

4th INTERNATIONAL CONGRESS
OF MULTIDISCIPLINARY STUDIES
IN MEDICAL SCIENCES

18-20 February 2022/Antalya – Turkey

**ДЕБЮТ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЁННОЙ COVID 19:
ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ И ПРИМЕРЫ ИЗ ПРАКТИКИ**

Ю.М. Хайдарова

*Казахский Национальный Университет имени Аль-Фараби, Алматы
Городской ревматологический центр г. Алматы*

М.Е. Кобей

*Некоммерческое акционерное общество «Казахский Национальный медицинский Университет имени
С.Д.Асфендиярова», г.Алматы*

Г.М. Курманова

Казахский Национальный Университет имени Аль-Фараби, Алматы

Б.Б. Сейжанова

Казахский Национальный Университет имени Аль-Фараби, Алматы

К.С. Омарова

Городской ревматологический центр г. Алматы

А.Б. Кулембаева

Городской ревматологический центр г. Алматы

АННОТАЦИЯ

Доказано, что как и многие вирусные инфекции, вирус коронавируса-2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2) может нарушать самотолерантность иммунной системы и запускать аутоиммунные реакции за счет перекрестной реактивности с клетками-хозяевами. У части пациентов, перенесших COVID-19, развивается тяжелое состояние с полиорганными и мульти системными поражениями. COVID-19 имеет сходство с аутоиммунными заболеваниями по клиническим проявлениям, иммунным ответам и патогенным механизмам. Согласно имеющим данным, причинами дебюта аутоиммунных состояний могут быть молекулярная мимикрия, цитотоксическая гибель иммунных клеток, поликлональная активация лимфоцитов из-за длительной персистенции вируса, и образования нейтрофильных внеклеточных ловушек. Кроме того, стало известно, что у некоторых пациентов после заражения COVID-19 развились аутоиммунные заболевания, такие как синдром Гийена-Барре или системная красная волчанка. Мы предоставляем свои собственные данные о пациентах, у которых дебют ревматологической патологии имели тесную связь с вирусом SARS-CoV-2 и у них имелись некоторые отличия в демографических, клинических проявлениях, тактике ведения пациента и эффективности проведенной терапии от ранее всем известных ревматологических состояний.

Ключевые Слова: COVID-19, ревматологические заболевания, постковидный синдром, ревматоидный артрит, суставной синдром.

Вирус SARS-CoV-2 является причиной COVID-19, от которого по данным Всемирной организации здравоохранения на 02.2022 г пострадали более 376 миллион человек во всем мире и умерли более 5,66 миллион человек от последствия данной инфекции [1]. Известно, что COVID-19 поражает преимущественно верхние и нижние дыхательные пути, вызывая тяжелую двухстороннюю пневмонию, которое часто переходит в полиорганное системное заболевание. Мы всегда

рассматривали ревматические заболевания как состояния, которые возникают, когда генетически восприимчивый хозяин сталкивается с определенными триггерами окружающей среды. Устойчивые иммунные реакции участвуют в патогенезе обоих болезненных состояний. Еще в 2003 году Wang YS et. All выявили ложноположительные результаты тестов на антитела к SARS-CoV у пациентов с СКВ (31 пациент) по сравнению контрольной группы (66 пациентов): положительные показатели SARS-CoV-IgG и антител IgM составили 58,1% (18/31) и 29% (9/31), соответственно, в 7 случаях (22,6%) оба SARS-CoV-IgG и антитела IgM, тогда как у контрольной группы этот показатель составил 3% и 0% соответственно [2].

