

Развитие двустороннего эписклерита и ревматоидного артрита после перенесенной новой коронавирусной инфекции: описание клинического случая

Матвеева О.Н.¹, Квасова Е.В.²

¹МЦ «Гиппократ», Ростов-на-Дону; ²Клинико-диагностический центр «Здоровье», Ростов-на-Дону

¹Россия, 344019, Ростов-на-Дону, ул. 13-я Линия, 8;

²Россия, 344011, Ростов-на-Дону, пер. Доломановский, 70/3

В декабре 2019 г. мир столкнулся с новым инфекционным заболеванием, получившим название новой коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), масштабы распространения которой приобрели характер пандемии. Инфекция, остающаяся с нами и по сей день, может вызывать очень тяжелые респираторные симптомы вплоть до тотального поражения легких и смерти, а также серьезные системные проявления, связанные с чрезмерной активацией иммунных механизмов. В настоящее время известно множество случаев вторичных аутоиммунных процессов, нередко формирующих полноценные аутоиммунные заболевания у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Представлено клиническое наблюдение, в котором на фоне перенесенного COVID-19 развился эписклерит, а затем и суставной синдром, соответствующий классификационным критериям ревматоидного артрита. Обсуждаются необычность дебюта суставного синдрома у данного пациента, трудности ранней диагностики заболевания, а также возможные механизмы формирования подобных ассоциаций.

Ключевые слова: SARS-CoV-2; COVID-19; эписклерит; ревматоидный артрит.

Контакты: Ольга Николаевна Матвеева; olgamv29@gmail.com

Для ссылки: Матвеева ОН, Квасова ЕВ. Развитие двустороннего эписклерита и ревматоидного артрита после перенесенной новой коронавирусной инфекции: описание клинического случая. Современная ревматология. 2022;16(6):80–83. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-6-80-83

Development of bilateral episcleritis and rheumatoid arthritis after a new coronavirus infection: a description of a clinical case

Matveeva O.N.¹, Kvasova E.V.²

¹Hippocrates Medical Center Ltd, Rostov-on-Don; ²Clinical Diagnostic Center "Zdorovie", Rostov-on-Don

¹8, 13th Liniya Street, Rostov-on-Don 344019, Russia; ²70/3, Dolomanovsky Alley, Rostov-on-Don 344011, Russia

In December 2019, the world faced a new infectious disease, called the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19), whose spread has become pandemic. The infection that remains with us to the present day can cause very severe respiratory symptoms up to total lung damage and death, as well as serious systemic manifestations associated with excessive activation of immune mechanisms. Currently, there are many cases of secondary autoimmune processes, often forming full-fledged autoimmune diseases, in people who have had a new coronavirus infection.

We present a clinical observation of episcleritis developed on the background of COVID-19, and then an articular syndrome onset that met the classification criteria for rheumatoid arthritis. The unusual debut of the articular syndrome in this patient, the difficulties of early diagnosis of the disease, as well as possible mechanisms of the formation of such associations are discussed.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; episcleritis; rheumatoid arthritis.

Contact: Olga Nikolaevna Matveeva; olgamv29@gmail.com

For reference: Matveeva ON, Kvasova EV. Development of bilateral episcleritis and rheumatoid arthritis after a new coronavirus infection: a description of a clinical case. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):80–83. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-6-80-83

В декабре 2019 г. Китай сообщил о вспышке пневмонии в Ухане, городе с населением более 11 млн человек [1]. В качестве возбудителя был идентифицирован новый коронавирус (novel coronavirus, nCoV-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 – SARS-CoV-2) и заболевание было названо коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19). Инфекция быстро распространилась по миру и приобрела масштабы пандемии. Это чрезвычайно контагиозное рес-

пираторное заболевание протекает с поражением легких, лихорадкой, кашлем, головной болью, болью в горле, одышкой, артралгиями, миалгиями, болью в груди, изменением вкуса и спутанностью сознания. Инфекция может вызвать острую воспалительную реакцию в организме, сопровождающуюся высвобождением цитокинов и быстрым ухудшением состояния с развитием тяжелого респираторного дистресс-синдрома, и даже летальный исход.

Однако поражение дыхательной системы – не единственное проявление коронавирусной болезни. К настоящему времени описано множество аутоиммунных заболеваний (АЗ), развившихся в ассоциации с инфекцией SARS-CoV-2 [2–6].

