

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ORIGINAL RESEARCH

Анестезиология и реаниматология

Intensive Care

doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-2-313-324

ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЕЙ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ IL-6, IL-10, IL-17 И IL-18 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КАК ПРЕДИКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ПРИ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ, СВЯЗАННОМ С COVID-19

Б.С. ШАПОШНИКОВ, А.Н. ОБЕДИН, М.В. ГОЛУБЕВА, Ю.В. БЫКОВ, Н.М. ИШКОВА, О.А. МУСАЕЛЯН, Ю.В. БОРИСОВА

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

Цель исследования: оценить динамику уровней интерлейкинов IL-6, IL-10, IL-17 и IL-18 в сыворотке крови у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) при тяжёлом и критическом течении COVID-19, а также определить их прогностическую значимость в оценке риска неблагоприятного исхода.

Материал и методы: обследовано 70 человек – 50 пациентов с COVID-19 (средний возраст 45,5 лет) и 20 здоровых добровольцев (средний возраст 42,5 лет). Пациенты были разделены на две подгруппы: I – тяжёлое течение (n=30, выжившие), II – критическое течение (n=20, умершие). Уровни IL-6, IL-10, IL-17 и IL-18 определялись в сыворотке крови на 3-и, 5-е, 7-е, 10-е и 16-е сутки методом ИФА. В контрольной группе анализ проводился однократно. Дополнительно оценивался респираторный индекс (РИ) и его корреляция с уровнями интерлейкинов.

Результаты: у пациентов с COVID-19 отмечено статистически значимое повышение уровней IL-6, IL-10 и IL-17, максимальное на 10-е сутки: для IL-6 – до $29,9 \pm 1,1$ пг/мл (II подгруппа); IL-10 – до $26,3 \pm 1,3$ пг/мл; IL-17 – до $33,1 \pm 1,3$ пг/мл ($p < 0,001$ для всех). Умершие пациенты имели отрицательную корреляцию между снижением РИ и увеличением уровней IL-6, IL-10 и IL-17. ROC-анализ показал, что уровень IL-6 $> 22,2$ пг/мл на 7-е сутки служит ранним прогностическим маркёром летального исхода.

Заключение: повышение IL-6, IL-10 и IL-17 с ранних сроков заболевания ассоциировано с формированием ОРДС и высоким риском летального исхода. Уровень IL-6 $> 22,2$ пг/мл на 7-е сутки может служить ранним предиктором неблагоприятного прогноза.

Ключевые слова: COVID-19, острый респираторный дистресс-синдром, респираторный индекс, интерлейкин-6, интерлейкин-10, интерлейкин-17, интерлейкин-18, летальный исход.

Для цитирования: Шапошников БС, Обедин АН, Голубева МВ, Быков ЮВ, Ишкова НМ, Мусаелян ОА, Борисова ЮВ. Повышение уровней интерлейкинов IL-6, IL-10, IL-17 и IL-18 в сыворотке крови как предиктор неблагоприятного исхода при остром респираторном дистресс-синдроме, связанном с COVID-19. *Вестник Авиценны*. 2026;28(2):313-24. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-2-313-324>

INCREASED SERUM LEVELS OF INTERLEUKINS IL-6, IL-10, IL-17, AND IL-18 AS PREDICTORS OF ADVERSE OUTCOMES IN COVID-19-RELATED ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

B.S. SHAPOSHNIKOV, A.N. OBEDIN, M.V. GOLUBEVA, YU.V. BYKOV, N.M. ISHKOVA, O.A. MUSAELIAN, YU.V. BORISOVA

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

Objective: The study evaluated the dynamics of interleukin (IL-6, IL-10, IL-17, and IL-18) levels in the serum of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) during severe and critical COVID-19 to determine their prognostic significance.

Methods: Seventy participants were examined: 50 patients with COVID-19 (mean age 45.5 years) and 20 healthy volunteers (mean age 42.5 years). Patients were divided into two subgroups: 1 – severe course (n=30, survivors) and 2 – critical course (n=20, non-survivors). Serum levels of IL-6, IL-10, IL-17, and IL-18 were measured on days 3, 5, 7, 10, and 16 using ELISA. The respiratory index (RI) and its correlation with interleukin levels were also assessed.

Results: COVID-19 patients showed a statistically significant increase in IL-6, IL-10, and IL-17 levels, peaking on day 10: IL-6 (29.9 ± 1.1 pg/mL in subgroup 2), IL-10 (26.3 ± 1.3 pg/mL), and IL-17 (33.1 ± 1.3 pg/mL); $p < 0.001$ for all. Non-survivors showed a negative correlation between RI and interleukin levels. ROC analysis indicated that IL-6 levels > 22.2 pg/mL on day 7 serve as an early prognostic marker of mortality.

Conclusion: Early in the disease, elevated levels of IL-6, IL-10, and IL-17 are associated with ARDS and a high risk of mortality; furthermore, an IL-6 level > 22.2 pg/mL on day 7 may serve as an early predictor of prognosis.

Keywords: COVID-19, acute respiratory distress syndrome, respiratory index, interleukin-6, interleukin-10, interleukin-17, interleukin-18, fatal outcome.

For citation: Shaposhnikov BS, Obedin AN, Golubeva MV, Bykov YuV, Ishkova NM, Musaelyan OA, Borisova YuV. Povyshenie urovney interleykinov IL-6, IL-10, IL-17 i IL-18 v syvorotke krovi kak prediktor neblagopriyatnogo iskhoda pri ostrom respiratornom distress-sindrome, svyazannom s COVID-19 [Increased serum levels of interleukins IL-6, IL-10, IL-17 and IL-18 as predictors of adverse outcomes in COVID-19-related acute respiratory distress syndrome]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2026;28(2):313-24. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-2-313-324>

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная инфекция 2019 года (COVID-19), вызванная тяжёлым острым респираторным синдромом коронавирусом 2-го типа (SARS-CoV-2), остаётся серьёзной угрозой для системы здравоохранения [1]. Этот вирус поражает дыхательные пути, в большинстве случаев приводя к развитию пневмонии, а у 15-20% пациентов с тяжёлым течением – к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) [1]. ОРДС является одной из основных причин летального исхода при COVID-19, что обусловлено усиленной выработкой провоспалительных цитокинов на фоне активации иммунной системы – состояния, известного как цитокиновый шторм [1-3]. Цитокиновый шторм, развивающийся при ОРДС, часто приводит к полиорганной недостаточности и ассоциирован с неблагоприятными исходами у пациентов, находящихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1, 4-7].

У пациентов с тяжёлым и критическим течением COVID-19 цитокиновый шторм характеризуется резким и продолжительным системным повышением уровня более чем 20 различных провоспалительных цитокинов и хемокинов [8]. Наибольшее значение при этом придаётся интерлейкинам (ИЛ), таким как ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17 и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), которые играют ключевую роль в повреждении лёгочной ткани за счёт нарушения целостности эпителия дыхательных путей [1]. Ведущим медиатором при цитокиновом шторме считается ИЛ-6 [8, 9] – гликопротеин, обладающий выраженной провоспалительной активностью [10]. Его избыточная продукция может быть одним из основных механизмов воспалительного ответа при COVID-19 [11], а определение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови рассматривается как потенциальный прогностический маркёр тяжести и прогрессирования заболевания [1].

Особенностью цитокинового шторма при инфекции SARS-CoV-2 является также выраженное повышение концентрации ИЛ-10 у пациентов с тяжёлым и критическим течением, находящихся в условиях ОРИТ [8, 9]. По данным ряда исследований, высокая экспрессия ИЛ-10 может ассоциироваться с неблагоприятным исходом заболевания [12]. ИЛ-17 также играет значительную роль в патогенезе воспаления лёгочной ткани, особенно при ОРДС [13]; его повышенные уровни связывают с тяжестью клинического течения COVID-19 [14]. Кроме того, ИЛ-18, являясь конечным продуктом активации инфламмосом, стимулирует продукцию ИЛ-6, усиливая, тем самым, воспалительный каскад при COVID-19 [15].

