

Абдухамидова Г.У., Жороев Э.Д.

**РЕВМАТОИДДИК АРТРИТИ МЕНЕН ООРУЛУУЛАРДАГЫ COVID-19ДҮН
ЖҮРҮШҮНҮН ЭТИОПАТОГЕНЕТИКАЛЫК ӨЗГӨЧӨЛҮКТӨРҮ**

Абдухамидова Г.У., Жороев Э.Д.

**ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19
У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

G. Abdukhmidova, E. Zhorojev

**ETIOPATHOGENETIC FEATURES OF COVID-19 IN PATIENTS
WITH RHEUMATOID ARTHRITIS**

УДК: 61.616.98:578/616.72- 002.2.

Альвеолардык структуралардагы сезгенүү медиаторлорунун ашыкча чыгарылышына алып келген иммундук жооптордун гиперактивдешүүсү коронавирусу 2 (SARS-CoV-2) катуу курч респиратордук синдрому менен шартталган 2019-жылыдагы коронавирустук оорунун (COVID-19) негизги патологиялык өзгөчөлүгү болуп саналат. SARS-CoV-2 менен шартталган инфекциялар биринчи кезекте дем алуу жолу жана тыгыз байланыш аркылуу жугат, алар өтө патогендүү жана жугучтуу. COVID-19дагы цитокиндердин гиперактивациясы ревматоиддик артритте жана башка аутоиммундук ооруларда байкалгандай көрүнөт. Бирок, ревматоиддик артрит менен COVID-19 ортосундагы байланыштын негизинде кандай механизмдер жатканы азырынча белгисиз. Жаңы изилдөө ревматоиддик артрит менен ооруган бейтаптарда COVID-19 коркунучун жана коркунучун тастыктады. Иммундук-сезгенүү механизмдери менен байланышкан таяныч-кыймыл аппаратынын көрүнүштөрүнүн далилдерин, ошондой эле COVID-19да артралгия жана/же миалгиянын учурларын эске алуу менен, COVID-19 менен ревматоиддик артриттин ортосундагы кроссовердик өзгөрүүлөр көп талкууланат. Бул адабияттарды карап чыгууда COVID-19 жана ревматоиддик артриттин эпидемиологиясы, COVID-19 менен ревматоиддик артриттин ортосунда пайда болгон кайчылаш реакциялар жана COVID-19 учурунда ревматоиддик артрит менен ооруган бейтаптарды дарылоо менен байланышкан этиопатогенетикалык механизмдер жана кыйынчылыктар жөнүндө учурдагы билимдер жалпыланган. оору.

Негизги сөздөр: COVID-19, ревматоиддик артрит, цитокиндер, аутоиммундук процесс, сезгенүү, муундар, дарылоо.

Гиперактивация иммунных ответов, приводящая к избыточному высвобождению провоспалительных медиаторов в структурах альвеол, является основным патологическим признаком коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19), вызванной тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса 2 (SARS-CoV-2). Инфекции, вызванные SARS-CoV-2, передаются преимущественно воздушно-капельным путем и при тесном контакте, которые являются высокопатогенными и трансмиссивными. Гиперактивация цитокинов при COVID-19, по-видимому, аналогична той, которая наблюдается при ревматоидном артрите и других аутоиммунных заболеваниях. Однако до сих пор неизвестно, какие механизмы лежат в основе связи ревматоидного артрита и COVID-19. Новые исследования подтвердили тяжесть и риск заболевания COVID-19 у пациентов с ревматоидным артритом. На фоне данных о скелетно-мышечных проявлениях, связанных с иммунно-воспалительными механизмами, а также случаев

артралгии и/или миалгии при COVID-19, часто обсуждаются перекрестные изменения между COVID-19 и ревматоидным артритом. В настоящем литературном обзоре обобщаются имеющиеся знания об эпидемиологии COVID-19 и ревматоидном артрите, о возникающих перекрестных реакциях между COVID-19 и ревматоидном артрите, а также об этиопатогенетических механизмах и о проблемах, связанных с лечением пациентов с ревматоидным артритом во время болезни COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, ревматоидный артрит, цитокины, аутоиммунный процесс, суставы, воспаление, лечение.

