

УДК: 616.72-002.77-08

ОЦЕНКА РОЛИ СЫВОРОТОЧНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА - 6 ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛОАРТРИТЕ У БОЛЬНЫХ ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Абдурахманова Наргиза Мирза-Бахтиярхоновна
Ташкентская медицинская академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент

COVID-19 ЎТКАЗГАН АНКИЛОЗЛОВЧИ СПОНДИЛОАРТРИТГА ЧАЛИНГАН БЕМОРЛАРДА ҚОНДАГИ ИНТЕРЛЕЙКИН-6 АҲАМИЯТИНИ БАХОЛАШ

Абдурахманова Наргиза Мирза-Бахтиярхоновна
Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

ASSESSMENT OF THE ROLE OF SERUM INTERLEUKIN - 6 IN ANKYLOSING SPONDYLOARTHRITIS IN PATIENTS AFTER COVID-19

Abdurakhmanova Nargiza Mirza-Bakhtiyarkhonovna
Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: abdurakhmanova.nargiza@yandex.ru

Резюме. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) нинг биологик таъсири деярли 40 йил давомида ўрганилиб келмоқда. У яллиғланишга қарши ва яллиғланишни кучайтирувчи вазифаларни бажаради. ИЛ-6 сурункали яллиғланишли, аутоиммун касалликлар ва ўсма касалликлари шунингдек, COVID-19 даги цитокинли бўрон билан чамбарчас боғлиқ. Мақолада COVID-19 ўтказган анкилозловчи спондилоартритли беморларда интерлейкин-6 миқдори ва касалликка бўлган таъсирини ўрганиш натижалари кўрсатилган

Калит сўзлар: интерлейкин-6, COVID-19, анкилозловчи спондилоартрит.

Abstract. The biological abilities of interleukin-6 (IL-6) have been studied for almost 40 years. It performs both pro- and anti-inflammatory functions. IL-6 is strongly associated with chronic inflammatory, autoimmune diseases, cancer, and even the cytokine storm in COVID-19. The article describes the results of studying the level of interleukin-6 in patients with ankylosing spondylitis who underwent COVID-19.

Keywords: interleukin-6, COVID-19, ankylosing spondylitis.

Анкилозирующий спондилит (АС) - это хроническое аутоиммунное воспалительное ревматическое заболевание, которое в основном поражает осевой скелет, включая позвоночник и крестцово-подвздошные сочленения и характеризуется воспалительной болью в спине и поражением периферических суставов [3, 4].

Хотя причина АС до сих пор неизвестна, в ряде исследований четко продемонстрирована корреляция цитокинов с активностью заболевания при АС [4, 16]. Цитокины представляют собой белки, которые играют важную роль в про- и противовоспалительных процессах и функционируют как медиаторы между иммунными клетками, вызывая специфические иммунные ответы [8, 9].

Интерлейкин (ИЛ)-6-плейотропный цитокин, который был открыт в 1986 году. Он выполняет как про - так и противовоспалительные функции. Адаптация к интенсивным тренировкам

во время физических упражнений является результатом противовоспалительной и метаболической активности этого цитокина [11, 13, 17]. Напротив, ИЛ-6 проявляет провоспалительную активность, когда нет контроля над его продукцией, поэтому всплеск высвобождения этого цитокина может быть основой для патогенеза заболеваний сопровождающихся аутоиммунными артритом и таких состояний, как синдром высвобождения цитокинов (CRS) [8]. ИЛ-6 является ключевым цитокином, связанным с тяжестью и летальными исходами заболевания, вызванного COVID-19 [10, 14]

ИЛ-6 является маркером как острого, так и хронического воспаления. ИЛ-6, который повышается у пациентов с заболеванием, индуцированным SARS-CoV-2, обладает способностью регулировать переключение с острого на хроническое воспаление [8]. Это означает, что у пациен-

тов с персистирующими поражениями, связанными с SARS-CoV-2, существует вероятность развития хронического воспаления [13]. Изучение насколько меняется уровень ИЛ-6 и как он влияет на клиническое течение хронического аутоиммунного заболевания, такое как АС в постковидном периоде вызывает определенный интерес.

