

УДК:616.728.4.616.72-002-053.7:612.017.1-10
**ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И АУТОИММУННЫХ ПОКАЗАТЕЛИ У
БОЛЬНЫХ С ПОСТКОВИДНЫМИ АРТРИТАМИ С УРОВНЕМ
ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОГО ИММУНИТЕТА**

Хамдамов Бахтиёр Зарифович - заведующий кафедрой факультетской и госпитальной хирургии. Д.м.н., профессор. Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино. Бухара, Узбекистан.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3569-6688> e-mail: dr.hamdamov@mail.ru
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57221665311>

Бегимов Хуршид Раббимкулович – врач травматолог ортопед в отделении ортопедии крупных суставов, Самаркандский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра травматологии и ортопедии, Самарканд, Узбекистан

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-7280-3507> e-mail: xurshidb467@gmail.com
Scopus Author ID: Web of Science ResearcherID:

<https://www.webofscience.com/wos/author/record/12662883>

Агзамова Турсуной Абдулхаевна – доцент кафедры, к.м.н., Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан
e-mail: tursunoyabdulxaevna@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0009-0003-0529-4562

Аннотация. Проведенный анализ показал, что высокий уровень IgG к SARS-CoV-2 ассоциирован с усилением как системных, так и локальных иммуновоспалительных процессов. Особенно показательно, что в синовиальной жидкости при высоком уровне противовирусных антител наблюдается одновременное повышение ANA, антител к ОДНК, СРБ и активация системы комплемента, что свидетельствует о вовлечении аутоиммунных механизмов в патогенез постковидных артритов.

Различия между сывороткой крови и синовиальной жидкостью указывают на неодинаковый вклад системного и локального иммунного ответа. Если в сыворотке крови доминируют признаки системного воспаления и аутоиммунной активности, то в суставном микроокружении при высоком уровне IgG к SARS-CoV-2 формируется локальная иммуновоспалительная реакция, потенциально поддерживающая болевой синдром и функциональные нарушения суставов.

Ключевые слова: постковидный артрит, синовиальная жидкость, иммуновоспаление, аутоиммунные показатели, специфический гуморальный иммунитет.

Abstract. The analysis showed that a high level of IgG to SARS-CoV-2 is associated with an increase in both systemic and local immunoinflammatory processes. It is especially significant that in synovial fluid with a high level of antiviral antibodies, there is a simultaneous increase in ANA, anti-DNA antibodies, CRP and activation of the complement system, which indicates the involvement of autoimmune mechanisms in the pathogenesis of postcoid arthritis.

Differences between serum and synovial fluid indicate unequal contributions from systemic and local immune responses. If signs of systemic inflammation and autoimmune activity dominate in the blood serum, then in the joint microenvironment with a high level of IgG to SARS-CoV-2, a local immunoinflammatory reaction is formed, potentially supporting pain syndrome and functional joint disorders.

Keywords: postcoid arthritis, synovial fluid, immune inflammation, autoimmune indicators, specific humoral immunity.

Izohlar. Tahlillar shuni ko'rsatdiki, SARS-CoV-2 ga nisbatan yuqori IgG darajasi ham tizimli, ham mahalliy immun yallig'lanish jarayonlarini kuchaytirish bilan bog'liq. Ayniqsa, sinovial suyuqlikda virusga qarshi antitelalar yuqori darajada bo'lganda bir vaqtning o'zida ANA, oDNK, SRHga antikorlarning ko'payishi va komplement tizimining faollashishi kuzatilayotgani autoimmun mexanizmlarning post-COVID artritlari patogeneziga jalb etilayotganidan dalolat beradi.

Qon zardobi va sinovial suyuqlik o'rtasidagi farqlar tizimli va mahalliy immun javobning bir xil bo'lmagan hissasini ko'rsatadi. Agar qon zardobida tizimli yallig'lanish va otoimmün faollik belgilari ustunlik qilsa, IgG ning SARS-CoV-2ga yuqori darajasida bo'g «immun yallig'lanish reaksiyasi shakllanadi, bu og'riq sindromini va bo'g» imlarning funksional buzilishini qo'llab-quvvatlaydi.

Kalit so'zlar: post-COVID artrit, sinovial suyuqlik, immun yallig'lanish, otoimmus ko'rsatkichlar, o'ziga xos gumoral immunitet.

