

УДК [616.98+578.834.1]:616-06-092:612.017.1

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С COVID-19

Харужева С.С., Гуляева И.Л.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера»
Минздрава России, Пермь, e-mail: haruzheva.sofya@yandex.ru

При первичном столкновении с COVID-19 казалось, что этот вирус поражает преимущественно респираторную систему, но при длительном наблюдении выяснилось, что последствия болезни могут быть куда более тяжелыми, сопряженными с поражением легких и тромбозмембранными осложнениями. Инфекция SARS-CoV-2 сопровождается развитием широкого спектра экстрапульмональных клинических и лабораторных нарушений, некоторые из которых характерны для иммуновоспалительных ревматических заболеваний, а также других аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний человека. На фоне перенесенной корона-вирусной инфекции дебютировали такие заболевания, как системная красная волчанка, миастения Гравис, аутоиммунный гепатит, артериит Такаясу, болезнь Кавасаки и детский мультисистемный воспалительный синдром. Анализ ряда клинических случаев позволил выделить несколько основных патофизиологических механизмов развития ковид-ассоциированных аутоиммунных нарушений: дисрегуляцию врожденного и приобретенного иммунитета, приводящую к гиперпродукции широкого спектра цитокинов, кульминацией которой является развитие синдрома «цитокинового шторма»; нарушение синтеза ИНФ I типа и образованием нейтрализующих антител к ИНФ- α 2; иммуносупрессию клеточных компонентов врожденного иммунитета, с потерей толерантности к некоторым собственным антигенам; неадекватный иммунный ответ у лиц с генетической предрасположенностью; синтез аутоантител (антигенная мимикрия).

Ключевые слова: COVID-19, аутоиммунные заболевания, иммунный ответ, ревматические заболевания

AUTOIMMUNE DISEASES ASSOCIATED WITH COVID-19

Haruzheva S.S., Gulyaeva I.L.

Academician E.A. Vagner Perm State Medical University of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Perm, e-mail: haruzheva.sofya@yandex.ru

During the initial encounter with COVID-19, it seemed that this virus mainly affects the respiratory system, but with long-term observation, it turned out that the consequences of the disease can be much more severe, associated with lung damage and thromboembolic complications. SARS-CoV-2 infection is accompanied by the development of a wide range of extrapulmonary clinical and laboratory disorders, some of which are characteristic of immunoinflammatory rheumatic diseases, as well as other human autoimmune and autoinflammatory diseases. Against the backdrop of a coronavirus infection, diseases such as systemic lupus erythematosus, myasthenia gravis, autoimmune hepatitis, Takayasu's arteritis, Kawasaki disease and childhood multisystem inflammatory syndrome debuted. Analysis of a number of clinical cases made it possible to identify several main pathophysiological mechanisms for the development covid-associated autoimmune disorders: dysregulation of innate and acquired immunity, leading to hyperproduction of a wide range of cytokines, culminating in the development of the "cytokine storm" syndrome; violation of the synthesis of type I IFN and the formation of neutralizing antibodies to IFN- α 2; immunosuppression of cellular components of innate immunity, with loss of tolerance to some of its own antigens; inadequate immune response in individuals with a genetic predisposition; synthesis of autoantibodies (antigenic mimicry).

Keywords: COVID-19, autoimmune diseases, immune response, rheumatic diseases

В течение последних 2-х лет все медицинское сообщество встало на борьбу с новой коронавирусной инфекцией. При первичном столкновении с COVID-19 казалось, что этот вирус поражает преимущественно респираторную систему, но при длительном наблюдении выяснилось, что последствия этой болезни могут быть куда более тяжелыми, сопряженными с поражением легких и тромбозмембранными осложнениями, а также являться пусковым механизмом для аутоиммунных заболеваний [1].

Согласно литературным данным после перенесенного COVID-19 у некоторых пациентов дебютировали системная красная волчанка, миастения, тромбоцитопения, развивались синдром Гийена-Барре, васку-

литы и рассеянный склероз, в зарубежной литературе описаны случаи аутоиммунного гепатита (АИГ) [1], а также некоторые аутовоспалительные состояния у детей, включая артериит Такаясу, болезнь Кавасаки и детский мультисистемный воспалительный синдром.

