

АВТОИМУННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ, ОТКЛЮЧЕНИ СЛЕД ВАКСИНАЦИЯ СРЕЩУ COVID-19



Въведение

g-р Сонер Емин,
g-р Владимира
Бояджиева, g-р Ни-
колай Стоилов, g-р
Жаклин Димова,
проф. g-р Мариана
Иванова, проф. g-р
Румен Стоилов

Клиника по ревма-
тология, УМБАЛ
„Св. Иван Рилски“,
Катедра по ревма-
тология, Медицински
факултет, МУ-София

В края на 2019 г. в гр. Ухан на китайската провинция Хубей се съобщава за няколко случая на тежко протичаща респираторна инфекция с неясна етиология. Бързото разпространение на заразата, впоследствие идентифицирана като COVID-19, става причина на 30.01.2020 г. Световната здравна организация (СЗО) да обяви пандемия.

След изолиране на причинителя става ясно, че това е нов коронавирус, който споделя в голяма степен сходна генетична информация с познатия причинител на SARS (тежък остър респираторен синдром)^[1]. Новият вариант от семейството на Coronaviridae, причиняващ заболяването, получило широко разпространение в глобален мащаб, е наречен SARS-CoV-2. Той е РНК-вирус, който навлиза в клетката-гостоприемник и я инфектира. Това се случва благодарение на трансмембрания Spike-протеин (S-протеин) върху вирусната обвивка, която взаимодейства директно с ACE-2 рецепторите на клетката-гостоприемник

Ключови думи:
автоимунни
заболявания,
COVID-19,
ваксинация

ПРЕЗ ПОСЛЕДНИТЕ ДВЕ ГОДИНИ СВЕТЪТ Е ИЗПРАВЕН ПРЕД ПАНДЕМИЯТА ОТ COVID-19, в основата на която стои нов щам от семейството на коронавируса – SARS-CoV-2. Към днешна дата, пандемията наброява повече от 6 млн. смъртни случаи в световен мащаб. Разработването на ваксини срещу SARS-CoV-2 и одобрението им за употреба в условия на спешност беше голяма крачка за намаляване на заболяемостта и смъртността от COVID-19.

Наред с широкото приложение на ваксините, високата им ефективност и над 10 млрд. поставени дози ваксини срещу COVID-19 към месец март 2022 г., в научната литература зачестяват и публикациите за нежелани лекарствени събития и новопоявили се автоимунни заболявания. Тъй като mRNA ваксините срещу COVID-19, т.е. Pfizer/BioNTech (BNT162b2) и Moderna (mRNA-1273) не са изпитвани при болни със системни ревматични заболявания (СРЗ), липсват доказателства относно това дали те предизвикват обостряне на заболяването при тази група пациенти.

Оскъдните литературни данни предполагат, че други ваксини могат да бъдат свързани с активиране на ревматичните болести, вероятно по механизма на „молекулярна мимикрия“, задействащ имунна активация или неспецифични адювантни ефекти. Тъй като епизодите на болестна активност обуславят влошаване и прогресиране на заболяването, честите обостряния могат да доведат до сериозни клинични последици и инвалидизация на болните.

Дали ваксината е първопричината за появата на автоимунно заболяване, отключващ механизъм или просто съвпадение, е трудно да се каже. Необходими са задълбочени научни изследвания в тази насока.