Клинические проявления аутоиммунной патологии при COVID-19:

- Антифосфолипидный синдром
- Аутоиммунная гемолитическая анемия
- Аутоиммунная тромбоцитопения
- Болезнь Грейвса
- Болезнь Kawasaki (в том числе у взрослых)
- Васкулит
- Вирусный артрит
- Дерматомиозит/полимиозит
- Сахарный диабет 1-го типа
- Интерстициальное заболевание легких
- Миастения гравис
- Оптический нейромиеелит
- Псориаз
- Ревматоидный артрит (РА)
- Саркоидоз
- Синдром Гийена–Барре
- Синдром Миллера–Фишера
- Септальный паникулит
- Склерит/эписклерит

Выявлены некоторые общие отклонения как врожденного, так и приобретенного иммунитета, возникающие при АЗ и COVID-19, однако патогенез этих состояний до конца не изучен.

На данном этапе представляется важным накопление сведений о случаях возникновения АЗ у пациентов после перенесенной инфекции SARS-Cov-2. Приводим один из таких случаев. Пациент подписал информированное согласие на использование данных о его заболевании в научных целях при условии соблюдения конфиденциальности.

Клиническое наблюдение

Пациент А., 45 лет, обратился к ревматологу в июне 2021 г. по рекомендации офтальмолога. Жалоб на момент первичного обращения не предъявлял, однако сообщил, что в мае 2021 г. перенес COVID-19 легкого течения, без поражения легких, по поводу чего получал амбулаторное лечение. В начале июня 2021 г. возникли боль и покраснение правого глаза. Офтальмолог диагностировал эписклерит и направил пациента к ревматологу для исключения ревматического заболевания как возможной причины. Ранее ввиду отсутствия жалоб пациент к ревматологу не обращался.

Пациент работает в офисе, имеет здорового сына. Из хронических заболеваний отмечает язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки, сезонную аллергию, мочекаменную болезнь, непереносимость лактозы. С 2016 г. после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции выявляется лейкопения $2,0–3,0 \cdot 10^9/\text{л}$ (у гематолога не наблюдается).

При ревматологическом осмотре признаков артрита, энтезита или другой костно-мышечной патологии не обнаружено. При лабораторном обследовании в июне 2021 г. определялись антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – 50 МЕ/мл (при норме до 5 МЕ/мл), IgG-антитела к SARS-CoV-2 – 23; лейкопения – $3,3 \cdot 10^9/\text{л}$, уровни ревматоидного фактора (РФ), антинуклеарного фактора, СОЭ и СРБ в пределах нормы.



Рентгенограммы кистей (а) и стоп (б) пациента А.
Hands (a) and feet (b) radiographs of patient A.

Пациенту было рекомендовано наблюдение у ревматолога. По поводу эписклерита получал локальную терапию глюкокортикоидами с клиническим улучшением.

В августе 2021 г. пациент вновь обратился к ревматологу уже с жалобами на боль в суставах кистей и утреннюю скованность в них в течение нескольких минут. Кроме того, появились жалобы со стороны левого глаза. Офтальмологом верифицирован двусторонний эписклерит. При осмотре также не выявлено объективных признаков воспаления суставов, вновь зарегистрировано повышение уровня АЦЦП (до 73 МЕ/мл). Другие лабораторные показатели не имели отклонений от нормы, в том числе и количество лейкоцитов, которое составило $4,4 \cdot 10^9/\text{л}$.

На стандартной рентгенограмме кистей (см. рисунок, а) определялось сужение суставных щелей дистальных и проксимальных межфаланговых суставов с обеих сторон. На рентгенограмме стоп (см. рисунок, б) отмечались лишь признаки остеоартрита I плюснефланговых суставов с обеих сторон.

Известно, что эписклерит — одно из внесуставных проявлений РА, а АЦЦП — высокоспецифичный маркер данного заболевания. Однако для подтверждения диагноза РА обычно применяются классификационные критерии ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., которые предполагают наличие хотя бы одного припухшего сустава, отсутствие других заболеваний, сопровождающихся воспалительными изменениями суставов, и оценку минимум 6 баллов из 10 возможных [7]. К моменту второго визита пациент не соответствовал классификационным критериям ACR/EULAR, и диагноз РА установлен не был. Больному был рекомендован прием ацеклофенака и назначен визит через 4 нед с контрольными анализами крови.

