

МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКОВЕНИЯ ПОСТКОВИДНОГО ПОРЖЕНИЯ СУСТАВОВ И РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРИТА

Хамдамов Б.З.¹, Набиева У.П.², Бегимов Х.Р.³

¹ Бухарский государственный медицинский институт,

² Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,

³ Самаркандский государственный медицинский университет

XULOSA

COVID-19 jamiyatning barcha sohalariga sezilarli ta'sir ko'rsatishi tufayli global sog'liqni saqlashning eng dolzarb muammolaridan biri bo'lib qolmoqda. Agar ilgari kasallikning o'tkir bosqichiga e'tibor qaratilgan bo'lsa, so'nggi yillarda uning uzoq muddatlari oqibatlari va uzoq muddatli kasallanishini o'rganishga e'tibor qaratildi. SARS-CoV-2 endotelial va yog' to'qimalarida yoshga bog'liq o'zgarishlarni keltirib chiqarishi mumkin, bu an'anaviy ravishda tananing erta qarishining asosiy belgilari sifatida ko'rib chiqiladi. Shu munosabat bilan sharhda COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda tayanch- harakat apparati belgilariiga bag'ishlangan zamonaviy adabiy ma'lumotlar tahlil qilindi. Aniqlanishicha, D gipovitaminozi, yuqori suyak nozikligi va kaltsiy tanqisligi tuyak to'qimalarining tez qarishi belgilarni aks ettiradi, artralgiya va mialgiya esa bo'g'imlar va mushak tizimining erta qarishining ko'rinishi hisoblanadi. Ushbu o'zgarishlar osteoartritning dastlabki fenotipik ko'rinishlari sifatida qaralishi mumkin.

COVID-19 va osteoartrit o'rtasidagi patogenetik parallellarni o'rganish endoteliy va yog' to'qimalarida, shuningdek asab tizimining ishlashida o'xshash buzilishlarni aniqladi. Molekulyar darajada bu jarayonlar angiotenzinni aylantiruvchi ferment 2 (ACE2) ning haddan tashqari ekspressiyasi, renin-angiotenzin tizimining disfunksiysi va persistatsion yallig'lanish javobi bilan izohlanadi.

Kalit so'zlar: post-covid sindromi, osteoartrit, patogenez, yoshga bog'liq holatlar, yallig'lanish.

Изменения эндотелиальной и жировой ткани пациентов с COVID-19

Со времени пандемии COVID-19, когда с большой частотой отмечались случаи различных проявлений суставного синдрома, исследователей и практических врачей интересовал вопрос о патогенезе данного поражения. Современные исследования показали, что нуклеиновые кислоты вируса SARS-CoV-2 выявляются в суставной ткани лишь спорадически [31,32]. В связи с этим маловероятно, что вирус оказывает прямое повреждающее действие на суставные структуры. Вместе с тем SARS-CoV-2 способен модифицировать микросреду, создавая условия для нарушения нормального функционирования костно-суставного аппарата. Несмотря на недостаточность

SUMMARY

COVID-19 remains one of the most pressing global health issues due to its significant impact on all spheres of society. If earlier the focus was on the acute phase of the disease, then in recent years the focus has shifted to studying its long-term consequences and long-term morbidity. It is believed that SARS-CoV-2 is able to induce age-associated changes in endothelial and adipose tissues, which are traditionally considered as key markers of premature aging of the body. In this regard, the review analyzed modern literary data on the symptoms of the musculoskeletal system in patients who have undergone COVID-19. Hypovitaminosis D, increased bone fragility and calcium deficiency have been found to reflect signs of accelerated bone aging, while arthralgia and myalgia are manifestations of premature aging of the joints and muscle system, respectively. These changes can be considered as early phenotypic manifestations of osteoarthritis.

A study of the pathogenetic parallels between COVID-19 and osteoarthritis revealed similar disorders in endothelial and adipose tissue, as well as in the functioning of the nervous system. At the molecular level, these processes are explained by overexpression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), dysfunction of the renin-angiotensin system and a persistent inflammatory response.

Keywords: postcoid syndrome, osteoarthritis, pathogenesis, age-related conditions, inflammation.

данных о прямом воздействии на хрящевую ткань и синовиальную оболочку, отмечаемые случаи деминерализации костей и артритов позволяют предположить формирование раннего фенотипа, сходного с остеоартритом (OA). Известно, что развитие OA тесно ассоциировано с метаболическим синдромом, включающим ожирение, артериальную гипертензию и сахарный диабет. В настоящем обзоре рассматривается гипотеза о том, что вирус SARS-CoV-2 способен индуцировать в жировой и эндотелиальной ткани патофизиологические изменения, аналогичные таковым при метаболическом синдроме, что может приводить к формированию раннего OA-подобного фенотипа.

Эндотелиальная дисфункция

Старение сосудистой системы сопровождается прогрессирующими изменениями и дисфункцией эндотелия. Для стареющих эндотелиальных клеток характерно снижение продукции оксида азота (NO), который играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса, поддержании сосудистого и иммунологического гомеостаза. Уменьшение биодоступности NO приводит к нарушению эндотелий-зависимого вазодилатационного ответа на биохимические и механические стимулы и рассматривается как один из ранних маркеров артериальной гипертензии [33]. Дополнительно стареющие эндотелиальные клетки характеризуются гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, что формирует состояние хронического субклинического воспаления низкой степени [34].

