



О.О. Білоконь, К.Ю. Литвин

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро

Оцінка рівня сироваткового інтерлейкіну-10 залежно від демографічних та загальних клініко-лабораторних характеристик коронавірусної хвороби-19 у госпіталізованих пацієнтів

Мета роботи — визначити в госпіталізованих пацієнтів із коронавірусною хворобою-2019 (COVID-19) вміст інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) та його зв'язок із демографічними та клініко-лабораторними показниками в гостру фазу хвороби.

Матеріали та методи. Обстежено 77 пацієнтів із COVID-19 віком від 29 до 87 років (середній вік — $59,3 \pm 12,4$ року). Серед пацієнтів було 43 (55,8 %) чоловіки та 34 (44,2 %) жінки. Обстеження проводили наступного дня після госпіталізації. Термін від початку захворювання становив у середньому $9,2 \pm 3,5$ доби. Середній рівень ІЛ-10 у пацієнтів із COVID-19 у 2,5 разу перевищував аналогічний показник у відносно здорових осіб: 10,7 (6,2; 50,5) і 4,3 (3,8; 4,7) пг/л ($p < 0,001$). Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакета прикладних програм Statistica v. 6.1.

Результати та обговорення. Установлено, що стать та вік не впливали на рівень ІЛ-10 у сироватці крові госпіталізованих пацієнтів із COVID-19. Зареєстровано значне підвищення вмісту ІЛ-10 у пацієнтів із тяжким перебігом ($r_s = 0,242$; $p = 0,035$) та летальним наслідком хвороби ($r_s = 0,270$; $p = 0,018$), що свідчить про прозапальну активність зазначеного цитокіну. Показник ІЛ-10 зростає за наявності супутніх захворювань в анамнезі ($r_s = 0,271$; $p = 0,018$), з яких найбільш значущими є кардити ($r_s = 0,226$; $p = 0,049$), і певних станів, зокрема коагулопатії, що супроводжується підвищенням рівня фібриногену ($r_s = 0,249$; $p = 0,030$). Спостерігається тенденція до збільшення рівня ІЛ-10 при цукровому діабеті ($r_s = 0,154$; $p = 0,183$) та вмісту аланінамінотрансферази ($r_s = 0,193$; $p = 0,094$). Відзначено тенденцію до підвищення рівня ІЛ-10 у хворих із наявністю таких респіраторних ознак, як кашель ($r_s = 0,169$; $p = 0,145$), задишка ($r_s = 0,195$; $p = 0,091$), збільшення частоти дихальних рухів ($r_s = 0,189$; $p = 0,102$), зниження сатурації ($r_s = -0,268$; $p = 0,019$), які свідчать про розвиток респіраторної недостатності та відображують тяжкість хвороби. Установлено прямо пропорційний зв'язок між вмістом ІЛ-10 та систолічним артеріальним тиском ($r_s = 0,245$; $p = 0,033$) переважно в осіб, які не мали гіпертонічної хвороби в анамнезі, а також між рівнями ІЛ-10 та фібриногену ($r_s = 0,268$; $p = 0,019$), що можна використовувати як маркери для раннього визначення ризику розвитку тромботичних ускладнень. Виявлено обернено пропорційний зв'язок із показниками сатурації крові ($r_s = -0,268$; $p = 0,019$).

Висновки. Збільшення рівня ІЛ-10, яке спостерігається у пацієнтів із COVID-19 у гостру фазу захворювання, відображує тяжкість хвороби, ризик летального наслідку і може бути пов'язане з низкою супутньої патології, клінічних станів і змінами загальних лабораторних показників. Це обґрунтовує потребу в подальшому вивченні ІЛ-10 як одного з маркерів прогнозування перебігу COVID-19.

Ключові слова

Коронавірусна хвороба-2019 (COVID-19), інтерлейкін-10, чинники ризику, клініко-лабораторні характеристики, коморбідність.

Відомо, що несприятливі наслідки коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19) пов'язують із наявністю «цитокінового шторму», спричиненого вірусом SARS-CoV-2. Розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому закономірно вважають результатом продукції прозапальних цитокінів і масивного пошкодження тканин, що призводить до поліорганної недостатності та смерті [23]. Вважають, що вплив на дію цитокінів під час лікування пацієнтів із COVID-19 може підвищити виживаність хворих [19].