Цель исследования

Оценить динамику уровней интерлейкинов ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17 и ИЛ-18 в сыворотке крови у пациентов с ОРДС при тяжёлом и критическом течении COVID-19, а также определить их прогностическую значимость в оценке риска неблагоприятного исхода.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и участники

В проспективное контрольное исследование было включено 70 человек. Исследуемую группу составили 50 пациентов с COVID-19 (26 мужчин и 24 женщины в возрасте от 30 до 50 лет; средний возраст – 45,5 лет). Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев (10 мужчин и 10 женщин; средний возраст – 42,5 лет). Пациенты основной группы были экстренно госпитализированы в ОРИТ в связи с тяжёлым течением COVID-19, в период с августа 2020 по август 2021 года. Верификация коронавирусной инфекции проводилась ПЦР тестом.

INTRODUCTION

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), remains a significant threat to global healthcare systems [1]. The virus primarily infects the respiratory tract, leading to pneumonia in most cases and acute respiratory distress syndrome (ARDS) in 15-20% of patients with severe disease [1]. ARDS is a leading cause of mortality in COVID-19, driven by the overproduction of proinflammatory cytokines following immune system activation, a phenomenon known as a "cytokine storm" [1-3]. This systemic inflammatory response often leads to multiorgan failure and is associated with adverse outcomes in intensive care units (ICUs) [1, 4-7].

In patients with severe or critical COVID-19, the cytokine storm is characterized by a sharp, sustained systemic increase in more than 20 different proinflammatory cytokines and chemokines [8]. Among these, interleukins (IL) such as IL-6, IL-10, and IL-17, along with tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), are of the greatest clinical significance. These mediators play a key role in lung tissue damage by disrupting the integrity of the airway epithelium [1]. IL-6, a glycoprotein with potent proinflammatory activity [10], is considered the primary mediator of the cytokine storm [8, 9]. Its excessive production is a central mechanism of the inflammatory response in COVID-19 [11], making serum IL-6 levels a valuable prognostic marker for disease severity and progression [1].

A distinct feature of the cytokine storm during SARS-CoV-2 infection is the marked elevation of IL-10 concentrations in ICU patients with severe or critical illness [8, 9]. Several studies suggest that high IL-10 expression is associated with unfavorable clinical outcomes [12]. Additionally, IL-17 plays a significant role in the pathogenesis of lung inflammation, particularly in ARDS [13], where elevated levels correlate with increased clinical severity [14]. Furthermore, IL-18, the end product of inflammasome activation, stimulates IL-6 production, thereby amplifying the inflammatory cascade in COVID-19 [15].

PURPOSE OF THE STUDY

To evaluate the dynamic changes of serum levels of interleukins IL-6, IL-10, IL-17, and IL-18 in patients with ARDS associated with severe and critical COVID-19, and to determine their prognostic value for predicting adverse outcomes.

METHODS

Study design and participants

A total of 70 individuals were enrolled in this prospective controlled study. The main group included 50 patients with COVID-19 (26 men and 24 women aged 30-50 years; mean age 45.5 years). The control group comprised 20 healthy volunteers (10 men and 10 women; mean age 42.5 years). Patients in the main group were urgently admitted to the intensive care unit (ICU) with severe COVID-19 between August 2020 and August 2021. SARS-CoV-2 infection was confirmed by polymerase chain reaction (PCR).

Clinical assessment

Upon admission, respiratory rate (RR), arterial oxygen tension (PaO₂), fraction of inspired oxygen (FiO₂), and oxygen saturation (SpO₂) were measured. The respiratory index (RI) was

Обследование

При поступлении всем пациентам проводился подсчёт частоты дыхательных движений (ЧДД), определялись уровни PaO_2 , FiO_2 и SpO_2 , а также рассчитывался респираторный индекс (PI). Значение PI (мм Hg) вычислялось по формуле $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, где PaO_2 – напряжение кислорода в артериальной крови, FiO_2 – концентрация кислорода во вдыхаемой воздушной смеси [16]. Референсным считался диапазон значений PI 350–400 мм Hg. Оценка PI проводилась в день поступления в клинику (на третьи сутки от начала заболевания), а также на 5-е, 7-е и 10-е сутки болезни. После госпитализации всем пациентам выполнялась компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки для определения степени поражения лёгких. Оценка степени поражения проводилась по «Эмпирической визуальной шкале» (0–4) [17]. Диагноз ОРДС устанавливался при снижении PI <300 мм Hg и степени поражения по КТ 3–4 в соответствии с «Временными методическими рекомендациями» (2021) [18].

Разделение на подгруппы

В зависимости от тяжести заболевания и исхода, пациенты основной группы были разделены на две подгруппы: первая – выжившие пациенты с тяжёлым течением ($n=30$); вторая – умершие пациенты с критическим течением ($n=20$). Летальный исход у всех пациентов второй подгруппы был зарегистрирован на 11–12-е сутки пребывания в ОРИТ.

Лечение

С момента госпитализации пациенты получали лечение согласно методическим рекомендациям [18], включая: антибактериальную терапию (левофлоксацин 500 мг дважды в сутки, цефтриаксон 2 г дважды в сутки), глюкокортикостероиды (дексаметазон 20 мг/сут), противовирусную терапию (арбидол 200 мг четыре раза в сутки), а также детоксикационную и инфузионную терапию (глюкозо-солевые растворы в объёме, уменьшенном на 15–20% по сравнению с суточной потребностью в жидкости). С 7-х суток лечения дополнительно назначался метилпреднизолон по 500 мг через день. При наличии признаков коагулопатии применялась антикоагулянтная терапия (эноксапарин 0,4 мл 1–2 раза в сутки). Пациенты второй подгруппы, у которых летальный исход был зафиксирован на 11–12-е сутки пребывания в ОРИТ, за 2–3 суток до этого были переведены на искусственную вентиляцию лёгких.

Критерии включения в исследуемую группу: положительный результат ПЦР и ИФА на SARS-CoV-2 при госпитализации; ЧДД более 30 в минуту без респираторной поддержки; PI <300–350 мм Hg; степень поражения лёгких по данным КТ 3–4; уровень SpO_2 <93% без респираторной поддержки; необходимость госпитализации в ОРИТ; отсутствие приёма до госпитализации препаратов, влияющих на патогенез COVID-19 (глюкокортикостероиды, антибиотики, противовоспалительные средства); госпитализация на 3-и сутки от начала заболевания; возраст от 30 до 50 лет; письменное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследуемой группы: наличие острой или хронической патологии, сопровождающейся воспалительной реакцией; наличие аутоиммунных, аллергических заболеваний, иммунодефицитов, отказ пациента от участия в исследовании; возраст младше 30 или старше 50 лет.

Критерии включения в контрольную группу: возраст 30–50 лет; отсутствие антител IgM и IgG к SARS-CoV-2 по данным ИФА; отсутствие признаков воспалительной патологии.

calculated as $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mm Hg), where PaO_2 represents arterial oxygen tension, and FiO_2 represents the fraction of inspired oxygen. The normal RI range was defined as 350–400 mm Hg. RI was assessed on the day of admission (day 3 from disease onset) and subsequently on days 5, 7, and 10. All patients underwent chest computed tomography (CT) to assess the extent of lung involvement using a visual scoring system (grades 0–4). ARDS was diagnosed when RI was <300 mm Hg and CT findings were consistent with grades 3–4, in accordance with the Temporary Guidelines (2021).

Study subgroups

Based on disease severity and outcomes, patients were divided into two subgroups:

- Subgroup 1: Survivors with severe disease ($n=30$)
- Subgroup 2: Non-survivors with critical disease ($n=20$)

All deaths in the second subgroup occurred on days 11–12 of ICU stay. These patients required mechanical ventilation 2–3 days before death.

Treatment

All patients received treatment according to established guidelines [18], including:

- Antibacterial therapy (levofloxacin 500 mg twice daily; ceftriaxone 2 g twice daily)
- Glucocorticosteroids (dexamethasone 20 mg/day; methylprednisolone 500 mg every other day starting from day 7)
- Antiviral therapy (arbidol 200 mg four times daily)
- Infusion therapy (glucose-saline solutions at 15–20% below daily fluid requirements)

In cases of coagulopathy, anticoagulant therapy with enoxaparin (0.4 mL once or twice daily) was administered.

Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria (main group):

- Confirmed SARS-CoV-2 infection (PCR and ELISA)
- RR >30 breaths/min without respiratory support
- RI <300–350 mm Hg
- CT lung involvement grade 3–4
- SpO_2 <93% without respiratory support
- Requirement for ICU admission
- No prior treatment affecting COVID-19 pathogenesis
- Hospitalization on day 3 of disease onset
- Age 30–50 years
- Written informed consent

Exclusion criteria (main group):

- Acute or chronic inflammatory diseases
- Autoimmune or allergic disorders
- Immunodeficiency
- Refusal to participate
- Age <30 or >50 years

Control group inclusion criteria:

- Age 30–50 years
- Negative IgM and IgG antibodies to SARS-CoV-2
- No evidence of inflammatory disease

Control group exclusion criteria:

- Autoimmune or allergic disorders
- Immunodeficiency

Критерии исключения из контрольной группы: наличие аутоиммунных, аллергических заболеваний, иммунодефицитов, отказ добровольца от участия; возраст младше 30 или старше 50 лет.

Лабораторная диагностика

Уровни IL-6, IL-10, IL-17 и IL-18 (пг/мл) определялись в сыворотке крови. У пациентов в ОРИТ забор крови проводился в день поступления (на третьи сутки от начала заболевания), а затем – на 5-е, 7-е и 10-е сутки болезни. У выживших пациентов (первая подгруппа) анализ проводился также на 16-е сутки. У добровольцев контрольной группы забор крови выполнялся однократно в плановом порядке.

Лабораторные исследования проводились на базе кафедры биохимии, лабораторной диагностики и бактериологии с курсом ДПО Ставропольского госмедуниверситета. Определение уровней ИЛ выполнялось методом иммуноферментного анализа (ИФА) [19] с использованием тест-системы «Cloud-Clone Corp.» (China). Для ориентировки на референсные значения использованы данные производителя ИФА-наборов (Cloud-Clone Corp., China): IL-6 – 0-7 пг/мл; IL-10 – 0-9,1 пг/мл; IL-17 – 1,7-5,6 пг/мл; IL-18 – 17-650 пг/мл. Дополнительно контрольная группа (n=20) использовалась как внутренняя референтная выборка для статистических сравнений.

Этическое заявление. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Ставропольского госмедуниверситета, протокол № 134 от 17.04.2024 года. От всех участников получено письменное информированное согласие.

Статистический анализ выполнялся с использованием программ StatTech v. 4.8.0 (ООО «Статтех», Россия) и MedCalc (version 23.1.7). Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку во всех случаях данные имели нормальное распределение (по критерию Шапиро-Уилка, $p>0,05$), количественные показатели представлены в виде средних значений (M) и стандартного отклонения (SD). Для сравнения двух групп при нормальном распределении и равенстве дисперсий применялся t-критерий Стьюдента. Для оценки различий между тремя независимыми группами использован дисперсионный анализ – one-way ANOVA, в то время как для связанных выборок был использован дисперсионный анализ повторных сравнений – Repeated Measures ANOVA. При наличии статистически значимого результата дополнительно применялся post-hoc анализ по критерию Тьюки. С учётом поправки Бонферрони уровень значимости α был скорректирован и составил 0,017. Корреляция между количественными показателями с нормальным распределением определялась с помощью коэффициента Пирсона. Динамика уровней ИЛ оценивалась на основе множественных парных сравнений между временными точками (3-и, 5-е, 7-е и 10-е сутки) с использованием t-критерия Стьюдента. Уровень значимости устанавливался с поправкой Бонферрони.

Для оценки прогностической значимости применялся ROC-анализ: рассчитывалась площадь под ROC-кривой (AUROC) с 95% доверительным интервалом (CI), устанавливались пороговые значения (cut-off), чувствительность (Se) и специфичность (Sp). Практическую значимость имело значение cut-off с максимальным индексом Йодена (index J), отражающим наилучшее соотношение чувствительности и специфичности. Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ полученных данных показал, что уровни IL-6, IL-10 и IL-17 у пациентов с COVID-19 были статистически значимо выше

- Refusal to participate
- Age <30 or >50 years

Laboratory analysis

Serum levels of IL-6, IL-10, IL-17, and IL-18 (pg/mL) were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Blood samples were collected from ICU patients on day 3 (admission) and on days 5, 7, and 10 of illness. In survivors, additional sampling was performed on day 16. Control group participants were sampled once.

Analyses were conducted at the Department of Biochemistry, Laboratory Diagnostics, and Bacteriology at Stavropol State Medical University, Russia. ELISA kits (Cloud-Clone Corp., Wuhan, China) were used.

Reference ranges were as follows:

- IL-6: 0-7 pg/mL
- IL-10: 0-9.1 pg/mL
- IL-17: 1.7-5.6 pg/mL
- IL-18: 17-650 pg/mL

The control group served as an internal reference for statistical comparisons.

Ethics

The study was approved by the local ethics committee of Stavropol State Medical University, Russia (Protocol No. 134, April 17, 2024). Written informed consent was obtained from all participants.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using StatTech v.4.8.0 (StatTech LLC, Moscow, Russia) and MedCalc v.23.1.7 (Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia). Normality of data distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test. Since all variables showed a normal distribution ($p>0.05$), results are presented as mean (M) $\pm$ standard deviation (SD). Comparisons between two groups were performed using Student's t-test. One-way analysis of variance (ANOVA) was used to compare three independent groups, while repeated-measures ANOVA was applied for within-group comparisons over time. When significant differences were detected, post hoc analysis was conducted using Tukey's test. The significance level was adjusted to $\alpha=0.017$ using the Bonferroni correction. Correlations between quantitative variables were assessed using Pearson's correlation coefficient. Changes in interleukin levels over time (days 3, 5, 7, and 10) were analyzed using paired Student's t-tests with Bonferroni correction. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed to evaluate prognostic value. The area under the ROC curve (AUC), 95% confidence intervals (CI), sensitivity (Se), specificity (Sp), and optimal cutoff values were determined. The cutoff point with the highest Youden index (J), representing the best balance between sensitivity and specificity, was considered clinically relevant. A p-value <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Analysis of the data demonstrated that serum levels of IL-6, IL-10, and IL-17 in patients with COVID-19 were significantly higher than those in the control group (Table 1). The highest concentrations of these cytokines were observed in patients with a critical course of the disease. In this subgroup, levels of IL-6, IL-10, and IL-17 were significantly elevated compared with both the

по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Наиболее высокие концентрации этих цитокинов отмечались у пациентов с критическим течением заболевания. Уровни IL-6, IL-10 и IL-17 в этой подгруппе статистически значимо превышали как показатели контрольной группы, так и значения в подгруппе пациентов с тяжёлым течением инфекции ($p < 0,001$ для всех ИЛ).

Для подтверждения динамики изменений уровней IL-6, IL-10 и IL-17 в подгруппе умерших пациентов были выполнены множественные попарные сравнения между временными точками (3-и, 5-е, 7-е и 10-е сутки) с использованием t-критерия Стьюдента и поправкой Бонферрони. Результаты показали, что уровни каждого из ИЛ статистически значимо возрастали между 3-ми и 5-ми сутками ($p < 0,01$), 5-ми и 7-ми сутками ($p < 0,01$), а также между 7-ми и 10-ми сутками ($p < 0,01$). Это позволяет утверждать наличие выраженного прогрессирующего повышения концентраций указанных цитокинов в остром периоде заболевания.

Уровни IL-18 также оказались выше, чем в контрольной группе, начиная с 5-х суток и далее. Особенно выраженное повышение было зафиксировано на 16-е сутки у пациентов с тяжёлым течением (первая подгруппа), где средняя концентрация IL-18 превысила верхнюю границу референсных значений лаборатории ($826,5 \pm 21,6$ пг/мл при норме до 650 пг/мл), что может свидетельствовать о сохраняющейся активации воспалительного каскада даже при благоприятном клиническом исходе.

