

RYŠIO TARP REUMATOIDINIO ARTRITO IR ASTMOS ANALIZĖ LITERATŪROJE

Karolina Lukošiuūtė¹, Austėja Malinauskaitė¹, Liucija Mažonaitė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Kauno klinikos, Vidaus ligų klinika

Raktažodžiai: reumatoidinis artritas, astma, patogenezė, genetiniai veiksniai, rūkymas, komorbidiškumas.

Santrauka

Reumatoidinis artritas (RA) ir astma yra lėtinės uždegiminės T limfocitų medijuotos ligos, kurių išsivystymą lemia genetinių ir aplinkos veiksnių sąveika. Manoma, kad šių ligų pasireiškimas kartu yra neatsitiktinis ir nustatyta, kad abiejų ligų patogenezėje yra svarbus žmogaus leukocitų antigenas (HLA), susijęs ne tik su ligos išsivystymu, bet ir RA eigos sunkumu. Nuolatinis ilgalaikis cigarečių rūkymas yra susijęs astmos ir RA rizikos veiksnys, sukeliantis lėtinį apatinių kvėpavimo takų (AKT) uždegimą, anticitrulino rūgšties peptidų autoantikūnų (ACPA) sintezę, kas yra seropozityvaus RA patogenetinis veiksnys. Imunologinė tolerancija taip pat yra bendras astmos ir RA išsivystymą lemiantis veiksnys. Nustatyta, kad kostimuliacines ląsteles koduojantys CD40L ir CD86 genai gali būti abiejų ligų terapiniu taikiniu ir paaiškina neretai nustatomą astmos ir RA pasireiškimą kartu. Taigi, genetiniai ir imunologiniai veiksniai, T limfocitų disfunkcija ir padidėjęs kitų uždegiminių ląstelių aktyvumas, rūkymo sąlygotas AKT uždegimas yra neatsitiktinį astmos ir RA pasireiškimą kartu lemiantys veiksniai. Astma sergančių pacientų yra didesnė rizika susirgti RA. RA yra susijęs su didesnio mirštamumo nuo astmos bei kvėpavimo takų ir kitų sisteminių gretutinių ligų dažniu.

Įvadas

Reumatoidinis artritas (RA) – tai lėtinė uždegiminė autoimuninė liga, kuriai būdingas sinovijos uždegimas ir hiperplazija [1]. Pasaulyje RA serga apie 1,3 proc. visų gyventojų, moterys serga 2-4 kartus dažniau nei vyrai, o ligos pikas stebimas apie 60 gyvenimo metus. Liga yra medijuota Th1 ir Th17 limfocitų disfunkcijos. Genetinių, ypač tokių kaip žmogaus leukocitų antigenas (HLA) ir aplinkos veiksnių sąveika yra RA išsivystymo pagrindas. Rūkymo sukeltas

lėtinis apatinių kvėpavimo takų (AKT) uždegimas yra susijęs su anticitrulino rūgšties peptidų autoantikūnų (ACPA) gamyba, kurie yra svarbūs RA patogenezėje ir kartu su reumatoidiniu faktoriumi (RF) nulemia RA fenotipą, kuris gali būti seropozityvus, kai nustatomas ACPA arba RF ir seronegatyvus, kai ACPA ir RF nėra [2,3].

Astma yra viena dažniausių lėtinių neinfekcinių AKT ligų, kurios patogenezė susijusi su Th2 limfocitų disfunkcija ir to sąlygotu lėtiniu AKT uždegimu bei padidėjusiu jautrumu. Astma serga apie 4 proc. pasaulio gyventojų, suaugusiųjų amžiaus 20 proc. dažniau nustatoma moterų populiacijoje. Ligos išsivystymas, taip pat kaip ir RA, yra susijęs su genetinių ir aplinkos veiksnių sąveika [4]. Manoma, kad dėl lėtinio AKT uždegimo sąlygotos anticitrulino rūgšties peptidų autoantikūnų (ACPA) gamybos astma sergantiems pacientams yra didesnė seropozityvaus RA rizika [5].

