DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.97.18473

А.В. Романовський
В.Г. Левченко

ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України

Ключові слова:
постковідний артрит, COVID-19, SARS-CoV-2, антифосфоліпідний синдром, вовчаковий антикоагулянт, Д-димер, RNP-70, вітамін D.

ЗНАЧЕННЯ ВОВЧАКОВОГО АНТИКОАГУЛЯНТА ТА RNP-70 АУТОАНТИТІЛ У ДІАГНОСТИЦІ ПОСТКОВІДНОГО АРТРИТУ

У дослідженні 5 осіб з постковідним артритом та 15 осіб з асоційованим з вовчаковим антикоагулянтом реактивним поствірусним артритом встановлено типові клінічні ознаки: асиметричний артрит з набряком навколосуглобових тканин, що значно поширюється за межі суглобової ділянки, наявність лімфоцитозу, позитивність за вовчаковим антикоагулянтом та ***RNP-70 аутоантитілами****. В усіх випадках пацієнти мали хорошу відповідь на терапію метилпреднізолоном 4 мг на добу та не потребували антикоагулянтної терапії.*

ВСТУП

Останнім часом з'являються публікації, присвячені питанню виникнення постковідного артриту (ПКА) [1, 2]. За даними попередньої оцінки, звичайним для ПКА є ураження суглобів нижніх кінцівок, олігоартикулярний або асиметричний характер їх ураження, відмічається ураження дрібних суглобів кистей та стоп [1]. Серед патогенетичних механізмів постковідних порушень одним із найпоширеніших є підвищення рівня антифосфоліпідних антитіл (АФА) з частотою близько 50%, а у пацієнтів відділення інтенсивної терапії цей показник сягає 90%. Найчастіше виявляють підвищення рівня вовчакового антикоагулянта [3].

У дослідженні порівняння профілю АФА пацієнтів, що перенесли SARS-CoV-2, з таким пацієнтів з іншими гострими респіраторними інфекціями, виявлено, що профіль АФА у пацієнтів із SARS-CoV-2 відрізняється від такого пацієнтів з класичним антифосфоліпідним синдромом (АФС) і є подібним до профілю АФА пацієнтів з інфекційними хворобами [4]. Виявлено, що у 52,9% пацієнтів з COVID-19 відзначали принаймні один позитивний показник АФА (29% позитивних за вовчаковим антикоагулянтом, 10,3% позитивний за 2 або більше АФА), у цих пацієнтів не виявлено жодних тромботичних подій. При повторному тестуванні на АФА 12 пацієнтів із групи COVID-19 з інтервалом понад 12 тиж усі пацієнти мали негативний результат [5]. Постковідне підвищення рівня АФА не відповідає необхідному критерію повторного підтвердження АФА через 12 тиж після первинного виявлення для встановлення діагнозу АФС [6], тому його потрібно розглядати як реактивний поствірусний процес, якому для зручності надано назву асоційований з вовчаковим антикоагулянтом реактивний поствірусний артрит (АВАРПА). Окрім цього, ПКА за умови високої запальної активності може відповідати критеріям мультисистемного запального синдрому у дорослих (MIS-A-синдром), асоційований із SARS-CoV-2 [7]. Діагностичні критерії MIS-A: захворювання, що потребує госпіталізації у віці ⩾21 року; позитивний тест на SARS-CoV-2 під час госпіталізації або у наступні 12 тиж; тяжка дисфункція однієї або декількох позалегеневих систем; значне підвищення лабораторних маркерів (С-реактивного білка (СРБ), феритину, Д-димеру або інтерлейкіну (IL)-6); відсутність тяжких респіраторних порушень. COVID-19 підвищує частоту виникнення майже всіх можливих аутоімунних захворювань [8], але на особливу увагу заслуговують антитіла до рибонуклеопротеїну (RNP-A), що є характерними для змішаного захворювання сполучної тканини. За сучасними даними, RNP-A можуть з'являтися транзиторно з 20-го по 60-й день постковідного періоду, та виявляються з частотою 10,3% серед пацієнтів, що не потребували інтенсивної терапії, та 37% пацієнтів відділення інтенсивної терапії. Для порівняння — другим за частотою виявлення аутоантитілом панелі ANA-блоту серед пацієнтів, що не потребували інтенсивної терапії, були антитіла до хроматину — 2,6%, а серед пацієнтів відділення інтенсивної терапії — SS-A — 4,9% та SmRNP — 4,9% [9]. Таким чином, поряд з АФА RNP-A також є поширеними транзиторними постковідними антитілами, що можуть викликати аутоімунні порушення у постковідний період. Таким чином, ПКА є складною недостатньо вивченою проблемою, що потребує подальшого вивчення, систематизації та розробки методів профілактики та лікування.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Провести аналіз випадків ПКА та АВАРПА, встановити їх характерні риси та відмінності від інших рев-