Артериальная гипертензия в сочетании с системным низкоинтенсивным воспалением способствует развитию остеоартрита (OA). Повышенное сосудистое сопротивление и снижение кровотока в субхондральной кости и синовиальной оболочке ограничивают доставку кислорода и питательных веществ к суставному хрящу, что инициирует его дегенеративные изменения. Дефицит перфузии также усиливает апоптоз остеоцитов и активность остеокластов, нарушая ремоделирование субхондральной кости [35–37]. Параллельно хроническое воспаление низкой степени сопровождается избыточной продукцией провоспалительных медиаторов, которые индуцируют экспрессию матриксных металлопротеиназ, индуцибельной NO-синтазы (iNOS), циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и простагландина E2 (PGE2), что ускоряет разрушение хрящевой ткани [38,39].

SARS-CoV-2 индуцирует эндотелиальную дисфункцию посредством взаимодействия с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2), экспрессируемым как непосредственно на эндотелиальных клетках, так и на соседних клеточных структурах. Известно, что ACE2 является ключевым рецептором, обеспечивающим проникновение вируса в клетку. В физиологических условиях данный фермент катализирует превращение ангиотензина II в ангиотензин (1–7), что сопровождается реализацией антиоксидантных, противовоспалительных и вазодилатирующих эффектов в рамках ренин-ангиотензиновой системы (PAC). Инфекция SARS-CoV-2 приводит к снижению экспрессии ACE2 вследствие эндоцитоза рецептора и протеолитического расщепления [40]. Полагают, что потеря регуляторной функции ACE2 в эндотелии лёгких, являющихся основной мишенью вируса, способствует развитию воспалительной реакции и формированию «цитокинового шторма» [41].

Эндотелиальные клетки, обладающие высокой экспрессией ACE2, могут подвергаться прямому инфицированию SARS-CoV-2, что инициирует каскад деструктивных процессов [42]. Одновременно инфицирование соседних клеток усиливает продукцию

проводоспалительных цитокинов, которые при длительном воздействии поддерживают хроническое воспаление и способствуют прогрессированию эндотелиальной дисфункции [43].

Эндотелиальная дисфункция является ключевым звеном патогенеза COVID-19. Она сопровождается активацией апоптоза и нарушением межклеточных контактов эндотелия [43], что ведёт к повышению сосудистой проницаемости, утрате барьера функции, развитию сосудистой утечки и диссеминации вируса в органы с высокой экспрессией ACE2. Эти процессы определяют полироганную дисфункцию у пациентов с COVID-19. Нарушение целостности эндотелия активирует каскад коагуляции, что способствует тромбообразованию, а также усиливает воспалительные реакции, формируя «порочный круг» гипервоспаления и цитокинового шторма, усугубляющего течение заболевания [43–45].

Дисфункция жировой ткани

Дисфункция жировой ткани, сопровождающаяся процессами воспаления и клеточного старения, рассматривается как ключевой фактор в патогенезе преждевременного старения и ожирения. Для стареющих тканей характерно развитие хронического стерильного воспаления, которое отчетливо проявляется и в адипозной ткани. В этом контексте стареющая жировая ткань демонстрирует изменённый профиль экспрессии провоспалительных и противовоспалительных медиаторов с доминированием провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β , TNF α) и адипокинов (например, лептина) [46].

Повышенная экспрессия адипокинов и цитокинов рассматривается как важный механизм повреждения суставных структур и прогрессирования остеоартрита (OA). Рецепторы к ключевым адипокинам – лептину и адипонектину – идентифицированы в субхондральных остеобластах, хондроцитах и синовиоцитах, что указывает на их прямое участие в регуляции суставного гомеостаза. Лептин проявляет преимущественно катаболическое действие, индуцируя экспрессию матриксных металлопротеиназ и агреканаз, а также снижая синтез протеогликанов. Адипонектин обладает двойным эффектом: в высоких концентрациях он усиливает экспрессию металлопротеиназ и деградацию агрекана, тогда как в низких концентрациях стимулирует пролиферацию хондроцитов и синтез протеогликанов [35–37].

