020$; $p=0,000017$) по сравнению с контрольной группой несмотря на то, что в целом они находятся в пределах референтных значений.

Уровни общего РФ были статистически значимо повышены у пациентов 2-й группы ($p=0,044$) при сравнении с группой контроля. У пациентов из 1-й группы различия в уровне общего РФ с контрольной группой имели характер тенденции ($p=0,067$). Обобщённые данные сравнения анализа биологических маркеров представлены в таблице 5.

Таблица 5. Результаты сравнительного анализа иммунологических маркеров
Table 5. Results of comparative analysis of immunological markers

Параметры Options	Референсные значения Reference values	Группа 1 Group 1 N=20	Группа 2 Group 2 N=38	Контрольная группа Control group N=30
РФ общий, Ед/мл RF total, U/ml	0,00-10,00	14,81; [13,63;20,59]* p=0,067	17,71; [13,39;21,21]**	10,94; [7,64;18,3]
М [Q1; Q3]			p=0,044	
РФ IgM, МЕ/мл RF IgM, IU/ml	0,00-14,00	3,43; [1,45;13,01]	2,24; [1,32;4,36]	3,181; [1,78;4,11]
АТ (IgG) к двуцепочечной ДНК МЕ/мл AT (IgG) to double-stranded DNA IU/ml	0,00-20,00	3,16; [1,89;9,54]	3,98; [1,54;7,24]	2,881; [1,45;5,12]
АТ (IgG) к одноцепочечной ДНК, МЕ/мл AT (IgG) to single-stranded DNA, IU/ml	0,00-20,00	2,88; [2,46;4,61]	3,86; [2,54;5,02]	3,885; [1,98;5,52]
ИЛ-6, пг/мл IL-6, pg/ml	0,00-10,00	3,86; [2,27;4,29]* p=0,020	4,02; [3,32;4,2]** p=0,00017	0,96; [0,96;1,16]
ИЛ-8, пг/мл IL-8, pg/ml	0,00-12,00	0,16; [0,01;1,37]	0,32; [0,01;1,78]	0,41; [0,01;1,78]
ИЛ-4, пг/мл IL-4, pg/ml	0,00-4,00	0,48; [0,01;0,6]	0,48; [0,01;0,82]	0,20; [0,01;1,14]
ИЛ-18, пг/мл IL-18, pg/ml	0,00-260,00	394,74*; [192,62;505,39] p=0,095	378,32*; [351,2;513,96] p=0,88x10 ⁻⁹	121,16; [88;210,56]

Примечание: М [Q1; Q3] — медиана, первый и третий квартили; N — Общее количество Ревматоидный фактор (РФ), иммуноглобулин G (IgG), антитела (АТ) IgG, интерлейкин (ИЛ), дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), международная единица на миллилитр (МЕ/мл), пикограмм на миллилитр (пг/мл)

* Сравнение 1 группы с контрольной группой

** Сравнение 2 группы с контрольной группой

Note: M [Q1; Q3] — median, first and third quartiles; N — Total Rheumatoid factor (RF), immunoglobulin G (IgG), antibodies (AT) IgG, interleukin (IL), deoxyribonucleic acid (DNA), international unit per milliliter (IU/ml), picogram per milliliter (pg/ml)

* Comparison of group 1 with the control group

** Comparison of group 2 with the control group

При этом у 17 из 20 пациентов 1-й группы показатели ревматоидного фактора были выше референсных значений ($p=0,008$; OR = 7,41 (95 %, ДИ 1,78 — 30,77), у пациентов 2-й группы — у 32 из 38 ($p=0,001$; OR = 6,97 (95 %, ДИ 2,24 — 21,63), в сравнении с контрольной группой.

Обсуждение

В научном исследовании, проведенном в Сан-Паоло в Милане (Италия), включавшем 377 пациентов, было доказано, что более половины людей, перенесших острый COVID-19, сообщают о сохранении симптомов в течение определенного времени. Эти симптомы могут длиться до 6-7 месяцев и даже дольше. Женский пол и пожилой возраст были предикторами длительно существующего COVID при многофакторном анализе (OR=3,3, и OR=1,03, соответственно), что согласуется с полученными нами результатами [8]. К желудочно-кишечным симптомам после перенесенной острой инфекции COVID-19, по данным систематического обзора и метаанализа проведенного Choudhury A. et al. (2022) относятся боли в животе (2,7%), тошнота и рвота (4,6–10,3%), диарея (7,4–13,2%) [9]. В нашем исследовании боль в животе встречалась чаще (8%), частота встречаемости расстройств стула была сопоставима (11%) с данными предыдущих исследований. Большинство первоначальных симптомов боли в животе, тошноты, рвоты и диареи проходят через 3–6 месяцев (в 90,5% и 89,4% случаев соответственно) [4]. Длительность

жалоб по результатам нашего исследования составила $5,17 \pm 4,94$ и $2,61 \pm 2,34$ недель соответственно.

У пациентов с постковидными проявлениями, по данным литературы, были обнаружены более высокие уровни ИЛ-6, СРБ и ФНО- α , при этом повышенный уровень ИЛ-6 был выше у всех пациентов на протяжении 7 месяцев после выписки из стационара [10], что сопоставимо с полученными нами результатам. Мы выявили также повышенные уровни ревматоидного фактора у пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями постковидного синдрома. По данным литературы, повышение данного биомаркера наблюдалось у пациентов с коронавирусной инфекцией как в остром периоде, так и в течение определенного времени после завершения инфекционного процесса [11]. Вместе с этим, ценность РФ требует дополнительной оценки, так как отмечается перекрестная положительная реакция между ревматоидным фактором и антителами к вирусу Sars-Cov-2 [12].