Hyperactivation of immune responses leading to excessive release of proinflammatory mediators in alveolar structures is the main pathological feature of coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Infections caused by SARS-CoV-2 are transmitted primarily through respiratory droplets and close contact, which are highly pathogenic and transmissible. Cytokine hyperactivation in COVID-19 appears to be similar to that seen in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. However, it is still unknown what mechanisms underlie the connection between rheumatoid arthritis and COVID-19. New research has confirmed the severity and risk of COVID-19 in patients with rheumatoid arthritis. Given the evidence of musculoskeletal manifestations associated with immune-inflammatory mechanisms, as well as the incidence of arthralgia and/or myalgia in COVID-19, crossover changes between COVID-19 and rheumatoid arthritis are often discussed. This literature review summarizes the current knowledge about the epidemiology of COVID-19 and rheumatoid arthritis, the emerging cross-reactions between COVID-19 and rheumatoid arthritis, and the etiopathogenetic mechanisms and challenges associated with the treatment of patients with rheumatoid arthritis during COVID-19 illness.

Key words: COVID-19, rheumatoid arthritis, cytokine storm, autoimmune process, inflammation, treatment.

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19), вызванная острым респираторным синдромом коронавируса 2 (SARS-CoV-2), представляет собой тяжелое респираторное заболевание, которое поражает множество групп населения, особенно пожилых людей. Инфекции, вызванные SARS-CoV-2, передаются преимущественно воздушно-капельным путем и при тесном контакте, также являясь высокопатогенными и трансмиссивными [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) во всем мире заре-

гистрировано более 760 миллионов подтвержденных случаев заболевания и почти 6,8 миллиона случаев смерти от COVID-19. Однако до сих пор нет однозначного объяснения патогенеза COVID-19.

В настоящее время считается, что нарушения цитокиновой регуляции и высокая степень воспаления являются причиной основных клинических проявлений и осложнений этого заболевания, получивший название цитокиновый шторм. После заражения SARS-CoV-2 в легких индуцируется большое количество сигнальных реакций с последующим высвобождением цитокинов и хемокинов, таких как IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α , а также рекрутирование воспалительных клеток в инфицированные участки, что часто приводит к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС), полиорганной недостаточности и даже смерти [2,3]. Несмотря на многочисленные различия между COVID-19 и ревматоидным артритом (РА) с точки зрения этиологии, эпидемиологии, клинических особенностей, поражения органов и прогноза, они имеют некоторые сходства в патогенезе и факторах риска.

Известно, что ревматоидный артрит – это хроническое системное аутоиммунное заболевание, поражающее множество суставов, которое может привести к прогрессирующей инвалидности, системным осложнениям, социально-экономическим издержкам. РА сопровождается системными проявлениями, которые могут привести к высокой инвалидности и смертности среди больных. Он характеризуется воспалением суставов, связанным с гиперплазией синовиальной оболочки, выработкой цитокинов и хемокинов, обнаружением аутоантител, таких как ревматоидный фактор (РФ) и антитела к антицитруллинированному пептиду (АСРА). Более того, РА сопровождается остеокластогенезом, ангиогенезом и системными проявлениями, влияющими на сердечно-сосудистые, легочные, нервно-сосудистые и скелетные изменения. Более того, симметричный полиартикулярный артрит и стойкое воспаление синовиальной оболочки могут привести к образованию паннуса и, следовательно, к разрушению сустава. Примечательно, что паттерны цитокиновой и иммунной активации у пациентов с COVID-19 аналогичны таковым у пациентов с РА, которые поражают несколько суставов и часто сопровождается синовитом, характеризующимся клеточной инфильтрацией, пролиферацией синовиальной ткани, ангиогенезом, и повреждение хряща [4]. В очагах местного воспаления у больных РА иммунные клетки и провоспалительные цитокины, включая IL-1 β , IL-6, IL-17 и TNF- α , играют решающую роль в патогенезе, регулируя воспаление, аутоиммунитет и разрушение суставов [5]. Таким образом, существует возможность возник-

новения общих патологических каскадов, как при COVID-19, так и при РА.

По данным литературы одним из вероятных факторов риска РА является пожилой возраст. Это может быть связано с резкими изменениями в популяциях и фенотипах лимфоцитов, которые могут вызвать увеличение реактивности к собственным тканевым антигенам. Аналогичным образом, возраст старше 65 лет может увеличить риск заражения COVID-19. Другим известным фактором риска является курение, при котором у курильщиков отмечался серопозитивный эрозивный РА с внесуставными проявлениями. Это можно объяснить эффектом посттрансляционных модификаций, таких как цитруллинирование белка слизистой оболочки.

