



COVID-19 И АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Т.В. Глазанова, Е.В. Кузьмич, И.Е. Павлова, Л.Н. Бубнова

*Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии,
Санкт-Петербург, Россия*

COVID-19 and autoimmune diseases. Review

T.V. Glazanova, E.V. Kuzmich, I.E. Pavlova, L.N. Bubnova

Russian Research institute of hematology and transfusiology, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

За время, прошедшее с начала пандемии COVID-19, накоплено большое количество данных, свидетельствующих о связи новой коронавирусной инфекции с развитием аутоиммунных проявлений со стороны различных органов и систем.

В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, опубликованных в PubMed за последние 6 лет, которые посвящены роли COVID-19 как триггера возникновения системных и органоспецифических аутоиммунных заболеваний, в том числе, заболеваний системы крови.

Развитие аутоиммунных заболеваний при COVID-19 может быть спровоцировано самой инфекцией, а также вакцинацией. Возникновение аутоиммунных заболеваний обусловлено как молекулярной мимикрией, так и иммунной дисрегуляцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. В обзоре приведено описание индивидуальных случаев развития отдельных аутоиммунных заболеваний, а также результаты ряда когортных наблюдательных исследований, охватывающих период времени в 1–2 года, в которых проанализированы большие массивы данных пациентов, перенесших инфекцию COVID-19. Уникальным аспектом аутоиммунных заболеваний после воздействия SARS-CoV-2 по сравнению с другими ранее известными вирусными патогенами является крайне широкий спектр наблюдаемых состояний. Сроки манифестации аутоиммунных заболеваний после COVID-19 характеризуются выраженной вариабельностью (от 1 до 15 месяцев). Из заболеваний системы крови аутоиммунной природы преобладают аутоиммунная гемолитическая анемия и иммунная тромбоцитопеническая пурпура, которые могут развиваться в течение нескольких дней после поражения вирусом SARS-CoV-2.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, COVID-19, SARS-CoV-2.

Введение

Возникновение аутоиммунного процесса зависит от различных факторов, включая генетическую предрасположенность, факторы окружающей среды, иммунную дисрегуляцию и инфекции, действующие как триггеры, такие как вирус Эп-

Abstract

Since the beginning of the COVID-19 pandemic, a large amount of data has been accumulated indicating a connection between this new coronavirus infection and the development of autoimmune manifestations in various organs and systems.

The review includes data from foreign and domestic articles published in PubMed over the past 6 years, which are devoted to the role of COVID-19 as a trigger for the occurrence of systemic and organ-specific autoimmune diseases, including hematologic diseases.

The development of autoimmune diseases (AID) after COVID-19 can be triggered by the infection itself, as well as vaccination. The emergence of AID is due to both molecular mimicry and immune dysregulation caused by the SARS-CoV-2 virus. The review provides a description of individual cases of development of different AIDs, as well as the results of a number of cohort observational studies covering a period of 1-2 years, which analyzed large data sets of patients with COVID-19 infection. A unique aspect of AIDs following SARS-CoV-2 infection compared to other previously known viral pathogens is the extremely broad spectrum of conditions observed. The timing of AID manifestation after COVID-19 is characterized by marked variability (from 1 to 15 months). Among the autoimmune blood system diseases, the most common are autoimmune hemolytic anemia (AIH) and immune thrombocytopenic purpura (ITP), which can develop within a few days after infection with the SARS-CoV-2 virus.

Key words: autoimmune diseases, COVID-19, SARS-CoV-2.

штейна — Барр, цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека, гепатит В. Молекулярная мимикрия, активация Т-клеток и персистирование вирусной инфекции являются основными механизмами, лежащими в основе развития аутоиммунных реакций [1].

Для объяснения молекулярной основы иммунной дисрегуляции, связанной с COVID-19, были предложены различные теории, которые включают системное проявление и полиорганное поражение COVID-19 из-за широко распространенной экспрессии рецептора ACE2 вируса SARS-CoV-2, параллельной активации иммунных клеток, высвобождения аутоантигенов из тканей, поврежденных вирусом, суперантиген-опосредованной активации лимфоцитов и распространения эпитопа. Кроме того, свой вклад также могут вносить различные факторы организма хозяина, такие как возраст, сопутствующие заболевания и генетические факторы [2]. Существует мнение, что при инфекции SARS-CoV-2 ключевым механизмом индукции аутоиммунного ответа является молекулярная мимикрия [3, 4]. Предполагается, что повреждение сосудов за счет отложения иммунных комплексов может приводить к антителозависимому усилению репликации вируса в экспрессирующих Fc-рецептор клетках [5].

Развитие аутоиммунной патологии при COVID-19 у детей (болезнь Кавасаки, диабет 1 типа, аутоиммунная гемолитическая анемия), основанное на реализации механизмов молекулярной мимикрии, может быть спровоцировано и регулярной вакцинацией при наличии индивидуальной предрасположенности и перекрестно-реагирующих эпитопов в составе вакцины или факторов, выработку которых стимулирует вакцинация [3].

Между структурами некоторых пептидов вирусов и клеток человека существует гомология, поэтому их изменение или мутация может инициировать аутоиммунный процесс. Из таких пептидов человека наиболее известны cerebellum-2 (защищает от рассеянного склероза), родственный фоллистатину белок 1 (вызывает легочную гипертензию, вызванную антигипоксией) и обонятельный рецептор 7D4 (отвечает за обоняние) [6]. Повреждение тканей может быть результатом вирусной инфекции, вызывающей гибель клеток и высвобождение собственных белков, которые иммунная система хозяина идентифицирует как чужеродный материал и запускает аутоиммунный процесс [7]. В то же время существует гипотеза, что растворимый рецептор ACE-2 (sACE-2), который обычно прочно связывается с S-белком SARS-CoV-2, образует комплекс, стимулирующий выработку антител против ACE-2 и запускающий реакции гиперчувствительности II и III типа и клеточные иммунные реакции IV типа против вирусных частиц, прикрепленных к sACE-2, а также каскад реакций аутоиммунитета. Активированные вирусом Т-лимфоциты могут повреждать собственные ткани, инициируя воспалительную среду или напрямую повреждая клетки [8].

Существует тесная связь между гиперактивацией иммунитета и чрезмерным выбросом цитокинов у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Однако легкая форма COVID-19 или даже бессимптомная инфекция также могут спровоцировать аутоиммунные заболевания [9]. Демографические особенности, такие как женский пол, пожилой возраст, избыточный вес или ожирение, обычно повышают риск развития аутоиммунных заболеваний, в том числе при COVID-19. Старение вызывает функциональные нарушения иммунитета с потенциально более высоким уровнем аутореактивных антител [10].