Известно, что аутоиммунные заболевания развивается из-за потери иммунной толерантности и дисрегуляции иммунной системы, что приводит к повреждению и нарушению функции органа-мишени. Эти иммуноопосредованные повреждения также существуют при COVID-19 (рис.1) [3]

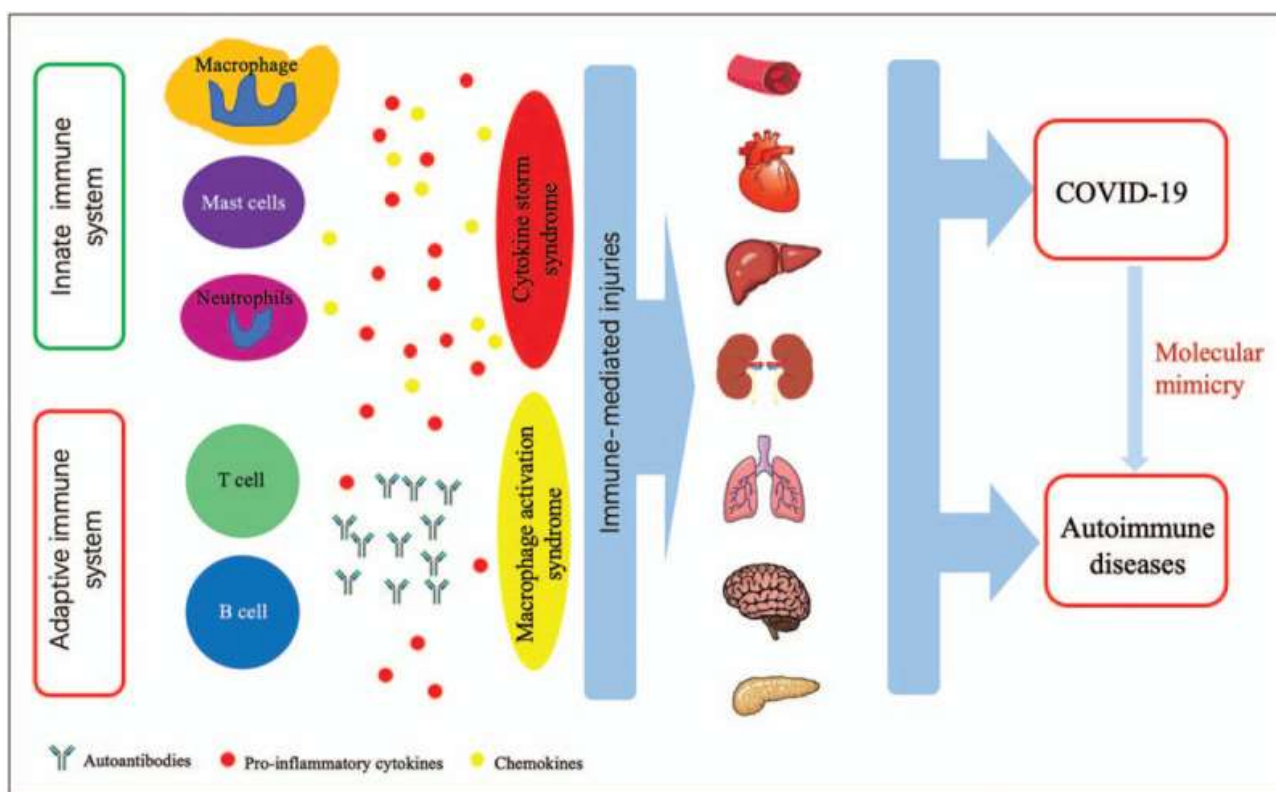


Рисунок 1. Иммунопатогенез COVID 19 и аутоиммунных заболеваний [3].

T-клеточный иммунитет играет центральную роль в контроле инфекции SARS-CoV-2.

Антиген-специфические CD4⁺ и CD8⁺ T-клетки и ответы нейтрализующих антител играют защитную роль против SARS-CoV-2. Иммунный ответ при COVID-19 - это палка о двух концах, на результаты которого влияет степень цитокинового дисбаланса и активация иммунных клеток. Избыточное производство и высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов может вызвать серьезное повреждение органов в критических случаях, что также наблюдается при аутоиммунных заболеваниях.