Однако он обратился к ревматологу уже спустя неделю в связи с усилением боли и скованности в суставах кистей, появлением боли и отечности в коленных суставах. При осмотре выявлены болезненность и припухлость шести проксимальных межфаланговых суставов кистей (суммарно на обеих кистях) и синовит обоих коленных суставов, подтвержденный при УЗИ. Отмечалось повышение СОЭ до 37 мм/ч, уровня СРБ до 42 мг/л и АЦЦП до 70 МЕ/мл, содержание РФ и форменных элементов по данным общего анализа крови без отклонений от нормы.

Таким образом, клиническая картина полностью соответствовала классификационным критериям ACR/EULAR 2010 г., в связи с чем пациенту был поставлен диагноз: РА, очень ранняя стадия, серонегативный по РФ, позитивный по АЦЦП, высокая активность (DAS28 — 5,25 балла), рентгенологическая стадия I, функциональный класс 2.

Однако не до конца понятным оставался генез эписклерита. Он мог расцениваться как внесуставное проявление РА или как проявление постковидного синдрома.

К настоящему времени пациент уже в течение года наблюдается у ревматолога и получает метотрексат в дозе 20 мг/нед подкожно. На фоне лечения суставной синдром полностью купирован, СОЭ и СРБ в пределах нормы, однако уровень АЦЦП не опускается ниже 56 МЕ/мл. Кроме того, дважды имел место рецидив двустороннего эписклерита, назначались локальные инъекции бетаметазона.

Обсуждение. Первый случай эписклерита был описан в Испании у 31-летней COVID-19-позитивной пациентки [8]. До этого считалось, что семейство коронавирусов может способствовать развитию у человека лишь одной офтальмологической патологии — конъюнктивита [8]. Однако, возможно, в настоящее время мы имеем дело с новым паттерном. Так, описаны отдельные случаи появления у пациентов с подтвержденным COVID-19 переднего склерита [9], а также других офтальмологических нарушений, возникавших как проявление или осложнение инфекции SARS-CoV-2 (хемоз, эпифора, фолликулярный конъюнктивит, фотофобия, зуд, размытость зрения и др.) [10]. Можно предположить, что часть этих изменений связана с иммунными нарушениями.

В литературе уже имеются данные о нарушениях как врожденного, так и приобретенного иммунитета, связанных с коронавирусной болезнью. Показано, что в случае недостаточного врожденного иммунного ответа на новый вирус (снижение процентного содержания некоторых иммунных клеток, например, естественных киллеров) он способен беспрепятственно размножаться в первично инфицированных

тканях. Впоследствии это может приводить к чрезмерной продукции провоспалительных цитокинов с привлечением макрофагов и гранулоцитов и образованием иммунных комплексов [11].

Недавние исследования выявили, что макрофаги в определенной степени могут способствовать прогрессированию заболевания у пациентов с COVID-19, играя ключевую роль в так называемом цитокиновом шторме или синдроме активации макрофагов [12]. Считается, что в этом процессе важное значение может иметь шиповидный белок (S) SARS-CoV-2, который проникает в макрофаги, связываясь с рецептором ACE2, вызывая воспаление и повреждение легких [13]. В качестве источника провоспалительных цитокинов в легких пациентов с COVID-19 также могут выступать инфицированные SARS-CoV-2 дендритные клетки, которые являются своеобразным связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом и, будучи инфицированными SARS-CoV-2, способны усугублять клинические проявления COVID-19 с возникновением иммунных нарушений [14].

В качестве возможной причины развития аутоиммунной патологии при COVID-19 рассматривается и молекулярная мимикрия [15], приводящая к поликлональной активации В-клеток с последующей выработкой антител, образованием иммунных комплексов и продукцией провоспалительных цитокинов [16]. Если в данном клиническом случае предположить патогенез, основанный на молекулярной мимикрии, когда реакция антител на вирус имеет решающее значение для индукции воспаления суставов, тогда быстрое снижение постинфекционного иммунитета в течение нескольких недель могло способствовать относительно позднему появлению симптомов артрита (т. е. после поражения глаз).

Как бы то ни было, у пациентов с COVID-19 часто обнаруживаются характерные для ревматических заболеваний аутоантитела, способные участвовать в активации системы комплемента, образовании иммунных комплексов и прямом цитотоксическом повреждении тканей [17], т. е. в развитии и поддержании системного воспаления.

Таким образом, нарушенный под влиянием новой коронавирусной инфекции иммунный ответ определенно вносит вклад в тяжесть повреждения и может вызвать аутоиммунный процесс у предрасположенных лиц [15].