Нарушение регуляции при восстановлении иммунной системы после инфекции является важным триггером индукции аутоиммунного заболевания. Компетентная иммунная система необходима для поддержания иммунного гомеостаза и предотвращения развития аутоиммунного процесса. Ожидаемый иммунный ответ при всех клинических формах COVID-19 включает лимфопению. При лимфопении пролиферация аутореактивных Т-клеток может стимулироваться интерлейкином-6 (IL-6), продуцируемым как вследствие активации антигенпрезентирующих клеток в результате инфекции. Вызванная лимфопенией пролиферация аутореактивных Т-клеток и выработка аутоантител усиливают аутоиммунный процесс, который в дальнейшем может перерасти в аутоиммунные заболевания [11].

Вирус SARS-CoV2 в первую очередь поражает дыхательную систему, но также отмечалась гипервоспалительная реакция, приводящая к мультисистемному воспалительному синдрому у детей (MIS-C), иммунной дисфункции и различным аутоиммунным проявлениям [1].

За период времени, прошедший с начала пандемии COVID-19, накоплено большое количество данных, свидетельствующих о связи новой коронавирусной инфекции с развитием аутоиммунных проявлений со стороны различных органов и систем.

Системные аутоиммунные заболевания

Индивидуальные данные

Активация толл-подобных рецепторов и системы комплемента закрепляет процесс программируемой клеточной гибели нейтрофилов (нетоз) и приводит к образованию аутоантител, predisposing организм к развитию системных аутоиммунных заболеваний, включая реактивный артрит и заболевания соединительной ткани. В этот спектр аутоиммунных эффектов также входит такое редкое аутоиммунное заболевание, как рецидивирующий полихондрит. Предположительно рецидивирующий полихондрит может быть

осложнением у пациентов после COVID-19 в результате стимуляции специфических аутоантител вследствие большого количества поврежденных вирусом SARS-CoV-2 клеток. В литературе описан случай возникновения рецидивирующего полихондрита у пациента с легкой инфекцией верхних дыхательных путей, вызванной COVID-19, через несколько месяцев после выздоровления [11].

Некоторые из самых ранних доказательств того, что инфекция SARS-CoV-2 приводит к нарушению регуляции иммунных реакций, были получены у пациентов детского возраста с мульти-системным воспалительным синдромом (MIS-C), который, как следует из названия, включает диффузное поражение систем органов и клинический спектр, который перекрывается с другими гипервоспалительными синдромами, такими как болезнь Кавасаки, синдром токсического шока и синдром активации макрофагов [12].

Козлова А.О. и др. [13] приводят описание 3 случаев, представляющих собой 3 различных варианта повреждения спинного мозга, ассоциированных с коронавирусной инфекцией: поперечный миелит, миелит с преимущественным вовлечением боковых и задних канатиков и продольный распространенный миелит, ассоциированный с антителами к миелиновому олигодендроцитарному гликопротеину. При этом ни у одного из описанных пациентов в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) не был выявлен вирус SARS-CoV-2, следовательно, наиболее вероятным механизмом развития поражения спинного мозга в этих случаях является иммуноопосредованный путь. В его пользу свидетельствуют слабо выраженный цитоз по данным анализа ЦСЖ и хороший ответ на терапию глюкокортикоидами в 2 случаях. Алексеевой Т.М. и др. [14] представлено клиническое наблюдение развития генерализованной миастении уже через 3 месяца после перенесенной инфекции COVID-19.

Описано 2 случая развития аутоиммунного гепатита (АИГ), манифестация которого во времени была сопряжена с недавно перенесенной коронавирусной инфекцией [15]. Пациентки имели высокий титр антител класса G к COVID-19. В обоих клинических случаях АИГ был впервые выявлен, подтвержден клинически, лабораторно наличием специфических антител, с исключением вирусной и лекарственной природы поражения печени, диагноз выставлялся с использованием диагностических критериев Международной группы по изучению АИГ (упрощенный вариант IAHG, 2008).

По данным наблюдательного проспективного исследования [16], в которое был включен 41 пациент, госпитализированный с клинико-лабораторной картиной COVID-19 и двусторонней

полисегментарной вирусной пневмонией, манифестный гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита был выявлен у 2,4% пациентов, субклинический — у 7,3% пациентов через полгода от дебюта коронавирусной инфекции, также выявлен рост антител (АТ) к тиреопероксидазе (ТПО) через полгода после выздоровления от коронавирусной инфекции. В группе пациентов с ростом АТ к ТПО после перенесенного COVID-19 получены статистически значимо высокие уровни IFN- γ и Eotaxin. Выявлен рост АТ к рецептору ТТГ в группе пациентов с тяжелым течением COVID-19, не получавших патогенетическую терапию тоцилизумабом в остром периоде болезни.

S. Das [1] описаны 3 случая впервые диагностированного заболевания соединительной ткани с высокими титрами антител IgG к COVID19 у детей. У 9-летней девочки с лихорадкой, олигурией и сыпью на лице (в анамнезе была боль в горле) и 10-летней девочки с лихорадкой в течение 2 недель и хореоатетойдными движениями был диагностирован люпус-нефрит (стадия 4) и нейропсихиатрическая форма системной красной волчанки (СКВ) соответственно в соответствии с критериями Европейской лиги против ревматизма / Американского колледжа ревматологии 2019 г. У 8-летней девочки с лихорадкой, болью в суставах и респираторным дистресс-синдромом (недавний контакт с пациентом с положительным результатом на COVID19) наблюдались сенсорные изменения, феномен Рейно. Был поставлен диагноз смешанного заболевания соединительной ткани в соответствии с критериями Кусукавы. Иммуноопосредованные проявления после инфекции COVID-19 представляют собой феномен *de novo*, однако в педиатрической популяции проведено не так много исследований [1].

Имеется описание случая, когда у пациентки с ревматоидным артритом после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 развилось аутоиммунное заболевание щитовидной железы, латентный аутоиммунный диабет взрослых и пернициозная анемия [17].

Son et al. [18] в ходе многоцентрового исследования обследовали 106 выздоравливающих пациентов с COVID-19, у которых в различные моменты времени определяли уровень 102 типов циркулирующих аутоантител с помощью панели микрожидкостных антигенных микрочипов, а также общие биомаркеры воспаления, такие как С-реактивный белок и IL-6. Они обнаружили, что через 3 месяца после первоначального инфицирования примерно у трети пациентов наблюдалось по крайней мере одно аутореактивное антитело класса IgG (но не IgM), тогда как в контрольной группе ни у одного человека не было положительного результата. Важно отметить, что более 40% этих ау-

тореактивных IgG представляли собой либо антиядерные, либо экстрагируемые ядерные антитела с известной ролью при аутоиммунных заболеваниях (например, антитела против ds-ДНК и антитела против SS-B/La). В целом, появление аутоантител в сыворотке крови было связано с тяжестью исходного заболевания, при этом наибольшая распространенность наблюдалась у пациентов, находившихся на лечении в отделении интенсивной терапии, за которыми следовали госпитализированные в лечебное учреждение и пациенты, выздоровевшие дома. Наличие аутоантител также чаще наблюдалось у пациентов с «провоспалительным» или «прокоагулянтным» фенотипом, определяемым наличием воспалительных цитокинов или D-димера в крови. Самое главное, что появление этих аутоантител было связано с симптомами пациента при последующем наблюдении. В совокупности эти данные позволяют предположить, что «восходящим» фактором воспаления и коагулопатии может быть аутоиммунная реакция и что эти аутоантитела могут быть биомаркерами длительного течения COVID-19 у восприимчивых пациентов. В подтверждение этих выводов имеется несколько сообщений о случаях возникновения аутоиммунных (воспалительных) состояний, для которых хорошо известна связь с аутореактивными антителами, включая дерматомиозит и болезнь Шегрена, которые возникли вскоре после острого заболевания COVID-19 [19, 20].