Унікальною особливістю «цитокінового шторму» при COVID-19 є підвищення рівня інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), який належить до протизапальних цитокінів. У низці досліджень доведено, що ІЛ-10 може пригнічувати інфекції, що викликані вірусами простого герпесу, імунодефіциту людини, гепатиту С, також риносинцитіальну інфекцію, японського енцефаліту, грипу, коров'ячої віспи, гарячки денге та COVID-19 [6, 12]. Цитокін ІЛ-10 вважають ключовим регулятором запальних реакцій організму під час інфікування паразитарними, бактеріальними та грибовими збудниками [5].

ІЛ-10 є центральним інгібітором запалення, який контролює та пригнічує експресію прозапальних цитокінів на стадії реконвалесценції інфекцій, зменшуючи їхню пошкоджувальну дію. Протизапальний ефект цього цитокіну описано також при багатьох соматичних захворюваннях і патологічних станах. Так, завдяки протизапальній дії ІЛ-10 під час важкого інфекційного ураження нирок підтримує гомеостаз шляхом пригнічення надмірної запальної реакції, регулювання імунної супресії, затримки фіброзу і сприяє відновленню тканин [22]. Він відіграє провідну роль у зменшенні пошкоджувального ефекту ниркової ішемії через інгібування таких медіаторів запалення, як фактор некрозу пухлин- α та ІЛ-6 [21].

Дослідження клініко-патогенетичної ролі ІЛ-10 при атеросклерозі свідчать про те, що він виконує захисну функцію, обмежуючи місцеву запальну реакцію, яка спричиняє прогресування та нестабільність атеросклеротичної бляшки [18].

ІЛ-10 також бере участь у регуляції внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, безпосередньо пов'язаних із судинною функцією. Сучасні дослідження демонструють, що терапевтичні стратегії, які сприяють індукції ІЛ-10, інгібують гіпертрофічну, гіперпластичну, апоптичну та гіпертензивну дію [7].

Підвищений рівень ІЛ-10 корелює з агресивним перебігом хронічного лімфолейкозу та інших онкогематологічних захворювань, а хворі на хронічний лімфолейкоз із високим рівнем ІЛ-10 у плазмі крові мають гірший показник

3-річної виживаності, ніж пацієнти з низьким рівнем цього цитокіну [9].

Дані досліджень свідчать, що ранні зміни ІЛ-10 у сироватці крові асоціюються з несприятливим прогнозом при гострій печінковій недостатності та декомпенсованому цирозі печінки [2].

Хоча встановлено наявність зв'язку між ІЛ-10 і сприйнятливістю до захворювання, бракує відомостей про клітинні джерела ІЛ-10, які опосередковують фенотипи захворювання. Це спричинено тим, що ІЛ-10 регулюється різними рецепторними системами та експресується широким спектром клітин. У випадку інфекційних захворювань протизапальні властивості ІЛ-10 створюють певний парадокс. З одного боку, ініціація запальних реакцій необхідна для ефективної відповіді проти шкідливих патогенів, але якщо їх не контролювати, це може призвести до запальних розладів, аутоімунітету та навіть деяких видів раку, з іншого — експресія ІЛ-10 може спричинити виживання патогенів і розвиток стійкої інфекції, як під час інфекції *Leishmania* [3, 17].

Участь ІЛ-10 у контролі противірусного імунітету має важливе значення для досліджень патогенезу COVID-19, оскільки він урівноважує прозапальні сигнали, індуковані вірусними молекулярними структурами, асоційованими з патогенами [15].

У низці робіт виявлено різке підвищення рівня ІЛ-10 у тяжких/критичних хворих на COVID-19 [11]. Так, сироватковий рівень ІЛ-10 у пацієнтів із COVID-19 у відділенні інтенсивної терапії є вищим порівняно з пацієнтами інших відділень [14]. Концентрації ІЛ-10 сильно корелюють із вмістом ІЛ-6 та інших запальних маркерів (С-реактивний білок (С-РБ)) [10], але кореляція між рівнями ІЛ-10 і С-РБ не зрозуміла [4].

