
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту

Центральна санітарно-епідеміологічна станція
на водному транспорті

ВІСНИК

МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 886 (додаток 4) від 02.07.2020 р.)
Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації серія КВ № 18428-7228ПР

№ 1 (98)
(січень - березень)

Одеса 2023

Joint Surg Am. 2020;102:1379–1388.

8. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory Diagnosis of Emerging Human Coronavirus Infections - The State of the Art. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Mar 20:1-26. doi: 10.1080/22221751.2020.1745095

Робота надійшла в редакцію 19.02.2023 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.5-002.52-074

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7806274>

*Л. Н. Єфременкова, Л. А. Ковалевська, С. В. Врублевська, В. П. Грицик,
І. М. Качурова, С. М. Сивий, Т. М. Драга*

ДЕБЮТ СИСТЕМНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО COVID-19

Міжнародний гуманітарний університет, м. Одеса, Україна

Authors Information:

Yefremenkova L. N. - <https://orcid.org/0000-0001-7386-510X>

Kovalevska L. A. - <https://orcid.org/0000-0002-2930-2155>

Summary. Yefremenkova L. N., Kovalevska L. A., Vrublevska C. V., Hrytsyk V. P., Kachurova I. M., Syvyi S. M., Draga T. M. **THE DEBUT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AFTER SUFFERING COVID-19.** - *International Humanitarian University, Odessa, Ukraine; E-mail: ivv25@ukr.net.* An observation is presented on three cases of the debut of systemic lupus erythematosus, which were observed 4-6 weeks after the infection with COVID-19. All patients are women, aged 22, 30 and 52 years. The COVID-19 infection was mild. 4-6 weeks after the temperature normalization and improvement of the clinical condition, the examined patients again had subfebrile temperature with periodic rises to febrile, inflammatory arthralgia, erythema of the cheekbones and back of the nose; a 52-year-old patient additionally noted hair loss, dryness and pain in the eyes, dry mouth, heaviness in the right half of the chest. An objective examination, laboratory studies in all the cases presented, there are clinical (arthritis, dermatitis, serositis) and laboratory (dysproteinemia, thrombocytopenia, leukopenia, accelerated ESR, hypocomplementemia, the presence of an antinuclear factor in the immunofluorescence reaction, antibodies to double-stranded DNA, nucleosomes, histones, and others) diagnostic criteria systemic lupus erythematosus. In addition to the criteria for SLE, a 52-year-old patient has diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. The fact that the onset of SLE occurred after a COVID-19 infection requires further research on more significant clinical material and with an in-depth study of the links of pathogenesis involved in the autoimmune process.

Key words: debut of systemic lupus erythematosus, antinuclear antibodies, infection COVID-19.

Реферат. Єфременкова Л. Н., Ковалевська Л. А., Врублевська С. В., Грищик В. П., Качурова І. М., Сивий С. М., Драга Т. М. **ДЕБЮТ СИСТЕМНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО COVID-19.** Представлене спостереження за трьома випадками дебюта системного червоного вовчака, що спостерігались через 4-6 тижнів після перенесеної інфекції COVID-19. Всі хворі – жінки, вік – 22, 30 і 52 роки. Інфекцію COVID-19 перенесли в легкій формі. Через 4-6 тиж після нормалізації температури і покращення клінічного стану у обстежених хворих знов з'явилась субфебрильна температура з періодичними підйомами до фебрильної, артралгії запального характеру, еритема вилиць і спинки носа; хвора 52 років додатково відмічала випадіння волосся, сухість і різь в очах, сухість в роті, тяжкість в правій половині грудної клітки. При клінічному та лабораторно-інструментальному дослідженні виявлено, що у всіх представлених випадках наявні клінічні (артрит, дерматит, серозит) і лабораторні (диспротеїнемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, прискорення ШОЕ, гіпокомplementемія, наявність антинуклеарного фактора в реакції імунофлюоресценції, антитіл до двоспиральної ДНК, рибонуклеопроїєду, нуклеосом, гістонів та інших) діагностичні критерії СЧВ. У хворій 52 років додатково до критеріїв СЧВ наявні діагностичні критерії синдрому Шегрена. Той факт, що дебют СЧВ виник після перенесеної інфекції COVID-19, потребує подальших досліджень на більш значному клінічному матеріалі і з поглибленим вивченням задіяних у автоімунному процесі ланок патогенезу.

