

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ INFECTIOUS DISEASES

СВЯЗЬ МЕЖДУ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ И СОДЕРЖАНИЕМ СЫВОРОТОЧНЫХ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Бородин П.Е.

ФГБОУ ВО «Амурская Государственная
Медицинская Академия Минздрава
России» (675001, Амурская область,
г. Благовещенск, ул. Горького, д. 95,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Бородин Павел Евгеньевич,
e-mail: borodin54@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Медиаторами воспаления, представляющего важнейший механизм развития коронавирусной инфекции, сопровождающейся разнообразными осложнениями со стороны нервной системы, как в острый период заболевания, так и в отдаленной перспективе, выступает группа интерлейкинов.

Цель исследования. Выяснение связи между перенесенной коронавирусной инфекцией и содержанием сывороточных интерлейкинов при заболеваниях НС.

Методы. В исследовании приняли участие 146 больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (32), заболеваниями центральной (60) и периферической нервной системы (54), из числа которых 47 перенесли COVID-19. В группу сравнения вошли 54 человека, сопоставимых по возрасту и полу, без клинических признаков острых и хронических заболеваний. С использованием диагностикумов АО «Вектор Бест», методом ИФА определяли содержание интерлейкинов 6, 8, 10 и 18.

Результаты. В крови больных с заболеваниями нервной системы увеличено содержание определяемых интерлейкинов, наиболее характерное для интерлейкина 6, содержание которого зависело от характера заболевания и было выше у больных, переболевших COVID-19.

Заключение. Установлена большая интенсивность воспалительного процесса у больных, переболевших COVID-19, проявляющаяся в более высоком содержании провоспалительных интерлейкинов по отношению к пациентам, не переболевшим коронавирусной инфекцией.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный период, болезни нервной системы, воспаление, интерлейкины

Статья поступила: 10.12.2024
Статья принята: 30.05.2025
Статья опубликована: 17.07.2025

Для цитирования: Бородин П.Е. Связь между перенесенной коронавирусной инфекцией и содержанием сывороточных интерлейкинов при заболеваниях нервной системы. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 70-79. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.7

THE RELATIONSHIP BETWEEN PAST CORONAVIRUS INFECTION AND THE CONTENT OF SERUM INTERLEUKINS IN DISEASES OF THE NERVOUS SYSTEM

Borodin P.E.

Amur State Medical Academy of the
Ministry of Health of the Russian
Federation (Gorky st., 95, Amur region,
675001 Blagoveshchensk,
Russian Federation)

Corresponding author:

Pavel E. Borodin,

e-mail: borodin54@mail.ru

RESUME

Background. The mediators of inflammation, which is the most important mechanism for the development of coronavirus infection, accompanied by various complications from the nervous system, both in the acute period of the disease and in the long term, are a group of interleukins.

The aim. To clarify the relationship between previous coronavirus infection and the content of serum interleukins in diseases of the nervous system.

Methods. The study involved 146 patients with acute cerebrovascular accidents (32), diseases of the central (60) and peripheral nervous system (54), of which 47 had COVID-19. The comparison group included 54 people comparable in age and gender without clinical signs of acute and chronic diseases. Using diagnostics from Vector Best, the content of interleukins 6, 8, 10 and 18 was determined by ELISA.

Results. In the blood of patients with diseases of the nervous system, the content of detectable interleukins is increased, the most characteristic of interleukin 6, the content of which in the blood of patients depended on the nature of the disease and was higher in patients who had recovered from COVID-19.

In the blood of patients with diseases of the nervous system, the content of detectable interleukins is increased, most characteristic of interleukin 6, the content of which in the blood of patients depended on the nature of the disease and was higher in patients who had recovered from COVID-19.

Conclusion. A greater intensity of the inflammatory process was established in patients who had recovered from COVID-19, manifested in a higher content of proinflammatory interleukins in relation to patients who have not recovered from coronavirus infection.

Key words: COVID-19, post-covid period, diseases of the nervous system, inflammation, interleukins

Received: 10.12.2024

Accepted: 30.05.2025

Published: 17.07.2025

For citation: Borodin P.E. The relationship between past coronavirus infection and the content of serum interleukins in diseases of the nervous system. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 70-79. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.7

Пандемия COVID-19 явилась самым серьезным испытанием для человечества в XXI веке [1]. Несмотря на то, что ВОЗ заявила о завершении чрезвычайной фазы пандемии в мае 2023 г. [2], пандемия не закончена [3]. После перенесенного в острой форме заболевания нередко развиваются самые различные осложнения, получившие название «постковидный синдром» [4, 5]. Несмотря на то, что COVID-19 преимущественно респираторная инфекция, передающаяся воздушно-капельным путем, по ходу болезни возникали осложнения со стороны различных систем организма, включая нервную (НС) [6, 7], что является основанием рассматривать SARS-CoV-2 в качестве нейротропного вируса. Этому способствует наличие в клетках нервной ткани рецептора АПФ-2, узнаваемого S-белком коронавируса при проникновении последнего в клетки [8]. В качестве путей проникновения вируса в нервную ткань рассматриваются гематогенный, лимфогенный, через цереброспинальную жидкость, инфицированные иммунные клетки и окончания нервных стволов. Кроме прямого действия на нервные клетки вирус может оказывать косвенное влияние через иммунные и воспалительные механизмы [8, 9].