Недавній метааналіз виявив, що ІЛ-6 та ІЛ-10 є коваріатами, які дають змогу прогнозувати тяжкість захворювання [4].

Крім того, концентрація ІЛ-10 підвищується раніше, ніж рівень ІЛ-6, у пацієнтів із COVID-19. Клінічне значення великої кількості ІЛ-10 у сироватці крові пацієнтів із COVID-19 — протизапальний або імунний інгібіторний механізм (біомаркер), що стимулюється швидким накопиченням прозапальних цитокінів як ланка зворотного зв'язку [8, 24]. Проте деякі клінічні докази свідчать про те, що раннє та різке підвищення рівня ІЛ-10 при зараженні вірусом SARS-CoV-2 відіграє негативну роль у тяжкості перебігу COVID-19 [14].

Плейотропний ІЛ-10, який часто позначають як імуносупресивний або протизапальний цитокін, може бути також імуноактивувальним і прозапальним цитокіном за деяких аутоімунних

і онкологічних захворювань [13, 16]. У плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні пацієнти з хронічно активною хворобою Крона, які отримували рекомбінантний людський ІЛ-10, продемонстрували збільшене утворення в сироватці крові прозапального неоптерину, а також *ex vivo* індукованого фітогемаглютиніном вироблення інтерферону- γ клітинами цільної крові, що свідчить про те, що ІЛ-10 сприяє синтезу запальних цитокінів у людини [20].

Можливий вплив ІЛ-10 на перебіг і прогноз хвороби став підставою для дослідження вмісту цього цитокіну в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19.

Мета роботи — визначити в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 вміст інтерлейкіну-10 та його зв'язок із демографічними та клініко-лабораторними показниками в гостру фазу хвороби.

Матеріали та методи

Обстежено 77 пацієнтів із COVID-19 віком від 29 до 87 років (середній вік — $(59,3 \pm 12,4)$ року). Серед пацієнтів було 43 (55,8 %) чоловіки та 34 (44,2 %) жінки. Обстеження проводили наступного дня після госпіталізації. Термін від початку захворювання становив у середньому $(9,2 \pm 3,5)$ доби. Також обстежено 17 відносно здорових донорів віком від 24 до 78 років (середній вік — $(55,9 \pm 17,3)$ року), з них 8 (47,1 %) чоловіків і 9 (52,9 %) жінок. Обидві групи були порівняними за віком та співвідношенням статей ($p > 0,05$ за критерієм Стьюдента та χ^2 Пірсона).

Діагноз COVID-19 верифікували методом полімеразної ланцюгової реакції з виявленням РНК SARS-CoV-2 у назофарингеальному та орофарингеальному слизу. Тяжкість перебігу захворювання оцінювали відповідно до рекомендацій ВООЗ.

Визначення рівня ІЛ-10 проводили в сертифікованій лабораторії «Лікувально-діагностичний центр медичної академії» (м. Дніпро, Україна) за допомогою серологічної реакції на апараті «Фотометр для мікропланшетів НіРо-96», з використанням набору реактиву Human IL-10 (Interleukin-10) ELISA Fine Test (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd, м. Ухань, КНР).

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали з використанням пакета прикладних програм Statistica v. 6.1 (StatSoft, США, серійний номер AGAR909E415822FA). З урахуванням відповідності закону розподілу кількісних ознак (оцінку проводили за критерієм Шапіро—Уїлка) використовували параметричні і непараметричні характеристики та методи порівняння: для нормального розподілу — середнє арифметичне (M), стандартне відхилення (SD), критерій Стьюдента (t) для незв'язаних

