

9. Owens K. Symphysis pubis separation a cause of significant obstetric morbidity / K.Owens, A.Pearson, G.Mason // Eur.J.Obstet. Gynecol.Reprod.Biol.- – 2002. – Vol. 105. – P. 143-145.
10. Robinson P. Musculoskeletal Ultrasound of the Adult Hip and Groin – Anatomy and Pathology // Proceeding of 2010 Annual Convention TSUM. – 2010. – P. 73-77.

## ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

УДК:616.5-002.2-097-06:616.98

### ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ДЕРМАТОЗАМИ НА ФОНЕ COVID-19

Ташкенбаева У.А., Алиев Ш.Р., Алиев А.Ш., Усманиев С.А., Залялиева М.В.  
Ташкентская медицинская академия,  
Республиканский научный центр иммунологии МЗ РУз

#### ХУЛОСА

COVID-19 билан касалланган беморларни даволашда ҳамроҳ бўлган патологиянинг, шу жумладан сурункали дерматозларнинг мавжудлиги муҳим рол ўйнайди.

**Тадқиқот мақсади:** сурункали дерматозли беморларда ТНФ- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-10 цитокинлари даражасини COVID-19 инфекциясининг оғирлигига қараб ўрганиши.

**Материаллар ва усуллар:** яллиғланиши олдида яллиғланишига қарши цитокинлар даражаси сурункали дерматозли 102 беморда (асосий гуруҳ) ва тери белгилари бўлмаган 38 беморда (таққослаш гуруҳи) COVID-19 инфекцияси (ўртача ва оғир зўравонлик) фонида ўрганилди. Цитокинлар даражаси ишлаб чиқарувчининг кўрсатмаларига (Вестор-Бест, РФ) мувофиқ ўлчанди.

**Натижалар:** коронавирус инфекцияси пайтида ИЛ-6, ИЛ-10 ва ТНФ- $\alpha$  даражасининг ошиши сурункали дерматозлар кўринишидаги тери шикастланиши мавжуд бўлганда ҳам, уларсиз ҳам кузатилади. ИЛ-6 ва ТНФ- $\alpha$  даражаси асосий гуруҳ ва таққослаш гуруҳи кўрсаткичлари ўртасида сезиларли фарқ қилмади, ИЛ-10 кўрсаткичини ўрганишида фарқлар кузатилди. Биз псориаз касаллигида цитокинларнинг энг катта ўзгаришларини кузатдик, бу эса коронавирус инфекциясининг турли даражадаги оғирлик даражаси билан ушбу патология курсининг мураккаблигини кўрсатади.

**Калит сўзлар:** COVID-19, цитокинлар, сурункали дерматозлар.

COVID-19 (коронавирусная инфекция 2019г.) – это заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2. Считается очень заразной и быстро распространяю-

#### SUMMARY

Presence of concomitant pathology plays an important role in the treatment of patients with COVID-19, including chronic dermatoses.

**Objective:** to determine the levels of cytokines TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 in patients with chronic dermatoses, depending on the severity of COVID-19 infection.

**Materials and methods:** The level of pro- and anti-inflammatory cytokines was studied in 102 patients with chronic dermatoses (main group) and 38 patients without skin diseases (comparison group) on the background of COVID-19 infection (moderate and severe severity). The level of cytokines was measured by ELISA according to the manufacturer's instructions (Vector-Best, Russian Federation).

**Results:** during coronavirus infection, an increase in the level of IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  was observed both with presence of skin lesions in the form of chronic dermatoses and without them. The level of IL-6 and TNF- $\alpha$  was not significantly different between both observed groups; differences were found only in level of IL-10. We observed the greatest changes in cytokines in psoriasis, which indicates the complexity of the course of this pathology with different degrees of severity of coronavirus infection.

