

IL-6 LEVELS IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS WITH ANXIETY/DEPRESSION SYMPTOMS

РІВЕНЬ IL-6 У ПАЦІЄНТІВ З ПСОРИАТРИЧНИМ АРТРИТОМ З СИМПТОМАТИКОЮ ТРИВОГИ/ДЕПРЕСІЇ

Olena Grishyna¹

Olena Menkus²

DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-536-5-17>

Вступ. Імунна система відіграє важливу роль у мозку та пов'язаної з ним психопатології. Порушена секреція інтерлейкіну-6 (IL-6) та аберантна емоційна реактивність мигдалеподібного тіла добре документовані при психічних розладах, пов'язаних зі стресом. Мигдалеподібне тіло регулює психосоціальний стрес-пов'язаний інтерлейкін-6, на який впливають родинні гени [1, с. 1]. Крім великого депресивного розладу прозапальні цитокіни IL-1 α , IL-6 та фактор некрозу пухлини α пов'язані з психологічним стресом, серцево-судинним здоров'ям та ожирінням [2, с. 1913].

Оскільки IL-6 впливає на безліч різноманітних тканин-мішеней по всьому організму, порушення регуляції цього конкретного цитокіну може спровокувати безліч подій, пов'язаних з депресією, а блокування його ефектів може запобігти подальшому посиленню запальних реакцій і потенційно прокласти шлях до відкриття нових способів у діагностиці, лікуванні та профілактиці цього виснажливого розладу [3, с. 1].

Більшість досліджень до цих пір були зосереджені на циркулюючих рівнях IL-6, а не на його активності. Вважається, що транс-сигналізація IL-6 відповідає за більшість патогенних ефектів IL-6 та бере участь у аутоімунних захворюваннях, таких як ревматоїдний артрит. Ёімеар М. Foley та співавт. в своєму дослідженні показали, що новий мультипротеїновий показник активності/біодоступності IL-6 демонструє надійні асоціації з різними клінічними та когнітивними результатами, пов'язаними із запаленням при депресії, та добре працює в порівнянні з окремими запальними білками [4, с. 107008].

Інгібітори рецептора IL-6 тоцилізумаб та сарилумаб нещодавно були схвалені для лікування тяжкої коронавірусної хвороби 2019 року

¹ State Institution “I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Ukraine

² State Institution “I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Ukraine

(COVID-19). Вони також впливають на настрій, хоча їх вплив на психопатологію, пов'язану з синдромом пост-COVID-19, ще належить вивчити. Alessio Simonetti та співавт. в результаті свого дослідження дійшли висновку, що інгібітори рецепторів IL-6 пов'язані з нижчою тяжкістю хвороби після COVID-19 і, мабуть, ефективні у регуляції емоцій [5, с. 47].

В дослідженні Xueqin Li та співавт. показано, що депресія та ангедонія значно покращилися у пацієнтів з великим депресивним розладом (БДР), тоді як IL-6 суттєво не змінився після лікування флувоксаміном. Однак IL-6 значно знизився після лікування флувоксаміном серед пацієнтів з БДР з вищим вихідним рівнем IL-6. Не було виявлено значних зв'язків між змінами у симптомах депресії та IL-6 [6, с. 1163754].

Незважаючи на докази того, що антагонізм IL-6 може бути корисним, блокада рецептора IL-6 тоцилізумабом серед пацієнтів з алогенною трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин, зі значним запаленням та психопатологією призвела до значно більшого, а не меншого числа симптомів депресії [7, с. 1].

Метою цієї роботи було вивчення рівня сироваткового IL-6 у пацієнтів на псоріатичний артрит (ПсА) з симптоматикою тривоги/депресії, які проживають в умовах хронічного стресу.

Матеріали та методи. У дослідження були включені пацієнти з ПсА, які проживають у прифронтовому місті Харкові під час широкомасштабного вторгнення Росії в Україну в 2022 році і, відповідно, перебувають протягом 3-х років у стані хронічного стресу. Усі пацієнти підписали інформовану згоду. Інформована згода була складена відповідно Інструкції щодо заповнення форми первинної облікової документації № 003-6/о «Інформована добровільна згода пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення», Наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 110 від 14.02.2012 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування» [8] та схвалена комітетом з біологічної та медичної етики (протокол засідання №1 від 18.01.2024).

Оцінка активності ПсА проводилася за допомогою DAPSA (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis) [9, с. 1558]. Для оцінки тривожності/депресії ми використовували шкалу HADS (Hospital anxiety and depression scale) [10, с. 361], де 0–7 балів – норма; 8–10 балів – субклінічна тривога/депресія; 11 і вище – клінічно виражена тривога/депресія.

С-реактивний білок (С-РБ) визначали методом імунотурбометрії за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора MINDRAY BS – 240 (КНР). Статистична обробка даних проводилася залежно від типу змінних. Усі тести були двосторонніми, а значення p , менші або рівні 0,05, вважалися статистично значущими. Рівні ІЛ-6 в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу з використанням наборів «Інтерлейкін-6», виробництво Вектор-Бест-Україна.

Результати. Було обстежено 35 пацієнтів із ПсА, які перебували у стадії ремісії або мали низьку активність запального процесу. Серед них було 11 жінок (31,4%) та 24 чоловіки (68,6%), середній вік яких становив ($M \pm SD$) ($52,1 \pm 18,9$) років.