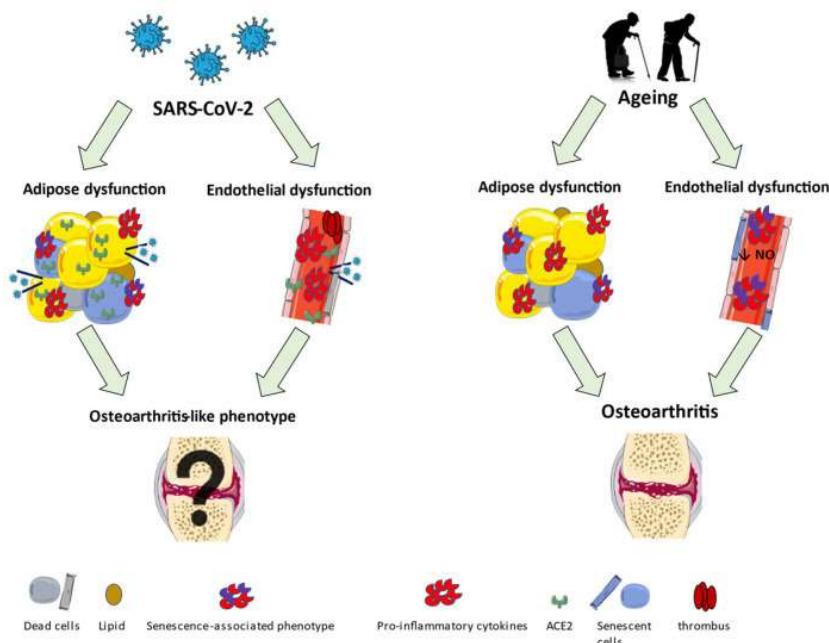
Инфекция SARS-CoV-2 может усугублять дисфункцию жировой ткани, воздействуя на экспрессию ACE2, уровень адипонектина и процессы апоптоза. Жировая ткань характеризуется одной из наиболее высокой экспрессий ACE2, что делает её потенциальной мишенью для вируса. Проникновение SARS-CoV-2 в адипоциты через ACE2 может трансформировать жировую ткань в вирусный резервуар, способный поддерживать персистенцию инфекции. Кроме того, активация вирус-индукционных изменений в ренин-ангиотензиновой системе (PAC) жировой тка-

ни нарушает липидный метаболизм: ангиотензин II стимулирует липогенез и угнетает липолиз, что способствует гипертрофии адипоцитов, липидной аккумуляции, воспалению, развитию инсулинерезистентности и ожирения [49–52].

Отмечено, что у 51% пациентов с COVID-19 наблюдается гипергликемия, преимущественно связанная с инсулинерезистентностью, а не с недостаточностью β -клеток поджелудочной железы [53]. При этом снижение уровня адипонектина, индуцированное инфекцией SARS-CoV-2 (в том числе в экспериментальных моделях на хомяках), тесно связано

с нарушением углеводного обмена [54]. Нарушения регуляции адипокинов, характерные для стареющей жировой ткани, позволяют предположить, что SARS-CoV-2 может выступать фактором, усиливающим дисфункцию адипозной ткани и ускоряющим процессы её старения. Более того, проникновение вируса в адипоциты способно инициировать апоптоз или некроз, что влечёт за собой развитие системного метавоспаления [55].

Сравнительный обзор изменений типа раннего старения, вызванных старением или SARS-CoV-2, представлен на рисунке.



Изменения раннего старения жировой и эндотелиальной ткани, вызванных инфекцией или старением SARS-CoV-2.

Нейрональная сенсибилизация у пациентов с COVID-19

Болевой синдром рассматривается как ведущий клинический признак остеоартрита (OA) и в значительной мере определяется локальными патологическими изменениями в суставных структурах. Афферентные нейроны и ноцицепторы, восприимчивые к болевым стимулам, распределены в различных компонентах сустава, включая субхондральную кость и синовиальную оболочку, тогда как суставной хрящ лишён нервных окончаний. В связи с этим поражение костного мозга и синовит рассматриваются как основные источники болевых ощущений, тогда как повреждение хряща не имеет прямой связи с возникновением боли. Активация ноцицепторов может происходить как под действием механических стимулов, так и вследствие воздействия медиаторов воспаления. В то же время выраженность болевого синдрома не всегда коррелирует с рентгенологическими изменениями, что объясняется механизмами центральной и периферической сенсибилизации, при которых снижается порог болевой чувствительности,

формируются гипералгезия и аллодиния [56,57].

Болевой синдром также представляет собой характерную особенность как острого, так и длительного течения COVID-19. При этом острые боли с наименьшей вероятностью обусловлены прямой вирусной инвазией ноцицепторов. Наиболее вероятным механизмом считается усиленная продукция провоспалительных цитокинов в ответ на инфекцию. Показано, что у пациентов с COVID-19 отмечается повышение концентрации ряда провоспалительных цитокинов – CCL2/3/4, CXCL2, эпидермального регуляторного пептида (EREG), IL-1 β , IL-6 и TNF – как в жидкости бронховоэпителиального лаважа, так и в мононуклеарных клетках периферической крови [58]. Установлено, что цитокины, в частности IL-1 и IL-6, взаимодействуя с ноцицепторами, способны инициировать формирование болевого синдрома. Дополнительно острые боли могут формироваться вследствие прямого инфицирования миоцитов, экспрессирующих рецепторы ACE2, служащие точкой входа для SARS-CoV-2. Вирусная инвазия мышечных клеток сопровождается локальным воспалением

и избыточной продукцией провоспалительных медиаторов, что приводит к развитию болевого синдрома [58].

