ОБЗОРЫ / REVIEWS

Анализ механизмов развития нейроревматологических последствий COVID-19 и возможности их фармакологической коррекции

Сарвилина И.В.[1], Лила А.М.[2,3], Громова О.А.[4], Торшин И.Ю.[4], Шавловская О.А.[5], Таскина Е.А.[2]

[1]ООО «Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону; [2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; [3]кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; [4]Институт фармакоинформатики, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва; [5]АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины», Москва

[1]Россия, 344002, Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, 74; [2]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [3]Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; [4]Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 42; [5]Россия, 105062, Москва, Фурманный переулок, 8/2

Представлен обзор клинических и экспериментальных исследований, посвященных патогенезу нейроревматологических осложнений (НРО) при COVID-19. Проанализировано влияние системного гипервоспаления, вызванного нарушением врожденного иммунитета, на функционирование нейроваскулярного эндотелия и гематоэнцефалического барьера, активацию сигнальных путей врожденного иммунитета и параинфекционного аутоиммунитета в центральной нервной системе. Показано, что гипервоспаление способствует развитию НРО COVID-19. Рассмотрена потенциальная терапевтическая эффективность лекарственных препаратов, в том числе на основе хондроитина сульфата, которые могут использоваться для профилактики и лечения НРО COVID-19.

Ключевые слова: *COVID-19; нейроревматологические осложнения; терапия.*
Контакты: *Ирина Владиславовна Сарвилина;* ***isarvilina@mail.ru***
Для ссылки: *Сарвилина ИВ, Лила АМ, Громова ОА и др. Анализ механизмов развития нейроревматологических последствий COVID-19 и возможности их фармакологической коррекции. Современная ревматология. 2022;16(2):92–98.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2022-2-92-98*

Analysis of the mechanisms of development of neurorheumatological consequences of COVID-19 and the possibility of their pharmacological correction

Sarvilina I.V.[1], Lila A.M.[2,3], Gromova O.A.[4], Torshin I.Yu.[4], Shavlovskaya O.A.[5], Taskina E.A.[2]

[1]Medical Center «Novomeditsina», Rostov-on-Don; [2]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [3]Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; [4]Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Control», Moscow; [5]International University of Restorative Medicine, Moscow

[1]74, Socialisticheskaya street, Rostov-on-Don 344002, Russia; [2]34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; [3]2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia; [4]42, Vavilov street, Moscow 119333, Russia; [5]8/2 Furmanny side street, Moscow 105062, Russia

We present the review of clinical and experimental studies on the pathogenesis of neurorheumatological complications (NRC) in COVID-19. The influence of systemic hyperinflammation caused by impaired innate immunity on the functioning of the neurovascular endothelium and the blood-brain barrier, activation of signaling pathways of innate immunity and parainfectious autoimmunity in the central nervous system were analyzed. Hyperinflammation has been shown to contribute to the development of NRC in COVID-19. The potential therapeutic efficacy of drugs, including those based on chondroitin sulfate, which can be used for the prevention and treatment of NRC in COVID-19, is considered.

Keywords: *COVID-19; neurorheumatological complications; therapy.*
Contact: *Irina Vladislavovna Sarvilina;* ***isarvilina@mail.ru***
For reference: *Sarvilina IV, Lila AM, Gromova OA, et al. Analysis of the mechanisms of development of neurorheumatological consequences of COVID-19 and the possibility of their pharmacological correction. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(2): 92–98.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2022-2-92-98*

Нейроревматология, или неврология ревматических заболеваний (РЗ), – новое направление биомедицинских исследований. Распознавание неврологических проявлений системных РЗ – системной красной волчанки (СКВ) ревматоидного артрита и др., – а также некоторых изолированных аутоиммунных неврологических заболеваний – синдрома Гийена–Барре (СГБ), лейкоэнцефалитов и др. – может вызывать значительные затруднения. Выделение конкретных неврологических синдромов, часто ассоциированных с РЗ или специфическими аутоиммунными заболеваниями, будет способствовать улучшению их диагностики. Необходимость формирования данного научного направления обоснована вовлечением в патогенез РЗ многих систем органов [2]. При этом неврологические синдромы включены в классификационные критерии системных васкулитов, СКВ и ряда других РЗ, они также учитываются при определении активности СКВ. В российской научной литературе термин «нейроревматология» появился в 2005 г. [2, 3], зарубежными авторами он стал использоваться лишь в 2020–2021 гг. [4–6] на фоне пандемии COVID-19.

Коронавирусная инфекция характеризуется выраженной полиорганной патологией, в том числе поражением суставов [7]. Ее клинические проявления – непрекращающаяся лихорадка, гипоксическая дыхательная недостаточность и системные осложнения (поражение желудочно-кишечного тракта, почек, сердца и печени), энцефалопатия и тромботические явления. Гипоксические респираторные симптомы могут быстро прогрессировать до острого респираторного дистресс-синдрома и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза и приводить к тяжелой полиорганной дисфункции, связанной с чрезмерными воспалительными реакциями (гипервоспалением) [8].

