



К.Ю. Литвин, О.О. Білоконь, О.А. Кушнерова,
І.О. Губар, О.О. Волікова

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро

Стратифікація груп пацієнтів залежно від перебігу COVID-19 з урахуванням рівня інтерлейкінів-10 і -6 та їхнього співвідношення

Мета роботи — визначити групи високого ризику щодо тяжкого перебігу коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19) серед госпіталізованих пацієнтів за рівнем інтерлейкінів-10 (ІЛ-10) та ІЛ-6 і величиною їхнього співвідношення.

Матеріали та методи. Дослідження вмісту ІЛ-10 та ІЛ-6 проведене в 77 пацієнтів із COVID-19, госпіталізованих до стаціонарних відділень філії за напрямом «Інфекційні хвороби» МКЛ № 4 Дніпровської міської ради, віком від 45 до 87 років (середній вік — $59,3 \pm 12,4$ року), серед яких було 43 (55,8 %) чоловіки та 34 (44,2 %) жінки, та в 17 відносно здорових донорів віком від 45 до 68 років (середній вік — $55,9 \pm 17,3$ року), з них 8 (47,1 %) чоловіків і 9 (52,9 %) жінок. Обидві групи були статистично порівнянними за віком ($p = 0,347$ за t -критерієм) і статтю пацієнтів ($p = 0,51$ за критерієм χ^2). Обстеження проводили наступного дня після госпіталізації, яка переважно відбувалася на 8-му—11-ту добу від початку захворювання. Діагноз COVID-19 підтверджений визначенням РНК SARS-CoV-2 у назофарингеальному й орофарингеальному слизу методом полімеразної ланцюгової реакції. Визначення рівнів ІЛ-10 та ІЛ-6 проводили за допомогою імуноферментного аналізу кількісним методом. Пацієнтів розподілили на групи за результатами кластерного аналізу.

Результати та обговорення. Визначено три кластери пацієнтів, які описують усю вибірку. У 1-му кластері (12 (15,6 %) пацієнтів) на відміну від 2-го кластера виявлено низькі показники співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 — 0,41 (0,24; 0,52) за рахунок значного переважання продукції ІЛ-6 над ІЛ-10. З 1-м кластером асоціювалися: вік 70—79 років ($r_s = +0,340$; $p = 0,007$), наявність у пацієнтів ожиріння ($r_s = +0,295$; $p = 0,020$), середньотяжкий і тяжкий перебіг захворювання ($r_s = +0,21$; $p = 0,099$) на тлі зниженої сатурації ($r_s = -0,365$; $p = 0,004$), лейкоцитоз ($r_s = +0,299$; $p = 0,018$), підвищені рівні азоту сечовини ($r_s = +0,295$; $p = 0,020$), залишкового азоту ($r_s = +0,299$; $p = 0,018$) та креатиніну ($r_s = +0,345$; $p = 0,006$), а також несприятливий прогноз ($r_s = +0,373$; $p = 0,003$). Найсприятливіший перебіг COVID-19 зареєстровано в пацієнтів 2-го кластера, до якого було віднесено 50 (64,9 %) пацієнтів із медіанним значенням співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 — 1,82 (1,09; 3,05), який не відрізнявся від показників здорових осіб ($p = 1,0$). Представниками цього кластера були переважно пацієнти молодше 60 років (56,0 %) із легким (32,0 %) і середньотяжким (46,0 %) перебігом захворювання, без детальних наслідків. Третій кластер (15 (19,5 %) пацієнтів) характеризувався високими показниками співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 за рахунок суттєвого переважання продукції ІЛ-10 над ІЛ-6 — 41,88 (21,95; 94,65), асоціацією з групою хворих віком понад 60 років ($r_s = +0,247$; $p = 0,047$), наявністю в них ожиріння II—III ступеня ($r_s = +0,204$; $p = 0,10$), тяжкого перебігу захворювання ($r_s = +0,347$; $p = 0,005$) на тлі зниженої сатурації ($r_s = -0,347$; $p = 0,005$) та ускладненого дихання ($r_s = +0,228$; $p = 0,068$), а також з несприятливим прогнозом ($r_s = +0,402$; $p = 0,001$).

Висновки. Співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 має прогностичні можливості щодо оцінки ризику несприятливого перебігу COVID-19. З урахуванням демографічних, клініко-анамнестичних характеристик та загальних лабораторних показників, співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 дає змогу провести стратифікацію груп пацієнтів відповідно до тяжкості хвороби та обґрунтувати вибір імуномодулювальної терапії.

Ключові слова

Коронавірусна хвороба-2019 (COVID-19), цитокіни, інтерлейкін-6, інтерлейкін-10, кластерний аналіз, клінічні характеристики, вік, чинники ризику, коморбідність, прогноз.

У зв'язку з поширенням у світі коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19) виявлення чинників, пов'язаних із тяжкістю захворювання, є одним із пріоритетних напрямів вивчення як медичними дослідниками, так і лікарями практичної медицини.

Станом на 5 січня 2025 р. у світі зареєстровано понад 777 млн підтверджених випадків коронавірусної хвороби-2019 і понад 7 млн смертей від COVID-19 (ВООЗ, 2025). Незважаючи на те, що в більшості пацієнтів спостерігаються легкі симптоми хвороби, які не загрожують життю, рівень смертності залишається високим через велику кількість населення.

Зниження кількості лімфоцитів, стан, який клінічно перетворюється на імундепресію, поширене явище в пацієнтів із COVID-19. Наслідки для інфікованих пацієнтів відрізняються залежно від статусу лімфопенії, особливо кількості Т-клітин [7].

Результати спостережень свідчать, що тяжкі випадки демонструють стійке зниження частки лімфоцитів порівняно з легкими випадками. Також з'ясовано, що при тяжкому перебігу хвороби кількість CD8⁺ Т-клітин зменшується, а вміст запальних цитокінів (інтерлейкін-6 (ІЛ-6), ІЛ-10, ІЛ-2 та інтерферон- γ (IFN- γ)) у периферичній крові стало підвищений [7, 17].

У дослідженнях встановлено, що пацієнти з COVID-19 мають більшу ймовірність одужання, якщо лімфопенія зникає. І навпаки, якщо лімфопенія зберігається, то існує ризик виникнення тяжких ускладнень, які можуть призвести до летального наслідку [8, 16]. Концентрація ІЛ-10 підвищується в тяжких випадках COVID-19 і може бути відображенням депресії, пов'язаної зі змінами кількості Т-клітин [6, 7]. Припускають, що цитокіновий шторм відіграє важливу роль у тяжких випадках COVID-19 [5, 15].

У недавно опублікованих звітах підвищений рівень ІЛ-6 був запропонований як релевантний параметр, що прогнозує небажаний перебіг захворювання та потребу в штучній вентиляції легень [7, 19]. Однак не відомий ризик розвитку тяжких імунопатологічних реакцій при відносно збереженому рівні ІЛ-6, але зміненому вмісті інших цитокінів, зокрема ІЛ-10.

Розуміння основних механізмів імунопатологічних змін, які спостерігаються при COVID-19, допоможе визначити чинники, які будуть корисними для своєчасного прогнозування тяжкого перебігу хвороби та розподілу пацієнтів на групи за ступенем ризику задля надання ефективної медичної допомоги.