У пациентов с РА противoinфекционная способность может быть ниже, чем в общей популяции, из-за потенциальной дисфункции иммунной системы, сопутствующих заболеваний и длительного приема иммуносупрессивной терапии [6]. Согласно некоторым предыдущим исследованиям, COVID-19 часто встречался у пациентов с РА, и симптомы более серьезные, чем у населения в целом. Более того, иммунные изменения, непосредственно вызванные РА или косвенные эффекты лечения могут привести к неблагоприятному прогнозу при COVID-19. В результате высокая вероятность заражения SARS-CoV-2 и неблагоприятный исход COVID-19, несомненно, представляют собой существенное препятствие для лечения больных РА.

Последние исследования показали, что инфекционные заболевания являются ведущей причиной преждевременной смерти больных РА [7]. По данным проспективного когортного исследования у пациентов с РА риск заражения в 3,5 раза выше, чем у населения в целом [8]. У пациентов с РА наблюдается повышенная дисфункция тимуса, обновление периферических Т-клеток и дисфункция Т-клеток кровообращения, что делает их более уязвимыми к вирусным инфекциям.

Известно, что некоторые внешние микроорганизмы могут вызывать острый и хронический артрит либо в результате непосредственного присутствия в суставах, либо в результате аберрантной аутоиммунной реакции, вызванной хозяином. С другой стороны, было обнаружено, что отсутствие комменсальных бактерий, присутствующих в микробиоме, приводит к улучшению заболевания за счет снижения провоспалительной реакции Th1. Однако, пациенты, страдающие воспалительным артритом, подвергаются высокому риску инфекций, поскольку это может привести к обострению заболевания. Кроме того, у пациентов с РА часто наблюдаются сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и заболевания легких, что

еще больше увеличивает риск вирусных инфекций. Этот повышенный риск заражения связан с определенными факторами риска, аналогичными тем, о которых сообщалось при COVID-19.

На данный период времени одним из наиболее часто встречающихся сопутствующих заболеваний при РА является гипертония. Недавние исследования показали, что гипертония была в значительной степени связана с повышенным риском неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19 и что гипертония является независимым фактором риска для прогнозирования тяжести и смертности пациентов с COVID-19 [9]. Кроме того, распространенность сахарного диабета среди РА является спорной, но определено, что пациенты с РА более предрасположены к развитию как инсулинорезистентности, так и сахарного диабета 2 типа. Вторым наиболее распространенным сопутствующим заболеванием, связанным с худшим исходом у пациентов с COVID-19, является сахарный диабет, вероятно, из-за более высокой экспрессии ACE2 у данных пациентов [10].

Однако в нескольких исследованиях было выявлено, что пациенты с диагнозом ревматические заболевания, особенно пациенты с хроническим воспалительным артритом, принимающие биологические препараты (bDMARDs), не подвергаются более высокому риску заражения COVID-19 по сравнению с остальной частью населения [11]. Независимое исследование показало, что распространенность COVID-19 у пациентов с аутоиммунными заболеваниями была выше, чем в других популяциях. Кроме того, использование глюкокортикоидов повышало риск тяжелых исходов, тогда как терапия анти-ФНО снижала риск тяжелого течения COVID-19 [12]. Первоначально сообщалось, что пациентам с ревматическими заболеваниями и инфекцией COVID-19 чаще требовалась искусственная вентиляция легких, но уровень госпитализации у них был такой же. Однако обновленная версия этого исследования показала, что пациенты с ревматическими заболеваниями не подвергаются более высокому риску госпитализации, поступления в отделение интенсивной терапии, искусственной вентиляции легких или смерти [13].

В настоящее время многие ученые по всему миру исследуют потенциальные терапевтические агенты, которые можно использовать для лечения COVID-19. Стандартная помощь включает оксигенотерапию, вентиляцию легких и антибиотики. Также несколько попыток включали использование плазмы, содержащей антитела, от выздоровевших пациентов с COVID-19 для пациентов с тяжелым состоянием, инфицированных SARS-CoV-2. Более того, противовирусные препараты, которые ранее действовали про-

тив других РНК-вирусов, такие как ремдесивир и лопинавир/ритонавир, показали потенциальную терапевтическую эффективность против вируса SARS-CoV-2 *in vitro*. Однако другие исследования показали, что лопинавир/ритонавир не снижает смертность, продолжительность госпитализации или клиническое прогрессирование у госпитализированных пациентов с COVID-19 [14]. Более того, исследование RECOVERY показало, что лопинавир/ритонавир не вызывал какого-либо снижения 28-дневной смертности, продолжительности госпитализации или риска перехода к искусственной вентиляции легких или смерти.