Частота неврологических осложнений у больных COVID-19 достаточно высока и, согласно ретроспективному исследованию, проведенному в начале пандемии, достигала 36,4 % [4]. В последующем в систематическом обзоре, посвященном течению COVID-19 в Испании, сообщалось о еще большей частоте встречаемости неврологических проявлений, составившей 57,4 % [9]. В острый период заболевания осложнения со стороны ЦНС включают головную боль, головокружение, энцефалопатии, острый миелит, нарушение мозгового кровообращения и энцефалит, со стороны ПНС – обонятельные и вкусовые расстройства, мышечную боль и синдром Гийена – Барре [9, 10]. Проявления постковидного синдрома также затрагивают НС [8, 9]. Самыми характерными из этих осложнений являются нарушения памяти [11, 12].

Перенесенный COVID-19 вполне мог оказать влияние на течение заболеваний НС, предшествующих до него, в силу чего, в постковидном периоде могли возникнуть особенности в протекании этих заболеваний, которые формально нельзя отнести ни к осложнениям коронавирусной инфекции, ни к постковидному синдрому, поскольку мы не можем утверждать, что перенесенный COVID-19 был первопричиной этих заболеваний. В частности, имеются сообщения об особенностях в протекании предшествующих заболеваний НС: болезней Альцгеймера, Паркинсона, рассеянного склероза, эпилепсии и миастении [8, 9] в результате перенесенного COVID-19. Эти изменения заслуживают внимания и могут явиться предметом исследований.

Важнейшим механизмом в развитии COVID-19 является воспаление [13]. Роль медиаторов воспалительной реакции выполняет группа цитокинов, впервые выделенных из лейкоцитов, и в силу этого, получивших название интерлейкинов (ИЛ) – веществ пептидной природы, медиаторов острой фазы воспалительной

реакции, продуцируемых макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками, В-лимфоцитами, фибробластами, и оказывающих плеiotропные эффекты на иммунную систему и процесс воспаления [14]. Можно предполагать, что опосредованным ИЛ процессам воспаления и реакциям иммунитета принадлежит определенная роль в развитии постковидного синдрома [15, 16]. Поэтому представляется логичным исследовать их содержание у больных с заболеваниями НС, перенесших коронавирусную инфекцию.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выяснение связи между перенесенной коронавирусной инфекцией и содержанием сывороточных интерлейкинов при заболеваниях НС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении исследования автор руководствовался этическими принципами, зафиксированными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека», и с поправками в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава Российской Федерации от 01.04.2016 года № 200 «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» Минздрава России (протокол № 8 от 03.08.2020 г.). От всех пациентов было получено информированное согласие в письменном виде.

В основную группу были включены 146 больных неврологического отделения, за 1–3 месяца до исследования у 47 из них (20 мужчин и 27 женщин в возрасте от 34 до 83 лет) диагностирована новая коронавирусная инфекция с подтверждением наличия вируса SARS-CoV-2 в назофарингеальной слизи методом ПЦР, а у 99 (47 мужчин и 52 женщины в возрасте от 19 до 89 лет) пациентов в вышеуказанный период анамнеза отсутствовали клинические и лабораторные подтверждения COVID-19. В группу сравнения вошли 54 здоровых человека, сопоставимых по возрасту и полу, без заболеваний НС и клинических признаков других острых или хронических воспалительных заболеваний.

Из числа обследованных больных у 32 в соответствии с критериями установки соответствующего диагноза были диагностированы острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) (29 – по ишемическому, и 3 – по геморрагическому типу), у 60 – иные заболевания центральной НС (ЦНС) (энцефалопатия, параплегия, хроническая головная боль, боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз) и у 54 – заболевания периферической НС (ПНС) (радикулопатия, люмбоишиалгия, полинейропатия, шейно-черепной синдром). За исключением ОНМК, возникших в постковидном периоде, дебют

большинства заболеваний ЦНС и ПНС состоялся до перенесенного COVID-19. Госпитализация была обусловлена обострением или прогрессированием неврологического заболевания.

Критериями включения в основную группу больных явились: наличие заболевания НС, а для больных, переболевших подтвержденной ПЦР-тестом коронавирусной инфекцией, период спустя от одного до трех месяцев после выздоровления и отрицательного ПЦР-теста; критериями невключения – положительный ПЦР-тест на момент исследования, наличие другого воспалительного заболевания и декомпенсированная соматическая патология, отказ от участия в исследовании.

Материалом для исследования явилась сыворотка, полученная из венозной крови, взятой в утренние часы, натощак. Сыворотку хранили при -20°C на протяжении не более двух месяцев. Содержание ИЛ 6, 8, 10 и 18 определяли методом ИФА, используя диагностическую АО «Вектор Бест», инкубатор-шейкер Stat Fax 2200 (Awareness technology, США), устройство промывочное для микропланшетов Anthos Fluido 2 и ридер Anthos 2020 (Biochrom Ltd, Великобритания). Статистическую обработку полученных результатов, включая корреляционный и регрессионный анализ, проводили с помощью программного обеспечения StatPlus (AnalystSoft, Тайвань). Оценку значимости различий величин показателей между обследуемыми группами проводили, используя двухвыборочный тест Стьюдента с различными дисперсиями. Статистически значимыми считали значение вероятности $p < 0,05$. При корреляционном анализе определяли величины коэффициентов парной корреляции Пирсона и их значимость, а при регрессионном – коэффициенты парной линейной регрессии, оценивая их достоверность по коэффициентам детерминации (R-квадрат) и уровню значимости (F). Для оценки значимости различий встречаемости ОНМК, заболеваний ЦНС и ПНС в группах больных использовали угловой критерий Фишера (F-тест).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Участвующие в исследовании больные были разделены на три подгруппы: больные с ОНМК, заболеваниями ЦНС и ПНС.