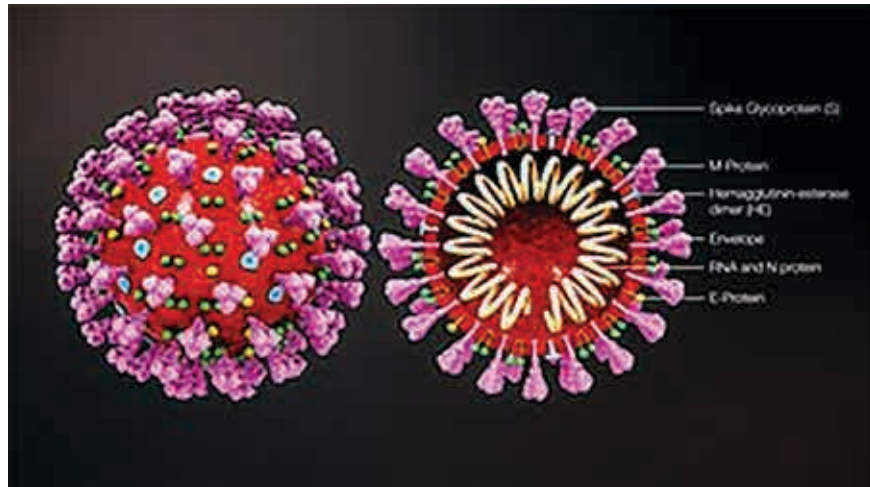
и благоприятства навлизането на вируса в нея (Фиг. 1)^[2].

Spike-протеинът е основен таргет за хуморалния и Т-клетъчния имунен отговор от страна на гостоприемника и това качество го прави подходящ прицел за разработване на ваксини^[3].

Клиничната картина на COVID-19 е доста разнообразна и варира от безсимптомно протичане до разгърнат остър респираторен дистрес синдром с дихателна недостатъчност. Сред най-честите симптоми са загуба на обоняние, повишена телесна температура, суха кашлица, обща отпадналост и главоболие^[4].

Доказано е, че в основата на патогенетичния механизъм при тежкия фенотип на болестта стои разгърщането на „цитокинова буря“. Тя се изразява в хиперимунен отговор със свръхпроизводство на проинфламаторни цитокини като IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-18, IL-10. Това състояние може да причини полиорганно увреждане, протичащо със съответните клинични прояви и е животозастрашаващо по своята същност^[5,6].

Лечението на COVID-19 инфекцията отбелязва напредък с много бързи темпове. Докато в началото на пандемията терапията беше по-скоро симптоматична и поддържаща, то към днешна дата има нови антивирусни препарати и моноклонални антитела, които са одобрени за лечение от здравните институции, а много други са в процес на клинични изпитвания. Въпреки наличието и разработването на нови лекарствени средства, най-сигурният начин за намаляване на заболяемостта и смъртността е създаване на колективен имунитет в популацията. Най-ефективният начин за това е имунизацията. Към момента наг



Фигура 1:
Структура на SARS-CoV-2

100 ваксини срещу SARS-CoV-2 са в етап на клинични проучвания, а 24 са одобрени за употреба^[7]. Ваксините с най-широко приложение в Европа са на базата на нуклеинова киселина (иРНК ваксини на Pfizer-BioNTech и Moderna) и векторни ваксини (Johnson & Johnson and Oxford – Astra Zeneca). Както споменахме по-горе, концепцията за дизайн на ваксините срещу SARS-CoV-2 се базира на S-протеина. От всички епитопи на вируса, той е основният повърхностен антиген, чрез който вирусът се свързва с ACE-2 рецепторите на клетката-гостоприемник и навлиза в нея. Освен това, Spike-протеинът е имуногенен и способен да предизвика протективен имунен отговор у гостоприемника. Тези негови качества го правят основен таргет за разработване на ефективни ваксини^[3,8,9].

След интрамускулно инжектиране на иРНК ваксина, самата информационна РНК навлиза в мускулните клетки чрез обвивката от липидни наночастици.

В цитоплазмата тя се освобождава от тях, след което рибозомите извършват клетъчна трансляция, с последващ синтез на S-протеин и индукция на Т- и В-клетъчен имунен

отговор, със създаване на антитела срещу шиповия протеин, както и клетки на имунната памет^[10].

Векторните ваксини използват физически или химически отслабен аденовирус, чрез който в клетките на гостоприемника се гоставя генетичен материал, служещ за последващо синтезиране на шиповия протеин. След това той се представя на клетъчната повърхност на клетката-гостоприемник и по този начин се индуцира Т-клетъчен имунен отговор^[11,12]. Според научния център на университета „Джон Хопкинс“ към 29.03.2022 г. над 10.9 млрд. дози от ваксините срещу SARS-CoV-2 са поставени в световен мащаб^[13].