Tyrimo tikslas – apžvelgti reumatoidinio artrito ir astmos ryšį bei su šių ligų pasireiškimu kartu susijusius veiksnius.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta sisteminė literatūros apžvalga, remiantis duomenų bazėse Medline (PubMed), UpToDate, Google Scholar atrinkta literatūra. Naudoti raktiniai žodžiai ir jų kombinacijos: reumatoidinis artritas, astma, patogenezė, genetiniai veiksniai, rūkymas, komorbidiškumas (angl. rheumatoid arthritis, asthma, pathogenesis, genetic factors, smoking, comorbidity). Literatūros atranka atlikta remiantis straipsnių pavadinimais bei santraukomis. Atrinkta 12 anglų kalba publikuotų straipsnių, kuriuose analizuojamas ryšys tarp reumatoidinio artrito ir astmos ir su šių ligų pasireiškimu kartu susiję veiksniai.

Tyrimo rezultatai

Genetiniai veiksniai. Genetinis polinkis yra vienas pagrindinių veiksnių, susijusių su RA išsivystymu. Atliktų tyrimų rezultatai rodo, kad paveldimumas nustatomas net

60 proc. sergančiųjų RA. Reikšmingiausias susijęs genetinis rizikos veiksnys yra žmogaus leukocitų antigenas (HLA), o ypač stiprus ryšys su RA išsivystymu nustatytas esant HLA-DRB1 aleliui, kuris susijęs ir su ligos sunkumu [6]. Astmos patogenezėje svarbi genitinių ir aplinkos veiksnių sąveika. Atliktuose tyrimuose nustatyta, kad skirtingi HLA aleliai yra susiję su astmos fenotipų skirtumu, o HLA-DRB1 alelis yra statistiškai reikšmingai susijęs su didesne astmos rizika [7].

Imunologinė tolerancija susijusi su sutrikusiu imuninės sistemos atsaku į antigeną. Ją gali lemti daugelis veiksnių, įskaitant T limfocitų kostimuliaciją. Yra žinoma, kad antigenui specifinės T ląstelės yra svarbios RA ir astmos patogenezėi, o kostimuliaciniai signalai labai svarbūs optimaliam T ląstelių aktyvavimui, proliferacijai ir diferenciacijai, todėl buvo atlikta daugybė eksperimentinių ir ikiklinikinių tyrimų nustatant kostimuliacines molekules kaip terapinius RA ir astmos valdymo taikinius [8]. 2014 m. S. Lee su kolegomis tyrė 8 pavienių nukleotidų sekų polimorfizmą penkiuose genuose, koduojančiuose kostimuliacines molekules ir nustatė, kad tiriamųjų, turinčių CD40L ir CD86 genų genotipus, didesnė tikimybė sirgti RA ir astma [9].

Rūkymas. Pasaulyje apie pusė sergančiųjų astma yra buvę arba esami rūkaliai. Tai įrodo, kad cigarečių rūkymas yra vienas labiausiai astmos išsivystymą skatinančių veiksnių dėl cigarečių dūmuose esančių medžiagų sukeliama apatinių kvėpavimo takų uždegimo. Rūkymas skatina plaučių fagocitus išskirti peptidilo arginino deiminazės (PAD) 2 ir 4 fermentus ir skatina genetiškai jautrių asmenų anticitrulinuotų peptidų autoantikūnų (ACPA) gamybą, kurie reikšmingai susiję su RA vystymusi [10]. D. Giuseppe su kolegomis atliktame 10 studijų tyrime nustatyta, kad RA statistiškai reikšmingai dažniau nustatomas rūkančiųjų grupėje, įskaitant mažiau nei 10 pakmečių. Nustatyta, kad RA rizika 2 kartus didesnė yra rūkantiems daugiau nei 20 pakmečių, nei nerūkantiems tiriamiesiems. Taip pat nustatyta, kad rūkymas statistiškai reikšmingai dažniau sukelia RA seropozityvų nei seronegatyvų [11].

Patogenezė. RA yra T limfocitų medijuota liga, ypatingai susijusi su patogeninėmis T pagalbinėmis ląstelėmis (Th) 1 ir Th17 [2]. Padidėjęs Th17 aktyvumas ir interleukino 17 ekspresija yra susiję su apatinių kvėpavimo takų uždegimu astmos metu ir sukelia su Th2 susijusią eozinofiliją, kvėpavimo takų mucino ekspresiją ir padidėjusį kvėpavimo takų jautrumą. Pastebėta, kad padidėjusi kitų uždegiminių ląstelių, įskaitant leukotrienų, tumoro nekrozės faktorių alfa (TNF- α), natūralių ląstelių žudikių (angl. Natural killer, NK) raiška yra būdinga tiek RA, tiek astmos patogenezėje. Manoma, kad padidėjęs Th17 ir kitų, su astma susijusių, uždegiminių žymenų aktyvumas vėliau tiems patiems asmenims gali sukelti sisteminių uždegimą ir sąnarių degeneraciją [5].