Актуальность. Пандемия COVID-19 обусловила не только значительную заболеваемость и высокие показатели летальности в остром периоде инфекции, но и способствовала формированию широкого спектра отдалённых последствий, объединяемых в рамках постковидного синдрома. Среди клинически значимых, однако недостаточно изученных проявлений данного состояния особое место занимают постинфекционные воспалительные поражения опорно-двигательного аппарата. К их числу относятся артралгии, реактивные артриты, а также артритические состояния, протекающие с фенотипическими признаками остеоартрита. (1,6).

В последние годы накоплены данные о том, что SARS-CoV-2 способен индуцировать длительную иммунную дисрегуляцию, характеризующуюся поликлональной активацией В-клеток, нарушением толерантности к собственным антигенам и формированием аутоантительного ответа (2,5,7). В этой связи особый интерес представляет изучение аутоантител (ANA, anti-ssDNA) как маркеров постинфекционной аутоиммунной реактивности, потенциально вовлечённой в патогенез постковидного артрита.

Отдельного внимания заслуживает система комплемента, играющая ключевую роль как в противовирусной защите, так и в поддержании хронического воспаления. Известно, что при COVID-19 происходит системная активация комплемента, однако вопрос локального комплемент-зависимого воспаления в суставе при постковидном артрите остаётся малоизученным. Определение компонентов C3 и C4 в сыворотке крови и синовиальной жидкости позволяет оценить как системную, так и локальную активацию комплемента, а также возможное потребление его компонентов в очаге воспаления.

Целью исследования было проведено исследование иммуновоспалительных и аутоиммунных показателей на системном и локальном (в синовиальной жидкости) уровне у больных с постковидным артритом.

Материалы и методы. Было обследовано 60 больных с постковидным артритом, то есть с суставным синдромом, ассоциированным с перенесённой инфекцией SARS-CoV-2), проходивших стационарное лечение в Самаркандском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Травматологии и Ортопедии. Средний возраст обследованных больных составил $58,85 \pm 1,01$ (от 23 до 65 лет). Предметом исследования была сыворотка крови и синовиальная жидкость больных с постковидным ОА. Уровень С-реактивного белка, ANA, аутоантител к одноцепочечной ДНК, компонентов комплемента C3 и C4, а также IgG SARS-CoV2 в сыворотке крови и в синовиальной жидкости определяли методом твердофазного иммуноферментного

анализа. Для количественной оценки иммунологических показателей были рассчитаны средние значения с ошибкой среднего. В связи с ненормальным распределением данных для межгруппового сравнения использовался непараметрический критерий Манна-Уитни (U-тест). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Вначале исследования в общей группе больных с артритами после перенесённой COVID-19 инфекции были проанализированы показатели аутоиммунной активности, системного и локального воспаления, а также состояние системы комплемента в сыворотке крови и синовиальной жидкости (СЖ).

Компоненты комплемента С3 демонстрировали более высокие значения в сыворотке крови по сравнению с СЖ, что свидетельствует о преимущественной активации комплементарного каскада на системном уровне. Уровни IgG к SARS-CoV-2 были высокими в обеих биологических средах (232,87 в сыворотке и 163,32 в СЖ), подтверждая сохранение напряжённого гуморального иммунного ответа и проникновение противовирусных антител в суставное микроокружение. И хотя есть клинические сообщения и исследования, где в синовиальной жидкости при COVID-ассоциированном артрите находили SARS-CoV-2 RNA (не всегда) и обсуждали возможное участие вируса/его антигенов в суставном воспалении, мы исходя из более высокого уровня специфических аутоантител в сыворотке крови чем в СЖ считаем, что развитие пост-COVID артритов (в т.ч. реактивных) чаще это иммунно-опосредованное состояние, при этом синовиальная жидкость обычно стерильна по бактериологии, а роль «персистенции вируса в суставе» до сих пор остаётся дискуссионной.

Анализ изученных показателей в сыворотке крови показал, что уровни антинуклеарных антител (ANA) и антител к одноцепочечной ДНК были выше, чем в синовиальной жидкости (15,60 против 8,98 и 0,64 против 0,44 соответственно), что указывает на преобладание системного аутоиммунного ответа. Также был повышен и уровень С-реактивного белка как в сыворотке крови (3,36), так и в СЖ (2,05), отражая сочетание системного и локального воспаления.

