

МУЛЬТИСИМПТОМНИЙ LONG COVID У ПАЦІЄНТКИ З ПСОРИАТИЧНИМ АРТРИТОМ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Олена Грішина, Олена Менкус

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.
Мечникова Національної академії медичних наук
України», м. Харків

Перспективи в лікуванні long COVID, які вселяють надію, були окреслені в роботі S. Novak [1]. Зокрема, одним із напрямків названо виділення чотирьох клінічних фенотипів: синдром хронічної втоми, головний біль та втрата пам'яті; респіраторний синдром, що включає кашель та утруднене дихання; хронічний біль; та нейросенсорний синдром, який викликає зміну смакових відчуттів та нюху [2].

Однак, як бути з пацієнтами, симптоматика у яких не вкладається в жоден з цих фенотипів та/або об'єднує кілька? Наприклад, J. García-Abellán та співавт. виділяють імунологічний фенотип, що включає слабшу відповідь антитіл до SARS-CoV-2, хронічне низькоінтенсивне запалення та аутоімунітет [3]. Багато досліджень присвячено ревматологічним маскам/проявам long COVID [4, 5, 6]. Ми, в свою чергу, хочемо поділитися одним із наших клінічних спостережень випадку мультисимптомного long COVID.

Пацієнтка 62 років з діагнозами: псоріаз із ураженням шкіри, нігтів, псоріатичним артритом, ентезитами; артеріальна гіпертензія II ст., 2 ступеня, ризик помірний, NYHA II. З приводу псоріазу отримувала секукінумаб 150 мг п/к 1 раз на 4 тижні протягом останніх 2-х років та нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) «за потребою». Артеріальний тиск (АТ) контролювався прийомом карведилолу 12,5 мг на добу (у пацієнтки протягом багатьох років була схильність до тахікардії).

Вакцинована від COVID-19: в березні 2021 (CHADOXL NCOV-19 SERUM INSTITUTE OF INDIA), в червні 2021 (VACCINE ASTRAZENECA (CHADOXL-S)), бустерна доза – в грудні 2021 (MODERNA COVID-19 VACCINE).

Захворіла на COVID-19 (підтверджений результатами експрес-тесту двічі з інтервалом в 1 тиждень) у вересні 2022 р. Лікувалася амбулаторно. Рентгенологічне ураження легень не було виявлено, проте, відзначалося зниження сатурації до 90 %, як в гострому періоді, так і в наступному. Стан поступово покращувався, однак у листопаді 2022 року (через 2 місяці від початку COVID-19) почалося різке випадіння волосся, стала наростати задишка, прогресували слабкість, зниження толерантності до фізичного навантаження. З грудня 2022 року відзначає підвищення ваги, нестабільність АТ (спочатку підвищення, потім зниження до нормальних значень), тахікардію (приблизно 100 - 110 ударів на 1 хвилину). При рентгенологічному дослідженні на оглядовій рентгенограмі ОГК у прямій проекції легеневі поля без вогнищевих та інфільтративних тіней, легеневий малюнок без особливостей. Корені легень структурні, не розширені. Контури куполів діафрагми рівні чіткі, синуси вільні. Серце звичайного положення аортальної форми, не розширене. Аорта подовжена.

З приводу неадекватної синусової тахікардії приймала карведилол 6,25 мг на добу. Збільшення дози бета-блокаторів було неможливим через нестабільність АТ з тенденцією до зниження. Призначення івабрадину призвело до проаритмогенного ефекту, після чого пацієнтка припинила його прийом. Також з грудня 2022 року у пацієнтки з'явився свербіж шкіри і висипання герпетичного характеру на губах. І хоча вони дещо відрізнялися за величиною, прогресуванням та тривалістю проявів від Herpes labialis, не реагували на терапію ацикловіром, пацієнтка розцінила їх саме так. Протягом півроку 4 - 5 разів ці висипання рецидивували, зберігалася тахікардія та тенденція до зниження артеріального тиску. Індекс маси тіла (ІМТ) через 4 місяці після перенесеного COVID-19 збільшився з 28,5 кг/м² до 31,3 кг/м². Задишка зберігалася. Хвилювали також слабкість, порушення концентрації уваги, погіршення пам'яті. При обстеженні в березні 2023 в клінічному аналізі крові звертає на себе увагу еозинофілія: гемоглобін – 134 г/л (норма 120,0 г/л – 140,0 г/л), еритроцити – $4,19 \times 10^{12}/л$ (норма $3,9 \times 10^{12}/л$ – $4,7 \times 10^{12}/л$), кольоровий показник – 0,91 (норма 0,85 – 1,15), лейкоцити – $5,7 \times 10^9/л$ (норма $4,0 \times 10^9/л$ – $9,0 \times 10^9/л$), ШОЕ – 15 мм/год (норма 2 мм/год – 15 мм/год), нейтрофіли паличкоядерні – 2 % (норма 1,0 % – 6,0 %), нейтрофіли сегментоядерні – 55 % (норма 47,0 % – 72,0 %), еозинофіли – 7 % (норма 0,5 % – 5,0 %), лімфоцити – 30 % (норма 19,0 % – 37,0 %), моноцити – 6 % (норма 3,0 % – 11,0 %).