Таблица №1 Сходство в иммунопатогенезе COVID 19 и аутоиммунных заболеваний [3]

Предметы	Иммунологические особенности COVID 19 аналогичны аутоиммунным заболеваниям аутоиммунных заболеваний
Неспецифичный иммунитет	Гиперактивация моноцитов, макрофагов, тучных клеток и нейтрофилов. Повышенная доля зрелых натуральных киллеров
Специфичный иммунитет	Снижение количество Т-лимфоцитов, изменения субпопуляции В-клеток, нарушение регуляции Т и В лимфоцитов
Цитокины и хемокины	Повышение уровня интерлейкин: IL -1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18 и хемокинов: CXCL10 и CCL2.
Аутоантитела	Антиядерные антитела, антифосфолипидные антитела, волчаночный антикоагулянт, холодовые агглютинины, антитела против Ro/SS-A, аутоантител к контактин-связанному белку 2 (анти-Caspr2), ганглиозиду GD1b (анти-GD1b) и гликопротеину олигодендроцитов миелина (анти-MOG)
Клинические проявления	Иммуноопосредованный гемолиз, снижение количество лейкоцитов, синдром активации макрофагов, синдром цитокинового шторма, прокоагулянтное состояние
Другой иммунопатогенез	Повышенный уровень молекулярного фрагмента, ассоциированный с повреждениями, молекулярная мимикрия

И COVID-19, и аутоиммунные заболевания проявляются различными клиническими симптомами, затрагивающими разные органы и системы, такие как гематологическая система, сердечно-сосудистая система, пищеварительная система, почки, легкие, неврологическая система и поджелудочная железа.

Повреждение органа вызывается неконтролируемым иммунным ответом, характеризующимся чрезмерной выработкой цитокинов и сверхактивацией иммунных клеток и нарушением иммунной толерантности, приводящим к выработке аутоантител.

Причины системных проявления COVID-19: SARS-CoV-2 проникает в клетки через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), расположенные на слизистой оболочке носоглотки и бронхов, а также на альвеолярных пневмоцитах в легких. Гладкие мышцы стенок артерий и эндотелиальные клетки вен в каждом органе тела экспрессируют рецепторы ACE2, что объясняет повсеместное распространение и возможность мультисистемного вовлечения вируса SARS-CoV-2 [4].

Вирусы SARS-CoV-2 помимо своего специфического цитопатического действия, могут вызывать реакции гиперчувствительности типа II и IV [5].

- ✓ Реакция гиперчувствительности II типа - антителозависимая клеточная цитотоксичность - производство аутоантител после вирусной инфекции, которая потенциально приводит к повреждению тканей (перекрестная реакция), является предполагаемым механизмом вирусно-индуцированного аутоиммунитета.
- ✓ Реакция гиперчувствительности IV типа - отсроченные реакции, опосредованные антиген-специфичными Т хелперами I типа и цитотоксическими Т-лимфоцитами. Активированные против вируса Т-клетки могут повреждать собственные ткани, создавая воспалительную среду или напрямую атакуя клетки. В результате этих реакции возникает гипертрофическое состояние - сосудистое повреждение из-за отложений иммунных комплексов и антителозависимого усиления с иммунными комплексами, образованными IgG, которые потенциально усиливают репликацию вируса в клетках, экспрессирующих Fc-рецептор.

Инфекция SARS-CoV-2 может вызвать перекрестную реактивность из-за молекулярной мимикрии, что приводит к аутоиммунитету у пациентов с COVID-19. Ученые из Медицинского университета им. И.И.Мечникова, используя базу данных белков с открытым доступом Uniprot и оригинальную компьютерную программу Ougoboros, сравнили протеом SARS CoV-2 с протеомами других организмов. В молекуле S-белка коронавируса были найдены более двух десятков 7- / 8-мерных гомологов человеческим белкам, тогда как в молекуле белка E семь 7-мерных и один 8-мерный гомологи. Белки SARS CoV-2 могут имитировать человеческие белки, вводя в заблуждение иммунную систему и замедлять ее реакцию. С большой долей вероятности можно утверждать, что белок S участвует в процессе мимикрии. Он также может принимать участие в провоцировании аутоиммунного ответа [6]

Вторичный гемофагоцитный лимфогистиоцитоз или **Синдром активации макрофагов** зарегистрирован у пациентов с SARS-CoV-2 это гипервоспалительный синдром, характеризующийся синдромом высвобождения цитокинов, цитопенией и мультиорганной недостаточностью. В этом состоянии активированные макрофаги будут производить чрезмерное количество провоспалительных цитокинов, поляризоваться в воспалительный фенотип M1 и проявлять цитотоксическую дисфункцию [3,7].