Предполагается, что развитие хронического болевого синдрома при COVID-19 связано с воздействием SARS-CoV-2 на ноцицептивные структуры различных отделов ЦНС, куда вирус может проникать и прямыми, и опосредованными путями. Было выявлено, что вирус SARS-CoV-2 инфицирует эндотелиальные и эпителиальные клетки гематоэнцефалического барьера, что повышает его проницаемость и облегчает проникновение вируса в центральную нервную систему. Во-вторых, возможен ретроградный аксональный транспорт вируса с использованием периферических нервных окончаний, в частности терминальных обонятельных нейронов или энцевральной нервной системы.

При инфекции SARS-CoV-2 отмечается снижение экспрессии ACE2, которое в свою очередь приводит к накоплению ангиотензина II и его связыванию с рецепторами AT1R. Последнее приводит к угнетению антиноцицептивных сигнальных путей PI3K, MAPK и JNK, а также к дисбалансу продукции про- и противовоспалительных цитокинов [64]. Следует отметить, что анальгезирующая роль ангиотензина (1–7) ранее была продемонстрирована на моделях костной ткани [65].

Помимо прямого нейротропного действия SARS-CoV-2, важным патогенетическим фактором является его опосредованное влияние через гиперактивацию иммунного ответа. Избыточная продукция провоспалительных медиаторов в рамках так называемого «цитокинового шторма» приводит к повреждению сенсорных клеток, системному повреждению тканей и формированию стойкого болевого синдрома [18,23].

Изучение основных молекулярных механизмов

При оценке изменений раннего старения и сенсибилизации нейронов у пациентов с COVID-19 становится очевидным, что для адаптации к изменениям, вызванным SARS-CoV-2, решающее значение имеют две молекулярные системы: РАС и иммунная система.

Ренин-ангиотензиновая система

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) включает ряд ключевых компонентов – ферменты (ангиотензинпревращающий фермент 1 (АПФ1) и АПФ2), рецепторы (AT1R и AT2R) и промежуточные продукты (ангиотензин I, II и ангиотензин (1–7)), играющие фундаментальную роль в регуляции артериального давления и поддержании водно-электролитного гомеостаза. Нарушение функционирования этой системы ассоциировано с развитием артериальной гипертензии [16]. Установлено, что АПФ2, выступающий важным компонентом РАС, одновременно является основным молекулярным рецептором, обеспечивающим проникновение SARS-CoV-2 в клетку.

Связывание вируса с АПФ2 и последующая дисрегуляция РАС вовлечены в инициацию эндотелиальной и адипозной дисфункции, а также в процессы сенсибилизации нейронов [41,42,49,50,51,52,62,63]. Эти механизмы рассматриваются как возможный патогенетический фактор болевого синдрома и формирования остеоартритоподобных изменений в костно-суставной системе.

Помимо системного действия, РАС имеет локальную экспрессию в скелетно-мышечных тканях [67]. Значимость местного варианта РАС при остеоартрите подтверждается экспериментальными данными: введение ангиотензина II *in vitro* снижало жизнеспособность и метаболическую активность хондроцитов [68]. Считается, что патогенез остеоартрита связан с истощением уровня ангиотензина (1–7) и активацией пути ангиотензин II–AT1R. В этом контексте применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) ассоциировано с благоприятным клиническим эффектом и улучшением течения заболевания [66].

Изучение модуляции экспрессии АПФ2 преимущественно проводится с использованием препаратов, влияющих на РАС. В ряде исследований оценивались блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и ингибиторы АПФ (ИАПФ) в отношении их влияния на экспрессию и активность АПФ2. Показано, что оба класса препаратов способны повышать экспрессию ACE2 на уровне мРНК, однако аналогичный эффект на уровне белка достоверно подтверждён не был. Более того, ИАПФ не изменял активность АПФ2, тогда как после введения АРБ можно было наблюдать увеличение активности. Таким образом, можно предположить, что ИАПФ не может изменить прогрессирование COVID-19, тогда как АРБ может улучшить симптомы. В качестве терапии COVID-19 предлагается несколько других модуляторов РАС. Современные терапевтические подходы включают широкий спектр стратегий, направленных на модуляцию ренин-ангиотензиновой системы [70,71].

Интересным направлением исследований является влияние циркадных ритмов на инфицирование SARS-CoV-2. Показано, что проникновение и репликация вируса зависят от активности циркадного транскрипционного фактора Bmal1. В эксперименте на клетках рака лёгких снижение экспрессии Bmal1 приводило к уменьшению проникновения вируса, тогда как его гиперэкспрессия, напротив, повышала восприимчивость клеток. Этот эффект ассоциировался с колебаниями уровня экспрессии ACE2, которые следуют циркадному ритму на посттранскрипционном уровне. Более того, циркадные часы, по данным недавних исследований, регулируют не только проникновение, но и последующую репликацию SARS-CoV-2 в клетках [72]. В рамках последних экспериментов было протестировано несколько низкомолекулярных соединений, обладающих потенциалом для фармакологической коррекции этих процессов,

которые, как известно, модифицируют циркадные часы, подавляя репликацию вируса. Они нацелились на основную протеазу (3С-подобную протеазу), которая отвечает за расщепление полипротеинов на полипептиды, необходимые для репликации вируса. Они заметили, что модулятор циркадных часов SRT2183 может ингибировать функцию основной протеазы и может быть использован для блокирования репликации вируса SARS-CoV-2 [73].