матологічних нозологій, розробити методи профілактики та лікування цих клінічних синдромів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження, що проводилося на базі ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України» з січня 2023 до лютого 2024 р. включено 20 осіб (середній вік — 45±14 років), серед них — 11 жінок (середній вік — 40±13 років) та 9 чоловіків (середній вік — 50±14 років) з випадками артриту, що виникли протягом 3 міс після лабораторно підтвердженої наявності позитивної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на коронавірус (SARS-CoV-2) — 5 епізодів (середній вік — 48±11 років) ПКА і 15 епізодів (середній вік — 42±18 років) АВАРПА з типовим клінічним синдромом: виражений набряк навколосуглобових тканин, що значно поширюється за межі суглобової ділянки, з наявністю лабораторних критеріїв: лімфоцитоз, позитивність за вовчаковим коагулянтом, підвищення рівня Д-димеру та позитивність за RNP-70 аутоантитілами (RNP-70+), що були лабораторними критеріями включення у дослідження, тривали не більше 3 міс.

Проводилася об'єктивна клінічна оцінка суглобового синдрому, визначалися такі лабораторні показники: рівень лімфоцитів у периферичній крові, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), рівень СРБ, Д-димеру, вовчакового антикоагулянта, ANA-профіль, блот-аналіз (імуноблот) з визначенням переліку наявних аутоантитіл.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Виявлено чітку сезонність епізодів спостереження ПКА та АВАРПА — з червня по жовтень 2023 р. не зафіксовано жодного епізоду звернення з вищевказаним синдромом (рисунок).

На жаль, за цей період дослідниками не виявлено офіційного оприлюднення статистики за поширеністю COVID-19 в Україні, однак за опублікованим 10 грудня 2023 р. у засобах масової інформації прогнозом головного санітарного лікаря України Ігоря Кузіна — пік захворюваності на COVID-19 очікувався у період з середини грудня 2023 до початку січня 2024 р., а поширеність COVID-19 у цей період підвищувалася на 40% порівняно з попереднім роком [10]. Враховуючи, що початок ПКА, за даними різних джерел, становить від 20 до 60 днів після інфікування COVID-19, цілком зрозумілим є значне збільшення кількості епізодів ПКА та АВАРПА саме у лютому 2024 р. та підвищення захворюваності порівняно з попереднім роком.

У пацієнтів з ПКА та АВАРПА виявлено асиметричний характер артриту з ураженням кистей або стоп — 7/20 пацієнтів, та асиметричне ураження великих суглобів — 13/20 пацієнтів. У всіх випадках артритів відмічено виражений набряк навколосуглобових тканин з поширенням на всю кисть або стопу при артриті дрібних суглобів кінцівок. Навколосуглобові тканини мали більш ціанотичний відтінок порівняно з протилежною кінцівкою, у зв'язку з чим більшість пацієнтів з цим синдромом попередньо направлялися на допплерографію судин кінцівок, за даними якої не відмічено ознак ураження магістральних судин. У 3 із 9 пацієнтів чоловічої статі в анамнезі відмічалися підвищення рівня сечової кислоти й епізоди подагричного артриту, але цей епізод артриту, на відміну від попередніх, виникав після вірусної інфекції, тривав у середньому більше місяця на час звернення, мінімально відповідав на лікування нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) та колхіцином, супроводжувався лімфоцитозом, підвищенням рівня вовчакового антикоагулянта, Д-димеру, RNP-70+. Загалом цей вид артриту часто виникав у попередньо уражених суглобах, у ділянках яких раніше були наявні переломи, травми, або відмічалися епізоди подагричного артриту, що значно ускладнювало діагностику та тривалість встановлення коагуляційних порушень та правильного діагнозу. Останній фактор є причиною пізнього звернення за висококваліфікованою ревматологічною допомогою — на етапі пригнічення запальної клінічної активності у цих пацієнтів відзначалася регресія симптомів артриту, залишалися позитивні RNP-70 аутоантитіла, невелике підвищення рівня вовчакового антикоагулянту, але Д-димер був у межах норми. З оцінки середнього рівня Д-димеру у хворих виключено одного пацієнта з рівнем вовчакового антикоагулянта за індексом — 3,57 з лабораторно підтвердженим тестом на ПЛР до SARS-CoV-2 пе-