Согласно S. Shah et. All **причины дебюта ревматологических заболеваний после COVID-19** [4]:

- ✓ **Молекулярная мимикрия** - перекрестно реагирующий эпитоп между вирусом и хозяином
- ✓ **«Случайное убийство»** - вирус-специфические CD8 + Т-клетки, мигрирующие в ткани-мишени и проявляющие цитотоксичность
- ✓ **Вирусная персистенция** – поликлональная активация из-за постоянного присутствия вирусных антигенов, вызывающих иммуноопосредованное повреждение
- ✓ **Образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ)** - neutrophil extracellular traps - (NETs) - представляют собой сетчатые структуры ДНК и белков, вытесненных из нейтрофилов, которые захватывают патогены. Консорциум врачей NETwork проанализировал тяжелые случаи коронавирусной инфекции и пришел к выводу, что смерть от такой болезни может наступать из-за нетоза иммунных клеток. Нейтрофилы обнаруживают бактерии и могут убить их, используя нетоз — один из видов программируемой клеточной гибели. Клетки выпускают так называемые внеклеточные нити, которые состоят из хроматина и белков и гибнут сами [8].
- ✓ **Лекарственно-индуцированные причины** - некоторые противовирусные препараты, которые в настоящее время испытываются для лечения COVID-19, могут вызвать несколько ревматических побочных со стороны скелетно-мышечной системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С октября 2020 по декабрь 2021 г нами были зарегистрированы 23 пациента у которых был дебют болезни в прямую связаны с перенесенной COVID 19. У 19 (83%) пациента развилась COVID 19-ассоциированная пневмония с разными категориями поражения легочной паренхимы (рис.2). Это означает, что не важно течение коронавирусной инфекции для провокации аутоиммунной агрессии, важен факт взаимодействие вируса с клетками хозяина. О перенесенной КВИ мы узнали по предоставленному выписному эпикризу из инфекционного стационара и по лабораторному анализу: ИФА на SARS-CoV-2 IgG или ПЦР на COVID 19 после контакта с инфицированным пациентом.