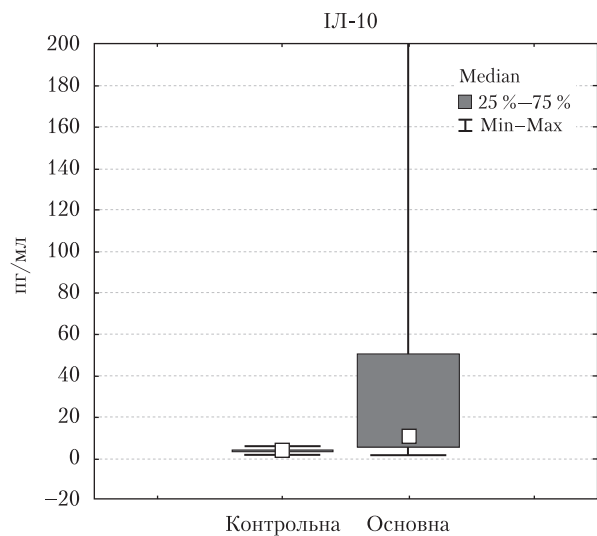


Рисунок. Середній рівень ІЛ-10 у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 та відносно здорових осіб

вибіркам з урахуванням гетероскедастичності дисперсій (критерій Фішера), в інших випадках — медіану (Me), міжквартильний розмах (IQR — 25; 75 перцентилів), критерій Манна—Уїтні та Левена. Для порівняння відносних показників застосовували критерій χ^2 Пірсона. Взаємозв'язок між чинниками оцінювали за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (r_s) [1]. За критичний рівень статистичної значимості при перевірці усіх гіпотез приймали 5 % ($p < 0,05$).

Результати та обговорення

Установлено, що рівень ІЛ-10 у пацієнтів із COVID-19 варіював 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—Уїтні) (рисунок).

Стать і вік не впливали на рівень ІЛ-10 у сироватці крові госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 (табл. 1). Зареєстровано значне підвищення вмісту цього показника в пацієнтів із тяжким перебігом ($r_s = 0,242$; $p = 0,035$) та летальним наслідком хвороби ($r_s = 0,270$; $p = 0,018$), що свідчить про прозапальну активність цитокіну.

Показник ІЛ-10 зростав за наявності супутніх захворювань в анамнезі ($r_s = 0,271$; $p = 0,018$), з яких найбільш значущими були кардити ($r_s = 0,226$; $p = 0,049$), і певних станів, зокрема коагулопатії, що супроводжується підвищенням фібриногену ($r_s = 0,249$; $p = 0,030$). Зафіксовано тенденцію до збільшення рівня ІЛ-10 при цукровому діабеті ($r_s = 0,154$; $p = 0,183$), підвищеному рівні аланінамінотрансферази ($r_s = 0,193$; $p = 0,094$). З огляду на значну варіабельність

Таблиця 1. Середні рівні ІЛ-10 та його асоціації з демографічними, клініко-анамнестичними та лабораторними характеристиками, n = 77 (Me (25 %; 75 %))