Количество больных в отдельных подгруппах и их доля от общего числа больных в группе представлены в таблице 1.

Среди пациентов, имеющих в анамнезе COVID-19, в сравнении с не болевшими новой коронавирусной инфекцией чаще встречались ОНМК и заболевания ЦНС. В частности, среди первых частота ОНМК почти в 2 раза выше, а заболевания ЦНС встречаются на 6 % чаще, чем в группе без COVID-19 в анамнезе. Доля больных с заболеваниями ПНС среди переболевших COVID-19, напротив, была почти в 2 раза меньше и составила 21 %. В случае ОНМК и заболеваний ПНС различия были статистически значимыми на основании F-критерия ($p < 0,05$).

Для оценки влияния перенесенного COVID-19 на процессы воспаления у больных с заболеваниями НС в крови определяли содержание четырех ИЛ, участвующих в развитии воспаления (табл. 2).

У пациентов с болезнями НС, как переболевших коронавирусной инфекцией, так и не болевших, содержание в крови всех определяемых нами ИЛ было выше по отношению к здоровым людям. У больных, не имевших в анамнезе новую коронавирусную инфекцию, содержание ИЛ-6 было увеличено в 4,5 раза, а у переболевших COVID-19 в 12 раз, содержание ИЛ-8 в 4,8 и 4,4 раза, содержание ИЛ-10 в 1,4 и 1,5 раза, а содержание ИЛ-18 в 1,6 и 1,9 раза, соответственно.

Из определяемых ИЛ только содержание ИЛ-6 в крови больных, переболевших COVID-19, было достоверно увеличено по отношению к не болевшим COVID-19. В отдельных подгруппах больных значимые различия в содержании в крови ИЛ также были характерны преимущественно для этого ИЛ.

ТАБЛИЦА 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПО ВЫДЕЛЕННЫМ ГРУППАМ

№ п/п	Группы	Всего в группе		Подгруппы				
		(n)	(n)	ОНМК ($P \pm m$)	Заболевания ЦНС (n)	($P \pm m$)	Заболевания ПНС (n)	($P \pm m$)
1	COVID-19 «-»	99	16	$0,16 \pm 0,04$	39	$0,39 \pm 0,05$	44	$0,44 \pm 0,05$
2	COVID-19 «+»	47	16	$0,34 \pm 0,07$ $F_{1,2} = 2,354^*$	21	$0,45 \pm 0,07$ $F_{1,2} = 0,61$	10	$0,21 \pm 0,06$ $F_{1,2} = 2,823^*$
	Всего	146	32	21,9 % $0,22 \pm 0,03$	60	41,0 % $0,41 \pm 0,04$	54	36,9 % $0,37 \pm 0,04$

Примечания: COVID-19 «-» – неперенесенные COVID-19; COVID-19 «+» – перенесенные COVID-19; $P \pm m$ – интенсивный показатель и его ошибка; F – угловой критерий Фишера; * – различия достоверны ($p < 0,05$).

TABLE 1

DISTRIBUTION OF PATIENTS INTO SELECTED GROUPS

У больных с ОНМК и заболеваниями ПНС, перенесших коронавирусную инфекцию, содержание ИЛ-6 было значимо выше, нежели у неболеющих COVID-19 в 3 раза. В подгруппе с заболеваниями ПНС различия не имели статистической значимости.

Содержание в крови ИЛ зависело от нозологической формы заболевания. Среди переболевших COVID-19 больных в подгруппе с ОНМК содержание ИЛ-6 было в 3,4 раза выше по отношению к подгруппе с заболеваниями ЦНС и в 6,6 раза, чем по отношению к подгруппе с заболеваниями ПНС.

Аналогичная тенденция прослеживалась в группе непереболевших COVID-19 пациентов. У больных с ОНМК содержание ИЛ-6 было выше в 3,5 раза по отношению к больным с заболеваниями ЦНС и в 3,3 раза, по отношению к больным с заболеваниями ПНС. Содержание ИЛ-10 у больных с ОНМК было выше, чем у больных с заболеваниями ЦНС и ПНС в 2 и 1,7 раза, соответственно. Содержание ИЛ-18 у больных с ОНМК

по отношению с больным с заболеваниями ПНС было выше в 1,7 раза (табл. 2).

Содержание ИЛ-6 у трех больных с геморрагическими инсультами было в 2 раза выше его среднего содержания у больных с ишемическими инсультами. Для больного с сепсисом были характерны очень высокие значения содержания в крови ИЛ. Содержание ИЛ-6 составило 50,4 пг/мл, а ИЛ-18 887 пг/мл.

Представило интерес оценить корреляционные связи между содержанием определяемых сывороточных ИЛ в группах здоровых людей и больных с болезнями НС. Результаты отражены в таблице 3.

