

მანანა კობახიძე, ირინე კეკელიძე, თინათინ კუტუბიძე, ეკა ნახუტყრიშვილი  
 კოვიდ-19-ის შემდგომი აუტოიმუნური და რევმატული გამოვლინებები  
 თსსუ-ის გ. ჯვანიას სახ. პედიატრიის აკადემიური კლინიკა

MANANA KOBAKHIDZE, IRINE KEKELIDZE, TINATIN KUTUBIDZE, EKA NAKHUTSRISHVILI  
 AUTOIMMUNE AND RHEUMATIC MANIFESTATIONS AFTER COVID-19 INFECTION  
 TSMU, G. Zhvania Pediatric Academic Clinic

### SUMMARY

*There is growing evidence that coronavirus disease 2019 (COVID-19) can lead to a dysregulation of the immune system. The consequence of this immune dysregulation ranges from the production of autoantibodies to the onset of rheumatic autoimmune disease. We are witnessing the increased incidence of rheumatic diseases. The main diseases reported were vasculitis and arthritis. Studies are needed to find the link between the SARS-CoV-2 and new onset-rheumatic diseases, so that this knowledge can be used in early diagnosis and the affective management.*

ცნობილია ვირუსული ინფექციების კომპლექსური კავშირი სხვადასხვა აუტოიმუნურ დაავადებასთან, როგორცაა სისტემური წითელი მგლურა (SLE), რევმატოიდული ართრიტი (RA), შოგრენის სინდრომი (SS), სისტემური ვასკულიტი, ცელიაკია და გაფანტული სკლეროზი. ვირუსები, რომლებიც როლს ასრულებენ აუტოიმუნური დაავადების გამომწვევში, მოიცავს C ჰეპატიტის ვირუსს, B ჰეპატიტის ვირუსს, ჩიკუნგუნიას ვირუსს, პარვოვირუს B 19-ს, ჰერპესის ვირუსებს და სხვ.

მეცნიერები, რომლებიც ემყარება ვირუსებსა და აუტოიმუნურობას შორის კავშირს ჯერ კიდევ ცუდად არის შესწავლილი. ტრადიციულად, ჯვარედინი რეაქტიული T-უჯრედების ამოცნობა, რომელიც ცნობილია, როგორც მოლეკულური მიმიკრია, ისევე როგორც გვერდითი T-უჯრედების აქტივაცია, რომელიც მთავრდება ეპიტოპის გავრცელებით, იყო უპირატესი მეცნიერებები, რომლითაც ინფექციამ შეიძლება გამოიწვიოს T-უჯრედით გაშუალებული აუტოიმუნური პასუხი. თუმცა, სხვა ჰიპოთეზები, მათ შორის ვირუსით გამოწვეული იმუნური სისტემის მოტყუება, ასევე იმსახურებს განხილვას აუტოიმუნურობის გამომწვევი პოტენციალის შესახებ [29,30].

