

© Литвин К. Ю., Білоконь О. О., 2023
УДК 616.98:578.834COVID-19]-036-07:577.112
DOI 10.11603/1681-2727.2023.2.14097

К. Ю. Литвин, О. О. Білоконь

ЧИННИКИ, ЯКІ АСОЦІЙОВАНІ З ВАРІАБЕЛЬНІСТЮ РІВНЯ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6 У ПАЦІЄНТІВ ІЗ COVID-19

Дніпровський державний медичний університет

Підвищення системного рівня інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у пацієнтів з COVID-19 розглядається як релевантний параметр для прогнозування найтяжчого ступеня захворювання та потреби в інтенсивній терапії. Нами було досліджено рівень інтерлейкіну-6 у 77 пацієнтів з COVID-19 віком від 29 до 87 років ($59,3 \pm 12,4$), серед яких було чоловіків – 43 (55,8 %), жінок – 34 (44,2 %). Обстеження здійснювали на наступний день після госпіталізації. В середньому термін від початку недуги становив ($9,2 \pm 3,5$) доби. Встановлено, що середній рівень ІЛ-6 серед пацієнтів з COVID-19 значно перевищував цей показник у відносно здорових осіб: $Me = 5,30$ (3,57; 11,32) пг/л проти $2,68$ (2,22; 2,97) ($p < 0,001$).

Аналіз вмісту ІЛ-6 залежно від демографічних, клінічних і загальних лабораторних характеристик показав, що його підвищення у сироватці крові корелює з віком ($rs=0,251$, $p=0,030$), причому найвищий середній рівень означеного цитокіну спостерігається у віковій групі 70-79 років ($rs=0,381$, $p=0,001$). Серед клінічних характеристик визначено кореляцію рівня ІЛ-6 із тяжким ступенем захворювання ($rs=0,381$, $p=0,001$), що відповідає ролі означеного цитокіну як можливого маркера прогресування тяжкого перебігу захворювання. Відповідно, спостерігається тенденція до зв'язку летального вислідку захворювання зі зростанням рівня ІЛ-6 ($rs=0,210$, $p=0,071$), що при більшій кількості спостережень може мати достовірний результат.

Серед загальних лабораторних показників пряма кореляція спостерігалася між рівнем ІЛ-6 та показником ШОЕ ($rs=0,271$, $p=0,019$), кількістю паличкоядерних нейтрофілів ($rs=0,301$, $p=0,009$), залишковим азотом ($rs=0,231$, $p=0,047$), вмістом С-реактивного білка (С-РБ) ($rs=0,241$, $p=0,037$), який, подібно до ІЛ-6, є важливим маркером гострої фази запалення. Таким чином, встановлено, що підвищення рівня інтерлейкіну-6, яке спостерігається у пацієнтів із COVID-19, корелює з тяжкістю хвороби та може бути також пов'язане з віком (особливо віковою групою 70-79 років) і цілим рядом супутньої патології та клінічних станів, серед яких особливо вагомими є ішемічна хвороба серця,

ожиріння, гарячка, підвищений артеріальний тиск (систолічний), зниження сатурації.

Ключові слова: COVID-19, інтерлейкін-6, коморбідність, вікові особливості, клінічні та лабораторні характеристики.

Тяжкі випадки COVID-19 пов'язані з гіперзапальним синдромом, який у свою чергу призводить до синдрому активації макрофагів [1]. Вважається, що руйнівний ефект імунної дисрегуляції відіграє вирішальну роль у погіршенні стану пацієнта з коронавірусною хворобою [2]. Було встановлено, що до тяжких летальних випадків SARS-CoV-2-інфекції призводить гіперактивація цитотоксичних Т-клітин із високою концентрацією цитотоксичних гранул [3].

Інтерлейкін-6 (ІЛ-6) є головним прозапальним медіатором для індукції відповіді гострої фази, який активує Т- і В-клітини [4]. Підвищення вмісту ІЛ-6 у сироватці крові призводить до широкого спектру місцевих і системних змін, включаючи гарячку, рекрутування та активацію лейкоцитів і гемодинамічні ефекти [5].