Во всех случаях выявлены статистически значимые различия между группами. Наиболее выраженные расхождения между подгруппами и контрольной группой были отмечены на 7-10-е сутки наблюдения ($p < 0,001$). Подробные данные о концентрациях ИЛ представлены в табл. 1.

Корреляционный анализ выявил статистически значимую отрицательную связь между уровнями IL-6, IL-10, IL-17 и IL-18 и РИ у пациентов с летальным исходом, преимущественно на 10-е сутки заболевания (табл. 2). Это отражает обратную направленность изменений: с увеличением концентраций ИЛ наблюдалось снижение РИ. Полученные данные указывают на синхронную динамику показателей, характерную для тяжёлого воспалительного процесса при критическом течении COVID-19.

ROC-анализ подтвердил прогностическую значимость повышения уровней IL-6, IL-10 и IL-17 на определённых стадиях заболевания. Так, у пациентов II подгруппы на 7-е сутки заболевания пороговое значение (cut-off) IL-6, соответствующее максимуму индекса Йодена, составило $>22,2$ пг/мл. Площадь под кривой (AUC) равнялась 0,962 ($p < 0,001$); чувствительность (Se) – 95% (95% CI: 75,1-99,9), специфичность (Sp) – 96,7% (95% CI: 82,8-99,9) (рис. 1).

Для IL-10 максимальное значение cut-off зафиксировано на 10-е сутки и составило $>18,4$ пг/мл: AUC – 0,942 ($p < 0,001$); Se – 95% (95% CI: 75,1-99,9), Sp – 96,5% (95% CI: 82,8-99,9). Уровень IL-17 имел наибольшую прогностическую ценность на 7-е сутки: cut-off $>24,2$ пг/мл, AUC – 0,953 ($p < 0,001$); Se – 95% (95% CI: 75,5-99,9), Sp – 96,5% (95% CI: 80,3-99,9) (рис. 2). Для IL-18 у умерших пациентов наиболее значимый cut-off наблюдался на 10-е сутки: $>389,3$ пг/мл, AUC – 0,660 ($p = 0,036$); Se – 95% (95% CI: 40,8-84,6), Sp – 96,5% (95% CI: 40,7-77,3).

Из всех исследованных цитокинов наибольшую прогностическую значимость продемонстрировал IL-6, особенно на 7-е сутки заболевания. IL-17 также показал высокие значения AUC в ROC-анализе на 7-е сутки. Уровень IL-10 оказался информативным только на 10-е сутки, что ограничивает его применение в качестве раннего маркера. IL-18 не продемонстрировал надёжной прогностической ценности.

control group and patients with severe disease ($p < 0.001$ for all comparisons).

To assess the temporal dynamics of IL-6, IL-10, and IL-17 in the subgroup of non-survivors, multiple pairwise comparisons were performed between time points (days 3, 5, 7, and 10) using Student's t-test with Bonferroni correction. The analysis revealed a consistent and statistically significant increase in all three cytokines between days 3 and 5 ($p < 0.01$), days 5 and 7 ($p < .01$), and days 7 and 10 ($p < 0.01$). These findings indicate a pronounced progressive rise in cytokine levels during the acute phase of the disease.

Serum IL-18 levels were also elevated compared with the control group, beginning from day 5. A particularly marked increase was observed on day 16 in patients with severe disease (subgroup 1), where the mean IL-18 concentration exceeded the upper reference limit (826.5 ± 21.6 pg/mL; reference range ≤ 650 pg/mL). This finding may reflect persistent activation of the inflammatory cascade even in patients with a favorable clinical outcome.

Statistically significant differences were observed across all groups. The most pronounced differences between patient subgroups and the control group were detected on days 7-10 of observation ($p < 0.001$). Detailed cytokine concentration data are presented in Table 1.

Correlation analysis revealed a statistically significant negative association between IL-6, IL-10, IL-17, and IL-18 levels and the RI in fatal cases, particularly on day 10 of illness (Table 2). This inverse relationship indicates that rising interleukin concentrations are associated with a decrease in RI. Such findings suggest synchronized dynamics between these parameters, reflecting the severe inflammatory response characteristic of critical COVID-19.

ROC analysis confirmed the prognostic value of elevated levels of IL-6, IL-10, and IL-17 at specific disease stages. In subgroup 2, the IL-6 cutoff value on day 7, corresponding to the maximum Youden index, was >22.2 pg/mL. The area under the curve (AUC) was 0.962 ($p < 0.001$), with a sensitivity (Se) of 95% (95% CI: 75.1-99.9) and a specificity (Sp) of 96.7% (95% CI: 82.8-99.9) (Fig. 1).

For IL-10, the optimal cutoff value was identified on day 10 as >18.4 pg/mL (AUC=0.942, $p < 0.001$), with a sensitivity (Se) of 95% (95% CI: 75.1-99.9) and a specificity (Sp) of 96.5% (95% CI: 82.8-99.9). IL-17 levels reached their highest prognostic value on day 7, with a cutoff of >24.2 pg/mL (AUC=0.953, $p < 0.001$; Se: 95%, 95% CI: 75.5-99.9; Sp – 96.5%, 95% CI: 80.3-99.9) (Fig. 2). For IL-18 in deceased patients, the most significant cutoff was observed on day 10 (>389.3 pg/mL), though with a lower AUC of 0.660 ($p = 0.036$; Se: 95%, 95% CI: 40.8-84.6; Sp – 96.5%, 95% CI: 40.7-77.3).

Among all cytokines evaluated, IL-6 demonstrated the highest prognostic value, particularly on day 7 of illness. Similarly, IL-17 showed high AUC values in the ROC analysis on day 7. In contrast, IL-10 levels were informative only on day 10, limiting their utility as an early predictor. IL-18 failed to demonstrate reliable prognostic significance.

DISCUSSION

Our findings align with previous reports highlighting the pivotal roles of interleukins IL-6, IL-10, and IL-17 in the systemic inflammatory response to COVID-19. Elevated IL-6 levels have been consistently observed in patients with severe disease compared to those with milder forms [20]. Both our data and existing

Таблица 1 Содержание ИЛ в сыворотке крови между исследуемой и контрольной группами, пг/мл**Table 1** Serum IL levels in main and control groups (pg/mL)

Сроки определения ИЛ в сыворотке крови, сутки Time point, days	Контрольная группа Control group (n=20)	Исследуемая группа (n=50)		p (df=2)
		I подгруппа (выжившие) Subgroup 1 (survivors) (n=30)	II подгруппа (умершие) Subgroup 2 (deceased) (n=20)	
IL-6				
3	1.3±0.1	9.3±0.8 p ₁ <0.001	16.9±0.8 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001	<0.001
5		11.5±1.2 p ₁ 0.001	22.4±1.2 p ₃ <0.001 p ₂ <0.001	<0.001
7		12.6±1.1 p ₁ <0.001	29.9±1.0 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001	<0.001
10		14.2±1.8 p ₁ <0.001	32.0±1.3 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001	<0.001
16		6.7±0.6 p ₁ <0.001*	–	–
p ₀		<0.01 (df=4)	<0.01 (df=3)	
IL-10				
3	2.6±0.4	7.4±0.2 p ₁ >0.05	7.4±0.7 p ₁ <0.001 p ₂ >0.05	<0.001
5		7.4±0.6 p ₁ >0.05	11.5±1.9 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001	<0.001
7		8.9±0.7 p ₁ >0.05	21.7±1.1 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001	<0.001
10		10.7±1.1 p ₁ >0.05	26.3±1.3 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001	<0.001
16		10.7±0.7 p ₁ <0.001*	–	–
p ₀		<0.01 (df=4)	<0.01 (df=3)	
IL-17				
3	8.5±0.6	11.4±0.6 p ₁ <0.001	14.7±0.4 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001	<0.001
5		13.5±0.6 p ₁ <0.001	18.0±0.5 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001	<0.001
7		13.4±0.6 p ₁ <0.001	29.2±1.2 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001	<0.001
10		16.6±0.6 p ₁ <0.001	33.1±1.3 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001	<0.001
16		13.1±0.3 p ₁ <0.001*	–	–
p ₀		<0.01 (df=4)	<0.01 (df=3)	

IL-18				
3	166.8±7.1	278.7±10.9	273.9±16.5	>0.05
5		346.7±19.2 p ₁ <0.001	330.7±19.9 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001	<0.001
7		377.4±19.2 p ₁ <0.001	348.2±12.6 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001	<0.001
10		421.2±29.4 p ₁ <0.001	357.0±18.6 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001	<0.001
16		826.5±21.6 p ₁ <0.001*	–	–
p ₀		<0.01 (df=4)		<0.01 (df=3)

Примечания: p – статистическая значимость различий показателей между группами (one-way ANOVA); post-hoc: p₁ – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой; p₂ – статистическая значимость различий показателей между подгруппами (по критерию Тьюки; * – по критерию Стьюдента); значения статистической значимости указаны с учётом поправки Бонферрони (α=0,017); p₀ – статистическая значимость различий динамики показателей по суткам (Repeated Measures ANOVA)

Notes: p – statistical significance of differences between groups (one-way ANOVA). Post-hoc analysis: p₁ – significance of differences compared to the control group; p₂ – significance of differences between subgroups (Tukey's HSD test; * – Student's t-test). Statistical significance values are reported after Bonferroni correction (α=0.017); p₀ – significance of changes in indicators over time (Repeated Measures ANOVA)

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши данные согласуются с результатами других авторов, указывающими на ключевую роль интерлейкинов IL-6, IL-10 и IL-17 в формировании системного воспалительного ответа при COVID-19. В ранее опубликованных данных сообщалось о повышении уровня IL-6 у пациентов с тяжёлым течением по сравнению с пациентами с более лёгкой формой заболевания [20]. Как показывают и наши данные, и результаты других авторов [21, 22], значения IL-6, IL-10 и IL-17 в сыворотке крови статистически значимо выше у пациентов с летальным исходом, что позволяет рассматривать их как прогностические маркёры неблагоприятного течения COVID-19.

literature [21, 22] demonstrate that serum IL-6, IL-10, and IL-17 concentrations are significantly higher in patients with fatal outcomes, supporting their utility as prognostic markers for unfavorable clinical trajectories.

Notably, we observed a statistically significant negative correlation between decreases in the RI and increases in IL-6, IL-8, and IL-10 in intensive care patients, consistent with prior research [23]. While these correlations reflect a general pathogenetic trend, they do not inherently prove a causal role without further experimental validation.

The longitudinal dynamics of IL-6, IL-10, and IL-17 during the first 10 days of illness are critical for monitoring inflammatory progression in severe and critical COVID-19. Previous studies

Таблица 2 Коэффициенты корреляции Пирсона между уровнями ИЛ и РИ у пациентов исследуемой группы

Интерлейкин Interleukin	Срок, сутки Day of illness	R (I подгруппа) R (subgroup 1)	p	R (II подгруппа) R (subgroup 2)	p
IL-6	3	–0.12	>0.05	–0.12	>0.05
	5	–0.25	>0.05	–0.33	=0.018
	7	–0.22	>0.05	–0.483	<0.001
	10	–0.09	>0.05	–0.561	<0.001
	16	–0.04	>0.05	–	–
IL-10	3	–0.10	>0.05	–0.10	>0.05
	5	–0.24	>0.05	–0.36	=0.014
	7	–0.21	>0.05	–0.394	<0.001
	10	–0.14	>0.05	–0.595	<0.001
	16	–0.06	>0.05	–	–
IL-17	3	–0.08	>0.05	–0.09	>0.05
	5	–0.19	>0.05	–0.377	<0.001
	7	–0.18	>0.05	–0.402	<0.001
	10	–0.12	>0.05	–0.583	<0.001
	16	–0.07	>0.05	–	–
IL-18	3	–0.10	>0.05	–0.09	>0.05
	5	–0.20	>0.05	–0.28	=0.040
	7	–0.22	>0.05	–0.304	<0.001
	10	–0.15	>0.05	–0.489	<0.001
	16	–0.08	>0.05	–	–

Table 2 Pearson correlation coefficients between serum IL levels and RI

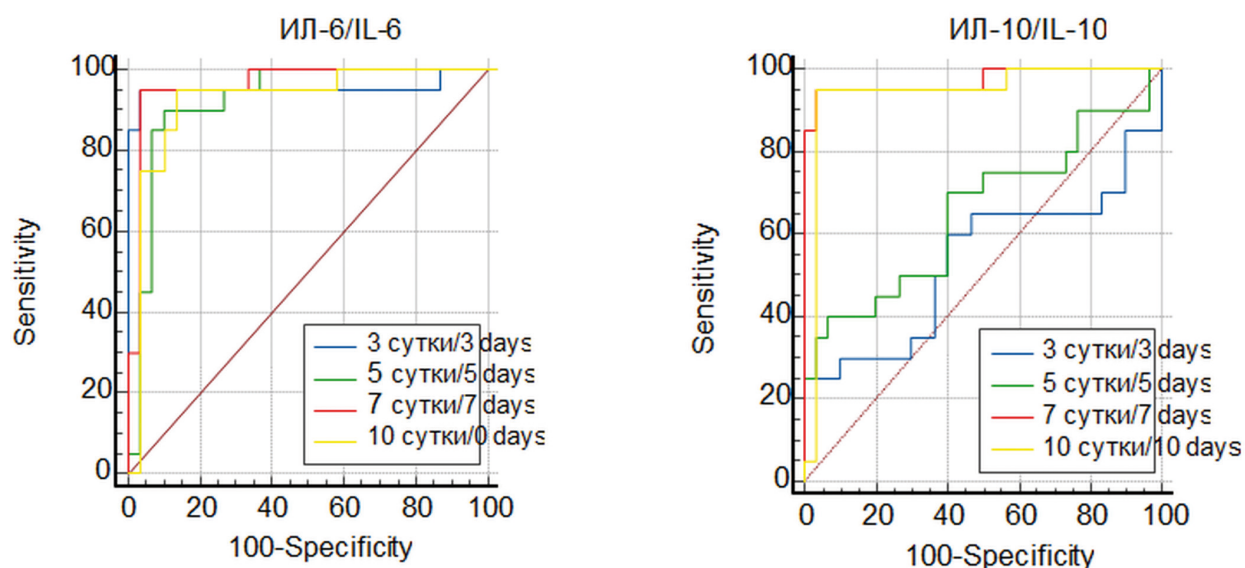


Рис. 1 ROC-кривые, характеризующие дискриминационную способность IL-6 (на 7-е сутки) и IL-10 (на 10-е сутки) заболевания при прогнозировании летального исхода

Fig. 1 ROC curves for IL-6 (day 7) and IL-10 (day 10) in predicting fatal outcomes

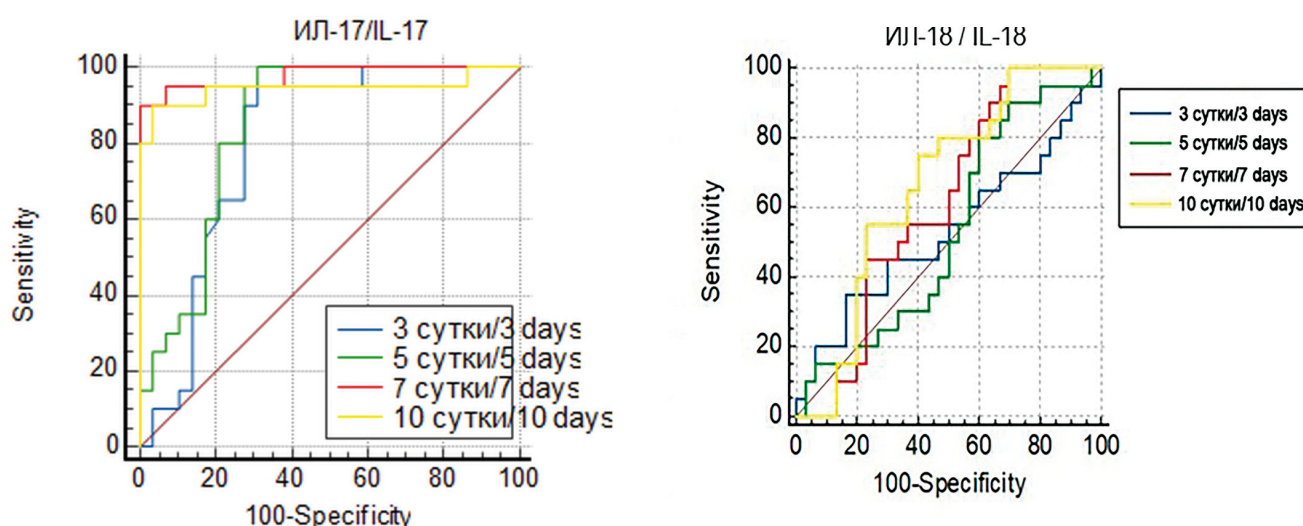


Рис. 2 ROC-кривые, характеризующие дискриминационную способность IL-17 (на 7-е сутки) и IL-18 (на 10-е сутки) заболевания при прогнозировании летального исхода

