

Клинический случай инфицирования SARS-CoV-2 пациентки с ревматоидным артритом и вторичным АА-амилоидозом легких

Воробьева О.В., Романова Л.П.

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары
Россия, 428015, Чебоксары, Московский проспект, 15

При ревматических заболеваниях риск развития инфекций выше, чем в общей популяции. В статье описан случай инфицирования SARS-CoV-2 пациентки с ревматоидным артритом (РА) и вторичным АА-амилоидозом легких с летальным исходом. В условиях пандемии COVID-19 больные РА с вторичным АА-амилоидозом и фиброзом легких, вероятно, представляют особую группу риска развития тяжелого течения данной инфекции с летальным исходом.

Ключевые слова: COVID-19; ревматоидный артрит; амилоидоз; легкие.

Контакты: Ольга Васильевна Воробьева; olavorobeva@mail.ru

Для ссылки: Воробьева ОВ, Романова ЛП. Клинический случай инфицирования SARS-CoV-2 пациентки с ревматоидным артритом и вторичным АА-амилоидозом легких. Современная ревматология. 2023;17(1):89–92. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-89-92

Clinical case of SARS-CoV-2 infection in a patient with rheumatoid arthritis and secondary AA-amyloidosis of the lungs

Vorobeva O.V., Romanova L.P.

Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary
15, Moskovsky Prospect, Cheboksary 428015, Russia

In rheumatic diseases, the risk of infections development is higher than in the general population. The article describes a case of SARS-CoV-2 infection in a patient with rheumatoid arthritis (RA) and secondary AA-amyloidosis of the lungs, which led to a fatal outcome. In the context of the COVID-19 pandemic, RA patients with secondary AA-amyloidosis and pulmonary fibrosis are likely to represent a special risk group for developing a severe course of this infection with a fatal outcome.

Keywords: COVID-19; rheumatoid arthritis; amyloidosis; lungs.

Contact: Olga Vasilievna Vorobeva; olavorobeva@mail.ru

For reference: Vorobeva OV, Romanova LP. Clinical case of SARS-CoV-2 infection in a patient with rheumatoid arthritis and secondary AA-amyloidosis of the lungs. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(1):89–92. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-89-92

Согласно официальной статистике, в 2019 г. зарегистрировано 319 730 больных (274,3 на 100 тыс.) ревматоидным артритом (РА), что на 3% больше, чем в 2018 г. В генезе тканевых повреждений при РА важная роль принадлежит высокомолекулярным иммунным комплексам, которые циркулируют в крови и осаждаются на базальной мембране сосудов, в клетках и тканях, вызывая воспаление. Клетки синовиальной оболочки продуцируют ряд веществ, включая коллагеназу и стромелизин, интерлейкин (ИЛ) 1, фактор некроза опухоли α (ФНО α), которые стимулируют деструкцию хряща и резорбцию кости. Гиперплазированная синовиальная ткань (паннус) приводит к разрушению хряща, субхондральной костной ткани, капсулы суставов и связки [1]. При РА, кроме поражения суставов, отмечаются висцеральные проявления в виде изменений соединительной ткани и сосудов микроциркуляторного русла серозных оболочек, сердца, легких и других органов. Нередко вовлекаются почки с развитием гломерулонефрита, пиелонефрита, амилоидоза. По статистическим данным, в Европе АА-амилоидоз

развивается в среднем у 6% больных РА, в США – у 1% [2]. В России в ранних исследованиях по прижизненной диагностике АА-амилоидоза у пациентов с РА установлена относительно невысокая его распространенность, которая составила около 4,3% [3]. Воспалительные цитокины (ИЛ1, ФНО α , ИЛ6), вырабатываемые при РА, способствуют накоплению аномальных белков, служащих аутоантигенами и вызывающих образование аутоантител. В результате взаимодействия антигена с антителом происходит осаждение грубодисперсных белков, участвующих в образовании амилоида. Откладываясь в тканях, амилоидные массы вытесняют функционально специализированные элементы органа, что ведет к их повреждению [4, 5]. При вторичном АА-амилоидозе поражаются в основном почки, селезенка, печень, надпочечники, легкие.

Несмотря на наметившуюся тенденцию к снижению количества новых случаев заражения COVID-19 во многих странах, говорить об окончании пандемии еще рано. Актуальность данной проблемы сохраняется из-за риска вспышек

болезни, появления новых штаммов вируса. Это особенно важно для пациентов с РА, поскольку у них риск развития инфекций выше, чем в общей популяции [6].