Гипервоспаление при COVID-19 вызвано значительной активацией цитокинов, хемокинов и других провоспалительных медиаторов, повышенной продукцией белков острой фазы, включая ферритин, СРБ и интерлейкин (ИЛ) 6, аутоиммунными реакциями [9] и лимфоцитопенией [10]. Этот неконтролируемый иммунный ответ, характеризующийся избыточной продукцией цитокинов и сверхактивацией иммунных клеток (так называемый цитокиновый шторм), сопровождается повреждениями различных органов, в том числе центральной нервной системы (ЦНС) [11].

Неврологические осложнения COVID-19 нередко регистрируются у пациентов с хронической коморбидной патологией и тяжелым течением коронавирусной инфекции. Например, частота поражения ЦНС (в частности, психические синдромы и головная боль) при COVID-19 у пациентов с РЗ составляет 40–70% [12].

В обзоре рассмотрены патогенез и клинические проявления осложнений COVID-19 со стороны ЦНС. Эти осложнения связаны как с первичным (вследствие нейроинвазии вируса), так и с вторичным (вследствие системного гипервоспаления и аутоиммунных реакций) поражением ЦНС. Также рассмотрены современные подходы к фармакотерапии нейровоспаления при COVID-19.

Нейроревматологические последствия COVID-19

Нейроревматология – междисциплинарное направление, выделение которого способствовало целенаправленному изучению неврологических и психических проявлений системных РЗ [2]. Актуальность проблемы нейроревматологических последствий COVID-19 обусловлена высокой частотой неврологических осложнений коронавирусной инфекции; длительным сохранением нейроревматологических симптомов (боль, ломота в суставах, мучительная ноющая боль вследствие отечности, ощущение скованности спины и др.) после перенесенного COVID-19; развитием характерной для COVID-19 васкулопатии; необходимостью использования особого алгоритма назначения глюкокортикоидов, моноклональных антител, ингибиторов киназ (для снижения активности воспаления, уменьшения боли при РЗ и профилактики цитокинового шторма) с целью минимизации частоты неблагоприятных эффектов фармакотерапии; большим числом случаев тромботических церебральных осложнений COVID-19, в том числе связанных с антифосфолипидным синдромом и другими системными РЗ.

Выделяют три основных периода COVID-19: острый (acute-COVID-19) – до 4 нед, постострый (post-acute-COVID-19) – от 4 до 12 нед, постковид (post-COVID) – от 12 нед до 6 мес. Если речь идет о более затяжном течении (более 6 мес), то используется термин «длительный» (long) COVID. В настоящее время описано пять основных типов (этапов формирования) синдрома так называемого длительного COVID-19, которые включают в себя в том числе нейроревматологические симптомы [13]:

- тип 1 (острый COVID-19) – развитие труднолечимых деструктивных изменений органов уже в период инфицирования;
- тип 2 – симптомы полиорганной патологии, сохраняющиеся в течение 4–12 нед после заражения SARS-CoV-2;
- тип 3 – затяжное (более 12 нед) непрерывное или рецидивирующее течение (более 3 мес – подтип 3A, более 6 мес – подтип 3B) после почти полного исчезновения симптомов;
- тип 4 – «внезапное» развитие полиорганной патологии спустя 1–3 мес (подтип 4A) или более чем через 3 мес (подтип 4B) при бессимптомном течении острого периода;
- тип 5 – летальный исход, вызванный скрыто протекающим диссеминированным свертыванием крови в различных органах (легких, миокарде, мозге и др.) и в питающих эти органы сосудах [14].

Аутоиммунные реакции типичны для РЗ. Повышение активности аутоиммунных процессов на фоне COVID-19 может отягощать течение РЗ. При этом нейроревматологические изменения ЦНС обусловлены в основном сосудистой патологией: васкулопатией, тромбозами, васкулитами, инфарктами и геморрагиями различных органов.

Накапливаются данные о связанных с COVID-19 аутоиммунных осложнениях. Описано развитие воспалительных демиелинизирующих полирадикулоневропатий (СГБ; синдром Миллера–Фишера), лейкоэнцефалопатии, аутоиммунного энцефалита, тромбэнцефалита Бикерстаффа, лимбического энцефалита, анти-NMDAR-энцефалита, острого диссеминированного энцефаломиелита, поперечного/продольного миелита, оптикомиелита, рассеянного склероза (РС), миастении de novo, множественного мононеврита, цервикобрахиальной плексопатии [15], злокачественного отечного экзофтальма Грейвса (аутоиммунного тиреодита). Также зарегистрированы единичные случаи поствакцинальных неблагоприятных реакций после введения мРНК вакцины против

COVID-19 в виде поперечного миелита, СГБ и др. [16]. Характерная для COVID-19 потеря обоняния также может рассматриваться как нейроревматологическое осложнение (НРО), так как связана с поражением периферических нервов вследствие нейровоспаления, нейродегенерации и аутоиммунных реакций [17].

Также имеются наблюдения менингита и острой некротизирующей энцефалопатии [18], ассоциированные с инфицированием SARS-CoV-2. При этом указанные НРО могут возникать и в отсутствие прямой инвазии вируса SARS-CoV-2 в ЦНС или иммуноопосредованной демиелинизации, но вследствие системного цитокинового шторма и нарушений гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [19].

