

**УДК: 616.72-002.772****РЕВМАТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ COVID-19 ИНФЕКЦИИ  
(СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА И  
ВОЛЧАНОЧНОПОДОБНЫЙ СИНДРОМ)  
(ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)****АЙТКУЛОВА ГУЛЖАНАТ МАНАТКЫЗЫ**

*Студент-интерна ВОП 6 курса, НАО “Медицинский  
Университет Астаны”, РК, г. Нур-Султан  
ORCID ID 0000-0002-5709-1105*

**КОШЕРБАЙ АКЖИБЕК ЕРЖАНКЫЗЫ**

*Студент-интерна ВОП 6 курса, НАО “Медицинский  
Университет Астаны”, РК, г. Нур-Султан  
ORCID ID 0000-0003-3901-0188*

**АННОТАЦИЯ**

*Проблема заболеваемости инфекционными заболеваниями приобрела еще большую актуальность на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, которая ассоциируется с высокой смертностью, ее основными причинами могут быть дыхательная недостаточность (ДН), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), тромботические осложнения и др. Кроме этих грозных состояний развившихся у больных с коронавирусной инфекции, имеются данные о возникновении аутоиммунных заболеваний впоследствии COVID-19. После проникновения в респираторные эпителиальные клетки SARS-CoV-2 - вызывает у некоторых пациентов тяжелое воспалительное состояние, известное как «цитокиновый шторм», при котором наблюдается большой выброс различных провоспалительных цитокинов. Это состояние имеет сходство с аутоиммунными заболеваниями. Дополнительно присутствует тяжелая лимфопения, и в некоторых случаях, потребление комплемента и*

развитие аутоантител. Дальнейшее понимание ее осложнений указывает на нарушение регуляции иммунного ответа. После этого могут возникнуть аутоиммунные состояния. Гипотеза развития аутоиммунных заболеваний, после COVID-19 предлагается на основе последствий временной иммуносупрессии (как врожденного, так и приобретенного иммунитета), при которой теряется самотолерантность, несоответствующей формы восстановления иммунитета, а также активации aberrантного врожденного и приобретенного иммунного ответа в результате цитокинового шторма.

**Ключевые слова:** COVID-19; аутоиммунное воспаление; системная красная волчанка; антифосфолипидный синдром.

**RHEUMATIC COMPLICATIONS OF COVID-19 INFECTION  
(SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND LUPUS-LIKE  
SYNDROME)  
(A LITERATURE REVIEW)**

**AITKULOVA GULZHANAT MANATKYZY**

*6-year Interne Student, NAO "Medical University of Astana," RK,  
Nur-Sultan ORCID ID 0000-0002-5709-1105*

**KOSHERBAY AKZHIBEK YERZHANKYZY**

*6-year Interne Student, Medical University of Astana, Kazakhstan,  
Nur-Sultan ORCID ID 0000-0003-3901-0188*

**ABSTRACT**

*The problem of the incidence of infectious diseases has become even more urgent against the background of the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19, which is associated with high mortality, its main causes may be respiratory failure (RF), acute respiratory distress syndrome (ARDS), thrombotic complications, etc. In addition to these formidable conditions developed in patients with coronavirus infection,*

there is evidence of the occurrence of autoimmune disease subsequently COVID-19. After entering the respiratory epithelial cells, SARS-CoV-2 causes in some patients a severe inflammatory condition known as a "cytokine storm", in which there is a large release of various pro-inflammatory cytokines. This condition has similarities to autoimmune diseases. Additionally, severe lymphopenia is present, and in some cases, complement consumption and the development of autoantibodies. Further understanding of its complications indicates a violation of the regulation of the immune response. After this, there may be an autoimmune condition. The hypothesis of the development of autoimmune diseases after COVID-19 is proposed on the basis of the consequences of temporary immunosuppression (both innate and acquired immunity), in which self-tolerance is lost, an inappropriate form of immune recovery, as well as the activation of an aberrant innate and acquired immune response as a result of a cytokine storm.

**Keywords:** COVID-19; autoimmune inflammation; systemic lupus erythematosus; antiphospholipid syndrome.

**COVID-19 ИНФЕКЦИЯСИНИНГ РЕВМАТИК АСОРАТЛАРИ  
(ТИЗИМЛИ ҚИЗИЛ ЮГУРИК ВА ЮГУРИКСИМОН СИНДРОМ)  
(АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ)**

**АЙТКУЛОВА ГУЛЖАНАТ МАНАТКЫЗЫ**

6 курс УАШ студент-интерни, НАО "Астана тиббиёт университети", Нур-Султон. ORCID ID 0000-0002-5709-1105

**КОШЕРБАЙ АКЖИБЕК ЕРЖАНКЫЗЫ**

6 курс УАШ студент-интерни, НАО "Астана тиббиёт университети", Нур-Султон. ORCID ID 0000-0003-3901-0188

**АННОТАЦИЯ**

Инфекцион касалликлар билан касалланиш муаммоси янги COVID-19 коронавирус инфекцияси пандемияси сабабли янада