Рівень ІЛ-6 підвищується при синдромі активації макрофагів у пацієнтів з ковідною пневмонією, оскільки цей цитокін виділяється альвеолярними макрофагами при легеневій інфекції [6]. Підвищення концентрації ІЛ-6 у сироватці крові пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 призвело до відновлення інтересу до цитокіну як терапевтичної мішені.

Враховуючи ключову роль ІЛ-6 в опосередкуванні реакції гострої фази, його значення як прогностичного біомаркера при сепсисі та різних гострих ушкодженнях органів було всебічно вивчено в клінічних та експериментальних дослідженнях. Плазмові та/або бронхоальвеолярні рівні ІЛ-6 були визначені як ранні біомаркери пошкодження легень і прогностичні фактори тривалості механічної вентиляції, дисфункції органів, захворюваності та смертності при захворюваннях легень [7, 8].

Однак, хоча прозапальні властивості ІЛ-6 широко відомі, цей цитокін також має низку важливих фізіологічних і протизапальних функцій [9]. ІЛ-6 сприяє захисту

організму від інфекцій і пошкоджень тканин. Проте надмірно збільшений синтез ІЛ-6 при SARS-CoV-2-інфекції призводить до гострої тяжкої системної запальної відповіді. Рівень ІЛ-6 є незалежним прогностичним фактором тяжкості та смертності від COVID-19 [10]. Рівні цього цитокину вищі у тих, хто не вижив, ніж у тих, хто вижив [11]. Слід зазначити, що наявність супутніх або хронічних захворювань потенційно може вплинути на прогресування COVID-19 та вміст у крові прозапальних цитокинів, зокрема ІЛ-6 [12]. У пацієнтів літнього віку такі коморбідні стани, як гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, ожиріння є вагомими предикторами тяжкого перебігу COVID-19 [13]. Доведено, що наявність означеної патології потенційно впливає на динаміку рівня ІЛ-6 [14].

Припускають, що багато фенотипних змін, які спостерігаються в літньому віці, у тому числі зниження м'язової маси, остеопенія, анемія низького ступеня, зниження сироваткового альбуміну і холестерину та збільшення рівня запальних білків, таких як С-реактивний білок (С-РБ) і сироватковий амілоїд А, можна пояснити саме збільшенням рівня ІЛ-6 [15].

Надзвичайно важливим є виявлення на ранній стадії інфекції саме тих пацієнтів, які найбільш схильні до розвитку несприятливих наслідків. Підвищення системного рівня ІЛ-6 у пацієнтів з COVID-19 розглядається як релевантний параметр для прогнозування найбільш тяжкого перебігу захворювання та потреби в інтенсивній терапії [16].

Все це обумовило необхідність дослідження рівня інтерлейкіну-6 у госпіталізованих пацієнтів з коронавірусною хворобою, залежно від певних характеристик.

Мета роботи – визначити у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 вміст інтерлейкіну-6 та його зв'язок із демографічними та клініко-лабораторними показниками.

Пацієнти і методи

Було досліджено 77 пацієнтів з коронавірусною хворобою віком від 29 до 87 років (середній вік – $59,3 \pm 12,4$ років), серед яких було чоловіків – 43 (55,8%), жінок – 34 (44,2%). Обстеження здійснювали на наступний день після госпіталізації. В середньому термін від початку захворювання становив ($9,2 \pm 3,5$) доби. Також було досліджено 17 відносно здорових донорів віком від 24 до 78 років (середній вік – $55,9 \pm 17,3$ років), з них 8 (47,1%) чоловіків і 9 (52,9%) жінок. Обидві групи були статистично зіставними за вікстатевими характеристиками досліджених ($p > 0,05$).