Молекулярно-биологические механизмы вирусной инвазии, формирования аутоиммунных реакций и долгосрочных нейроревматологических последствий COVID-19

Нейроинвазия вируса SARS-CoV-2 осуществляется гематогенным и нейрально-ретроградным путем. Нейрональное ретроградное распространение коронавирусов происходит через черепно-мозговые нервы (обонятельный, тройничный, языкоглоточный и блуждающий) [20]. Сосудистый эндотелий экспрессирует белки-рецепторы вируса SARS-CoV-2 (ангиотензинпревращающий фермент 2, АПФ2 и др.), поэтому сосудистый компартмент ГЭБ также является «входными воротами» для инвазии вирусов в ЦНС [21]. SARS-CoV-2 может проникать в ЦНС, используя различные клеточные рецепторы: АПФ2 [22], базигин [23], нейропилин 1 в эндотелиальных клетках [24], трансмембранные сериновые протеазы 2 и 4 в нейронах [25] и катепсин L в микроглии [21]. Коронавирусы могут мигрировать из легких к стволу мозга и кардиореспираторному центру посредством механорецепторов и хеморецепторов через синаптические соединения [17].

Увеличение числа инсультов в бассейнах крупных сосудов у пациентов моложе 50 лет, переболевших COVID-19, предполагает не только прямую инвазию вируса в ЦНС, но и формирование эндотелиопатии, гиперкоагулопатии и энцефалопатии вследствие гипервоспаления [26]. Патофизиология энцефалопатии, обусловленной инфицированием вирусом SARS-CoV-2, также связана с аберрацией сигнальных путей врожденного иммунитета ЦНС в ответ на периферическое гипервоспаление, спровоцированное повышением уровня провоспалительных цитокинов, включая ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ17 и фактор некроза опухоли α (ФНОα) [27].

Общие нейропатологические исследования пациентов с неврологическими проявлениями COVID-19 выявили активацию микроглии (42,9%), лимфоидное воспаление (37,5%), острые гипоксически-ишемические изменения (29,9%), астроглиоз (27,7%), острый/подострый инфаркты головного мозга (21,2%), спонтанные кровоизлияния (15,8%) и микротромбоз сосудистого русла ЦНС (15,2%) [28].

Более детальные исследования показали, что инфицирование вирусом SARS-CoV-2 приводит к изменениям относительных количеств подтипов иммунных клеток. Так, отмечается снижение числа CD4+/CD8+ Т-клеток, В-клеток и естественных киллеров (NK). Наблюдаются обратная корреляция между относительным количеством CD8+ Т-клеток и уровнем маркеров воспаления, значимое повышение относительного количества CD4+ Т-клеток с экспрессией хемокинового рецептора CCR6 [29]. В периферической крови пациентов с COVID-19 увеличено число клеток Th-17, вырабатывающих ИЛ2, ИЛ6, ИЛ10, и Th1, секретирующих интерферон γ и ФНОα. ИЛ1β играет важную роль в формировании сосудистых «нейтрофильных пробок», обнаруженных в головном мозге пациентов с COVID-19 [30].

Цитокиновый шторм при COVID-19 сопровождается гиперактивацией макрофагов, тучных клеток и В-клеток. Активированные макрофаги продуцируют избыточное количество провоспалительных цитокинов, трансформируются в провоспалительный фенотип М1 и приобретают цитотоксические свойства [31]. В макрофагах CD169+ обнаружен нуклеопротеиновый антиген вируса SARS-CoV-2, который стимулирует синтез ИЛ6, что способствует развитию воспаления и истощению пула лимфоцитов [32].

Тучные клетки, активированные SARS-CoV-2, высвобождают гистамин, повышающий уровень ИЛ1β, который является одним из белков-инициаторов цитокинового шторма [33]. У пациентов с COVID-19 значительно увеличивается количество атипичных В-клеток памяти, тогда как количество обычных В-клеток памяти существенно уменьшается [34]. Избыточная передача сигналов от рецептора ИЛ17 может усиливать гибель нейронов за счет активации каскада NF-κB в В-клетках [35].