Среди всех групп обследованных больных наибольшее число значимых корреляций (восемь) было характерно для ИЛ-18: шесть с ИЛ-10 и по одной с ИЛ-6 и ИЛ-8. У ИЛ-6 пять: три с ИЛ-10, две с ИЛ-8 и одна с ИЛ-18. У ИЛ-10 также пять: три с ИЛ-6 и две с ИЛ-8. У ИЛ-8 две значимые корреляции: по одной с ИЛ-10 и ИЛ-18. Большинство корреляций были средней силы

ТАБЛИЦА 2

СОДЕРЖАНИЕ В КРОВИ ИЛ В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ (ПГ/МЛ)

TABLE 2

IL CONTENT IN THE BLOOD OF THE EXAMINED GROUPS OF PATIENTS (PG/ML)

№ п/п	Группы	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	ИЛ-18
1	Здоровые люди (n = 54)	2,29 ± 0,33	5,27 ± 0,65	4,15 ± 0,68	161 ± 17
2	COVID-19 «-» (n = 99)	10,3 ± 1,75 $p_{2,1} < 0,001$	20,9 ± 2,73 $p_{2,1} < 0,001$	5,92 ± 0,62 $p_{2,1} = 0,043$ $p_{2,1} = 0,067$	257 ± 18 $p_{2,1} < 0,001$
3	COVID-19 «+» (n = 47)	27,0 ± 6,39 $p_{3,1} < 0,001$ $p_{3,2} = 0,007$	18,9 ± 2,72 $p_{3,1} < 0,001$ $p_{3,2} = 0,748$	6,38 ± 0,80 $p_{3,1} = 0,004$ $p_{3,2} = 0,211$	302 ± 28 $p_{3,1} = 0,001$ $p_{3,2} = 0,802$
4	COVID-19 «-» ОНМК (n = 16)	18,7 ± 4,15	20,9 ± 8,83	8,71 ± 2,54	354 ± 56
5	COVID-19 «+» ОНМК (n = 16)	53,4 ± 14,4 $p_{4,5} = 0,033$	17,8 ± 1,87 $p_{4,5} = 0,386$	6,91 ± 1,27 $p_{4,5} = 0,534$	378 ± 60 $p_{4,5} = 0,768$
6	COVID-19 «-» Заболевания ЦНС (n = 39)	5,34 ± 0,93 $p_{4,6} = 0,007$	17,1 ± 3,23 $p_{4,6} = 0,386$	4,25 ± 0,49 $p_{4,6} = 0,047$	209 ± 16 $p_{4,6} = 0,024$
7	COVID-19 «+» Заболевания ЦНС (n = 21)	15,8 ± 5,86 $p_{6,7} = 0,049$ $p_{5,7} = 0,025$	18,8 ± 5,19 $p_{6,7} = 0,381$ $p_{5,7} = 0,860$	5,13 ± 0,87 $p_{6,7} = 0,383$ $p_{5,7} = 0,257$	255 ± 24 $p_{6,7} = 0,111$ $p_{5,7} = 0,070$
8	COVID-19 «-» Заболевания ПНС (n = 44)	5,67 ± 0,79 $p_{4,8} = 0,007$ $p_{6,8} = 0,798$	25,0 ± 5,75 $p_{4,8} = 0,506$ $p_{6,8} = 0,217$	5,25 ± 0,77 $p_{4,8} = 0,048$ $p_{6,8} = 0,415$	230 ± 20 $p_{4,8} = 0,205$ $p_{6,8} = 0,110$
9	COVID-19 «+» Заболевания ПНС (n = 10)	8,25 ± 2,48 $p_{8,9} = 0,343$ $p_{5,9} = 0,007$ $p_{7,9} = 0,247$	19,8 ± 2,45 $p_{8,9} = 0,506$ $p_{5,9} = 0,730$ $p_{7,9} = 0,890$	8,20 ± 2,48 $p_{8,9} = 0,508$ $p_{5,9} = 0,641$ $p_{7,9} = 0,253$	263 ± 47 $p_{8,9} = 0,934$ $p_{5,9} = 0,146$ $p_{7,9} = 0,872$

Примечание: условные обозначения указаны в подписи к таблице 1.

(коэффициенты парной корреляции 0,5–0,7). Сильные корреляции ($> 0,7$) характерны для ИЛ-18 – две с ИЛ-10 и одна с ИЛ-6. Одна сильная корреляция между ИЛ-10 и ИЛ-8.

В группе сравнения выявлены лишь две значимые корреляции – средней силы между ИЛ-6 и ИЛ-8 и слабая между ИЛ-8 и ИЛ-10. В группах больных корреляций больше: наибольшее число среди больных с ОНМК – три у не болевших COVID-19 больных и четыре у переболевших. У больных с заболеваниями ЦНС,

соответственно, одна и две, а у больных с заболеваниями ПНС три и две. При этом у пациентов, переболевших COVID-19, все восемь значимых корреляций были средней силы и сильные, а у непереболевших корона-вирусной инфекцией только пять из семи.

Между содержанием провоспалительных ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18 и противовоспалительного ИЛ-10 в крови больных, как переболевших, так и не болевших COVID-19, были выявлены положительные корреляции (табл. 3).