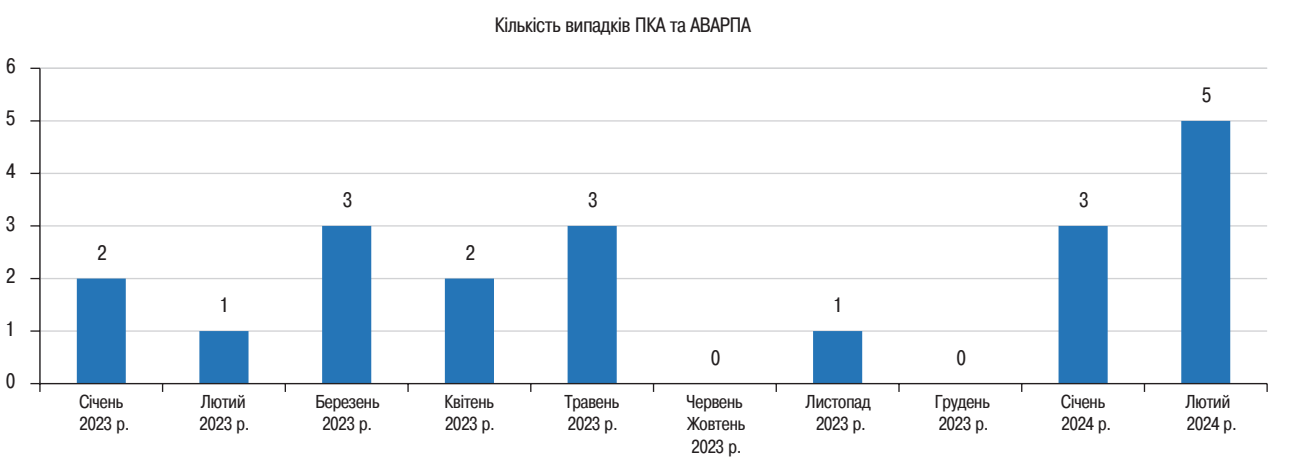

Рисунок. Частота епізодів спостереження випадків ПКА та АВАРПА.

Таблиця

Лабораторні дані ПКА та АВАРПА

Показники	Термін після ГРВІ, діб	Рівень ШОЕ, мм/год	Сер. рівень СРБ, мг/л	ДД*	ВА індекс	Лімфоцитоз, % пац.	RNP-70+ % пац.	Недост. віт. Д., % пац.
Значення	37,5 [30; 60]	37,3 [30; 60]	37 [9,7; 47]	0,77 [0,33; 1,24]	1,41 [1,31; 1,89]	100%	100%	95%

* – з визначення рівню ДД виключений 1 пацієнт на антикоагулянтній терапії.

ред початком артриту, що знаходився на антикоагулянтній терапії, чим, ймовірно, зумовлено низький рівень Д-димеру — 0,19. Загалом ПКА та АВАРПА за оцінкою лабораторних показників відрізнялися високим рівнем лабораторної активності, у 3 пацієнтів із загальної оцінки він підвищувався більше 100 мг/л, у одного пацієнта — 99,6 мг/л, що відповідає діагностичному лабораторному критерію — MIS-A-синдрому (СРБ >100 мг/л). Лімфоцитоз, підвищення вовчакового антикоагулянта та RNP-70+ відзначали у 100% пацієнтів. Виявлено саме ізольоване підвищення RNP-70+ за відсутності інших позитивних аутоантитіл або інших низькопозитивних/сумнівних аутоантитіл без наявності клінічних проявів інших аутоімунних захворювань. Встановлено можливий зв'язок виникнення ПКА та АВАРПА з недостатністю вітаміну D, лише в 1 з 20 пацієнтів (95%) відмічено достатній рівень вітаміну D за даними лабораторного контролю (таблиця).