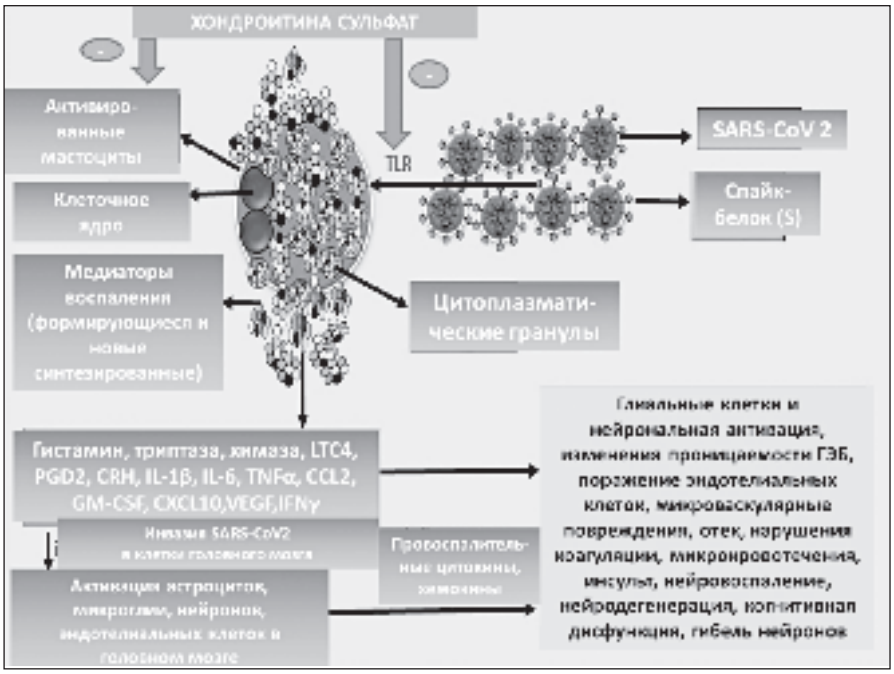
При вакцинации против COVID-19 аутоиммунные реакции могут быть обусловлены не только гиперактивацией В-клеток, но и сходством эпитопов вируса SARS-Cov-2 с эпитопами ганглиозидов мозга, поэтому антитела, генерируемые против вируса, могут связывать ганглиозиды нейронов посредством взаимодействия с Т- и В-клетками, что приводит к разрушению миелина [36].

Выявление у пациентов с COVID-19 лейкоцитоза, тромбоцитопении, повышения протромбинового и частичного тромбопластинового времени, а также уровня фибриногена, D-димера, IgA-антител к кардиолипину и β_2-гликопротеину показывает, что системный ответ, вызванный SARS-CoV-2, схож с патогенезом СКВ и антифосфолипидного синдрома [26].

Антифосфолипидные антитела (IgA- и IgG-антитела к кардиолипину и β_2-гликопротеину 1) способствуют развитию коагулопатии при инсультах, связанных с COVID-19 [26]. Синдром обратимой энцефалопатии задних отделов головного мозга у лиц с нормальным артериальным давлением и COVID-19 ассоциирован с системным воспалением, иммунной дисрегуляцией и коагулопатией [37]. Патогенез острого диссеминированного энцефаломиелита, который схож с иммуноопосредованными последствиями COVID-19, включает дисрегуляцию адаптивного, врожденного [38] и гуморального иммунитета с участием антител, нацеленных на гликопротеины миелина олигодендроцитов [39].

Направления фармакологической коррекции аутоиммунного нейровоспаления при COVID-19

Результаты представленных выше исследований показывают, что аутоиммунный компонент неразрывно связан с патогенезом нейровоспаления при долговременных последствиях COVID-19. Поэтому неудивительно, что лекарственные средства, используемые для лечения аутоиммунных заболеваний, часто применяются при тяжелом течении COVID-19 [40], демонстрируя положительный эффект, в том числе в отношении цитокинового шторма [41]. Так, в терапии COVID-19 используется тоцилизумаб – моноклональное антитело, антагонист рецептора к ИЛ6 [42]. Протоколы и рекомендации



Гипотетический механизм влияния ХС на активацию тучных клеток, индуцированную вирусом SARS-CoV-2, и высвобождение различных медиаторов воспаления [55, 56]. LTC4 – лейкотриен C4; PGD_2 – простагландин D_2; CRH – кортиколиберин; IL – интерлейкин; TNFα – фактор некроза опухоли α; CCL2 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; CXCL10 – индуцированный интерфероном γ белок 10; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; IFNγ – интерферон γ; TLR – толл-рецепторы
Hypothetical mechanism of cholesterol effect on mast cell activation induced by SARS-CoV-2 and release of various inflammatory mediators [55, 56]. LTC4 – leukotriene C4; PGD_2 – prostaglandin D_2; CRH – corticoliberin; IL – interleukin; TNFα – tumor necrosis factor α; CCL2 – monocytic chemoattractant protein 1; GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; CXCL10 – interferon γ-induced protein 10; VEGF – vascular endothelial growth factor; IFNγ – interferon γ; TLR – toll receptors

по фармакотерапии пациентов с РС в условиях пандемии COVID-19, опубликованные различными обществами врачей, не предусматривают радикальных изменений в схеме лечения РС: регламентировано применение препаратов первого ряда, особенно интерферона, глатирамера ацетата, финголимода, диметилфумарата, терифлуномида [43]. Эксперты предлагают использовать расширенный интервал дозирования для натализумаба и других моноклональных антител (включая окрелизумаб), тщательный мониторинг лимфопении, связанной с финголимодом, чтобы сбалансировать эффективность и безопасность этих препаратов. Во время пандемии рекомендуется применение при РС анти-В-клеточной терапии (окрелизумаб и ритуксимаб), а также менее селективных препаратов – кладрибина и алемтузумаба [44]. Показан потенциально благоприятный эффект окрелизумаба при лечении больных РС с сопутствующим COVID-19 [45].