долзарб аҳамиятга эга бўлмоқда. Чунки бунда юқори ўлим кўрсаткичи мавжуд бўлиб, нафас етишмовчилиги, ўтқир респиратор дистресс синдром, тромботик асоратлар туфайли бу ҳолат кузатилади. Бундан ташқари COVID-19 туфайли аутоиммун касалликлар ривожланиши ҳақида маълумотлар мавжуд. SARS-CoV-2 респиратор эпителиал ҳужайраларга киргандан кейин баъзи беморларда “цитокинли тўфон” деган ҳолатни келтириб чиқаради ва кўп миқдорда яллиғланиш цитокинлари ажралади. Бу ҳолат аутоиммун касалликларда ҳам кузатилади. Қўшимчасига оғир лимфопения ривожланади, аутоантителалар пайдо бўлади. Иммун жавобнинг регуляцияси бузилади. COVID-19 дан кейин аутоиммун касалликларнинг ривожланиши иммунсупрессия натижасида бўлади, шунингдек, тикланувчи иммунитетнинг мос келмаган шакли, цитокинли тўфон туфайли туғма ва орттирилган иммун жавобнинг фаоллашиши ҳам муҳим саналади.

**Калит сўзлар:** COVID-19, аутоиммун яллиғланиш, тизимли қизил югурик, антифосфолипид синдром.

В декабре 2019 г. произошла новая вспышка высококонтагиозного инфекционного заболевания в Ухане, Китай. У некоторых инфицированных пациентов развился тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) и синдром системного воспалительного ответа, связанные с высокой смертностью. Затем это заболевание быстро распространилось по миру, и в марте 2020 года была объявлена пандемия. Возбудитель нового заболевания, известного как Covid-19, был выделен и идентифицирован как новый коронавирус, известный как SARS-CoV-2. Исследования сообщают, что в основе патогенеза лежит соединение S-белка с поверхности вириона с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ-2), экспрессируемым в респираторных эпителиальных клетках, тем самым запускает

механизмы, которые заставляют вирус проникать в клетку, где ему удастся генерировать свои репликаты - [1]. Определены, два типа биологической реакции, связанные с патогенезом заболевания: индукция воспалительной реакции и формирование прокоагулянтного состояния. Иммунный / воспалительный ответ может быть в одних случаях мягким и быстро самоограничивающимся, что обеспечивает индивидуальную бессимптомность или вызывает легкие симптомы. Пациенты с менее тяжелыми симптомами болезни достигают клеточный и гуморальный иммунитет для защиты от воздействия вирусов в будущем. Этот иммунный ответ может плохо регулироваться у других инфицированных людей, прогрессируя до ТОРС и синдрома системного воспалительного ответа, оба из которых связаны с высоким уровнем смертности - [1]. С другой стороны, после заражения SARS-CoV-2 у некоторых пациентов развились аутоиммунные состояния, такие как системная красная волчанка, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, синдром Гийена-Барре, васкулит или рассеянный склероз, а также аутовоспалительные состояния у детей, в том числе болезнь Kawasaki - [1].

Некоторые симптомы, связанные с системными аутоиммунными заболеваниями, могут появиться во время инфекции и сохраняться после ее купирования, например, усталость, боль в суставах, сухой синдром и миалгии. Некоторые тромботические явления были связаны с развитием антифосфолипидных антител, при этом наиболее вероятно возникновение антифосфолипидного синдрома. Потребление комплемента, отложение иммунных комплексов, а также, скорее всего, развитие антиядерных антител и анти-ДНК антител в некоторых случаях также могут быть связаны с явлениями аутоиммунного воспаления - [1].

В связи с этим можно предложить несколько гипотез, связанных с инфекцией SARS-CoV-2. Цепочка событий, происходящая у некоторых пациентов и приводящая к процессу гипервоспаления, хорошо задокументирована. У пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 наблюдается сильный взрыв провоспалительных цитокинов, который приводит к высокой экспрессии IL-1, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-17, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, фактора некроза опухоли, а также хемокинов (CCL 1, 3, 5, 8) и маркеров системного воспаления, таких как С-реактивный белок или ферритин, что приводит к клиническим проявлениям, аналогичным аутоиммунным заболеваниям - [2].

Хорошо задокументировано, что триггеры окружающей среды, такие как вирусная инфекция, возможно приводят к активации врожденного и приобретенного иммунного ответа у генетически предрасположенных пациентов. Следовательно, можно подозревать, что генетически предрасположенные пациенты проявляют восприимчивость к вирусам, и это может привести к развитию быстрой аутоиммунной дисрегуляции, вызывающей гипервоспалительные аутоиммунные заболевания - [2].