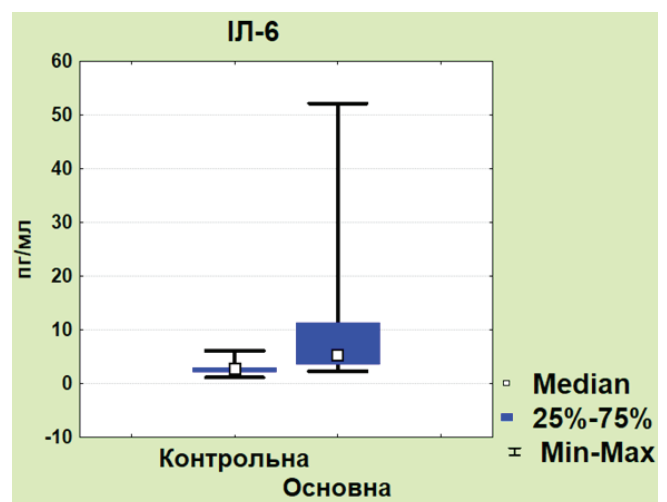
Діагноз COVID-19 верифікували методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з виявленням РНК SARS-CoV-2 у назо- та орофарингеальному слизові. Ступінь тяжкості захворювання оцінювали відповідно до рекомендацій ВОЗ.

Рівень інтерлейкіну-6 визначали у сертифікованій лабораторії «Лікувально-діагностичний центр медичної академії» (м. Дніпро, Україна) за допомогою серологічної реакції на апараті «Фотометр для мікропланшетів HiPo-96» з використанням набору реактиву «Human IL-6 (Interleukin-6) ELISA Fine Test» (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd, м. Вухань, КНР).

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали з використанням пакету прикладних програм STATISTICA v.6.1 (StatSoft, США) (серійний номер AGAR909E415822FA). З урахуванням закону розподілу кількісних ознак (оцінка за критерієм Шапіро-Уїлка) використовували параметричні і непараметричні характеристики і методи порівняння: для нормального закону розподілу – середнє арифметичне (M), стандартне відхилення (SD), критерій Ст'юдента (t) для незв'язаних вибірок з урахуванням гетероскедастичності дисперсій (критерій Фішера); в інших випадках – медіану (Me), інтерквартильний розмах (IQR – 25; 75 перцентилі), критерій Манна-Уїтні (U). Відносні показники порівнювали за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2). Взаємозв'язок між чинниками оцінювали за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (rs) [17]. Критичний рівень статистичної значимості при перевірці усіх гіпотез приймався $< 5\%$ ($p < 0,05$), тенденцію визначали при $p < 0,1$.

Результати досліджень та їх обговорення

За результатами дослідження встановлено, що середній рівень ІЛ-6 серед пацієнтів з COVID-19 значно перевищував цей показник у відносно здорових осіб: Me – 5,30 (3,57; 11,32) пг/л проти 2,68 (2,22; 2,97) ($p < 0,001$, мал. 1).



Мал. 1. Середній рівень ІЛ-6 у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 і відносно здорових осіб.

Аналіз вмісту ІЛ-6 залежно від демографічних, клінічних і загальних лабораторних характеристик (табл. 1, 2) показав, що його підвищення у сироватці крові корелює з віком ($r_s=0,251$, $p=0,030$), причому найвищий середній рівень означеного цитокіну спостерігався у віковій групі 70-79 років ($r_s=0,381$, $p=0,001$).

Таблиця 1

Середні рівні ІЛ-6 та його асоціації з демографічними, клініко-анамнестичними та лабораторними характеристиками ($n=77$)

