

Кожный некротизирующий васкулит у больной ревматоидным артритом, развившийся после COVID-19: описание клинического случая

Балабанова Р.М., Денисов Л.Н.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В статье рассмотрены патогенез и клинические проявления кожного васкулита при ревматоидном артрите (РА), а также роль аутоиммунных нарушений в развитии микро- и макрососудистого тромбоза венозного и артериального русла, обусловленных вирусной инфекцией SARS-CoV-2.

Описан клинический случай развития некроза кожи в области локтевого сустава у больной с длительным течением РА после перенесенного COVID-19 и разрешением процесса на фоне лечения ингибитором интерлейкина 6.

Ключевые слова: COVID-19; ревматоидный артрит; кожный васкулит; генно-инженерные биологические препараты; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; ингибиторы интерлейкина 6; ритуксимаб.

Контакты: Римма Михайловна Балабанова; balabanova.rima@yandex.ru

Для ссылки: Балабанова РМ, Денисов ЛН. Кожный некротизирующий васкулит у больной ревматоидным артритом, развившийся после COVID-19: описание клинического случая. Современная ревматология. 2024;18(4):89–92. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-89-92

Cutaneous necrotizing vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis that developed after COVID-19: description of a clinical case

Balabanova R.M., Denisov L.N.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

The article discusses the pathogenesis and clinical manifestations of cutaneous vasculitis in rheumatoid arthritis (RA) and the role of autoimmune disturbances in the development of micro- and macrovascular thrombosis of the venous and arterial vessels caused by SARS-CoV-2 virus infection.

A clinical case is described in which skin necrosis in the elbow joint area developed in a patient with a long-term course of RA after COVID-19. The process subsided against the background of treatment with an interleukin-6 inhibitor.

Keywords: COVID-19; rheumatoid arthritis; cutaneous vasculitis; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; tumor necrosis factor- α inhibitors; interleukin-6 inhibitors; rituximab.

Contact: Rimma Mikhailovna Balabanova; balabanova.rima@yandex.ru

For reference: Balabanova RM, Denisov LN. Cutaneous necrotizing vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis that developed after COVID-19: description of a clinical case. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(4):89–92. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-89-92

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное аутоиммунное заболевание с преимущественно эрозивным поражением суставов [1]. Важная роль в патогенезе РА отводится ассоциации с HLA-DR4, HLA-DR1, дисбалансу клеточного и гуморального иммунитета, провоспалительным цитокинам — фактору некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкину (ИЛ) 6 [2].

Одно из первых описаний поражения сосудов при РА принадлежит Sokoloff (1951), который исследовал кожно-мышечный биоптат у больного РА [2]. Активное изучение поражения сосудов при РА началось в конце прошлого столетия — сначала по данным аутопсии, а затем и по данным прижизненной биопсии синови и кожи. Поражение сосудов при РА носит генерализованный и полиморфный характер: от умеренной пролиферации эндотелия и инфильтрации на-

ружной оболочки до некроза средней оболочки стенки сосуда. Вовлекаются сосуды всех калибров с преобладанием мелких сосудов кожи, скелетной мускулатуры, внутренних органов. Наиболее типичны продуктивные васкулиты и тромбоваскулиты, реже встречается панваскулит типа узелкового с очаговым или тотальным некрозом средней оболочки [3–5].

Одним из вариантов васкулита при РА является кожный васкулит (КВ), проявляющийся чаще всего инфарктами сосудов околонулевого ложа (дигитальный артериит), ладонным капилляритом, сетчатым ливедо, хроническими язвами голени [6–8]. При эндартериите более крупных сосудов наблюдается гангрена пальцев, что может привести к ампутации фаланг (рис. 1) [9]. Активное внедрение метотрексата (МТ) в схему лечения РА на ранних стадиях, а затем и новых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в корне изменило

течение и исходы болезни. В последние годы редко встречается даже дигитальный артериит [10].

Пандемия коронавирусной инфекции, вызванная вирусом SARS-CoV-2, оказала выраженное негативное влияние на течение ревматических аутоиммунных заболеваний [11, 12], что обусловлено выработкой большого числа провоспалительных цитокинов, а также развитием микро- и макрососудистого тромбоза венозного и артериального русла [13–16].