Потеря иммунной толерантности, которая приводит к аутоиммунному воспалению при инфекции SARS-CoV-2, может быть связана с потерей толерантности к определенным аутоантигенам из-за временной иммуносупрессии, которая происходит во время болезни, а также с формой восстановления иммунитета в период выздоровления. - [1]. При COVID-19 наблюдается заметное уменьшение лимфоцитов различных клонов, включая Т-лимфоциты CD4 +, CD8 + и регуляторные Т-лимфоциты. Причина этой преходящей лимфопении неясна, но мы можем предположить, что она многофакторная и включает индукцию апоптоза - [3, 1], действие

цитокинов, таких как интерферон I типа - [4, 1], отключение костного мозга - [5, 1], или перераспределение, вызванное хемотаксическим вызовом, в сторону легочной ткани - [6, 1]. Перераспределение клеток иммунной системы также включает компоненты врожденного иммунитета, такие как моноциты / макрофаги и дендритные клетки. Уровень лимфоцитов снова увеличиваются, как только пациент выздоравливает; в это время может иметь место форма восстановления иммунитета, при которой может возникнуть нерегулируемый иммунный ответ - [1]. Сообщалось также, что регуляторные Т-лимфоциты также временно подавляются, эффект которых может способствовать активации лимфоцитов с линиями реактивности - [1]. Подобные явления наблюдаются в клинической практике, где форма преходящей иммуносупрессии или иммунодефицита возникает до внезапной реактивации иммунных компонентов, которая связана с запуском аутоиммунных или ауто-воспалительных явлений - [1].

Некоторые из клеточных компонентов врожденного иммунитета, такие как моноциты/макрофаги и дендритные клетки, выполняют функцию постоянной проверки всех тканей, чтобы идентифицировать собственные клетки, против которых они не будут реагировать, и чужие клетки, против которых иммунный / воспалительный ответ будет вызван - [1]. Иммуносупрессия, возникающая во время инфекции SARS-CoV-2, а также перераспределение клеток иммунной системы могут быть связаны с временным уменьшением этого дозорного эффекта с возможностью потери самотолерантности к некоторым аутоантигенам - [1].

Было высказано предположение, что SARS-CoV-2 может запускать феномены аутоиммунного воспаления, связанные с состоянием временного иммунодефицита компонентов как врожденного, так и приобретенного иммунитета, при котором не удастся

должным образом распознавать аутоантигены. Это связано с формой восстановления иммунитета, которая может усилить эту аномалию (рис.1) - [1].

Вероятность развития аутоиммунных явлений основана на генетической предрасположенности, которая включает полиморфизмы человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) - [7] и некоторые гены, не относящиеся к HLA; влияние пола, которое более характерно для женского пола; возраст, который чаще встречается в репродуктивном возрасте из-за действия эстрогенов; семейный анамнез аутоиммунных заболеваний; индивидуальный анамнез аутоиммунных заболеваний (что делает человека более подверженным развитию другого аутоиммунного состояния); а также наличие аутоантител, таких как антиядерные антитела (АНА) - [1]. Каждый из этих предрасполагающих компонентов является дополнительным при оценке индивидуальной предрасположенности к развитию аутоиммунного воспаления, при котором наблюдается тенденция к потере иммунной самотолерантности. Когорта пациентов с преходящей лимфопенией, у которых развивается COVID-19, может быть обследована на предмет их личного (пол, возраст, предыдущее аутоиммунное заболевание) и семейного происхождения в отношении аутоиммунного воспаления и HLA-типирования - [1].

Описание клинических случаев.

#### **1-й клинический случай:**

18-летняя латиноамериканская женщина с анамнезом расстройства аутистического спектра и панического расстройства обратилась в больницу из-за 2-дневного продуктивного кашля, одышки и лихорадки. В больнице у нее были отмечены тахипноэ, тахикардия и гипотензия с последующим ухудшением состояния до остановки сердца. Восстановление спонтанного кровообращения был достигнут через 5 мин. Ультразвуковое исследование в



отделении неотложной помощи показало выпот в перикард. Экстренный перикардиоцентез был выполнен с дренированием 400 мл жидкости янтарного цвета (экссудат - белок 36 г/л, ЛДГ 275 Ед / л) с последующим улучшением гемодинамики. Первоначальные лабораторные показатели были значимыми для креатинина сыворотки 176,8 мкмоль/л, азота мочевины крови 4,3 ммоль/л, количества лейкоцитов 10,500 / мкл (80% нейтрофилов), гемоглобина 95 г / л., а тромбоциты 242,000 / мкл. Газы артериальной крови первоначально показали рН 7,2, РаСО<sub>2</sub> 35 мм рт. ст. и РаО<sub>2</sub> 63 мм рт. ст. на 100% фракции вдыхаемого кислорода (FiO<sub>2</sub>). Рентген грудной клетки показал мультифокальную консолидацию воздушного пространства, преимущественно в среднем и нижнем полях легких, а также двусторонние плевральные выпоты. Последующая трансторакальная эхокардиография показала фракцию выброса левого желудочка 20–25% с дилатацией левого желудочка и отсутствием регионарной подвижности стенки. Она оставалась на ИВЛ, и позже у нее развился тяжелый острый респираторный дистресс синдром с соотношением РаО<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> 78, требующий очень высокого положительного давления в конце выдоха (PEEP), до 20, при высоком FiO<sub>2</sub> (80–100%). У нее отрицательный ПЦР результат на SARS-CoV-2 с разницей в 4 дня. В остальном вирусная панель была отрицательной. Следует отметить, что у нее развилась лимфопения с самым низким абсолютным числом лимфоцитов 0,3 тысячи / мкл. В течение недели ее функция почек ухудшилась, и у нее развилась анурия, требующая гемодиализа. По мере этого проводились дальнейшие исследования. Анализ мочи показал протеинурию (соотношение белок / креатинин мочи -2,84) и гематурию, серологические исследования были положительными на антинуклеарные антитела (АНА) (1: 2560), антидвухцепочечную ДНК и отмечались низкие уровни комплемента. Кроме того, у пациентки были обнаружены антикардиолипиновые