Представляем случай инфицирования SARS-CoV-2 пациентки с РА и вторичным АА-амилоидозом легких.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ф., 1952 г. рождения, 29.07 по 31.07.2022 находилась на стационарном лечении в нейрохирургическом отделении БУ «Больница скорой медицинской помощи» Минздрава Чувашии. Поступила в сопровождении бригады скорой медицинской помощи в тяжелом состоянии. Жалоб не предъявляла из-за когнитивных нарушений.

Дебют РА в 1992 г. после перенесенной ангины с боли и припухания лучезапястных и межфаланговых суставов кистей, боли в плечевых, голеностопных суставах, утренней скованности до 30 мин. На разгибательной поверхности предплечья определялись ревматоидные узелки. Был установлен диагноз РА. Получала преднизолон, нестероидные противовоспалительные препараты. Антитела к циклическому цитрулированному пептиду — 46 Ед/мл. В 2004 г. на рентгенограмме кистей определялись эрозии, вывихи и подвывихи пястно-фаланговых суставов. Базисные противовоспалительные препараты не принимала. В 2010 г. после переохлаждения появились кашель, миалгии, одышка, подъем температуры до 38,2 °C. На рентгенограмме легких признаков пневмонии не выявлено, но обнаружены участки ячеистого фиброза в нижних отделах. Была госпитализирована для лечения.

По данным обследования: СОЭ — 45 мм/ч., уровень креатинина — 138 мкмоль/л, СРБ — 28 мг/л, ревматоидный фактор — 0. В общем анализе мочи белок — 0,5 г/л. На фоне терапии наблюдалась положительная динамика со стороны легких, СОЭ уменьшилась до 27 мм/ч.

В 2019 г. после падения диагностирован закрытый перелом шейки левой бедренной кости со смещением отломков. 30.09.2019 было проведено тотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава. В ноябре 2020 г. диагностирован закрытый перелом правой ключицы со смещением.

За неделю до госпитализации в нейрохирургическое отделение усилились кашель и одышка на фоне высокой температуры тела (38,3 °C); из-за сильной боли в позвоночнике, появившейся после падения с высоты собственного роста, была обездвижена.

При поступлении, по данным объективного осмотра, телосложение гиперстеническое, рост — 158 см, масса тела — 72 кг. В легких ослабленное дыхание в дорсальных отделах, влажные мелкопузырчатые хрипы, укорочение перкуторного звука. Частота дыхательных движений — 32 в минуту. Со стороны сердечно-сосудистой системы: ритм правильный с частотой сердечных сокращений 136 в минуту. Артериальное давление — 125/80 мм рт. ст. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень на уровне края реберной дуги, безболезненная. Мочиспускание свободное, безболезненное. Отеки голеней и стоп.

По результатам лабораторно-инструментального обследования: мазок на коронавирусную инфекцию положительный. При компьютерной томографии легких от 29.07.2022 выявлены COVID-ассоциированная пневмония с поражением до 80% легких, двусторонний гидроторакс, медиастинальная лимфаденопатия. Патологические компрессионные переломы T_{VI}-х, T_{XII}, L_I на фоне выраженного остеопороза.

В общем анализе крови отмечались клинически значимые отклонения: повышение уровня лейкоцитов до 26,70 (3,39–8,86) · 10⁹/л, нейтрофилов — до 8,95 (1,50–5,00) · 10⁹/л, лимфоцитов — до 5,2 (1,05–2,87) · 10⁹/л. В биохимическом анализе крови: мочевины — 14,4 (2,8–8,3) ммоль/л, общий белок — 55,0 (65,0–85,0) г/л, альбумин — 27,1 (35,0–52,0) г/л, остальные показатели в пределах референсных значений. СРБ — 215 (0–6) мг/л, ферритин — 638,5 (20,0–200,0) нг/мл. Коагулограмма: протромбиновый индекс — 127,0 (80,0–125,0) %, тромбиновое время — 29,0 (15,8–24,9) с, фибриноген — 8,0 (2,4–5,0) г/л, международное нормализованное отношение — 5,00 (0,85–1,50), активированное частичное тромбопластиновое время — 39 (25,1–36,5) с, протромбиновое время — 20,0 (9,4–14,0) с, тропониновый тест отрицательный. Выявлены уменьшение индекса РаО₂/FiO₂ в сочетании с низким РаСО₂ и развитие респираторного алкалоза.