Мета роботи — визначити групи високого ризику щодо тяжкого перебігу коронавірусної

хвороби-2019 серед госпіталізованих пацієнтів за рівнем інтерлейкінів-10 та -6 і величиною їхнього співвідношення.

Матеріали та методи

Дослідження вмісту ІЛ-10 та ІЛ-6 проведене в 77 пацієнтів із COVID-19, госпіталізованих до стаціонарних відділень філії за напрямом «Інфекційної хвороби» МКЛ № 4 Дніпровської міської ради, віком від 45 до 87 років (середній вік — $(59,3 \pm 12,4)$ року), серед яких було 43 (55,8 %) чоловіки та 34 (44,2 %) жінки, та в 17 відносно здорових донорів віком від 45 до 68 років (середній вік — $(55,9 \pm 17,3)$ року), з них 8 (47,1 %) чоловіків і 9 (52,9 %) жінок. Обидві групи були статистично порівнянними за віком ($p = 0,347$ за t -критерієм) і статтю пацієнтів ($p = 0,51$ за критерієм χ^2). Обстеження проводили наступного дня після госпіталізації, яка переважно відбувалася на 8-му—11-ту добу від початку захворювання (у середньому — на $(9,2 \pm 3,5)$ добу). Діагноз COVID-19 було підтверджено виявленням РНК SARS-CoV-2 у назофарингеальному та орофарингеальному слизу методом полімеразної ланцюгової реакції.

Визначення рівнів ІЛ-10 та ІЛ-6 проводили за допомогою серологічної реакції (імуоферментного аналізу) кількісним методом на апараті «Фотометр для мікропланшетів HiPo-96» із використанням набору реактивів Human IL-6 (Interleukin-6) ELISA Fine Test та Human IL-10 (Interleukin-6) ELISA Fine Test (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd, м. Ухань, КНР).

Дослідження проведене відповідно до етичних норм та стандартів, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» 1964 р. із поправками, та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)» 2005 р.

Статистичне опрацювання результатів дослідження здійснювали з використанням пакетів прикладних програм Statistica v. 6.1 (StatSoft, США) (серійний номер AGAR909E415822FA) і MedCalc (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium) v. 20.218 (free trial — безкоштовна пробна версія; режим доступу: <https://www.medcalc.org>, 2023). Кількісні ознаки, які не мали нормального розподілу, описано медіаною (Me) та квантилями (Q1; Q3). Для порівняння категоріальних змінних між групами використовували критерій χ^2 Пірсона, для кількісних змінних — критерій Манна—Вітні. Статистично значущими вважали відмінності при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати та обговорення

За результатами дослідження встановлено, що рівень ІЛ-6 серед госпіталізованих пацієнтів із

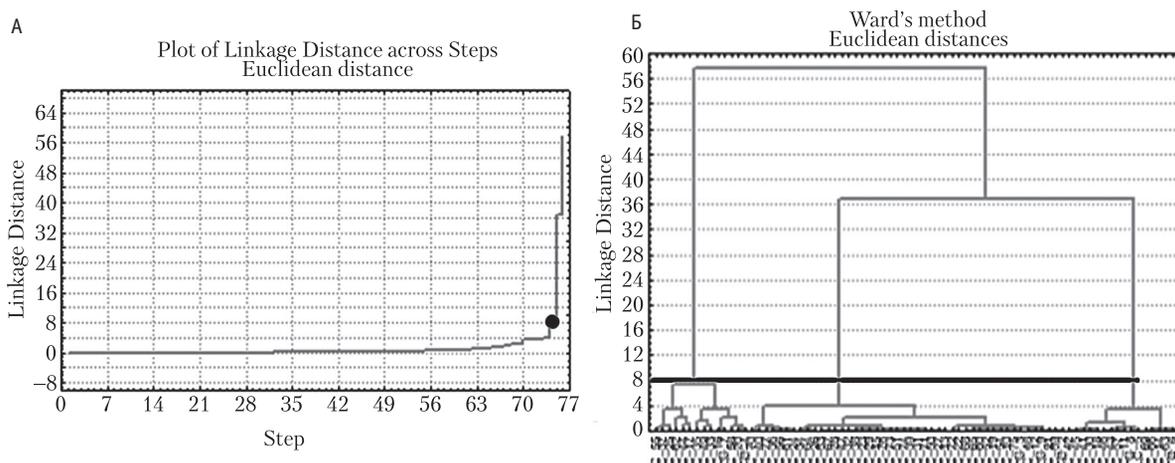


Рис. 1. Графіки ієрархічної кластеризації вибірки госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 ($n = 77$) за стандартизованими показниками рівнів ІЛ-6, ІЛ-10 і величини співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6

А — відзначена точка вказує на початок значного збільшення відстані між об'єктами; Б — чорна лінія відповідає цій пороговій відстані.

COVID-19 становив від 2,27 до 52,16 пг/мл (5,30 (3,57; 11,32)) пг/мл. Цей показник вдвічі перевищував вміст ІЛ-6 у відносно здорових осіб — від 1,13 до 6,09 пг/мл (2,68 (2,22; 2,97) пг/мл; $p < 0,001$). Рівень ІЛ-10 у пацієнтів із COVID-19 становив від 2,1 до 889,7 пг/мл ($p < 0,01$ за критерієм Левена) і в середньому в 2,5 разу перевищував аналогічний показник у відносно здорових осіб (10,68 (6,16; 50,45) і 4,28 (3,84; 4,68) пг/мл, $p < 0,001$ за критерієм Манна—Вітні). Виявлено суттєве підвищення вмісту обох цитокінів у гостру фазу COVID-19 і наявність прямої кореляції між ними ($r_s = 0,308$; $p = 0,008$) та з тяжкістю захворювання, що може пояснити негативні наслідки хвороби.

Для стратифікації госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 на групи використовували метод ієрархічної кластеризації Варда. З огляду на різну розмірність показників ІЛ-6, ІЛ-10 та величини співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 попередньо була виконана їхня стандартизація. Як міру схожості між досліджуваними об'єктами обрано евклідову відстань (Euclidean distances). На основі візуального аналізу графіків процесу покрокового об'єднання пацієнтів у кластери визначено три кластери, що описують усю вибірку пацієнтів (рис. 1).

До кластера 1 увійшли 12 (15,6 %) пацієнтів, які мали високі показники ІЛ-6 (28,82 (23,42; 41,23) пг/мл) та ІЛ-10 (10,68 (6,64; 17,34) пг/мл) порівняно з контрольною групою (2,68 (2,22; 2,97) пг/мл; $p_{ik} < 0,001$, і 4,31 (3,55; 4,68) пг/мл, $p_{ik} = 0,003$). Середній рівень ІЛ-6 у хворих на COVID-19 у 2,7 разу перевищував вміст ІЛ-10, тоді як в осіб контрольної групи відзначено переважання концентрації ІЛ-10. Величина співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 становила 0,41 (0,24; 0,52) у пацієнтів 1 кластера та 1,75 (1,32; 2,17) в осіб

контрольної групи ($p_{2k} = 0,006$). Таким чином, в імунній відповіді на інфекцію SARS-CoV-2 у гостру фазу захворювання в пацієнтів 1-го кластера провідну роль відігравав ІЛ-6.