антитела, а также положительный волчаночный антикоагулянт. Все эти результаты привели к диагнозу СКВ (22 балла по ACR / EULAR 2019) - [2].



Во время ее пребывания в больнице она получила пульс - терапию в течение 3 дней, 4 дня цефтазидим, ванкомицин, азитромицин и гидроксихлорохин. Затем ее перевели в другую больницу для оценки ЭКМО и более высокого уровня лечения. При поступлении глюкокортикостероидная терапия была продолжена. Она прошла один сеанс плазмафереза в качестве терапии второй линии при тяжелых проявлениях СКВ. Кроме того, все еще сохранялось высокое клиническое подозрение на COVID-19, и пациент был повторно протестирован в третий раз с помощью ПЦР-NAAT, который оказался положительным. Затем плазмаферез был прекращен из-за опасения возможного удаления антител, необхо-

димых для адаптивного ответа на SARS-CoV-2. Ей было проведено поддерживающее лечение тяжелого ОРДС (острый респираторный дистресс синдром), включая пронацию в течение 3 дней - [2].

Она получила 1 дозу тоцилизумаба в рамках больничного протокола по поводу тяжелой формы COVID-19 с повышенными маркерами воспаления. У нее также развилась тяжелая анемия и тромбоцитопения (соответственно 54 г / л и 32,000), которые считались многофакторными и разрешились при поддерживающей терапии и переливаниях крови. Затем у нее развились множественные тромбозы глубоких вен (ТГВ), вызывающие опасения по поводу антифосфолипидного синдрома (АФС), и ей назначили антикоагулянты. На 17-й день госпитализации у нее произошла остановка сердца и, к сожалению, она скончалась - [2].

#### **Обсуждение 1-го клинического случая.**

Системная красная волчанка (СКВ) - мультисистемное аутоиммунное заболевание, характеризующееся системным воспалением и повреждением тканей. Заболевание развивается в результате взаимодействия иммунной системы, гормонов и триггеров окружающей среды, а также генетической предрасположенности. Пациентке был поставлен диагноз: СКВ, возможный АФС и сопутствующий COVID-19. На данный момент не известно о случаях, когда у пациентки был диагностирован COVID-19 и впервые возникшая СКВ, хотя были сообщения о связи между АФС и COVID-19 - [8]. В случае этого пациента наблюдалось совпадение результатов, соответствующих СКВ и COVID-19, таких как миоперикардит и легочная недостаточность. Предыдущие данные показали, что выпот в перикард часто встречается при СКВ, обнаруживается у 10–54% пациентов - [9, 2], в то время как при COVID-19 он встречается редко. Тампонада сердца встречается редко, но сообщается при обоих состояниях - [10, 2]. Кроме того, у нее была дилатация левого

желудочка, снижение ФВ, общий гипокинез и повышение тропонина (пиковое значение 0,8 нг / дл), что в условиях перикардального выпота, вероятно, предполагает миоперикардит, который может наблюдаться как при СКВ, так и при COVID-19 - [9, 2].

Легочные проявления обычны при СКВ, причем наиболее частым из них является плевральный выпот, которым страдают почти 50% пациентов в течение их жизни - [2]. С другой стороны, при COVID-19 плевральные выпоты возникают редко, примерно у 2% пациентов - [11, 2]. У пациента также была мультифокальная консолидация воздушного пространства на рентгенограмме грудной клетки, которую можно было увидеть у 34% пациентов с СКВ легочными проявлениями - [12]. Для сравнения, при COVID-19 этот метод визуализации показывает появление двусторонней пневмонии примерно у 70% пациентов. Этой пациентке не проводилась компьютерная томография грудной клетки с высоким разрешением, результаты которой были бы полезны для дифференциации этих образований. Следует отметить, что у пациента было 2 отрицательных ПЦР-теста на SARS-CoV-2 и положительный результат в третьем тесте, что можно объяснить чувствительностью назофарингеального мазка около 70% и зависимостью от специалиста, который ведет правильный и адекватный сбор образцов. Хотя мы не можем исключить, что пациент также мог заразиться COVID-19 во время госпитализации - [2].