У квітні 2023 року (через 6 місяців від початку захворювання) зменшилася задишка, дещо знизилася вага (ІМТ 28,7), продовжували рецидивувати герпетичні висипання в області губ. Пацієнтка пов'язує покращення з прийомом сулодексиду [7].

У липні (через 10 місяців від початку захворювання) з'явився нестерпний свербіж шкіри, висипання пухирців із в'ялою оболонкою, заповнених серозним випотом по всьому тілу (виявлявся позитивний патогномічний симптом Нікольського). В клінічному аналізі крові: гемоглобін – 144 г/л (норма 120,0 г/л – 140,0 г/л), еритроцити – $4,6 \times 10^{12}/л$ (норма $3,9 \times 10^{12}/л$ – $4,7 \times 10^{12}/л$), лейкоцити – $6,1 \times 10^9/л$ (норма $4,0 \times 10^9/л$ – $9,0 \times 10^9/л$), ШОЕ – 25 мм/год (норма 2 мм/год – 15 мм/год), нейтрофіли паличкоядерні – 2 % (норма 1,0 % – 6,0 %), нейтрофіли сегментоядерні – 47 % (норма 47,0 % – 72,0 %), еозинофіли – 9 % (норма 0,5 % – 5,0 %), лімфоцити – 39 % (норма 19,0 % – 37,0 %), моноцити – 3 % (норма 3,0 % – 11,0 %). Глюкоза крові – 5,39 ммоль/л (норма 3,55 ммоль/л – 6,40 ммоль/л), загальний білірубін – 9,39 мкмоль/л (норма 0,00 мкмоль/л – 5,13 мкмоль/л), АЛТ – 21,0 Од/л (норма 0,00 Од/л – 34,00 Од/л), АСТ – 20,1 Од/л (норма 0,00 Од/л – 31,00 Од/л), ГГТ – 138 Од/л (норма 7,0 Од/л – 32,0 Од/л), креатинін – 60,0 мкмоль/л (норма 53,0 мкмоль/л – 97,0 мкмоль/л), сечовина – 7,16 ммоль/л (норма 2,10 ммоль/л – 8,20 ммоль/л), сечова кислота – 358,0 мкмоль/л (норма 140,0 мкмоль/л – 400,0 мкмоль/л), С-РБ – 6,4 мг/л (норма 0,0 мг/л – 5,0 мг/л), загальний білок – 72,0 г/л (норма 66,0 г/л – 83,0 г/л), холестерин – 5,58 ммоль/л (норма 0,00 ммоль/л – 5,20 ммоль/л), ЛПНП – 2,98 ммоль/л (0 – 3,37 ммоль/л), ЛПВП – 2,47 ммоль/л (норма 0 – 1,2 – 7,0 ммоль/л), ТГ – 0,71 ммоль/л

(0 – 5,2 ммоль/л), ГГТП – 25 Од/л (норма 7 Од/л – 32 Од/л).

Пацієнтка звернулася до дерматолога, було встановлено діагноз пемфігусу, призначено метилпреднізолон у дозі 32 мг на добу. Зниження дози проводилося з появою 2-х і менш нових елементів на добу

і через 2 місяці розвинувся рецидив захворювання, після чого зниження препарату проводили за відсутності нових елементів протягом кількох днів. Загалом пацієнтка приймала метилпреднізолон 9 місяців, після чого користується маззю бетаметазону при появі свербіжу шкіри на найменшій ділянці тіла (рис.1).