Третій кластер утворили 15 (19,5 %) пацієнтів із підвищеним у 2,6 разу порівняно з групою здорових осіб вмістом ІЛ-6 (6,95 (5,35; 10,92) пг/мл; $p_{3k} < 0,001$) і надвисокими показниками ІЛ-10 (308,97 (119,84; 612,3) пг/мл; $p_{3k} < 0,001$). Величина співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 становила 41,88 (21,95; 94,65); $p_{3k} < 0,001$).

Порівняльна характеристика демографічних та клініко-анамнестичних даних хворих на COVID-19 у кластерах, виділених за показниками імунної відповіді у гострій фазі захворювання, наведена в табл. 1.

Аналіз даних табл. 1 показав, що в 1-му кластері переважали чоловіки (66,7 %; $p = 0,102$) та пацієнти старше 60 років (66,7 %), переважно у віковому інтервалі 70—79 років (41,7 %). Середній вік пацієнтів становив $(64,0 \pm 13,3)$ року.

Коморбідна патологія мала місце в 9 (75,0 %) пацієнтів і переважно була представлена ішемічною хворобою серця (ІХС) (41,7 %), гіпертонічною хворобою (ГХ) (41,7 %, зокрема II—III стадії (33,3 %)) та ожирінням (50,0 %). Цукровий діабет (ЦД) й інша патологія виявлені в 3 (25,0 %) і 2 (16,7 %) пацієнтів відповідно.

Із клінічних ознак в усіх випадках спостерігався сухий кашель, підвищення температури (83,3 %), ускладнене дихання (41,7 %), зниження сатурації (41,7 %). Середні рівні зазначених показників становили $(37,9 \pm 0,9) ^\circ\text{C}$, $(20,8 \pm 3,4)$ на 1 хв, 93,0 (91,0; 94,0) %. Аносмія, як один із «типових» симптомів легкого перебігу COVID-19, не зареєстрована в жодному випадку. За ступенем тяжкості в цьому кластері переважали серед-

Таблиця 1. Демографічні та клініко-анамнестичні показники хворих на COVID-19, n (%)

Показник		Кластер 1 (n = 12)	Кластер 2 (n = 50)	Кластер 3 (n = 15)	Відмінності між кластерами*	
					p_{z2}	p
Стать	Чоловіча	8 (66,7)	26 (52,0)	9 (60,0)	0,614	—
	Жіноча	4 (33,3)	24 (48,0)	6 (40,0)		
Вік пацієнтів, роки	Старше 60, з них:	8 (66,7)	22 (44,0)	11 (73,3)	0,081	$p_{2-3} = 0,046$
	60–69	2 (16,7)	16 (32,0)	7 (46,7)	0,253	$p_{1-2} < 0,10$
	70–79	5 (41,7)	5 (10,0)	2 (13,3)	0,024	$p_{1-2} = 0,007$ $p_{1-3} = 0,095$
	> 80	1 (8,3)	1 (2,0)	2 (13,3)	0,193	$p_{2-3} = 0,067$
Тяжкість перебігу	Легкий	1 (8,3)	16 (32,0)	1 (6,7)	0,051	$p_{1-2} = 0,099$ $p_{2-3} = 0,050$
	Середньотяжкий	6 (50,0)	23 (46,0)	5 (33,3)	0,623	—
	Тяжкий	5 (41,7)	11 (22,0)	9 (60,0)	0,017	$p_{2-3} = 0,005$
<i>Супутні захворювання</i>						
	Гіпертонічна хвороба	5 (41,7)	25 (50,0)	8 (53,3)	0,824	—
	Цукровий діабет	3 (25,0)	9 (18,0)	4 (26,7)	0,712	—
	Ожиріння	6 (50,0)	9 (18,0)	4 (26,7)	0,068	$p_{1-2} = 0,020$
Ступінь ожиріння	I	4 (33,3)	6 (12,0)	1 (6,7)	0,106	$p_{1-2} = 0,071$ $p_{1-3} = 0,076$
	II–III	2 (16,7)	3 (6,0)	3 (20,0)	0,220	$p_{2-3} < 0,10$
	Ішемічна хвороба серця	5 (41,7)	12 (24,0)	3 (20,0)	0,384	—
	Аритмії, ЛАГ	2 (16,7)	2 (4,0)	1 (6,7)	0,278	—
	Хронічна ниркова недостатність	1 (8,3)	2 (4,0)	1 (6,7)	0,798	—
	ХОЗЛ	0 (0)	1 (2,0)	0 (0)	0,761	—
	Онкопатологія	0 (0)	3 (6,0)	2 (13,3)	0,366	—
	Автоімунні хвороби	1 (8,3)	3 (6,0)	1 (6,7)	0,957	—
<i>Клінічні ознаки</i>						
	Кашель	12 (100,0)	48 (96,0)	15 (100,0)	0,574	—
	Аносмія	0 (0)	8 (16,0)	1 (6,7)	0,240	—
Температура	Нормальна	2 (16,7)	12 (24,0)	3 (20,0)	0,840	—
	Субфебрильна	5 (41,7)	27 (54,0)	11 (73,3)	0,234	$p_{1-3} = 0,096$
	Фебрильна	5 (41,7)	11 (22,0)	1 (6,7)	0,093	$p_{1-3} = 0,030$
	Зниження $SpO_2 (\leq 92)$	5 (41,7)	11 (22,0)	10 (66,7)	0,005	$p_{2-3} = 0,001$
	Тахіпноє (частота дихальних рухів > 20 /хв)	5 (41,7)	18 (36,0)	10 (66,7)	0,109	$p_{2-3} = 0,035$
	Летальний наслідок	2 (16,7)	0 (0)	3 (20,0)	0,007	$p_{1-2} = 0,034$ $p_{2-3} = 0,01$

Примітка. *Рівень статистичної значущості відмінностей між кластерами загалом (p_{z2}) та між парами кластерів (p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3}) при $p < 0,05$ та $p < 0,10$ за критерієм χ^2 або FET.

ньотяжкий (50,0 %) і тяжкий (41,7 %) перебіг захворювання, тоді як легкий перебіг зафіксований лише в одного пацієнта віком 66 років із наявністю супутніх захворювань (ГХ II стадії, ЦД, ожиріння I ступеня), але без патологічних змін у легенях за даними рентгенографії. Зареєстровано 2 (16,7 %) летальних наслідки.