Электрокардиография (ЭКГ) от 29.07.2022: ритм синусовый с частотой 150 в минуту. Интервал QT в пределах нормы. Реполяризация без особенностей. ЭКГ от 30 и 31.07.2022 без существенной отрицательной динамики.

Проводимое лечение (антибактериальные, гормональные препараты, профилактика тромбоэмболии легочной артерии, искусственная вентиляция легких, неинвазивная вентиляция легких) без эффекта. Нарастали явления легочной недостаточности. 31.07.2022 констатируется биологическая смерть. Установлен клинический диагноз: основное заболевание — коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, тяжелое течение. Осложнения основного заболевания: двусторонний COVID-ассоциированный пневмонит, альвеолит, тяжелое течение; двусторонний гидроторакс; острая дыхательная недостаточность. Сопутствующее заболевание: ревматоидный полиартрит, серопозитивный, эрозивный, рентгенологическая стадия III, активность 2-й степени, состояние после тотального эндопротезирования левого тазобедренного сустава от 30.09.2019.

При секционном исследовании в головном мозге при микроскопическом анализе выявлены периваскулярный и перицеллюлярный отек. В плевральных полостях с двух сторон определялось по 250,0 мл прозрачной бесцветной жидкости. Передние края легких не прикрывали средостение. Легкие синюшно-розоватого цвета, с участками неравномерных уплотнений, тяжелые, с безвоздушными областями, преимущественно в задних отделах. Бронхи проходимы, в их просвете — прозрачная пенная жидкость, слизистая оболочка серого цвета. При микроскопическом исследовании отмечались полнокровие, эритроциты, сладж; распространенные дистелектазы/ателектазы. В стенках альвеол — участки некрозов и десквамация альвеолярного эпителия в виде разрозненных клеток или пластов, участки кровоизлияний и гемосидерофагии (рис. 1, а, б). Сосуды полнокровные, окруженные периваскулярными инфильтратами. К стенкам отдельных альвеол прилежали фрагментированные гиалиновые мембраны. В просвете групп альвеол выявлялся фибринозный экссудат, на отдельных участках — с примесью бактериальной флоры; неравномерно выраженный интеральвеолярный отек; в части альвеол — фибрин с организацией. Встречались эмфизематозно расширенные альвеолы, интерстициальный пневмофиброз (рис. 1, в), нейтрофильная инфильтрация (рис. 1, г), отложение амилоида в межальвеолярных перегородках (рис. 1, д, е), внутриальвеолярно, вокруг капилляров, ветвей легочной артерии и вены.

С целью верификации белка-предшественника амилоидного поражения использовался иммуногистохимический метод с ан-

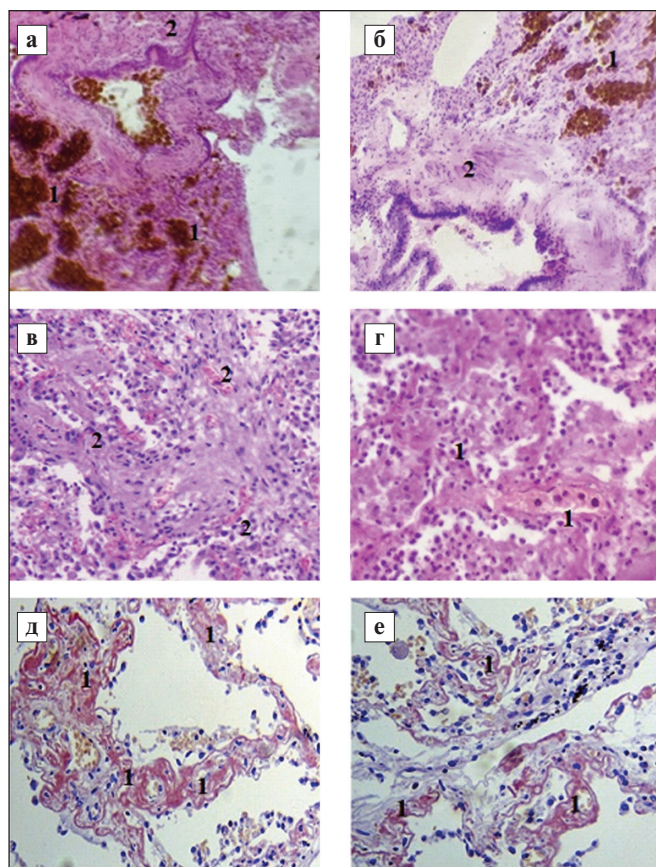


Рис. 1. Микроскопическая картина изменений в легких: а–в – наличие гемосидерина (1), участков фиброза и полнокровия сосудов (2); г – участки нейтрофильной инфильтрации с эритроцитарными сгустками (1). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; д, е – отложения эозинофильных амилоидных масс в утолщенных межальвеолярных перегородках (1). Окраска Конго красным, $\times 400$