Паралелно с бързите темпове на ваксинация, зачестяват и публикациите в научната литература на случаи с постваксинационна проява на аутоимунни заболявания.

Тромботична тромбоцитопения, индуцирана от ваксина (ТТИВ)

Тромботичната тромбоцитопе-

ния, индуцирана от ваксина (ТТИВ) е състояние, подобно на хепарин-индуцираната тромбоцитопения, но без анамнеза за хепаринотерапия. Съобщава се за множество случаи на проява на ТТИВ предимно при млади лица след ваксинация с аденовирусна ваксина. При засегнатите индивиди има повишена склонност към тромбоемболиоза с атипична локализация (церебрални вени, спланхникусови вени, белодробна тромбоемболия) и ниско ниво на тромбоцитите в кръвта. *See и съавтори* докладват за 12 случая с церебрална венозна синусова тромбоза след ваксинация с Ad26. COV2.S (Johnson&Johnson)^[14]. Друг авторски колектив на *Greinacher и сътрудници* също описва 11 случая на ТТИВ с различна локализация на тромбозите след ваксинация с ChAdOx1 nCov-19 (Astra Zeneca)^[15].

Синдром на Гилен-Баре (Guillain-Barré)

Синдромът на Гилен-Баре е хетерогенно аутоимунно неврологично разстройство, при което се засягат периферните нерви и нервните коренчета. Наблюдава се сензомоторна увреда и мускулна слабост. То може да бъде индуцирано от някои вируси като Цитомегаловирус, Епщайн-Бар вирус и грип^[16]. *Allen и сътр.* съобщават за серия от четири случая с проявена форма на синдрома на Гилен-Баре, протичаща с бифациална слабост и парестезия след ваксинация с ваксината на Oxford – Astra Zeneca^[17]. Друг авторски колектив от Саутхемптън, Великобритания, описва пет случая на синдрома на Гилен-Баре, с билатерално увреждане на лицевия нерв, всички от които проявяват симптомите 7-12 дни

след ваксинация с ваксината срещу COVID-19 на Astra Zeneca^[18].

IgA нефропатия

Имуноглобулин А (IgA) нефропатията се характеризира с отлагане на IgA в мезангиума на бъбреците. Това е най-честият тип първичен гломерулонефрит, като в някои страни достига до 50% от всички случаи на бъбречни биопсии, целящи уточняване на морфологичния вариант на гломерулонефрита^[19]. Към днешна дата има множество публикувани случаи на нововъзникнала IgA нефропатия след ваксинация с иРНК срещу COVID-19. Научните съобщения от последните месеци потвърждават също, че се наблюдава и обостряне на предшестващо диагностициран IgA нефрит^[20].

В Япония е описан клиничен случай на 17-годишно момче с оплаквания от фебрилитет, главоболие и макроскопска хематурия, протеинурия и високи възпалителни биомаркери след поставена втора доза от ваксината на Pfizer-BioNTech.

Бъбречната биопсия доказва отлагане на IgA и С3 в гломерулния мезангиум^[21]. Друг случай на 30-годишен мъж с изява на макроскопска хематурия и протеинурия след поставена втора доза ваксина на Moderna, съобщават *Abramson и сътрудници*. При този пациент е липсвала фамилна анамнеза за аутоимунно бъбречно заболяване, не са провеждани тестове за COVID-19 и не са били налице грипподобни симптоми по време на пандемията. Диагнозата IgA нефропатия е хистологично верифицирана^[22].

Множество научни съобщения акцентират върху обострянето на ау-

тоимунните заболявания след ваксинация. *Barbhaiya и сътр.* анкетирали 136 ваксинирани с аденовирусни и иРНК-ваксини срещу COVID-19 болни със системен лупус еритематозес относно поствакцинационни прояви от страна на основното заболяване. От изследваната кохорта лупусно болни 8.8% съобщават за обостряне на болестта в рамките на 14 дни след ваксинацията. От тях 85% са категоризирани като “типични” пристъпи на заболяването, характеризирани се със ставна болка, отпадналост и миалгии^[23].