Целью данной работы является анализ основных механизмов возникновения аутоиммунных заболеваний на фоне COVID-19. Рассмотрим несколько клинических случаев:

1. В ревматологическую клинику поступает мужчина 39-ти лет с жалобами на лихорадку (38°C), шелушение ладоней и стоп, отек нижних конечностей и припухлость лодыжек.

- 2 месяца назад обратился с жалобами на лихорадку, сухой кашель, одышку, хрипы. По прибытии у него была высокая температура (38°C), частота дыхания 22 вдоха в минуту, частота сердечных сокращений 110 ударов в мин, артериальное давление 100/70 и SaO₂=93%.

- Результат лабораторных анализов показал лейкопению (4200/мм³), тромбоцитопению (73000/мм³), высокий С-реактивный белок (43 мг/л), гемоглобинемию (11,2 г/дл) и нормальные функциональные пробы печени.

- КТ грудной клетки показала два узла с затемнением в нижних долях обоих легких. SARS-CoV-2 был обнаружен в мазке из носа с помощью ПЦР.

Больной выздоровел через 4 недели, но постепенно на груди, верхних и нижних конечностях появились поражения кожи, напоминающие крапивницу, и эритематозная сыпь с зудом, также развилось шелушение на ладонях рук и ступнях ног, гиперкератоз подошв стоп.

- К осложнениям заболевания добавились отеки нижних конечностей и припухлость лодыжек.

- На момент обращения предъявлял жалобы на гиперестезию нижних конечностей с обеих сторон, сильное жжение и боль при прикосновении к ногам. Сухожильные рефлексы и сила нижних и верхних конечностей в норме.

- По результатам анализов наблюдалась: тромбоцитопения 73 000/мм³, лейкоцитопения 4200/мм³, повышенный уровень СРБ 34 мг/л, СОЭ 74 мм/час, ЛДГ 437 ЕД/л и тропонина I 3 мкг/л. В связи с панцитопенией был взят на оценку мазок периферической крови (наблюдались токсические грануляции, но отсутствовали бластные клетки).

- У больного заподозрена СКВ.

Результаты лабораторных исследований для диагностики системной красной волчанки: общая активность комплемента (CH50) – 45 (50–150); белок комплемента C3 – 133 мг/дл (90–180 мг/дл); белок комплемента C4 – 14 мг/дл (10–40 мг/дл); антитела к La/SSB – 160 ЕД/мл (< 12 ЕД/мл); анти-SSA/Ro – 200 ЕД/мл (< 25 ЕД/мл); антитела против циклических цитруллиновых пептидов (анти-CCP) – 48 МЕ/мл (< 20 МЕ/мл); антитела против двухцепочечной дезоксирибонуклеиновой кислоты (анти-дцДНК) – 70 МЕ/мл (< 35 МЕ/мл); флуоресцентные антиядерные антитела (FANA) – 1/160. Антикардиолипин, волчаночный антикоагулянт, анти-бета-2 гликопротеин 1 и антинейтрофильные цитоплазматические антитела (С-ANCA, Р-ANCA) были отрицательными [2].

2. Мальчик И.А., 2013 года рождения, проходил стационарное лечение в отделении кардиоревматологии с диагнозом: постковидный синдром. Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу) V тип с поражением коронарных артерий.

Ребенок перенес легкую форму коронавирусной инфекции, через месяц начал отмечать слабость, кратковременные обмороки, одышку. Был госпитализирован в отделение реанимации в тяжелом состоянии.

По результатам лабораторных исследований: ОАК – анемия, нейтрофилез; биохимический анализ – гипопро테인емия (54 г/л), мочевины 9,92 ммоль/л, билирубин 40,41 ммоль/л, АСТ 38,41 Ед./л, АЛТ 1,15 Ед./л; ОАМ – белок 1,16 г/л.

На следующий день переведен в отделение кардиоревматологии для уточнения диагноза.

- Отмечалась слабость, одышка, бледность кожных покровов, в правой бедренной артерии ослабление пульсации, набухание шейных вен, выслушивались шумы над сонной и почечными артериями, АД 140/95 мм.рт.ст.

- Через две недели появились боли в области сердца, АД 210/100 мм.рт.ст., на ЭКГ признаки ишемии миокарда.