Fig. 1. Microscopic picture of the lungs: а–в – the presence of hemosiderin (1), areas of fibrosis and vascular plethora (2); г – areas of neutrophilic infiltration with erythrocyte sludge (1). Staining with hematoxylin and eosin, magnification $\times 400$; д, е – deposits of eosinophilic amyloid masses in thickened interalveolar septa (1). Congo red staining, magnification $\times 400$

тителами к κ - и λ -амилоидным массам, преамилоиду, преальбумину, Р-компоненту. Выявленная экспрессия Р-компонента и дисбаланс между κ и λ (1:9) подтвердили плазмноклеточную дискразию. Отсутствие симптомов миеломного поражения, заболевания Вальденстрема и других В-клеточных неоплазм позволило диагностировать АА-амилоидоз легких.

Паренхима почек тусклая, анатомический рисунок не различим, с многочисленными очень плотными участками белесовато-серого цвета. Чашечки и лоханки значительно расширены, слизистая оболочка серого цвета, тусклая, неравномерно утолщена, уплотнена. При микроскопическом исследовании отмечалось неравномерное кровенаполнение с очагами венознокapиллярного полнокровия в мозговом слое. Стенки артерий и артериол неравномерно утолщены за счет склероза и гиалиноза с неравномерно суженными просветами. Клубочки полнокровные, просветы капсул преимущественно свободные; в отдельных капсулах видны рыхлые зернистые бледно-розовые массы. Часть клубочков склерозирована. Определялись разрастание межу-

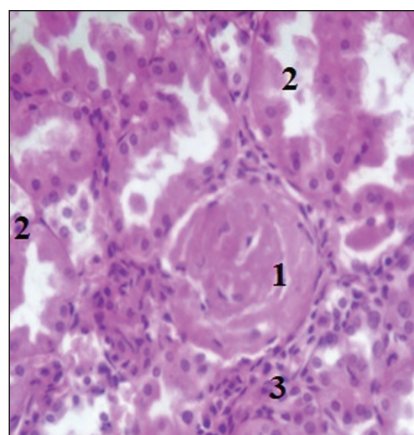


Рис. 2. Микроскопическая картина склерозированного клубочка (1), с очагами некронефроза (2) и инфильтрации (3). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 900$

Fig. 2. Microscopic picture of a sclerosed glomerulus (1), with foci of necronephrosis (2) and infiltration (3). Staining with hematoxylin and eosin, magnification $\times 900$

точной ткани, мелкоочаговая рыхлая лимфоидная инфильтрация, преимущественно в субкапсулярной зоне, вокруг склерозированных клубочков (рис. 2). Обращало на себя внимание отсутствие амилоидных масс в почках при наличии их в легких.

Костно-мышечная система: лучезапястный и локтевые, тазобедренные, коленные суставы увеличены, деформированы, движения в них ограничены. Разрыхленность тел позвонков Т_{VII-X}, Т_{XII}, L_I, спинной мозг без видимых локальных изменений. Правая ключица с участком утолщения до 2 $\times$ 2 см. Левый тазобедренный сустав протезирован.

Результат вирусологического исследования секционного материала (лаборатория вирусологических исследований и диагностики особо опасных инфекций ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Чувашской Республике – Чувашии»): РНК коронавируса SARS-CoV-2 обнаружена в легком и почках.

На основании данных патоморфологического и вирусологического исследования установлен окончательный патологоанатомический диагноз. **Основные заболевания (сочетанные):** 1. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 – РНК коронавируса SARS-CoV-2 обнаружена в легком и почках. 2. Ревматоидный полиартрит. Системный остеопороз, фиброзно-костный анкилоз лучезапястных суставов, диффузный сетчатый пневмосклероз, АА-амилоидоз легких, склерозирующий гломерулонефрит. **Осложнения основного заболевания:** двусторонний COVID-ассоциированный пневмонит, альвеолит, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), отек головного мозга, отек и дистелектаз легких, двусторонний гидроторакс, двусторонний очаговый некронефроз. **Сопутствующие заболевания:** атеросклероз артерий сердца II–III стадии, гипертрофия миокарда правого желудочка (1,7 см).