COVID-19 и системное воспаление

При вирусных инфекциях характерным является развитие системного воспаления, которое является ведущим в элиминации возбудителя и восстановлении организма. Но при тяжёлом течении COVID-19 вирус SARS-CoV-2 способствует чрезмерной активации иммунного ответа, в результате которого развивается так называемый «цитокиновый шторм», при котором отмечается Т-клеточная лимфопения [74]. Эти явления, как правило, развиваются параллельно, и в литературе представлены различные гипотезы, объясняющие их взаимосвязь.

Одной из предполагаемых патогенетических стратегий вируса является уклонение от иммунного надзора за счёт ингибирования интерферонового пути, что смещает цитокиновый баланс в сторону провоспалительных медиаторов. В результате формируется замедленный пик продукции интерферона, приводящий к отсроченному привлечению нейтрофилов и замедленной элиминации вируса. Это, в свою очередь, поддерживает персистенцию воспалительного ответа и способствует прогрессивному повышению уровня цитокинов [75]. Продолжительная гиперактивация иммунной системы вызывает функциональное истощение Т-лимфоцитов и лимфопению. Дополнительно задержка в продукции интерферона может ограничивать пролиферацию Т-клеток и их выход из лимфоидных органов, усиливая дефицит лимфоцитов.

Существует и альтернативная точка зрения, согласно которой гиперпродукция цитокинов может представлять собой вторичную реакцию на уменьшение количества лимфоцитов. В этом случае лимфопения может быть обусловлена прямым цитопатическим действием вируса на лимфоциты, экспрессирующие ACE2, с последующей гибелью клеток, либо поражением лимфоидных органов с разрушением их архитектуры [74,76,77]. Вирус SARS-CoV-2 также обладает способностью активировать субпопуляции Т-лимфоцитов, через индуцирование выработки IL-1 β и IL-6, которая усиливает активацию иммунных клеток и усиливает дисрегуляцию цитокинов [78].

В основе остеоартритоподобных изменений у пациентов, перенёсших COVID-19 лежат эндотелиальная дисфункция, метаболические нарушения жировой ткани и сенсибилизация ноцицепторов, которые развиваются вследствие системного воспаления и избыточной активации иммунного ответа [3,18,23].

Иммуномодулирующая терапия, включающая

применение кортикоидов, тоцилизумаба и (гидрокси) хлорохина, рассматривается как одно из направлений коррекции патологического иммунного ответа при SARS-CoV-2-инфекции. Кортикоиды традиционно используются для контроля тяжёлых форм инфекции, однако их длительное назначение и использование в высоких дозах сопровождается значительным числом побочных эффектов, что ограничивает клиническую целесообразность такого подхода и требует строгого контроля дозирования.

Такие противомалярийные средства, как хлорохин и гидроксихлорохин, обладающие свойством повышать pH эндосом и препятствующие гликозилированию рецепторов, как предполагается, обладают также свойством подавлять повышенную провоспалительную активность организма, то есть «цитокиновый шторм». Их комбинация с азитромицином показала потенциально более выраженный эффект в ряде исследований. Однако, несмотря на полученные обнадёживающие результаты, большинство клинических испытаний имеют методологические ограничения, что ставит под сомнение достоверность полученных данных. В связи с этим применение гидроксихлорохина при COVID-19 остаётся предметом научной дискуссии [79,80,81].

Следует учитывать, что иммунная система человека в значительной степени зависит от циркадных ритмов, которые контролируют выработку различных цитокинов, созревание нейтрофилов и дифференцировку субпопуляций Т-лимфоцитов [82,83]. Таким образом, биологические ритмы организма человека регулируют выраженность иммунореактивности организма [84]. На основании колебаний маркеров воспаления в зависимости от времени суток возможно определение оптимального периода для назначения терапии, что составляет основу подхода хронотерапии. Этот метод позволяет повысить эффективность противовоспалительного и иммуномодулирующего лечения, минимизируя риски и побочные эффекты [85].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с COVID-19 часто выявляются гипокальциемия, дефицит витамина D, а также вынужденная иммобилизация в период заболевания, что способствует деминерализации костной ткани. Кроме того, типичными проявлениями являются артralгии и миалгии. Совокупность этих симптомов напоминает признаки раннего старения, сопоставимые с начальными стадиями остеоартрита (OA). Несмотря на отсутствие данных о присутствии SARS-CoV-2 непосредственно в суставных структурах, можно предположить, что возраст-ассоциированные изменения микроокружения тканей, индуцируемые инфекцией, формируют фенотип, схожий с ранними проявлениями OA.

В дальнейшем было проведено сопоставление влияния SARS-CoV-2 на эндотелиальную и жировую дисфункцию с аналогичными процессами, характер-

ными для раннего остеоартрита. Та же концепция применялась для анализа механизмов нейрональной сенсибилизации, которые при COVID-19 демонстрируют значительные параллели с патогенезом ОА. Отмечено выраженное сходство между пациентами, перенёсшими COVID-19, и больными ОА по ключевым звеньям патогенеза, включая эндотелиальную дисфункцию, нарушения в жировой ткани и повышенную чувствительность ноцицепторов.