Радикальные изменения в схемах лечения в условиях пандемии COVID-19 трудно рекомендовать, поскольку воздействие известных лекарственных средств на репликацию вируса SARS-CoV-2 изучено крайне мало. Хемореактомный скрининг воздействия 2700 препаратов из Анатомо-терапевтическо-химической классификации (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, ATX) на SARS-CoV-2 и на виром человека показал, что некоторые общеизвестные препараты разных фармакологических групп могут проявлять прямое противовирусное действие при COVID-19 [46]. В частности, финголимод, используемый в фармакотерапии РС (группа ATX L04AA «Селективные иммунодепрессанты»), обладает наиболее сильным противовирусным эффектом. Финголимод, модулирующий рецепторы сфингозин-1-фосфата, ассоциирован с умеренным течением COVID-19 у пациентов с РС. Подобного рода противовирусное действие оказывает и терифлуномид, который также применяется для терапии РС [46]. Интерферон β, тоже обладающий противовирусными свойствами [47], и иммунодепрессант финголимод [48] проходят клинические испытания в качестве потенциальных средств для лечения COVID-19 [43].

Ингибирование активации и дегрануляции тучных клеток соответствующими препаратами и природными нейропротекторами (полифенол лютеолин или витамин D_3) уменьшает выраженность воспалительных реакций, легочных и неврологических осложнений при COVID-19 [49–51]. Витамин D_3 стабилизирует тучные клетки и подавляет высвобождение гистамина [49] Кромогликат натрия и пальмитоилэтаноламид также ингибируют дегрануляцию, активацию, и высвобождение провоспалительных медиаторов из тучных клеток и уменьшают воспаление в легких у пациентов с COVID-19 [52].

Хондроитина сульфат (ХС) участвует в формировании секреторных гранул тучных клеток, накапливающих гистамин [53]. При недостатке ХС гистаминовые гранулы нестабильны и легко распадаются с выбросом гистамина в межклеточное пространство. ХС подавляет высвобождение гистамина, ФНОα и CXCL8 из тучных клеток человека, стимулированных ИЛ33 (в том числе при участии SARS-CoV-2). Предполагают, что ХС взаимодействует с рецепторами белка N-этилмалеимид-чувствительного фактора (SNARE), которые регулируют секрецию гистамина [53]. ХС также влияет на экспрессию белка ST2 (член семейства рецепторов к ИЛ1β) в тучных клетках [54]. Применение ХС при COVID-19, вероятно, может уменьшать активацию тучных клеток вследствие блокады толл-рецепторов, способствующей снижению высвобождения провоспалительных медиаторов цитокинового шторма (ИЛ6, ИЛ1β, ФНОα, CCL2, CXCL10), проницаемости ГЭБ и проникновения SARS-CoV-2 в мозг (см. рисунок) [55–57].

Заключение

Нейроревматология – новое направление медицины. Например, в Journal of the Neurological Sciences специальный раздел под названием «Нейроревматология» появился только в 2021 г. [58]. Нейроревматологические исследования особенно актуальны на фоне пандемии COVID-19. При этом важной задачей является поиск патогенетических и диагностических

параллелей между проявлениями COVID-19 и нейроревматологической симптоматикой, что позволит разрабатывать оптимальную стратегию лечения с использованием всего спектра эффектов лекарственных препаратов разных фармакотерапевтических групп.