Цель исследования: изучение уровня сывороточного ИЛ-6 у больных с АС, перенесших COVID-19 а так же его влияния на течение аутоиммунного заболевания.

Материалы и методы исследования:

В период с 2020-2022 года в 3- городской клинической больницы города Ташкента и Многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии были обследованы 98 больных с диагнозом (АС). Контрольной группой послужило 30 здоровых добровольцев соответствующего среднего возраста. Диагноз АС был поставлен согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям диагностики АС. Больные были разделены на две группы: I группа- 47 больных с АС перенесшие COVID-19 и II группа 51 больных, с АС в анамнезе которых не было перенесенной инфекции COVID-19. Средний возраст больных I группы составил $37,5 \pm 3,4$ лет и II группы $38,8 \pm 6,1$ лет. Активность заболевания изучали с помощью шкал BASDAI и ASDAS, функциональные нарушения оценивались с помощью индекса BASFI, для оценки болезненности и припухлости энтезисов использовалась шкала MASES, болевой синдром оценивался с помощью визуально аналоговой шкалы (ВАШ). Всем больным были проведены углубленные клинико-лабораторные и рентгенологические исследования, тестирование с использованием различных шкал, а так же исследование уровня ИЛ-6 в сыворотке крови. Уровень ИЛ-6 определяли в сыворотке крови с помощью стандартного коммерческого набора исследования, методом ИФА. Все больные прошли ПЦР, а так же ИХЛА исследования на наличие антител к COVID-19.

Результаты исследования: Клинические исследования показали, что большинство больных АС перенесли COVID-19 бессимптомно или малосимптомно с легкой или средней формой заболевания. В большинстве случаев наличие повышенного титра антител IgG к COVID-19 было случайной находкой для пациентов, при этом не один больной не получал вакцинацию против коронавирусной инфекции из за относительного противопоказания по поводу АС. Исследования обеих групп показало наличие как и аксиальной, так и периферической формы поражения суставов. Основными жалобами больных в обеих группах были такие как утренняя скованность, которая наблюдалась у 82% больных в обеих группах; ночные и дневные боли в спине отмечали 95%

больных I и 76% больных II группы; припухлость суставов у 72% I группы, у 59% II группы.

Исследование интенсивности болевого синдрома по ВАШ составило $8,9 \pm 2,2$ в I группе и $6,6 \pm 1,4$ во II группе ($p < 0,05$). Лабораторные исследования показали среднюю цифру скорости оседания эритроцитов (СОЭ) в I группе $41,1 \pm 5,5$ мм/ч $34,4 \pm 4,1$ мм/ч во II группе ($p < 0,05$). Уровень С-реактивного белка (СРБ) был повышенным в обеих группах ($23,4 \pm 3,2$ мг /л и $14,9 \pm 5,1$ мг /л соответственно), что говорило о высокой активности АС в обеих исследуемых группах ($p > 0,05$).

Изучение активности АС с помощью шкалы BASDAI показало средний уровень $5,01 \pm 0,9$ баллов в I группе и $4,2 \pm 1,1$ баллов во II группе ($p < 0,05$). А изучение активности по шкале ASDAS показало средний уровень $4,09 \pm 1,2$ баллов в I группе и $2,7 \pm 1,2$ баллов ($p < 0,02$) во II группе, что говорит о очень высокой активности патологического процесса I группе и высокой активности во II группе.

При проведении рентгенологических исследований было выявлено, что у 10% пациентов I группы и 8% II группы была верифицирована I рентгенологическая стадия АС, у 42% и 39% II стадия, у 33% и 41% III стадия, у 15% и 12% соответственно IV стадия сакроилеита (рис. 1).

Исследование степени нарушения выполнение повседневных функций больных, проведенное по опроснику BASFI показало, что у больных I группы на фоне АС и постковидного синдрома показало ее ограничение до $6,9 \pm 1,7$ баллов, а во II группе до $4,8 \pm 1,5$ баллов, что свидетельствует о более выраженном ограничении функции, имеющем место у больных основной группы на фоне постковидной астении.