**Keywords:** COVID-19, cytokines, chronic dermatoses.

щейся инфекцией. Во всем мире было зарегистрировано более половины миллиарда случаев данной инфекции и умерло более миллиона человек [12]. Во

всем мире на начало 2024 года было зарегистрировано более семисот миллионов случаев данной инфекции и умерло более миллиона человек. Передача SARS-CoV-2 обычно происходит воздушно-капельным путем. В среднем инкубационный период составляет 6,4 дня, а проявляющиеся симптомы обычно включают лихорадку, кашель, одышку, миалгию или утомляемость. В то время как у большинства пациентов, как правило, заболевание протекает в легкой форме, у меньшинства пациентов развивается тяжелая гипоксия, требующая госпитализации и искусственной вентиляции легких. Несколько прямых противовирусных препаратов и иммуномодулирующая терапия стероидами и различными блокаторами цитокинов являются многообещающими в начальных стадиях заболевания [7].

Было показано, что SARS-CoV-2 связан с активацией врожденного иммунитета: у пациентов наблюдалось увеличение нейтрофилов, мононуклеарных фагоцитов и естественных клеток-киллеров, а также снижение количества Т-клеток, включая CD4+ и CD8. Примечательно, что во время инфекции SARSCoV-2 у пациентов с COVID-19 наблюдается увеличение секреции или продукции IL-6 и IL-8 наряду со снижением CD4+, CD8+ и Т-клеток в целом [9,13]. Также было показано, что уровни IL-6 и ферритина были выше у пациентов, погибших из-за COVID-19, чем у выздоровевших пациентов [4,10].

У пациентов с COVID-19 инфекцией наблюдается повышение уровня интерлейкина-10 (IL-10) в сыворотке крови [1,5]. Также было показано, что пациенты с COVID-19, поступившие в отделение интенсивной терапии (ОИТ), имеют значительно более повышенные уровни интерлейкина-10 в сыворотке крови, чем другие пациенты, не находящиеся в отделении интенсивной терапии [2,8]. Обследование 2157 пациентов в рамках различных исследований показало, что IL-10 является одним из наиболее важных критериев для определения тяжести заболевания и прогнозирования течения заболевания у людей с COVID-19 [9]. Важно отметить, что повышенные уровни IL-10 в сыворотке крови у пациентов с инфекцией COVID-19 могут быть как противовоспалительным механизмом, так и иммуносупрессивным биомаркером [14].

И наконец TNF- $\alpha$  является одним из наиболее важных цитокинов в организме, который может вырабатываться или секретироваться различными типами иммунных клеток, включая моноциты, лимфоциты, фибробласты и т. д. [3,11]. Исследования показали, что при SARS-CoV-2 инфекции увеличивается экспрессия sTNFR1 [6], что может привести к повышению уровня TNF- $\alpha$  в сыворотке крови у данной категории пациентов [8].

Хроническое течение дерматозов обусловлено внешними и внутренними факторами. Совокупность этих факторов определяет тяжесть течения заболевания. Исследование влияния инфекции COVID-19 на

состояние цитокинов при хронических дерматозах не проводилось. Такие исследования имеют большое значение для выбора тактики терапии, в связи с чем **целью нашего исследования явилось:**

Исследовать показатели цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-10 у пациентов с хроническими дерматозами в зависимости от степени тяжести COVID-19 инфекции.

Уровень про- и противовоспалительных цитокинов был изучен у 102 пациентов с хроническими дерматозами (основная группа) и у 38 пациентов без кожных проявлений (группа сравнения) на фоне COVID-19 инфекции (средн-тяжелой и тяжелой степенями тяжести).

К хроническим дерматозам мы отнесли: псориаз – 34 пациента, хроническая экзема – 18 пациентов, аллергический дерматит – 15 пациентов атопическая экзема – 14 пациентов, плоский лишай - 12 пациентов и почесуха – 9 пациентов.

Уровень ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-10 измерялся методом ИФА согласно инструкции производителя (Вектор-Бест, РФ). Контрольную группу составили 12 практически здоровых лиц без патологии на момент наблюдения.

Статистический анализ проводили на персональном компьютере Intel Pentium-Cor I V, в пакете статистического анализа «IBM SPSS Statistics 23».

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Цитокиновые маркеры представляют собой группу полипептидных сигнальных молекул, которые могут индуцировать и регулировать многие клеточные биологические процессы путем стимуляции клеточных рецепторов. В нашем исследовании при изучении уровня про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с хроническими дерматозами и без кожных проявлений на фоне COVID-19 инфекции мы выявили следующие данные.