Рис.1 Пемфігус у пацієнтки з мультисимптомними проявами long COVID

Оскільки пацієнтку продовжувала турбувати тахікардія, у серпні 2023 р. виконані аналізи вмісту тиреоїдних гормонів (тиреотропний гормон – 0,8 МО/л (норма 0,3 МО/л – 4,0 МО/л), трийодтиронін (Т3 вільний) – 3,6 пмоль/л (норма 2 пмоль/л – 11, пмоль/л). УЗД щитовидної залози (виявлені вузлові утворення правої та лівої часток щитоподібної залози, без збільшення її розмірів) та холтеровське моніторування (знайдено епізоди синусової тахікардії, пробіжки з найбільшою ЧСС 190 с.с./хв.).

Пацієнтка продовжує прийом метилпреднізолону, повільно знижуючи дозу, карведилолу 3,125 мг на добу (більша доза, інші бера-блокатори у низьких дозах

призводять до зниження АТ менше 100/80 мм рт. ст., що пацієнтка погано переносить). У травні 2024 закінчує прийом метилпреднізолону. У червні 2024 року починає відзначати перебої в області серця, нестачу повітря, непереносимість незначних навантажень, як фізичних, так і емоційних через появу нападів серцебиття. На ЕКГ – множинні політопні та поліморфні екстрасистоли. При добовому моніторингу серцевого ритму – на тлі синусового ритму з середньодобовою ЧСС 81 уд/хв. визначають рідкісну (не меншу 14) суправентрикулярну (передсердна політопна) екстрасистолію, зокрема у складі триплету; часту (більше 5,0 тис., до 522 на годину) поліморфну шлуночкову парасистолію, зокрема у складі епізодів три - та бігемінії. Епізоди непароксизмальної синусової тахікардії (> 100 уд/хв) з максимальною ЧСС 111 уд/хв. у денні години (рис.2).