2019 წლის დეკემბრის ბოლოს ჩინეთში მოხდა კორონავირუსის მძიმე აფეთქება. ის გამოწვეული იყო ახალი ვირუსით - SARS CoV-2 (მძიმე მწვავე რესპირატორული სინდრომის კორონავირუსი) coronaviridae ოჯახიდან [1,2]. ინფექცია სწრაფად გავრცელდა მთელ მსოფლიოში. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციამ (WHO) ამ ინფექციას 2020 წლის 11 თებერვალს ოფიციალურად უწოდა COVID-19 (კორონავირუსული დაავადება 2019), ხოლო 2020 წლის 11 მარტს ის პანდემიად გამოაცხადა. 2022 წლის მარტის მდგომარეობით მსოფლიოში არის 464,809,377 დადასტურებული შემთხვევა და 6,062,536 გარდაცვალების შემთხვევა (წყარო: WHO). სიკვდილიანობის მაჩვენებელი დაახლოებით 1.3%-ია; გადაცემის ძირითადი გზა არის ადამიანიდან ადამიანზე რესპირატორული წვეთებით [3,4]. SARS-CoV-2-ს აქვს მნიშვნელოვანი გენეტიკური მსგავსება (დაახლოებით 80%) SARS-CoV ვირუსთან, რომელმაც 2002 წლის SARS (მძიმე მწვავე რესპირატორული სინდრომი) ეპიდემია განაპირობა [5,6]. SARS-CoV-2-ს აქვს სპაიკ ცილები ზედაპირზე, რითაც ის უკავშირდება ადამიანის უჯრედებს. SARS-CoV-2-ის რეცეპტორი არის ანგიოტენზინგარდამქმნელი ფერმენტი 2 (ACE2), რომელიც ძირითადად ლოკალიზდება ეპითელურ უჯრედებზე, თირკმლის პროქსიმალურ მილაკოვან უჯრედებზე, ენტეროციტებსა და ენდოთელურ უჯრედებზე [5,7]. ACE2-თან მიმაგრების შემდეგ, ვირუსი შედის უჯრედში და უკავშირდება ტოლის მსგავს რეცეპტორებს (TLRs) ენდოსომის შიგნით. ეს ურთიერთქმედება ხელს უწყობს I ტიპის ინტერფერონის (IFN) რეაქციას და ზრდის სხვა პროანთებითი ციტოკინების ექსპრესიას κB (NF-κB) ბირთვული ფაქტორის მეშვეობით [8, 9].

იმუნური სისტემის ორი ძირითადი რეაქცია არსებობს ამ ვირუსის მიმართ: საწყისი თანდაყოლილი იმუნური პასუხი I ტიპის მეშვეობით IFNs (ალნერილი ზემოთ) და მეორადი ადაპტური იმუნური პასუხი, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ციტოკინური შტორმი. საწყისი IFN პასუხი

მიზნად ისახავს ვირუსის ეფექტურად შეკავებას და ელიმინაციას და აღრეული პიკი, როგორც ჩანს, გადამწყვეტია ამ ეფექტური კონტროლისთვის [10]. თანდაყოლილი იმუნური პასუხის დროს წარმოქმნილი IFN აქტივობის რეგულაცია საჭიროა აღდგენისთვის [11]. საწყისი IFN პასუხის შემდეგ მაკროფაგები აქტიურდება მათი IFN- $\alpha/\beta$  რეცეპტორების მეშვეობით და წარმოქმნიან პროანთებით ციტოკინებს [12]. ვირუსზე კიდევ ერთი რეაქცია არის T-უჯრედებში ცილის ანტიგენების წარდგენა ანტიგენწარმდგენი უჯრედების მიერ, რაც იწვევს B უჯრედების გააქტიურებას და ანტი-სპაიკის იმუნოგლობულინების გამომუშავებას. როდესაც ეს იმუნოგლობულინები უკავშირდებიან ვირუსების ცილოვან ნაწილს, დაფარული ვირუსები შეიძლება იყოს ინტერნალიზებული მაკროფაგებში Fc რეცეპტორების მეშვეობით [13]. ეს მაკროფაგები გამოათავისუფლებენ პროანთებით ციტოკინებს, რამაც შეიძლება ხელი შეუწყოს ციტოკინურ შტორმს ადაპტაციურ ფაზაში [13,14].