Показник		Кількість спостережень, n/%	Рівень ІЛ-6 в сироватці крові, Ме (25 %; 75 %)	Коефіцієнт кореляції Спірмена (r_s)	Значимість коефіцієнта кореляції, p
1		2	3	4	5
<i>Демографічні характеристики</i>					
Стать	жіноча	34/ 44,2	5,26 (3,44; 11,32)	0,004	0,975
	чоловіча	43/ 55,8	5,41 (3,57; 11,27)		
Вік, роки	всього, в т.ч.	77/ 100	5,30 (3,57; 11,32)	0,251	0,030
	менше 60	36/ 46,7	4,46 (3,27; 8,13)	-0,188	0,107
	60-69	25/ 32,5	4,24 (3,43; 7,58)	-0,124	0,289
	70-79	12/ 15,6	14,48 (7,45; 21,18)	0,381	0,001
	старше 80	4/ 5,2	8,21 (4,04; 17,92)	0,052	0,657
<i>Клінічні характеристики</i>					
Тяжкий ступінь		25/ 32,5	6,95 (5,04; 14,18)	0,393	<0,001
Летальний вислід		5/ 6,5	11,32 (8,22; 14,42)	0,210	0,071
Супутні захворювання		58/ 75,3	5,30 (3,58; 11,32)	0,085	0,468
Гіпертонічна хвороба		38/ 49,4	5,35 (3,76; 14,18)	0,123	0,292
Ішемічна хвороба серця		20/ 26,0	6,40 (4,23; 22,32)	0,229	0,048
Інші хвороби серця		5/ 6,5	13,71 (4,67; 34,40)	0,145	0,214
Ожиріння		19/ 24,7	8,51 (4,30; 22,32)	0,309	0,007
Цукровий діабет		16/ 20,8	5,02 (3,51; 15,62)	-0,002	0,990
Хвороби нирок (хронічна ХН, включаючи подагру, хронічний пієлонефрит, нефролітіаз)		4/ 5,2	6,96 (4,01; 11,46)	0,014	0,907
Злоякісні пухлини		4/ 5,2	4,94 (4,27; 10,06)	-0,025	0,834
Автоімунні захворювання (системний червоний вовчак, автоімунний тиреоїдит, склеродермія, ревматоїдний артрит, гіпотиреоз, гранулематоз Вегенера)		5/ 6,5	3,39 (2,87; 14,18)	-0,086	0,461
Гарячка >38 °С		17/ 22,1	8,22 (5,30; 16,82)	0,265	0,022
<i>Лабораторні характеристики</i>					
Лейкоцитоз		10/ 13,0	12,75 (4,46; 27,18)	0,188	0,105
Лімфоцитоз		6/ 7,8	3,30 (2,95; 5,35)	-0,234	0,043
Моноцитоз		3/ 3,9	27,18 (3,39; 30,29)	0,126	0,282
Еозинофілія		3/ 3,9	5,04 (3,04; 41,50)	-0,019	0,872
Тромбоцитоз		41/ 53,2	4,46 (3,70; 7,17)	-0,149	0,201
Тромбоцитопенія		3/ 3,9	5,58 (3,27; 24,52)	0,028	0,810
Підвищення активності АЛАТ		4/ 5,2	7,17 (6,02; 12,11)	0,115	0,325
Підвищення рівня креатиніну		10/ 13,0	4,25 (3,57; 14,42)	-0,054	0,643

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5
Гіперглікемія	25/ 32,5	5,09 (3,61; 11,58)	-0,032	0,787
Підвищення рівня фібриногену	58/ 75,3	5,35 (3,58; 11,32)	0,055	0,641

Таблиця 2

Асоціації ІЛ-6 із кількісними рівнями окремих показників гемо- і термодинаміки, газового обміну та лабораторного дослідження крові

Показник	Коефіцієнт кореляції Спірмена (rs)	Значимість коефіцієнта кореляції, p
Температура тіла	0,270	0,019
АТ систолічний	0,246	0,034
Сатурація (без інгаляції кисню)	-0,477	<0,001
Еритроцити	-0,192	0,098
Гемоглобін	-0,103	0,380
ШОЕ	0,271	0,019
Паличкоядерні нейтрофіли	0,301	0,009
Сечовина	0,178	0,127
Азот сечовини	0,176	0,131
Залишковий азот	0,231	0,047
Креатинін	0,012	0,920
С-РБ	0,241	0,037
ІЛ-10	0,308	0,008

Як видно з таблиці 1, серед клінічних характеристик визначено кореляцію рівня ІЛ-6 з тяжким ступенем недуги ($rs=0,381$, $p=0,001$), що відповідає ролі означеного цитокіну як можливого маркера прогресування тяжкого ступеня захворювання [18]. Відповідно, спостерігається також тенденція до зв'язку летального висліді захворювання зі збільшенням рівня ІЛ-6 ($rs=0,210$, $p=0,071$), що при більшій кількості спостережень може мати достовірний результат.