Когортные исследования

С начала пандемии многие исследователи сообщали об отдельных случаях различных аутоиммунных состояний у взрослых после COVID-19, что является лишь верхушкой айсберга. Однако истинный спектр аутоиммунных заболеваний, их распространенность и риск их развития у лиц с COVID-19 остаются неизвестными. Уникальным аспектом аутоиммунных заболеваний после воздействия SARS-CoV-2 по сравнению с другими ранее известными вирусными патогенами (такими как вирус Коксаки типа 1, коронавирусы и вирус Эпштейна — Барр) является спектр наблюдаемых состояний. В когорте пациентов, обследованной за период с 1 января 2020 г. по 31 декабря 2021 г. и включавшей 3 814 479 (888 463 случаев COVID-19 и 2 926 016 — группа контроля), был отмечен целый ряд аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит (скорректированный коэффициент риска (aHR) 2,98; 95% ДИ 2,78 — 3,20), анкилозирующий спондилит (aHR 3,21, 95% ДИ 2,50 — 4,13), системную красную волчанку (aHR 2,99; 95% ДИ 2,68 — 3,34) и васкулит (aHR 1,96; 95% ДИ 1,74 — 2,20), а также воспалительные заболевания кишечника (aHR 1,78; 95% ДИ 1,72 — 1,84) и сахарный диабет 1 типа (aHR 2,68; 95% ДИ 2,51 — 2,85)

[21]. Риск аутоиммунных заболеваний в целом был одинаковым во всех возрастных группах.

В аналогичном исследовании, выполненном в 2020 г., группа из 640 701 ранее не привитого пациента с подтвержденным COVID-19 оценивалась в отношении риска возникновения аутоиммунных заболеваний [22]. Исследователи выявили на 42,6% более высокую вероятность приобретения аутоиммунного заболевания через 3 — 15 месяцев после заражения по сравнению с когортой, не болевшей COVID-19 и включавшей 1 560 357 человек, сопоставимых по возрасту, полу и наличию у них ранее существовавшего аутоиммунного заболевания. Самые высокие показатели заболеваемости были обнаружены для васкулитов, которые являются относительно редкими аутоиммунными заболеваниями. Результаты также подчеркивают, что среди людей с ранее существовавшими аутоиммунными заболеваниями COVID-19 повышал риск развития другого аутоиммунного заболевания на 23%.

В литературе приводятся данные о результатах ретроспективного популяционного исследования, включавшего индивидуумов, переболевших COVID-19 в период с 8 октября 2020 г. по 31 декабря 2021 г., в котором использовались общенациональные данные из когорты Национальной службы медицинского страхования COVID-19 Корейского агентства по контролю и профилактике заболеваний. В исследование включались лица, которым был поставлен диагноз COVID-19, а также контрольная группа без каких-либо признаков COVID-19. Анализ данных проводился с сентября 2022 г. по август 2023 г. Всего было включено 354 527 человек с COVID-19 (средний возраст 52,24 лет); 179 041 женщина (50,50%) и 6 134 940 человек из контрольной группы (средний возраст 52,05 лет); 3 074 573 женщины (50,12%). В группе с COVID-19 были выше риски развития очаговой алопеции (aHR 1,12; 95% ДИ 1,05 — 1,19), тотальной алопеции (aHR 1,74; 95% ДИ 1,39 — 2,17), васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (aHR 2,76; 95% ДИ 1,64 — 4,65), болезни Крона (aHR 1,68; 95% ДИ 1,31 — 2,15) и саркоидоза (aHR 1,59; 95% ДИ 1,00 — 2,52). Риски развития тотальной алопеции, псориаза, витилиго, васкулита, болезни Крона, язвенного колита, ревматоидного артрита, болезни Стилла у взрослых, синдрома Шегрена, анкилозирующего спондилита и саркоидоза были связаны с тяжестью COVID-19 [23].

Результаты когортного исследования [24], в котором проанализировано 6 912 427 участников в Южной Корее в период с 8 октября 2020 г. по 31 декабря 2022 г., в том числе 3 145 388 человек с COVID-19 и 3 767 039 лиц контрольной группы, наблюдаемых в течение более 180 дней, показали значительно повышенный риск различных ауто-

иммунных и аутовоспалительных заболеваний соединительной ткани после COVID-19, особенно среди лиц с тяжелой инфекцией COVID-19, инфицированных вариантом дельта, и непривитых. В группе перенесших COVID-19 наблюдался более высокий риск очаговой алопеции (aHR 1,11; 95% ДИ 1,07–1,15), тотальной алопеции (aHR 1,24; 95% ДИ 1,09–1,42), витилиго (aHR 1,11; 95% ДИ 1,04–1,19), болезни Бехчета (aHR 1,45; 95% ДИ 1,20–1,74), болезни Крона (aHR 1,35; 95% ДИ 1,14–1,60), язвенного колита (aHR 1,15; 95% ДИ 1,04–1,28), ревматоидного артрита (aHR 1,09; 95% ДИ 1,06–1,12), системной красной волчанки (aHR 1,14; 95% ДИ 1,01–1,28), синдрома Шегрена (aHR 1,13; 95% ДИ 1,03–1,25), анкилозирующего спондилита (aHR 1,11; 95% ДИ 1,02–1,20) и буллезного пемфигоида (aHR 1,62; 95% ДИ 1,07–2,45). Анализ подгрупп показал, что демографические факторы, включая мужской и женский пол, возраст моложе 40 лет и возраст 40 лет и старше, демонстрируют разнообразные ассоциации с риском аутоиммунных и аутовоспалительных исходов. Кроме того, тяжелая инфекция COVID-19, требующая госпитализации в отделение интенсивной терапии, период преобладания варианта дельта и отсутствие вакцинации были связаны с более высоким риском [24].