Ключові слова: дебют системного червоного вовчака, антинуклеарні антитіла, інфекція COVID-19

Ключевые слова: дебют системной красной волчанки, антинуклеарные антитела, инфекция COVID-19

Вступ

Системний червоний вовчак (СЧВ) – системне органонеспецифічне автоімунне захворювання, характерною рисою патогенезу якого є наявність різноманітних антинуклеарних антитіл (АНА), що відіграють провідну роль в патогенезі і ушкодженні органів і систем [1-3].

АНА в невисокому титрі містяться в організмі багатьох людей, їх можна виявити приблизно у 3-10% дорослих осіб без клінічних проявів захворювань, причому в старших вікових категоріях вміст АНА збільшується також без будь-яких клінічних проявів [3, 4]. Вважається, що вони відіграють роль в утилізації ядер загиблих клітин, а оскільки в організмі безперервно іде процес загибелі певної кількості ядровмісних клітин, титр АНА підтримується на постійному невисокому рівні. Особливо багато клітин гине при вірусних інфекціях, тому при деяких вірусних інфекціях (наприклад інфекції вірусом Епштейн-Барра) вміст АНА у певних людей може зростати. Причиною зростання титру АНА при вірусних інфекціях можуть бути поєднання особливостей функціонування імунної системи (гіперактивність В-лімфоцитів, їх здатність до поліклональної активації; переважання хелперної активності Т-лімфоцитів над супресорною, порушення кліренсу імунних комплексів) та наявність антигенної мімікрії (схожість антигенних детермінант інфекційного агента і власного організму). При поєднанні таких зовнішніх впливів з генетичними особливостями функціонування імунної системи можливий запуск неконтрольованого синтезу АНА, які можуть призвести до виникнення патологічного аутоімунного процесу і, як результат, розвитку системного захворювання сполучної тканини, зокрема СЧВ [2, 4-6].

Коливання вмісту АНА, причому досить значні, спостерігаються у кровних родичів хворих з системними захворюваннями сполучної тканини [5]. Вміст АНА підвищується не лише при системних захворюваннях сполучної тканини, а й при деяких інших патологічних станах – інфекціях, зокрема вірусних, інфекційному ендокардиті.

Слід відмітити, що підвищення титру АНА може спостерігатись в терміні від декількох місяців до декількох років до розвитку клінічної маніфестації СЧВ [3, 5].

Захворювання на СЧВ виникає у осіб з генетичною схильністю до високої, погано контрольованої імунної відповіді на різні антигени і порушенням кліренсу імунних

комплексів, які, фіксуючись на мембранах клітин, сприяють активації комплементу і ушкодженню органа. Маркерами таких особливостей функціонування імунної системи є наявність деяких антигенів системи HLA, що кодує характер та висоту імунної відповіді на кожний конкретний антиген [1, 7].

Навіть у кровних родичів хворих на СЧВ спостерігаються періодичні підвищення титру АНА, щоправда без будь-яких клінічних проявів. Однак такі періодичні коливання титру АНА можуть у будь-який момент під впливом зовнішніх факторів перевищити порогове значення і стати основою патогенезу захворювання на СЧВ.

Зовнішніми провокуючими факторами виникнення СЧВ у осіб з генетичною схильністю є надмірна інсоляція, вплив інших електромагнітних хвиль, інфекції, зокрема вірусні [1,4]. При вірусних інфекціях взагалі спостерігається збільшення титру АНА, що пов'язане з необхідністю утилізації ядер загиблих в результаті патогенного впливу вірусу клітин (антитіла-«сміттєприбиральщики»), тобто у будь-якої людини за наявності вірусної інфекції може підвищитись титр АНА. Особливо значно це відбувається у осіб з генетичною схильністю. Однак, дотепер всі спроби патогенетично пов'язати розвиток СЧВ з вірусними інфекціями (зокрема, з інфекцією вірусом Епштейн-Барра) не увінчались успіхом – достатніх доказів однозначного запуску автоімунного процесу вірусною інфекцією одержати не вдалось. Однак хронологічний зв'язок інфекцій з маніфестацією СЧВ сприяє продовженню досліджень в цьому напрямі.