Повышение уровня ИЛ-6, также являющийся маркером, указывающим на интенсивность воспаления, наблюдалось у пациентов основной группы в 6,5 раз выше при среднем течении COVID-19 ( $25,2 \pm 2,45$  к  $4,9 \pm 0,24$ ) и в 7,6 раз при тяжелом течении ( $37,45 \pm 0,78$  к  $4,9 \pm 0,24$ ), у пациентов группы сравнения в 5 раз при среднем течении COVID-19 ( $24,8 \pm 2,63$  к  $4,9 \pm 0,24$ ) и в 6,9 раза при тяжелом течении основного заболевания ( $34,28 \pm 3,97$  к  $4,9 \pm 0,24$ ) относительно контрольных значений ( $p < 0,05$ ). Мы наблюдали достоверные отличия между показателями средней и тяжелой степенями тяжести основной группы ( $p < 0,05$ ) и группы сравнения. Достоверных отличий между показателями данного интерлейкина при средней ( $25,2 \pm 2,45$  к  $24,8 \pm 2,63$ ) и тяжелой ( $37,45 \pm 3,78$  к  $34,28 \pm 3,97$ ) степенями тяжести COVID-19 инфекции в двух сравниваемых группах мы не наблюдали (таб.1).

Противовоспалительный цитокин ИЛ-10, являющийся одним из маркеров хронизации воспаления, был выше контрольных значений как у пациентов с хроническими дерматозами (в 2,7 раз и 4,8 раза), так

у пациентов без кожных проявлений при среднем и тяжелом течении основного заболевания (в 2,1 раз и 4,2 раза). Между показателями основной группы и группы сравнения при средней степени тяжести и тяжелом течении COVID-19 инфекции наблюдались достоверные отличия 15,72±0,59 к 12,24±1,68

и 27,56±2,91 к 22,81±2,74, соответственно (p<0,05). Мы также наблюдали достоверные отличия при изучении показателей данного интерлейкина между средней и тяжелой степенями тяжести COVID-19, как в основной группе больных, так и в группе сравнения (p<0,05).

Таблица 1

**Изменение иммунологических показателей у пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести процесса (n=140)**

	Основная группа (n=102)		Группа сравнения (n=38)		Контроль (n=12)
	средняя	тяжелая	средняя	тяжелая	
ИЛ-6	25,2±2,45 *	37,45±3,78*#	24,8±2,63 *	34,28±3,97*#	4,9±0,24
ИЛ-10	15,72±1,59*	27,56±2,91*#	12,24±1,68 1	22,81±2,74*# 2	5,67±0,19
ФНО-а	23,21±2,77*	36,24±1,21*#	18,64±1,67*1	25,72±3,93*#2	3,34±0,21

Примечание: Отличие достоверно (p<0,05- p<0,001) по сравнению с показателем группы сравнения: 1 – средней степени тяжести; 2 – тяжёлого течения; \* двух исследуемых групп от группы контроля;# между показателями степеней тяжести одной группы;

ФНО-альфа это провоспалительный цитокин, являющийся также одним из маркеров интенсивности воспаления, был выше контрольных значений у пациентов основной группы в 6,9 раз при среднем течении (23,21±2,77 к 3,34±0,21) и в 10,8 раз при тяжелом течении (36,24±1,21 к 3,34±0,21), у пациентов группы сравнения в 5,6 раз при среднем течении (18,64±1,67 к 3,34±0,21) и в 7,7 раза при тяжелом течении основного заболевания (25,72±3,93 к 3,34±0,21), соответственно (p<0,05). Мы также наблюдали достоверные отличия между показателями основной группы и группы сравнения при средней степени тяжести и тяжелом течении COVID-19 инфекции (p<0,05). Мы также наблюдали достоверные отличия между показателями данного цитокина между средней и тяжелой степенями тяжести COVID-19 в изучаемых группах (p<0,05). Необходимо отметить широкий размах индивидуальных значений изучаемых цитокинов, что,

по-видимому, связано с выраженностью воспалительного процесса.