Индекс болезненных энтезисов – MASES составил $10,5 \pm 2,3$ в I группе и $6,7 \pm 1,4$ баллов во II группе. Как видно из приведенных данных в основной группе количество болезненных энтезисов было выше, чем в группе сравнения.

Изучение концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови показало достоверно высокие цифры в I группе ($16,97 \pm 3,4$ пг/мл; $p < 0,05^*$) относительно II группы ($6,2 \pm 1,7$ пг/мл; $p < 0,05^{\#}$) и контрольной группы ($1,2 \pm 0,8$ пг/мл), что свидетельствует о более выраженном и стойком воспалительном процессе на фоне перенесенного COVID-19 (рис. 2).

Обсуждение. COVID-19 - состояние, вызванное тяжелым острым респираторным синдромом, вызванным коронавирусом 2 (SARS-CoV-2) [1, 2, 8].

В разгар вспышки COVID-19 исследователи со всего мира начали изучать патогенетические механизмы SARS-CoV2 респираторной инфекции, растущий интерес также сосредоточен на иммуно - опосредованные последствия, которые могут быть вызваны вторично вирусом [6, 14].

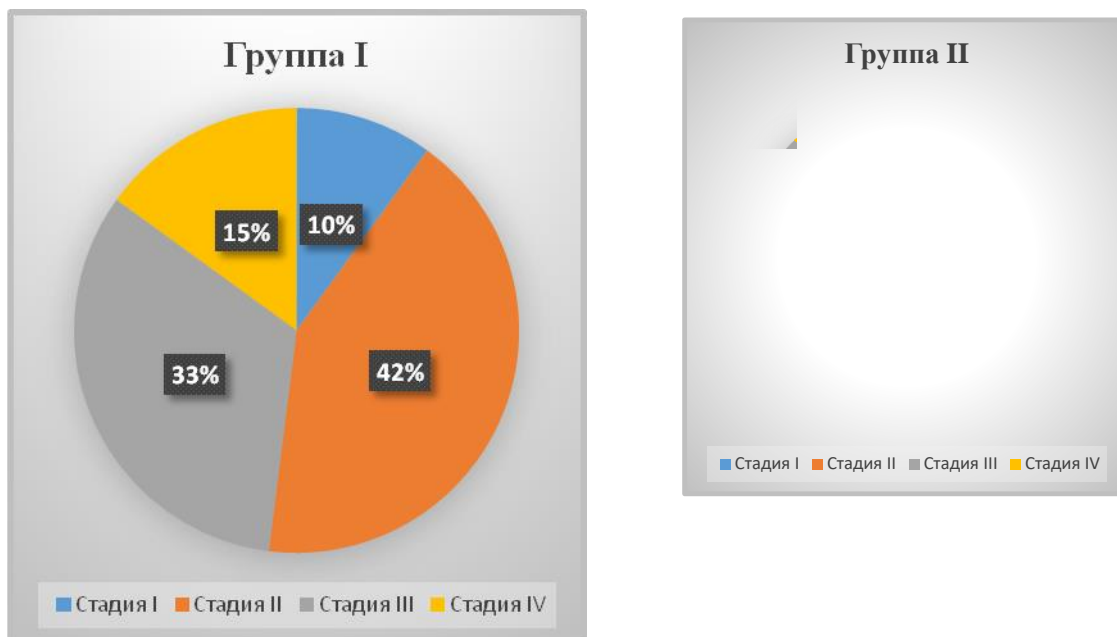


Рис. 1. Рентгенологические стадии сакроилеита в исследуемых группах

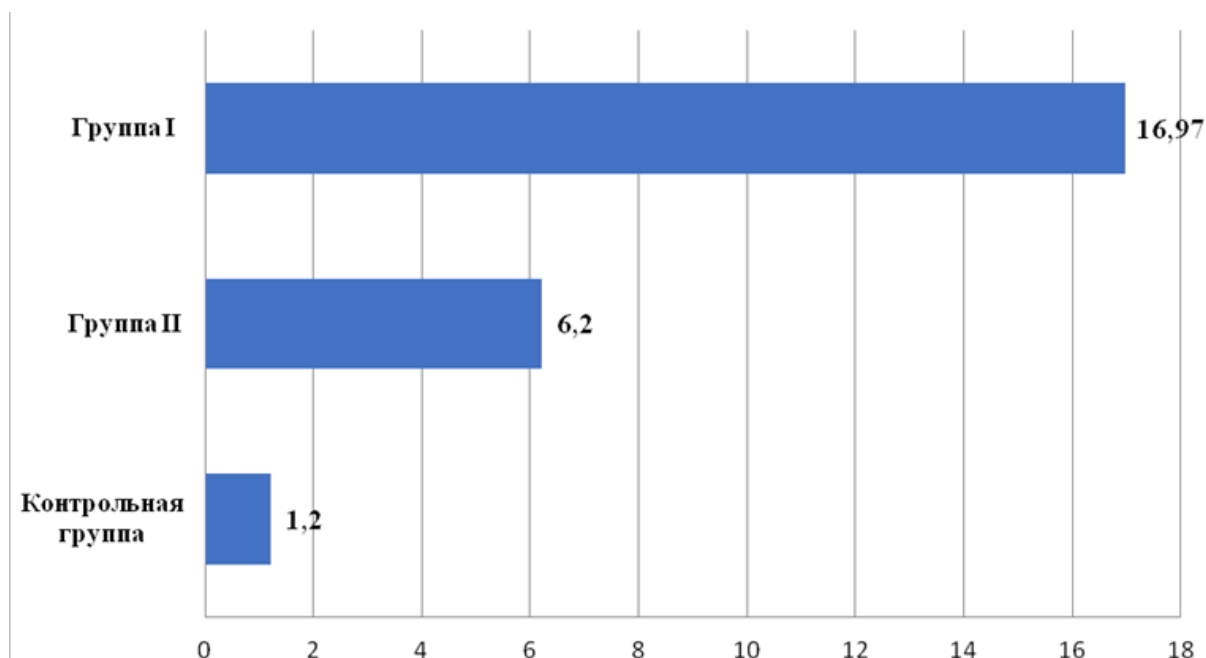


Рис. 2. Уровень ИЛ-6 в исследуемых группах. (Достоверные различия показателей: * - по отношению к контрольной группе; # между I и II группами)

При этом состоянии важное значение имеет провоспалительный цитокин ИЛ-6. Он секретируется многими типами клеток, при этом моноциты, фибробласты и эндотелиальные клетки образуют основной источник ИЛ-6, а также Т-клетки, В-клетки, остеобласты и адипоциты, которые продуцируют значительные количества ИЛ-6 при различных патологических состояниях [5, 16].