На СЧВ жінки хворіють в 10 разів частіше, ніж чоловіки, що пов'язане саме з тим, що у жінок в порівнянні з чоловіками більш висока і погано контрольована гуморальна імунна відповідь. Високий вміст естрогенів у осіб з генетичною схильністю є додатковим фактором, активуючим гуморальну імунну відповідь. Додатковим пусковим фактором розвитку захворювання може бути ендокринна перебудова організму (захворювання на СЧВ частіше дебютує в період пубертату та клімактерію) [8, 9].

Пандемія COVID-19, особливості реагування імунної системи різних людей на інфікування, наявність хронологічної послідовності перенесення вірусної інфекції та дебюту деяких хвороб спричинили чергову хвилю цікавості до ролі цієї інфекції у активації автоімунних процесів.

Мета: дослідити можливий патогенетичний взаємозв'язок дебюту СЧВ з перенесеною вірусною інфекцією на підставі аналізу випадків його дебюту в різні строки після перенесеного COVID-19.

Матеріали і методи дослідження. Під спостереженням знаходилось троє хворих з дебютом СЧВ, всі жінки: хвора А. 22 років, хвора Б. 30 років та хвора В. 52 років. Всі хворі перенесли інфекцію COVID-19.

Діагноз COVID-19 верифікували за допомогою ПРЛ-тесту. На початку вірусної інфекції вивчали загальні аналізи крові і сечі.

Діагноз СЧВ ставили за критеріями EULAR 2019 р. [10]. Для верифікації діагнозу хворим, крім суб'єктивного та об'єктивного дослідження, проводили загальноклінічні аналізи крові та сечі, досліджували протеїнограму, вміст глюкози, креатиніну, білірубину та фракцій, КФК, АЛТ, АСТ, СРБ, фракцій комплементу. Виявляли АНФ з використанням культури клітин Нер-2, кріостатних зрізів нирок та печінки тварин методом непрямої імунофлуоресценції. За наявності позитивного результату АНФ проводили дослідження вовчакового блоту для уточнення специфіки водорозчинних антинуклеарних антитіл. Визначали наявність антитіл Ig G до таких антигенів: односпіральної та двоспіральної ДНК, нуклеосом, гістонів, SmD1, PCNA, рибосомального Р протеїну, SSA/Ro60, SSA/ Ro52, SSB/La, CENP B, Scl 70, RNP/Sm, Jo-1, PMScl100, AMA- M2, Ku, Mi2. Хворі оглянуті дерматологом та окулістом для уточнення характеру ураження шкіри та очей.

Крім загального аналізу сечі з дослідженням осаду досліджували мікроальбумінурію з добової сечі для уточнення наявності (або виключення) ураження нирок, що обтяжує перебіг СЧВ. З інструментальних методів дослідження всім хворим провели реєстрацію ЕКГ, ультразвукове дослідження серця та органів черевної порожнини, рентгенографію органів грудної клітки. Діагноз СЧВ вважався поставленим за наявності мінімум 4 з 11 критеріїв [2, 10].

Результати дослідження та їх обговорення

Метою дослідження був аналіз трьох випадків дебюту СЧВ, що відбулись хронологічно через 4 - 6 тижнів після перенесеної інфекції COVID-19. Хвора Б. була кровною родичкою першого ступеня спорідненості хворої з системною склеродермією. На протязі останнього року вона двічі проводила аналіз на наявність АНА і в обох випадках скринінгове дослідження було позитивним, а при дослідженні вовчакового блоту аутоантитіл в діагностичних титрах виявлено не було.

Всі хворі перенесли інфекцію COVID-19 в легкій формі. Під час захворювання відмічали субфебрильну температуру, артралгії, міалгії, порушення відчуття нюху та смаку, погіршення настрою, першіння в носі та горлі. При лабораторному дослідженні відмічали прискорення ШОЕ до 35-40 мм/год та збільшення вмісту лейкоцитів до $12-13 \times 10^9/\text{л}$. Після перенесеного захворювання на COVID-19 спостерігались нормалізація температури та покращення самопочуття.

Однак через 6 тижнів у хворих А. і Б. та через 4 тижні у хворої В. знову з'явилась субфебрильна температура з періодичним підвищенням ввечері до $38^\circ-38,5^\circ \text{C}$, міалгії та артралгії запального характеру (болі у симетричних великих суглобах – плечових, ліктьових, кульшових, колінних максимально виражені у вранішні часи, що супроводжувались відчуттям скутості, яка тривала 3 - 4 години після пробудження, зменшувалась після руху і розминання суглобів, прийому нестероїдних протизапальних препаратів; млявість, значна стомлюваність, почервоніння шкіри щік, вилиць, спинки носа.