Мы также провели подробный анализ изменения уровня изучаемых цитокинов у пациентов с хроническими дерматозами в отдельности. При псориазе мы наблюдали повышение уровня всех цитокинов выше контрольных значений (p<0,05). Достоверные отличия между степенями тяжести коронавирусной инфекции по количеству цитокинов мы наблюдали при изучении показателя ИЛ-6 (25,4±1,45 к 37,6±2,78) и уровня ФНО-а 24,4±1,91 к 36,71±2,62), показатели достоверны (p<0,05). При хронической экземе мы наблюдали повышение уровня всех цитокинов выше контрольных значений (p<0,05). При сравнении уровня цитокинов относительно степеней тяжести COVID-19 инфекции мы наблюдали достоверные отличия между показателями уровней изученных цитокинов в зависимости от степеней тяжести COVID-19 инфекции, что представлено в (таб.2).

Таблица 2

**Изменение цитокинов у пациентов хроническими дерматозами в зависимости от степеней тяжести COVID-19 (n=102)**

ст. тяжести COVID-19 хронич. дерматозы	ИЛ-6		ИЛ-10		ФНО-а	
	средняя	тяжелая	средняя	тяжелая	средняя	тяжелая
Псориаз n = 34	25,4±1,5 #	37,6±2,8 *#	28,2±1,32 #	30,2±2,31 #	24,4±1,91 #	36,71±2,6* #
Экзема хроническая n = 18	18,6±0,32 #	25,8±1,6 * #	13,34±0,6 #	25,5±0,64 * #	22,6±1,52 #	34,6±2,81 * #
Аллергодерматиты n=15	19,2±1,3 #	31,6±2,8 * #	18,3±2,44 #	23,2±2,51 #	21,3±2,43 #	26,9±3,61 #
Атопическая экзема n=14	25,6±1,6 #	26,9±1,1 #	18,9±1,68 #	27,2±2,98 * #	28,4±2,64 #	31,2±2,46 #
Плоский лишай n=12	23,6±1,6 #	24,3±2,6 #	24,3±2,32 #	24,6±2,69 #	22,9±2,26 #	26,6±2,47 #
Почесуха n=9	24,9±1,8 #	25,9±2,8 #	26,2±1,12 #	26,6±2,34 #	25,8±2,61 #	29,1±2,67 #
контроль	4,9±0,24		5,67±0,19		3,34±0,21	

Примечание: Отличие достоверно (p<0,05) по сравнению с показателем средней степени тяжести;# между показателями степеней тяжести к контролю;

При аллерго-дерматитах мы наблюдали достоверное повышение уровня ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО-а относительно контрольных значений ( $p < 0,05$ ). Если сравнивать показатели уровней цитокинов при различных степенях тяжести COVID-19 инфекции, то можно отметить достоверное повышение уровня ИЛ-6 при тяжелой форме коронавирусной инфекции ( $p < 0,05$ ), показатель уровня ИЛ-10 и ФНО-а были выше при тяжелой форме COVID-19 инфекции, однако показатели не достоверны.

При атопической экземе все показатели изучаемых интерлейкинов были выше контрольных значений ( $p < 0,05$ ), однако достоверное их отличие между степенями тяжести коронавирусной инфекции мы наблюдали лишь только при изучении показателя ИЛ-10 ( $18,9 \pm 1,68$  к  $27,2 \pm 2,98$ ) соответственно ( $p < 0,05$ ). Показатели уровней остальных изученных интерлейкинов были выше при тяжелой степени тяжести коронавирусной инфекции, однако показатели не достоверны.

При плоском лишае и чесотке все показатели изученных интерлейкинов были выше контрольных значений ( $p < 0,05$ ), при чесотке данные значения превышали показатели плоского лишая. Однако достоверных отличий между показателями уровня цитокинов при средней и тяжелой формах основного заболевания достоверно не наблюдалось.