До 2-го кластера було віднесено 50 пацієнтів, серед яких 26 (52,0 %) чоловіків і 24 (48,0 %) жінки (див. табл. 1). Більше половини пацієнтів були молодше 60 років (56,0 %), середній вік становив $(56,8 \pm 12,0)$ років. У 36 (72,0 %) пацієнтів діагностовано коморбідну патологію, зокрема ГХ у половині випадків, ІХС — у 24,0 %, ЦД та ожиріння — по 9 (18,0 %) випадків, переважно ожиріння I ступеня (12,0 %). З однаковою частотою — по 3 (6,0 %) випадки зареєстровано автоімунні захворювання та онкологічну патологію разом із гемобластозами. Легенева гіпертензія та порушення ритму серця (зокрема фібриляцію передсердь) діагностовано в 2 (4,0 %) пацієнтів, хронічна ниркова недостатність — ще в 2 (4,0 %). Із клінічних симптомів домінував кашель (96,0 %) та субфебрильна температура (54,0 %), тоді як фебрильну температуру реєстрували значно рідше (22,0 %), майже з такою самою частотою (24,0 %) визначали нормотермію, що відповідає значній кількості випадків захворю-

вання. З однаковою частотою — по 3 (6,0 %) випадки зареєстровано автоімунні захворювання та онкологічну патологію разом із гемобластозами. Легенева гіпертензія та порушення ритму серця (зокрема фібриляцію передсердь) діагностовано в 2 (4,0 %) пацієнтів, хронічна ниркова недостатність — ще в 2 (4,0 %). Із клінічних симптомів домінував кашель (96,0 %) та субфебрильна температура (54,0 %), тоді як фебрильну температуру реєстрували значно рідше (22,0 %), майже з такою самою частотою (24,0 %) визначали нормотермію, що відповідає значній кількості випадків захворю-

вання з легким перебігом у цьому кластері (32,0 %). На відміну від 1-го кластера у 8 (16,0 %) пацієнтів 2-го кластера спостерігалась аносмія, яка, за даними літератури [7], характерніша для легкого перебігу хвороби та вважається одним із чинників сприятливого прогнозу. Зниження сатурації, яке відповідає тяжкості хвороби, зареєстровано лише в 11 (22,0 %) випадках, задишка – в 18 (36,0 %). Середні рівні зазначених показників становили: ЧДР – $(20,3 \pm 1,8)$ на 1 хв, SpO_2 – 95,0 (94,0; 97,0) %. Отже, у 2-му кластері домінували пацієнти із середньотяжким (46,0 %) і легким (32,0 %) перебігом захворювання, тоді як тяжкий перебіг спостерігався в 11 (22,0 %) хворих. Летальних наслідків хвороби в цьому кластері хворих на COVID-19 не зафіксовано.

До 3-го кластера (зі значним переважанням у сироватці крові ІЛ-10 над ІЛ-6) увійшли 15 пацієнтів, серед яких переважали чоловіки – 60,0 % ($p = 0,273$). Більшість пацієнтів мали вік понад 60 років (73,3 %), здебільшого у віковому діапазоні 60–69 років (46,7 %) (див. табл. 1). Середній вік пацієнтів становив $(63,6 \pm 11,5)$ року. У більшості пацієнтів цього кластера (86,7 %) мала місце коморбідна патологія: серцево-судинні захворювання, такі як ГХ та ІХС – відповідно у 8 (53,3 %) та 3 (20,0 %) пацієнтів, метаболічні порушення у вигляді цукрового діабету та ожиріння – по 4 (26,7 %) випадки. Серед пацієнтів з ожирінням домінувало морбідне ожиріння (у 3 випадках із 4 (20,0 %)). У 2 (13,3 %) пацієнтів зареєстровано онкологічні захворювання. З клінічних симптомів домінували кашель (100,0 %) та субфебрильна температура (73,3 %), тоді як фебрильна температура зареєстрована лише в 1 (6,7 %) випадку. Аносмія також мала місце лише в 1 (6,7 %) випадку при середньотяжкому перебігу захворювання. Ускладнене дихання та зниження сатурації, одні з основних показників тяжкості хвороби, зареєстровано в 10 випадках, тобто більше ніж у половини хворих (66,7 %). Середні рівні зазначених показників становили: ЧДР – $(21,7 \pm 3,2)$ на хвилину, SpO_2 – 92,0 (90,0; 95,0) %. У цьому кластері (на відміну від кластерів 1 та 2) переважав тяжкий перебіг захворювання (60,0 %), тоді як середньотяжкий перебіг мав місце в 5 (33,3 %) випадках. Легкий перебіг COVID-19 зафіксований лише в одного пацієнта віком 41 рік. Зафіксовано 3 (20,0 %) летальних наслідки.

Дані щодо радіографічних змін у легенях та основні показники загальних клініко-лабораторних досліджень у виділених кластерах наведено в табл. 2.

У більшості хворих усіх кластерів (86,0–93,3 %) зареєстрована двобічна пневмонія ($p > 0,05$).

Із лабораторних показників крові суттєві відмінності виявлено для 1-го кластера (зі значним переважанням вмісту сироваткового ІЛ-6 над ІЛ-10), особливо щодо 2-го кластера (див. табл. 2). Зокрема, у хворих 1-го кластера статистично значущо частіше спостерігався лейкоцитоз (33,3 і 8,0 %; $p = 0,019$), підвищені рівні азоту сечовини (2,25 та 1,80 ммоль/л; $p = 0,048$), залишкового азоту (17,5 і 13,9 ммоль/л; $p = 0,05$) та креатиніну (96,5 і 87,9 ммоль/л; $p = 0,022$).

Таким чином, найсприятливіший перебіг COVID-19 спостерігався в пацієнтів 2-го кластера зі значенням співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 – 1,82 (1,09; 3,05), що не відрізнялося від показників здорових осіб ($p_{2к} = 1,0$). Цей кластер переважно представлений особами, молодшими за 60 років (56,0 %), із легким (32,0 %) і середньотяжким (46,0 %) перебігом захворювання, без летальних наслідків.

На відміну від 2-го кластера низькі значення співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 за рахунок значного переважання продукції ІЛ-6 над ІЛ-10 (1-й кластер) асоціювалися з групою хворих віком 70–79 років ($r_s = 0,340$; $p = 0,007$), наявністю ожиріння ($r_s = 0,295$; $p = 0,020$), середньотяжким і тяжким перебігом захворювання ($r_s = 0,21$; $p = 0,099$) на тлі зниженої сатурації ($r_s = -0,365$; $p = 0,004$), лейкоцитозу ($r_s = 0,299$; $p = 0,018$), підвищених рівнів азоту сечовини ($r_s = 0,295$; $p = 0,020$), залишкового азоту ($r_s = 0,299$; $p = 0,018$) і креатиніну ($r_s = 0,345$; $p = 0,006$), а також з несприятливим прогнозом ($r_s = 0,373$; $p = 0,003$). Високі значення співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 за рахунок значного переважання продукції ІЛ-10 над ІЛ-6 (3-й кластер) асоціювалися з групою хворих віком понад 60 років ($r_s = 0,247$; $p = 0,047$), наявністю ожиріння II–III ступеня ($r_s = 0,204$; $p = 0,10$), тяжким перебігом захворювання ($r_s = 0,347$; $p = 0,005$) на тлі зниженої сатурації ($r_s = -0,347$; $p = 0,005$) та ускладненого дихання ($r_s = 0,228$; $p = 0,068$), а також із несприятливим прогнозом ($r_s = 0,402$; $p = 0,001$).

Отже, величину співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 можна вважати прогностичним маркером гострої фази COVID-19.

Для визначення критичних рівнів цього коефіцієнта для віднесення хворих на COVID-19 до кластерів 1 і 3 проведено ROC-аналіз. Ураховано абсолютні значення ІЛ-6 для зарахування пацієнта до кластера 1 та значення ІЛ-10 – для зарахування до кластера 3. Установлено, що критерієм зарахування пацієнта до кластера 1 (рис. 2) може бути значення співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 $< 0,9$ (площа під ROC-кривою (AUC) – 0,964 (95 % ДІ: 0,895–0,993); $p < 0,001$, чутливість – 91,7 %, специфічність – 92,3 %).