Как показал отечественный и зарубежный опыт, этот вирус не только отягощает течение ревматических заболеваний из-за органических повреждений, но и вызывает различные кожные проявления: крапивницу, макулярную эритему, папулочешуйчатую сыпь, сетчатую пурпуру, акроишемические изменения, синдром псевдообморожения [17–19]. Все эти изменения кожного покрова обусловлены вовлечением сосудов микроциркуляторного русла за счет осаждения циркулирующих иммунных комплексов с развитием васкулита [20, 21]. Имеются данные и о роли латентной герпесвирусной инфекции как триггера васкулита [22, 23]. Кроме того, есть указания на возможность реактивации латентной вирусной инфекции при COVID-19, чаще всего вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса, вируса герпеса человека 1-го типа, что может усилить клинические проявления COVID-19 [24, 25]. Вирусные инфекции способны индуцировать различные тромботические и геморрагические осложнения [26].

Важным для практикующих врачей является вопрос о тактике ведения пациентов с РА, осложненным перенесенной инфекцией SARS-CoV-2. Особенно это касается назначения ГИБП. Исходя из последних публикаций, основанных на анализе зарубежных и отечественных данных, наибольшим эффектом обладают ингибиторы ИЛ (иИЛ) 6, иИЛ1 и ингибиторы Янус-киназ [11]. Применение ритуксимаба, вызывающего деpleцию В-клеток, ассоциируется с повышенной предрасположенностью к вирусной инфекции из-за снижения образования вируснейтрализующих антител, замедления элиминации вируса, пролонгации клинических проявлений COVID-19 и постковидного синдрома [27].

Обсуждается еще один важный вопрос — вакцинация во время пандемии. Имеются отдельные сообщения о развитии кожного васкулита после вакцинации [28–30]. Следует отметить, что подобных сообщений при использовании отечественных вакцин против COVID-19 нам не встретилось.

Приводим клинический случай развития некроза кожи у больной РА после перенесенного COVID-19. От пациентки получено разрешение на публикацию ее данных и фото.

Клиническое наблюдение

Больная Т., 62 лет, жительница Донецка, обратилась в консультативный отдел ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с просьбой о телеконсультации. Была представлена выписка из ГБУ «Городская клиническая больница №5» Донецка, в которой пациентка находилась с 05 по 19.10.2023. Из выписки

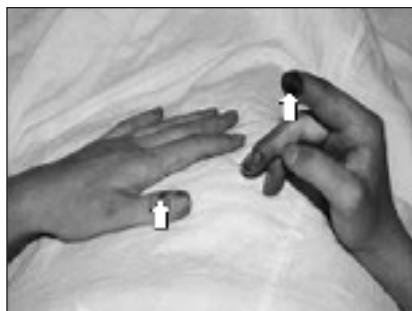


Рис. 1. Дигитальный артериит (стрелка) и некроз II пальца правой кисти (стрелка). Фото из архива Р.М. Балабановой

Fig. 1. Digital arteritis (arrow) and necrosis of finger II of the right hand (arrow). Photo from the archive of Balabanova R.M.

следует, что заболевание дебютировало в 2010 г., когда стали беспокоить боль, отечность, затруднение при сгибании в мелких суставах кистей, стоп, боль в коленных, голеностопных суставах. Был диагностирован РА, активность — 2, функциональный класс — 2, позитивный по антителам к циклическому цитруллин-линированному пептиду и ревматоидному фактору (РФ). Начата терапия МТ в дозе 10 мг/нед, метипредом 12 мг/сут и внутрисуставно (в/с) дипроспаном. После улучшения самочувствия пациентка самостоятельно прекратила прием МТ, что привело к обострению процесса, необходимости увеличения дозы МТ до 20 мг/нед и в/с введения дипроспана. В последующие годы неоднократно находилась на стационарном лечении для обследования и коррекции дозы препаратов,

чувствовала себя удовлетворительно. В начале 2020 г. перенесла двустороннюю пневмонию, генез которой не уточнялся. При компьютерной томографии легких в марте 2020 г. выявлены изменения в заднебазальных отделах — участки уплотнения легочной ткани линейной формы, на верхушках легких — буллы 0,3–2,0 см. Эти изменения расценены как следствие перенесенного воспалительного процесса. С 2021 г. больная принимает лефлуномид 20 мг в сочетании с плаквенилом 200 мг и метипредом 4 мг, препараты кальция, витамин Д₃, деносуаб 50 мг (был диагностирован остеопороз).