По данным H. Satiş и соавт. (2021) [13], у пациентов с COVID-19 уровень ИЛ-18 коррелировал с концентрацией ИЛ-6, а базальный уровень ИЛ-18 оказался прогностическим маркером тяжелого течения заболевания. Однако, в доступной литературе отсутствуют данные об уровнях ИЛ-18 у пациентов в различные периоды после перенесенного COVID-19. При оценке иммунологических биомаркеров в нашем исследовании было выявлено, что у пациентов 1-й и 2-й групп отмечалось статистически значимое повышение сывороточной

концентрации ИЛ-18 в сравнение с группой контроля ($p=0,095$ и $p=0,88 \times 10^{-9}$) соответственно. Уровень ИЛ-18 был выше референсных значений у 8 пациентов (72 %) из 1-й группы ($p=0,019$), у 15 (88 %) пациентов из 2 группы ($p=0,014$).

Таким образом, полученные нами результаты расширяют понимание иммунопатогенеза постковидного синдрома, выявлено повышение ИЛ-18 у пациентов в отдаленном периоде новой коронавирусной инфекции. Определение уровня данного биомаркера целесообразно у данной категории пациентов (патент на изобретение № 2807947 Способ прогнозирования формирования постковидного синдрома со стороны желудочно-кишечного тракта на основании определения иммунологических маркеров) [14].

Выводы

Таким образом, пациенты, перенесшие COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения, подвержены развитию постковидного синдрома, в том числе — с гастроэнтерологическими проявлениями. Впервые выявлен повышенный уровень ИЛ-18 у данной категории пациентов, что, при дальнейшем исследовании, может служить как диагностическим маркером, так и потенциальной мишенью таргетной терапии.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Садретдинова Л.Д. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9421-9545>): обзор публикаций по теме статьи, набор материала, создание базы пациентов, анализ и интерпретация результатов исследования, статистическая обработка данных, подготовка статьи к публикации
Ганцева Х.Х. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7217-7222>): разработка дизайна клинической части исследования, анализ и интерпретация результатов, редактирование текста, научная консультация

Иткулов А.Ф. (ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8621-3687>): формирование групп пациентов, набор клинического материала, написание текста

Тюрин А.В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0841-3024>): дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста, редактирование рукописи.

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Sadretdinova L.D. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9421-9545>): review of publications on the topic of the article, collection of material, creation of a patient database, analysis and interpretation of study results, statistical data processing, preparation of the article for publication

Gantseva H.H. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7217-7222>): development of the design of the clinical part of the study, analysis and interpretation of results, text editing, scientific consultation

Itkulov A.F. (ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8621-3687>): formation of patient groups, typing of clinical material, writing text

Tyurin A.V. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0841-3024>): study design, collection and processing of materials, analysis of data obtained, writing the text, editing the manuscript

Список литературы/References:

- Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med.* 2021; 9 (2): 129. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X.
- Всемирная организация здравоохранения. Коронавирусная инфекция (COVID-19): постковидный синдром. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition) (дата обращения 10.01.2024).
World Health Organization. Coronavirus infection (COVID-19): post-Covid syndrome. [Electronic resource]. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition) (accessed 01/10/2024). [In Russian]
- Meringer H., Mehandru S. Gastrointestinal post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022; 19(6): 345-346. doi: 10.1038/s41575-022-00611-z.
- Rizvi A., Patel Z., Liu Y. et al. Northwell health COVID-19 research consortium. gastrointestinal sequelae 3 and 6 months after hospitalization for coronavirus disease 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021; 19(11): 2438-2440. doi: 10.1016/j.cgh.2021.06.046.
- Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClin Med.* 2021; 38: 101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
- Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395: 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Tao W., Zhang G., Wang X. et al. Analysis of the intestinal microbiota in COVID-19 patients and its correlation with the inflammatory factor IL-18. *Med Microecol.* 2020; 5: 1-4. doi: 10.1016/j.medmic.2020.100023
- Bai F., Tomasoni D., Falcinella C. et al. Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2022; 28(4): 611. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.002.
- Choudhury A., Tariq R., Jena A. et al. Gastrointestinal manifestations of long COVID: A systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Gastroenterol.* 2022; 15: 17562848221118403. doi: 10.1177/17562848221118403
- Espín E., Yang C., Shannon C.P. et al. Cellular and molecular biomarkers of long COVID: a scoping review. *EBioMedicine.* 2023; 91: 104552. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104552.
- Xu C., Fan J., Luo Y. et al. Prevalence and characteristics of rheumatoid-associated autoantibodies in patients with COVID-19. *J Inflamm Res.* 2021; 14: 3123-3128. doi: 10.2147/JIR.S312090.
- Vinyé B.M., Bausà P.R., Corominas H. Cross-reactions between rheumatoid factor and IgM SARS-CoV-2. *Med Clin (English Edition).* 2020; 155(9): 417-418. doi: 10.1016/j.medcle.2020.07.006.
- Sergi D., Sanz J.M., Lazzar S. et al. Interleukin-18 Is a potential biomarker linking dietary fatty acid quality and insulin resistance: results from a cross-sectional study in northern Italy. *Nutrients.* 2023; 15(7):1782. doi: 10.3390/nu15071782.
- Садретдинова Л.Д., Тюрин А.В., Ганцева Х.Х. и др. Способ прогнозирования формирования постковидного синдрома со стороны желудочно-кишечного тракта на основании определения иммунологических маркеров: патент на изобретение Ru 2807947 c1, 21.11.2023. заявка от 25.04.2023.
Sadretdinova L.D., Tyurin A.V., Gantseva Kh.Kh. et al. A method for predicting the formation of post-Covid syndrome in the gastrointestinal tract based on the determination of immunological markers: patent for invention Ru 2807947 c1, 21.11.2023. application dated 04/25/2023. [In Russian]