უჯრედის/ქსოვილის დაზიანება COVID-19-ში სავარაუდოდ ხდება ორი გზით: (1) ვირუსის პირდაპირი ზემოქმედება რეპლიკაციის გზით და (2) გადაჭარბებული იმუნური პასუხი, რომელიც იწვევს ციტოკინურ შტორმს, რაც ნიშნავს პროანთებითი ციტოკინების უკონტროლო და დიდი რაოდენობით გამოყოფას [15]. თავებისა და პრიმატების კვლევებმა აჩვენა, რომ არაპროპორციული იმუნური პასუხი მეტად იყო დაკავშირებული სიკვდილთან SARS-CoV ინფექციის დროს, ვიდრე ვირუსის ტიტრი [11,12]. ინფექცია მსუბუქია დაავადებულთა უმეტესობაში, თუმცა შეიძლება გამოიწვიოს მძიმე კლინიკური მდგომარეობა, რომელიც ძირითადად ხასიათდება მწვავე რესპირატორული დისტრეს სინდრომით (ARDS) და ციტოკინური შტორმით, რის გამოც შესაძლოა დადგეს სიკვდილი [15]. ციტოკინური შტორმი არის იმუნური სისტემის უკონტროლო გააქტიურების შედეგი, რაც იწვევს ჰიპერინფლამაციას და მრავალი ორგანოს დაზიანებას [14]. მიუხედავად იმისა, რომ ყველა ადამიანი მგრძობიარეა ამ ახალი ვირუსით ინფიცირებაზე, COVID-19 გავლენას ახდენს უფრო მძიმე დაავადების მქონე პირთა კონკრეტულ ჯგუფზე. ძირითადი რისკის ჯგუფები არიან ხანდაზმული პაციენტები, მწველები და ქრონიკული დაავადებების მქონე პირები, როგორცაა შაქრიანი დიაბეტი ან ჰიპერტენზია [20-22]. პანდემიის დასაწყისიდან მიმდინარეობდა დაკვირვება და შეიმჩნეოდა, რომ ბავშვები ნაკლებად ავადდებიან და უმეტესობას აქვს დაავადების მსუბუქი ფორმა ინფიცირების შემთხვევაში. კოჰორტულ კვლევაში, რომელშიც 72,314 COVID-19-ის მქონე პაციენტი იყო განხილული, Wu et al. აღნიშნავს, რომ შემთხვევების მხოლოდ 2% იყო 19 წლამდე ასაკის [4]. არის ვარაუდი, რომ იმუნოსუპრესირებული პაციენტები შეადგენდნენ პირველადი რისკის ჯგუფს COVID-19-ისთვის. თუმცა, ამჟამინდელი მონაცემები არ აკუთვნებს იმუნოსუპრესიას დაავადების მძიმე ან ფატალური რისკ-ფაქტორთა ჯგუფს, რაც წინა კოროვირუსული ეპიდემიის ეპიდემიოლოგიურ მონაცემებს შეესაბამება, კერძოდ SARS და MERS (შუა აღმოსავლეთის რესპირატორული სინდრომი) [5].

არსებობს მზარდი მტკიცებულება, რომ ინფექცია მძიმე მწვავე რესპირატორული სინდრომი კორონავირუსი 2 (SARS-CoV-2) დაკავშირებულია აუტოიმუნური ფენომენების განვითარებასთან. რამდენიმე კვლევამ აჩვენა აუტოანტისხეულების არსებობა 2019 წლის კოროვირუსული დაავადების მქონე პაციენტებში (COVID-19) სხვადასხვა სისხირით: ანტიბირთვული ანტისხეულები (ANA) 35.6%, ანტი-Ro/SSA 25%, რევმატოიდული ფაქტორი 19%, ლუპუსის ანტიკოაგულანტი 11% და ანტისხეულები ინტერფერონის (IFN)-I წინააღმდეგ 10%-ში [31-34]. გარდა ამისა, იდენტიფიცირებული იყო 28 ადამიანის ცილა SARS-CoV-2 პეპტიდების ჰომოლოგიური რეგიონებით, რომლებმაც პოტენციურად შეიძლება იმოქმედონ, როგორც აუტოანტიგენებმა COVID-19-ის მქონე პაციენტებში. ამ ცილების წინააღმდეგ აუტოანტისხეულები გამოვლინდა ტიპურ აუტოიმუნურ პირობებში [15].