ТАБЛИЦА 3

КОЭФФИЦИЕНТЫ ПАРНОЙ КОРРЕЛЯЦИИ ПИРСОНА ДЛЯ СОДЕРЖАНИЯ СЫВОРОТОЧНЫХ ИЛ В ГРУППАХ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НС

TABLE 3

PEARSON'S PAIRWISE CORRELATION COEFFICIENTS FOR THE CONTENT OF SERUM ILS IN THE GROUPS OF HEALTHY PEOPLE AND PATIENTS WITH NS DISEASES

Здоровые люди						
	ИЛ-8	ИЛ-10	ИЛ-18			
ИЛ-6	0,62 $p < 0,001$	-0,22 $p > 0,05$	0,03 $p > 0,05$			
ИЛ-8		0,42 $p < 0,05$	-0,12 $p > 0,05$			
ИЛ-10			-0,12 $p > 0,05$			
Больные						
	COVID-19 «-»			COVID-19 «+»		
	ИЛ-8	ИЛ-10	ИЛ-18	ИЛ-8	ИЛ-10	ИЛ-18
ОНМК						
ИЛ-6	0,60 $p < 0,05$	0,10 $p > 0,05$	-0,01 $p > 0,05$	0,56 $p < 0,05$	0,51 $p < 0,05$	0,08 $p > 0,05$
ИЛ-8		0,52 $p < 0,001$	-0,12 $p > 0,05$		0,71 $p < 0,01$	0,13 $p > 0,05$
ИЛ-10			0,75 $p < 0,001$			0,81 $p < 0,001$
Заболевания ЦНС						
ИЛ-6	0,31 $p > 0,05$	-0,18 $p > 0,05$	-0,19 $p > 0,05$	0,15 $p > 0,05$	-0,08 $p > 0,05$	-0,20 $p > 0,05$
ИЛ-8		-0,12 $p > 0,05$	-0,20 $p > 0,05$		-0,18 $p < 0,001$	0,55 $p < 0,05$
ИЛ-10			0,44 $p < 0,01$			0,66 $p < 0,01$
Заболевания ПНС						
ИЛ-6	0,09 $p > 0,05$	0,58 $p < 0,001$	0,85 $p < 0,001$	-0,06 $p > 0,05$	0,51 $p < 0,05$	-0,13 $p > 0,05$
ИЛ-8		-0,003 $p > 0,05$	0,18 $p > 0,05$		0,01 $p > 0,05$	0,03 $p > 0,05$
ИЛ-10			0,58 $p < 0,01$			0,50 $p < 0,05$

Примечание: условные обозначения указаны в подписи к таблице 1.

С помощью регрессионного анализа мы исследовали зависимость содержания в крови ИЛ-10 от содержания других определяемых ИЛ. Полученные величины коэффициентов парной линейной регрессии представлены в таблице 4.

С учетом величин коэффициента детерминации (R-квадрат) и уровня значимости (F), наиболее значимой является зависимость содержания в крови ИЛ-10 от ИЛ-18, и это прослеживается как у переболевших COVID-19 больных, так и не болевших. Для последних уравнение линейной регрессии имеет вид:

$$[\text{ИЛ-10}] = 2,44 + [\text{ИЛ-18}] * 0,0143$$

ОБСУЖДЕНИЕ

Изначально автор не ставил перед настоящим исследованием задачу сравнить протекание заболеваний НС у пациентов, переболевших COVID-19 и не имевших его в анамнезе. Тем не менее, полученные результаты позволяют отчасти это сделать. Обращает на себя внимание большая частота встречаемости более тяжелых заболеваний НС у обследованных больных, в период от одного до трех месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции. По отношению к больным, не болевших COVID-19, у больных, перенесших его, частота ОНМК была выше в два раза, а прочих болезней ЦНС на 15 %. Доля относительно менее тяжелых заболеваний ПНС была, напротив, в 2,1 раза меньше. Полученные данные о высокой частоте ОНМК у больных COVID-19 соответствуют результатам проспективного многоцентрового наблюдательного исследования в период с января 2020 года по май 2021 года и охватывающего более 160 тысяч пациентов [16].

Сделать более детальные заключения о влиянии перенесенной коронавирусной инфекции на протекание заболеваний НС затруднительно поскольку за исключением ОНМК заболевания ЦНС и ПНС были

очень разнородны и возникли задолго до появления COVID-19.

Для характеристики процессов воспаления в крови больных определяли содержание провоспалительных ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18 и противовоспалительного ИЛ-10. Выбор ИЛ был связан с их участием в патогенезе заболеваний НС [17-20].

Содержание в крови всех определяемых ИЛ у обследуемых больных значительно превышало таковое в крови здоровых людей. Содержание ИЛ-6 у не болевших COVID-19 было выше в 4,5 раза, а у переболевших в 12 раз по отношению к здоровым людям.

Значимые различия между содержанием ИЛ в группах больных, переболевших COVID-19 и не переболевших им, были характерны главным образом для ИЛ-6. Эти данные находятся в соответствии с результатами других исследований, свидетельствующими о ключевой роли ИЛ-6 в развитии воспаления при различных заболеваниях [17], включая болезни НС – рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, геморрагический инсульт [18, 19]. ИЛ-6 может продуцироваться глияльными клетками в ответ на активацию патоген-связанными молекулами и другими медиаторами воспаления – ИЛ-1 и ФНО α [20]. ИЛ-6 стимулирует клетки, используя как мембранные, так и растворимые рецепторы ИЛ-6 [21], способен преодолевать гематоэнцефалический барьер и обнаруживался в цереброспинальной жидкости у больных COVID-19 [22]. Высокое содержание ИЛ-6 в крови больных COVID-19 с тяжелым течением указывало на неблагоприятный прогноз [23]. ИЛ-6 – классический провоспалительный медиатор [17], но в нервной ткани может как стимулировать воспаление, так и проявлять противовоспалительный эффект [24].