- По результатам лабораторных исследований: СОЭ 18 мм/ч, СРБ +++.

Диагноз артериит Такаясу был поставлен по следующим признакам: 1) дефицит пульса; 2) аускультативно выслушивается шум над артериями; 3) разница артериального давления на конечностях более 10 мм.рт.ст.; 4) выраженная артериальная гипертензия; 5) повышение острофазных белков.

В данном клиническом случае у ребенка после перенесенной коронавирусной инфекции появились признаки иммуновоспалительного ответа в виде неспецифического артериита с поражением брахиоцефальных, сонных и почечных артерий [3].

3. Мальчик 6-ти лет в марте 2020 г. осмотрен педиатром по поводу лихорадки в течение 3 дней, болей в горле и астении, назначена антибактериальная терапия. Сохранялась высокая лихорадка с рвотой и поносом, появившимися на 4-е и 5-е сутки. На 6-е сутки от начала лихорадки появились эритематозная сыпь на спине и руках, гиперемия губ и конъюнктивы, ребенок был госпитализирован в больницу.

Лабораторные анализы показали количество лейкоцитов 10300/мм³ (нейтрофилы 88,6%, лимфоциты 7,1%), гемоглобин 11,3 г/дл, тромбоциты 1,49000/мм³, повышенный уровень печеночных ферментов (АСТ 73 ЕД/л, АЛТ 189 ЕД/л, ГГТ 128 ЕД/л), С-реактивный белок 13 мг/дл (N < 5), фи-

бриноген (524 мг/дл, N=165–350), ферритин (612 мкг/л, N=30–400), прокальцитонин (5,05 мкг/л, N=0,02–0,06), гипоальбуминемия (2,7 г/дл) и гипонатриемия (124 мэкв/л).

Учитывая период пандемии COVID-19, у ребенка был проведен анализ на SARS-COV-2 мазком из носоглотки, получен отрицательный результат в двух определениях. Поскольку у пациента наблюдалось усиление напряжения и болей в животе, было проведено УЗИ брюшной полости и КТ. Обзорная рентгенограмма брюшной полости показала расширение желудка и увеличение газа в петлях подвздошной кишки. ЭхоКГ показало нормальные коронарные артерии, минимальный перикардиальный выпот и легкую митральную недостаточность.

На основании истории болезни (лихорадка продолжительностью более 5 дней, эритематозная сыпь, гиперемия губ и конъюнктивы) и результатов лабораторных исследований был предположен, а затем подтвержден диагноз – атипичная/неполная болезнь Kawasaki (детский мультисистемный воспалительный синдром) без поражения коронарных артерий.

В связи с ухудшением респираторных и абдоминальных состояний он был переведен в другую больницу. Мазок на SARS-COV-2 дал положительный результат. Рентгенограмма грудной клетки показала только усиленные бронховаскулярные признаки с двух сторон в околокорневых и паракардиальных областях. Учитывая сохраняющуюся боль в животе, отсутствие стула и газа в течение более 48 часов с момента поступления, была проведена новая рентгенография брюшной полости без контраста, выделившая подвздошно-ободочный метеоризм с множественными небольшими диффузными уровнями воздуха и жидкости. Боль в животе с вздутием и отсутствием дефекации были совместимы с паралитической кишечной непроходимостью, связанной с кишечной васкулопатией при болезни Kawasaki [4].

4. У пациента 57-ми лет в апреле 2020 года развилась одышка и кашель, с помощью ПЦР мазка из носоглотки поставлен диагноз COVID-19.

После успешного лечения в мае 2020 года пациент начал чувствовать усталость, появились боли в суставах кисти, запястья, колена и плеча. Боль прогрессивно усиливалась. Тошноты, рвоты, боль в животе, кровотечения из носа, кровь в стуле не наблюдалось. Злоупотребление алкоголем или наркотиками, переливание крови или прием препаратов железа отрицает.

• По результатам лабораторных исследований: анемия (Hb 9,8 г/дл), повышен

уровень сывороточного IgG (4049 мг/дл), ферритина (3275 нг/мл), СОЭ (66 мм/ч), АСТ (371 ед/л), АЛТ (246 ед/л), положительные результаты на антигладкомышечные, антимиохондриальные антитела, антитела к двухцепочечной ДНК. Картина вирусного гепатита (HAV-At-IgM, At HBsAg, At HBeAg, HBV-At-IgM, HCV-At) отрицательная.