В подгруппе с низким уровнем IgG к SARS-CoV-2 (в среднем 42,22) в СЖ регистрировались более низкие значения ANA, антител к оДНК и С-реактивного белка. В подгруппе с высоким уровнем IgG (в среднем 466,07) отмечалось выраженное повышение ANA (10,70 против 7,97), антител к оДНК (0,55 против 0,39) и СРБ (2,98 против 1,43), а также активация системы комплемента. При сравнении подгрупп с использованием U-критерия Манна-Уитни были выявлены статистически значимые различия по уровню СРБ и компонентов комплемента в СЖ ($p < 0,05$), тогда как различия по ANA и антителам к оДНК носили характер тенденции ($p < 0,1$) (рис.1).

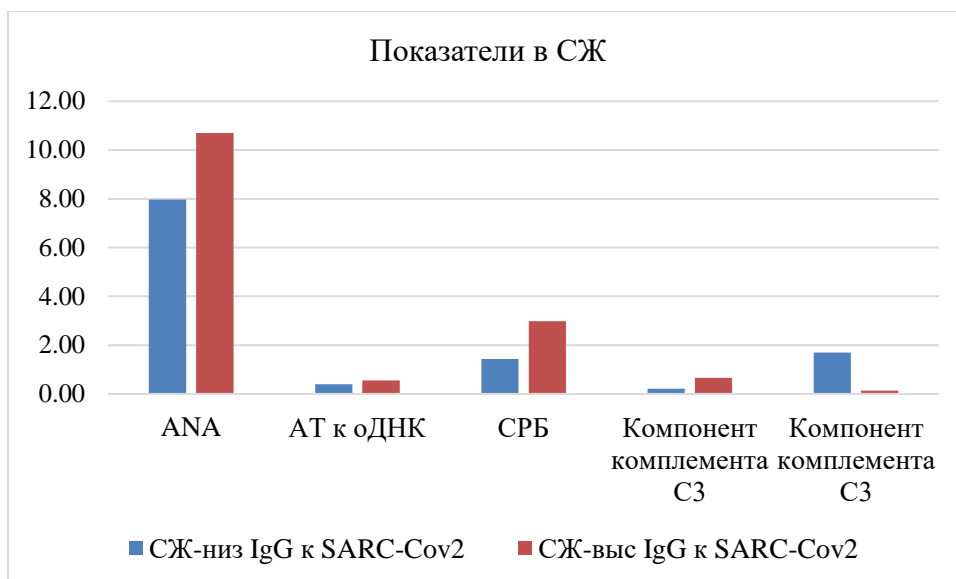


Рис.1. Иммуновоспалительные и аутоиммунные показатели синовиальной жидкости больных с постковидным артритом.

В сыворотке крови у пациентов с высоким уровнем IgG к SARS-CoV-2 наблюдалось повышение антител к оДНК (0,85 против 0,22), С-реактивного белка (4,01 против 3,82) и компонентов комплемента. Различия по антителам к оДНК и компонентам комплемента между подгруппами были статистически значимыми (U-критерий Манна–Уитни, $p < 0,05$), в то время как различия по ANA не достигали статистической значимости ($p > 0,05$) (рис.2).

Повышенные уровни IgG к SARS-CoV-2, особенно в синовиальной жидкости, ассоциированы с усилением локального воспаления, активацией системы комплемента и повышением аутоиммунных маркеров. Эти иммунологические изменения соответствуют клиническим проявлениям остеоартрита с воспалительным компонентом, включая усиление болевого синдрома, утреннюю скованность и снижение функциональной активности суставов.