Показник	Кількість спостережень, n (%)	Рівень ІЛ-10 у сироватці крові, пг/л	Коефіцієнт кореляції Спірмена	Значущість коефіцієнта кореляції (p)	
<i>Демографічні характеристики</i>					
Стать	Жіноча	34 (44,2)	9,86 (5,82; 73,78)	0,013	0,913
	Чоловіча	43 (55,8)	12,74 (6,26; 26,78)		
Вік, роки	Разом	77 (100,0)	10,68 (6,16; 50,45)	0,038	0,746
	< 60	36 (46,7)	10,08 (6,04; 23,68)	-0,103	0,375
	60–69	25 (32,5)	11,30 (5,25; 84,67)	0,008	0,947
	70–79	12 (15,6)	16,73 (7,60; 23,83)	0,099	0,396
	> 80	4 (5,2)	65,87 (5,95; 216,80)	0,054	0,645
<i>Клінічні характеристики</i>					
Тяжкий перебіг		25 (32,5)	14,88 (8,37; 119,84)	0,242	0,035*
Летальний наслідок		5 (6,5)	119,84 (26,78; 122,41)	0,270	0,018*
Супутні захворювання		58 (75,3)	14,88 (7,12; 65,71)	0,271	0,018*
Гіпертонічна хвороба		38 (49,4)	12,74 (6,68; 65,71)	0,047	0,684
Ішемічна хвороба серця		20 (26,0)	14,88 (6,06; 56,01)	0,020	0,863
Інші хвороби серця (зокрема кардити)		5 (6,5)	44,90 (26,78; 80,78)	0,226	0,049*
Ожиріння (всі ступені)		19 (24,7)	13,79 (8,48; 26,78)	0,135	0,245
Ожиріння II–III ступеня		8 (10,4)	18,32 (8,50; 301,68)	0,129	0,267
Цукровий діабет		16 (20,8)	19,53 (11,30; 62,96)	0,154	0,183
Захворювання нирок (подагра, хронічний пієлонефрит, нефролітіаз)		4 (5,2)	19,45 (10,91; 455,24)	0,062	0,596
Злоякісні пухлини		4 (5,2)	39,48 (14,89; 89,21)	0,126	0,277
Автоімунні захворювання (системний червоний вовчак, автоімунний тиреоїдит, склеродермія, ревматоїдний артрит, гіпотиреоз, гранулематоз Вегенера)		5 (6,5)	16,52 (10,71; 65,71)	0,074	0,526
Нормальна температура		17 (22,1)	6,16 (4,38; 25,67)	-0,203	0,079
Субфебрильна температура		43 (55,8)	16,52 (5,82; 80,78)	0,163	0,160
Гарячка (t > 38 °C)		17 (22,1)	11,83 (7,34; 18,17)	0,005	0,966
Кашель		75 (97,4)	11,27 (6,26; 56,01)	0,169	0,145
Задишка		42 (54,5)	15,70 (6,68; 73,88)	0,195	0,091
Ознаки двобічної пневмонії		68 (88,3)	10,71 (6,26; 56,01)	0,092	0,430
<i>Лабораторні характеристики</i>					
Лейкоцитоз		10 (13,0)	21,65 (10,71; 44,90)	0,131	0,258
Лейкопенія		16 (20,8)	8,37 (4,77; 18,58)	-0,144	0,215
Зсув лейкоцитарної формули ліворуч		10 (13,0)	26,78 (13,61; 44,90)	0,101	0,385
Лімфоцитоз		6 (7,8)	5,43 (3,67; 417,54)	-0,111	0,339
Лімфопенія		35 (45,5)	8,63 (6,06; 26,78)	-0,127	0,274
Моноцитоз		3 (3,9)	5,50 (3,67; 10,71)	-0,174	0,133
Еозинофілія		3 (3,9)	6,33 (6,06; 14,88)	-0,097	0,404
Тромбоцитоз		41 (53,2)	8,73 (5,62; 28,82)	-0,111	0,342
Тромбоцитопенія		3 (3,9)	9,95 (7,12; 122,41)	0,039	0,741
Підвищення рівня аланінамінотрансферази		4 (5,2)	59,34 (31,61; 73,83)	0,193	0,094
Підвищення вмісту креатиніну		10 (13,0)	11,47 (5,82; 26,78)	-0,016	0,891
Гіперглікемія		25 (32,5)	8,71 (5,82; 65,71)	0,039	0,738
Підвищення рівня фібриногену		58 (75,3)	13,79 (6,68; 73,78)	0,249	0,030*
Підвищення вмісту С-РБ (> 50 мг/л)		1 (1,3)	6,59	-0,082	0,484

Примітка. * p < 0,05.

показника ІЛ-10 у пацієнтів із COVID-19, виявлені тенденції при більшій кількості учасників можуть бути підтвержені.

Зафіксовано тенденцію до підвищення рівня ІЛ-10 у хворих з наявністю таких респіраторних ознак, як кашель ($r_s = 0,169$; $p = 0,145$), задишка

Таблиця 2. Асоціації ІЛ-10 з показниками гемодинаміки, термодинаміки, газового обміну та лабораторного дослідження крові

Показник	Коефіцієнт кореляції Спірмена	Значимість коефіцієнта кореляції, р
Температура тіла	0,168	0,146
Артеріальний тиск систолічний	0,245	0,033*
Частота дихальних рухів	0,189	0,102
Сатурація (без інгаляції O ₂)	-0,268	0,019*
Еритроцити	-0,093	0,422
Гемоглобін	-0,043	0,711
Лейкоцити	0,211	0,067
Тромбоцити	-0,167	0,149
ШОЕ	0,145	0,212
Паличкоядерні нейтрофіли	0,175	0,130
Сечовина	0,201	0,081
Азот сечовини	0,197	0,088
Залишковий азот	0,179	0,122
Креатинін	-0,027	0,815
Фібриноген	0,268	0,019*
С-РБ	0,192	0,097
ІЛ-6	0,308	0,008*

Примітка. * р < 0,05.