Ремісія або низька активність процесу були досягнуті у 11 (31,4%) пацієнтів лише прийомом метотрексату (як правило це були пацієнти з незначно вираженими шкірними проявами захворювання), у 2 (5,7%) пацієнтів застосуванням секукінумабу, 5 (14,3%) пацієнтів отримували рисанкізумаб (в рамках участі у клінічному дослідженні) та 17 (48,6 %) адаліумаб. Тестування з використанням шкали HADS показало, що лише 2 (5,7 %) пацієнта не мали ознак тривожності/депресії. Вісім (22,9%) пацієнтів мали субклінічну тривожність/депресію. Одинадцять (31,4%) пацієнтів – клінічно виражену тривогу та субклінічну депресію, 10 (28,6%) пацієнтів – субклінічну тривожність та клінічно виражену депресію, 4 (11,4%) пацієнта клінічно виражену тривогу та клінічно виражену депресію.

Пацієнти були стратифіковані на 2 групи: група 1 мала 11 і більше балів за будь-якою зі шкал ($n = 25$) та група 2 – менше 11 балів і за шкалою тривожності та за шкалою депресії ($n = 10$). Групи не розрізнялися по активності захворювання. Так, DAPSA ($M \pm SD$) у групі 1 становив ($8,91 \pm 3,71$) vs ($9,02 \pm 3,92$) у групі 2, $p > 0,05$. Рівень С-РБ ($M \pm SD$) у групі 1 становив ($5,92 \pm 1,89$) ммоль/л vs ($5,97 \pm 2,03$) ммоль/л групи 2, $p > 0,05$. Що ж до рівня ІЛ-6 ($M \pm SD$), то він достовірно відрізнявся між групами: ($16,8 \pm 5,3$) пг/мл у групі 1 vs ($12,24 \pm 3,21$) пг/мл у групі 2, $p = 0,02$, не дивлячись на однаково виражену активність запального процесу. Проведений кореляційний аналіз показав наявність зв'язку між оцінками за шкалою HADS (тривожність + депресія) та рівнями ІЛ-6: $r = 0,42$ ($p = 0,012$, ДІ 95% 0,1009 – 0,6608).

Висновок. Результати цього дослідження вказують на потенційний механізм, що лежить в основі вразливості до тривожних/депресивних розладів, що передбачає їхнє раннє виявлення, профілактику та лікування за допомогою розуміння ролі дисрегуляції імунної системи в цих процесах.

Список використаних джерел:

1. Hakamata Y., Hori H., Mizukami S., et al. Blunted diurnal interleukin-6 rhythm is associated with amygdala emotional hyporeactivity and depression: A modulating role of gene-stressor interactions. 1/Frontiers in Psychiatry. 2023.Vol.14. P. 1–18. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1196235>
2. Elgellaie A., Thomas S., Kaelle J., et al. Pro-inflammatory cytokines IL-1 α , IL-6 and TNF- α in major depressive disorder: Sex-specific associations with psychological symptoms. Eur J Neurosci. 2023. Vol. 57(11). P. 1913-1928. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejn.15992>.
3. E. Roohi1, N. Jaafari, F. Hashemian. On inflammatory hypothesis of depression: what is the role of IL-6 in the middle of the chaos? Journal of Neuroinflammation. 2021. P. 1–15. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02100-7>
4. É. Foley, C. Slaney, N. Donnelly, et al. A novel biomarker of interleukin 6 activity and clinical and cognitive outcomes in depression. Psychoneuroendocrinology. 2024. P. 107008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2024.107008>.
5. A. Simonetti, A. Restaino, E. Bernardi, et al. Effect of Anti-Interleukin-6 Agents on Psychopathology in a Sample of Patients with Post-COVID-19 Syndrome: An Observational Study. Brain Sci. 2024. Vol. 14. T. 1. P. 47. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci14010047>
6. X. Li , D. Yan , M. Liao, et al. Effect of fluvoxamine on plasma interleukin-6 in patients with major depressive disorder: a prospective follow-up study. Front Psychiatry. 2023. Vol.14. P. 1163754. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1163754>. eCollection 2023.
7. J. Knight, E. Costanzo, S. Singh, et al. The IL-6 antagonist tocilizumab is associated with worse depression and related symptoms in the medically ill. Translational Psychiatry. 2021. Vol. 11:58. P. 1-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01164-y>
8. Nakaz MOZ Ukrainy №110 vid 14.02.2012 «Pro zatverdzhennia form pervynnoi oblikovoi dokumentatsii ta instruktzii shchodo yikh zapovnennia, shcho vykorystovuiutsia u zakladakh okhorony zdorovia nezalezno vid formy vlasnosti ta pidporiadkuvannia». URL: https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120214_110.html
9. L. Linde, S. Georgiadis, L. Ørnbjerg, et al. Comparing DAPSA, DAPSA28, and DAS28-CRP in Patients With Psoriatic Arthritis Initiating a First Tumor Necrosis Factor Inhibitor Across Nine European Countries. Arthritis Care & Research. 2024. Vol. 76. No. 11. P. 1558–1565. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.25396>
10. A. Zigmond, R. Snaith. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1983. Vol. 67 (6). P. 361–370. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>. PMC 1339318. PMID 6880820.