Tuschen и съавт. съобщават за 42-годишна пациентка, диагностицирана със системен лупус еритематозес и лупусен нефрит клас V, която получава обща отпадналост и миалгии една седмица след първата доза на ваксината на Pfizer-BioNTech срещу SARS-CoV-2. Установената от лабораторните изследвания протеинурия се увеличава прогресивно от 0.07 g/24 часа до масивна протеинурия от порядъка на 8.4 g/24 часа. Констатира се и повишаване на титъра на антинуклеарните антитела (ANA) до 1:640. При болната не се постига спонтанна ремисия и се налага стартиране на терапия с микофенолат мофетил и преднизолон^[24].

Ревматоиден артрит (РА)

Що се отнася до ревматоидния артрит (РА), могат да бъдат разгледани два варианта след ваксинация срещу SARS-CoV-2: обостряне на съществуващ РА и дебют на de novo възникнал РА. В описаните в литературата клинични случаи ваксинацията вероятно е била отключващ фактор за бързото развитие на

РА^[25]. Въпреки това, подобно на други доклади за случаи след ваксинация, причинно-следствената връзка с РА не е официално установена.

Допуска се, че ваксинацията за SARS-CoV-2 ускорява изявата на заболяването, но са необходими контролирани проучвания, за да се докаже тази хипотеза. Тъй като честотата на РА в различните страни през последващите 1-2 години е постоянна величина, увеличаването на заболяемостта за този период може да потвърди хипотезата за взаимовръзката между ваксинацията за новия коронавирус и развитието на РА.

Потенциални механизми на автоимунни прояви, индуцирани след COVID-19 ваксинация

Един от ключовите механизми, който лежи в основата на развитието на редица автоимунни заболявания, е този на кръстосаната реактивност. Когато чужди микробни антигени след навлизането си в човешкия организъм проявят структурно сходство с някои негови тъканни антигени, имунната система би могла да отговори с кръстосано-реактивен имунен отговор и да разпознае собствените антигени като чужди.

Този процес е известен като „антигенна мимикрия“^[26]. Такава кръстосана реакция между компоненти на SARS-CoV-2 ваксините и собствени тъканни антигени може да доведе до поява на болести на съединителната тъкан, на сърдечно-съдовата

система, гастроинтестиналния тракт, нервната система и други^[27]. Въпреки това много малка част от ваксинираната популация проявява автоимунни феномени, което би следвало да означава, че е необходима и съответна генетична предиспозиция^[28].

За потенциален причинител на поствакцинационен автоимунитет се считат адювантите, използвани във ваксините. Една от хипотезите е, че те могат да отключат автоимунитет чрез различни механизми, като В-клетъчно активиране, ефекти върху клетъчния имунитет, ускоряване на молекулярната мимикрия и други^[29].

Заклучение

Насърчаването на ваксинацията срещу COVID-19 поставя на преден план въпроса за високия риск от развитие на тежка форма на инфекцията, от една страна, и потенциалния риск от странични ефекти, от друга. Трябва да се отбележи, че сериозните нежелани реакции са много редки.

Въпреки това, поради недостига на конкретни доказателства, пациентът трябва да участва в споделено решение с лекаря относно поставянето на ваксина. При този процес пациентът трябва да бъде посъветван от лекуващия лекар, който ще го информира за съотношението полза/риск, произтичащо от неговото/нейното състояние, придружаващите заболявания, степента на активност и вида на основното лечение. ■

Книгопис:

- Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res* 2011;81:85-164.