Кстати, у матери и бабушки пациента был COVID-19 в легкой форме. Кроме того, у пациентки были обнаружены антитела к кардиолипину А, волчаночный антикоагулянт и тромбоцитопения. Во время пребывания в отделении интенсивной терапии у нее развились множественные ТГВ, и ей была начата антикоагулянтная терапия - [2].

Эта клиническая картина вызвала беспокойство по поводу АФС. Хотя было невозможно выполнить модифицированные критерии Саппоро, поскольку пациент, к сожалению, скончался до 12 недель для повторного тестирования, возможны два объяснения - [2]. Во-первых, у нее мог развиться АФС на фоне СКВ. Во-вторых, известно, что временные волчаночные антикоагулянты и антифосфолипидные антитела развиваются в условиях вирусных инфекций, и все больше литературы предполагает, что COVID-19 также может быть связан с этими данными. Хотя недавние данные показали, что COVID-19 предрасполагает как к венозным, так и к артериальным тромбозам, точная патофизиология этого состояния гиперкоагуляции не ясна - [8].

Было показано, что *in vivo* инфекционные агенты вызывают образование антифосфолипидных антител за счет молекулярной мимикрии между бактериями или вирусами и бета2-гликопротеином-1 (например, его липид-связывающим сайтом), особенно у генетически предрасположенных пациентов, что потенциально может привести к протромботическое состояние и истощение плода - [13, 2]. У этих пациентов могут быть как венозные, так и артериальные тромбы, чаще всего ТГВ нижних конечностей и ишемический инсульт. Это может происходить либо за счет прямого образования тромбов, либо за счет активации эндотелиальных клеток, тромбоцитов и других клеток, активирующих каскад коагуляции - [13, 2].

### **2-й клинический случай.**

85-летняя женщина была найдена лежащей без сознания дома и доставлена в отделение неотложной помощи. Нет значимой истории болезни. По прибытии у нее была гемодинамическая нестабильность с тяжелой гипотонией и кожные покровы были диффузно мраморные. Начато поддержка кровообращения жидкостями. Установили мочевого катетер с обнаружением гематурии.

Больная была сонной, но проснулась и отреагировала на болевой раздражитель; у нее были диффузные отеки с периферическим цианозом, особенно пальцев. Нейтрофильный лейкоцитоз с лимфопенией, повышение С-реактивного белка, тромбоцитопения, тяжелое острое повреждение почек с гипокалиемией, гипернатриемией и повышением ферритина и ЛДГ были выявлены при гематохимических исследованиях - [14].

Рентгенограмма грудной клетки выявила усиление легочного рисунка у основания и плевральный выпот. Был проведен посев мочи и начата эмпирическая антибиотикотерапия пиперациллином / тазобактамом. При анализе газов артериальной крови была обнаружена легкая дыхательная недостаточность, и была начата кислородная терапия с неинвазивной вентиляцией. Мазок из носа на COVID-19 дал отрицательный результат, но иммуноглобулин на COVID-19 дал положительный результат (IgG-положительный, IgM-отрицательный), Она была госпитализирована для продолжения обследования и лечения. Провели скрининг на аутоиммунные заболевания. Результатом была положительная реакция на АНА с цитоплазматическим (1:160), гомогенным (1:320) и гранулярным (1:320) паттерном, Ки-положительность и атипичные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА). Началась стероидная терапия. Ее клиническое состояние частично улучшилось с постепенной нормализацией функции почек; тем не менее, тромбоцитопения и гематурия все еще присутствовали, и на трех кончиках ее пальцев развилась высохшая гангрена. Клинически пациентка была настороженной, хотя и сбита с толку, у нее был отек со струпом на кончиках пальцев и цианоз нижних конечностей. Анализ крови показал улучшение соотношения лейкоцитов /лимфоцитов, сохранение тяжелой тромбоцитопении и протеинурии, несмотря на нормализацию функции почек. Анализы на антитела

были повторно взяты через два месяца и показали стойкость АНА-положительности с цитоплазматическим (1:80), гомогенным (1: 640) и гранулярным (1: 640) паттерном, а также Ки-положительностью и атипичным АНЦА. Согласно критериям EULAR 2019 ее можно было классифицировать как системную красную волчанку, помимо положительности АНА, по наличию тромбоцитопении, плеврального выпота, протеинурии и низкого уровня комплемента. Впоследствии был назначен гидроксихлорохин в сочетании с уже действующей стероидной терапией - [14].

### **Обсуждение 2-го клинического случая.**

В статье Чжоу и др. задокументировали аутоиммунные характеристики тяжелого случая SARS-CoV-2 и проанализировали 21 пациентов и пришли к выводу, что аутоиммунные явления существует у людей, пострадавших от COVID-19 - [12]. СКВ - хроническое воспалительное заболевание, которое может проявляться различной клинической картиной и различным развитием в зависимости от пациента. Последующее наблюдение становится еще более необходимым, если во время инфекции COVID-19 были обнаружены неизвестные изменения аутоиммунного воспаления. Их желательно искать в самых тяжелых случаях или при особо длительных заболеваниях - [14].