Хвору В. додатково турбувало сильне стоншення і випадіння волосся, сухість в роті, утруднення при ковтанні сухої їжі, відчуття піску в очах, почервоніння очей, відчуття тяжкості в грудній клітці, втрата маси тіла. При об'єктивному дослідженні у неї виявлено зниження швидкості сльозовиділення (тест Ширмера становив 4 мм за 5 хв) і слиновиділення, а також наявність випоту в правій плевральній порожнині.

При лабораторному дослідженні у хворої А. виявлені тромбоцитопенія ($90 \times 10^9/\text{л}$) і лейкопенія (лейкоцитів $2,9 \times 10^9/\text{л}$).

У всіх хворих виявлено прискорення ШОЕ (40-45 мм/год), збільшення вмісту глобулінів, зниження вмісту С4 компонента комплемента (менш ніж 0.1 г/л), наявність антинуклеарного фактора в реакції непрямої імунофлуоресценції.

При дослідженні блота у всіх хворих виявлені антитіла до двоспіральної ДНК, РНП, нуклеосом і гістонів, у хворої А. – додатково антитіла до односпіральної ДНК, у хворої Б. – антитіла до SCL-70, у хворої В. - до SSA (Ro)52 і SSB (La).

При об'єктивному і рентгенологічному дослідженні у хворої В. виявлено випіт в правій плевральній порожнині. В анамнезі у 48 - річній віці (4 роки тому) їй діагностували злоякісне новоутворення правої грудної залози, проведено оперативне лікування з подальшою променевою та хіміотерапією. Моніторинг віддалених результатів лікування свідчив про відсутність рецидиву. Однак наявність плеврального випоту в такій ситуації потребувала виключення патологічного процесу в плевральній порожнині. Було проведено плевральну пункцію з евакуацією та подальшим патоморфологічним дослідженням пунктату, в результаті чого наявність злоякісного новоутворення з великою долею вірогідності виключена. Верифіковано серозит, характерний для СЧВ.

У всіх хворих наявна невелика кількість рідини в перикарді. У хворої Б. на ЕКГ періодично виникаюча атріо-вентрикулярна блокада 1 ступеня. Таким чином, у всіх представлених випадках наявні клінічні (артрит, дерматит, серозит) і лабораторні (диспротеїнемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, прискорення ШОЕ, гіпокомплементемія, наявність антинуклеарного фактора в реакції імунофлуоресценції, антитіл до двоспіральної ДНК, рибонуклеопротеїду, нуклеосом, гістонів та інших) діагностичні критерії СЧВ [2, 10]. У хворої В. додатково до критеріїв СЧВ наявні діагностичні критерії синдрому Шегрена (зниження швидкості сльозо - і слиновиділення (тест Ширмера 4 мм за 5 хв), наявність антитіл SSA (Ro) і SSB (La) [2].

Той факт, що дебют СЧВ розвинувся хронологічно після перенесеної інфекції COVID-19 не дає можливості зробити однозначний висновок про їх патогенетичний взаємозв'язок, однак і відкидати таку можливість, мабуть, не слід. Складно прогнозований вплив інфекції COVID-19 на людський організм, наявність описаних гіперергічних реакцій

[11], швидкі генетичні зміни вірусу ускладнюють елімінацію його імунною системою і роблять актуальною небезпеку появи нових або активації типових патологічних процесів під впливом цього агента.

Висновки

Хронологічний зв'язок дебюту СЧВ з перенесеною інфекцією COVID-19 звертає увагу на можливість їх патогенетичного взаємозв'язку, однак потребує подальших досліджень на більш значному клінічному матеріалі із поглибленим вивченням задіяних у автоімунному процесі ланок патогенезу для уточнення ролі цієї інфекції в дебюті хвороби.