При оценке различий в содержании ИЛ в зависимости от нозологической формы заболевания нами было установлено, что у больных, переболевших COVID-19, наиболее высокое содержание ИЛ-6 было в подгруппе с ОНМК, среднее в подгруппе с заболеваниями ЦНС и наименьшее с заболеваниями ПНС. У не болевших

ТАБЛИЦА 4

ЗАВИСИМОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ В КРОВИ ИЛ-10 ОТ ДРУГИХ ИЛ (КОЭФФИЦИЕНТЫ ПАРНОЙ ЛИНЕЙНОЙ РЕГРЕССИИ)

Регрессионная статистика	ИЛ-6		ИЛ-8		ИЛ-18	
	COVID-19	COVID-19	COVID-19	COVID-19	COVID-19	COVID-19
	«-»	«+»	«-»	«+»	«-»	«+»
R-квадрат	0,0652	0,0381	0,0014	0,043	0,432	0,272
Регрессия (значимость F)	0,0096	0,204	0,713	0,671	0,001	0,0013
У-пересечение	4,987	5,730	5,576	5,990	0,103	2,438
Переменная X1	0,0896	0,0229	0,0080	0,0182	0,0232	0,0143

Примечание: условные обозначения указаны в подписи к таблице 1.

TABLE 4

DEPENDENCE OF IL-10 CONTENT IN THE BLOOD ON OTHER ILS (PAIRED LINEAR REGRESSION COEFFICIENTS)

COVID-19 пациентов с ОНМК содержание ИЛ-6 также было резко увеличено по отношению к больным с заболеваниями ЦНС и ПНС. Отчасти подобная закономерность встречалась и в случае ИЛ-10 и ИЛ-18.

Интересно отметить, что у трех больных с геморрагическими инсультами содержание ИЛ-6 было в 2 раза выше, чем у больных с ишемическими инсультами, а у больного с сепсисом содержание ИЛ-6 и ИЛ-18 по отношению к здоровым людям было увеличено, соответственно, в 20 раз и 6 раз.

Для характеристики интенсивности воспалительного процесса предложен интегральный цитокиновый индекс, представляющий отношение суммарного содержания провоспалительных цитокинов к противовоспалительным [25]. Опубликованы результаты исследований, свидетельствующие о повышенных величинах этого индекса при ряде заболеваний НС [26, 27]. Результаты ряда исследований свидетельствуют, что при заболеваниях НС происходит дисбаланс в содержании провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [27]. С помощью проведения корреляционного и регрессионного анализа была принята попытка оценить взаимосвязь отдельных ИЛ в развитии воспалительной реакции при болезнях НС. Проведя корреляционный анализ между содержанием определяемых ИЛ во всех группах участников исследования, удалось установить, что в группах больных наибольшее число значимых корреляций было характерно для ИЛ-18, причем эти корреляции были средней силы и сильные. В группе сравнения были выявлены лишь две значимые корреляции между другими ИЛ.

Наличие значимых корреляционных связей между ИЛ у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции, не свойственных для здоровых людей, и менее характерных для непереболевших COVID-19 больных, свидетельствует о роли цитокинового дисбаланса в формировании патологических процессов (ОНМК) или прогрессировании заболеваний ЦНС и ПНС в постковидном периоде.

Результаты регрессионного анализа подтвердили выявленные сильные корреляции ИЛ-18 с ИЛ-10. Принимая во внимание величины коэффициента детерминации и уровень значимости, следует признать, что как у непереболевших, так и переболевших COVID-19 больных, наиболее значимой является зависимость содержания в крови ИЛ-10 от ИЛ-18.

На основании полученных результатов корреляционного и регрессионного анализа можно предполагать исключительно важную роль ИЛ-18 в патогенезе заболеваний НС. Это подтверждается ранее опубликованными результатами о роли этого ИЛ в развитии нейровоспаления при ОНМК [18].

Активация воспаления обычно сопровождается дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов в сторону увеличения первых [18]. В этой связи представляют интерес полученные в настоящем исследовании результаты, свидетельствующие о положительных корреляциях между содержанием провоспалительных ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18 и противовоспалительного

ИЛ-10, что можно объяснить отсутствием острой фазы воспалительной реакции у больных на момент исследования [28]. Установленные в настоящем исследовании изменения в содержании ИЛ в крови пациентов с заболеваниями НС, переболевших COVID-19, могут свидетельствовать не только о продолжающемся вялотекущем воспалительном процессе, но и отражать изменения со стороны иммунной системы [29], которые могут явиться причиной особенностей протекания болезней НС у этих больных. Патогенетическое влияние состояния иммунитета пациента и последствий инфекционного процесса, вызванного вирусом SARS-CoV-2 на течение болезней НС после перенесенной коронавирусной инфекции, представляет несомненный интерес и может явиться целью последующих исследований.