### **3-й клинический случай.**

62-летний мужчина без истории болезни был направлен врачом первичной медицинской помощи в отделение внутренней медицины по поводу одышки, связанной с травмой почек. Он страдал лихорадкой, кашлем и миалгией за 17 дней до этого. При обследовании температура была 39 ° С, артериальное давление 105/85 мм рт.ст., ЧСС 97 в мин., насыщенность кислородом составляла 94%. У него были бибазиллярные хрипы. Нейропсихиатрическое обследование показало острую спутанность сознания, поведенческие

расстройства и дезориентацию во времени и пространстве. У пациента были отмечены замедленное мышление, нарушение обработки информации, потеря памяти, невнимательность, а также плохо или медленно организованные движения в ответ на команду. Лабораторные тесты показали количество лейкоцитов  $10\,900 / \text{мм}^3$ , лимфопению  $800 / \text{мм}^3$ , 0 эозинофилов на  $\text{мм}^3$ , умеренно повышенные ферменты печени, повышенную концентрацию С-реактивного белка и прокальцитонина  $208 \text{ мг/л}$  и  $2,41 \text{ нг/мл}$  соответственно. Электрофорез белков показал гипоальбуминемию на уровне  $19,7 \text{ г/л}$  и повышение уровня  $\alpha 2$  глобулина на уровне  $11,8 \text{ г/л}$ . У него был азот мочевины крови  $7 \text{ мкмоль /л}$ , креатинин крови  $204 \text{ мкмоль/л}$  с расчетной скоростью клубочковой фильтрации  $38 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ . Исходный уровень креатинина был неизвестен. Анализ мочи показал соотношение протеина и креатинина  $233 \text{ мг/ммоль}$  без признаков гематурии, натрий  $9 \text{ ммоль/л}$  и калий  $36 \text{ ммоль/л}$ . Посевы крови и мочи были отрицательными. Исследования на микоплазм пневмонии, вируса иммунодефицита человека, гепатита А, В и С, а также АНЦА были отрицательными. Уровни сывороточного компонента 3 и 4 были нормальными. АНА были положительными при  $1/160$ . Антитела против двухцепочечной ДНК и антитела против экстрагируемого ядерного антигена были отрицательными. Исследование спинномозговой жидкости и магнитно-резонансная томография головного мозга были нормальными. Визуализация компьютерной томографии легких выявила обширные поражения с матовым стеклом, уплотнениями, с размером поражений  $25\%$ . КТ брюшной полости и таза показала нормальные размеры почек с проницаемыми артериями и мочевыводящими путями. Ввиду пандемии был проведен тест с использованием обратной транскриптазы-полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР). Мазок из носоглотки был положительным, в спинномозговой жидкости -



отрицательным. Пациенту начато лечение эмпирическими антибиотиками (ровамицин и цефтриаксон) и профилактическая антикоагулянтная терапия. Через три дня скорость потока кислорода постепенно увеличивалась до 6 л / мин. У пациента была тахикардия 120 в мин. Его функция почек ухудшилась из-за респираторной недостаточности. Креатинин крови продолжал повышаться до 325 мкмоль / л. Его диурез оставался между 1500 и 1800 мл / день. Провели антикоагулянтную терапию из-за подозрения на тромбоз легочной артерии. КТ ангиографии грудной клетки не проводилась из-за ухудшения функции почек. Пациент получил прогрессирующую внутривенную гидратацию с небольшим улучшением уровня креатинина, который впоследствии стабилизировался на уровне 260 мкмоль/л. На 10-й день гипоксемия у пациента прогрессировала, потребовался приток кислорода со скоростью 12 л/мин.

У пациента сохранялась лихорадка 39°C. Клиническое обследование показало ухудшение когнитивных и двигательных нарушений. Повторные лабораторные исследования почек отличались острым органическим поражением почек (СКФ 28 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, натрий в моче: 40 ммоль/л, калий в моче: 29 ммоль/л) с соотношением протеина и креатинина 200 мг/ммоль., гематурия при 200/мм<sup>3</sup> и лейкоцитурия при 100/мм<sup>3</sup>. Посев мочи оставался отрицательным. Ангио КТ грудной клетки, брюшной полости и таза показала значительное ухудшение степени поражения легких от 50 до 75% без признаков эмболии и спленомегалии. При стойкой лихорадке лечение было начато с 120 мг метилпреднизолона внутривенно в течение 2 повторных доз, тоцилизумаба в дозе 600 мг и тазоциллина. Двумя днями позже кортикостероиды были уменьшены до 80 мг в течение 2 дней, затем до 40 мг в течение еще 2 дней. На 14-й день потребность в кислороде постепенно снижалась, неврологический

статус постепенно улучшался, уровень креатинина сыворотки снижался до 115 мкмоль / л, а воспалительные параметры уменьшались. После 22 дней пребывания в больнице пациента отлучили от кислорода и перевели в реабилитационное учреждение. Через месяц у пациента был нормальный неврологический статус. Его уровень креатинина сыворотки был стабильным на уровне 120 мкмоль / л с СКФ на уровне 62 мл/мин/ 1,73 м<sup>2</sup>. Анализ мочи показал соотношение протеина и креатинина 57 мг/ммоль, без гематурии и лейкоцитурии. КТ легких показала значительное улучшение его легочных поражений - [15].