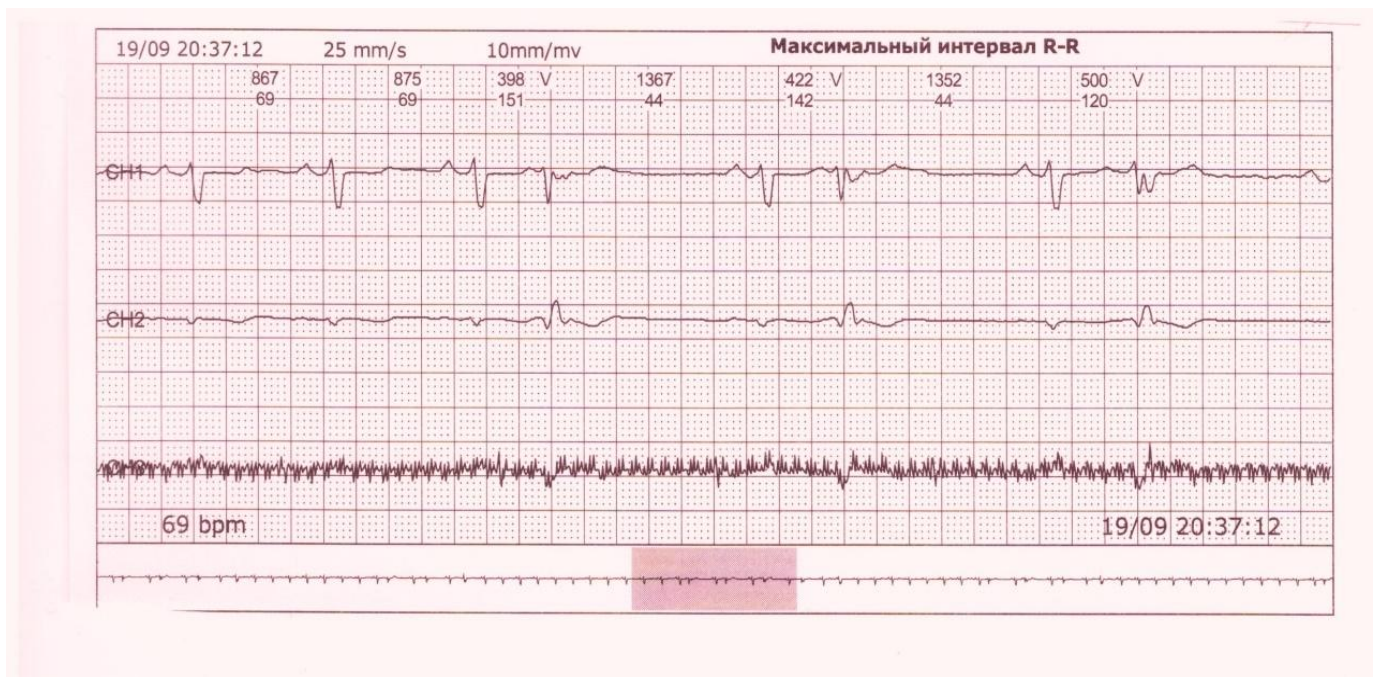


Рис. 2. порушення ритму у пацієнтки з мультисистемними проявами long COVID

Ехокардіографія: ЕХО-ознаки аорто кардіосклерозу; незначного розширення висхідного відділу аорти; незначного розширення порожнини лівого передсердя. Міокард не потовщений. Глобальна систолічна функція міокарду лівого шлуночка (ЛШ) не порушена. (Фракція викиду – 63 % по Simpson). Зон гіпокінезу міокарду ЛШ не виявлено. Систолічна функція міокарду правого шлуночка не порушена. Дегенеративні зміни стулок аортального клапану і мітрального клапану (МК). Аортальна регургітація 0 - 1 ступеню. Ознаки недостатності МК (MP-1-2 ст). Трикуспідальна регургітація 0 - 1 ступеню. Ознак легеневої гіпертензії немає СТ ЛА -23 мм рт.ст. Ознаки порушення релаксації міокарду ЛШ.

Протокол тредміл теста: проба негативна. Тolerантність до фізичного навантаження низька. Гіпертензивний тип реакції АТ на навантаження. Відновлювальний період декілька уповільнений за рахунок нормалізації АТ. На 5-й хвилині АТ 150/100 мм рт. ст. ЧСС 93/хв.. Ризик фатальних подій по шкалі Duke: середній, протягом року – 1 %, протягом 5 років – 10%.

Проконсультувана кардіологом. Пацієнтці призначено етацизин 50 мг на добу, згодом дозу поступово збільшили до 150 мг на добу. Оскільки пацієнтка проживає в прифронтовому місті, у зв'язку з посттравматичним стресовим розладом (ПТСР), що розвинувся, їй було рекомендовано прийом флуоксетину 10 мг на добу. Стан покращився, покращилася переносимість аритмії.

До речі, у дослідженні [8] було показано, що інгібітори зворотного захоплення серотоніну можуть бути корисними у терапії long COVID.

До вересня 2024 року пацієнтка знизилася дозу етацизину до 100 мг на добу, потім до 50 мг на добу. ІМТ знизився до 26 кг/м², Повторила холтерівське

моніторування серцевого ритму, намагаючись не приймати етацизин в день обстеження. У результаті за час спостереження на тлі синусового ритму з середньодобовою ЧСС 81 уд/хв. визначають часту (не менше 116, до 18 на годину) суправентрикулярну (передсердна політопна) екстрасистолію, у т.ч. у складі триплету; дуже часту (не менше 12,0 тис., до 809 на годину) поліморфну політропну шлуночкову і стовбурову парасистолію, у т.ч. у складі дуплетів (25), короткої (4 сек.) пробіжки прискореного шлуночкового ритму, масивів три- і бігемінії. Прийом етацизину в дозі 100 мг на добу було продовжено. Також у жовтні 2024 знову з'явився свербіж шкіри і поодинокий пухирець на губі. Прийом метилпреднізолону 4 мг на добу протягом 5 днів та використання бетаметазонової мазі купірували симптоми. Пацієнтка продовжує перебувати під нашим наглядом.

Обговорення. У цьому випадку слід зазначити, що пацієнтка захворіла на гострий COVID-19 тільки у вересні 2022, тобто через 2,5 роки після оголошення пандемії незважаючи на те, що регулярно контактувала з хворими людьми. У плані провокуючих факторів можна розглянути 2 – пропущену другу бустерну дозу та стан хронічного стресу (після початку повномасштабної агресії Росії в Україні пацієнтка проживає у прифронтовому місті). Тахікардія, задишка, випадіння волосся, нестабільність АТ, слабкість, зниження рухової активності та збільшення ваги, неадекватна синусова тахікардія цілком можуть бути розцінені, як прояви long COVID. Однак пацієнтка не впевнена, що порушення концентрації уваги, погіршення пам'яті з'явилися після перенесеного COVID-19. Їй здається, що цей процес почався раніше і пов'язаний з ПТСР, після COVID-19 він погіршився. Розвиток пемфігоїду описано у пацієнтів з псоріазом і за даними літератури може бути пов'язаний