Fig. 2 ROC curves for IL-17 (day 7) and IL-18 (day 10) in predicting fatal outcomes

Особого внимания заслуживают выводы о статистически значимой отрицательной корреляции между снижением РИ и повышением уровней интерлейкинов IL-6, IL-8 и IL-10 у пациентов с COVID-19, находившихся в ОРИТ [23]. Установленные нами корреляции между ИЛ и РИ отражают общую тенденцию, однако сами по себе не могут свидетельствовать о патогенетической роли этих маркеров без дополнительного экспериментального подтверждения.

Динамика уровней интерлейкинов IL-6, IL-10 и IL-17 в сыворотке крови в течение первых 10 суток заболевания имеет важное значение для оценки прогрессирования воспалительного ответа при тяжёлом и критическом течении COVID-19. Так, продемонстрировано, что уровень IL-6 возрастал у пациентов с ОРДС и летальным исходом, тогда как у выздоравливающих отмечалось его постепенное снижение [24]. Эти данные соответствуют динамике,

have shown that IL-6 levels rise in patients with ARDS and fatal outcomes while gradually declining in survivors [24]. Our study confirms this trend; however, we recorded IL-6 concentrations exceeding the reference range by more than 20-fold, indicating extreme hypercytokinemia. Moving beyond the scope of most previous studies, we performed longitudinal monitoring of IL-6, IL-10, IL-17, and IL-18, specifically during the critical 7-10-day window, and correlated these findings with RI and clinical outcomes. Furthermore, we are the first to establish specific cutoff values (e.g., IL-6 >22.2 pg/mL on day 7) with high prognostic accuracy, as demonstrated by ROC analysis. These results offer practical utility for risk stratification in severe cases.

IL-10 levels are equally indicative. In ICU patients, IL-10 concentrations are significantly higher than in less severe cases [9, 12] and correlate closely with IL-6 and C-reactive protein [12].

зафиксированной в настоящем исследовании. Однако в нашем случае концентрации IL-6 достигали более, чем двадцатикратного превышения референсных значений, что свидетельствует о крайне выраженной гиперцитокинемии. В отличие от большинства предыдущих работ, мы прослеживали уровни не только IL-6, но и IL-10, IL-17 и IL-18 в динамике по дням, включая критические сроки (7-10-е сутки), и сопоставляли их с РИ и клиническим исходом. Кроме того, нами впервые рассчитаны конкретные cut-off значения (например, IL-6 >22,2 пг/мл на 7-е сутки), обладающие высокой прогностической ценностью по данным ROC-анализа. Эти результаты придают исследованию прикладное значение в рамках стратификации риска у пациентов с тяжёлым течением COVID-19.

Не менее показателен уровень IL-10. По некоторым данным, его концентрации у пациентов, находившихся в ОРПТ, существенно превосходили значения у больных с менее тяжёлым течением [9, 12]. Кроме того, IL-10 тесно коррелировал с повышенным уровнем ИЛ-6 и других воспалительных маркеров, включая С-реактивный белок [12]. Интересно, что, по некоторым данным [25], уровень IL-10 начинал расти раньше, чем IL-6, что авторы связывают с ранней противовоспалительной реакцией. В нашем исследовании, напротив, более раннее и резкое повышение IL-6 может свидетельствовать о преобладании провоспалительного компонента уже на начальных стадиях заболевания. Такая противоположная динамика, вероятно, отражает вариативность иммунного ответа, обусловленную различиями в тяжести заболевания, исходе (выздоровление или летальность), сроках обращения за медицинской помощью и индивидуальными особенностями регуляции воспалительных медиаторов.

Одновременное повышение провоспалительных (например, IL-6 и IL-8) и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 может отражать компенсаторный иммунорегуляторный механизм, направленный на ограничение чрезмерной воспалительной реакции. Однако при тяжёлом течении COVID-19 этот механизм может становиться дисфункциональным, когда IL-10 теряет способность эффективно сдерживать системное воспаление, что также фиксировалось в других исследованиях [12, 25].

С патогенетической точки зрения исследуемые цитокины могут быть условно разделены на три группы. К провоспалительным относятся IL-6 и IL-8 – медиаторы системного воспаления и цитокинового шторма. IL-10 представляет собой классический противовоспалительный цитокин, индуцируемый для ограничения повреждающего действия воспалительных процессов, однако в условиях тяжёлого течения COVID-19 его продукция может быть неэффективной. IL-17 – иммунорегуляторный цитокин, связанный с Th17-ответом и аутоиммунным воспалением, играющий особую роль в повреждении лёгочной ткани. Такое функциональное разграничение позволяет глубже интерпретировать особенности их динамики и прогностической значимости у пациентов с ОРДС на фоне COVID-19.

Особое внимание в настоящем исследовании привлёк IL-17. Повышенные его уровни, по данным литературы [14, 15], ассоциированы с развитием полиорганной недостаточности и летальным исходом при COVID-19. Наши результаты не только подтверждают этот факт, но и расширяют представления о его роли, поскольку впервые продемонстрирована динамика концентраций IL-17 на разных этапах болезни (от 3 до 16 суток), а также установлена его статистически значимая отрицательная корреляция с РИ. Дополнительно нами определено прогностически значимое пороговое значение (cut-off >24,2 пг/мл на 7-е сутки), что придаёт маркёру прикладное значение в прогнозировании неблагоприятного исхода. IL-17, в отличие от других исследуемых цитокинов, пред-

While some reports suggest IL-10 rises before IL-6 as part of an early anti-inflammatory response [25], our study found a sharper, earlier increase in IL-6. This finding suggests a predominant proinflammatory component in the early stages. This divergence likely reflects the high variability of the immune response, influenced by disease severity, time to medical intervention, and individual regulatory mechanisms.

The simultaneous elevation of proinflammatory (IL-6, IL-8) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines may represent a compensatory mechanism to limit collateral tissue damage. However, in severe COVID-19, this regulatory balance may fail as IL-10 loses its ability to restrain systemic inflammation [12, 25].

Pathogenetically, these cytokines can be categorized into three functional groups: IL-6 and IL-8 as mediators of systemic inflammation and cytokine storms; IL-10 as a classic anti-inflammatory cytokine that may become ineffective in severe disease; and IL-17 as an immunoregulatory factor associated with Th17 responses and autoimmune-mediated lung injury.

IL-17 warrants specific attention. While the literature associates IL-17 with multiple organ failure and mortality [14, 15], our study extends this by demonstrating its dynamics from days 3 to 16 and establishing a negative correlation with RI. Our identified threshold (>24.2 pg/mL on day 7) provides a practical tool for predicting unfavorable outcomes. Unlike other cytokines studied, IL-17 is a distinct immunoregulatory factor associated with Th17 cell differentiation and the development of autoimmunity. Its involvement in COVID-19 pathogenesis warrants separate discussion, as it is mediated by the activation of effective adaptive immune components. Conversely, IL-18, a product of the inflammatory cascade, acts by activating inflammasomes and stimulating the production of proinflammatory cytokines, such as IL-6. Therefore, combining these cytokines into a single functional unit is both methodologically and pathogenetically unjustified.

