



УДК: 616.98:578.834COVID-19-06:612.017]-002-071

**REGARDING THE PROBLEM OF THE CONSEQUENCES OF COVID
INFECTION. CLINICAL CASE****ЩОДО ПРОБЛЕМИ НАСЛІДКІВ ПЕРЕНЕСЕНОЇ КОВІД-ІНФЕКЦІЇ.****КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК****Nikolaienko-Kamyshova T.P. / Ніколаєнко-Камишова Т.П.***d.m.s., prof. / д.м.н., проф.*

ORCID: 0000-0002-8259-3078

*Dnipro State Medical University, Dnipro, V. Vernadskyi, 9, 49044**Дніпровський державний медичний університет,**Дніпро, В. Вернадського, 9, 49044***Chumak V. I. / Чумак В. І.***City Clinical Hospital No. 21 named after Professor E.G. Popkova**Dnipro City Council, Dnipro, Kanatna 17**КУ «Міська клінічна лікарня № 21 ім.професора Є. Г. Попкової»**Дніпровської міської ради. м.Дніпро, Канатна 17*

Анотація: Прояви імунно-запального синдрому у вигляді автоімунних реакцій на фоні коморбідної патології призводять до розвитку складних, а іноді - тяжких, клінічних ситуацій. На прикладі розглянутого клінічного випадку відстежений етіопатогенетичний ланцюг наслідків перенесеної КОВІД-інфекції з нашаруванням проявів хронічного автоімунного тироїдиту у стані гіпотиреозу, ускладнених автоімунною гемолітичною анемією, тромбоцитопенією та ексудативним перикардитом, що призвело до необхідності ургентної госпіталізації. Коморбідність з цукровим діабетом 2 типу та гіпертонічна хвороба були обтяжливими факторами.

Хворі, що належать до групи підвищеного ризику з вірогідності розвитку ускладнень після перенесеної вірусної інфекції потребують ретельного спостереження лікарями первинної ланки надання медичної допомоги.

Наявність автоімунних ускладнень на тлі імунно-запальної відповіді у період реконвалесценції після гострих проявів інфекції може привести до системного ураження органів-мішеней, що значно обтяжить загальний стан пацієнта. Системний підхід до складних ситуацій із залученням лікарів вузьких спеціальностей та проведення відповідних лабораторно-інструментальних досліджень дозволить своєчасно діагностувати патологічні зміни та упередити розвиток більш тяжких наслідків.

Проведення клінічних консіліумів та розгляд подібних клінічних випадків на майстер-класах з публічним обговоренням буде конче корисним для лікарів інтерністів.

Ключові слова: імунно-запальний синдром, автоімунні реакції, коморбідність, наслідки перенесеної КОВІД-інфекції, автоімунний тироїдит, автоімунна гемолітична анемія і тромбоцитопенія, ексудативний перикардит.

Вступ.

Лікарі загальної практики все частіше стикаються з клінічними ситуаціями, розвинення яких пов'язано з наслідками перенесених системних інфекцій, зокрема SARS-CoV-2; термін їх виникнення може перевищувати встановлений для постковідного синдрому (12 тижнів)[1], а LONG-Ковід визначається у 14-30% пацієнтів. Особливої уваги потребує контингент пацієнтів високого ризику у поєднанні – жіноча стать, вік 65+, тяжкий перебіг COVID-інфекції, слабка відповідь антитіл до SARS-CoV-2. наявність автоімунних супутніх захворювань; навіть, легка форма перенесеної інфекції при нашаруванні автоімунного



запалення, може призводити до формування тяжких наслідків[2,3].

Основний текст

На прикладі клінічного випадку при консіліумному розгляді проблеми встановлені етіопатогенетичні чинники розвинення складної ситуації та визначені принципи лікування.

Клінічний випадок

Жінка С, 64 років за направленням сімейного лікаря у тяжкому стані була терміново госпіталізована до кардіологічного стаціонару 02.14.24 зі скаргами на значну загальну слабкість, виражену задишку при незначному фізичному навантаженні, сухий кашель, ядуху в горизонтальному положенні тіла, серцебиття, набряки кінцівок та обличчя.

Задишка та кашель почали турбувати та посилювались протягом січня 2024 року. Різке погіршення сталося впродовж останнього тижня - задуха прогресивно посилювалась – вимушена була спати напівсидячи. 02.14.24 за направленням сімейного лікаря консультована кардіологом та госпіталізована з підозрою на інфаркт міокарду. Погіршення стану пов'язує з неренесеною у листопаді 2023 року коронавірусною інфекцією.

Страждає на гіпертонічну хворобу, виразкову хворобу 12палої кишки, цукровий діабет 2 типу. Оперативні втручання - холецистектомія, апендектомія.

Загальний стан при надходженні в стаціонар - тяжкий. Задишка у стані спокою. Ортопное з нахилом вперед, спирається на подушку. Акроціаноз, крововиливи на губах та слизових оболонках ротової порожнини, кровоточивість ясен, синці та дрібний геморагічний висип на шкірі кінцівок. ЧД - 32/хв, ЧСС - 96/хв, АТ 150/70 мм Hg, SaO₂ - 97. Межі відносної тупості серця розширені у обидва боки на 2 см. Тони серця майже не вислуховуються. Над легеньми різко ослаблене дихання. Печінка +6 см. Набряки нижніх кінцівок.

Додаткові методи дослідження: ЕКГ (02.14.2024) - ритм синусовий, вперше виявлена повна блокада ЛНПГ (підозра на перенесений інфаркт міокарду?). На ЕХОКГ (02.14.2024) - гідроперикард 1700-2500 мл, тампонала серця (показання до проведення екстреного дренивання порожнини перикарду).

Діагноз: Гострий ексудативний перикардит(2300). Тампонада серця.

Показано термінове дренивання порожнини перикарду (перикардіальна рідина -п.в.-1020, білок 27 г/л, л 1-3, ер 3-6)

ЕХОКГ (0.2.16.2024): ритм синусовий. Виражена гіпертрофія переважно верхівкових сегментів та верхівки ЛШ. Зменшення порожнини ЛШ, характерної конфігурації "туз-пик" - паттерн ГКПМ верхівкова. Фіброз кореня аортального клапану, фіброз стулок мітрального клапану. Незначна недостатність стулок мітрального та трикуспідального клапанів. Порожнини серця не збільшені. Скорочувальна функція міокарду ЛШ задовільна, скорочувальна функція ПШ знижена. Ознаки легеневої гіпертензії- 1 тип діастолічної дисфункції

ЗАК: Нв 98, Ер.4,64, Нт 42, Лей-6,3, пя-5%, ся-88%, л 32%, мон- 5% тромб. 23 г/л – Біохімічний аналіз - загальний білок 76 г/л, АЛТ 35,4, АСТ 49,8, білірубін заг. 25,9 ммоль/л, білірубін непрямий - 18,5 ммоль\л. креатинін - 125,5, глюкоза крові - 6,8 ммоль/л. Калій 4,5 ммоль/л, натрій - 148 ммоль/л



02.22.2024. Визначення маркерів Коронавірусної інфекції:

NTproBNP - 9893, Коронавірус (S спайкового білка SARS-CoV2 Ig G - 5328,5
Перерахунок SARS-CoV2 Ig G вBAU/ml - 756,6. Визначення Ig M не
проводилось.

Консультація інфекціоніста:–Реконвалесцент. Прояви постковідного
синдрому. Спеціальної терапії не потребує

УЗД щитоподібної залози (02.16.2024): розташування у типовому місці.
Розміри: права частка - 1,4x1,4x4,1 об,см - 3,85 куб.од. , перешийок - 0,3 см, Ліва
частка - 1,2x1,7x4,0 об,см - 3,91 куб.од. - зменшена. Капсула ущільнена, структура
неоднорідна за рахунок дрібних гіпоехогенних включень, фіброзних тяжів,
кальцінатів, ехогенність різко знижена. Лімфатичні вузли шийної зони без
особливостей. Висновок: езо-ознаки гіпоплазії щитоподібної залози, тиреоїдиту.