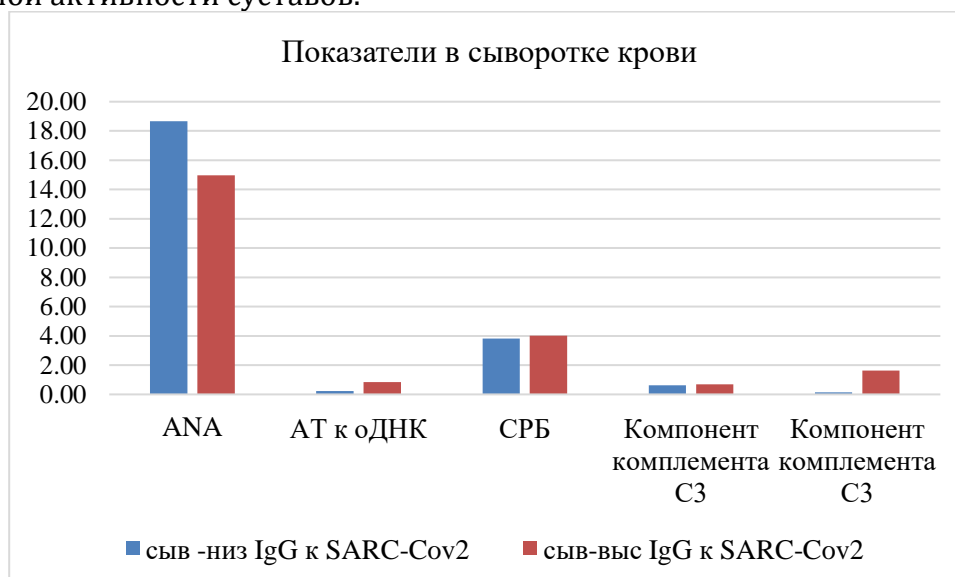


Рис.2. Иммуновоспалительные и аутоиммунные показатели сыворотки крови больных с постковидным артритом.

Обсуждение. Таким образом, проведенный анализ показал, что по всем изученным показателям отмечен более высокий уровень в сыворотке крови, чем в синовиальной

жидкости. На следующем этапе нашей работы мы решили рассмотреть изученные показатели в зависимости от уровня специфических аутоантител к SARS-CoV-2 как в сыворотке крови, так и в СЖ. При данном подразделении было выявлено, что в сыворотке крови у 60% больных были высокие показатели IgG SARS-CoV-2, в то время как в СЖ только у 28,5% больных высокие показатели специфических аутоантител к SARS-CoV-2. Таким образом, это в очередной раз подтверждает, что основным место циркуляции специфических аутоантител в организме является кровь.

Совокупный анализ показал, что высокий уровень IgG к SARS-CoV-2 ассоциирован с усилением как системных, так и локальных иммуновоспалительных процессов. Особенно показательно, что в синовиальной жидкости при высоком уровне противовирусных антител наблюдается одновременное повышение ANA, антител к одНК, СРБ и активация системы комплемента, что свидетельствует о вовлечении аутоиммунных механизмов в патогенез постковидных артритов.

Различия между сывороткой крови и синовиальной жидкостью указывают на неодинаковый вклад системного и локального иммунного ответа. Если в сыворотке крови доминируют признаки системного воспаления и аутоиммунной активности, то в суставном микроокружении при высоком уровне IgG к SARS-CoV-2 формируется локальная иммуновоспалительная реакция, потенциально поддерживающая болевой синдром и функциональные нарушения суставов.

Выводы. Таким образом, полученные данные подтверждают гипотезу о том, что перенесённая COVID-19 инфекция может выступать триггером иммунной дисрегуляции, способствующей активации аутоиммунных и комплементарных механизмов как на системном, так и на локальном уровне, что играет важную роль в формировании и прогрессировании постковидных остеоартритов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Артемьева А.А., и др. Роль IL-17 в прогрессировании постковидного остеоартрита. Современная ревматология. 2024;18(2):133-139.
2. Ковалева О.С., и др. Цитокиновый профиль у пациентов с артритами после COVID-19. Тер арх. 2022;94(6):41-47.
3. Соловьев А.В., и др. Иммунные механизмы постковидного остеоартрита. Вестник РАМН. 2024;79(3):255-262.
4. Рахимов Ф., и др. Длительные суставные синдромы после COVID-19: клинические наблюдения. Рус мед журн. 2023;31(8):25-30.
5. Guo R., et al. Viral antigens in synovial tissue detected by immunohistochemistry. Mod Pathol. 2023;36(8):1509-1518.
6. Alvarez M., et al. Musculoskeletal manifestations of long COVID: a scoping review. BMJ Open. 2023;13:e067345.
7. Hu W., et al. Epigenetic reprogramming in COVID-19 and cartilage ageing. Epigenetics. 2024;19(3):401-415.
8. Li H., et al. Immune profile of synovial fluid in patients with post-COVID arthritis. Clin Immunol. 2023;250:109000.
9. Li X., et al. Single-cell RNA-seq of synovium in post-COVID arthropathy. Nat Commun. 2024;15:2154.
10. Ng W.H., Tang P.C.H., Mahalingam S., et al. ET-1 signaling unlocks new therapies for virus-induced osteoarthritis. npj Viruses. 2024;2:50.
11. Rahman A., et al. Persistent autoantibodies after COVID-19 and risk of arthritis. Clin Exp Immunol. 2023;213(1):87-99.
12. Palsson T., et al. Pain sensitization mechanisms in post-COVID musculoskeletal pain. Pain. 2024;165(1):88-98.