В якості лікування у всіх досліджуваних пацієнтів застосовували метилпреднізолон у дозі 4 мг/добу та вітамін D у дозах 2000–6000 МО/добу, що у всіх випадках дало швидку клінічну відповідь — зменшення вираженості всіх проявів артриту протягом 3 днів на 70–80%. Пацієнти не потребували прийому вищої дози метилпреднізолону, припиняли застосування НПЗП, яких потребували перед початком лікування. Термін терапії всіх епізодів ПКА та АВАРПА тривав 1–3 міс. Необхідності у призначенні антикоагулянтної терапії не виникало, але один пацієнт з ПКА, що попередньо отримував антикоагуляційну терапію у зв'язку з супутньою кардіологічною патологією.

ОБГОВОРЕННЯ

Автори розуміють всі недоліки цього дослідження, такі як об'єднання ПКА та АВАРПА на підставі подібності клініко-лабораторних проявів без доведення спільного ймовірного етіологічного фактора — інфікованості COVID-19, що не доведена для АВАРПА, але враховуючи початок останнього синдрому після закінчення активного періоду вірусного захворювання за відсутності тотального виявлення інфікованості COVID-19 під час ГРВІ у популяції — робить це завдання вкрай складним. Можливим розв'язанням цього питання є визначення IgM до SARS-CoV-2, що можуть ще бути позитивними при ранньому виникненні синдрому, або виявлення IgG до S1 RBD COVID-19 у високому титрі, проте це не може бути достовірним критерієм за умови проведення попередніх вакцинацій від COVID-19.

Термін АВАРПА введений саме для таких — етіологічно не уточнених синдромів. Автори сподіваються, що ця публікація приверне увагу дослідників для обговорення цього питання та початку нових, більш масштабних досліджень.

ВИСНОВКИ

ПКА та АВАРПА виникає близько 1–2 міс, у середньому через 37 днів від епізоду вірусної інфекції або COVID-19, епідеміологічно пов'язаний з піками сезонної захворюваності на COVID-19, має типові клінічні ознаки: асиметричний артрит з ураженням великих або дрібних суглобів, набряком навколосуглобових тканин, що поширюється за межі суглобової ділянки; значне підвищення ШОЕ, СРБ, лімфоцитоз у загальному аналізі крові, рівня вовчакового антикоагулянта, Д-димеру, RNP-70+, недостатність вітаміну D. На фоні лікування метилпреднізолоном 4 мг та компенсації недостатності вітаміну D настає швидка клінічна відповідь, що не потребує призначення антикоагулянтів та закінчується одужанням протягом 3 міс від початку клінічних симптомів. Ймовірно, що моніторинг та нормалізація рівня вітаміну D, особливо у періоди сезонного піку поширення COVID-19 у популяції, може попередити виникнення або значно зменшити вираженість симптомів ПКА та АВАРПА.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Atanu P., Rashmi R., Sumantro M. (**2023**)** Does post-COVID reactive arthritis exist? Experience of a tertiary care centre with a review of the literature. Reumatologia Clinica (English Edition) Volume 19, Issue 2, February: 67–73.

2. **Zarpoosh M., Amirian P.** (2023) COVID-associatedarthritisafter-severeandnon-severe COVID-19. A systematic review. Immunity, Inflammation and Disease, Volume 11, Issue 1o, e1035. doi: 10.1002/iid3.1035.

3. **Serrano M., Espinosa G., Serrano A. et al.** (2022) COVID-19 and the antiphospholipid syndrome. Autoimmunity Reviews, Volume 21, Issue 12: 103206. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103206.

4. **Salvarani C., Dolci G., Massari M.** (2020) Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia. JAMA Intern. Med.;181(1): 24–31. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6615.

5. **Serrano M., Espinosa G., Serrano A. et al.** (2022) Antigens and Antibodies of the Antiphospholipid Syndrome as New Allies in the Pathogenesis of COVID-19 Coagulopathy. doi: 10.3390/ijms23094946.

6. **Keeling D., Mackie I., Moore G.W. et al.** (2012) Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09037.x.

7. **Morris S.B., Schwartz N.G., Patel P. et al.** (2020) Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated With SARS-CoV-2 Infection. doi: 10.15585/mmwr.mm6940e1.

8. **Chang R., Chen T.Y.-T., Wang S.-I.** (2023) Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101783.

9. **Zhou S., Kaul R., Lynch K.L. et al.** (2022) Transient expression of antinuclear RNP-A antibodies in patients with acute COVID-19 infection; doi: 10.1016/j.jtauto.2022.100175.