Reumatoidinio artrito ir astmos komorbidiškumas.

Ryšys tarp RA ir astmos yra prieštaringas. Nors prieš daugiau nei 10 metų atliktų tyrimų rezultatai rodė neigiamą šių dviejų ligų ryšį, tačiau naujausi tyrimai atskleidžia, kad ryšys tarp šių ligų yra neatsitiktinis. 2020 m. atliktame tyrime nustatyta, kad astma sergantiems pacientams RA rizika buvo žymiai didesnė, palyginti su asmenimis, kurie astma neserga, o bendras rizikos santykis buvo 1,42 (95 % PI, 1,18–1,70). Atvejų kontrolės tyrimų metaanalizė parodė, kad astma sergančių pacientų rizika sirgti RA buvo didesnė, palyginti su asmenimis, nesergančiais astma 1,33 (95 % PI, 0,97 – 1,83) [5].

Pietų Korėjos nacionalinės sveikatos ir mitybos stebėjimo sistemos 2023 m. atliktas tyrimas, į kurį buvo įtraukti vyresni nei 40 metų pacientai, užpildę klausimynus ir atlikę spirometriją. Surinkti pacientų duomenys apie RA, astmą, alerginį rinitą, atopinį dermatitą, LOPL, sinusitą, vidurinės ausies uždegimą ir KMI. Į šį tyrimą buvo įtraukti 14 272 asmenys, iš kurių 334 (2,4 %) sirgo RA. RA buvo reikšmingai susijęs su astma (AR 2,32; 95 % PI 1,51–3,57), alerginiu rinitu (AR 1,51; 95 % PI 1,08–2,10) ir sinusitu (AR 1,64; 95 % PI 1,08–2,50). Visų pacientų tyrimo rezultatai atskleidė teigiamą ryšį tarp astmos ir alerginio rinito, sinusito, vidurinės ausies uždegimo, atopinio dermatito, KMI ir RA. Ryšys tarp astmos ir KMI išskirtinai nustatytas tik RA sergančiųjų grupėje. Šio tyrimo rezultatai patvirtina teigiamą RA ryšį su astma, alerginiu rinitu bei sinusitu. Analizė parodė reikšmingą sąsają tarp astmos ir didesnį KMI turinčių ir sergančių RA. Tai rodo, jog astma yra labiau susijusi su nutukimu sergančiųjų RA grupėje [1].

Yiming Luo su kolegomis 2018 m. atliko pirmąjį tyrimą, kuris parodė, kad RA yra susijęs su padidėjusiu mirštamumu lignoninėje, pailgėjusia hospitalizacijos trukme bei išaugusiais ekonominiais ištekliais. Tyrimu siekta nustatyti suaugusių pacientų, hospitalizuotų dėl astmos paūmėjimo ir sergančių RA, gydymo baigtį. Nuo 2012–2014 m. dėl astmos paūmėjimo iš viso buvo priimta 721 870 pacientų, iš kurių 15 840 buvo diagnozuota RA. Pirminėje analizėje RA buvo susijęs su padidėjusiu mirštamumu lignoninėje dėl astmos paūmėjimo. Antrinėje analizėje nustatyta, kad RA susijęs su didesne astmos paūmėjimo rizika, palyginti su pacientais, nesergančiais RA. Šis tyrimas parodė, jog palyginti su tais, kurie neserga RA, sergančiųjų RA hospitalizavimas dėl astmos paūmėjimo buvo susijęs su didesniu kvėpavimo takų, sisteminių ir gretutinių ligų dažniu, padidėjusiu mirštamumu lignoninėje bei ilgesne hospitalizacijos trukme [12].

Išvados

1. Pagrindinis genetinis veiksnys, susijęs su astmos ir RA išsivystymu, yra žmogaus leukocitų antigenas (HLA).
2. CD40L ir CD86 genai lemia didesnę astmos ir RA riziką.

3. Rūkymo sukeltas lėtinis apatinių kvėpavimo takų uždegimas ir to sąlygota anticitrulino tuotų peptidų autoantikūnų (ACPA) sintezė, susijusi su RA, yra astmos ir RA pasireiškimą kartu paaškinantis veiksnys.