Глобальная объединенная сеть медицинских исследований TriNetX, обеспечивающая доступ к электронным медицинским записям 74 организаций здравоохранения, использовалась для выделения когорты взрослых, перенесших COVID-19 в период с 1 января 2020 г. по 3 марта 2023 г. [25]. В контрольной группе, подобранной по возрасту и полу, не диагностировался COVID-19. Результаты оценивались через период от 1 месяца до 1 года после индексной даты. Всего в анализ было включено 3 908 592 пациента. Из 24 обследованных пациентов с аутоиммунными заболеваниями (АИЗ) для 8 пациентов с АИЗ, перенесших COVID-19, aHR были выше, чем у тех, у кого не было COVID-19. Кожный васкулит (aHR 1,82; 95% ДИ 1,55–2,13), узелковый полиартериит (aHR 1,76; 95% ДИ 1,15–2,70) и аллергический васкулит (aHR 1,64; 95% ДИ 1,12–2,38) имели самые высокие коэффициенты риска. В целом, псориаз (0,15%), ревматоидный артрит (0,14%) и диабет 1 типа (0,13%) показали самую высокую заболеваемость в течение периода исследования, причем из них возникновение псориаза и диабета были наиболее вероятным после перенесенной инфекции COVID-19. Риск любого АИЗ был ниже, если COVID-19 был диагностирован в тот период, когда преобладающими циркулирующими штаммами были варианты омикрон. Положительные результаты определения антинуклеарных антител были более вероятными и являлись предикторами развития АИЗ после COVID-19 [25].

Влияние вакцинации

Для анализа долгосрочной безопасности вакцин против COVID-19 среди участников с впервые выявленными системными АИЗ (сАИЗ), сообщаемыми самими пациентами, было проведено перекрестное исследование с использованием набора данных исследования вакцинации против COVID-19 при аутоиммунных заболеваниях (COVAD). Исходные характеристики пациентов с впервые возникшими сАИЗ и вакцинированных здоровых лиц контрольной группы сравнивались после псевдорандомизации групп, подобранных по возрасту и полу, в соотношении 1:4 [26]. Из 16 750 человек у 74 (медиана возраста 52 года, 79,9% женщин, 76,7% европеоидов) впервые после вакцинации развились сАИЗ, в основном идиопатические воспалительные миопатии (ИБМ) (31,51%), артрит (20,53%) и ревматическая полимиалгия (16,40%). Были отмечены статистически значимые более высокие шансы возникновения новых случаев сАИЗ среди европеоидов (ОШ = 5,3; 95% ДИ = 2,9–9,7) и получателей вакцины Модерна (ОШ = 2,7; 95% ДИ = 1,3–5,3). Впервые возникшие системные АИЗ были связаны с полиморбидностью АИЗ (ОШ = 1,4; 95% ДИ = 1,1–1,7), расстройствами психического здоровья (ОШ = 1,6; 95% ДИ = 1,3–1,9) и смешанным расовым происхождением (ОШ = 2,2; 95% ДИ = 1,2–4,2). У лиц в возрасте >60 лет (ОШ = 0,6; 95% ДИ = 0,4–0,8) и из стран с высоким/средним индексом уровня жизни (по сравнению с очень высоким индексом уровня жизни) было зарегистрировано меньшее количество событий, чем в группе здорового контроля. Ревакцинация хорошо переносилась большинством пациентов [26].

S. Alqatari et al. [27] было проведено исследование с целью выявить пациентов с аутоиммунными заболеваниями, впервые проявившимися после вакцинации от COVID-19. По данным клинического центра в восточной провинции Саудовской Аравии, в период исследования с марта 2021 г. по февраль 2022 г. удалось выявить 31 случай иммуноопосредованного заболевания: 18 женщин (58%); 13 мужчин (42%). Только у 4 из них (13%) до вакцинации от COVID-19 был аутоиммунный фон. Среднее время между вакцинацией и появлением новых симптомов заболевания составило 7 дней. Среди всех случаев у 7 пациентов (22,5%) был впервые выявлен васкулит, у 2 — IgA-васкулит и у 5 — ANCA-васкулит, у 6 (19,3%) — неврологические заболевания, у 4 (12,9%) — впервые возникшая СКВ, у 3 (9,6%) — впервые возникший артрит и у 1 (3,2%) — синдром Шегрена.

Долгосрочная связь между вакцинацией против COVID-19 при помощи вакцин на основе мРНК и развитием аутоиммунных заболеваний соедини-

тельной ткани (АИЗСТ) остается неопределенной. В общенациональном популяционном когортном исследовании с участием 9 258 803 человек [28] авторы стремились определить, связана ли заболеваемость АИЗСТ с вакцинацией мРНК вакцинами. Исследование охватывает более 1 года наблюдения и дополнительно анализирует риск АИЗСТ путем стратификации демографических данных и профилей вакцинации и рассмотрения ревакцинации как изменяющейся во времени ковариаты. По результатам анализа установлено, что риск развития большинства случаев АИЗСТ не увеличился после применения мРНК-вакцин, за исключением СКВ, для которой риск оказался выше в 1,16 раза у вакцинированных лиц по сравнению с контрольной группой. Сопоставимые результаты были получены при стратифицированном анализе по возрасту, полу, типу мРНК-вакцины и предшествующей истории вакцинации не-РНК вакцинами. Однако повторная вакцинация была связана с повышенным риском развития некоторых АИЗСТ, включая очаговую алопецию, псориаз и ревматоидный артрит. В целом, авторы пришли к выводу, что вакцинация на основе мРНК не связана с повышенным риском большинства АИЗСТ [28].

Ретроспективное когортное исследование было проведено в Гонконге с 1 апреля 2020 г. по 15 ноября 2022 г. [29]. Для оценки риска возникновения АИЗ после COVID-19 применялась регрессия пропорциональных рисков Кокса с обратной вероятностью взвешивания фактора лечения. Для изучения протективного эффекта вакцинации против COVID-19 в отношении развития новых АИЗ популяцию, вакцинированную против COVID-19, сравнивали с популяцией, не вакцинированной против COVID-19. В исследование был включен 1 028 721 человек с COVID-19 и 3 168 467 человек без COVID-19. По сравнению с контрольной группой, не болевшей COVID, у пациентов, перенесших COVID-19, наблюдался повышенный риск развития пернициозной анемии (aHR 1,72; 95% ДИ 1,12–2,64); спондилоартрита (aHR 1,32; 95% ДИ 1,03–1,69); ревматоидного артрита (aHR 1,29; 95% ДИ 1,09–1,54); других аутоиммунных артритов (aHR 1,43; 95% ДИ 1,33–1,54); псориаза (aHR 1,42; 95% ДИ 1,13–1,78); пемфигоида (aHR 2,39; 95% ДИ 1,83–3,11); болезни Грейвса (aHR 1,30; 95% ДИ 1,10–1,54); антифосфолипидного синдрома (aHR 2,12; 95% ДИ 1,47–3,05); иммуноопосредованной тромбоцитопении ([aHR 2,1; 95% ДИ 1,82–2,43]; рассеянного склероза (aHR 2,66; 95% ДИ 1,17–6,05); васкулита (aHR 1,46; 95% ДИ 1,04–2,04). Среди пациентов с COVID-19 после введения 2 доз вакцины против COVID-19 снижался риск развития пемфигоида, болезни Грейвса, синдрома антифосфолипидных антител, иммуноопосредованной тромбоцитопении, СКВ и других аутоиммунных

артритов. Таким образом, результаты данного исследования показали, что COVID-19 связан с повышенным риском развития различных видов АИЗ, и этот риск можно снизить с помощью вакцинации против COVID-19 [29].