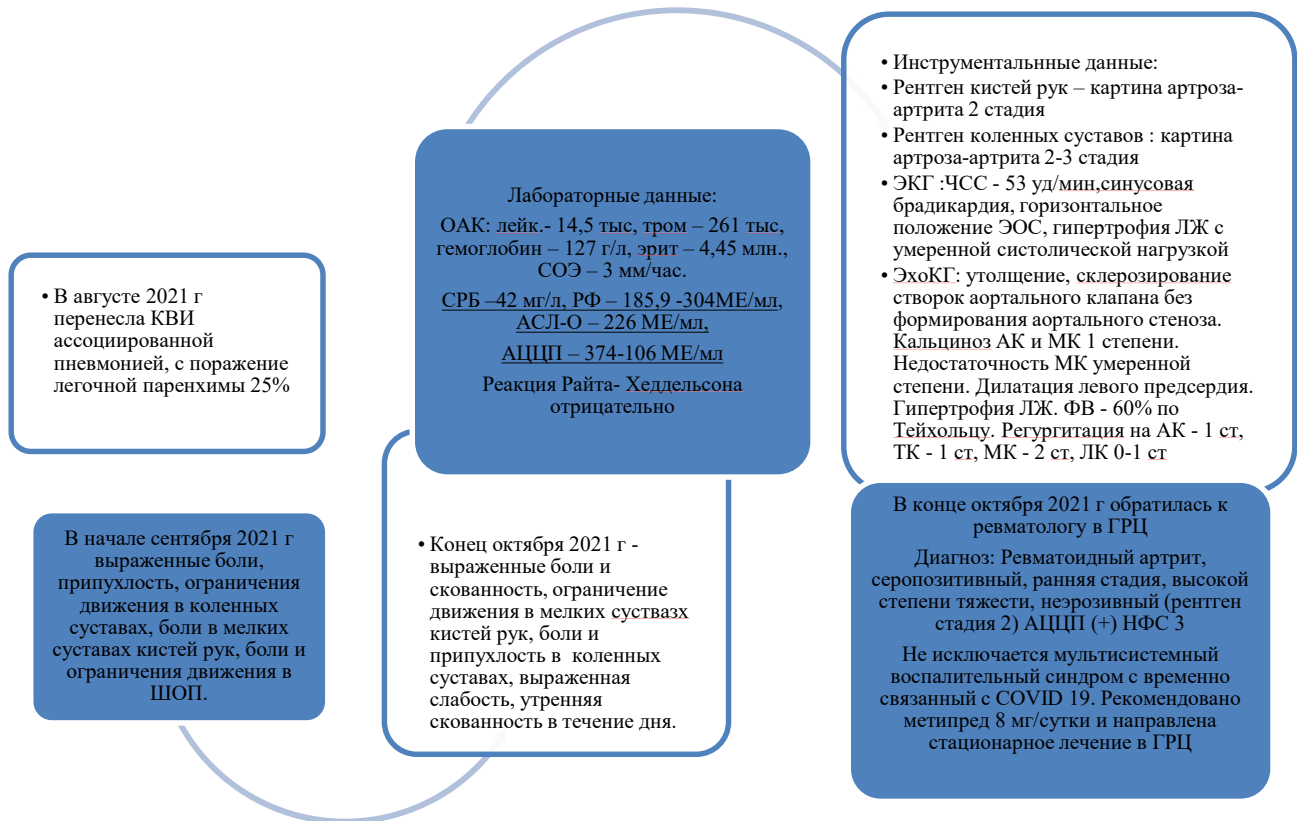


Рис. 2. Доля пациентов, перенесших COVID 19, осложнившихся пневмонией и без осложнений.

Из 23 пациентов с дебютом ревматологической патологии после COVID 19 у 95,6% (22) пациентов были вовлечены костно-суставная система. У 14 пациентов после COVID 19 манифестация остеоартрита: чаще вовлекались крупные (плечевой, коленный) суставы, чаще несимметричное поражения сустава у женщин старше 35 лет. Пациенты отмечали положительный эффект на прием НПВП и локальной физиотерапия. У троих пациентов развился реактивный (вирусный) моноартрит, редко несимметричный олигоартрит, который трудно поддавался к лечению. У 2 пациентов мужского пола после COVID 19 развился подагра в рамках метаболического синдрома, которым потребовался назначать антигиперурикемические препараты. У двоих пациентов дебют ревматоидного артрита (РА) также был тесно связан перенесшей SARS-CoV-2 инфекцией, тогда как у одно пациента развился HLA B27 – ассоциированный серонегативный спондилоартрит в рамках воспалительной болезни кишечника. У одной женщины после перенесенной короновирусной инфекции появились клинические проявления смешенного заболевания соединительной ткани (фото2).