- Tortorici MA, Veesler D. Structural insights into coronavirus entry. *Adv Virus Res* 2019;105: 93-116.
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020;181:281-292.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu YU, Liang WH, Ou CO, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-1720.
- Huang Q, Wu X, Zheng X, Luo S, Xu S, Weng J. Targeting inflammation and cytokine storm in COVID-19. *Pharmacol Res* 2020;159:105051.
- Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020;53:25-32.
- <https://www.covid-19vaccinetracker.org>
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. Cryo-EM Structure of the 2019-nCoV Spike in the Prefusion Conformation. *Science* 2020;367:1260-1263.
- Bettini E, Locci M. SARS-CoV-2 mRNA Vaccines: Immunological Mechanism and Beyond. *Vaccines (Basel)* 2021 12;9(2):147.
- Wack S, Patton T, Ferris LK. COVID-19 vaccine safety and efficacy in patients with Immune-Mediated Inflammatory Disease: Review of available evidence. *J Am Acad Dermatol* 2021;85:1274-1284.
- Rauch S, Jasný E, Schmidt KE, Petsch B. New vaccine technologies to combat outbreak situations. *Front Immunol* 2018;9:1963.
- Chen Y, Li L. SARS-CoV-2: virus dynamics and host response. *Lancet Infect Dis* 2020;20:515-516.
- COVID-19 Dashboard 2022 <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, Streiff MB, Rao AK, Wheeler AP, Beavers SF, Durbin AP, Edwards K, Miller E, Harrington TA, Mba-Jonas A, Nair N, Nguyen DT, Talaat KR, Urrutia VC, Walker SC, Creech CB, Clark TA, DeStefano F, Broder KR. US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COV2.S Vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA*. 2021;325(24):2448-2456.
- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2092-2101.
- Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barre syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol* 2019;15:671-683.
- Allen CM, Ramsamy S, Tarr AW, Tighe PJ, Irving WL, Tanasescu R, Evans JR. Guillain-Barre Syndrome Variant Occurring after SARS-CoV-2 Vaccination. *Ann Neurol* 2021;90(2):315-318.
- Bonifacio GB, Patel D, Cook S, Purcaru E, Couzins M, Domjan J, Ryan S, Alareed A, Tuohy O, Slaght S, Furby J, Allen D, Katifi HA, Kinton L. Bilateral facial weakness with paraesthesia variant of Guillain-Barre syndrome following Vaxzevria COVID-19 vaccine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022;93(3):341-342.
- Zhou Q. Changes in the diagnosis of glomerular diseases in east China: a 15-year renal biopsy study. *Renal Failure* 2018;40:657-664.
- Klomjit N, Alexander MP, Fervenza FC, Zoghby Z, Garg A, Hogan MC, Nasr SH, Minshar MA, Zand L. COVID-19 Vaccination and Glomerulonephritis. *Kidney Int Rep* 2021;6(12):2969-2978.
- Horino T, Sawamura D, Inotani S, Ishihara M, Komori M, Ichii O. Newly diagnosed IgA nephropathy with gross haematuria following COVID-19 vaccination. *QJM: An International Journal of Medicine* 2022;115(1):28-29.
- Abramson M, Mon-Wei YUS, Campbell KN, Chung M, Salem F. IgA nephropathy after SARS-CoV-2 vaccination. *Kidney Med* 2021;3:860-863.
- Barbhuiya M, Levine JM, Siegel C, et al. 1201 Flares after SARS-CoV-2 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Science & Medicine* 2021;8:47-48.
- Tuschen K, Bräsen JH, Schmitz J, et al. Relapse of class V lupus nephritis after vaccination with COVID-19 mRNA vaccine. *Kidney Int* 2021;100:941-944.
- Baimukhamedov C, Makhmudov S, Botabekova A. Seropositive rheumatoid arthritis after vaccination against SARS-CoV-2 infection. *Int J Rheum Dis* 2021;24(11):1440-1441.
- Wraith DC, Goldman M, Lambert P-H. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *The Lancet* 2003;362:1659-1666.
- Vojdani A, Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin Immunol* 2020;217:108480.
- Chen Y, Xu Z, Wang P, Li XM, Shuai ZW, Ye DQ, Pan HF. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology* 2022;165(4):386-401.
- Perricone C, Colafrancesco S, Mazar RD, Soriano A, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *J Autoimmun* 2013;47:1-16.