Аутоиммунные гематологические заболевания

Среди гематологических заболеваний с аутоиммунной составляющей, с которыми ассоциирован COVID-19, наиболее распространенными являются аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) и иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) [30]. Молекулярная мимикрия может быть важнейшим фактором развития АИГА, вызванного SARS-CoV-2. Иммунологическая перекрестная реактивность между анкирином 1 (ANK-1), мембранным белком эритроцитов и шиповидными белками вируса вовлечена в патогенез АИГА у пациентов с COVID-19 [3].

Острая ИТП обычно инициируется вирусной инфекцией, а уровень тромбоцитов, как правило, восстанавливается независимо от ее течения через несколько недель или месяцев. Следует отметить, что при сохранении тромбоцитопении острая ИТП длится более года. Наиболее сильными триггерами среди вирусов являются цитомегаловирус, вирус гепатита С (HCV), вирус простого герпеса (HSV), вирус ветряной оспы (VZV), вирус краснухи, вирус Эпштейна – Барр, вирус гриппа, ВИЧ и SARS-CoV. Более того, молекулярная мимикрия между вирус-специфическими антителами и белками хозяина, наряду с экспрессией крип-тантенов или высвобождением эпитопов, может вызывать вирус-опосредованную ИТП [31, 32].

G. Lazarian et al. [33] описано 7 пациентов из 6 лечебных учреждений Франции и Бельгии, у которых первый эпизод АИГА развился во время манифестной инфекции COVID-19. Медиана возраста составила 62 года (диапазон 61–89 лет), и у всех пациентов были факторы риска развития тяжелой формы COVID-19, такие как гипертония, диабет и хроническая почечная недостаточность. Медиана времени между первыми симптомами COVID-19 и появлением АИГА составила 9 дней (диапазон 4–13 дней), при этом уровень гемоглобина снизился более чем на 30 г/л во всех случаях. Прямой антиглобулиновый тест (пАГТ) был положительным для IgG (n = 2), C3d (n = 2) либо IgG и C3d (n = 3). Антиэритроцитарные антитела в 4 случаях представляли собой тепловые антитела (2 – специфичности IgG и 2 IgG + C3d) и холодовые агглютинины в 3 случаях (2 случая – специфичности C3d и один – IgG + C3d). На момент развития АИГА у всех пациентов наблюдались повышенные маркеры воспаления (фибриноген, D-димеры и С-реактивный белок). Интересно, что среди паци-

ентов с тепловыми антителами у 2 пациентов был нелеченный хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), стадия А по Бине; у 3-го пациента была выявлена моноклональная гаммапатия каппа IgG неясного генеза. У 2/3 пациентов с холодowym агглютинином систематическое иммунофенотипирование лимфоцитов продемонстрировало наличие монотипической В-лимфоидной популяции с фенотипом, соответствующим лимфоме маргинальной зоны (ЛМЗ). У 3-го диагностировали рак простаты. АИГА является классическим осложнением как ХЛЛ, так и лимфомы мантийной зоны, а вирусные инфекции, как известно, могут вызывать аутоиммунную цитопению. Неизвестно, способствовало ли наличие основного злокачественного клона В-лимфоидных клеток развитию АИГА. Тем не менее, эти наблюдения свидетельствуют о необходимости систематического исследования наличия лимфоидного клона у пациентов с инфекциями COVID-19 и аутоиммунной цитопенией [33].

В литературе представлен случай 74-летнего мужчины, у которого инфекция COVID-19 в легкой форме вызвала холодovou АИГА, что потребовало госпитализации в отделение интенсивной терапии, лечения ритуксимабом и плазмаферезом [34]. Прямой антиглобулиновый тест Кумбса был положительным, с отрицательными IgG, что позволило предположить наличие холодовой АИГА. Этот случай подчеркивает, что COVID-19, независимо от степени тяжести, может привести к серьезным осложнениям, таким как синдром холодовой агглютинации.

Описан случай 28-летнего пациента из Японии, у которого после COVID-19 наблюдалось тяжелое обострение АИГА, связанное с парциальной красноклеточной аплазией (ПККА) [35]. АИГА была диагностирована ранее и сохранялась в течение 5 лет. Примерно через 4 недели после перенесенной инфекции COVID-19 у пациента развилась тяжелая анемия (уровень гемоглобина 3,4 г/дл). Результаты лабораторных исследований подтвердили гемолитическое обострение IgG-опосредованной АИГА теплового типа. Несмотря на фазу гемолиза, в костном мозге выявлена выраженная гипоплазия эритробластов со снижением количества ретикулоцитов, аналогичная наблюдаемой у больных ПККА. Во время перорального лечения преднизолоном у пациентки прошла анемия, увеличилось количество ретикулоцитов и уменьшилась гипоплазия эритробластов костного мозга. Предположительно, обострение АИГА и ПККА было спровоцировано COVID-19, поскольку другие причины были исключены.

Также описан клинический случай развития апластической анемии у пациентки после перенесенной инфекции COVID-19, которая, по мнению

авторов, стала провоцирующим фактором в возникновении данного заболевания [36].

В исследовании Y. Russotto [37] представлен случай пациентки с инфекцией SARS-CoV-2, госпитализированной с тяжелой анемией. У нее также был получен положительный результат ПАГТ. Кроме того, авторами была рассмотрена литература на предмет случаев анемии, сопутствующей COVID-19, и учитывались только случаи аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) с положительным результатом ПАГТ. Всего выявлено 38 случаев АИГА, сопутствующих COVID-19. В случаях, описанных в литературе, наблюдались как тепловая, так и холодвая агглютининовая болезнь с выраженным преобладанием синдрома холодовой агглютинации. В большинстве случаев, выявленных в литературе, включая описанный выше, наблюдалось полное исчезновение как COVID-19, так и АИГА. Однако поскольку некоторые пациенты обратились в больницу для наблюдения, когда их состояние уже было на поздней и тяжелой стадии, эффективное лечение было невозможно провести, и в результате они скончались [37].