В начале сентября 2023 г. перенесла COVID-19 в тяжелой форме, после чего отметила ухудшение общего состояния, появление кровоподтеков на голенях, в области локтевых суставов. Продолжала принимать комбинацию базисных противовоспалительных препаратов. В октябре 2023 г. была госпитализирована в связи с обострением основного заболевания — усилением боли практически во всех суставах, отечностью суставов кистей, стоп, скованностью в суставах в первой половине дня, ограничением движений в суставах, болью в икроножных мышцах, появлением кровоподтеков на голенях и в области локтевых суставов.

При лабораторном обследовании: СОЭ — 49 мм/ч, СРБ — 24 мг/мл, РФ — 64 МЕ/мл, выявлены антитела к SARS-CoV-2 в низком титре. Осмотрена хирургом, констатирован язвенно-некротический дефект кожи в области локтевых суставов. Биопсия кожи не проводилась. Продолжена терапия лефлуномидом 20 мг/сут, метипредом 8 мг/сут, выполнена инъекция деносуаба 60 мг и назначен иИЛ6 левилимаб 162 мг подкожно с рекомендацией повторного введения.

Диагноз при выписке: РА, поздняя стадия, активность высокая (DAS28 — 5,12). Сопутствующие заболевания: вторичный остеопороз (постменопаузальный, индуцированный глюкокортикоидами), распространенный остеохондроз, спондилез, диффузный пневмосклероз, буллезная эмфизема, хронический пиелонефрит, некроз (сухой) кожи в области локтевых суставов.

2.11.2023 во время дистанционной телеконсультации со специалистами НИИР им В.А. Насоновой были уточнены данные анамнеза, проведен объективный дистанционный осмотр (рис. 2, 3, а). Заключительный диагноз: M05.3 РА, серопозитивный с вовлечением других органов и систем: ревматоидные узелки, кожный некротизирующий васкулит (индуцированный COVID-19),



Рис. 2. Деформация суставов кисти при РА

Fig. 2. Deformation of hand joints in RA



Рис. 3. Язвенно-некротический дефект кожи в области локтевого сустава до лечения ИЛ6 (а); состояние после 1,5 мес (б) и 3,5 мес (в) лечения ингибитором ИЛ6
Fig. 3. Ulcerous necrotic skin defect in the elbow joint area before treatment with IL6 inhibitor (a); condition after 1.5 months (b) and 3.5 months (c) of treatment with an IL6 inhibitor

поздняя стадия, высокая активность (DAS28 – 5,12). Рентгенологическая стадия IV (анкилозы, подвывихи). Сопутствующие заболевания: распространенный остеохондроз позвоночника, спондилез, спондилоартроз с протрузиями дисков, буллезная эмфизема, диффузный пневмосклероз, хронический пиелонефрит. Рекомендовано продолжить прием лефлуномида по 20 мг/сут, вопрос о снижении дозы метипреда до 6 мг/сут решить через месяц в зависимости от результатов лечения, продолжить терапию иЛ6, деносуабоном, локально на суставы – гель с анальгетическим и противовоспалительным действием.

Лечение в течение 1,5 мес привело к значительному регрессу кожного васкулита (рис. 3, б), а через 3,5 мес отмечена нормализация состояния кожных покровов в области локтевых суставов (рис. 3, в).

Обсуждение. Согласно отечественным и зарубежным публикациям, кожный васкулит при РА развивается при высокой активности процесса [7, 9]. По нашим данным, из 348 больных РА с внесуставными проявлениями язвенно-некротический васкулит имелся у 6,9%, практически в таких же пропорциях были представлены другие проявления кожного васкулита: дигитальный артериит (6%), синдром Рейно (6,6%), несколько чаще встречались ладонный и/или подошвенный капиллярит, геморрагический васкулит (15,8%) [9]. Но эти данные были получены в те годы, когда МТ еще

только начали использовать в малых дозах (7,5–10 мг/нед перорально). У нашей пациентки практически в самом начале болезни был диагностирован РА и назначено лечение в соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России – глюкокортикоиды, МТ, нестероидные противовоспалительные препараты, коррекцию доз которых проводили в зависимости от активности процесса в амбулаторных условиях и при необходимости в условиях стационара, что способствовало длительному сохранению низкой или умеренной активности РА. Ухудшение состояния пациентки произошло после COVID-19, вызвавшего не только обострение РА, но и развитие кожного некротизирующего васкулита. Кровоподтеки и некроз кожи появились после коронавирусной инфекции, которая часто сопровождается нарушениями в системе коагуляции с развитием тромботической васкулопатии, что приводит к многочисленным кожным проявлениям как во время инфекции, так и в постковидном периоде [14–16]. Следует отметить правильную тактику коллег, которые при развитии таких изменений усилили терапию, назначив иЛ6, подавляющий не только цитокиновый шторм при COVID-19, но и гиперкоагуляцию, а также тромбовоспаление [11, 13].