Как упоминалось ранее, существует сходство цитокинового дисбаланса при COVID-19 и воспалительных ревматических заболеваниях, поэтому некоторые противоревматические препараты были перенаправлены на лечение этой пандемии. Также многие противоревматические препараты, особенно биологические агенты, в настоящее время исследуются для использования в протоколах лечения COVID-19. На протяжении десятилетий хорошо известно, что стероиды, такие как преднизолон, используемый при РА, поскольку они уменьшают боль и обострения синовита, а также модифицируют прогрессирование заболевания, влияя на болезненность суставов. Кортикостероиды были внедрены для терапии COVID-19, потому что дексаметазон оказывает противовоспалительное и иммуносупрессивное действие, ограничивая активность воспалительных цитокинов, Т- и В-клеток. Исследование RECOVERY также поддержало использование дексаметазона, что привело к снижению уровня смертности среди пациентов с COVID-19, получавших либо искусственную вентиляцию легких, либо только кислород [15].

По последним данным было выявлено, что нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), такие как ибупрофен, которые могут использоваться в качестве вспомогательного лечения для уменьшения боли при артрите, индуцируют сверхэкспрессию ACE2 и, следовательно, могут повышать восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2. Они ухудшают клиническое течение или даже маскируют некоторые симптомы, которые помогают в диагностике COVID-19. Другие исследования утверждали, что НПВП не связаны с вероятностью госпитализации, в отличие от воздействия глюкокортикоидов, которые, по-видимому, увеличивают шансы на госпитализацию у пациентов с ревматическими заболеваниями.

Кроме того, из-за присутствия воспалительных цитокинов в плазме и жидкости бронхоальвеолярного лаважа пациентов с COVID-19 было предложено воздействовать на такие маркеры с помощью биоте-

рапии, такой как блокатор рецепторов IL-6 тоцилизумаб [16]. Тоцилизумаб представляет собой рекомбинантное человеческое моноклональное антитело к IL-6, которое блокирует его сигнальный путь и воспалительную реакцию. Тоцилизумаб был одним из наиболее эффективных препаратов для облегчения симптомов пациентов с РА и улучшения качества их жизни. Будучи блокатором рецепторов IL-6, тоцилизумаб подавляет воспалительную бурю, наблюдаемую при COVID-19, тем самым останавливая дисфункцию альвеолярно-капиллярного газообмена крови, легочный фиброз и органную недостаточность. Исходя из этого, тоцилизумаб может быть подходящим и эффективным препаратом для пациентов с COVID-19, особенно с ОРДС, благодаря устранению лихорадки и насыщения кислородом, а также восстановлению уровня С-реактивного белка и количества лимфоцитов. Например, ретроспективное исследование и многоцентровое наблюдательное исследование показало, что риск инвазивной искусственной вентиляции легких, госпитализации в отделение интенсивной терапии или смерти у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной COVID-19, снижается при терапии тоцилизумабом [17]. Аналогичным образом, тоцилизумаб снижал потребность в искусственной вентиляции легких или смертность, но не улучшал выживаемость пациентов с пневмонией Covid-19, которые не получали искусственную вентиляцию легких [18].

В связи с вышеописанным, можно выделить основные особенности развития и течения COVID-19 у больных с РА:

1. Фактором риска возникновения РА и заражения SARS-CoV-2 является пожилой возраст, что возможно связано с резкими изменениями в популяциях иммунных клеток, которые увеличивают реактивность к собственным тканям.

2. При РА часто сопутствующими заболеваниями являются артериальная гипертензия, сахарный диабет, коронарная болезнь сердца, сердечная и дыхательная недостаточность, что еще больше увеличивает риск возникновения вирусных инфекций. Данные факторы риска являются подобными при заражении COVID-19.

3. Паттерны цитокиновой и иммунной активации у пациентов с COVID-19 аналогичны таковым у пациентов с РА.