Важно отметить, что сверх экспрессия и аномальная активация сигнальных путей ИЛ-6 является индикатором агрессивного течения аутоиммунных и онкологических заболеваний [7,15], а повышенные уровни ИЛ-6 вовлечены в патогенез ряда аутоиммунных заболеваний, включая АС [2, 12]. Результаты наших исследова-

ний показали стойкое повышение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови у больных АС перенесших COVID-19. В свою очередь высокий уровень провоспалительного цитокина ИЛ - 6 способствовал обострению АС, поскольку в патогенезе это заболевания, так же как и при COVID-19 он играет одну из важных ролей. В группе сравнения так же обнаружено не большое повышение ИЛ-6 что и характерно для АС, но титр цитокина был в два раза ниже чем в первой группе. Если сравнивать клинично-функциональную характеристику обеих групп, то обнаружено более выраженное ограничение функциональной активности, более высокая активность заболевания сразу по нескольким

шкалам, выраженная интенсивность болевого синдрома.

Выводы:

1. Клиническое течение АС у больных, перенесших COVID-19 характеризуется более высокой активностью воспалительного процесса по шкалам ASDAS и BASDAI, более выраженным ограничением функциональной активности по шкале BASFI и более выраженным суставным синдромом (ВАШ, ЧБС, ЧПС) по сравнению с группой не перенесших каронавирусную инфекцию ($p < 0,05$).