Рівень гормонів щитоподібної залози:ТТГ 6,4 мкМЕ/л,Т4- 5,3 пмоль/л,Т3-
2,0 пмоль/л. АТ-ТГ 12 ммоль/л

УЗД черевної порожнини (02.16.2024) : розміри печінки - товщина лівої
частки - 7,7 см, правої - 13,8 см - збільшені за рахунок лівої частки; портална вена
1 см - не розширена, судинний малюнок печінки не змінений. Нижня порожниста
вена 1,7 см - не розширена Жовчний пузир видалений. Підшлункова залоза
3,0x1,9x2,8 - не збільшені.Конттури нечіткі нерівні, структура дифузно
неоднорідна. Ехогенність підвищена. Селезінка 10,1x3,4 см, не збільшена. Форма
змінена. Ехогенність звичайна. УЗД нирок - розміри не збільшені. Конттури рівні,
читкі. Паренхіма дифузно неоднорідна, структурна, ехогенність помірно
підвищена. Висновок: Ехо-ознаки дифузних змін паренхіми печінки,
правобічного плеврального випоту, асцити. Дифузні зміни паренхіми
підшлункової залози, нирок.

Рентгенограма органів грудної порожнини після дренивання перикарду -
(02.15.24) - в прямій проекції сидячи - легеневі поля без інфільтративних та
вогнещевих змін. Збагачення легеневого малюнку та коренів за рахунок помірно
вираженого застою. Ущільнена межчасткова плевра справа. Стояння куполів
діафрагми звичайне, конттури чіткі, рівні. В синусі правої плевральної
порожнини - рідина. Правий кардіо-діафрагмальний кут затемнений абдоміно-
медіастінальною жировою клітковиною. Межі серця у нормі. Аорта
склерозована.

Консультація ендокринолога: цукровий діабет 2 го типу, хронічний
автоімунний тиреоїдит у стані гіпотиреозу (вперше виявлений) .

Консультація гематолога: автоімунна тромбоцитопенія складного генезу
(PLT 23) з проявами геморагічного синдрому, не виключені прояви автоімунного
гемолізу (Hb 98, В1 25,3ммоль/л, непряміц - 18,5 ммоль/л),- зумовлено наявністю
постковідного синдрому, автоімунного тиреоїдиту.

Щодо підтвердження автоімунного гемолізу -проба Кумбса - позитивна.

Клінічний діагноз: Гострий ексудативний перикардит(2300). Тампонада
серця. Дренивання порожнини перикарда (перикардiальна рідина - п.в.- 1020,
білок 27 г/л, л 1-3 ер 3-6). Хронічний автоімунний тиреоїдит у стані гіпотиреозу
Автоімунна тромбоцитопенія з геморагічними проявами, автоімунна
гемолітична анемія легкого ступеня.Астенічний синдром, зумовлений проявами



постковідного синдрому.

Призначення: метипред 32 мг на добу, тироксин 75 мг на добу, тромбопаг 50 мг на добу, гептрал 1000 мг на добу, детоксил 1000 мг на добу.

Упродовж 3 місяців після виписки зі стаціонару стан поступово покращувався - значно зменшилися прояви задухи, напади серцебиття, зникли прояви геморагічного синдрому при підвищенні рівня тромбоцитів до 180 г/л, показники рівня гемоглобіну та білірубину відповідають референтним значенням, рідина в перикарді згідно проведеним УЗД контрольним дослідженням не накопичувалась. Доза тироксину зменшена до 50 мг на добу, метипреду (при поступовому зниженні дози) - 8 мг на добу. Потребує подальшого спостереження ендокринолога, кардіолога, гематолога та узагальнення призначень сімейним лікарем.