მედიკამენტები, რომლებიც ამჟამად გამოიყენება და/ან ტესტირება ხდება COVID-19-ის მკურნალობაში, უმეტესად რევმატული დაავადებების მქონე პაციენტების მკურნალობის სქემის ნაწილია. ამრიგად, რევმატოლოგები მონაწილეობენ COVID-19 პაციენტების მულტიდისციპლინურ მართვაშიც. მეორე მხრივ, იმუნოსუპრესანტები რევმატული დაავადებების მქონე პაციენტებს ამ პანდემიისგან დაუცველთა ჯგუფში აყენებს. ამრიგად, ეფექტური და ზუსტი გადამწყვეტილებების მიღება ამ პაციენტების მართვის სტრატეგიების შესახებ კრიტიკულია და ისინი მაქსიმალურად უნდა ეფუძნებოდეს ამჟამად არსებულ სამეცნიერო მტკიცებულებებს. ეს მიმოხილვა მიზნად ისახავს COVID-19 პანდემიის წარმოჩენას პედიატრიული რევმატოლოგის პერსპექტივიდან. განიხილება COVID-19-ისა და რევმატული დაავადებების მსგავსი ასპექტები,

შესაძლო მიზეზები, რის გამოც ბავშვები ავადდებიან ნაკლებად მძიმედ, ხელმისაწვდომი ვაქცინების ჰიპოთეტური როლი COVID-19-ის პრევენციაში, რევმატული დაავადებების მქონე პაციენტების უნიკალური პოზიცია ამ პანდემიაში, COVID-19-ით ინფიცირებული რევმატული დაავადებების მქონე პაციენტები ლიტერატურაში და რევმატული დაავადებების სამკურნალოდ გამოყენებული მედიკამენტებით COVID-19 მკურნალობა.

აუტოიმუნობასთან დაკავშირებული გამოვლინებების კლინიკური სპექტრი COVID-19-ის მქონე პაციენტებში მერყეობს ორგანოსპეციფიკურიდან (მაგ., კანისმიერი ვასკულიტი, იმუნური თრომბოციტოპენიური პურპურა, განივი მიელიტი, გილენ-ბარეს სინდრომი) სისტემურ აუტოიმუნურ და ანთებით პროცესებამდე (მაგ., სისტემური ვასკულიტი, მულტისისტემური ანთებითი სინდრომი (MIS), ჰემოფაგოციტური ლიმფოპისტიოციტოზი (HLH), SLE) [36,37].

დღესდღეობით არ არსებობს საკმარისი კვლევები და მონაცემები კოვიდ-19-ის შემდეგ აუტოიმუნური და რევმატული დაავადებების გამოვლინებების შესახებ, არამარტო ქართველ ბავშვთა პოპულაციაში, არამედ მსოფლიო მასშტაბითაც. არსებობს ცალკეული კვლევები მოზრდილ პოპულაციაში. ჩვენი მონაცემებით, ბავშვებში ყველაზე მეტად გავრცელებული ახალდაწყებული რევმატული დაავადებები SARS-CoV-2 ინფექციის გადატანის შემდეგ არის სისტემური ვასკულიტი და ინფლამატორული ართრიტი. საჭიროა კვლევები SARS-CoV-2 ინფექციასა და ახლად დებიუტირებულ რევმატულ დაავადებებს შორის კავშირის შესასწავლად.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, Xing F, Liu J, Yip CC, Poon RW, Tsoi HW, Lo SK, Chan KH, Poon VK, Chan WM, Ip JD, Cai JP, Cheng VC, Chen H, Hui CK, Yuen KY (2020) A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 395:514–523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395:497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
3. Rothan HA, Byrareddy SN (2020) The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 109:102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
4. Licciardi F, Giani T, Baldini L, Favalli EG, Caporali R, Cimaz R (2020) COVID-19 and what pediatric rheumatologists should know: a review from a highly affected country. *Pediatr Rheumatol Online J* 18:35. <https://doi.org/10.1186/s12969-020-00422-z>
5. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W (2020) Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 395:565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
6. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL (2020) A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579:270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
7. Chen J, Subbarao K (2007) The Immunobiology of SARS\*. *Annu Rev Immunol* 25:443–472. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141706>
8. Du Toit A (2016) Viral infection: changing sides to get in. *Nat Rev Microbiol* 14:476–477. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.98>
9. Hedrich CM (2020) COVID-19—considerations for the pediatric rheumatologist. *Clin Immunol* 214:108420. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108420>
10. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyer-holz DK, Perlman S (2016) Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe* 19:181–193.