С терапевтической точки зрения, перспективными направлениями коррекции данных нарушений рассматриваются препараты, воздействующие на ренин-ангиотензиновую систему, модуляторы циркадных ритмов, иммуномодуляторы, а также подходы, основанные на хронотерапии, позволяющей оптимизировать эффективность лечения посредством учёта бiorитмов организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артемьева А.А., и др. Роль IL-17 в прогрессировании постковидного остеоартрита. Современная ревматология. 2024;18(2):133-139.
2. Ковалева О.С., и др. Цитокиновый профиль у пациентов с артритами после COVID-19. Тер арх. 2022;94(6):41-47.
3. Рахимов Ф., и др. Длительные суставные синдромы после COVID-19: клинические наблюдения. Рус мед журн. 2023;31(8):25-30.
4. Соловьев А.В., и др. Иммунные механизмы постковидного остеоартрита. Вестник РАМН. 2024;79(3):255-262.
5. Ahmed S., et al. Cytokine storm, immune dysregulation and joint pathology after SARS-CoV-2. Cytokine. 2022;153:155841.
6. Aiyegebusi O.L., Hughes S.E., Turner G., Rivera S.C., McMullan C., Chandan J.S., Haroon S., Price G., Davies E.H. Symptoms, complications and management of long COVID: A review. J. R. Soc. Med. 2021;114:428–442.
7. Alekseeva E.I., и др. Постковидные артralгии у детей: иммунологические аспекты. Педиатрия. 2023;102(4):45-53.
8. Allen A., et al. Long-COVID fibroinflammation and cartilage degeneration. Matrix Biol. 2024;126:102020.
9. Alvarez M., et al. Musculoskeletal manifestations of long COVID: a scoping review. BMJ Open. 2023;13:e067345.
10. Alvi S., et al. SARS-CoV-2 spike protein induces chondrocyte apoptosis in vitro. Cell Death Discov. 2023;9:180.
11. Amenta E.M., Spallone A., Rodriguez-Barradas M.C., Sahly H.M.E., Atmar R.L., Kulkarni P.A. Postacute COVID-19: An overview and approach to classification. Open Forum Infect. Dis. 2020;7:ofaa509.
12. Angelo Carfi M., Roberto Bernabei M., Francesco Landi M.D.P. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 2020;324:603–605.
13. Baker J.F., et al. Autoimmunity and post-COVID joint disease. Nat Rev Rheumatol. 2023;19(12):789-801.
14. Biswas T., et al. Toll-like receptor activation by viral RNA in cartilage cells. J Orthop Res. 2023;41(3):712-721.
15. Bossoni S., Chiesa L., Giustina A. Severe hypocalcemia in a thyroidectomized woman with COVID-19 infection. Endocrine. 2020;68:253–254.
16. Boudin S., et al. COVID-19-Induced Rheumatoid Arthritis: Case Series and Review. J Clin Med. 2024;13(4):1890.
17. Caragnano G.E., Di Lecce V., Quaranta V.N., Zito A., Buonamico E., Capozza E., Palumbo A., Di Gioia G., Valerio V.N., Resta O. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. J. Endocrinol. Investig. 2021;44:765–771.
18. Chen Z., et al. System biology approach to identify common pathogenesis for COVID-19 infection and osteoarthritis. Sci Rep. 2023;13:9330.
19. Chou S.J., et al. Joint MRI findings in post-COVID arthralgia. Radiology. 2022;303(1):115-123.
20. Ciaffì J., et al. Post-Acute COVID-19 Joint Pain and New Onset of Rheumatic Musculoskeletal Diseases: A Systematic Review. Diagnostics. 2023;13(11):1850.
21. Collins L., et al. Synovial fibroblast activation after SARS-CoV-2. Arthritis Res Ther. 2023;25:88.
22. Debnath T., et al. Gut microbiota dysbiosis and post-COVID joint pain. Gut Microbes. 2023;15(1):2200458.
23. di Filippo L., Doga M., Frara S., Giustina A. Hypocalcemia in COVID-19: Prevalence, clinical significance and therapeutic implications. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2021;1:1–10.
24. di Filippo L., Frara S., Giustina A. The emerging osteo-metabolic phenotype of COVID-19: Clinical and pathophysiological aspects. Nat. Rev. Endocrinol. 2021;17:445–446.
25. Dutta S., et al. NETosis and neutrophil activation in post-COVID arthritis. J Leukoc Biol. 2023;113(6):1120-1131.
26. Farisogullari B., et al. COVID-19-associated arthritis: an emerging new entity? RMD Open. 2022;8(2):e002026.
27. Franco E., et al. Joint involvement in post-COVID syndrome: case-control study. Clin Immunol. 2023;254:109180.
28. Gasparotto M., et al. Post-COVID-19 arthritis: a case report and literature review. Clin Rheumatol. 2021;40(11):4467-4474.
29. Griffith J.F. Musculoskeletal complications of severe acute respiratory syndrome. Semin. Musculoskelet. Radiol. 2011;15:554–560.
30. Guo R., et al. Viral antigens in synovial tissue detected by immunohistochemistry. Mod Pathol. 2023;36(8):1509-1518.