також прийомом секукінумабу [9]. І все-таки, незважаючи на те, що пемфігоїд розвинувся на фоні прийому секукінумаба, його початок збігається і з появою інших симптомів long COVID. У той же час є дані про ефективність секукінумабу у лікуванні пемфігоїду на тлі псоріазу [10]. Martora F. та співавт. в своєму дослідженні [11] описали клінічний випадок, який вони назвали безпрецедентним: 61-річний пацієнт, який звернувся до клініки з дифузним псоріазоподібним висипом у поєднанні з супутньою пухирчаткою, спричиненою COVID-19.

Парасистолія – ще один синдром, який з'явився через 1,5 роки після COVID, проте, чи слід розглядати його ізольовано? У безпосередньому зв'язку з перенесеним COVID-19 у пацієнтки розвинулася неадекватна синусова тахікардія з одиничними екстрасистолами. Неадекватна синусова тахікардія є одним із симптомів long COVID [12]. Можливо, парасистолію слід розглядати саме у цьому зв'язку [13, 14]. В даний час дослідники говорять про формування very long COVID [15], що ми можемо спостерігати в даному випадку. Протягом 2 років у пацієнтки наростає симптоматика, не асоційована з віком.

Висновок: Дане спостереження закликає нас подивитися на пацієнта не тільки з боку окремо взятих фахівців (ревматолога, дерматолога, кардіолога), а й усім разом замислитися над проблемою long COVID, обговорити можливість використання штучного інтелекту для обробки мультисимптомних проявів з подальшим виділенням фенотипів, а може й генотипів таких пацієнтів та розробки підходів до надання їм допомоги.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів.

Фінансування. Не було окремого фінансування.

Подяка: Автори висловлюють подяку д. мед. наук, професору, завідувачу відділом клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» Рудіку Ю.С. та лікарю-дерматовенерологу харківського венерологічного диспансеру Кальф-Каліфу С. С. за допомогу в обстеженні та лікуванні пацієнтки.

Multisymptom long COVID in a patient with psoriatic arthritis: a case report

Elena Grishina, Elena Menkus

A 62-year-old female patient diagnosed with psoriasis involving the skin and nails, psoriatic arthritis, and enthesitis; arterial hypertension, stage II, grade 2, moderate risk, NYHA II. She received secukinumab 150 mg subcutaneously once every 4 weeks for the treatment of psoriasis. Blood pressure (BP) was controlled with carvedilol 12.5 mg/day. She was vaccinated against COVID-19 (3 doses in 2021) and fell ill with COVID-19 in September 2022. She was treated as an outpatient. No lung damage was detected on X-ray. The deterioration of the condition began 2 months after the onset of COVID-19 (hair loss, increased shortness of breath, progression of weakness). After 3 months - increased weight, unstable blood pressure (initially increased, then decreased to normal values), inappropriate sinus tachycardia. The dose of carvedilol was reduced to 3.125 mg/day. She could not take ivabradine because of the proarrhythmogenic effect. The

patient also developed skin itching and recurrent herpetiform rashes on the lips. The patient assessed them as Herpes labialis. Over the course of six months, these rashes recurred 4-5 times, tachycardia and a tendency to decrease blood pressure persisted. Ten months after acute COVID-19, unbearable skin itching, bullous rashes with a flaccid membrane, serous contents, positive Nikolsky's symptom throughout the body, eosinophilia appeared. The dermatologist diagnosed pemphigus and prescribed methylprednisolone 32 mg / day. In June 2024 (1 year and 9 months after the onset of the disease), she began to notice interruptions in the heart, shortness of breath, intolerance to minor stress, both physical and emotional, due to the appearance of attacks of palpitations. With daytime monitoring of the heart rate - against the background of sinus rhythm with an average daily heart rate of 81 beats / min. rare (at least 14) supraventricular (atrial polytopic) extrasystole are determined, in particular as part of a triplet; frequent (more than 5.0 thousand, up to 522 per hour) polymorphic ventricular parasystole. Takes carvedilol 3.125 mg / day, etacizin 100 mg / day. Also in October 2024, skin itching and a single blister on the lip appeared again (she used betimethasone ointment), parasystole persists. **Conclusion:** This observation calls on us to look at the patient not only from the perspective of individual specialists (rheumatologist, dermatologist, cardiologist), but also to think together about the problem of long COVID and the development of approaches to providing care to such patients.