Підвищення рівня ІЛ-6 асоціюється з наявністю ішемічної хвороби серця ($rs=0,229$, $p=0,048$) і, більшою мірою, з ожирінням ($rs=0,309$, $p=0,007$), що збігається з даними про зміни продукції цитокінів, зокрема більшу активність ІЛ-6 при означеній патології [19]. Також з таблиць 1 і 2 видно, що високі рівні ІЛ-6 відповідають гарячці ($rs=0,265$, $p=0,022$), зниженню рівня сатурації ($rs=-0,477$, $p<0,001$), артеріальній гіпертензії ($rs=0,246$, $p=0,034$) (дані літератури демонструють зв'язок між артеріальним тиском і рівнем циркулюючого ІЛ-6 також у здорових людей [20]). Нами не виявлено зв'язку між рівнем ІЛ-6 та цукровим діабетом у пацієнтів з COVID-19, хоча деякі дослідження [21] свідчать про роль цього цитокіну при порушеннях метаболізму глюкози та аутоімунному діабеті, оскільки він бере участь у розвитку

резистентності до інсуліну та дисфункції β -клітин. Також не було встановлено зв'язку між сироватковим вмістом ІЛ-6 та хронічною венозною недостатністю, хронічними вірусними гепатитами та іншою коморбідністю (табл. 1).

Серед загальних лабораторних показників пряму кореляцію спостерігали між рівнем ІЛ-6 та показником ШОЕ ($rs=0,271$, $p=0,019$), кількістю паличкоядерних нейтрофілів ($rs=0,301$, $p=0,009$), залишковим азотом ($rs=0,231$, $p=0,047$), вмістом С-РБ ($rs=0,241$, $p=0,037$), який подібно до ІЛ-6 є важливим маркером гострої фази запалення, і високі рівні цього протеїну на ранній стадії коронавірусної хвороби позитивно корелюють зі ступенем ураження легень і ступенем тяжкості захворювання [22]. Також встановили достовірну кореляцію показників ІЛ-6 та ІЛ-10 ($rs=0,308$, $p=0,008$). Хоча останній вважається протизапальним цитокіном, дослідження довели, що різке підвищення рівня ІЛ-10 у пацієнтів з тяжким і критичним перебігом COVID-19 є унікальною особливістю цитокінового шторму при COVID-19 [23]. Зворотний зв'язок виявлено з рівнем лімфоцитів ($rs=-0,234$, $p=0,043$). З іншими показниками, включаючи, фібриноген, більшість показників ниркового комплексу та АЛАТ (табл. 1), взаємозв'язку з підвищенням рівня ІЛ-6 в гостру фазу захворювання не виявлено.

Висновок

Підвищення рівня інтерлейкіну-6, яке спостерігається у пацієнтів з COVID-19, корелює з тяжкістю хвороби і може бути також пов'язане з віком (особливо віковою групою 70-79 років) і рядом супутньої патології та клінічних станів, серед яких особливо вагомими є ішемічна хвороба серця, ожиріння, гарячка, підвищений артері-

альний тиск (систолічний), зниження сатурації. Вищі рівні інтерлейкіну-6 спостерігаються при збільшенні вмісту С-реактивного білка, залишкового азоту, показника ШОЕ, кількості паличкоядерних нейтрофілів. Врахування означених факторів у комплексі може бути корисним для побудови прогностичної моделі перебігу коронавірусної хвороби.