### **Обсуждение 3-го клинического случая.**

Волчаночноподобный синдром обычно вызывается лекарствами, реже инфекциями, активирующими аутоиммунный ответ временными положительными аутоантителами, что может ассоциироваться волчаночноподобными симптомами, такими как малярическая сыпь, артралгия, нефрит и острый гепатит. Клиническая картина пациента: гломерулярный синдром со значительной протеинурией и гематурией, нейропсихиатрические симптомы, лимфопения и положительные результаты АНА, соответствовали пересмотренным критериям классификации Международной сотрудничающей клиники системной волчанки 2012 года. Гепатит и интерстициальная пневмония можно рассматривать как подтверждающие критерии для этого диагноза. Тем не менее, тест на антитело к Sm (антитело Смита) и антитело к двухцепочечной ДНК более специфичен, чем АНА, для волчаночного нефрита, который обычно связан с потреблением комплемента. Таким образом, возраст и мужской пол пациента, повышенный уровень СРБ и прокальцитонина, низкий титр АНА, отрицательные антитела к двухцепочечной ДНК и анти-Sm, а также нормальный уровень комплемента в сыворотке поставили под

сомнение диагноз СКВ. Возможно более вероятный диагноз COVID-19 с полиорганными поражениями - [15].

#### **4-й клинический случай.**

23-летняя женщина без истории болезни была госпитализирована в отделение интенсивной терапии во время пандемии COVID-19 по поводу лихорадки, усталости, сухого кашля и одышки. Тест с обратной транскриптазой и полимеразной цепной реакцией (ОТ-ПЦР) на образце мазка из носоглотки был положительным на SARS-CoV-2. КТ грудной клетки показала двусторонние легочные инфильтраты. Пациент получил однократную дозу хлорохина, прием которой был прекращен из-за сердечной токсичности. Лабораторные результаты при поступлении пациента включали лимфопению (360 на мм<sup>3</sup>), тромбоцитопению (51 000 на мм<sup>3</sup>), повышенное протромбиновое время (18 с) и активированное частичное тромбопластиновое время (49 с), повышенные уровни д-димера (2320 мг/л). Последующее серологическое тестирование показало наличие АНА, антител к двухцепочечной ДНК, антикардиолипинового иммуноглобулина G и иммуноглобулина M, антител против  $\beta$ 2-гликопротеина I иммуноглобулина G и иммуноглобулина A. Другие лабораторные результаты включали низкий уровень комплемента, положительный прямой тест Кумбса и повышенную протеинурию (0,7 г / 24 ч). Поставлен диагноз СКВ с АФС. Назначена стероидная терапия метилпреднизолоном. Заболевание прогрессировало до гипоксемической дыхательной недостаточности, требующей начала инвазивной механической вентиляции. Через тринадцать дней после постановки диагноза COVID - 19 у пациента появилась кожная сыпь на туловище. При дерматологическом осмотре были обнаружены эритематозные папулы и папуловезикулы, расположенные симметрично с двух сторон на туловище. Конечности, лицо и гениталии, а также слизистые оболочки были интактны. Первоначально

поражения представляли собой эритематозные папулы, некоторые из которых проявляли тенденцию к поверхностной везикуляции, ведущей к образованию корки. Пустулы отсутствовали. Прозрачная жидкость в пузырьках была лучше видна при бесконтактной дерматоскопии с использованием прозрачной липкой ленты. Гистопатологическое исследование выявило ортокератотический гиперкератоз с периваскулярным воспалительным инфильтратом. Не было выявлено интерфейсного дерматита, васкулита или тромботической васкулопатии. Проведено ОТ-ПЦР на свежем образце биопсии кожи, и результаты были отрицательными на SARS-CoV-2. Тест на прямую иммунофлуоресценцию был отрицательным для IgG, IgA, IgM, C3 и C1q. Специального лечения кожных поражений не проводилось. Впоследствии болезнь прогрессировала. Пациент умер через 16 дней после постановки диагноза COVID - 19 -[16].