4. COVID-19 часто встречался у пациентов с РА, что связано со снижением резистентности к различным инфекциям, в связи с дисфункцией иммунной системы, сопутствующими заболеваниями и длительного приема иммуносупрессивной терапии, а также отмечалось, что течение заболевания было тяжелое и приводило к неблагоприятному прогнозу.

5. Инфекционные заболевания являются ведущей причиной преждевременной смерти больных РА.

6. Пациенты, страдающие воспалительным артритом, подвергаются высокому риску инфекций, поскольку это может привести к обострению заболевания.

7. Препараты используемые при лечении РА (тоцилизумаб, дексаметазон) были так же эффективны при лечении больных с COVID-19.

Заключение. Тяжелый острый респираторный синдром коронавирус-2 (SARS-CoV-2), возбудитель пандемической коронавирусной болезни 2019 года (Covid-19), унес более миллиона жизней. Пациенты с ревматоидным артритом (РА) могут подвергаться более высокому риску инфицирования и прогрессирования заболевания из-за нарушений аутоиммунных систем, приема иммунодепрессантов и сопутствующих заболеваний, поэтому были рассмотрены возможные иммунные механизмы и патологические взаимодействия между COVID-19 и РА, поскольку неконтролируемая иммунная активация и цитокиновый ответ при COVID-19 напоминают иммунное воспаление при РА. В последних исследованиях также выявлены потенциальные механизмы, которые могут привести к различным осложнениям, а также проблемы лечения пациентов с РА при заражении SARS-Co-2. Хотя для лечения COVID-19 разрабатывается несколько терапевтических средств, противоревматические препараты также могут быть потенциальными вариантами из-за схожих провоспалительных цитокинов, индуцируемых при обоих заболеваниях. Кроме того, особое значение имеет безопасность и эффективность препаратов, и новые терапевтические подходы лечения РА, основанные на общих механизмах между COVID-19 и РА.

Литература:

- Harrison A.G., Lin T., Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020. №41. P.1100-1115.
- Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutiérrez-Ocampo E., Villamizar-Peña R., Holguin-Rivera Y., Escalera-Antezana J.P., et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020. № 34. P.101.
- Hu B., Huang S., Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol.* 2021. № 93. P. 250-256.
- Scherer H.U., Hupl T., Burmester G.R. The etiology of rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity.* 2020. №110. P.102.
- Chen Z., Bozec A., Ramming A., Schett G. Anti-inflammatory and immune-regulatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019. № 15. P. 9-17.
- Mehta B., Pedro S., Ozen G., Kalil A., Wolfe F., Mikuls T., et al. Serious infection risk in rheumatoid arthritis compared with non-inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases: a US national cohort study. *RMD Open.* 2019. № 5. P. 935.

7. Cobb S., Anderson F., Bauer W. Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 1953. № 249. P.553-556.
8. Franklin J., Lunt M., Bunn D., Symmons D., Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007. № 66. P.308-312.
9. Liang X., Shi L., Wang Y. The association of hypertension with the severity and mortality of COVID-19 patients: evidence based on adjusted effect estimates. *J Infect*. 2020. № 81. P. 44-60.
10. Wysocki J., Ye M., Soler M.J., et al. ACE and ACE2 activity in diabetic mice. *Diabetes*. 2006. № 55. P. 2132–2139.
11. Monti S., Balduzzi S., Delvino P., et al. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020. № 79. P. 667–668.
12. Akiyama S., Hamdeh S., Micic D., et al. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2021. № 80. P. 384–391.
13. Serling-Boyd N., D’Silva K.M., Hsu T.Y.T, et al. Coronavirus disease 2019 outcomes among patients with rheumatic diseases 6 months into the pandemic. *Ann Rheum Dis*. 2020. P.219-279.
14. Stower H. Lopinavir-ritonavir in severe COVID-19. *Nat Med*. 2020. № 26. P. 465-465.
15. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – Preliminary Report. *New Eng J Med*. 2020. № 384. P. 693–704.
16. Luo P., Liu Y., Qiu L., et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol*. 2020. № 92. P. 814-818.
17. Guaraldi G., Meschiari M., Cozzi-Lepri A., et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020. № 2. P.474–484.
18. Salama C., Han J., Yau L., et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021. № 384. P. 20-30.