Обсуждение. Сочетание воспаления, вызванного вирусом SARS-CoV-2, снижения легочных объемов и диффузии на фоне патологии легких в виде амилоидоза и фиброза, повышение гидростатического давления в сосудах микроциркуляторного русла привели к развитию тяжелой дыхательной

недостаточности с формированием ОРДС и отека легких. В основе ОРДС лежит диффузное воспаление легких, повреждение эндотелия микроциркуляторного русла легких и альвеолярного эпителия их базальных мембран (включая аэрогематический барьер) [7, 8]. Это вызывает нарушение микроциркуляции в легких, повышение проницаемости их капилляров, развитие некардиогенного отека легких. В последующем формируется клеточная реакция: кумуляция в легких нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, интерстициальный и альвеолярный отек, ателектазы и дистелектазы, расстройство гемо- и лимфомикроциркуляции, нарушается проходимость бронхиол. Указанные изменения являются причиной ухудшения вентиляционно-перфузионных отношений, газообмена в легких, нарастания гипоксемии, которая и так наблюдалась у пациентки в связи с сопутствующей патологией, респираторной гипоксией, ухудшением биомеханики легких, что привело к острой дыхательной недостаточности. Кроме того, при ОРДС нарушается осмоти-

ческий градиент и снижается клиренс альвеолярной жидкости, что еще больше затрудняет удаление отечной жидкости из дистальных отделов легких.

Возникла полиорганная недостаточность, представляющая собой тяжелую неспецифическую стресс-реакцию организма, совокупность недостаточности нескольких функциональных систем, развивающихся как терминальная стадия заболевания. Главной особенностью полиорганной недостаточности является неумеренность развития повреждения органа до такой степени, что он не способен поддерживать жизнеобеспечение организма. В представленном случае полиорганная недостаточность сопровождалась периваскулярным и перичеллюлярным отеком головного мозга, легких, некрозом почечных канальцев.

Заключение. Таким образом, сочетание вирусной инфекции и сопутствующей патологии легких при РА способствовало раннему возникновению ОРДС, отеку легких и полиорганной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):123-32.
2. Саркисова ИА, Рамеев ВВ, Варшавский ВА. Особенности АА-амилоидоза у больных ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2006;(5):32-5.
3. Муравьев ЮВ, Алексеева АВ. Частота АА-амилоидоза при ревматических заболеваниях (по данным ГУ Института ревматологии РАМН). Научно-практическая ревматология. 2004;42(3):20-2.
4. Гомзикова ЕА, Самсонова МВ, Черняев АЛ, Курков АВ. Амилоидоз легких: основы диагностики. Практическая пульмонология. 2017;(3):90-7.
5. Третьяков АЮ, Захарченко СП, Третьякова ВА. Легочный амилоидоз. Пульмонология. 2018;28(1):75-83.
6. Воробьева ОВ, Ласточкин АВ, Гималдинова НЕ. Клинико-морфологическая характеристика случая системного АА-амилоидоза. Современные проблемы науки и образования. 2020;(3):151.
7. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28; 395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11.
8. Воробьева ОВ, Ласточкин АВ. Изменения в головном мозге, легких и сердце при COVID-19 на фоне цереброваскулярной патологии. Профилактическая медицина. 2020;23(7):43-6.
9. [Vorob'eva OV, Lastochkin AV. Changes in the brain, lungs and heart with COVID-19 against the background of cerebrovascular pathology. *Profilakticheskaya meditsina*. 2020;23(7):43-6. (In Russ.)].
10. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): reflections from a rheumatologist. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(2):123-32. (In Russ.)].
11. [Sarkisova IA, Rameev VV, Varshavskii VA. Features of AA-amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2006;(5):32-5. (In Russ.)].
12. [Murav'ev YuV, Alekseeva AV. The frequency of AA-amyloidosis in rheumatic diseases (ac-
13. cording to the data of the Institute of Rheumatology of the Russian Academy of Medical Sciences). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;42(3):20-2. (In Russ.)].
14. [Gomzikova EA, Samsonova MV, Chernyaev AL, Kurkov AV. Amyloidosis of the lungs: the basis of diagnosis. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2017;(3):90-7. (In Russ.)].
15. [Tret'yakov AYU, Zakharchenko SP, Tret'yakova VA. Pulmonary amyloidosis. *Pul'monologiya*. 2018;28(1):75-83. (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-75-83.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.08.2022/27.11.2022/30.11.2022

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.

Воробьева О.В. <https://orcid.org/0000-0003-3259-3691>

Романова Л.П. <https://orcid.org/0000-0003-0556-8490>