31. Hadizadeh F. Supplementation with vitamin D in the COVID-19 pandemic? *Nutr. Rev.* 2021;79:200–208.
32. Hu W., et al. Epigenetic reprogramming in COVID-19 and cartilage ageing. *Epigenetics.* 2024;19(3):401-415.
33. Jara L.J., et al. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 and joint antigens. *Autoimmun Rev.* 2021;20(11):102882.
34. Jin Y., et al. Oxidative stress in post-COVID joint tissue. *Free Radic Biol Med.* 2023;200:134-142.
35. Kapoor T., et al. Cytokine profiling distinguishes post-COVID arthritis from RA. *Arthritis Care Res.* 2023;75(9):1502-1510.
36. Katsiki N., et al. Dyslipidemia and joint inflammation after COVID-19. *Curr Rheumatol Rep.* 2023;25:321-333.
37. Krutikov M., et al. Viral persistence and chronic inflammation in long-COVID. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(3):e45-e56.
38. Kumar R., Rahthi H., Haq A., Wimalawansa S.J., Sharma A. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19. *Virus Res.* 2020;292:198235.
39. Lauwers M., Au M., Yuan S., Wen C. COVID-19 in Joint Ageing and Osteoarthritis: Current Status and Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):720.
40. Leung T.W., Wong K.S., Hui A.C., To K.F., Lai S.T., Ng W.F., Ng H.K. Myopathic changes associated with severe acute respiratory syndrome: A postmortem case series. *Arch. Neurol.* 2005;62:1113–1117.
41. Li H., et al. Immune profile of synovial fluid in patients with post-COVID arthritis. *Clin Immunol.* 2023;250:109000.
42. Li X., et al. Single-cell RNA-seq of synovium in post-COVID arthropathy. *Nat Commun.* 2024;15:2154.
43. Lopez-Gonzalez M., et al. Does post-COVID reactive arthritis exist? Experience of a tertiary centre. *Reumatol Clin.* 2022;18(6):410-414.
44. Maouche A., et al. Bioactive Compounds in Osteoarthritis: Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2024;25(21):11656.
45. Marín J.S., et al. Increased incidence of rheumatoid arthritis after COVID-19. *Autoimmun Rev.* 2023;22(5):102931
46. Martin D., et al. Persistent viral RNA in synovial fluid and chronic pain. *J Clin Virol.* 2023;161:105431.
47. Migliorini F., et al. Reactive arthritis following COVID-19: current evidence. *Rheumatology.* 2023;62(9):3615-3626.
48. Morales M., et al. Macrophage polarization in post-COVID joints. *J Transl Med.* 2023;21:145.
49. Müller C., et al. Metabolomic signatures in post-COVID osteoarthritis patients. *Metabolomics.* 2024;20:44.
50. Ng W.H., Tang P.C.H., Mahalingam S., et al. ET-1 signaling unlocks new therapies for virus-induced osteoarthritis. *npj Viruses.* 2024;2:50.
51. Ortega M., et al. Persistent IL-6 elevation after COVID-19 and risk of OA progression. *Osteoarthritis Cartilage.* 2023;31(5):679-688.
52. Palsson T., et al. Pain sensitization mechanisms in post-COVID musculoskeletal pain. *Pain.* 2024;165(1):88-98.
53. Papageorgiou A.C., Mohsin I. The SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein as a Drug and Vaccine Target: Structural Insights into Its Complexes with ACE2 and Antibodies. *Cells.* 2020;9:2343.
54. Peluso M.J., et al. Mechanisms of long COVID and the path toward therapeutics. *Cell.* 2024; doi:10.1016/j.cell.2024.06.045.
55. Petrovic M., et al. HLA associations with post-COVID reactive arthritis. *Clin Rheumatol.* 2024;43(2):415-423.
56. Pinal-Fernandez I., et al. Type I interferon signature in post-COVID synovitis. *Rheumatology.* 2023;62(7):2212-2220.
57. Puig-Domingo M., Marazuela M., Yildiz B.O., Giustina A. COVID-19 and endocrine and metabolic diseases. An updated statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine.* 2021;72:301–316.
58. Rahman A., et al. Persistent autoantibodies after COVID-19 and risk of arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2023;213(1):87-99.
59. Raveendran A.V., Jayadevan R., Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2021;15:869–875.
60. Roongta R., et al. The pathogenesis of viral arthritis: lessons from COVID-19. *Clin Exp Rheumatol.* 2023;41(2):345-356.
61. Rossi G., et al. Complement C3 deposition in cartilage after COVID-19. *Clin Exp Immunol.* 2022;210(2):233-245.
62. Savic S., et al. Molecular pathology of post-COVID joint damage: overview. *Autoimmun Highlights.* 2024;15:5.
63. Schenker H., et al. Coagulation and complement activation in post-COVID arthropathy. *Thromb Haemost.* 2023;123(6):812-820.
64. Schett G., Sticherling M., Neurath M.F. COVID-19: revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(7):335-348.
65. Seyed Hosseini E., Riahi Kashani N., Nikzad H., Azadbakht J., Hassani Bafrani H., Haddad Kashani H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology.* 2020;551:1–9.
66. Singh J.A. Viral triggers for OA flare: focus on SARS-CoV-2. *Arthritis Res Ther.* 2024;26:35.
67. Singh R., et al. Post-COVID reactive arthritis: systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2023;42(4):1235-1246.
68. Srivastava A.K., et al. ACE2 expression in chondrocytes: implications for COVID-related OA. *Bone Joint Res.* 2022;11(8):569-577.

69. Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J., Rose E.B., Shapiro N.I., Files D.C., Gibbs K.W., Erickson H.L., Steingrub J.C., Smithline H.A., et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network—United States, March–June 2020. MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep. 2020;69:993–998.
70. Tosato M., Carfi A., Martis I., Pais C., Ciccarello F., Rota E., Tritto M., Salerno A., Zazzara M.B., Martone A.M., et al. Prevalence and Predictors of Persistence of COVID-19 Symptoms in Older Adults: A Single-Center Study. J. Am. Med. Dir. Assoc. 2021;22:1840–1844.
71. Tsai L.-K., Hsieh S.-T., Chang Y.-C. Neurological manifestations in severe acute respiratory symptom. Acta Neurol. Taiwan. 2005;14:113–119.
72. Vashisht P., et al. Post-COVID reactive arthritis: case series and proposed criteria. Clin Rheumatol. 2023;42:3215–3222.
73. Vehar S., Boushra M., Ntiamoah P., Biehl M. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: Caring for the ‘long-haulers’. Cleve. Clin. J. Med. 2021;88:267–272.
74. von Deneen K.M., et al. Case of Reactive Arthritis in Knees after SARS-CoV-2 Infection. Lancet Rheumatol. 2025;7(2):e115–e123.
75. Wang L., Yang N., et al. Musculoskeletal Pain in COVID-19: Mechanisms and Treatments. Front Pain Res. 2022;3:826160.
76. World Health Organization WHO Coronavirus Dashboard. [(accessed on 21 December 2021)]. Available online: <https://covid19.who.int/>
77. Xu X., et al. Long-COVID musculoskeletal pain: pathophysiology. Pain Med. 2023;24(7):652–663.
78. Yadav A., et al. Synovial inflammation in post-COVID patients: a biopsy series. Ann Rheum Dis. 2023;82(9):1201–1209.
79. Yesudhas D., Srivastava A., Gromiha M.M. COVID-19 outbreak: History, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. Infection. 2021;49:199–213.
80. Zhang Y., et al. Identification of key genes as diagnostic and therapeutic targets in COVID-19 and osteoarthritis. Front Immunol. 2023;14:1167639.
81. Zhou X., et al. Autopsy study of cartilage degeneration in long-COVID patients. Virchows Arch. 2023;483(5):945–955.

UDK: 578.825.1

GENITAL GERPESVIRUSI KECHISHINING XUSUSIYATLARI

Nuraliyev F.N.

Urganch davlat tibbiyot instituti

РЕЗЮМЕ

В данной статье представлен анализ современных позиций относительно этиологии, патогенеза, клинических проявлений и иммунологических аспектов генитального герпеса. Освещены особенности иммунного ответа на вирус, пути уклонения HSV-2 от иммунонадзора, а также актуальные подходы к лечению. Сделан вывод о необходимости комплексного подхода к диагностике и управлению инфекцией. Целью настоящего исследования является обобщение современных представлений о патогенезе, клинической картине, иммунологических особенностях течения генитального герпеса, а также анализ эффективности существующих терапевтических подходов на основе данных доказательной медицины.

Ключевые слова: генитальный герпес, вирус, иммунная реакция.

KIRISH

Genital herpes (GG) jinsiy yo’l bilan yuqadigan eng keng tarqalgan virusli kasalliklardan biridir. JSST ma’lumotlariga ko’ra, 2020 yilda 15-49 yoshdagi 520 million kishi HSV-2 bilan kasallangan (~13%), 205 million kishida yiliga kamida bitta simptomatik

SUMMARY

This study presents an analysis of current positions regarding the etiology, pathogenesis, clinical manifestations and immunologic aspects of genital herpes. The peculiarities of immune response to the virus, ways of HSV-2 evasion from immunosurveillance, and current approaches to treatment and prevention are highlighted. It is concluded that an integrated approach to the diagnosis and management of infection is needed. The aim of this study is to summarize the current understanding of the pathogenesis, clinical picture, immunological features of the course of genital herpes, as well as to analyze the effectiveness of existing therapeutic approaches based on evidence-based medicine.

Keywords: genital herpes, virus, immune response.

epizod kuzatilgan (~5,3%). Virusni yo’q qilish tezligi mahalliy xolinergik javobning kuchi bilan korrelyatsion bog’liq. Ko’proq infiltratsiya qiluvchi CD8 hujayralar T- hujayralari virusni ajratishning qisqaroq davomiyligi bilan bog’liq. Virusning tez-tez simptomlarsiz namoyon bo’lishi, zararlanishlar bo’lmagan taqdirda ham,