<https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.007>

11. Cameron MJ, Ran L, Xu L, Danesh A, Bermejo-Martin JF, Cameron CM, Muller MP, Gold WL, Richardson SE, Poutanen SM, Willey BM, DeVries ME, Fang Y, Seneviratne C, Bosinger SE, Persad D, Wilkinson P, Greller LD, Somogyi R, Humar A, Keshavjee S, Louie M, Loeb MB, Brunton J, McGeer AJ, Canadian SRN, Kelvin DJ (2007) Interferon-mediated immunopathological events are associated with atypical innate and adaptive immune responses in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Virol* 81:8692–8706. <https://doi.org/10.1128/JVI.00527-07>
12. Ye Q, Wang B, Mao J (2020) The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
13. Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H, Tang H, Nishiura K, Peng J, Tan Z, Wu T, Cheung KW, Chan KH, Alvarez X, Qin C, Lackner A, Perlman S, Yuen KY, Chen Z (2019) Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight*. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123158>
14. Fu Y, Cheng Y, Wu Y (2020) Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virol Sin*. <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4>
15. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, Wang J, Qin Y, Zhang X, Yan X, Zeng X, Zhang S (2020) The use of antiinflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol* 214:108393. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>

*მანანა კობახიძე, ირინე კეკელიძე, თინათინ კუტუბიძე,  
 ჯეკა ნახუციშვილი*

**АУТОИММУННЫЕ И РЕВМАТИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19**  
 TSMU, G.Zhvania Pediatric Academic Clinic

#### РЕЗЮМЕ

Растет доказательство того, что болезнь коронавируса 2019 (Covid-19) может привести к нарушению регуляции иммунной системы. Следствие иммунной дисрегуляции варьируется от выработки аутоантител до начала ревматического аутоиммунного заболевания. Мы являемся свидетелями увеличения частоты ревматических заболеваний. Основными заболеваниями были васкулит и артрит. Необходимы исследования, чтобы найти связь между SARS-COV-2 и новыми ревматическими заболеваниями, чтобы эти знания могли использоваться в ранней диагностике и лечении.

*მანანა კობახიძე, ირინე კეკელიძე, თინათინ კუტუბიძე, ჯეკა ნახუციშვილი*  
**კოვიდ-19-ის შემდგომი აუტოიმუნური და რევმატული გამოვლინებები**  
 თსსუ-ის გ. ჯვანიას სახ. პედიატრიის აკადემიური კლინიკა

#### რეზიუმე

მიუხედავად იმისა, რომ მიზმმედევობრივი კავშირი SARS-CoV-2-სა და აუტოიმუნური და აუტოანთებითი დაავადებების განვითარებას შორის ჯერ კიდევ არ არის მტკიცედ დადგენილი, სავარაუდოა, რომ ის ახდენს გავლენას აუტოიმუნური დაავადებების სიხშირეზე.

SARS-CoV-2 შესაძლებელია იყოს აუტოიმუნური და/ან აუტოანთებითი დაავადებების ტრიგერი. ამავე დროს, SARS-CoV-2 -ის ინფექციის შემდეგ სავარაუდოა, რომ ადგილი ჰქონდეს იმუნური პასუხის დისრეგულაციას და შედეგად, წინასწარგანწყობილ ინდივიდებში, განაპირობოს აუტოიმუნური დაავადებების გამოვლენა.