• УЗИ органов брюшной полости показало печень нормальных размеров с умеренно неоднородной паренхимой и слегка дольчатым контуром. Признаков расширения внутрипеченочных желчных протоков не было, кровоток по воротной вене гепатопетальный.

Пациенту был поставлен диагноз аутоиммунный гепатит, вызванный COVID-19. Учитывая последовательность событий при инфекции COVID-19 с последующим появлением утомляемости/артралгии, лабораторными данными: гипергаммаглобулинемия, гиперферритинемия, повышением активности печеночных ферментов (АСТ/АЛТ), антитела против гладких мышц, антитела против митохондрий и антитела против двухцепочечной ДНК. Биопсия печени не выполнялась ввиду клинической картины и серологических данных [5].

5. Мужчина 58 лет, в анамнезе ОНМК, ХСН, перенесена коронавирусная инфекция в легкой форме (субфебрилитет и кашель), лечение проходил амбулаторно. После стал отмечать нарастающее ухудшение речи.

• Через 3 недели после выздоровления наблюдалось ухудшение речи и нарушение при глотании, в связи с чем была вызвана бригада скорой помощи. Пациент был доставлен в приемное отделение, где проведено КТ головного мозга с целью дифференциальной диагностики ОНМК и миастений. ПЦР отрицательный.

• Перед выпиской выполнено МРТ головного мозга (свежие очаги не выявлены), пациент отпущен домой с незначительными улучшениями речи.

• Спустя три дня вновь доставлен в приемный покой с предварительным диагнозом ОКС (одышка, боли за грудиной). В приемном покое происходит потеря сознания и остановка дыхания, пациент интубирован, дыхание восстановлено. При проведении рентгенологического исследования отмечается пневмоторакс справа (установлен дренаж, легкое расправлено). После экстубации дыхание самостоятельное, дизартрия сохранена.

• Позже переведен в неврологическое отделение для подтверждения диагноза миастения. В лабораторных исследованиях установлено нарастание титра аутоантител

к мышечным ацетилхолиновым рецепторам (AChR-антитела). Назначена иммунотерапия (ГКС, АХЭС, Ig G). Состояние пациента улудшилось, выросла мышечная сила, дисфагия регрессировала. [6].

При анализе вышеописанных случаев, можно предположить следующие патофизиологические механизмы развития ковид-ассоциированных аутоиммунных нарушений:

1. Вирус-индуцированная «дисрегуляцию» («асинхронизацию») врожденного и приобретенного иммунитета, приводящая к гиперпродукции широкого спектра провоспалительных, противовоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов, других медиаторов воспаления, а также, вероятно, широкого спектра аутоантител. Кульминацией иммунопатологического процесса при COVID-19 является так называемый синдром «цитокинового шторма» [7], который у детей может проявляться мульти-системным воспалительным синдромом или болезнью Кавасаки.

2. Нарушение регуляции синтеза интерферонов (ИФН) I типа, участвующих в иммунопатогенезе как COVID-19, так и иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Развитие тяжелого COVID-19 ассоциируется с аутосомно-рецессивными дефектами нескольких генов с «потерей функции» (loss-of-function), участвующих в сигнализации ИФН I типа, и образованием нейтрализующих антител к ИФН- α 2. Примечательно, что у четверти пациентов с системной красной волчанкой также определяются антитела к ИФН- α 2 [7].

3. Инфекция SARS-CoV-2 вызывает иммуносупрессию, которая проявляется угнетением функций основных компонентов клеточного иммунитета (макрофаги, дендритные клетки), а также способствует перераспределению иммунных клеток в организме. В результате риск потери толерантности к своим антигенам значительно повышается, что может спровоцировать развитие аутоиммунных реакций. [8].

4. Хорошо задокументировано, что триггеры окружающей среды, такие как вирусная инфекция (в частности ковид), возможно, приводят к активации врожденного и приобретенного иммунного ответа у генетически предрасположенных пациентов (включает полиморфизмы (HLA) и некоторые гены, отличные от HLA; влияние пола (чаще встречается у женщин); возраст (чаще встречается в репродуктивном возрасте из-за действия эстрогенов); семейный анамнез аутоиммунных заболеваний) [8]. Следовательно, можно подозревать, что генетически предрасположенные пациенты проявляют восприимчивость к вирусам,

и это может привести к развитию быстрой аутоиммунной дисрегуляции, вызывающей гипертрофические аутоиммунные заболевания [9].