CONCLUSION

Elevated serum concentrations of IL-6, IL-10, and IL-17 in the early days of hospitalization may serve as potential laboratory markers of risk for severe COVID-19 and ARDS, particularly from day 5 onwards. IL-6 demonstrated the highest prognostic significance, with levels exceeding 22.2 pg/mL on day 7 serving as a robust early indicator of unfavorable outcomes in ICU patients. Conversely, IL-18 did not show sufficient prognostic accuracy in ROC analysis and should not be considered a reliable marker of mortality.

Early dynamic monitoring of IL-6 is a valid approach for risk assessment in clinical practice. While the established threshold of >22.2 pg/mL on day 7 is a primary prognostic indicator, the additional value of IL-10 and IL-17 levels warrants further clinical investigation.

ставляет собой преимущественно иммунорегуляторный фактор, ассоциированный с дифференцировкой Th17-клеток и развитием аутоиммунного воспаления. Его участие в патогенезе COVID-19 требует отдельного обсуждения, поскольку оно опосредовано активацией специфических адаптивных звеньев иммунной системы. В то же время IL-18, как компонент врождённого воспалительного каскада, действует через механизм активации инфламмосом и стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов, таких как IL-6. Объединение этих цитокинов в одном функциональном блоке представляется методически и патогенетически необоснованным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышенные концентрации IL-6, IL-10 и IL-17 в сыворотке крови, определяемые уже в первые дни госпитализации, могут рассматриваться в качестве потенциальных лабораторных маркёров риска развития тяжёлого и критического течения COVID-19 с

формированием ОРДС, особенно начиная с 5-х суток заболевания. Среди всех исследуемых интерлейкинов наиболее выраженную прогностическую значимость продемонстрировал уровень IL-6, превышающий 22,2 пг/мл на 7-е сутки заболевания. Этот показатель может служить ранним лабораторным маркёром неблагоприятного течения у пациентов с ОРДС, находящихся в условиях ОРИТ. В отличие от IL-6, IL-10 и IL-17, IL-18 не продемонстрировал высокой прогностической точности в ROC-анализе и не может рассматриваться как надёжный маркёр неблагоприятного исхода.

Раннее и динамическое определение уровня IL-6 у пациентов с тяжёлыми формами COVID-19 представляется обоснованным подходом к оценке риска неблагоприятного исхода. В частности, установленный порог >22,2 пг/мл на 7-е сутки может быть использован как потенциальный прогностический маркёр в клинической практике. Дополнительную ценность могут представлять уровни IL-10 и IL-17, однако это требует дальнейшего клинического подтверждения.

ЛИТЕРАТУРА

- Montazersaheb S, Khatibi SM, Hejazi MS, Tarhriz V, Farjami A, Sorbeni FG et al. COVID-19 infection: An overview on cytokine storm and related interventions. *Viral J.* 2022;19:92. <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01814-1>
- Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the "Cytokine Storm" in COVID-19. *J Infect.* 2020;80(6):607-13. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet.* 2020;395(10229):1033-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Naeini LG, Abbasi L, Karimi F, Kokabian P, Abyaneh FA, Naderi D. The important role of interleukin-2 in COVID-19. *J Immunol Res.* 2023;2023:7097329. <https://doi.org/10.1155/2023/7097329>
- Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol.* 2020;92(6):568-76. <https://doi.org/10.1002/jmv.25748>
- Lu L, Zhang H, Dauphars DJ, He YW. A potential role of interleukin 10 in COVID-19 pathogenesis. *Trends Immunol.* 2021;42(1):3-5. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.012>
- Ragab D, Eldin HS, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 cytokine storm: What we know so far. *Front Immunol.* 2020;11:1446. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Diao B. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front. Immunol.* 2020;11:827. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>
- Rostamian A. Interleukin-6 as a potential predictor of COVID-19 disease severity in hospitalized patients and its association with clinical laboratory routine tests. *Immunoregulation.* 2020;3(1):29-36. <https://doi.org/10.32598/IMMUNOREGULATION.3.1.4>
- Park MD. Macrophages: A Trojan horse in COVID-19? *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):351. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0317-2>
- Han H. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:1123-30. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1770129>
- Techatanawat S, Surarit R, Chairatvit K, Khovidhunkit W, Roytrakul S, Thanakun S, et al. Salivary and serum interleukin-17A and interleukin-18 levels in patients with type 2 diabetes mellitus with and without periodontitis. *PLoS One.* 2020;15(2):228921. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228921>
- Sharif-Askari FS, Sharif-Askari NS, Hafezi S, Mdkhana B, Alsayed NA, Ansari AW et al. Interleukin-17, a salivary biomarker for COVID-19 severity. *PLoS One.* 2022;17(9):274841. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274841>

REFERENCES

- Montazersaheb S, Khatibi SM, Hejazi MS, Tarhriz V, Farjami A, Sorbeni FG et al. COVID-19 infection: An overview on cytokine storm and related interventions. *Viral J.* 2022;19:92. <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01814-1>
- Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the "Cytokine Storm" in COVID-19. *J Infect.* 2020;80(6):607-13. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet.* 2020;395(10229):1033-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Naeini LG, Abbasi L, Karimi F, Kokabian P, Abyaneh FA, Naderi D. The important role of interleukin-2 in COVID-19. *J Immunol Res.* 2023;2023:7097329. <https://doi.org/10.1155/2023/7097329>
- Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol.* 2020;92(6):568-76. <https://doi.org/10.1002/jmv.25748>
- Lu L, Zhang H, Dauphars DJ, He YW. A potential role of interleukin 10 in COVID-19 pathogenesis. *Trends Immunol.* 2021;42(1):3-5. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.012>
- Ragab D, Eldin HS, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 cytokine storm: What we know so far. *Front Immunol.* 2020;11:1446. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Diao B. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front. Immunol.* 2020;11:827. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>
- Rostamian A. Interleukin-6 as a potential predictor of COVID-19 disease severity in hospitalized patients and its association with clinical laboratory routine tests. *Immunoregulation.* 2020;3(1):29-36. <https://doi.org/10.32598/IMMUNOREGULATION.3.1.4>
- Park MD. Macrophages: A Trojan horse in COVID-19? *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):351. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0317-2>
- Han H. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:1123-30. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1770129>
- Techatanawat S, Surarit R, Chairatvit K, Khovidhunkit W, Roytrakul S, Thanakun S, et al. Salivary and serum interleukin-17A and interleukin-18 levels in patients with type 2 diabetes mellitus with and without periodontitis. *PLoS One.* 2020;15(2):228921. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228921>
- Sharif-Askari FS, Sharif-Askari NS, Hafezi S, Mdkhana B, Alsayed NA, Ansari AW et al. Interleukin-17, a salivary biomarker for COVID-19 severity. *PLoS One.* 2022;17(9):274841. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274841>