В статье представлен обзор клинических и экспериментальных исследований, посвященных патогенезу НРО COVID-19, таких как воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия (СГБ), РС, острая некротизирующая энцефалопатия, синдром задней обратимой энцефалопатии, острый диссеминированный энцефаломиелит, васкулопатии, коагулопатии, инфаркты мозга. Описано влияние системного гипервоспаления, вызванного вирусом SARS-CoV-2, на функцию нейроваскулярного эндотелия, ГЭБ, активацию сигнальных путей врожденного иммунитета в ЦНС, потенциально способствующую возникновению НРО COVID-19. Фармакотерапия НРО COVID-19 может быть основана на применении таргетных иммуномодулирующих препаратов, снижающих активность ревматического воспаления, и симптоматических лекарственных средств замедленного действия для лечения остеоартрита. Так, ХС может способствовать восстановлению функции нервной системы за счет подавления высвобождения гистамина и других медиаторов воспаления из тучных клеток, секреции ФНОα, провоспалительных ИЛ вследствие блокады толл-рецепторов и ингибирования каскада CD44/NF-κB. ХС при COVID-19 может снижать высвобождение провоспалительных медиаторов цитокинового шторма, уменьшать проницаемость ГЭБ, препятствуя инвазии вирусов SARS-CoV-2 в мозг. Таким образом, ХС является перспективной молекулой для фармакологической коррекции долгосрочных НРО COVID-19. ХС фармацевтического качества представлен в России препаратом Хондрогард (ЗАО «ФармФирма «Сотекс»), для которого имеется убедительная доказательная база, в том числе метаанализ клинических исследований [57].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nouh A, Carbunar O, Ruland S. Neurology of rheumatologic disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014 Jul;14(7):456. doi: 10.1007/s11910-014-0456-6.
2. Грачев ЮВ. Нейроревматология – междисциплинарное клиническое направление. Характеристика и классификация неврологических проявлений системных ревматических заболеваний. Нейронауки. 2005;(1):54-7.
[Grachev SE. Neurorheumatology is an interdisciplinary clinical field. Characteristics and classification of neurological manifestations of systemic rheumatic diseases. *Neironauki*. 2005;(1):54-7. (In Russ.)].
3. Раскина ТА, Семенов ВА, Королева МВ, Летаева МВ. Неврологические проявления системных ревматических заболеваний. Возможности фармакологической коррекции. Современная ревматология. 2011;11(4):61-5.
[Raskina TA, Semenov VA, Koroleva MV, Letayeva MV. Neurological manifestations of systemic rheumatic diseases. Possibilities of pharmacological correction. *Sovpemennaya revmatologiya = Modern rheumatology.* 2011; 11(4):61-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2011-701
4. Hua LH, Obeidat AZ, Longbrake EE. Outcomes and future directions for neuroimmunology/multiple sclerosis fellowship training: Survey of recent trainees. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Sep;44:102296. doi: 10.1016/j.msard.2020.102296
5. Liampas A, Nteveros A, Parperis K, et al. Primary Sjugren's syndrome (pSS)-related cerebellar ataxia: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Belg.* 2021 Oct 5. doi: 10.1007/s13760-021-01784-1. Online ahead of print.
6. Goglin S, Cho TA. Clinical approach to neuro-rheumatology. *J Neurol Sci.* 2021 Dec 15;431:120048. doi: 10.1016/j.jns.2021.120048
7. Чучалин АГ, редактор. Микронутриенты против коронавирусов. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 112 с.
[Chuchalin AG, editor. *Mikronutrienty protiv koronavirusov* [Micronutrients against coronaviruses]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 112 p.].
8. Schett G, Sticherling M, Neurath M. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol.* 2020 May;20(5):271-2. doi: 10.1038/s41577-020-0312-7.
9. Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G, et al. COVID-19 and immunological dysregulation: can autoantibodies be useful? *Clin Transl Sci.* 2021 Mar;14(2):502-8. doi: 10.1111/cts.12908. Epub 2021 Jan 20.
10. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, et al. COVID-19 cytokine storm: the anger of inflammation. *Cytokine*. 2020 Sep;133:155151. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155151. Epub 2020 May 30.
11. Liua Y, Sawalhab A, Lua Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2021 Mar 1;33(2):155-62. doi: 10.1097/BOR.0000000000000776.
12. Najjar S, Najjar A, Chong D, et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflammation.* 2020 Aug 6;17(1):231. doi: 10.1186/s12974-020-01896-0.
13. Yong S. Persistent brainstem dysfunction in long-COVID: a hypothesis. *ACS Chem Neurosci.* 2021 Feb 17;12(4):573-80. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00793. Epub 2021 Feb 4.
14. Taboada M, Carinena A, Moreno E, et al. Post-COVID-19 functional status six-months after hospitalization. *J Infect.* 2021 Apr;82(4): e31-e33. doi: 10.1016/j.jinf.2020.12.022. Epub 2020 Dec 26.
15. Белопасов ВВ, Яшу Я, Самойлова ЕМ, Баклаушев ВП. Поражение нервной системы при COVID-19. Клиническая практика. 2020;11(2):60-80.
[Belopasov VV, Yachou Y, Samoilova EM, Baklaushev VP. The nervous system damage in COVID-19. *Klinicheskaya praktika*. 2020; 11(2):60-80. (In Russ.)].
16. Waheed S, Bayas A, Hindi F, et al. Neurological complications of COVID-19: Guillain-Barre syndrome following pfizer COVID-19 vaccine. *Cureus*. 2021 Feb 18;13(2):e13426. doi: 10.7759/cureus.13426.
17. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020 May;94:55-8. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062. Epub 2020 Apr 3.
18. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E119-E120. doi: 10.1148/radiol.2020201187. Epub 2020 Mar 31.
19. Rossi A. Imaging of acute disseminated encephalomyelitis. *Neuroimaging Clin N Am.* 2008 Feb;18(1):149-61; ix. doi: 10.1016/j.nic.2007.12.007.
20. Li Y, BaiW, Hirano N, et al. Neurotropic virus tracing suggests a membranous-coating-mediated mechanism for transsynaptic communication. *J Comp Neurol.* 2013 Jan 1; 521(1):203-12. doi: 10.1002/cne.23171.
21. Baig A. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther.* 2020 May;26(5):499-501. doi: 10.1111/cns.13372. Epub 2020 Apr 7.
22. Baig A, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Apr 1; 11(7):995-8. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00122. Epub 2020 Mar 13.