Таблиця 2. Показники загальноклінічних та радіографічних досліджень у хворих на COVID-19, n (%)

Ознака	Кластер 1 (n = 12)	Кластер 2 (n = 50)	Кластер 3 (n = 15)	Відмінності між кластерами*		
				P_{χ^2}	P	
<i>Рентгенологічні зміни в легенях</i>						
Відсутність патологічних змін	1 (8,3)	5 (10,0)	0 (0)	0,444	—	
Ознаки бронхіту	0 (0)	2 (4,0)	1 (6,7)	0,672	—	
Двобічна пневмонія	11 (91,7)	43 (86,0)	14 (93,3)	0,685	—	
<i>Зміни показників гемограми, біохімічного дослідження крові та коагулограми</i>						
Лейкоцити, Г/л	6,7 (4,8; 11,2)	5,2 (4,0; 9,0)	5,6 (4,8; 9,5)	0,386	—	
Лейкопенія	1 (8,3)	13 (26,0)	2 (13,3)	0,292	—	
Лейкоцитоз	4 (33,3)	4 (8,0)	2 (13,3)	0,064	$p_{1-2} = 0,019$	
Зсув лейкоцитарної формули ліворуч	3 (25,0)	6 (12,0)	1 (6,7)	0,349	—	
Лімфоцитоз	0 (0)	4 (8,0)	2 (13,3)	0,436	—	
Лімфопенія	7 (58,3)	22 (44,0)	6 (40,0)	0,599	—	
Тромбоцити, Г/л	271,5 (246,5; 371,5)	357,0 (282,0; 460,0)	312,0 (275,0; 382,5)	0,083	—	
Тромбоцитоз	4 (33,3)	31 (62,0)	6 (40,0)	0,105	$p_{1-2} = 0,072$	
Тромбоцитопенія	1 (8,3)	1 (2,0)	1 (6,7)	0,492	—	
Азот сечовини, ммоль/л	2,25 (1,85; 3,70)	1,80 (1,20; 2,30)	2,0 (1,30; 3,10)	0,058	$p_{1-2} = 0,048$	
Залишковий азот, ммоль/л	17,5 (14,9; 23,5)	13,9 (8,2; 17,1)	16,1 (11,1; 21,8)	0,046	$p_{1-2} = 0,05$	
Підвищення рівня креатиніну	3 (25,0)	6 (12,0)	1 (6,7)	0,349	—	
Гіперглікемія	3 (25,0)	16 (32,0)	6 (40,0)	0,705	—	
С-реактивний білок	Норма (до 6 мг/л)	8 (66,7)	31 (62,0)	9 (60,0)	0,936	—
	7–50 мг/л	4 (33,3)	18 (36,0)	6 (40,0)	0,934	—
	51–100 мг/л	0 (0)	1 (2,0)	0 (0)	0,761	—
Підвищення рівня фібриногену	9 (75,0)	36 (72,0)	13 (86,7)	0,513	—	
Підвищення МНВ	8 (66,7)	38 (76,0)	13 (86,7)	0,468	—	
Зниження ПТІ (< 80 %)	3 (25,0)	7 (14,0)	6 (40,0)	0,087	$p_{2-3} = 0,027$	

Примітка. *Рівень статистичної значущості відмінностей між кластерами загалом (p_{χ^2} — за критерієм χ^2 ; pN — за критерієм Краскела—Воліса) та між парами кластерів (p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3}) при $p < 0,05$ та $p < 0,10$ за критерієм χ^2 або Данна. МНВ — міжнародне нормалізоване відношення; ПТІ — протромбінний індекс.

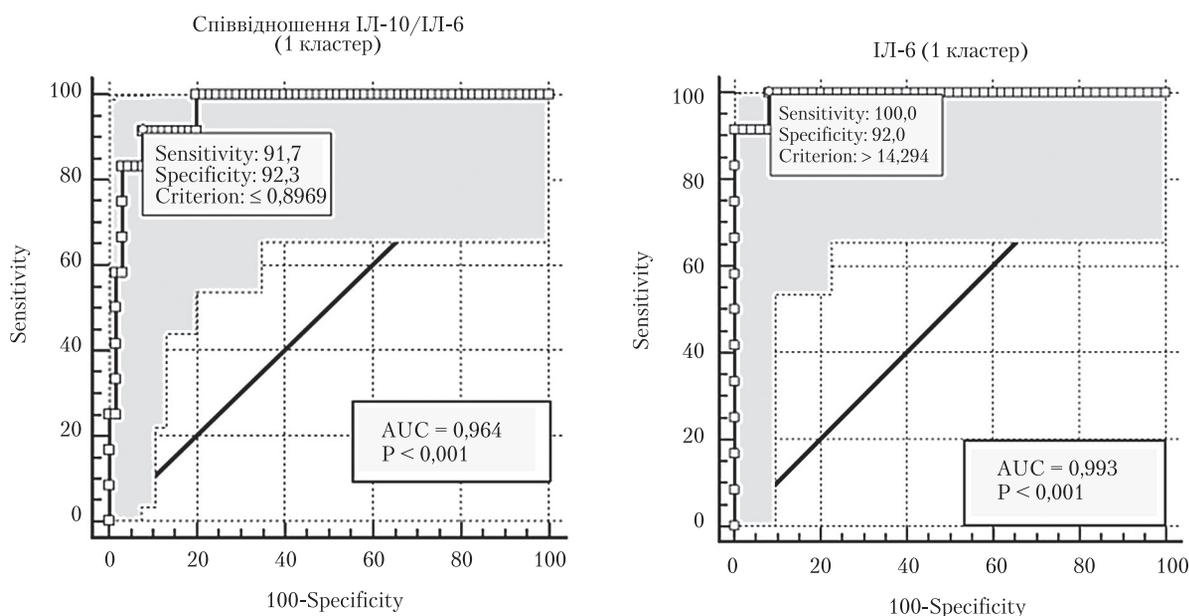


Рис. 2. ROC-криві для визначення оптимальної величини співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 і вмісту ІЛ-6 у сироватці крові для зарахування пацієнта з COVID-19 до 1-го кластера