Література

- McGonagle, D., Sharif, K., O'Regan, A., & Bridgewood, C. (2020). The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmunity Reviews*, 19 (6), 102537. Available from <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>
- Wang, Y., & Perlman, S. (2022). COVID-19: inflammatory profile. *Annual review of medicine*, 73, 65-80. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042220-012417>
- Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., ... & Wang, F. S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet respiratory medicine*, 8(4), 420-422. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
- Vatansever, H. S., & Becer, E. (2020). Relationship between IL-6 and COVID-19: to be considered during treatment. *Future Virology*, 15(12), 817-822. Available from: <https://doi.org/10.2217/fvl-2020-0168>
- Fattori, E., Cappelletti, M., Costa, P., Sellitto, C., Cantoni, L., Carelli, M., ... & Poli, V. (1994). Defective inflammatory response in interleukin 6-deficient mice. *The Journal of Experimental Medicine*, 180 (4), 1243-1250. <https://doi.org/10.1084/jem.180.4.1243>.
- Otsuka, R., & Seino, K.I. (2020). Macrophage activation syndrome and COVID-19. *Inflammation and regeneration*, 40, 1-6. Available from: <https://doi.org/10.1186/s41232-020-00131-w>
- Stüber, F., Wrigge, H., Schroeder, S., Wetegrove, S., Zinslering, J., Hoefl, A., & Putensen, C. (2002). Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury. *Intensive Care Medicine*, 28, 834-841. <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1321-7>
- Parsons, P. E., Eisner, M. D., Thompson, B. T., Matthay, M. A., Ancukiewicz, M., Bernard, G. R., ... & NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. (2005). Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Critical Care Medicine*, 33 (1), 1-6. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000149854.61192.dc>
- McElvaney, O. J., Curley, G. F., Rose-John, S., & McElvaney, N. G. (2021). Interleukin-6: obstacles to targeting a complex cytokine in critical illness. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(6), 643-654. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00103-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00103-X)
- Halim, C., Mirza, A. F., & Sari, M. I. (2022). The association between TNF- α , IL-6, and vitamin D levels and COVID-19 severity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Pathogens*, 11 (2), 195. Available from: <https://doi.org/10.3390/pathogens11020195>
- Tian, W., Jiang, W., Yao, J., Nicholson, C. J., Li, R. H., Sigurslid, H. H., ... & Malhotra, R. (2020). Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*, 92(10), 1875-1883. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.26050>
- Sanyaolu, A., Okorie, C., Marinkovic, A., Patidar, R., Younis, K., Desai, P., ... & Altaf, M. (2020). Comorbidity and its impact on patients with COVID-19. *SN comprehensive clinical medicine*, 2, 1069-1076. Available from: <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00363-4>
- Bilokon, O. O., & Lytvyn, K. Yu. (2023). Analysis of clinical and laboratory characteristics of COVID-19 in elderly patients. Bilokon, O. O., & Lytvyn, K. Yu. (2023). Analysis of clinical and laboratory characteristics of COVID-19 in elderly patients. *Infectious Diseases*, 3, 12-17. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2022.3.13472> [in Ukrainian]
- Sanyaolu, A., Okorie, C., Marinkovic, A., Patidar, R., Younis, K., Desai, P., ... & Altaf, M. (2020). Comorbidity and its impact on patients with COVID-19. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2, 1069-1076. Available from: <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00363-4>
- Meftahi, G. H., Jangravi, Z., Sahraei, H., & Bahari, Z. (2020). The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of "inflamm-aging". *Inflammation Research*, 69, 825-839. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01372-8>
- Gubernatorova, E. O., Gorshkova, E. A., Polinova, A. I., & Drutskaya, M. S. (2020). IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 53, 13-24. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.009>
- Antomonov, M. Yu. (2018). Mathematical processing and analysis of medical and biological data. 2nd edition. Kyiv: MIT Medinform [in Ukrainian].
- Gubernatorova, E. O., Gorshkova, E. A., Polinova, A. I., & Drutskaya, M. S. (2020). IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 53, 13-24. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.009>
- Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444 (7121), 860-867. <https://doi.org/10.1038/nature05485>
- Chae, C. U., Lee, R. T., Rifai, N., & Ridker, P. M. (2001). Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension*, 38 (3), 399-403. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.38.3.399>
- Akbari, M., & Hassan-Zadeh, V. (2018). IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes. *Inflammopharmacology*, 26, 685-698. <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0458-0>
- Wang, L. (2020). C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Medecine et maladies infectieuses*, 50 (4), 332-334. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.007>
- Lu, L., Zhang, H., Dauphars, D. J., & He, Y. W. (2021). A potential role of interleukin 10 in COVID-19 pathogenesis. *Trends in Immunology*, 42 (1), 3-5. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.012>