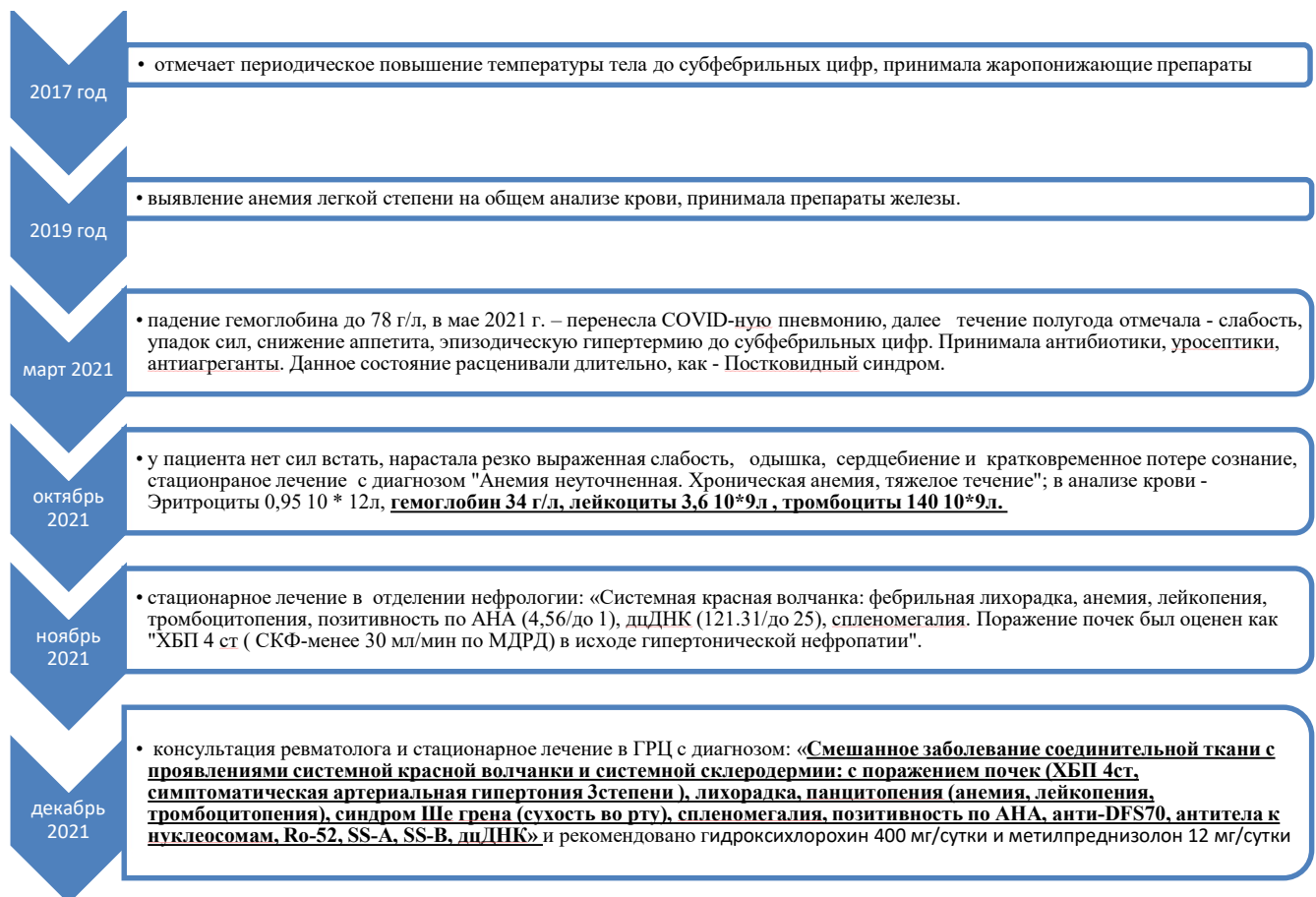
**Рис.3. Частота ревматологических нозологии, дебютировавших после COVID 19**

Ниже продемонстрированы несколько примеров из практики для подробного анализа. **Первый клинический случай: женщина 73 лет.**



В данном клиническом случае у пациентки был диагностирован ревматоидный артрит (РА), но в отличие от «классических» вариантов РА имеется ряд особенностей. Во-первых, возраст пациента: «классическим» варианте дебют РА возникает более ранним возрасте, чаще страдают женщины фертильного и трудоспособного возраста. Во-вторых, обычно с возрастом пациента и активностью РА имеется корреляция в виде снижения аутоагрессии иммунной системы с годами, но в данной пациентки были выраженные субъективные и объективные проявления патологии. В-третьих, очень высокие титры ревматоидного фактора и низкие, положительные титры АЦЦП. В –четвертых, ответ на лечение: если при «классическом» варианте РА в начале болезни на фоне применения инъекционных форм глюкокортикостероидов (ГКС) суставной синдром, скованность полностью купируется и улучшением самочувствие, то при «постковидном» варианте РА ответ на применения ГКС не полный.

Второй клинический случай. Ниже поэтапно описывается история болезни женщины 56 лет.



Особенностью данного клинического случая является поздний дебют системного заболевания, так же преобладания лабораторного подтверждения диагноза (гематологические и серологические) над клиническими. «Истинные» клинические проявления системных заболеваний были скудными, преобладали конституциональные симптомы, которые не являются специфичными для аутоиммунных заболеваний.