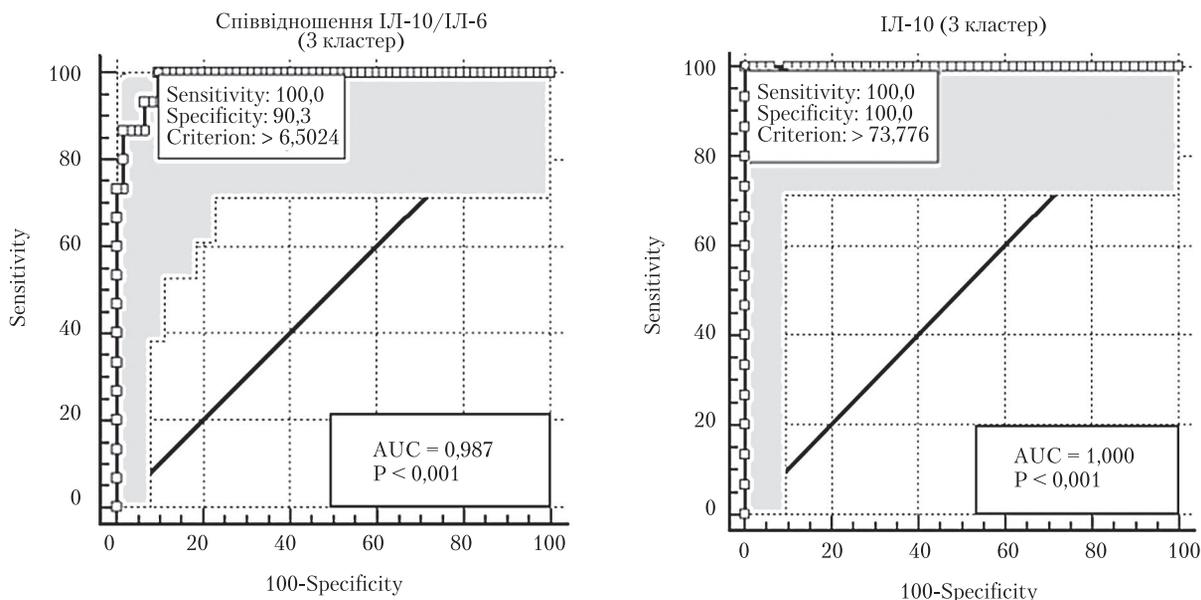


Рис. 3. ROC-криві для визначення оптимальної величини співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6 і вмісту ІЛ-10 у сироватці крові для зарахування пацієнта з COVID-19 до 3-го кластера

Дискримінаційним критерієм для вмісту ІЛ-6 у сироватці крові, характерним для 1-го кластера, визначено рівень ІЛ-6 $> 14,3$ пг/мл (AUC – 0,993 (95 % ДІ: 0,930–1,0); $p < 0,001$, чутливість – 100,0 %, специфічність – 92,0 %).

Критерієм зарахування пацієнта до кластера 3 (рис. 3) може бути значення співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 $> 6,5$ (AUC – 0,987 (95 % ДІ: 0,930–1,0); $p < 0,001$, чутливість – 100,0 %, специфічність – 90,3 %). При цьому критичною точкою для рівня ІЛ-10 визначено значення $> 73,8$ пг/мл (AUC – 1,0 (95 % ДІ: 0,945–1,0); $p < 0,001$, чутливість – 100,0 %, специфічність – 100,0 %).

Кластеризація хворих у гостру фазу COVID-19 дала змогу диференціювати відмінності між кластерами за змінами вмісту цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-10, але максимальні відмінності між ними виявлено за значенням співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6. Так, за результатами проведеного аналізу до кластера 1 зараховано 12 (15,6 %) пацієнтів зі значним підвищенням рівня ІЛ-6 (28,82 (23,42; 41,23) пг/мл) та ІЛ-10 (10,68 (6,64; 17,34) пг/мл) порівняно з групою відносно здорових осіб (2,68 (2,22; 2,97) пг/мл ($p_{\text{ік}} < 0,001$) і 4,31 (3,55; 4,68) пг/мл ($p_{\text{ік}} = 0,003$)). Проте середній показник вмісту ІЛ-6 у сироватці крові хворих на COVID-19 у 2,7 рази перевищував рівень ІЛ-10, тоді як в осіб контрольної групи відзначено переважання концентрації ІЛ-10. Величина співвідношення рівнів ІЛ-10/ІЛ-6 у пацієнтів 1-го кластера становила 0,41 (0,24; 0,52), що значно нижче, ніж в осіб контрольної групи (1,75 (1,32; 2,17), $p_{2\text{к}} = 0,006$). Таким чином, продемонстровано, що імунна відповідь на інфекцію SARS-CoV-2

у пацієнтів 1-го кластера в гострий період хвороби відбувається за переважання ролі запального цитокіну ІЛ-6. Серед пацієнтів, зарахованих до кластера з такою імунною відповіддю, переважали чоловіки (66,7 %; $p = 0,102$) та пацієнти віком понад 60 років (66,7 %), зокрема у віковому інтервалі 70–79 років (41,7 %), що відповідає даним про наявність кореляції між цим віковим інтервалом і рівнем ІЛ-6. Автори пов'язують це з такими характерними для осіб похилого віку змінами, як зниження м'язової маси, остеопенія, зменшення вмісту сироваткового альбуміну та збільшення рівня запальних білків (С-реактивний білок і сироватковий амілоїд А) [2]. Більшість пацієнтів (75,0 %), яких зараховано в нашому дослідженні до 1-го кластера, мали супутні соматичні захворювання, зокрема ІХС (41,7 %), ГХ (41,7 %, ІІ–ІІІ стадії – 33,3 %) та ожиріння (50,0 %), що підтвердило дані [8, 16, 17] про потенційний вплив зазначеної патології на динаміку рівня ІЛ-6.

Із клінічних ознак у всіх пацієнтів цього кластера спостерігався сухий кашель, у 41,7 % хворих температура перевищувала $38,0^{\circ}\text{C}$, що відповідає патогенетичним механізмам запалення за участю ІЛ-6 [15], ускладнене дихання та зниження сатурації мали по 41,7 % пацієнтів, що відповідало тяжкому перебігу захворювання в такій кількості пацієнтів. Зафіксовано два летальних випадки у хворих, які мали тяжку супутню патологію, вік понад 80 років та високий рівень ІЛ-6. З огляду на великі показники ІЛ-6 в обох випадках (14,42 та 22,32 пг/мл відповідно) слід розглядати причину смерті хворих як наслідок можливого «цитокінового шторму» [5, 19]. З лабораторних

ознак у 33 % пацієнтів виявлено лейкоцитоз, що також відповідає патогенезу гострої фази запалення та, відповідно, підвищенню рівня ІЛ-6 [9], у 25 % – підвищений рівень креатиніну, що могло свідчити про наявність мультисистемної запальної відповіді у хворих із тяжким перебігом хвороби [11].

З урахуванням того, що високий рівень ІЛ-6 є чинником для зарахування до 1-го кластера, пацієнтам із тяжким перебігом захворювання патогенетично обґрунтоване призначення препарату імуносупресивної дії, що вибірково зв'язується та пригнічує як розчинні, так і мембранні рецептори ІЛ-6 [18].

Аносмія, яку вважають предиктором легшого перебігу COVID-19 [12], не зареєстрована в жодного пацієнта 1-го кластера.

До 2-го кластера за результатами аналізу зараховано найбільшу кількість пацієнтів – 50 (64,9 %) із рівнем ІЛ-6 – 4,14 (3,04; 5,41) пг/мл та ІЛ-10 – 8,18 (4,92; 18,0) пг/мл. Хоча ці показники були статистично значущо вищими за показники контрольної групи ($p_{\text{зк}} = 0,003$), але за величиною співвідношення їхніх рівнів не виявлено різниці від групи здорових осіб ($p_{\text{зк}} = 1,0$). Більше половини пацієнтів цього кластера були молодше 60 років (56,0 %), домінували пацієнти (78 %) із середньотяжким і легким перебігом захворювання без тяжких респіраторних порушень. Не зафіксовано летальних наслідків. Отримані дані відповідають результатам епідеміологічних спостережень, які свідчать про значне переважання легкої та середньотяжкої форми COVID-19 у структурі загальної захворюваності [20]. У 72 % пацієнтів діагностовано коморбідну патологію, серед якої домінували ГХ (50,0 %) і ІХС (24,0 %), а також ЦД та ожиріння (по 18,0 %). Коморбідність могла бути в більшості випадків основним показанням для госпіталізації пацієнтів у цій групі. З клінічних симптомів домінували кашель (96,0 %) та субфебрильна температура (54,0 %), тоді як фебрильна температура реєструвалась значно рідше (22,0 %), майже з такою самою частотою (24,0 %) – нормальна температура, що відповідає значній кількості випадків захворювання з легким перебігом у цьому кластері (32,0 %) та відображує характер цитокінової реакції з незначним підвищенням рівня ІЛ-6 та ІЛ-10. На відміну від кластера 1 у 16,0 % пацієнтів 2-го кластера спостерігали аносмію, що закономірно через більшу кількість нетяжких випадків хвороби серед пацієнтів кластера. Це узгоджується з даними інших авторів [13].