Заключение. Дальнейшее наблюдение за больной показало эффективность выбранной тактики с включением в схему лечения иЛ6.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонова ВА. Ревматоидный артрит с системными проявлениями – диагноз и прогноз. *Терапевтический архив*. 1983; 55(7):3-6.
[Nasonova VA. Rheumatoid arthritis with systemic manifestations – diagnosis and prognosis. *Terapevticheskii arkhiv*. 1983;55(7): 3-6. (In Russ.)].
2. Насонова ВА, Насонов ЕЛ. Васкулиты при ревматических заболеваниях. В кн.: *Васкулиты и васкулопатии*. Ярославль; 1999. С. 515-520.
[Nasonova VA, Nasonov EL. Vasculitis in rheumatic diseases. In: *Vasculitis and vasculopathy*. Yaroslavl; 1999. P. 515-520].
3. Грицман НН, Ахназарова ВД, Русакова МС. Особенности иммуноморфологических реакций в тканях при ревматических заболеваниях. *Вопросы ревматизма*. 1980;(3):14-17.
[Gritsman NN, Akhnazarova VD, Rusakova MS. Features of immunomorphological reactions in tissues in rheumatic diseases. *Voprosy revmatizma*. 1980;(3):14-17. (In Russ.)].
4. Scott DG, Bacon PA. Systemic rheumatoid vasculitis: a clinical and laboratory study of 50 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1981 Jul;60(4): 288-97.
5. Уметова МД. Клинико-иммунологическая характеристика ревматоидного васкулита. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 1981.
[Umetova MD. Clinical and immunological characteristics of rheumatoid vasculitis. Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 1981].
6. Раденска-Лоповок СГ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: *Руководство по внутренним болезням*. Ревматические болезни. Москва: Медицина; 1997. С. 257-294.
[Radenska-Lopovok SG, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Handbook of Internal Medicine. Rheumatic diseases*. Moscow: Meditsina; 1997. P. 257-294].
7. Chen KR, Toyohara A, Suzuki A, Miyakawa S. Clinical and histopathological spectrum of cutaneous vasculitis in rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol*. 2002 Nov; 147(5): 905-13. doi:10.1046/j.1365-2133.2002.04933.x.
8. Puechai X, Said G, Hiilquin P, et al. Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis. A clinico-pathologic and prognostic study of 32 patients. *Arthritis Rheum*. 1995 Nov;38(11):1618-29. doi: 10.1002/art. 1780381114.
9. Балабанова РМ. Ревматоидный артрит с