($r_s = 0,195$; $p = 0,091$), збільшення частоти дихальних рухів ($r_s = 0,189$; $p = 0,102$), а також зниження сатурації ($r_s = -0,268$; $p = 0,019$), що свідчать про розвиток респіраторної недостатності та відображують тяжкість хвороби (табл. 1 та 2).

Установлено прямо пропорційний зв'язок із систолічним артеріальним тиском ($r_s = 0,245$; $p = 0,033$) (див. табл. 2), причому переважно в осіб, які не мали гіпертонічної хвороби в анамнезі.

Також виявлено прямо пропорційний зв'язок між рівнями ІЛ-10 та фібриногену ($r_s = 0,268$;

$p = 0,019$) у сироватці крові пацієнтів із COVID-19, що можна використовувати як маркери для раннього визначення ризику розвитку тромботичних ускладнень. Установлено обернено пропорційний зв'язок із показниками сатурації крові ($r_s = -0,268$; $p = 0,019$).

Як видно з табл. 2, вміст сироваткового ІЛ-10 мав тенденцію до підвищення при зростанні температури тіла ($r_s = 0,168$; $p = 0,146$), частоти дихальних рухів ($r_s = 0,189$; $p = 0,102$), збільшенні кількості С-РБ ($r_s = 0,192$; $p = 0,097$), лейкоцитів ($r_s = 0,211$; $p = 0,067$), паличкоядерних нейтрофілів ($r_s = 0,175$; $p = 0,130$), показників ниркового комплексу: сечовини ($r_s = 0,201$; $p = 0,081$), азоту сечовини ($r_s = 0,197$; $p = 0,088$), залишкового азоту ($r_s = 0,179$; $p = 0,122$), що узгоджується з результатами досліджень про роль ІЛ-10 у патології нирок.

Установлений зв'язок між рівнями ІЛ-6 та ІЛ-10 ($r_s = 0,308$; $p = 0,008$) свідчить про однаковий напрям дії цих цитокінів у гостру фазу COVID-19 та підтверджує дані літератури, що ІЛ-6 та ІЛ-10 є коваріатами, які дають змогу передбачати тяжкість захворювання [18].

Висновки

Рівень ІЛ-10 на початку COVID-19 підвищується відповідно до збільшення вмісту ІЛ-6, що свідчить про його можливу прозапальну дію в патогенезі гострої фази захворювання. Збільшення концентрації ІЛ-10 відображує тяжкість хвороби, ризик летального наслідку і може бути пов'язане з низкою супутньої патології, клінічних станів та змінами загальних лабораторних показників. Це обґрунтовує потребу в подальшому вивченні ІЛ-10 як одного з маркерів прогнозування перебігу COVID-19.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження – К.Ю. Литвин; збір та обробка матеріалу – О.О. Білоконь; статистична обробка та аналіз отриманих даних – К.Ю. Литвин, О.О. Білоконь; редагування тексту – К.Ю. Литвин.

Список літератури

1. Антомонов М.Ю. Математична обробка та аналіз медико-біологічних даних. 2-е видання. К.: МІЦ «Медінформ»; 2018. 579 с.
2. Berry PA, Antoniadis CG, Hussain MJ, et al. Admission levels and early changes in serum interleukin-10 are predictive of poor outcome in acute liver failure and decompensated cirrhosis. *Liver Int.* 2010 May; 30(5):733-40. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02219.x.
3. Blackburn SD, Wherry EJ. IL-10, T cell exhaustion and viral persistence. *Trends Microbiol.* 2007 Apr; 15(4):143-6. doi: 10.1016/j.tim.2007.02.006.
4. Chen L, Liu HG, Liu W, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua jie he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases.* 2020;43: E005-E005.
5. Couper KN, Blount DG, Riley EM. IL-10: the master regulator of immunity to infection. *J Immunol.* 2008 May 1; 180(9):5771-7. doi: 10.4049/jimmunol.180.9.5771.
6. Cush SS, Reynoso GV, Kamenyeva O, Bennink JR et al. Locally Produced IL-10 Limits Cutaneous Vaccinia Virus Spread. *PLoS Pathog.* 2016 Mar 18; 12(3):e1005493. doi: 10.1371/journal.ppat.1005493.
7. de Freitas RA, Lima VV, Bomfim GF, Giachini FRC. Interleukin-10 in the Vasculature: Pathophysiological Implications. *Curr Vasc Pharmacol.* 2022;20(3):230-243. doi: 10.2174/1570161120666211227143459.
8. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol.* 2020 May 1; 11:827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
9. Fayad L, Keating MJ, Reuben JM, et al. Interleukin-6 and interleukin-10 levels in chronic lymphocytic leukemia: corre-

- lation with phenotypic characteristics and outcome. *Blood*. 2001 Jan 1;97(1):256-63. doi: 10.1182/blood.v97.1.256.
10. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):1123-1130. doi: 10.1080/22221751.2020.1770129.
 11. Han H, Ma Q, Li C, Liu, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):1123-1130. doi: 10.1080/22221751.2020.1770129.
 12. Jiang L, Yao S, Huang S, Wright J, Braciale TJ, Sun J. Type I IFN signaling facilitates the development of IL-10-producing effector CD8⁺ T cells during murine influenza virus infection. *Eur J Immunol*. 2016 Dec;46(12):2778-2788. doi: 10.1002/eji.201646548.
 13. Lauw FN, Pajkrt D, Hack CE, Kurimoto M, van Deventer SJ, van der Poll T. Proinflammatory effects of IL-10 during human endotoxemia. *J Immunol*. 2000 Sep 1;165(5):2783-9. doi: 10.4049/jimmunol.165.5.2783.
 14. Lu L, Zhang H, Dauphars DJ, He YW. A Potential Role of Interleukin 10 in COVID-19 Pathogenesis. *Trends Immunol*. 2021 Jan;42(1):3-5. doi: 10.1016/j.it.2020.10.012.
 15. Naghashpour M, Ghiassian H, Mobarak S, et al. Profiling serum levels of glutathione reductase and interleukin-10 in positive and negative-PCR COVID-19 outpatients: A comparative study from southwestern Iran. *J Med Virol*. 2022 Apr;94(4):1457-1464. doi: 10.1002/jmv.27464.
 16. Naing A, Papadopoulos KP, Autio KA, et al. Safety, Antitumor Activity, and Immune Activation of Pegylated Recombinant Human Interleukin-10 (AM0010) in Patients With Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 2016 Oct 10;34(29):3562-3569. doi: 10.1200/JCO.2016.68.1106.
 17. Nylén S, Sacks D. Interleukin-10 and the pathogenesis of human visceral leishmaniasis. *Trends Immunol*. 2007 Sep;28(9):378-84. doi: 10.1016/j.it.2007.07.004.
 18. Pérez Fernández R, Kaski JC. [Interleukin-10 and coronary disease]. *Rev Esp Cardiol*. 2002 Jul;55(7):738-50. doi: 10.1016/s0300-8932(02)76693-1. Spanish.
 19. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol*. 2020 Jun 16;11:1446. doi: 10.3389/fimmu.2020.01446.
 20. Tilg H, van Montfrans C, van den Ende A, Kaser, et al. Treatment of Crohn's disease with recombinant human interleukin 10 induces the proinflammatory cytokine interferon gamma. *Gut*. 2002 Feb;50(2):191-5. doi: 10.1136/gut.50.2.191.
 21. Wan X, Huang WJ, Chen W, et al. IL-10 deficiency increases renal ischemia-reperfusion injury. *Nephron Exp Nephrol*. 2014; 128(1-2):37-45. doi: 10.1159/000366130.
 22. Wei W, Zhao Y, Zhang Y, Jin H, Shou S. The role of IL-10 in kidney disease. *Int Immunopharmacol*. 2022 Jul;108:108917. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108917.
 23. Xu Z, Shi L, Wang Y et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
 24. Zhao Y, Qin L, Zhang P, et al. Longitudinal COVID-19 profiling associates IL-1RA and IL-10 with disease severity and RANTES with mild disease. *JCI Insight*. 2020 Jul 9;5(13):e139834. doi: 10.1172/jci.insight.139834.