Помимо этого в начале заболевания может наблюдаться лимфопения, которая ближе к периоду реконвалесценции сменяется лимфоцитозом, такие скачки (неадекватное восстановление) иммунитета у людей с генетической предрасположенностью может также привести к развитию аутоиммунно-го заболевания.

5. Кроме того, гликопротеины на поверхности самого вируса имеют схожее строение с антигенами тканей человеческого организма (например, периферические нервы, мышечная ткань) и, соответственно, синтезируемые антитела действуют не только против антигена вируса, но и против организма человека, вызывая аутоиммунные состояния (такой механизм лежит в основе возникновения миастении гравис и других аутоиммунных заболеваний нервно-мышечной системы).

В процессе детального анализа спектра клинических проявлений и иммунопатологических нарушений при COVID-19 стало очевидным, что инфекция SARS-CoV-2 сопровождается развитием широкого спектра экстрапульмональных клинических и лабораторных нарушений, некоторые из которых характерны для иммуновоспалительных ревматических заболеваний, а также других аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний человека. Среди основных механизмов возникновения можно выделить: дисрегуляцию врожденного и приобретенного иммунитета, нарушение синтеза ИФН I типа, иммуносупрессию клеточных компонентов врожденного иммунитета, неадекватный иммунный ответ у лиц с генетической предрасположенностью, синтез аутоантител (антигенная мимикрия).

Список литературы

1. Волчкова Е.А., Легкова К.С., Топчий Т.Б. Коронавирусная инфекция в роли триггера аутоиммунного гепатита. Клиническое наблюдение // Терапевтический архив. 2022. № 94(2). P. 259–264. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201374.
2. Zamani B., Moeini Taba SM., Shayestehpour M. Systemic lupus erythematosus manifestation following COVID-19: a case report // J Med Case Reports. 2021. Vol. 15, No. 29. DOI: 10.1186/s13256-020-02582-8
3. Саатова Г.М., Фуртикова А.Б., Алмазбекова Р.А., Асан кызы А., Маткасымова А.Т., Жантураева Б. Неспецифический аортоартериит (артериит Такаясу) у детей: описание случаев новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Бюллетень науки и практики. 2021. № 11. С. 153-169.
4. Marco Cazzaniga, Lucia Augusta Baselli, Rolando Chimaz, Sophie Suzanne Guez, Raffaella Pinzani, Rosa Maria Dellepiane. SARS-COV-2 Infection and Kawasaki Disease: Case Report of a Hitherto Unrecognized Association // Front Pediatr. 2020. Vol. 8. P. 398. DOI: 10.3389/fped.2020.00398.

5. Singh B., Kaur P., Maroules M. Autoimmune hepatitis – primary biliary cholangitis overlap syndrome triggered by COVID-19 // *EJCRIM* 2021. Vol. 8. DOI: 10.12890/2021_002264.
6. Григолашвили М.А., Муратбекова Ш.С., Бейсембаева М.Б., Хасанова Н.И., Мухагаева Т.А., Садыкова В.Р., Жаббаева Л.И. Новые случаи миастении гравис после перенесенной COVID-19: описание клинического случая // *Современные проблемы науки и образования*. 2022. № 3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31777> (дата обращения: 06.03.2023).
7. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания // *Клиническая фармакология и терапия*. 2021. Vol. 30(1). P. 24-29. DOI: 10.32756/0869-5490-2021-1-24-29.
8. Carlos A. Cañas. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals // *Medical Hypotheses*. 2020. Vol. 145. P. 110345. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987720325172> (дата обращения: 06.03.2023).
9. Mantovani Cardoso E., Hundal J., Feterman D., Magaldi J. Concomitant new diagnosis of systemic lupus erythematosus and COVID19 with possible antiphospholipid syndrome. Just a coincidence? A case report and review of intertwining pathophysiology // *Clin. Rheumatol*. 2020. Vol. 39(9). P. 2811–2815.