Таким образом, результаты наших исследований показывают влияние перенесенного заболевания COVID-19 на состояние иммунопатологических процессов, в частности цитокинов при хронических дерматозах. Необходимо отметить, что при хронических дерматозах наблюдается неполноценность иммунного ответа, способствующая восприимчивость к различным инфекциям – вирусной, бактериальной, микотической и др. Очень часто встречаются сочетанные инфекции. Характер иммунного ответа зависит от доминирующего участия Th1 (Т-хелпер 1) и Th2 (Т-хелпер 2) типов иммунного ответа, которые различаются по продуцируемым цитокинам и с стимулировании развития иммунного ответа по клеточному или гуморальному пути. При различных дерматозах наблюдается различная поляризация Th1 и Th2 типов иммунного ответа. Th1 стимулируют выработку ИФН, ИЛ-2, ФНО-а, а Th2 стимулируют гуморальное звено иммунитета, синтезируя ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10. Соотношение Th1 и Th2 типов иммунного ответа в конечном счете определяет преобладание провоспалительных и противовоспалительных стимулов при развитии процессов воспаления. Каждый тип воспаления характеризуется своим набором цитокинов и своими особенностями. Сравнение изменений концентрации цитокинов в сыворотке крови показало значимый рост ФНО-а и ИЛ-10 у больных с хроническими дерматозами, в частности с псориазом, т.е. I тип иммунного воспаления, который требует соответствующего лечения, отличного от других дерматозов. При экземе и аллергодерматозах у пациентов,

перенесших COVID-19 инфекцию наблюдается I и II тип иммунного воспаления, при которых требуется совершенно другая иммуномодулирующая терапия.

При действии различных агентов индуцируются целый каскад сигналов, которые задействуют «цитокинетическую сеть» организма.

#### ВЫВОДЫ

В иммунопатогенезе COVID-19 инфекции принимают участие цитокины как с про-, так и с противовоспалительным действием, что способствует дисрегуляции иммунных процессов, и обострению хронических дерматозов.

При коронавирусной инфекции наблюдается повышение уровней ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО-а как при наличии кожных поражений в виде хронических дерматозов, так и без них. Уровни ИЛ-6 и ФНО-а достоверно не отличались в основной группе и группе сравнения, отличия наблюдались при изучении показателей ИЛ-10.

В настоящем исследовании наибольшие значения изменения уровней цитокинов мы наблюдали при псориазе, что говорит о сложности течения данной патологии при разных степенях тяжести коронавирусной инфекции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L et al (2020) Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol* 11:827
2. Dhar SK, Vishnupriyan K, Damodar S, Gujar S, Das M (2020) IL-6 and IL-10 as predictors of disease severity in COVID-19 patients: results from meta-analysis and regression. *medRxiv* 1843:2563
3. Grivennikov SI, Tumanov AV, Liepinsh DJ, Kruglov AA, Marakusha BI, Shakhov AN et al (2005) Distinct and nonredundant in vivo functions of TNF produced by T cells and macrophages/neutrophils: protective and deleterious effects. *Immunity* 22(1):93–104
4. Furuya Y, Satoh T, Kuwana M (2010) Interleukin-6 as a potential therapeutic target for pulmonary arterial hypertension. *Int J Rheumatol* 2010:720305
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395(10223):497–506
6. McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, Carroll TP, Murphy MP, Dunlea DM et al (2020) Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. *Am J Respir Crit Care Med* 202(6):812–821
7. Ochani R.C. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. / Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, Sohail MR, Mahmood SF, Ochani R, Hussham Arshad M, Kumar A, Surani S. // *Infez Med.* 2021 Mar 1;29(1):20-36. PMID:

- 33664170
8. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y et al (2020) Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 71(15):762–768
  9. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Muhammad J, Khan A, Sule AA, Tirupathi R et al (2021) Role of inflammatory cytokines in COVID-19 patients: a review on molecular mechanisms, immune functions, immunopathology and immunomodulatory drugs to counter cytokine storm. *Vaccines (basel)* 9(5):436
  10. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J (2020) Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan. *China Intensive Care Med* 46(5):846–848 5
  11. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP (2020) The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 20(6):363–374
  12. World Health Organization. 2020. Coronavirus disease (COVID-19) weekly epidemiological update (23 August 2020)
  13. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z et al (2020b) The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol* 214:108393
  14. Zhao Y, Qin L, Zhang P, Li K, Liang L, Sun J, Xu B, Dai Y, Li X, Zhang C, Peng Y, Feng Y, Li A, Hu Z, Xiang H, Ogg G, Ho LP, McMichael A, Jin R, Knight JC, Dong T, Zhang Y. 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.
-