Обговорення: клінічний випадок вказує на системний вплив коронарвірусної інфекції на декілька органів-мішеней з послідовним нашаруванням автоімунних проявів на фоні коморбідності. З точки зору освітнянської значущості, розгляд цієї ситуації дозволить акцентуватись на необхідності урахування вірогідних факторів ризику щодо розвинення патологічного стану, як наслідку перенесеної вірусної інфекції.

Жінка, віком 64 років при наявності цукрового діабету та гіпертонічної хвороби (коморбідність), яка перенесла КОВІД-інфекцію належить до групи високого ризику щодо розвитку його ускладнень. При вперше виявленому хронічному автоімунному тиреоїдиті у стані гіпотиреозу приєдналися автоімунна гемолітична анемія, тромбоцитопенія з проявами геморагічного синдрому, та перикардит, що зумовило розвиток тяжкого стану пацієнтки і потребувало термінової госпіталізації.

Імунна відповідь організму у вигляді імуно-запального процесу у життєво-важливих органах (легенях, серці, нирках, печінці, щитоподібній та підшлунковій залозі, головному мозку) формується при зміні власних клітинних антигенів під дією антигенів вірусів, в т ч SARS-CoV-2, особливо, коли вірусні антигени та вірусна РНК залишаються присутніми та активними в тканинах організму після гострої інфекції [1,2,5]. Зокрема, через високу експресію АПФ у щитоподібній залозі (ключового молекулярного комплексу, який SARS-CoV-2 використовує для інфікування клітин господаря). щитовидна залоза може бути мішенню для коронарвірусної інфекції [4]. Виникнення дисфункціональних змін щитоподібної залози після інфікування SARS-CoV2 відбувається внаслідок комбінацій численних механізмів, а саме :прямого впливу SARS-CoV2 на клітини-мішені, впливу системної запальної імунної відповіді з дисфункцією осі гіпоталамус-гіпофіз-щитоподібна залоза (НПТ) зі зниженням ТТГ у сироватці крові, ураження щитоподібної залози автореактивними імуноцитами, цитотоксичними цитокінами, простогландами, активними формами кисню та азоту[3, 6].

Поява та накопичення в організмі Т-лімфоцитів, позбавлених толерантності до клітин щитоподібної залози, призводить до активації автоімунної агресії, тому що Т-лімфоцити здатні потенціювати апоптоз тироцитів самостійно, через Fas-ліганд та Fas-рецептор; агресивні Т-хелпери стимулюють продукцію В-



лімфоцитами антитиреоїдних антитіл проти тиреоглобуліну (ТГ), тиреопероксидази (ТПО), та рецепторів ТТГ. Внаслідок цього порушується баланс між місцевими та системними цитокиновими регуляторами з розвитком аутоімунного тиреоїдиту[5].

“Органоспецифічне” аутоімунне ураження інших органів у вигляді аутоімунних поліендокринопатій (аутоімунний полігландулярний синдром)[6] залучує форменні елементи крові з осіданням антитіл чи циркулюючих імунних комплексів на мембранах тромбоцитів та еритроцитів; - відбувається комплемент-залежний чи імунокомплексний лізіс уражених клітин з проявами цитолізу та розвиненням ципенічного синдрому та гіперспленізму [7]. Метаболічні порушення на фоні вже існуючих змін при хронічних захворювань (ЦД2, Хронічна хвороба нирок, гіпертонічна хвороба, мікседема, анорексія) провокують розвиток гострого перикардиту. (за даними світової літератури при аутопсії перикардит знаходили у 20% випадків померлих від COVID-19 [6]

Високий рівень показників перенесеної КОВІД-інфекції (S спайкового білка SARS-CoV2 Ig G - 5328,5 , перерахунок SARS-CoV2 Ig G вBAU/ml - 756,6) свідчить про те, що піковий білок COVID-19 важливий для того, щоб вірус SARS-CoV-2 міг і надалі інфікувати клітини, він може продовжувати циркулювати в крові пацієнтів з довготривалим перебігом хвороби навіть через рік після інфікування. Вважається, що ця стійкість пов'язана з "поганою реакцією на початкову вірусну інфекцію SARS-CoV-2" - або із затримкою в розпізнаванні вірусу чи з попередженням імунної системи організму про його присутність, що призводить до запізненого реагування на нього із залученням ендотелію у гіперзапальний процес зі змінами коагуляційного стану[7] . Саме тому, хворі які належать до груп високого ризику з розвитку аутоімунних проявів після перенесення будь-якої вірусної інфекції потребують зосередження лікарів ЗПСМ упродовж тривалого терміну щодо упередження ускладнень аутоімунного характеру на тлі хронічних захворювань.