З огляду на зв'язок між незмінним порівнянням з показником здорових осіб значенням співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 та суттєвим переважан-

ням нетяжких форм хвороби у більшості пацієнтів 2-го кластера може бути недоцільним призначення імуносупресивних препаратів будь-яких груп.

До 3-го кластера зараховано 15 (19,5 %) пацієнтів із помірно підвищеним щодо показника групи здорових осіб рівнем ІЛ-6 (6,95 (5,35; 10,92) пг/мл, $p_{\text{зк}} < 0,001$), але надвисоким середнім вмістом ІЛ-10 (308,97 (119,84; 612,3) пг/мл; $p_{\text{зк}} < 0,001$). Величина співвідношення рівнів сироваткових ІЛ-10/ІЛ-6 у цьому кластері була максимальною (41,88 (21,95; 94,65); $p_{\text{зк}} < 0,001$). Більшість (73,3 %) пацієнтів були віком понад 60 років. Осіб цієї вікової групи було більше порівняно з 2-м кластером ($p = 0,046$) і, відповідно, більше пацієнтів із тяжким перебігом хвороби (60 та 22 %; $p = 0,005$). Також у цьому кластері зареєстровано 3 летальних наслідки. Високі показники ІЛ-10 підтверджують запальну роль цього інтерлейкіну в розвитку «цитокінового шторму» [10] та дають підставу розглядати високий рівень ІЛ-10 як предиктор тяжкого перебігу хвороби та летального наслідку [1, 9].

Коморбідна соматична патологія в пацієнтів 3-го кластера мала місце в 86,7 % випадків із переважанням ГХ та ІХС (відповідно у 53,3 та 20,0 % пацієнтів), які типовіші для старшої вікової групи [3, 6], представників якої в цьому кластері було найбільше. У понад половини пацієнтів прогресування COVID-19 відбувалося на тлі ЦД та ожиріння (по 4 (26,7 %) випадки). У 2 хворих цієї групи зареєстровано онкологічні захворювання. Як і в 1-му кластері, в усіх хворих зареєстровано кашель, але на відміну від пацієнтів 1-го кластера хворі 3-го кластера частіше мали субфебрильну температуру (73,3 %; $p_{1-3} = 0,096$), можливо, за рахунок особливості цитокінової реакції з домінуванням високого рівня ІЛ-10. Суттєвих відмінностей за лабораторними показниками в пацієнтів 3-го кластера порівняно з іншими кластерами не виявлено, але в 40 % пацієнтів зафіксовано високий рівень глюкози, що значно більше, ніж кількість хворих на цукровий діабет (26,7 %). Це потребує ретельного спостереження за такими пацієнтами, оскільки вірус SARS-CoV-2 може бути тригерним чинником розвитку цукрового діабету 2 типу [4]. Значне підвищення рівня ІЛ-10 та переважання цього цитокіну в імунній відповіді в пацієнтів 3-го кластера обґрунтовує призначення препаратів з інгібувальною дією на ІЛ-10.

Таким чином, відзначити найбільшу інформативність має величина співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6, від якої з урахуванням демографічних та клініко-анамнестичних характеристик пацієнта (вік, наявність і тяжкість коморбідної патології, ступінь

ураження легень на момент госпіталізації) залежить тяжкість перебігу й наслідки захворювання.

Ми пропонуємо вважати значення співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 маркером гострої фази COVID-19 і прогностичним маркером тяжкого перебігу цього захворювання. Так, критеріями зарахування пацієнта з COVID-19 до 1-го кластера є рівень ІЛ-6 > 14,3 пг/мл (чутливість — 100,0 %, специфічність — 92,0 %; $p < 0,001$) і значення співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 < 0,9 (чутливість — 91,7 %, специфічність — 92,3 %; $p < 0,001$), до кластера 3 — рівень ІЛ-10 > 73,8 пг/мл (чутливість — 100,0 %, специфічність — 100,0 %; $p < 0,001$) і величина співвідношення ІЛ-10/

ІЛ-6 > 6,5 (чутливість — 100,0 %, специфічність — 90,3 %; $p < 0,001$).

Висновки

Установлено, що співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 має прогностичні можливості щодо оцінки ризику тяжкого перебігу COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів. Оцінка величини співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 разом із демографічними, анамнестичними та клініко-лабораторними характеристиками дала змогу провести стратифікацію пацієнтів залежно від ступеня тяжкості COVID-19 та обґрунтувати вибір імуномодулювальної терапії.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: ідея, дизайн, написання тексту, редагування — К.Ю. Литвин; збір та опрацювання даних, написання тексту, редагування — О.О. Білоконь; написання тексту, концептуалізація — О.А. Кушнерова; опрацювання даних, редагування — І.О. Губар; редагування — О.О. Воликова.