FACTORS ASSOCIATED WITH VARIABILITY IN IL-6 LEVELS IN PATIENTS WITH COVID-19

K. Yu. Lytvyn, O. O. Bilokon
Dnipro State Medical University

SUMMARY. An increase in the systemic level of IL-6 in patients with COVID-19 is considered as a relevant parameter for predicting the most severe course of the disease and the need for intensive therapy. We conducted a study of the level of interleukin-6 in 77 patients with coronavirus disease aged from 29 to 87 years (mean age 59.3 ± 12.4 years), among whom there were men – 43 (55.8 %), women – 34 (44.2 %). The examination was carried out the next day after hospitalization. On average, the period from the onset of the disease was (9.2 ± 3.5) days. According to the results of the study, it was established that the average level of IL-6 among patients with COVID-19 significantly exceeded the similar indicator in relatively healthy individuals: Me – 5.30 (3.57; 11.32) pg/l against 2.68 (2.22; 2.97) ($p < 0.001$).

Analysis of IL-6 content depending on demographic, clinical and general laboratory characteristics showed that its increase in blood serum correlates with age ($r_s = 0.251$, $p = 0.030$), and the highest average level of this cytokine was observed in the age group of 70–79 years ($r_s = 0.381$, $p = 0.001$). among the clinical characteristics, the correlation of the level of IL-6 with the severe course of the disease was determined ($r_s = 0.381$, $p = 0.001$), which corresponds to the role of this cytokine as a possible marker of the progression of the severe course of the disease. Accordingly, there is also a tendency to link the fatal outcome of the disease with an increase in the level of IL-6 ($r_s = 0.210$, $p = 0.071$), which may have a reliable result with a larger number of observations. Among the general laboratory indicators, a direct correlation was observed between the level of IL-6 and the ESR value ($r_s = 0.271$, $p = 0.019$), the number of bands ($r_s = 0.301$, $p = 0.009$), residual nitrogen ($r_s = 0.231$, $p = 0.047$), the content of CRP ($r_s = 0.241$, $p = 0.037$), which, like IL-6, is an important marker of the acute phase of inflammation, and high

levels of this protein in the early stage of coronavirus disease are positively correlated with the degree of lung damage and the severity of the disease. Thus, as a result of the conducted study, it was established that the increase in the level of interleukin-6, which is observed in patients with COVID-19 is correlated with the severity of the disease and may also be related to age (especially the age group of 70–79 years) and a number of concomitant pathology and clinical conditions, among which coronary heart disease, obesity, fever, increased BP (systolic), decreased saturation are especially important. Higher levels of interleukin-6 are observed with an increase in the content of C-reactive protein, residual nitrogen, ESR, and the number of bands.

Key words: COVID-19; interleukin-6; comorbidity; age characteristics; clinical and laboratory characteristics.

Відомості про авторів:

Литвин Катерина Юріївна – д. мед. наук, професорка, завідувачка кафедрою інфекційних хвороб Дніпровського державного медичного університету; e-mail: k-lytvyn@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4936-5612>

Білоконь Олександр Олександрович – асистент, аспірант кафедри інфекційних хвороб Дніпровського державного медичного університету; e-mail: belokonalex1988@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2890-5675>

Information about the authors:

Lytvyn K. Yu. – MD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Dnipro State Medical University; e-mail: k-lytvyn@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4936-5612>

Bilokon O. O. – assistant, graduate student of the Department of Infectious Diseases, Dnipro State Medical University; e-mail: belokonalex1988@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2890-5675>

Конфлікт інтересів: немає

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 26.05.2023 р.