Заключение. Данный случай демонстрирует хронологическую связь между коронавирусной болезнью и дебютом суставного синдрома. Примечательно, что течение самой инфекционной патологии у пациента было легким, не потребовало госпитализации и не вызвало других серьезных последствий. Однако невозможно игнорировать то, что АЗ возникло у ранее здорового в этом отношении человека.

На сегодняшний день клиническими рекомендациями и стандартами лечения не предусмотрено назначения базисных противовоспалительных препаратов носителям АЦЦП, не имеющим суставного синдрома, даже при наличии изолированного поражения глаз. Такие пациенты вынуждены получать симптоматическое лечение до появления полноценной развернутой картины заболевания.

Для понимания патогенеза АЗ, возникающих после коронавирусной болезни, а также для разработки методов их профилактики и терапии необходимо дальнейшее накопление сведений и проведение масштабных исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):470-3. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9. Epub 2020 Jan 24.
2. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J Clin Neurosci*. 2020 Jun;76:233-5. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.062. Epub 2020 Apr 15.
3. Егорова ОН, Голоева РГ, Абдулганиева ДИ. Септальный панникулит как проявление COVID-19: собственные данные. Современная ревматология. 2021; 15(4):31-7. [Egorova ON, Goloeva RG, Abdulganieva DI. Septal panniculitis as manifestation of COVID-19: own data. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):31-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-31-37
4. Gasparotto M, Framba V, Piovella C, et al. Post-COVID-19 arthritis: a case report and literature review. *Clin Rheumatol*. 2021 Aug;40(8):3357-62. doi: 10.1007/s10067-020-05550-1. Epub 2021 Feb 15.
5. Parisi S, Borrelli R, Bianchi S, Fusaro E. Viral arthritis and COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2020 Nov;2(11):e655-e657. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30348-9. Epub 2020 Oct 5.
6. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 Jun 6;395(10239):1741-3. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31129-6. Epub 2020 May 13.
7. Каратеев ДЕ, Олюнин ЮА, Лучихина ЕЛ. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 – шаг вперед к ранней диагностике. Научно-практическая ревматология. 2011; 49(1):10-5. [Karateev DE, Olyunin YuA, Luchikhina EL. New classification criteria for rheumatoid arthritis ACR/EULAR 2010 – a step forward to early diagnosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2011;49(1):10-5. (In Russ.)].
8. Mangana CM, Kargacin AB, Barraquer RI. Episcleritis as an ocular manifestation in a patient with COVID-19. *Acta Ophthalmol*. 2020 Dec;98(8):e1056-e1057. doi: 10.1111/aos.14484. Epub 2020 Jun 1.
9. Feizi S, Meshksar A, Naderi A, Esfandiari H. Anterior Scleritis Manifesting After Coronavirus Disease 2019: A Report of Two Cases. *Cornea*. 2021 Sep 1;40(9):1204-6. doi: 10.1097/ICO.0000000000002795.
10. Ceran BB, Ozates S. Ocular manifestations of coronavirus disease 2019. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020 Sep;258(9):1959-63. doi: 10.1007/s00417-020-04777-7. Epub 2020 Jun 6.
11. Market M, Angka L, Martel AB, et al. Flattening the COVID-19 curve with natural killer cell based immunotherapies. *Front Immunol*. 2020 Jun 23;11:1512. doi: 10.3389/fimmu.2020.01512. eCollection 2020.
12. Liao M, Liu Y, Yuan J, et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jun;26(6):842-4. doi: 10.1038/s41591-020-0901-9. Epub 2020 May 12.
13. Wang C, Xie J, Zhao L, et al. Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *EBioMedicine*. 2020 Jul;57:102833. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102833. Epub 2020 Jun 20.
14. Li J, Liu HH, Yin XD, et al. COVID-19 illness and autoimmune diseases: recent insights. *Inflamm Res*. 2021 Apr;70(4):407-28. doi: 10.1007/s00011-021-01446-1. Epub 2021 Feb 28.
15. Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012 Feb;42(1):102-11. doi: 10.1007/s12016-011-8294-7.
16. Angileri F, Legare S, Marino A, et al. Molecular mimicry may explain multi-organ damage in COVID-19. *Autoimmun Rev*. 2020 Aug;19(8):102591. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102591. Epub 2020 Jun 11.
17. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. Научно-практическая ревматология. 2021;59(1):5-30. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(1):5-30. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
08.06.2022/10.08.2022/12.08.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Матвеева О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4504-6630>
Квасова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-8707-1458>