ДИСКУССИЯ

Согласно многочисленным исследованиям были выявлены ревматические «маски» коронавирусной инфекции. У 4,4-44% пациентов с COVID-19 были выявлены артралгия и миалгия, которые купировались через 10-15 дней болезни [10]. Описаны клинические случаи острого миозита, возникающего после респираторных симптомов COVID-19, подтвержденный повышением уровня КФК и отеком мышц на МРТ. Из дерматологических проявлений преобладали так называемые «ковидные» пальцы/псевдо-обморожение, которые характеризовались появлением асимметричных красно-пурпурных пустулезных и везикулярных поражений в дистальных отделах конечностей, тогда как у 19% пациентов COVID-19 сопровождалась транзиторной уртикарной и макулопапулезной сыпью. Кроме того в редких случаях имели место пурпура, ливедоподобные / некротические поражения кожи и Erythema elevatum diutinum-подобная сыпь (множественные красно-пурпурные папуло-узловые образования на тыльной стороне кистей рук). Отчеты о сериях клинических случаев продемонстрировали развития миокардита у ковидных пациентов при отсутствии сопутствующих заболеваний, подтвержденные ЭхоКГ, коронарографией и МРТ сердца, которые возникали в течение 7 дней после появления первых симптомов COVID-19 [4]. Кроме вышеуказанных системных проявлений, описаны манифестация аутоиммунных заболеваний таких как Синдром Гийена-Барре и Болезнь Kawasaki. Мультисистемный воспалительный синдром у детей, временно ассоциированный с COVID-19 является одним из осложнений после коронавирусной инфекции, которое проявляется

картиной васкулита (KAWA-COVID), схожей с болезнью Кавасаки, заболеваемость которой увеличилась 30 раз по сравнению с периодом до COVID в Италии [4,10]. Примерно у 2% детей при Kawa-COVID-19 развивается синдром активации макрофагов [11].

Во время верификации диагноза необходимо учитывать, что у пациентов, перенесенных с COVID 19 продуцируются аутоантитела, которые более характерны при аутоиммунных заболеваниях. **Pascolini S. et al. (33 пациентов)** 45% пациентов (+) по крайней мере на одно аутоантитело: ANA - 33%, антикардиолипидные антитела (IgG и / или IgM) - 24%, антитела против β 2-гликопротеина-I (IgG и / или IgM) 9% [12]. **Amezcu-Guerra et al. (17 пациентов)** также продемонстрировали более высокую частоту антифосфолипидных (АФЛ) антител у пациентов с тяжелым и критическим COVID-19, и что наличие антител АФЛ, по-видимому, связано с гиперовоспалительным состоянием с чрезвычайно высокими уровнями ферритина, С-реактивного белка и IL-6, а также при тромбоэмболии легочной артерии [13]. **По данным Zhou Y, Han T et al. (21 пациентов)** распространенность антител против SSA / Ro 52 кДа, антител против SSA / Ro 60 кДа и антиядерных антител составляла 20%, 25% и 50% соответственно [14].