15. Nasser SM, Rana AA, Doffinger R, Kafizas A, Khan TA, Nasser S. Elevated free interleukin-18 associated with severity and mortality in prospective cohort study of 206 hospitalised COVID-19 patients. *Intensive Care Med Exp.* 2023;11(1):9. <https://doi.org/10.1186/s40635-022-00488-x>
16. Светлицкая ОИ, Канус ИИ. Респираторная поддержка пациентов с острым повреждением лёгких. *Новости хирургии.* 2014;22(4):474-80.
17. Морозов СП, Гомболевский ВА, Чернина ВЮ, Блохин ИА, Мокиенко ОА, Владимирский АВ, и др. Прогнозирование летальных исходов при COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки. *Туберкулёз и болезни лёгких.* 2020;986:7-14. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14>
18. Временные методические рекомендации профилактики, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13 (14.10.2021).
19. Alhaji M, Zubair M, Farhana A. Enzyme linked immunosorbent assay. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2025. Bookshelf ID: NBK555922
20. Chen R, Sang L, Jiang M. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):89-100. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.003>
21. Makaremi S, Asgarzadeh A, Kianfar H, Mohammadnia A, Asghariazar V, Safarzadeh E. The role of IL-1 family of cytokines and receptors in pathogenesis of COVID-19. *Inflamm Res.* 2022;71:923-47. <https://doi.org/10.1007/s00011-022-01596-w>
22. de Azambuja Pias Weber A, Viero FT, Pillat MM, de Lima Gonçalves T. Changes in markers of inflammation and their correlation with death in patients with COVID-19 in the intensive care unit. *Cytokine.* 2024;175:156509. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2024.156509>
23. Bülow Anderberg S, Luther T, Berglund M, Larsson R, Rubertsson S, Lipcsey M, et al. Increased levels of plasma cytokines and correlations to organ failure and 30-day mortality in critically ill COVID-19 patients. *Cytokine.* 2021;138:155389. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155389>
24. Zhang Y, Li J, Zhan Y, Wu L, Yu X, Zhang W, et al. Analysis of serum cytokines in patients with severe acute respiratory syndrome. *Infect Immun.* 2004;72(8):4410-5. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.8.4410-4415.2004>
25. Zhao Y, Qin L, Zhang P, Li K, Liang L, Sun J, et al. Longitudinal COVID-19 profiling associates IL-1RA and IL-10 with disease severity and RANTES with mild disease. *JCI Insight.* 2020;5(13):139834. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.139834>
15. Nasser SM, Rana AA, Doffinger R, Kafizas A, Khan TA, Nasser S. Elevated free interleukin-18 associated with severity and mortality in prospective cohort study of 206 hospitalised COVID-19 patients. *Intensive Care Med Exp.* 2023;11(1):9. <https://doi.org/10.1186/s40635-022-00488-x>
16. Svetlitskaya OI, Kanus II. Respiratornaya podderzhka patsientov s ostrym povrezhdeniem lyogkikh [Respiratory support for patients with acute lung injury]. *Novosti khirurgii.* 2014;22(4):474-480.
17. Morozov SP, Gombolevskiy VA, Chernina VYu, Blokhin IA, Mokienko OA, Vladimirovskiy AV, i dr. Prognozirovaniye letal'nykh iskhodov pri COVID-19 po dannym komp'yuternoy tomografii organov grudnoy kletki [Prediction of deaths in COVID-19 based on computed tomography of the chest organs]. *Tuberkulyoz i bolezni lyogkikh.* 2020;986:7-14. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14>
18. Vremennyye metodicheskyye rekomendatsii profilaktiki, diagnostiki i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) [Interim guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19).] Versiya 13 (14.10.2021). Version 13 (October 14, 2021).
19. Alhaji M, Zubair M, Farhana A. Enzyme linked immunosorbent assay. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2025. Bookshelf ID: NBK555922
20. Chen R, Sang L, Jiang M. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):89-100. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.003>
21. Makaremi S, Asgarzadeh A, Kianfar H, Mohammadnia A, Asghariazar V, Safarzadeh E. The role of IL-1 family of cytokines and receptors in pathogenesis of COVID-19. *Inflamm Res.* 2022;71:923-47. <https://doi.org/10.1007/s00011-022-01596-w>
22. de Azambuja Pias Weber A, Viero FT, Pillat MM, de Lima Gonçalves T. Changes in markers of inflammation and their correlation with death in patients with COVID-19 in the intensive care unit. *Cytokine.* 2024;175:156509. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2024.156509>
23. Bülow Anderberg S, Luther T, Berglund M, Larsson R, Rubertsson S, Lipcsey M, et al. Increased levels of plasma cytokines and correlations to organ failure and 30-day mortality in critically ill COVID-19 patients. *Cytokine.* 2021;138:155389. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155389>
24. Zhang Y, Li J, Zhan Y, Wu L, Yu X, Zhang W, et al. Analysis of serum cytokines in patients with severe acute respiratory syndrome. *Infect Immun.* 2004;72(8):4410-5. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.8.4410-4415.2004>
25. Zhao Y, Qin L, Zhang P, Li K, Liang L, Sun J, et al. Longitudinal COVID-19 profiling associates IL-1RA and IL-10 with disease severity and RANTES with mild disease. *JCI Insight.* 2020;5(13):139834. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.139834>

❶ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шапошников Борис Сергеевич, ассистент кафедры детских инфекционных болезней, Ставропольский государственный медицинский университет

ORCID ID: 0000-0002-3333-2058

E-mail: mackisaew@yandex.ru

Обедин Александр Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет

ORCID ID: 0000-0002-9990-7272

E-mail: volander@mail.ru

Голубева Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, Ставропольский государственный медицинский университет

ORCID ID: 0000-0002-0225-3672

E-mail: mmvg@rambler.ru

Быков Юрий Витальевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет

ORCID ID: 0000-0003-4705-3823

E-mail: yubykov@gmail.com

❶ AUTHORS' INFORMATION

Shaposhnikov Boris Sergeevich, Assistant Professor at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Stavropol State Medical University

ORCID ID: 0000-0002-3333-2058

E-mail: mackisaew@yandex.ru

Obedin Alexander Nikolaevich, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine with a Course in Advanced Medical Education, Stavropol State Medical University

ORCID ID: 0000-0002-9990-7272

E-mail: volander@mail.ru

Golubeva Marina Viktorovna, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Stavropol State Medical University

ORCID ID: 0000-0002-0225-3672

E-mail: mmvg@rambler.ru

Bykov Yuri Vitalievich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine with a Course in Advanced Medical Education, Stavropol State Medical University

ORCID ID: 0000-0003-4705-3823

E-mail: yubykov@gmail.com

Ишкова Наталия Михайловна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры биохимии, лабораторной диагностики и бактериологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет

ORCID ID: 0009-0002-4050-1283

E-mail: is-hkova@yandex.ru

Мусаелян Ольга Араратовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских инфекционных болезней, Ставропольский государственный медицинский университет

ORCID ID: 0000-0003-3509-3481

E-mail: olga.stv@mail.ru

Борисова Юлия Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры биохимии, лабораторной диагностики и бактериологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет

ORCID ID: 0000-0002-0013-7723

E-mail: borisova.ula@gmail.com

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Быков Юрий Витальевич

кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет

355031, Российская Федерация, г. Ставрополь, ул. Мира, 310

Тел.: + 7 (962) 4430492

E-mail: yubikov@gmail.com

Ishkova Natalia Mikhaylovna, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor at the Department of Biochemistry, Laboratory Diagnostics and Bacteriology with a Course in Advanced Medical Education, Stavropol State Medical University

ORCID ID: 0009-0002-4050-1283

E-mail: is-hkova@yandex.ru

Musaelyan Olga Araratovna, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Stavropol State Medical University

ORCID ID: 0000-0003-3509-3481

E-mail: olga.stv@mail.ru

Borisova Yulia Vladimirovna, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor at the Department of Biochemistry, Laboratory Diagnostics and Bacteriology with a Course in Advanced Medical Education, Stavropol State Medical University

ORCID ID: 0000-0002-0013-7723

E-mail: borisova.ula@gmail.com

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Bykov Yuri Vitalievich

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine with a Course in Advanced Medical Education, Stavropol State Medical University

355031, Russian Federation, Stavropol, Mira str., 310

Tel.: + 7 (962) 4430492

E-mail: yubikov@gmail.com

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ШБС, ОАН, ГМВ, БЮрВ
Сбор материала: ШБС, ИНМ, МОА, БЮлВ
Статистическая обработка данных: ШБС, ИНМ
Анализ полученных данных: ШБС, БЮрВ
Подготовка текста: ШБС, БЮрВ
Редактирование: ОАН, ГМВ, БЮрВ
Общая ответственность: ШБС, ОАН, ГМВ, БЮрВ, ИНМ, МОА, БЮлВ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: ShBS, OAN, GMV, BYurV
Data collection: ShBS, INM, MOA, BYulV
Statistical analysis: ShBS, INM
Analysis and interpretation: ShBS, BYurV
Writing the article: ShBS, BYulV
Critical revision of the article: OAN, GMV, BYurV
Overall responsibility: ShBS, OAN, GMV, BYurV, INM, MOA, BYulV

Поступила 22.05.25
Принята в печать 28.05.26

Submitted 22.05.25
Accepted 28.05.26