4. Astma sergančių pacientų didesnė rizika susirgti RA.

5. RA yra susijęs su didesnio mirštamumo nuo astmos bei kvėpavimo takų ir kitų sisteminių gretutinių ligų dažniu.

Literatūra

- Kim JG, Kang J, Lee J-H, Koo H-K. Association of rheumatoid arthritis with bronchial asthma and asthma-related comorbidities: A population-based national surveillance study. *Front Med (Lausanne)* 2023;10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1006290>
- Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells* 2020; 9(4):880. <https://doi.org/10.3390/cells9040880>
- Mueller AL, Payandeh Z, Mohammadkhani N, Mubarak SMH, Zakeri A, Bahrami AA, et al. Recent advances in understanding the pathogenesis of rheumatoid arthritis: New treatment strategies. *Cells* 2021;10(11):3017. <https://doi.org/10.3390/cells10113017>
- Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet* 2018;391(10122):783-800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33311-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33311-1)
- Charoenngam N, Ponvilawan B, Rittiphairoj T, Tornsatitkul S, Wattanachayakul P, Rujirachun P, et al. Patients with asthma have a higher risk of rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. Saunders WB 2020;50(5):968-76. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.07.015>
- van Drongelen V, Holoshitz J. Human Leukocyte Antigen-Disease Associations in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2017;363-76. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2017.04.003>
- Mahdi BM, Al-Hadithi ATR, Raouf H, Zalzal HH, Abid LA, Nehad Z. Effect of HLA on development of asthma. *Annals of Medicine and Surgery* 2018;36:118-21. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2018.10.003>
- Chattopadhyay K, Lazar-Molnar E, Yan Q, Rubinstein R, Zhan C, Vigdorovich V, et al. Sequence, structure, function, immunity: Structural genomics of costimulation. *Immunol Rev* 2009;356-86. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2009.00778.x>
- Lee SH, Lee EB, Shin ES, Lee JE, Cho SH, Min KU, et al. The interaction between allelic variants of CD86 and CD40lg: A common risk factor of allergic asthma and rheumatoid arthritis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:137-41. <https://doi.org/10.4168/aaair.2014.6.2.137>
- Thomson NC, Polosa R, Sin DD. Cigarette Smoking and Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology 2022;10:2783-97. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.04.034>
- Di Giuseppe D, Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: A dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2014;16(2):R61. <https://doi.org/10.1186/s13075-014-0446-8>
- Chen C, Su L, Duan W, Zheng Y, Zhang D, Wang Y. Asthma and atopic dermatitis as risk factors for rheumatoid arthritis: a bidirectional mendelian randomization study. *BMC Med Genomics* 2023;16(41). <https://doi.org/10.1186/s12920-023-01461-7>

ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN RHEUMATOID ARTHRITIS AND ASTHMA IN THE LITERATURE

A. Malinauskaitė, K. Lukošiuūtė, L. Mažonaitė

Keywords: rheumatoid arthritis, asthma, pathogenesis, genetic factors, smoking, comorbidity.

Summary

Rheumatoid arthritis (RA) and asthma are chronic inflammatory diseases mediated by T lymphocytes, the development of which is determined by the interaction of genetic and environmental factors. The co-occurrence of these diseases is believed to be non-random and it has been found that the human leukocyte antigen (HLA) is important in the pathogenesis of both diseases, which is related not only to the development of the disease, but also to the severity of the course of RA. Continuous long-term cigarette smoking is an associated risk factor for asthma and RA, causing chronic lower airway inflammation (LAT) and leading to the synthesis of anti-citrullinated peptide autoantibodies (ACPA), a pathogenetic factor in seropositive RA. Immunological tolerance is also a common factor in the development of asthma and RA, and it has been found that the CD40L and CD86 genes encoding costimulatory cells may be a therapeutic target for both diseases and explain the frequent co-occurrence of asthma and RA. Thus, genetic and immunological, T-lymphocyte dysfunction and increased activity of other inflammatory cells, smoking-induced chronic AKT inflammation are non-random co-determining factors of asthma and RA. Patients with asthma are at increased risk of developing RA. RA is associated with higher mortality from asthma and higher rates of respiratory and other systemic comorbidities.

Correspondence to: austeja.malinauskaite@gmail.com

Gauta 2023-04-29