10. **itvmg.com/news/v-ukraini-zafiksuvali-pik-zakhvoryuvanosti-covid-92014.**

THE VALUE OF LUPUS ANTICOAGULANT AND RNP-70 AUTOANTIBODIES IN THE DIAGNOSIS OF POST-COVID ARTHRITIS

A.V. Romanovskyi, V.G. Levchenko

State University of the NSC «Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after Academician M.D. Strazhesko» National Academy of Sciences of Ukraine

Abstract. *In a study of 5 people with post-COVID arthritis and 15 people with lupus anticoagulant-associated reactive post-viral arthritis, tipical clinical signs were resented: asymmetric arthritis with swelling of peri-articular tissues significantly extending beyond the joint area, the presence of lymphocytosis, positive lupus anticoagulant and RNP-70 autoantibodies. and responds well to treatment with methylprednisolone. All cases responded well to methylprednisolone 4 mg daily and did not require anticoagulant therapy.*

Key words: post-covid arthritis, COVID-19, SARS-CoV-2, antiphospholipid syndrome, lupus anticoagulant, D-dimer, RNP-70, vitamin D.

Відомості про авторів:
Романовський А.В., кандидат медичних наук, науковий співробітник ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини» НАМН України.
E-mail: k300b600@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-7965-8125
Левченко В.Г., кандидат медичних наук, науковий співробітник ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини» НАМН України.
E-mail: lvg86@yahoo.com
ORCID ID: 0009-0008-3189-6854

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

FDA схвалило новий препарат для лікування гемофілії А або В

Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) надало компанії «Pfizer Inc.» дозвіл на маркетинг Hympavzi (марстацимабу-hncq) для запобігання або зниження частоти епізодів кровотечі у дорослих і дітей віком від 12 років із гемофілією А без інгібіторів фактора VIII або гемофілією В без інгібіторів фактора IX (нейтралізуючі антитіла).

«Сьогоднішнє схвалення Hympavzi надає пацієнтам з гемофілією новий варіант лікування, який є першим спрямованим на білок, що бере участь у процесі згортання крові», — зазначила Енн Фаррелл (Ann Farrell), директорка відділу неонкологічної гематології Центру оцінки та дослідження ліків (Center for Drug Evaluation and Research) FDA.

Отже, марстацимаб-hncq — це новий тип препарату, який не замінює фактора згортання крові, а працює, зменшуючи кількість, а, отже, знижуючи активність природного антикоагулянтного білка, який називається інгібітором шляху тканинного фактора (tissue factor pathway inhibitor — TFPI). Таким чином збільшується кількість тромбіну, що попереджає чи зменшує вираженість епізодів кровотечі.

Схвалення марстацимабу-hncq ґрунтується на відкритому багатоцентровому дослідженні за участю 116 дорослих і дітей чоловічої статі з тяжкою формою гемофілії А або В без інгібіторів факторів VIII/IX. Протягом перших 6 міс цього дослідження пацієнти отримували лікування замісною терапією фактором згортання за потреби (33 пацієнти) або з профілактичною метою (83 пацієнти). Потім учасники дослідження отримували профілактичне лікування марстацимабом-hncq протягом 12 міс.

Основним показником ефективності препарату була річна частота кровотеч. У пацієнтів, які отримували замісну терапію за потреби протягом перших 6 міс дослідження, оціночна річна частота кровотечі становила 38 порівняно з розрахунковою річною частотою кровотечі під час лікування досліджуваним препаратом на рівні 3,2. Це свідчить про те, що марстацимаб-hncq перевершує замісну терапію за потреби.

У початковий 6-місячний період, протягом якого пацієнти отримували профілактичну замісну терапію, оціночна річна частота кровотеч становила 7,85 і 5,08 — протягом наступних 12 міс на фоні терапії досліджуваним препаратом. Це показує, що марстацимаб-hncq забезпечував подібну до профілактичної замісної терапії частоту кровотеч.

Препарат марстацимабу-hncq супроводжується застереженням щодо тромбоемболічних подій, гіперчутливості та ембріофетальної токсичності. Його вводять підшкірно з інтервалом у 1 тиж.

Найбільш поширеними побічними ефектами препарату є реакції у місці ін'єкції, головний біль та свербіж.

FDA надало препарату орфанний статус. У вересні 2024 р. марстацимаб-hncq отримав позитивний висновок щодо лікування епізодів кровотечі у пацієнтів віком від 12 років із тяжкою гемофілією А або В від європейського регулятора.

За матеріалами www.fda.gov; www.pfizer.com