Список літератури

1. Білоконь ОО, Литвин КЮ. Оцінка рівня сироваткового інтерлейкіну-10 залежно від демографічних та загальних клініко-лабораторних характеристик коронавірусної хвороби-19 у госпіталізованих пацієнтів. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;1:21-27. doi: 10.30978/TB2024-1-21.
2. Білоконь ОО, Литвин КЮ. Чинники ризику госпітальної летальності пацієнтів з COVID-19. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;1:44-50. doi: 10.30978/TB2023-1-44.
3. Alshammary AF, Alsughayyir JM, Alharbi KK, Al-Sulaiman AM, Alshammary HF, Alshammary HF. T-Cell Subsets and Interleukin-10 Levels Are PredictorS of Severity and Mortality in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Apr 28;9:852749. doi: 10.3389/fmed.2022.852749.
4. Aslanbeigi F, Rahimi H, Malekipour A, et al. Association between hypertension and clinical outcomes in COVID-19 patients: a case-controlled study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023 Jun 17;85(7):3258-3263. doi: 10.1097/MS9.0000000000000391.
5. Barnes TC, Anderson ME, Moots RJ. The many faces of interleukin-6: the role of IL-6 in inflammation, vasculopathy, and fibrosis in systemic sclerosis. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:721608. doi: 10.1155/2011/721608.
6. Dayaramani C, De Leon J, Reiss AB. Cardiovascular Disease Complicating COVID-19 in the Elderly. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Aug 17;57(8):833. doi: 10.3390/medicina57080833.
7. Gong J, et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameterS in patients with COVID-19: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2020 Dec 21;20(1):963. doi: 10.1186/s12879-020-05681-5.
8. Gubernatorova EO, GorShkova EA, Polinova AI, Drutskaya MS. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020 Jun;53:13-24. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.009.
9. Hasanvand A. COVID-19 and the role of cytokines in this disease. *Inflammopharmacology*. 2022 Jun;30(3):789-798. doi: 10.1007/s10787-022-00992-2.
10. Kaye AD, Cornett EM, Brondeel KC, et al. Biology of COVID-19 and related viruses: Epidemiology, signs, symptoms, diagnosis, and treatment. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2021 Oct;35(3):269-292. doi: 10.1016/j.bpa.2020.12.003.
11. Nikkhoo B, Mohammadi M, Hasani S, et al. Elevated interleukin (IL)-6 as a predictor of disease severity among Covid-19 patients: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2023 May 9;23(1):311. doi: 10.1186/s12879-023-08294-w.
12. Rota S, Boura I, Wan YM, et al. Spotlight on non-motor symptoms and Covid-19. *Int Rev Neurobiol*. 2022;165:103-133. doi: 10.1016/bs.irm.2022.04.001. Epub 2022 Jul 9.
13. Shamsundara M, Jayalakshmi, L. Anosmia-An Effect of COVID-19 Infection-Review. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023 Apr;75(Suppl 1):815-821. doi: 10.1007/s12070-022-03401-w.
14. Story MJ. Essential sufficiency of zinc, ω -3 polyunsaturated fatty acids, cardiovascular diseases, lung diseases and cancer. *Biochimie*. 2021 Aug;187:94-109. doi: 10.1016/j.biochi.2021.05.013.
15. Sudhakar M, Winfred SB, Meiyazhagan G, Venkatachalam DP. Mechanisms contributing to adverse outcomes of COVID-19 in obesity. *Mol Cell Biochem*. 2022 Apr;477(4):1155-1193. doi: 10.1007/s11010-022-04356-w.
16. Van Ancum JM, Tuttle CS L, Koopman R, et al. Albumin and C-reactive protein relate to functional and body composition parameterS in patients admitted to geriatric rehabilitation after acute hospitalization: findings from the RESORT cohort. *Eur Geriatr Med*. 2022 Jun;13(3):623-632. doi: 10.1007/s41999-022-00625-5.
17. Vatansever HS, Becer, E. Relationship between IL-6 and COVID-19: to be considered during treatment. *Future Virology*. 2020;15(12):817-822. doi: 10.2217/fvl-2020-0168.
18. Zahornacky O, Porubčín Š, Rovnakova A, Jarcuska, P. Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with Recent Infection with COVID-19. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Mar 4;13(5):983. doi: 10.3390/diagnostics13050983.
19. Zanza C, Romenskaya T, Manetti AC, et al. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Jan 18;58(2):144. doi: 10.3390/medicina58020144.
20. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 May;55(5):105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.

K.Yu. Lytvyn, O.O. Bilokon, O.A. Kushnierova, I.O. Gubar, O.O. Volicova
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Stratification of Patient Groups Depending on the Course of COVID-19 Taking into Account the Levels of Interleukins-10 and -6 and their Ratio

Objective – to identify high-risk groups for severe course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) among hospitalised patients based on the levels of interleukins-10 and -6 and their ratio.

Materials and methods. The study of interleukin-10 and -6 levels was conducted among 77 patients with COVID-19, who were hospitalised in the branch of Regional Hospital No. 4 specialising in Infectious Diseases, aged 45 to 87 years, mean age (59.3 ± 12.4) years, of whom 43 were men (55.8 %) 34 were women (44.2 %). Examination was performed the day after hospitalisation, which mostly occurred on days 8–11 from disease onset. The diagnosis of COVID-19 was confirmed by the determination of SARS-CoV-2 RNA in nasopharyngeal and oropharyngeal mucus by PCR. Interleukin-10 and -6 levels were determined using quantitative ELISA. Patients were grouped based on cluster analysis results.

Results and discussion. Three clusters of patients were identified that describe the entire sample. In the 1st cluster, which included 12 patients (15.6 %), unlike the 2nd cluster, low IL-10/IL-6 ratio values were noted due to the significant predominance of IL-6 production over IL-10 – 0.41 (0.24; 0.52). Cluster 1 was associated with: age 70–79 years ($r_s = 0.340$, $p = 0.007$), obesity in patients ($r_s = 0.295$, $p = 0.020$), moderate-to-severe course of the disease ($r_s = 0.21$, $p = 0.099$) with reduced oxygen saturation ($r_s = -0.365$, $p = 0.004$), leukocytosis ($r_s = 0.299$, $p = 0.018$), increased levels of urea nitrogen ($r_s = 0.295$, $p = 0.020$), residual nitrogen ($r_s = 0.299$, $p = 0.018$) and creatinine ($r_s = 0.345$, $p = 0.006$), as well as with an unfavourable prognosis ($r_s = 0.373$, $p = 0.003$). The most favourable course of COVID-19 was recorded in patients of the 2nd cluster, which included 50 patients (64.9 %) with a median IL-10/IL-6 ratio of 1.82 (1.09; 3.05), which did not differ from the indicators of healthy individuals ($p = 1.0$). Representatives of this cluster were mainly patients younger than 60 years old (56.0 %) with mild (32.0%) and moderate (46.0 %) course of the disease, without fatal consequences. The 3rd cluster (15 patients – 19.5 %) was characterised by a high IL-10/IL-6 ratio due to the significant predominance of IL-10 production over IL-6 – 41.88 (21.95; 94.65), direct association with patients older than 60 years ($r_s = 0.247$, $p = 0.047$), the presence of obesity of grade II–III ($r_s = 0.204$, $p = 0.10$), severe course of the disease ($r_s = 0.347$, $p = 0.005$) with reduced oxygen saturation ($r_s = -0.347$, $p = 0.005$) and respiratory difficulty ($r_s = 0.228$, $p = 0.068$), as well as with an unfavourable prognosis ($r_s = 0.402$, $p = 0.001$).

Conclusions. The IL-10/IL-6 ratio has prognostic potential for assessing the risk of severe COVID-19 in hospitalised patients. A comprehensive assessment of the IL-10/IL-6 ratio, together with demographic, medical history, clinical and laboratory characteristics, allowed stratifying patients according to the severity of COVID-19 and justifying the choice of immunomodulatory therapy.

Keywords: coronavirus disease-2019 (COVID-19), cytokines, interleukin-6, interleukin-10, cluster analysis, clinical characteristics, age, risk factors, comorbidity, prognosis.

Контактна інформація / Corresponding author

Литвин Катерина Юріївна, д. мед. н., професор
<https://orcid.org/0000-0002-4936-5612>
49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, 9
E-mail: k-lytvyn@ukr.net

Стаття надійшла до редакції / Received 21.07.2025.
Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 05.09.2025.
Стаття опублікована / Published 30.10.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Литвин КЮ, Білоконь ОО, Кушнієрова ОА, Губар ІО, Волікова ОО. Стратифікація груп пацієнтів залежно від перебігу COVID-19 з урахуванням рівня інтерлейкінів-10 і -6 та їхнього співвідношення. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;4:41-50. doi: 10.30978/TB2025-4-41.
- Lytvyn KYu, Bilokon OO, Kushnierova OA, Gubar IO, Volicova OO. Stratification of Patient Groups Depending on the Course of COVID-19 Taking into Account the Levels of Interleukins-10 and -6 and their Ratio. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;4:41-50. <http://doi.org/10.30978/TB2025-4-41>. Ukrainian.