- системными проявлениями (клиника, лечение, прогноз). Автореф. дисс. докт. мед. наук. Москва; 1990.
- [Balabanova RM. Rheumatoid arthritis with systemic manifestations (clinic, treatment, prognosis). Autoref. diss. doct. med. sci. Moscow; 1990].
10. Бестаев ДВ, Каратеев ДЕ. Кожный васкулит у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(1):91-98.
- [Bestayev DV, Karateev DE. Skin vasculitis in rheumatoid arthritis patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(1):91-98. (In Russ.)].
11. Белов БС, Аронова ЕС, Гриднева ГИ, Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит и COVID-19: три года спустя. Научно-практическая ревматология. 2023;61(4):450-457.
- [Belov BS, Aronova ES, Gridneva GI, Nasonov EL. Rheumatoid arthritis and COVID-19: three years later. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023;61(4):450-457. (In Russ.)].
12. Ciaffi J, Meliconi R, Ruscitti P, et al. Rheumatic manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatol*. 2020 Oct 28;4:65. doi: 10.1186/s41927-020-00165-0. eCollection 2020.
13. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. Научно-практическая ревматология. 2020;58(4):353-367.
- [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: at the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. (In Russ.)].
14. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Jul;18(7):1559-1561. doi: 10.1111/jth.14849. Epub 2020 May 26.
15. Becker RC. COVID-19 update: COVID-19 – associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Jul;50(1):54-67. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3.
16. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020 Aug;7(8):e575-e582. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7. Epub 2020 Jun 30.
17. Дворянкова ЕВ, Корсунская ИМ, Славянская ТА. Кожные проявления COVID-19. Вестник РУДН. Медицина. 2021;25(1):9-15.
- [Dvoryankina EV, Korsunskaya IM, Slavyanskaya TA. Skin manifestations of COVID-19. *Vestnik RUDN. Meditsina*. 2021;25(1):9-15. (In Russ.)].
18. Sollini M, Ciccarelli M, Cecconi V, et al. Vasculitis changes in COVID-19 survivors with persistent symptoms. *Eur J Nuclear Med Mol Imaging*. 2021 May;48(5):1460-6. doi: 10.1007/s00259-020-05084-3.
19. Абдулганиева ДИ, Шамсутдинова НГ, Гайбарян АА. COVID-19- ассоциированный ангиит: обзор литературы и описание клинического случая. Современная ревматология. 2022;16(1):73-76.
- [Abdulganieva DI, Shamsutdinova NG, Gai-baryan AA. COVID-19-associated angitis: literature review and case report. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):73-76. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-73-76.
20. Sunderkotter C, Golle L, Pillebont E, Michl C. Pathophysiology and clinical manifestations of immune complex vasculitides. *Front Med (Lausanne)*; 2023 Mar 3;10:1103065. doi:10.3384/fmed.2023.1103065. eCollection 2023
21. Sugino H, Sawada Y, Nakamura M. IGA vasculitis: ethiology treatment, biomarkers and epigenetic changes. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 14;22(14):7538. doi: 10.3390/ijms22147538.
22. Соломай ТВ, Семененко ТА, Филатов НН. и др. Реактивация инфекции вирусом Эпштейна–Барр во время COVID-19; эпидемиологические особенности. Вопросы вирусологии. 2021;(2):152-161.
- [Solomay TV, Semenenko TA, Filatov NN, et al. Reactivation of Epstein–Barr virus infection during COVID-19: epidemiological features. *Voprosy virusologii*. 2021;(2):152-161. (in Russ.)].
23. Kim JYH, Ragusa M, Tortosa F, et al. Viral reactivations and co-infections in COVID 19: a systemic review. *BMC Infect Dis*. 2023 Apr 26;23(1):259. doi: 10.1186/s12879-023-08117-y.
24. Nodeem A, Suresh K, Awais H, et al. Epstein–Barr virus coinfection in COVID-19. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2021 Jan-Dec;9:23247096211040626. doi: 10.1177/23247096211040626.
25. Muhd Besari A, Lim JA, Vellaichamy PT, et al. Stevens–Johnson syndrome as a primary skin manifestation of COVID-19. *Postgrad Med J*. 2022 Mar;98(e2):e70. doi:10.1136/postgradmedj-2021-140778.
26. Goeijenbier M, van Wissen M, van de Weg C, et al. Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J Med Virol*. 2012 Oct;84(10):1680-96. doi: 10.1002/jmv.23354.
27. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Деплеция В-клеток при иммуновоспалительных заболеваниях и коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19). Научно-практическая ревматология. 2021;59(4):384-93.
- [Nasonov EL, Avdeeva AS. B cell depletion in immune-mediated rheumatic diseases and coronavirus disease 2019. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(4):384-393. (In Russ.)].
28. Cavalli G, Colafrancesco S, De Luca G, et al. Cutaneous vasculitis following COVID-19 vaccination. *Lancet Rheumatol*. 2021 Nov; 3(11):e743-e744. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00309-X. Epub 2021 Sep 30.
29. Larson V, Seidenberg R, Caplan A, et al. Clinical and histopathological spectrum of delayed adverse cutaneous reactions following COVID-19 vaccination. *J Cutan Pathol*. 2022 Jan;49(1):34-41. doi: 10.1111/cup.14104. Epub 2021 Aug 8.
30. Белов БС, Егорова ОН, Тарасова ГМ, Муравьева НВ. Инфекции и системные васкулиты. Современная ревматология. 2022;16(5):75-81.
- [Belov BS, Egorova ON, Tarasova GM, Muravieva NV. Infections and systemic vasculitis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):75-81. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-5-75-81.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.04.2024/19.06.2024/23.06.2024

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.

Балабанова Р.М. <https://orcid.org/0000-0003-1550-8213>

Денисов Л.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6064-7880>