Висновки:

1. Хворі, що належать до групи підвищеного ризику з вірогідності розвитку ускладнень після перенесеної вірусної інфекції потребують ретельного спостереження лікарями первинної ланки надання медичної допомоги.

2. Наявність аутоімунних ускладнень на тлі імуно-запальної відповіді у період реконвалесценції після гострих проявів інфекції може привести до системного ураження органів-мішеней, що значно обтяжить загальний стан пацієнта.

3. Системний підхід до складних ситуацій із залученням лікарів вузьких спеціальностей та проведення відповідних лабораторно-інструментальних досліджень дозволить своєчасно діагностувати патологічні зміни та упередити розвиток більш тяжких наслідків.

4. Проведення клінічних консіліумів та розгляд подібних клінічних випадків на майстер-класах з публічним обговоренням буде конче корисним для лікарів інтерністів.



Література:

1. From emergency response to long-term COVID-19 disease management: sustaining gains made during the COVID-19 pandemic 3 May 2023 | COVID-19: Critical preparedness, readiness and response)
2. Mizrahi B, Sudry T, Flaks-Manov N, Yehezkelli Y, Kalkstein N, Akiva P et al. Long covid outcomes at one year after mild SARS-CoV-2 infection: nationwide cohort study BMJ 2023; 380 :e072529 doi:10.1136/bmj-2022-072529.
3. Pengyang Li, et al. Journal of the American Heart Association. 2023. doi: 10.1161/JAHA.122.028970
4. <https://med-ram.ru/bolezni/immunnaya-trombocitopeniya>
5. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, et al. Characterizing long-term COVID-19: a rapid living systematic review. MedRxiv, 2020.
6. Husebye ES, Anderson MS, Kampe O: Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 378:1132–1141, 2018. doi: 10.1056/NEJMra1713301
7. NEWS RELEASE 20-MAR-2021 COVID-19 can cause atypical thyroid inflammation Study will follow patients to determine if inflammation causes long-term health effects Peer-Reviewed Publication THE ENDOCRINE SOCIETY

Abstract: *Manifestations of immuno-inflammatory syndrome in the form of autoimmune reactions against the background of comorbid pathology lead to the development of complex, and sometimes severe, clinical situations.*

On the example of the considered clinical case, the etiopathogenetic chain of consequences of COVID infection was traced with the layering of manifestations of chronic autoimmune thyroiditis in a state of hypothyroidism, complicated by autoimmune hemolytic anemia, thrombocytopenia and exudative pericarditis, which led to the need for urgent hospitalization. Comorbidity with type 2 diabetes mellitus and hypertension were aggravating factors.

Patients belonging to the high-risk group with the likelihood of complications after a viral infection require careful monitoring by primary care physicians.

The presence of autoimmune complications against the background of an immuno-inflammatory response during the convalescence period after acute manifestations of infection can lead to systemic damage to target organs, which will significantly burden the general condition of the patient.

A systematic approach to difficult situations with the involvement of doctors of narrow specialties and the conduct of appropriate laboratory and instrumental studies will allow timely diagnosis of pathological changes and prevent the development of more serious consequences.

Conducting clinical councils and considering similar clinical cases at master classes with public discussion will be extremely useful for internists.

Key words: *immuno-inflammatory syndrome, autoimmune reactions, comorbidity, consequences of COVID infection, autoimmune thyroiditis, autoimmune hemolytic anemia and thrombocytopenia, exudative pericarditis.*