Keywords: long COVID, psoriatic arthritis, pemphigoid, parasystole.

References:

1. Novak S. Five Bold Predictions for Long COVID in 2024. *Medscape Medical News*. 2024. URL: https://www.medscape.com/viewarticle/five-bold-predictions-long-covid-2024-2024a10001te?ecd=mkm_ret_240130_mscpmrk_pcp_covid_etid6275701&uac=170394DR&impID=6275701
2. Elisa Gentilotti E., Górská A., Tami A., et al. Clinical phenotypes and quality of life to define post-COVID-19 syndrome: a cluster analysis of the multinational, prospective ORCHESTRA cohort. *eClinicalMedicine*. 2023. Vol.62. 102107. URL: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2589-5370%2823%2900284-5>
3. García-Abellán J., Marta Fernández M., Padilla S., et al. Immunologic phenotype of patients with long-COVID syndrome of 1-year duration. *Front Immunol*. 2022. 13:920627. Doi: 10.3389/fimmu.2022.920627
4. Sapkota H., Nune A. Long COVID from rheumatology perspective - a narrative review. *Clin Rheumatol*. 2022. Vol. 41(2). P. 337-348. Doi: 10.1007/s10067-021-06001-1
5. Feldman S. 0139: A Clinical Study Designed to Support a Demonstration of Interchangeability Between AVT02 and Reference Adalimumab (Humira®). Abstract Poster Presenter. URL: <https://www.eventscribe.net/2022/ACRConvergence/fsPopup.asp?PresentationID=1129219&mode=presinfo>
6. Grishyna O. I., Menkus O.V. Markers of autoimmune inflammation in patients with Long COVID: collection of

materials of the International of science conf., m.
Wroclawek, Poland, 2024. P. 57-59

7. Information sheet on innovations in the health care system "Method of treatment of COVID-19 infection in patients with inflammatory joint diseases"/Martynov A.V., Grishyna O.I., Menkus O.V. *Annals of Mechnikov Institute*. 2023. N 4. P.156-157. Doi: 10.5281/zenodo.10257524
8. Novak S. A New Long COVID Explanation: Low Serotonin Levels? *Medscape Medical News*. 2023.
URL:
<https://www.medscape.com/viewarticle/998111>
9. Wang G., Hu X., Han S., et al. A case report of bullous pemphigoid following secukinumab therapy for a patient with psoriasis. *Journal of Dermatological treatment*. 2024. Vol. 35, No. 1, 2366535. Doi.org/10.1080/09546634.2024.2366535
10. Sw Yun J., Scardamaglia L., Tan C., et al. Successful secukinumab treatment of active bullous pemphigoid and chronic severe psoriasis: a case report. *Australas J Dermatol*. 2022 May;63(2). P.155-e158. Doi: 10.1111/ajd.13803.
11. Martora F., Battista T., Fabbrocini G., et al. Concomitant Severe Psoriasis and Bullous Pemphigoid Induced by COVID-19. *Trop. Med. Infect. Dis*. 2023. Vol. 8 (2), 107. Doi.org/10.3390/tropicalmed8020107
12. Miglis M., Larsen N., Muppidi S. Inappropriate sinus tachycardia in long-COVID and other updates on recent autonomic research. *Clinical Autonomic Research*. 2022. Vol. 32. P. 91–94 Doi.org/10.1007/s10286-022-00854-5
13. Huseynov A., Akin I., Duerschmied D., et al. Cardiac Arrhythmias in Post-COVID Syndrome: Prevalence, Pathology, Diagnosis, and Treatment. *Viruses*. 2023. Vol. 15 (2), P. 389. Doi.org/10.3390/v15020389
14. Gopinathannair R., Olshansky B., Chair V., et al. Cardiac Arrhythmias and Autonomic Dysfunction Associated With COVID-19: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2024. Vol. 150. Doi.org/10.1161/CIR.0000000000001290
15. Ranucci M., Baryshnikova E., Anguissola M., et al. The Very Long COVID: Persistence of Symptoms after 12–18 Months from the Onset of Infection and Hospitalization. *J. Clin. Med*. 2023. Vol. 12(5). P.1 11. Doi.org/10.3390/jcm12051915