O.O. Bilokon, K.Yu. Lytvyn

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Evaluation of the Level of Serum Interleukin-10 Depending on the Demographic and General Clinical and Laboratory Characteristics of the Coronavirus Disease-19 in Hospitalized Patients

Objective – to determine the content of interleukin-10 in hospitalised patients with COVID-19 and its relationship with demographic and clinical and laboratory parameters in the acute phase of the disease.

Materials and methods. 77 patients with coronavirus disease-19 aged from 29 to 87 years (average age – 59.3 ± 12.4) years) were studied, 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. It was established that the average level of IL-10 among patients with COVID-19 was 2.5 times higher than the similar indicator in relatively healthy individuals: Me – 10.7 (6.2; 50.5) pg/l against 4.3 (3.8; 4.7) ($p < 0.001$). Statistical processing of the research results was carried out using the Statistica v.6.1 application program package.

Results and discussion. It was established that gender and age did not affect the level of IL-10 in the blood serum of hospitalized patients with COVID-19. A significant increase in the content of the specified cytokine was determined in patients with a severe course ($r_s = 0.242$, $p = 0.035$) and a fatal outcome of the disease ($r_s = 0.270$, $p = 0.018$), which indicates the pro-inflammatory activity of the specified cytokine. The IL-10 indicator increases in the presence of concomitant diseases in the anamnesis ($r_s = 0.271$, $p = 0.018$), among which the most significant is carditis ($r_s = 0.226$, $p = 0.049$), and certain conditions, in particular coagulopathy, accompanied by an increase in fibrinogen ($r_s = 0.249$, $p = 0.030$). There is a tendency to increase the level of IL-10 in diabetes ($r_s = 0.154$, $p = 0.183$), hyperALAT-emia ($r_s = 0.193$, $p = 0.094$). Among the clinical characteristics, there is a tendency to increase the level of IL-10 in patients with the presence of such respiratory symptoms as cough ($r_s = 0.169$, $p = 0.145$), shortness of breath ($r_s = 0.195$, $p = 0.091$), increased frequency of respiratory movements ($r_s = 0.189$,

$p = 0.102$), as well as a decrease in saturation ($r_s = -0.268$, $p = 0.019$), which indicate the development of respiratory failure and reflect the severity of the disease. A direct correlation with the quantitative indicator of blood pressure was determined ($r_s = 0.245$, $p = 0.033$), especially in people who had no history of hypertension. A direct relationship between the levels of IL-10 and fibrinogen ($r_s = 0.268$, $p = 0.019$) was revealed, which may have a marker value for early determination of the risk of developing thrombotic complications. An inverse relationship was found with blood saturation indicators ($r_s = -0.268$, $p = 0.019$).

Conclusions. In patients, the level of IL-10 at the beginning of coronavirus disease-19 increases in accordance with the increase in the level of IL-6, which indicates its possible pro-inflammatory effect in the pathogenesis of the acute phase of the disease. The increase in the level of IL-10, which is observed in patients with COVID-19 in the acute phase of the disease, reflects the severity of the disease, the risk of a fatal outcome and may also be associated with a number of concomitant pathologies, clinical conditions and changes in general laboratory parameters, which requires further investigation study of this cytokine as one of the markers for predicting the course of the coronavirus disease.

Keywords: coronavirus disease-19 (COVID-19), interleukin-10, risk factors, clinical and laboratory characteristics, comorbidity.

Контактна інформація / Corresponding author

Литвин Катерина Юріївна, д. мед. н., проф.
<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 21.12.2023.
Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 22.01.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- 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.
- Bilokon OO, Lytvyn KYu. [Evaluation of the Level of Serum Interleukin-10 Depending on the Demographic and General Clinical and Laboratory Characteristics of the Coronavirus Disease-19 in Hospitalized Patients]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;1:21-27. <http://doi.org/10.30978/TB2024-1-21>. Ukrainian.