#### **Обсуждение 4-го клинического случая.**

У этого пациента в анамнезе не было СКВ. АНА и Антитела к двухцепочечной ДНК были обнаружены до того, как было начато использование каких-либо лекарств. Это исключает возможность возникновения лекарственной волчанки. Возможна роль инфекции SARS-CoV-2 в возникновении СКВ. Вирусы долгое время считались одним из триггеров аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, таких как СКВ, включая парвовирус, B19, вирус Эпштейна – Барра, цитомегаловирус, вирус герпеса-6, HTLV-1, вирус гепатита А и С и вирус краснухи. Имеющиеся данные показывают, что аутоиммунные воспаления, вызванный вирусами, может быть активирован с помощью нескольких механизмов, в основном с помощью молекулярной мимикрии. Кроме того, было установлено, что инфекция SARS-CoV-2 усиливает высвобождение множества цитокинов, в основном фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина-6

(IL-6), IL-1 $\beta$ , IL-17 и IL-18. Эти цитокины приводят к активации аберрантного врожденного и приобретенного иммунного ответа - [16].

### **Заключение**

Всемирная пандемия COVID-19 представляет собой не только чрезвычайную ситуацию в мировом здравоохранении, но и приводит ко многим вопросам по поводу лечения и введения пациентов, при котором течение COVID-19 инфекции может осложниться ревматическими осложнениями.

Развитие аутоиммунных состояний после заражения COVID-19 может быть связано с факторами: временной иммуносупрессией врожденного и приобретенного иммунитета, ведущей к потере самотолерантности к аутоантигенам, и формой неадекватного восстановления иммунитета у предрасположенных лиц аутоиммунного воспаления. А также не исключена роль «цитокинового шторма», при котором отмечается большая выработка провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления, которые приводят к активации аберрантного врожденного и приобретенного иммунного ответа, ведущий к аутоиммунному воспалению.

### **Список литературы:**

1. Carlos A. Cañas. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals
2. Mantovani Cardoso E., Hundal J., Feterman D., Magaldi J. Concomitant new diagnosis of systemic lupus erythematosus and COVID-19 with possible antiphospholipid syndrome. Just a coincidence? A case report and review of intertwining pathophysiology. //Clin. Rheumatol. 2020, 39(9), 2811–2815.
3. Yang M. Cell Pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019- CoV infection. // <https://ssrn.com/abstract=3527420> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3527420>.
4. Acharya D., Liu G.Q., Gack M.U. Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. //Nat. Rev. Immunol. 2020, 20(7), 397–398.

5. Oberfeld B., Achanta A., Carpenter K., Chen P., Gillette N.M., Langat P., Said J.T., Schiff A.E., Zhou A.S., Barczak A.K., Pillai S. SnapShot: COVID-19. //Cell 2020, 181(4), 954–954.

6. Sanchez-Cerrillo I., Landete P., Aldave B., Sanchez-Alonso S., Sanchez-Azofra A. Differential redistribution of activated monocyte and dendritic cell subsets to the lung associates with severity of COVID-19. //medRxiv 2020 May 16, 2020.05.13. 20100925. doi: 10.1101/2020.05.13.20100925.

7. Teruel M., Alarcón-Riquelme M.E. Genetics of systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: an update. //Curr. Opin. Rheumatol. 2016, 28, 506–514.

8. Zhang Y. et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. //N. Engl. J. Med., 2020, vol. 382, 17, doi:10.1056/nejmc2007575.

9. Tincani A., et al. Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome and neonatal lupus. //Rheumatology. 2006; 45(suppl\_4): iv8–iv13. doi: 10.1093/rheumatology/kel308.

10. Castier MB, et al. Cardiac tamponade in systemic lupus erythematosus. Report of Four Cases. //Arq. Bras. Cardiol. 2000, 75(5), 446–448. doi: 10.1590/s0066-782x2000001100008.

11. Wu J. et al Interpretation of CT signs of 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. //Eur. Radiol. 2020, 10.1007/s00330-020-06915-5

12. Alamoudi O.S.B., Attar S.M. Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: association with disease activity. //Respirology. 2015, 20(3), 474–480. doi: 10.1111/resp.12473.

13. Schreiber K. et al. “Antiphospholipid syndrome.” //Nat. Rev. Dis. Primers, 2018, vol. 4, no. 1, doi:10.1038/nrdp.2017.103.

14. Bonometti R., Sacchi M.C., Stobbione P., Lauritano E.C., Tamiazzo S., Marchegiani A., Novara E., Molinaro E., Benedetti I., Massone I., Bellora A., Boverio R. The first case of systemic lupus erythematosus (SLE) triggered by COVID-19 infection. //European. Review for Medical and Pharmacological Sciences 2020; 24: 9695-9697

15. Sahar Aoud, Clément Morin, Pauline Lorriaux, Julie Obert, Didier Sorial, Tarek Chaabouni, Laurent Thomas COVID-19 Presenting as Lupus Erythematosus-Like Syndrome. //Disaster Medicine and Public Health Preparedness <https://www.cambridge.org/core/terms>. <https://doi.org/10.1017/dmp.2020.358>

16. Yasmine Slimani, Reda Abbassi, Fatima-Zohra El Fatoiki, Lahoucine Barrou, Soumiya Chiheb Systemic lupus erythematosus and varicella-like rash following COVID-19 in a previously healthy patient. //J. Med. Virol. 2021, 3, 1184–1187