Література:

1. Проценко Г.О., Дубас В.В. Системний червоний вовчак: стан проблеми в Україні та світі. Український ревматологічний журнал.-2020.-№ 82 (4). - С.25 - 34.
2. Коваленко В.М., Шуба Н.М. (ред.). Національний підручник з ревматології. Київ, МОРИОН. - 2013. - 678 с.
3. В'юницька Л.В., Гавриленко Т.І., Підгайна О.А., Рижкова Н.О., Проценко Г.О. Особливості лабораторної діагностики колагенозів. Український ревматологічний журнал. - 2022. - № 88 (2). - С.25 - 33.
4. Illescas –Montes R., Corona-Castro C.C., Melguizo - Rodriguez L. et al. Infections processes and systemic lupus erythematosus. Immunology. – 2019.- 158. - 153-160.
5. Проценко Г.О., Дубас В.В. Аналіз відтермінування встановлення діагнозу при системному червоному вовчаку. Український ревматологічний журнал. - 2022. - № 87 (1). - С. 1- 6.
6. Capecchi R., Puxeddu I., Pratesi F. New biomarkers in SLE; from bench to bedside. Rheumatology. – 2020. – 59. - 12 - 18.
7. Lewis M.J., Jawad A.S. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. Rheumatol. (Oxford). - 2017. - 56(Suppl.1). - i67 - i77.
8. Christou E.A., Banos A., Kosmara D., et al. Sexual dimorphism in SLE: above and beyond sex hormones. Lupus. - 2019. - 28(1). - 3 - 11
9. Morris D.L., Fernando M.M., Taylor K.E. et al. MHC association with clinical and antibodies manifestation in European SLE. Immunology. – 2014. - 15(4). - 210 - 217.
10. Aringer M., Costenbader K., Dakih D. et al. 2019 European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum. Disease. – 2019. - 78 (9). - 1151-1159.
11. Ошлянська О.А., Охотнікова О.М., Захарчук О.В., Русак С.О. Мультисистемний запальний синдром, асоційований з інфекцією SARS-COV-2 у дітей: нова хвороба чи синдром? На прикладі клінічного випадку. Український ревматологічний журнал. - 2021. - № 85 (3). - С. 1- 10.

References:

1. Protsenko H.O., Dubas V.V. Systemnyi chervoniy vovchak: stan problemy v Ukraini ta sviti. Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal.-2020.-№ 82 (4). - S.25 – 34 [in Ukrainian].
2. Kovalenko V.M., Shuba N.M. (red.). Natsionalnyi pidruchnyk z revmatolohii. Kyiv, MORION. - 2013. - 678 s. [in Ukrainian].
3. Viunytska L.V., Havrylenko T.I., Pidhaina O.A., Ryzhkova N.O., Protsenko H.O. Osoblyvosti laboratornoi diahnostryk kolahenoziv. Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal. - 2022. - № 88 (2). - S.25 – 33 [in Ukrainian].
4. Illescas –Montes R., Corona-Castro C.C., Melguizo - Rodriguez L. et al. Infections processes and systemic lupus erythematosus. Immunology. – 2019.- 158. - 153-160.
5. Protsenko H.O., Dubas V.V. Analiz vidterminuvannia vstanovlennia diahnozu pry systemnomu chervonnomu vovchaku. Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal. - 2022. - № 87 (1). - S. 1- 6 [in Ukrainian].
6. Capecchi R., Puxeddu I., Pratesi F. New biomarkers in SLE; from bench to bedside. Rheumatology. – 2020. – 59. - 12 - 18.
7. Lewis M.J., Jawad A.S. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. Rheumatol.

(Oxford). - 2017. - 56(Suppl.1). - i67 - i77.

8. Christou E.A., Banos A., Kosmara D., et al. Sexual dimorphism in SLE: above and beyond sex hormones. *Lupus*. - 2019. - 28(1). - 3 - 11

9. Morris D.L., Fernando M.M., Taylor K.E. et al. MHC association with clinical and antibodies manifestation in European SLE. *Immunology*. – 2014. - 15(4). - 210 - 217.

10. Aringer M., Costenbader K., Dikih D. et al. 2019 European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Disease*. – 2019. - 78 (9). - 1151-1159.

11. Oshlianska O.A., Okhotnikova O., Zakharchuk O.V., Rusak S.O. Multysystemnyi zapalniy syndrom, asotsiiiovanyi z z infektsiieiu SARS-COV-2 u ditei: nova khvoroba chy syndrom? Na prykladi klinichnoho vypadku. *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal*. - 2021. - № 85 (3). - S. 1- 10 [in Ukrainian].

Робота надійшла в редакцію 10.03.2023 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування