

УДК 616-002.77-08:616.98:578.834.1-036.21
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7495344>

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ІМУНІТЕТУ ТА ЗАПАЛЕННЯ У БОЛЬНИХ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ, ЯКІ ЗАХВОРИЛИ SARS-COV-2, ТА ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ

**Якіменко О.О., Гуркалова І.П., Кузьменко І.А., Закатова Л.В.,
Антіпова Н.М., Ясіновська В.В.**

Одеський національний медичний університет

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУНИТЕТА И ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, ЗАБОЛЕВШИХ SARS-COV-2, И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

**Якименко А.А., Гуркалова И.П., Кузьменко И.А., Закатова Л.В.,
Антипова Н.М., Ясиновская В.В.**

Одесский национальный медицинский университет

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF THE IMMUNITY AND INFLAMMATION UNDER RHEUMATOID ARTHRITIS AND COVID-19, AND MANAGEMENT OF CORRECTION

**Yakimenko E.A., Gurkalova I.P., Kuzmenko I.A., Zakatova L.V.,
Antipova N.N., Jasynovska V.V.**

Odessa National Medical University

54

Summary / Резюме

The article presents an update on the incidence of infections in patients with immune-mediated rheumatic diseases and discusses common pathophysiological mechanisms – cytokine storm and macrophage activation syndromes with leads to hyperinflammatory in case of coronaviruses and RIMIDs. It was shown that the incidence of COVID-19 in patients with rheumatoid arthritis does not significantly differ from that in general population. The risk of severe and unfavorable COVID -19 outcomes in patients, which rheumatic IMIDs is significantly associated with older age and comorbidity.

Key words: SARS-COV-2, RIMIDs, pathogenesis.

В статье приведены общие данные об особенностях патогенетических механизмов развития и клинических проявлений SARS-COV-2 у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. На клинических примерах представлены собственные данные и сравнительная характеристика эффективности лечения и особенности течения заболевания ревматоидным артритом больных SARS-COV-2.

Ключевые слова: SARS-COV-2, ИЗРЗ, патогенез.

У статті наведені загальні дані щодо особливостей патогенетичних механізмів розвитку та клінічних проявів SARS-COV-2 у хворих на імунозапальні ревматичні захворювання (ІЗРЗ). На клінічних прикладах надано власні дані та порівняльну ха-

рактеристику ефективності лікування та особливості перебігу захворювання на ревматоїдний артрит хворих на SARS-COV-2.

Ключові слова: SARS-COV-2, ІЗРЗ, патогенез.

Актуальність

Пандемія коронавірусної інфекції висвітлила низку принципово нових фундаментальних та клінічних проблем імунопатології та особливості захворювань людини з порушенням імунітету при ковідній патології та ІЗРЗ. Розуміння цих механізмів створює передумови для вдосконалення ефективного лікування та профілактики. Крім того, у патогенезі ІЗРЗ та ковідної патології є багато спільного. Зокрема, дисрегуляція вродженого та набутого імунітету з подальшим розвитком хвороб аутоімунного генезу [1]. Ще в 30-ті роки минулого століття академіком М.О.Ясиновським показана захисна роль та важливість зовнішніх бар'єрів, щодо клітинного й гуморального імунітетів (слина, лейкоцити у ротовій порожнині).

Незважаючи на суперечливість захисних механізмів усі секрети (слина, сльози, жовч, назальна, трахеобронхіальна, інтерстиційна, цервікальна рідина), завдяки судинним та клітинним реакціям на різні агенти, виділяють оксид азоту (NO) та інші сигнальні газотрансмітери. Вищевказані біохімічні сполуки - компоненти загальнобіологічної системи біорегуляторів - підвищують резистентність організму та пригнічують життєдіяльність бактерій [2]. NO - виділяється активованими в зоні запалення лейкоцитами та активованим ендотелієм, стимулює цитокини прозапального характеру. В подальшому формується ланцюгова реакція: NO '!' прозапальні цитокини '!' індукована NO '!' синтаза '!' посилення синтезу NO в активованих ПЯЛ (поліморфоядерні лейкоцити) ротової порожнини та ендотелію [3]. Разом з цим, професор Сукманський О.І. також показав, що маленькі нейтральні молекули оксиду азоту та вуглецю, сірковод-

ню, діоксиду сірки здатні не тільки проникати через усі мембранні структури та пошкоджувати білки, ДНК/РНК, але й руйнувати низькомолекулярні фізіологічноактивні сполуки. При цьому головну роль у захисті зовнішнього бар'єру несе Ig A слизової оболонки, що блокує проникнення патогенного чинника скрізь слизову оболонку бронхолегеневого та інтерстиціального трактів. Доведено антипатогенну роль NO щодо вірусів, бактерій, грибів, ракових клітин (Burney S. et al., 1997., Jianrong I. et al., 1999., Проскураков С.Я. та ін., 2000). Надлишок газових сигнальних молекул, зокрема NO, як ефекторів системи клітинного імунітету може бути і причиною пошкодження тканин. Також відомо, що модифіковані білки та пошкоджені нуклеїнові кислоти призводять до дисрегуляції імунітету (Rockett K.A et al., 1992, Gute D.C. et al., 1998, Коленникова І.Є. та ін., 2004). Отже, на нашу думку, у механізмах впливу на імунну відповідь існують деякі патогенетичні паралелі між ковідною патологією та ІЗРЗ. Проте, однією з умов запального процесу на початкових стадіях як при ревматизмі, так і при ковідних ураженнях є включення NO - синтазного механізму з активацією інших сполук - цитокінів, медіаторів, кисневих радикалів. Саме з цього моменту починається адгезія, хемотаксис, еміграція лейкоцитів не тільки при місцевих запальних реакціях, але і при запаленні з вираженою системною відповіддю. Посилюється гуморальний імунітет, який залежить від двох організованих агрегатів лімфоїдної тканини - бронхо-асоційованої лімфоїдної (БАЛТ), яка активує В-лімфоцити, що продукують Ig M, Ig G, Ig A та гастро-інтерстиціальної лімфоїдної тканини (ГІЛТ), що стимулює CD8-killer рецептори лімфоцитів. Завдяки

цитолітичному ефекту імуноглобулінів відбувається фіксація комплексу, перфорація мембрани та аглютинація частинок вірусу або мікроорганізмів у клітині. Наприклад, Ig G виявляють у секреті слизових оболонок та плазми, де він забезпечує опсонізуючий ефект, готуючи патоген до фагоцитозу [4,5].

Таким чином, представлені дані свідчать про складну будову системи захисту організму від агресивних факторів зовнішнього середовища, особливо роль в якій належить ПЯЛ та моноцитам. Активація останніх та рецепторів на їх зовнішній мембрані до імуноглобулінів, підвищує їхню фагоцитарну активність. Крім того, патофізіологічний аналіз показує, що блискавичність розвитку ковідної патології супроводжується «цитокіновим штормом», а при ІЗРЗ - активацією макрофагів з синтезом інтерлейкінів -1, -6, -7, фактору некрозу пухлин [6].

Сьогодні Харківською патофізіологічною школою, зокрема, професором Клименко М.О., було доведено, що дифузне хронічне запалення низького ступеню (low-grade inflammation) «не є захисно-приспосувальною реакцією організму, спрямованою на знищення причини патологічного процесу та відновлення пошкодженого органу або тканини» [7]. Тому, безмовні, мляві запалення при ревматизмі, поступово призводять до ураження органів і тканин, за рахунок збільшення кількості цитокінів та інфільтрації периферичної тканини макрофагами. Відповідно до цих даних, хронічне запалення низького ступеню пригнічує захисні ресурси ротової порожнини, кишківника, легенів та призводить до змін спектру мікроорганізмів у крові. З огляду на це, резистентність усіх бар'єрів організму, обумовлена спадковістю, конституцією, віком, статтю, навколишнім середовищем та на тлі зміненої реактивності організм продовжує уражатися все новою та новою інфек-

цією [8].

Зв'язок імунопатології та активності запалення демонструє важливу роль патофізіологічних механізмів у порушенні гомеостазу при вірусній патології та є сигналом, що стимулює більш глибоке вивчення імунітету та запалення, їх базових механізмів та клінічних наслідків вірусних захворювань. Хоча частота розвитку коронарусної інфекції у пацієнтів з ревматичними захворюваннями значно не відрізняється від такої в популяції, проте, ризик важкого перебігу й несприятливих наслідків у пацієнтів з ІЗРЗ більш за все пов'язаний з віком та супутніми захворюваннями. Тому накопичення знань про патогенез ковідної патології та ревматичними захворюваннями створюють передумови для вдосконалення ефективності лікування. Без сумнівів, маємо спільність патогенезу ревматичної та ковідної патології та їх здібність викликати дисрегуляцію специфічного імунітету з подальшим розвитком хвороб аутоімунного генезу, але зі збереженням імунологічної реактивності. Крім того, спрацьовує генетика, що призводить до мутацій та появу нових механізмів адаптації та захисту [9].

Як з'ясувалося в період пандемії ковідної інфекції вірус входить через верхні дихальні шляхи в легені та за допомогою свого S-білку використовує ангіотензинперетворюючий ензим. Генетичний матеріал вірусу стимулює відтворення своїх копій, що забезпечує його виживання [10]. Структурне моделювання геному вірусу показало, що висока чутливість рецептора S-білку вірусу до АПЕ-2 є в мембранах більшості органів (нирки, серце, шлунково-кишковий тракт, альвеолярні клітини легень), може обумовлювати тяжкість ураження. І лише на третій день з'являється інтерферон, активуються антиген-презентуючі В- та Т-лімфоцити, що супроводжується повторною активацією макрофагів, дендритних клітин, ендотеліоцитів

з синтезом цитокінів та вільних радикалів. Така каскадна реакція призводить до «цитокінового шторму» та ендотеліальної дисфункції, гіперкоагуляції, тромбозу та емболії [11,12]. В процесі розвитку важких наслідків поступово збільшується вироблення протизапальних цитокінів, антикоагулянтів.

Метою нашої роботи було вивчення патофізіологічних механізмів у порушенні гомеостазу при вірусній інфекції SARS-COV-2 у хворих з ревматоїдними артритами (РА) [13,14]. Для статистичного аналізу обрані дані ревматологічного відділення багатопрофільного медичного центру Одеського національного медичного університету.

Матеріали та методи

Вивчалися особливості клінічного перебігу ковідної інфекції у хворих з РА. Обстежено 30 хворих. Діагноз був верифікований виходячи з загальноприйнятих критеріїв. Діагноз ковідної інфекції було підтверджено методом ПЛР. Серед хворих переважали жінки – 26 осіб (86,7%), чоловіки – 4 особи (13,3%) віком від 24 до 80 років (середній вік – 57, 1±1, 53 роки).

Хворі *молодого віку* (24-44 років) становили 13,3% (4 особи), *середнього віку* (45-59 років) – 66,7% (20 осіб), *старшого віку* (60-80 років) – 20% (6 осіб). У більшості хворих – 90% (27 хворих) був серопозитивний варіант РА. Серонегативний варіант спостерігався у 10% (3 хворих). 56,7% (17 хворих) були позитивними за А-PCR .

Тривалість РА становила від 2 місяців до 42 років (середня тривалість – 9,75±1,99 років).

У 80% хворих (24 особи) відзначалося ураження суглобів кистей рук та стоп, у 50% (15 осіб) - гомілковостопних суглобів, у 53, 4% (16 хворих) - ураження променево-зап'ясткових суглобів, у 56,6% (17 осіб) - колінних суглобів, у 16, 7% (5 осіб) - ліктьових, у 10% (3 люди-

ни) - кульшових. Найбільшу кількість серед хворих становили пацієнти з 1 ступенем активності - 60% (18 хворих), у 11 хворих (36,7%) відзначалася 2 ступінь активності, в 1 хворого (3,3%) - 3 ступінь.

Функціональна недостатність суглобів була такою: *1 ступінь* у 5 хворих (16,7%), *2 ступінь* – у 20 хворих (66,7%), *3 ступінь* – у 5 хворих (16,7%).

Усі обстежені хворі отримували кортикостероїди (в дозі від 4 до 8 мг на добу), нестероїдні протизапальні засоби, а також базисну терапію (100%). Переважно у базисній терапії призначали метотрексан у дозі від 7,5 до 20 мг на тиждень – 70 % (21 хворий), лефлунамід – 16,7 % (5 хворих). Терапію біологічними агентами одержували – 4 хворих (13,3%).

Найбільш вираженими клінічними проявами перенесеної ковідної інфекції за даними анамнезу були: лихоманка – 21 хворий (70%), кашель – 13 хворих (43,3%), задишка – 10 хворих (30%), анемія – 13 хворих (40%).

У більшості хворих на РА (26 осіб, 86,7%), які були обстежені, спостерігали клінічну картину *легкої* (20 хворих, 66,7%) та *середнього* ступеню тяжкості (6 хворих, 20%). *Тяжкий* розвиток було відзначено у 13,3%, хворих, у 1 хворого з цього числа, спостерігався синдром «цитокінового шторму».

Усім пацієнтам із ковідною інфекцією проводилося КТ легенів. Ураження легень було діагностовано у 20 хворих (66,7%), з масивним ураженням від 5 до 50%.

Більшість хворих отримували амбулаторне лікування під наглядом сімейного лікаря (24 хворих – 80%), а 6 хворих (20%) перебували в інфекційному стаціонарі. Усі хворі одужали від ковідної інфекції.

Проведено оцінку впливу SARS-COV-2 на перебіг РА. Погіршення РА

відзначено у 12 хворих (40%), відсутність впливу на перебіг РА – у 18 хворих (60%).

У більшості хворих з РА (26 осіб, 86,7%), які переохворіли на ковідінфекцію перебіг SARS - COV -2 був легкого та середнього ступеню. Стаціонарне лікування необхідно було 20% хворих, що майже вдвічі більше, ніж у хворих без РА. Важливо відзначити, що після перенесеної ковідної інфекції у значної частини пацієнтів із РА (20%) спостерігалось погіршення перебігу РА.

Висновки

- Отримані дані не дають остаточної відповіді на питання взаємин між SARS - COV -2 та РА та також на їх перебіг та характер ускладнень.
- Існування загальних імунопатологічних механізмів при ковідній інфекції та ІЗРЗ визначають фармакотерапію при їх поєднанні.
- У пацієнтів з ІЗРЗ неконтрольоване мляве запалення, імуносупресивна терапія, коморбідна патологія, генетичні та інші фактори потенційно збільшують чутливість та частоту захворюваності на вірусні та бактеріальні інфекції, у тому числі SARS-COV-2.
- Системні аутоімунні захворювання сполучної тканини з SARS-COV-2 входять до групи ризику щодо їхнього перебігу.
- Протизапальна терапія (за винятком використання ГК у високих дозах), що застосовується при РА та інших ІЗРЗ сприяє більш швидкому одужанню.

Література

1. Serling-Boyd N., D'Silva K.M., Hsu T.Y., et al. Coronavirus disease 2019 outcomes among patients with rheumatic diseases 6 months into the pandemic. *Ann Rheum Dis.* 2020 Nov 30; annrheumdis-2020-219-279. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219-279.
2. Wen Zhanga, Yan Zhaoa, Fengchun Zhanga et al. (2020) 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 *Clinical Immunology Volume 214*, May: 108393. doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393.
3. Гоженко А.И., Бабий В.П., Бабиенко В.В. Эмиграция лейкоцитов и обмен оксида азота при воспалительных и опухолевых процессах. - Одесса, 2005. - 222 с.
4. Yufang Shi, Ying Wang, Changshun Shao et al. (2020) COVID-19 infection: the perspectives on immune responses *Cell Death & Differentiation*. doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3.
5. Godfred-Cato S., Bry'ant B., Leung J. et al. (2020) Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19, у детей - США, март - июль 2020 г. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*; 69: 1074-1080. DOI:<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e2>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3392778/>.
6. Ahmed S., Gasparyan A.Y., Zimba O. Comorbidities in rheumatic diseases need special consideration during the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int.* 2021; 1-14. doi: 10.1007/s00296-020-04764-5.
7. Кліменко М.О. Низкоступеневе дифузне хронічне запалення. Питання патогенезу. «XIX чтения им. В.В.Подвысоцкого»: МОЗ України, ГП Український НІІ Медицини транспорту МОЗ України, Одес. Нац. мед. ун-т, 2020.- С.100-101.
8. Гуркалова И.П., Закатова Л.В., Лапшин Д.Е. Коморбидность в клинике аутоиммунных заболеваний. Бюллетень конференції «XIX чтения им. В.В.Подвысоцкого»: МОЗ України, ГП Український НІІ Медицини транспорту МОЗ України, Одес. Нац. мед. ун-т, 2020.- С.68.
9. Кузьменко И.А. Молекулярные особенности в патогенезе системных поражений соединительной ткани. International scientific conference «Medicine under the modern conditions of integration development of European countries» (may 10-11, Lublin, Republic of Poland).- 2019.- С.287-290.
10. Kow C.S., Hasan S.S. Use of rituximab and the risk of adverse clinical outcomes in COVID-19 patients with systemic rheumatic disease. *Rheumatol Int.* 2020; 40 (12): 2117-2118. doi: 10.1007/s00296-020-04715-0.
11. Loo J., Spittle D.A, Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms.