У нас нет оснований считать выявленные особенности протекания воспалительного процесса у больных с заболеваниями НС, переболевших COVID-19, проявлениями постковидного синдрома, к которому относятся симптомы, не объяснимые альтернативным диагнозом [30]. Мы не можем утверждать, что перенесенная инфекция SARS-CoV-2 была их первопричиной. В то же время, COVID-19 наложил отпечаток на протекание болезней НС в постковидном периоде, проявляющийся большей выраженностью воспалительного процесса, о чем свидетельствует повышенное содержание в крови провоспалительных ИЛ, по отношению к тем, кто не болел COVID-19 за 1–3 месяца до исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлены различная частота встречаемости ОНМК, заболеваний ЦНС и ПНС и особенности цитокинового статуса в постковидном периоде у больных с заболеваниями НС по сравнению с пациентами, не переболевшими COVID-19. Среди обследованных больных у переболевших COVID-19 чаще встречались ОНМК и заболевания ЦНС по отношению к непереболевшим COVID-19. Содержание участвующих в развитии воспаления ИЛ в крови больных выше, чем у здоровых людей. Из определяемых ИЛ достоверные различия между больными, переболевшими и не болевшими коронавирусной инфекцией, характерны главным образом для важнейшего медиатора воспалительной реакции при COVID-19 – ИЛ-6, содержание которого в крови у первых выше, чем у вторых. Содержание в крови ИЛ-6 зависит от нозологической формы заболевания, и у больных с ОНМК выше, чем у больных с заболеваниями ЦНС и ПНС.

Повышенное содержание в крови и наличие значимых корреляционных связей между ИЛ у больных, переболевших COVID-19, не свойственные для здоровых людей, и менее характерные для непереболевших коронавирусной инфекцией, свидетельствуют о роли цитокинового дисбаланса в формировании патологических процессов (ОНМК) или прогрессировании заболеваний ЦНС и ПНС в постковидном периоде.

На основании наибольшего числа значимых корреляций ИЛ-18 с другими ИЛ можно предполагать его организующую роль в развитии заболеваний НС. Наиболее значимой является зависимость между содержанием в крови ИЛ-8 и ИЛ-10.

Выбранные для определения цитокины представляют индикаторы нарушений воспалительного потенциала. В дальнейшем для оценки воспалительного потенциала, степени и уровня воспаления, патогенетических маркеров представляет интерес более детальная оценка изменений цитокинового профиля, других маркеров воспаления и патогенетического вклада новой коронавирусной инфекции в развитие и течение болезней НС.

Конфликт интересов

Автор данной статьи заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. *Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19) [Updated 2023 Aug 18]*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/> [date of access: December 14, 2024].
2. Lenharo M. WHO declares end to COVID-19's emergency phase. *Nature*. 2023. doi: 10.1038/d41586-023-01559-z
3. Full Fact. The WHO has not declared the Covid-19 pandemic over. URL: <https://fullfact.org/health/who-covid-pandemic-over/> [date of access: December 14, 2024].
4. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021; 53(10): 737-754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397
5. Anaya JM, Rojas M, Salinas ML, Rodríguez Y, Roa G, Lozano M, et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2021; 20(11): 102947. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102947
6. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020; 77(6): 683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
7. Dewanjee S, Vallamkondu J, Kalra RS, Puvvada N, Kandimalla R, Reddy PH. Emerging COVID-19 Neurological Manifestations: Present Outlook and Potential Neurological Challenges in COVID-19 Pandemic. *Mol Neurobiol*. 2021; 58(9): 4694-4715. doi: 10.1007/s12035-021-02450-6
8. Leven Y, Bösel J. Neurological manifestations of COVID-19 – an approach to categories of pathology. *Neurol. Res. Pract*. 2021; 3(1): 39. doi: 10.1186/s42466-021-00138-9
9. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOV registry. *Neurology*. 2020; 95(8): e1060-e1070. doi: 10.1212/WNL.0000000000009937
10. Sung-Min Cho, White N, Premraj L, Battaglini D, Fanning J, Suen J, et al. Neurological manifestations of COVID-19 in adults and children. *Brain*. 2023; 146(4): 1648–1661. doi: 10.1093/brain/awac332
11. Collantes MEV, Espiritu AI, Sy MCC, Anlacan VMM, Jamora RDG. Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci*. 2021; 48(1): 66-76. doi: 10.1080/00207454.2021.1973000
12. Бернс С.А., Панфилова А.А., Салихова С.И., Зернова Е.В., Хадорич М.А., Тавлужева Е.В. Неврологические осложнения у больных, перенесших COVID-19. *Профилактическая медицина*. 2024; 27(6): 98–104. [Berns SA, Panfilova AA, Salichova SI, Zernova EV, Chadorich MA, Tavlueva EV. Neurological complications in patients underwent COVID-19. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2024; 27(6): 98104. (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed20242706198
13. Кукес В.Г., Парфенова О.К., Сидоров Н.Г., Олфир Ю.В., Газданова А.А. Окислительный стресс и воспаление в патогенезе COVID-19. *Российский медицинский журнал*. 2020; 26(4): 244–247. [Kukes VG, Parfenova OK, Sidorov NG, Olefir YV, Gazdanova AA. Oxidative stress and inflammation in COVID-19 pathogenesis. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2020; 26(4): 244-247. (In Russ.)]. doi: 10.17816/0869-2106-2020-26-4-244-247
14. Vaillant JAA, Qurie A. Interleukin: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499840/> [date of access: December 14, 2024].
15. Хорева М.А. Постковидный синдром — новая реальность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021; 121(10): 131–137. [Khoreva MA. Post-covid syndrome — a new reality. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021; 121(10): 131–137. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121101131>
16. Batiha GE, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Welson NN. Pathophysiology of Post-COVID syndromes: a new perspective. *Virol J*. 2022; 19(1): 158. doi: 10.1186/s12985-022-01891-2
17. Тийс Р.П., Осипова Л.П. Интерлейкин-6: его роль в организме, генетический полиморфизм и значение при некоторых заболеваниях (литературный обзор). *Медицинская генетика*. 2022; 21(1): 14-27. [Tiis RP, Osipova LP. Interleukin-6: it's role in the organism, genetic polymorphism and significance in certain diseases (literature review). *Medical Genetics*. 2022; 21(1): 14-27. (In Russ.)]. doi: 10.25557/2073-7998.2022.01.14-27
18. Zhu H, Wang Z, Yu J, Yang X, He F, Liu Z, et al. Role and mechanisms of cytokines in the secondary brain injury after intracerebral hemorrhage. *Prog Neurobiol*. 2019; 178: 101610. doi: 10.1016/j.pneurobio.2019.03.003
19. Narayanan SN, Padiyath S, Chandrababu K, et al. Neurological, psychological, psychosocial complications of long-COVID and their management. *Neurol Sci*. 2025; 46: 1–23. doi: 10.1007/s10072-024-07854-5
20. Салмина А.Б., Комлева Ю.К., Кувачева Н.В., Лопатина О.Л., Пожиленкова Е.А., Горина Я.В. и др. Воспаление и старение мозга. *Вестник РАМН*. 2015; 1: 17–25