23. Wang K, Chen W, Sen Zhou Y, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv.* 2020: 2020.03.14.988345. doi:10.1101/2020.03.14.988345
24. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro L, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and provides a possible pathway into the central nervous system. *bioRxiv.* 2020:2020.06.07.137802. doi:10.1101/2020.06.07.137802
25. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-80.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5.
26. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 23;382(17):e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575. Epub 2020 Apr 8.
27. Xu X, Yu C, Qu J, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 May;47(5):1275-80. doi: 10.1007/s00259-020-04735-9. Epub 2020 Feb 28.
28. Lou J, Movassaghi M, Gordy D, et al. Neuropathology of COVID-19 (neuro-COVID): clinicopathological update. *Free Neuropathol.* 2021 Jan 18;2:2. doi: 10.17879/freeneuropathology-2021-2993.
29. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 Apr;8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X. Epub 2020 Feb 18.
30. Liu J, Li S, Liang B, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020 May;55:102763. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763. Epub 2020 Apr 18.
31. MuskardinW. Intravenous Anakinra for macrophage activation syndrome may hold lessons for treatment of cytokine storm in the setting of coronavirus disease 2019. *ACR Open Rheumatol.* 2020 May;2(5):283-5. doi: 10.1002/acr2.11140. Epub 2020 May 10.
32. Park M. Macrophages: a Trojan horse in COVID-19? *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun; 20(6):351. doi: 10.1038/s41577-020-0317-2.
33. Conti P, Caraffa A, Tete` G, et al. Mast cells activated by SARS-CoV-2 release histamine which increases IL-1 levels causing cytokine storm and inflammatory reaction in COVID-19. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020 Sep-Oct,;34(5):1629-32. doi: 10.23812/20-2EDIT.
34. Oliviero B, Varchetta S, Mele D, et al. Expansion of atypical memory B cells is a prominent feature of COVID-19. *Cell Mol Immunol.* 2020 Oct;17(10):1101-3. doi: 10.1038/s41423-020-00542-2. Epub 2020 Sep 2.
35. Sommer A, Marxreiter F, Krach F, et al. Th17 Lymphocytes induce neuronal cell death in a human iPSC-based model of Parkinson's disease. *Cell Stem Cell.* 2019 Jun 6;24(6):1006. doi: 10.1016/j.stem.2019.04.019.
36. Khan Z, Ahmad U, Ualiyeva D, et al. Guillain-Barre syndrome: An autoimmune disorder post-COVID-19 vaccination? *Clinical Immunology Communications.* 2022;(2):1-5. doi: 10.1016/j.clicom.2021.12.002
37. Marra A, Vargas M, Striano P, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: the endothelial hypotheses. *Med Hypotheses.* 2014 May;82(5):619-22. doi: 10.1016/j.mehy.2014.02.022. Epub 2014 Mar 1.
38. Pusch E, Renz H, Skevaki C. Respiratory virus-induced heterologous immunity:part of the problem or part of the solution? *Allergo J.* 2018;27(3):28-45. doi: 10.1007/s15007-018-1580-4. Epub 2018 Apr 26.
39. Pohl D, Alper G, van Haren K, et al. Acute disseminated encephalomyelitis:updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology.* 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S38-45. doi: 10.1212/WNL.0000000000002825.
40. Esmaeilzadeh A, Elahi R. Immunobiology and immunotherapy of COVID-19: a clinically updated overview. *J Cell Physiol.* 2021 Apr;236(4):2519-43. doi: 10.1002/jcp.30076. Epub 2020 Oct 6.
41. Barlow A, Landolf K, Barlow B, et al. Review of emerging pharmacotherapy for the treatment of coronavirus disease 2019. *Pharmacotherapy.* 2020 May;40(5):416-37. doi: 10.1002/phar.2398. Epub 2020 May 6.
42. Stroud C, Hegde A, Cherry C, et al. Tocilizumab for the management of immune mediated adverse events secondary to PD-1 blockade. *J Oncol Pharm Pract.* 2019 Apr;25(3):551-7. doi: 10.1177/1078155217745144. Epub 2017 Dec 5.
43. Giovannoni G, Hawkes C, Lechner-Scott J, et al. The COVID-19 pandemic and the use of MS disease-modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Apr;39:102073. doi: 10.1016/j.msard.2020.102073. Epub 2020 Mar 27.
44. Willis M, Robertson N. Multiple sclerosis and the risk of infection: Considerations in the threat of the novel coronavirus, COVID-19/SARS-CoV-2. *J Neurol.* 2020 May; 267(5):1567-9. doi: 10.1007/s00415-020-09822-3.
45. Novi G, Mikulska M, Briano F, et al. COVID-19 in a MS patient treated with ocrelizumab: Does immunosupression have a protective role? *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Jul; 42:102120. doi: 10.1016/j.msard.2020.102120. Epub 2020 Apr 15.
46. Торшин ИЮ, Громова ОА, Чучалин АГ, Журавлев ЮИ. Хемореактомный скрининг воздействия фармакологических препаратов на SARS-CoV-2 и вироме человека как информационная основа для принятия решений по фармакотерапии COVID-19. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021;14(2):191-211. [Torshin IYu, Gromova OA, Chuchalin AG, Zhuravlev YuI. Chemoreactome screening of pharmaceutical effects on SARS-CoV-2 and human virome to help decide on drug-based COVID-19 therapy. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya.* 2021;14(2):191-211. (In Russ.)].
47. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04276688
48. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280588
49. Paul A, Hossain M, Mahboob T, et al. Does Oxidative Stress Management Help Alleviation of COVID-19 Symptoms in Patients Experiencing Diabetes? *Nutrients.* 2022 Jan 13;14(2):321. doi: 10.3390/nu14020321.
50. Громова ОА, Торшин ИЮ, Путилина МВ и др. Ноцицепция: роли витамина D. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):145-53. [Gromova OA, Torshin IYu, Putilina MV, et al. Nociception: the roles of vitamin D. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(1):145-53. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-145-153
51. Theoharides T. COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin. *Biofactors.* 2020 May;46(3): 306-8. doi: 10.1002/biof.1633. Epub 2020 Apr 27.
52. Gigante A, Aquili A, Farinelli L, et al. Sodium chromo-glycate and palmitoylethanolamide: a possible strategy to treat mast cell-induced lung inflammation in COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020 Oct;143:109856. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109856. Epub 2020 May 19.
53. Торшин ИЮ, Громова ОА, Нечаева ГИ, Рейер ИА. Систематический анализ молекулярно-биологических механизмов поддержки хондроитина сульфатом метаболизма соединительной ткани. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):154-62. [Torshin IYu, Gromova OA, Nechaeva GI, Reier IA. Systematic analysis of molecular biological mechanisms for supporting connective tissue metabolism with chondroitin sulfate. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(1):154-62. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-154-162
54. Gross A, Theoharides T. Chondroitin sulfate inhibits secretion of TNF and CXCL8 from human mast cells stimulated by IL-33. *Biofactors.* 2019 Jan;45(1):49-61. doi: 10.1002/biof.1464. Epub 2018 Dec 6.
55. Kempuraj D, Selvakumar G, Ahmed M, et al. COVID-19, mast cells, cytokine storm, psychological stress, and neuroinflammation. *Neuroscientist.* Oct-Dec 2020;26(5-6):402-14. doi: 10.1177/1073858420941476. Epub 2020 Jul 18.
56. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лила АМ и др. Толл-подобные рецепторы как компонент патофизиологии остеоартрита: противовоспалительное, анальгетическое и нейропротекторное действие. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.