Целью исследования E. Taherifard et al. [38] являлся систематический обзор гематологических аутоиммунных осложнений у пациентов с COVID-19. 19 декабря 2020 г. был проведен поиск по данным из 3 онлайн-баз данных, включая Medline (через PubMed), Scopus и Web of Science. В общей сложности подходящими для извлечения данных считались 58 документов, в которых описывались 94 пациента с COVID-19, у которых в ходе инфекции развилось гематологическое аутоиммунное заболевание. Среди этих пациентов наиболее частым гематологическим аутоиммунным заболеванием была ИТП (58%), за которой следовала АИГА (23%). Другие гематологические аутоиммунные заболевания включают антифосфолипидный синдром (АФЛС) — 11%, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) — 3%, синдром Эванса — 3% и аутоиммунную нейтропению — 1%. Среднее время выявления для всех категорий гематологических аутоиммунных расстройств составило $11,8 \pm 7,1$ дня (для ИТП, АИГА, АФЛС, ТТП и синдрома Эванса — $13,3 \pm 7,3$, $8,9 \pm 5,02$, $14 \pm 7,5$, $4,6 \pm 1,5$ и $5,5 \pm 2,1$ дня соответственно). Среди этих пациентов 88 человек были живы и находились в процессе выздоровления, а их гематологические показатели, связанные с аутоиммунными расстройствами, улучшились. Среди умерших 3 страдали АИГА, 2 — ИТП, а 1 — АФЛС. Не было выявлено статистически значимой связи между возрастом, полом, наличием сопутствующих заболеваний и временем гематологического проявления и исходом (выздоровление или смерть) в исследуемых случаях [38].

Заключение

Таким образом, в литературе на настоящий момент представлен достаточный объем данных, свидетельствующих о том, что перенесенная инфекция COVID-19 ассоциирована с развитием многих заболеваний аутоиммунной природы, в том числе гематологических. Рассмотренные работы описывают как индивидуальные клинические случаи, так и результаты эпидемиологических когортных исследований с анализом больших массивов данных. Обращает на себя внимание не только широкий спектр аутоиммунных заболеваний, триггером которых явился COVID-19, но также вариабельность сроков их манифестации. Период начала проявлений широко варьировал, охватывая период от 1 до 15 месяцев, причем гематологические заболевания развивались в наиболее короткие сроки, часто непосредственно в процессе инфекции или сразу после нее.

Литература

1. Das S, Parul, Samanta M. Autoimmune diseases post-COVID 19 infection in children in intensive care unit: A case series. *Int J Rheum Dis.* 2023;26:2288-2293. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14724>
2. Sharma C, Bayry J. High risk of autoimmune diseases after COVID-19. *Nature Reviews Rheumatology.* 2023;19:399-400. <https://doi.org/10.1038/s41584-023-00964-y>
3. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2021;20(4):102792. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792>
4. Moody R, Wilson K, Flanagan KL, Jaworowski A, Plebanski M. Adaptive immunity and the risk of autoreactivity in COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(8965):1-13. <https://doi.org/10.3390/ijms22168965>
5. Yazdanpanah N, Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. *J. Med. Virol.* 2022;94(1):54-62. <https://doi.org/10.1002/jmv.27292>
6. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19:155-170. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>
7. Getts DR, Chastain EM, Terry RL, Miller SD. Virus infection, antiviral immunity, and autoimmunity. *Immunol Rev.* 2013;255:197-209. <https://doi.org/10.1111/immr.12091>
8. McMillan P, Dexheimer T, Neubig RR, Uhal BD. COVID-19-A Theory of Autoimmunity Against ACE-2 Explained. *Front Immunol.* 2021;12:582166. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.582166>
9. Rodriguez L, Brodin P. Unraveling the Immune Response in Severe COVID-19. *J Clin Immunol.* 2020;40:958-959. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00849-9>
10. Bajaj V, Gadi N, Spilman AP, Wu SC, Choi CH, Moulton VR. Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? *Front Physiol.* 2020;11:571416. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.571416>
11. Kaya F, Alsafdi T, Al-Suleh M. A rare post-infectious autoimmune manifestation of COVID-19. *EJCRIM.* 2024;11(6):4542. https://doi.org/10.12890/2024_004542
12. Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, Burns J, Berganza FM, Hayes DA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2021;17:731-748. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00709-9>
13. Козлова А.О., Елисеева Д.Д., Симанив Т.О., Брюхов В.В., Байдина Е.В., Захарова М.Н. Аутоиммунные поражения спинного мозга, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* — 2022. — Т. 14, Прил. 1. — С. 21 — 28. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-1S-21-28>
14. Алексеева Т.М., Исабекова П.Ш., Топузова М.П., Скрипченко Н.В. Дебют генерализованной миастении после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Журнал инфектологии.* — 2021. — Т. 13, № 4. — С. 127 — 132. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-4-127-132>
15. Волчкова Е.А., Легкова К.С., Топчий Т.Б. Коронавирусная инфекция в роли триггера аутоиммунного гепатита. Клиническое наблюдение // *Терапевтический архив.* — 2022. — Т. 94, №2. — С. 259 — 264. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201374>
16. Колпакова Е.А., Елфимова А.Р., Никанкина А.В., Дьяков И.Н., Бушкова К.К., Трошина Е.А. Новая инфекция SARS-Cov-2 — возможный триггер аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* — 2022. — Т. 18, № 3. — С. 4 — 12. <https://doi.org/10.14341/ket12740>
17. Milic G, Ristic M, Milosevic M, Mitovic N, Dimitrijevic L, Petrovic T, Salovic B. Post-COVID-19 Syndrome Associated With Multiple Autoimmune Diseases (DM I—LADA, Chronic Autoimmune Thyroiditis and Pernicious Anemia): Case Report. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes.* 2024;17:1-4. <https://doi.org/10.1177/117955142412671>
18. Son K, Jamil R, Chowdhury A, Mukherjee M, Venegas C, Miyasaki K, et al. Circulating anti-nuclear autoantibodies in COVID-19 survivors predict long COVID symptoms. *Eur Respir J.* 2023;61(1):2200970. <https://doi.org/10.1183/13993003.00970-2022>
19. Shimizu H, Matsumoto H, Sasajima T, Suzuki T, Okubo Y, Fujita Y, et al. New-onset dermatomyositis following COVID-19: a case report. *Front Immunol.* 2022;13:1002329. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1002329>
20. Shen Y, Voigt A, Goranova L, Abed M, Kleiner DE, Maldonado JO, et al. Evidence of a Sjogren's disease-like phenotype following COVID-19. *JCI Insight.* 2023;8(24):e166540. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.166540>
21. Chang R, Chang R, Yen-Ting Chen T, Wang SI, Hung YM, Chen HY, Wei CCJ. Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine.* 2023;56:101783. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101783>
22. Tesch F, Ehm F, Vivirito A, Wende D, Batram M, Loser F, et al. Incident autoimmune diseases in association with a SARS-CoV-2 infection: a matched cohort study. *Clinical Rheumatology.* 2023;42:2905-2914. <https://doi.org/10.1007/s10067-023-06670-0>
23. Lim SH, Ju HJ, Han JH, Lee JH, Lee WS, Bae JM, Lee S. Autoimmune and Autoinflammatory Connective Tissue Disorders Following COVID-19. *JAMA Network Open.* 2023;6(10):e2336120. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.36120>
24. Heo YW, Jeon JJ, Ha MC, Kim YH, Lee S. Long-Term Risk of Autoimmune and Autoinflammatory Connective Tissue Disorders Following COVID-19. *JAMA Dermatol.* 2024 ;160(12):1278-1287. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2024.4233>
25. Hileman CO, Malakooti SK, Patil N, Singer NG, McComsey GA. New-onset autoimmune disease after COVID-19. *Frontiers in Immunology.* 2024;15:1337406. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1337406>
26. Shumnalieva R, Ravichandran N, Hannah J, Javaid M, Darrook N, Roy D, et al. Characteristics of emerging new autoimmune diseases after COVID-19 vaccination: A sub-study by the COVAD group. *Int J Rheum Dis.* 2024;27:e15178. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.15178>
27. Alqatari S, Ismail M, Hasan M, Bukhari R, Al Argan R, Alwaheed A, Alkhafaji D. Emergence of Post COVID-19 Vaccine Autoimmune Diseases: A Single Center Study. *Infection and Drug Resistance* 2023;16:1263-1278. <https://doi.org/10.2147/IDR.S394602>
28. Seung-Won J, Jae JJ, You HK, Sung JC, Solam L. Long-term risk of autoimmune diseases after mRNA-based SARS-CoV2 vaccination in a Korean, nationwide, population-based cohort study. *Nature Communications.* 2024;15:6181. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-50656-8>