Вышеописанные случаи были в диагностическом плане были понятными, так как можно было верифицировать, основываясь на диагностических критериях заболевания, но имели ряд своих особенностей, отличающиеся от классических вариантов ревматологических заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коронавирусная инфекция, подобно системным аутоиммунным заболеваниям, может проявляться гетерогенными и системными клиническими проявлениями. В некоторой степени есть сходство в иммунном ответе при обоих состояниях, и повреждение органов при COVID-19 в значительной степени иммуноопосредовано, подобно аутоиммунным заболеваниям. Вирус SARS-CoV-2 может нарушать самопереносимость антигенов хозяина и может играть роль триггера для запуска аутоиммунного процесса. Гиперпродукция разных групп антител у одного пациента затрудняет диагностику пациентов. Доказано, что некоторых у пациентов, перенесших COVID-19 наблюдается гиперпродукция органоспецифического (например, Гейена-Барре) или системного (например, СКВ-подобного заболевания) характера аутоантитела, которые приводят к развитию аутоиммунного заболевания. Мы в своем примере продемонстрировали о возможности дебюта ревматологических заболеваний после перенесенной COVID-19, вне зависимости от тяжести течения последнего. Научный мир каждый день пополняется разными информацией, о развитии других поствирусных аутоиммунных состояний и о дебюте ревматологических заболеваний после вакцинации против COVID-19, что доказывает реальную актуальность данной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Официальный сайт ВОЗ: <https://covid19.who.int/> 1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. https://covid19.who.int/?gclid=Cj0KCQjwwr32BRD4ARIsAAJNf_0jdmZQ1hkz7onImyjahw c-N0H4WTwXnVU7bgQObfk_Vct9yucybbkaAk0oEALw_wcB. Accessed 1 February 2022
2. Wang YS, Shen H, Sun SH, Jiang LH, Liu Y, Zhu ZW, Xiao DJ, Huang P, Yang B, Du XY, Zhang YC. [Analysis of false-positive associated with antibody tests for SARS-CoV in SLE patients]. *Shi Yan Sheng Wu Xue Bao*. 2003 Aug;36(4):314-7. Chinese. PMID: 14574997.
3. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2021 Mar 1;33(2):155-162. doi: 10.1097/BOR.0000000000000776. PMID: 33332890; PMCID: PMC7880581.
4. S. Shah, D. Danda, C. Kavachandana, S. Das, M.B. Adarsh, V.S. Negi Autoimmune and rheumatic musculoskeletal diseases as a consequence of SARS-CoV-2 infection and its treatment *Rheumatol. Int.*, 1 (2020), p. 1, 10.1007/s00296-020-04639-9
5. Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol*. 2020; 5(10): 1185- 1191.

6. Khavinson, V., Terekhov, A., Kormilets, D. *et al.* Homology between SARS CoV-2 and human proteins. *Sci Rep* 11, 17199 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96233-7>
7. Yazdanpanah N, Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. *J Med Virol.* 2022 Jan;94(1):54-62. doi: 10.1002/jmv.27292. Epub 2021 Aug 31. PMID: 34427929.
8. Betsy J. Barnes, Jose M. Adrover, Amelia Baxter-Stoltzfus, Alain Borczuk, Jonathan Cools-Lartigue, James M. Crawford, Juliane Daßler-Plenker, Philippe Guerci, Caroline Huynh, Jason S. Knight, Massimo Loda, Mark R. Looney, Florencia McAllister, Roni Rayes, Stephane Renaud, Simon Rousseau, Steven Salvatore, Robert E. Schwartz, Jonathan D. Spicer, Christian C. Yost, Andrew Weber, Yu Zuo, Mikala Egeblad; Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* 1 June 2020; 217 (6): e20200652. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20200652>
9. Overview of Public Health and Social Measures in the context of COVID-19. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/overview-of-public-health-and-social-measures-in-the-context-of-covid-19>
10. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2020 doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Loomba RS, Villarreal EG, Flores S. COVID-19 and Hyperinflammatory Syndrome in Children: Kawasaki Disease with Macrophage Activation Syndrome in Disguise? *Cureus.* 2020 Aug 1;12(8):e9515. doi: 10.7759/cureus.9515. PMID: 32884871; PMCID: PMC7462650.
12. Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G, et al. . COVID-19 and immunological dysregulation: can autoantibodies be useful? *Clin Transl Sci* 2020.
13. Amezcua-Guerra L, Rojas-Velasco G, Brianza-Padilla M, et al. . Presence of antiphospholipid antibodies in COVID-19: case series study. *Ann Rheum Dis* 2020.
14. Zhou Y, Han T, Chen J, Hou C, Hua L, He S, Guo Y, Zhang S, Wang Y, Yuan J, Zhao C, Zhang J, Jia Q, Zuo X, Li J, Wang L, Cao Q, Jia E. Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases of COVID-19. *Clin Transl Sci.* 2020 Nov;13(6):1077-1086. doi: 10.1111/cts.12805. Epub 2020 May 14. PMID: 32315487; PMCID: PMC7264560.