2021;13(4):123-9.
[Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. Toll-like receptors as a part of osteoarthritis pathophysiology: anti-inflammatory, analgesic and neuroprotective effects. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(4):123-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-123-129

57. Торшин ИЮ, Лила АМ, Наумов АВ и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартита препаратом Хондрогард. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020;13(4):388-99.
[TorshinIYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. Farmakoekonomika. *Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2020;13(4):388-99. (In Russ.)].

58. https://www.sciencedirect.com/journal/journal-of-the-neurological-sciences/special-issue/109QBJSVZ2T

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
17.02.2022/26.03.2022/29.03.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Сарвилина И.В. https://orcid.org/0000-0002-5933-5732
Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080
Громова О.А. https://orcid.org/0000-0002-7663-710X
Торшин И.Ю. https://orcid.org/0000-0002-2659-7998
Шавловская О.А. https://orcid.org/0000-0003-3726-0730
Таскина Е.А. https://orcid.org/0000-0001-8218-3223

ХОНДРОГАРД®

АКТИВНАЯ ЗАЩИТА ОТ ОСТЕОХОНДРОЗА И ОСТЕОАРТРИТА

ПОДУМАТЬ ИСПОЛЬЗОВАТЬ

БРЕНД № 1
среди инъекционных препаратов Хондроитина сульфата[2]

СПОСОБСТВУЕТ:

- УМЕНЬШЕНИЮ БОЛИ[1]
- СОХРАНЕНИЮ ХРЯЩА[1]
- УЛУЧШЕНИЮ ПОДВИЖНОСТИ СУСТАВОВ[1]

ХС* включен в клинические рекомендации МЗ РФ 2020[4,5], 2021[6,7]

*ХС-хондроитина сульфат

ЛП-N (000042)-(РГ-RU)

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ
Раствор для внутримышечного и внутрисуставного введения
1 мл № 10, 2 мл № 10, 2 мл № 25

- ОБШИРНАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА[3,4,5]
- УДОБНАЯ УПАКОВКА № 25 НА КУРС ЛЕЧЕНИЯ

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Хондрогард®. РУ ЛП-N (000042)-(РГ-RU) от 19.03.2020.
2. Согласно данным баз ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», «Бюджетный аудит (искл. ДЛО и РЛО) в РФ», «ДЛО (ОНЛС/ВЗН) в РФ» и «Региональная льгота в РФ», по итогам 2020 года бренд Хондрогард® является лидером по объему продаж в упаковках и в рублях в оптовых ценах среди лекарственных препаратов группы M01AX25 «Хондроитина сульфат» (классификация АТХ) в лекарственных формах для парентерального введения. Источник: данные ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс», полученные из баз данных: «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», «Бюджетный аудит (искл. ДЛО и РЛО) в РФ», «ДЛО (ОНЛС/ВЗН) в РФ» и «Региональная льгота в РФ», февраль 2021 года.
3. Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В., Кочиш А.Ю., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Сарвилина И.В., Галустян А.Н., Громов А.Н., Хаджидис А.К., Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Удовика М.И., Громова О.А. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2020; 13 (4): 388–399. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.066.
4. Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств 1). Клинические рекомендации МЗ РФ «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста». – 2020. – 122 с. URL: r.rosminzdrav.ru/#!/recomend/616.
5. Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств 1). Клинические рекомендации МЗ РФ «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста». – 2020. – 80 с. URL: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/600.
6. Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2), Клинические рекомендации МЗ РФ «Гонартроз», https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1
7. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1), Клинические рекомендации МЗ РФ «Коксартроз», https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666_1

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

СОТЕКС