29. Peng K, Li X, Yang D, Chan S, Zhou J, Wan E, et al. Risk of autoimmune diseases following COVID-19 and the potential protective effect from vaccination: a population based cohort study. *eClinicalMedicine*. 2023;63:102154. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2023.102154>
30. Tang KT, Hsu BC, Chen DY. Autoimmune and rheumatic manifestations associated with COVID-19 in adults: an updated systematic review. *Front Immunol*. 2021;12:645013. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.645013>
31. Barcellini W, Zaninoni A, Giannotta JA, Fattizzo B. New insights in autoimmune hemolytic anemia: from pathogenesis to therapy. *J Clin Med*. 2020; 9:3859. <https://doi.org/doi: 10.3390/jcm9123859>
32. Kakavandi S, Hajikhani B, Azizi P, Aziziyan F, Nabi-Afjadi M. COVID-19 in patients with anemia and haematological malignancies: risk factors, clinical guidelines, and emerging therapeutic approaches. *Cell Communication and Signaling*. 2024;22:126. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01316-9>
33. Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, Siavellis J, Jacquy C, Re D, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *British Journal of Haematology*, 2020;190:29-31. <https://doi.org/10.1111/bjh.16794>
34. Coz J, Patel K, Fera B. Chilling complications: COVID associated cold autoimmune hemolytic anemia (AIHA). *CHEST 2024 Annual Meeting Abstracts*. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.06.1596>
35. Kimura H, Furukawa M, Shiga Y, Kai T, Yasuda I, Katoh S, Sando E. Exacerbation of autoimmune hemolytic anemia associated with pure red cell aplasia after COVID-19: A case report. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2023;29:787-791. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2023.04.002>
36. Сафуанова Г.Ш., Константинова А.С., Латыпова А.А., Багаутдинова А.У., Сафуанова Д.Р. Клинический случай диагностики апластической анемии после перенесенной инфекции COVID-19 // Архив внутренней медицины. — 2021. — № 6. — С. 466 — 471. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-6-466-471>
37. Russotto Y, Micali C, Marino A, Ceccarelli M, Caci G, Rullo E, Nunnari G. COVID-19 infection and severe autoimmune hemolytic anaemia: A case report and review of the literature. *World Academy Of Sciences Journal*. 2023;5(6):31. <https://doi.org/10.3892/wasj.2023.208>
38. Taherifard E, Taherifard E, Movahed H, Mousavi M. Hematologic autoimmune disorders in the course of COVID-19: a systematic review of reported cases. *Hematology*. 2021;26(1):225-239. <https://doi.org/10.1080/16078454.2021.1881225>

References

1. Das S, Parul, Samanta M. Autoimmune diseases post-COVID 19 infection in children in intensive care unit: A case series. *Int J Rheum Dis*. 2023;26:2288-2293. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14724>
2. Sharma C, Bayry J. High risk of autoimmune diseases after COVID-19. *Nature Reviews Rheumatology*. 2023;19:399-400. <https://doi.org/10.1038/s41584-023-00964-y>
3. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun. Rev*. 2021;20(4):102792. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792>
4. Moody R, Wilson K, Flanagan KL, Jaworowski A, Pleban-ski M. Adaptive immunity and the risk of autoreactivity in COVID-19. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22(8965):1-13. <https://doi.org/10.3390/ijms22168965>
5. Yazdanpanah N, Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. *J. Med. Virol*. 2022;94(1):54-62. <https://doi.org/10.1002/jmv.27292>
6. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:155-170. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>