2. ИЛ-6 являясь провоспалительным цитокином, у больных АС перенесших COVID-19 может провоцировать ухудшение течения ранее имевшего место аутоиммунного процесса и прогрессирование заболевания, что в свою очередь может способствовать ранней инвалидизации и снижению качества жизни пациентов.

3. Проведенные исследования показали необходимость оптимизации алгоритма диагностики АС с дополнительным включением таких маркеров как ИЛ-6 и IgG COVID-19.

Литература:

1. Азимов А.Т. и соавт., Антикоагулянтная терапия в профилактике инсульта у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):20–25.
2. Белов Б. С., А. Е. Каратеев. COVID-19: новый вызов ревматологам. Современная ревматология. Том 14, №2 (2020).110-116
3. Эрдес Ш.Ф. Последние достижения и перспективы терапии аксиального спондилоартрита / анкилозирующего спондилита. Современная ревматология. 2021;15(2):94-105.
4. Abdurakhmanova N.M. High concentration of tumor necrosis factor in ankylosing spondylitis patients after COVID-19. British medical journal. Volume 1, No.1.1, January 2022
5. Akhmedov K. et al. Changes in the immune system with rheumatoid arthritis in the background of the influence of environmental factors of the external environment //International Journal of Advanced Science and Technology. – 2020. – Т. 29. – №. 5. – С. 1907-1917.
6. Chandrashekar S. et al. Post COVID Inflammation Syndrome: Different Manifestations Caused by the Virus. J Assoc Physicians India. 2020 Dec; 68(12):33-34.
7. Gianfrancesco MA, et al. COVID-19 Global Rheumatology Alliance Steering Committee Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance

provider registries. Lancet Rheumatol. 2020;2:e250–e253.

8. Coperchini F. et al. Interleukin-6, CXCL10 and infiltrating macrophages in COVID-19-related cytokine storm: not one for all but all for one! Front. Immunol. 2021;12

9. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. Int. Immunol. 2021;33(3):127–148

10. Hojyo S. et al. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. Inflamm. Regen. 2020;40(1):37.

11. Majidpoora J.K. Mortezaeeb. Interleukin-6 in SARS-CoV-2 induced disease: Interactions and therapeutic applications.

12. Mikuls TR et al. American College of Rheumatology guidance for the management of adult patients with rheumatic disease during the COVID-19 pandemic. Arthritis Rheumatol. 2020

13. Niculet E., et al. Multifactorial expression of IL-6 with update on COVID-19 and the therapeutic strategies of its blockade. Exp. Ther. Med. 2021;21(3):263.

14. Perrone F., et al. Tocilizumab for patients with COVID-19 pneumonia. the single-arm TOCOVID-19 prospective trial. J. Transl. Med. 2020;18(1):1–11.

15. Treharne, G. J., et al. & Harrison, A. (2021). Fears about COVID-19 and perceived risk among people with rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis following the initial lockdown in Aotearoa New Zealand. Musculoskeletal Care, 1–9.

16. Sezer U, et al (2012) Serum cytokine levels and periodontal parameters in ankylosing spondylitis. J Periodontal Res 47(3):396–401

4. Villar-Fincheira P. et al. Role of Interleukin-6 in vascular health and disease. Front Mol. Biosci. 2021;8

ОЦЕНКА РОЛИ СЫВОРОТОЧНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА - 6 ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛОАРТРИТЕ У БОЛЬНЫХ ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Абдурахманова Н.М.-Б.

Резюме. Биологические способности интерлейкина-6 (ИЛ-6) изучаются уже почти 40 лет. Он выполняет как про- и противовоспалительные функции. ИЛ-6 тесно связан с хроническими воспалительными, аутоиммунными заболеваниями, раком и даже с цитокиновым штормом при COVID-19. В статье описаны результаты изучения уровня интерлейкина - 6 у больных с анкилозирующим спондилоартритом, перенесших COVID-19, а так же влияние его течения заболевания.

Ключевые слова: интерлейкин-6, COVID-19, анкилозирующий спондилоартрит.