- Thorax. 2021 Jan 6: thoraxjnl-2020-216243. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216243.
12. Narain S., Stefanov D.G., Chau A.S., et al. Northwell COVID-19 Research Consortium. Comparative Survival Analysis of Immunomodulatory Therapy for Coronavirus Disease 2019 Cytokine Storm. Chest. 2020; S0012-3692(20)34901-1. doi: 10.1016/j.chest.2020.09.275.
 13. Якименко О.О., Закатова Л.В., Антипова Н.М. Особливості перебігу інфекції COVID-19 у хворих на ревматоїдний артрит // Modern research in world science. Proceedings of the 2nd International scientific and practical conference. SPC "Sci-conf.com.ua". Lviv, Ukraine. 2022. P. 299-301.
 14. Якименко О.О., Закатова Л.В., Гуркалова І.П., Кузьменко І.А. Роль імунної реактивності, білків теплового шоку, гормонів у патогенезі системного червоного вовчачка. // Актуальные проблемы транспортной медицины. - 2019. - №3, (57). - С.36-42. doi <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3465467>
- ### References
1. Serling-Boyd N., D'Silva K.M., Hsu T.Y., et al. Coronavirus disease 2019 outcomes among patients with rheumatic diseases 6 months into the pandemic. Ann Rheum Dis. 2020 Nov 30: annrheumdis-2020-219-279. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219-279.
 2. Wen Zhanga, Yan Zhaoa, Fengchun Zhanga et al. (2020) 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 Clinical Immunology Volume 214, May: 108393. doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393.
 3. Gozhenko A.I., Babiy V.P., Babienko V.V. Emigration of leukocytes and nitric oxide metabolism in inflammatory and tumor processes. - Odessa, 2005. - 222 p.
 4. Yufang Shi, Ying Wang, Changshun Shao et al. (2020) COVID-19 infection: the perspectives on immune responses Cell Death & Differentiation. doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3.
 5. Godfred-Cato S., Bry'ant B., Leung J. et al. (2020) Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19, у детей - США, март - июль 2020 г. MMWR Morb Mortal Wkly Rep; 69: 1074-1080. DOI:<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e2>. <https://pedsinreview.aappublications.org/content/39/2/78>.
 7. Ahmed S., Gasparyan A.Y., Zimba O. Comorbidities in rheumatic diseases need special consideration during the COVID-19 pandemic. Rheumatol Int. 2021; 1-14. doi: 10.1007/s00296-020-04764-5.
 8. Klimenko M.O. Low-stage diffuse chronic inflammation. Nutrition for pathogenesis. "XIX readings to them. V.V. Podvysotsky": Ministry of Health of Ukraine, State Enterprise Ukrainian Research Institute of Medicine and Transport of the Ministry of Health of Ukraine, Odessa National honey. un-t, 2020.- P.100-101.
 9. Gurkalova I.P., Zakatova L.V., Lapshin D.E. Comorbidity in the clinic of autoimmune diseases. Bulletin of the conference "XIX Readings named after. V.V. Podvysotsky": Ministry of Health of Ukraine, State Enterprise Ukrainian Research Institute of Medicine and Transport of the Ministry of Health of Ukraine, Odessa National honey. un-t, 2020.- P.68.
 10. Kow C.S., Hasan S.S. Use of rituximab and the risk of adverse clinical outcomes in COVID-19 patients with systemic rheumatic disease. Rheumatol Int. 2020; 40 (12): 2117-2118. doi: 10.1007/s00296-020-04715-0.
 11. Loo J., Spittle D.A., Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. Thorax. 2021 Jan 6: thoraxjnl-2020-216243. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216243.
 12. Narain S., Stefanov D.G., Chau A.S., et al. Northwell COVID-19 Research Consortium. Comparative Survival Analysis of Immunomodulatory Therapy for Coronavirus Disease 2019 Cytokine Storm. Chest. 2020; S0012-3692(20)34901-1. doi: 10.1016/j.chest.2020.09.275.
 13. Kuzmenko I.A. Molecular features in the pathogenesis of systemic connective tissue lesions. International scientific conference "Medicine under the modern conditions of integration development of European countries" (May 10-11, Lublin, Republic of Poland).- 2019.- C.287-290. Kow C.S., Hasan S.S. Use of rituximab and the risk of adverse clinical outcomes in COVID-19 patients with systemic rheumatic disease. Rheumatol Int. 2020; 40 (12): 2117-2118. doi: 10.1007/s00296-020-04715-0.
 14. Yakyimenko O.O., Zakatova L.V., Antipova N.M. Peculiarities of the course of the COVID-19 infection in patients with rheumatoid arthritis / Modern research in world science. Proceedings of the 2nd International scientific and practical conference. SPC "Sci-conf.com.ua". Lviv, Ukraine. 2022. P. 299-301.

*Вперше надійшла до редакції 04.09.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*