7. Getts DR, Chastain EM, Terry RL, Miller SD. Virus infection, antiviral immunity, and autoimmunity. *Immunol Rev*. 2013;255:197-209. <https://doi.org/10.1111/imr.12091>
8. McMillan P, Dexheimer T, Neubig RR, Uhal BD. COVID-19-A Theory of Autoimmunity Against ACE-2 Explained. *Front Immunol*. 2021;12:582166. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.582166>
9. Rodriguez L, Brodin P. Unraveling the Immune Response in Severe COVID-19. *J Clin Immunol*. 2020;40:958-959. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00849-9>
10. Bajaj V, Gadi N, Spihlman AP, Wu SC, Choi CH, Moulton VR. Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? *Front Physiol*. 2020;11:571416. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.571416>
11. Kaya F, Alsafdi T, Al-Suleh M. A rare post-infectious autoimmune manifestation of COVID-19. *EJCRIM*. 2024;11(6):4542. https://doi.org/10.12890/2024_004542
12. Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, Burns J, Berganza FM, Hayes DA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2021;17:731-748. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00709-9>
13. Kozlova AO, Eliseeva DD, Simaniv TO, Bryukhov VV, Baidina EV, Zakharova MN. Autoimmune spinal cord lesions associated with novel coronavirus infection. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1S):21-28. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-1S-21-28>
14. Alekseeva T.M., Isabekova P.Sh., Topuzova M.P., Skripchenko N.V. New onset of generalized myasthenia gravis developed after a new coronavirus infection (COVID-19). *Journal Infectology*. 2021;13(4):127-132. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-4-127-132>
15. Volchkova EA, Legkova KS, Topchy TB. COVID-19 as a trigger of autoimmune hepatitis. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2022;94(2):259 — 264. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201374
16. Kolpakova EA, Elfimova AR, Nikankina LV, Dyakov I., Bushkova KK, Troshina EA. COVID-19 and the possible development of autoimmune thyroid diseases. *Clinical and experimental thyrology*. 2022;18(3):4-12. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket12740>
17. Milic G, Ristic M, Milosevic M, Mitovic N, Dimitrijevic L, Petrovic T, Salovic B. Post-COVID-19 Syndrome Associated With Multiple Autoimmune Diseases (DM I—LADA, Chronic Autoimmune Thyroiditis and Pernicious Anemia): Case Report. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*. 2024;17:1-4. <https://doi.org/10.1177/117955142412671>
18. Son K, Jamil R, Chowdhury A, Mukherjee M, Venegas C, Miyasaki K, et al. Circulating anti-nuclear autoantibodies in COVID-19 survivors predict long COVID symptoms. *Eur Respir J*. 2023;61(1):2200970. <https://doi.org/10.1183/13993003.00970-2022>
19. Shimizu H, Matsumoto H, Sasajima T, Suzuki T, Okubo Y, Fujita Y, et al. New-onset dermatomyositis following COVID-19: a case report. *Front Immunol*. 2022;13:1002329. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1002329>
20. Shen Y, Voigt A, Goranova L, Abed M, Kleiner DE, Maldonado JO, et al. Evidence of a Sjogren's disease-like phenotype following COVID-19. *JCI Insight*. 2023;8(24):e166540. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.166540>
21. Chang R, Chang R, Yen-Ting Chen T, Wang SI, Hung YM, Chen HY, Wei CCJ. Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2023;56:101783. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2022.101783>
22. Tesch F, Ehm F, Vivirito A, Wende D, Batram M, Loser F, et al. Incident autoimmune diseases in association with a SARS-CoV-2 infection: a matched cohort study. *Clinical Rheumatology*. 2023;42:2905-2914 <https://doi.org/10.1007/s10067-023-06670-0>
23. Lim SH, Ju HJ, Han JH, Lee JH, Lee WS, Bae JM, Lee S. Autoimmune and Autoinflammatory Connective Tissue Disorders Following COVID-19. *JAMA Network Open*. 2023;6(10):e2336120. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.36120>

24. Heo YW, Jeon JJ, Ha MC, Kim YH, Lee S. Long-Term Risk of Autoimmune and Autoinflammatory Connective Tissue Disorders Following COVID-19. *JAMA Dermatol.* 2024 ;160(12):1278-1287. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2024.4233>
25. Hileman CO, Malakooti SK, Patil N, Singer NG, McComsey GA. New-onset autoimmune disease after COVID-19. *Frontiers in Immunology.* 2024;15:1337406. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1337406>
26. Shumnalieva R, Ravichandran N, Hannah J, Javaid M, Darooka N, Roy D, et al. Characteristics of emerging new autoimmune diseases after COVID-19 vaccination: A sub-study by the COVAD group. *Int J Rheum Dis.* 2024;27:e15178. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.15178>
27. Alqatari S, Ismail M, Hasan M, Bukhari R, Al Argan R, Al-waheed A, Alkhafaji D. Emergence of Post COVID-19 Vaccine Autoimmune Diseases: A Single Center Study. *Infection and Drug Resistance.* 2023;16:1263-1278. <https://doi.org/10.2147/IDR.S394602>
28. Seung-Won J, Jae JJ, You HK, Sung JC, Solam L. Long-term risk of autoimmune diseases after mRNA-based SARS-CoV2 vaccination in a Korean, nationwide, population-based cohort study. *Nature Communications.* 2024;15:6181. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-50656-8>
29. Peng K, Li X, Yang D, Chan S, Zhou J, Wan E, et al. Risk of autoimmune diseases following COVID-19 and the potential protective effect from vaccination: a population based cohort study. *eClinicalMedicine.* 2023;63:102154. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2023.102154>
30. Tang KT, Hsu BC, Chen DY. Autoimmune and rheumatic manifestations associated with COVID-19 in adults: an updated systematic review. *Front Immunol.* 2021;12:645013. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.645013>
31. Barcellini W, Zaninoni A, Giannotta JA, Fattizzo B. New insights in autoimmune hemolytic anemia: from pathogenesis to therapy. *J Clin Med.* 2020; 9:3859. <https://doi.org/doi: 10.3390/jcm9123859>
32. Kakavandi S, Hajikhani B, Azizi P, Aziziyan F, Nabi-Afjadi M. COVID-19 in patients with anemia and haematological malignancies: risk factors, clinical guidelines, and emerging therapeutic approaches. *Cell Communication and Signaling.* 2024;22:126. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01316-9>
33. Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, Siavellis J, Jacquy C, Re D, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *British Journal of Haematology.* 2020;190:29-31. <https://doi.org/10.1111/bjh.16794>
34. Coz J, Patel K, Fera B. Chilling complications: COVID associated cold autoimmune hemolytic anemia (AIHA). CHEST 2024 Annual Meeting Abstracts. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.06.1596>
35. Kimura H, Furukawa M, Shiga Y, Kai T, Yasuda I, Katoh S, Sando E. Exacerbation of autoimmune hemolytic anemia associated with pure red cell aplasia after COVID-19: A case report. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2023;29:787-791. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2023.04.002>
36. Safuanova GSh, Konstantinova AS, Latypova AA, Bagautdinova AU, Safuanova DR. A Clinical Case of Aplastic Anemia After COVID-19 Infection. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2021;11(6):466-471. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-6-466-471>
37. Russotto Y, Micali C, Marino A, Ceccarelli M, Caci G, Rullo E, Nunnari G. COVID-19 infection and severe autoimmune haemolytic anaemia: A case report and review of the literature. *World Academy Of Sciences Journal.* 2023;5(6):31. <https://doi.org/10.3892/wasj.2023.208>
38. Taherifard E, Taherifard E, Movahed H, Mousavi M. Hematologic autoimmune disorders in the course of COVID-19: a systematic review of reported cases. *Hematology.* 2021;26(1):225-239. <https://doi.org/10.1080/16078454.2021.1881225>

Авторский коллектив:

Глазанова Татьяна Валентиновна — главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории иммунологии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, д.м.н.; e-mail: tatyana-glazanova@yandex.ru

Кузьмич Елена Витальевна — ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории иммунологии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, к.б.н.

Павлова Ирина Евгеньевна — главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории иммунологии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, д.м.н.

Бубнова Людмила Николаевна — главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории иммунологии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, д.м.н., профессор; тел.: 8 (812) 309-79-81 (доб. 303)