[Salmina AB, Komleva YuK, Kuvacheva NV, Lopatina OL, Pozhilenkova EA, Gorina YaV, et al. Inflammation and brain aging. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 1: 17–25. (In Russ.)].

21. Kang S, Narazaki M, Metwally H, Kishimoto T. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. *J Exp Med*. 2020; 217(5): e20190347. doi: 10.1084/jem.20190347

22. Devlin L, Gombolay GY. Cerebrospinal fluid cytokines in COVID-19: a review and meta-analysis. *J Neurol*. 2023; 270(11): 5155–5161. doi: 10.1007/s00415-023-11928-3

23. Zhang P, Shi L, Xu J, Wang Y, Yang H. Elevated interleukin-6 and adverse outcomes in COVID-19 patients: a meta-analysis based on adjusted effect estimates. *Immunogenetics*. 2020; 72(8): 431–437. doi: 10.1007/s00251-020-01179-1

24. Brandt C, Pedersen BK. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *J Biomed Biotechnol*. 2010; 2010: 520258. doi: 10.1155/2010/520258

25. Глушкова М.И., Семинский И.Ж., Алёшкин И.Г. Цитокиновый дисбаланс как фактор осложнений операции удаления нижнего третьего моляра. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 91–99. [Glushkova MI, Seminskiy IZh, Alyoshkin IG. Cytokine imbalance as a factor of postoperative complications of third mandibular molar extraction. *Acta biomedical scientifica*. 2024; 9(4): 91–99. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.11

26. Reale M, Costantini E, Greig NH. Cytokine imbalance in schizophrenia. From research to clinic: Potential

implications for treatment. *Front Psychiatry*. 2021; 12: 1–17. doi: 10.3389/fpsyt.2021.536257

27. Shnayder NA, Ashhotov AV, Trefilova VV, Nurgaliev ZA, Novitsky MA, Vaiman EE, et al. Cytokine imbalance as a biomarker of intervertebral disk degeneration. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(3): 2360. doi: 10.3390/ijms24032360

28. Белоглазов В.А., Дудченко Л.Ш., Усеинова Р.Х., Яцков И.А., Соловьева Е.А., Андреева Г.Н. Роль дисбаланса эндотоксинреализующих систем и вазоконстрикторных маркеров в развитии низкоинтенсивного системного воспаления у пациентов с постковидным синдромом. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 83–90. [Beloglazov VA, Dudchenko LSh, Useinova RKh, Yatskov IA, Solovyova EA, Andreeva GN. Low-grade systemic inflammation in patients with long COVID: The role of imbalance of endotoxin-releasing systems and vasoconstrictor markers. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(4): 83–90. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.10

29. Elizalde-Díaz JP, Miranda-Narváez CL, Martínez-Lazcano JC, Martínez-Martínez E. The relationship between chronic immune response and neurodegenerative damage in long COVID-19. *Front Immunol*. 2022; 13: 1039427. doi: 10.3389/fimmu.2022.1039427

30. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022; 22(4): e102–e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9

Сведения об авторе

Бородин Павел Евгеньевич – врач-невролог, аспирант кафедры химии 5-го года, ФГБОУ ВО «Амурская Государственная Медицинская Академия Минздрава России»; e-mail: borodin54@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-3853-6400>

Information about the author

Pavel E. Borodin – neurologist, 5th year postgraduate student of the Chemistry Department, Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: borodin54@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-3853-6400>