


СЛУЧАЙ СИНДРОМА ФИШЕРА-ЭВАНСА У ПАЦИЕНТКИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА ПОСЛЕ COVID-19

Ф. А. Хайдарова , А. В. Алиева , Х. А. Камалова ,
К. Х. Рахманкулов, Д. М. Есимова, И. М. Тожиева 

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Я. Х. Туракулова
Узбекистан, 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 56

✉ Алиева Анна Валерьевна — annaalieva@yahoo.com

Пациентка 57 лет с сахарным диабетом 2-го типа была госпитализирована с жалобами на усиливающуюся общую слабость, субфебрильную температуру тела, тошноту, отсутствие аппетита, желтушность кожных покровов и склер в течение недели, появление синяков и гематом при заборе крови. За 2 месяца до поступления в стационар пациентка перенесла COVID-19.

На следующий день после поступления на слизистой оболочке полости рта появились множественные кровоизлияния, снизилось артериальное давление, наблюдалось повышение температуры тела. По лабораторным данным подтвержден синдром Фишера-Эванса. Начато лечение по протоколу. На третьи сутки у пациентки наблюдалось прогрессирующее ухудшение состояния. Несмотря на интенсивную терапию (трансфузии плазмы и крови, глюкокортикоидная пульс-терапия) состояние прогрессивно ухудшалось. В динамике наблюдалось снижение уровня гемоглобина и тромбоцитов, развились признаки отека головного мозга. На четвертые сутки пациентка скончалась.

Описанный клинический случай согласуется с данными научной литературы о возможности развития аутоиммунных процессов после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Поскольку в настоящее время все больше пациентов по различным показаниям получают антиагреганты и антикоагулянты, необходимо помнить, что вирусные инфекции могут провоцировать гемолиз.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусная инфекция, сахарный диабет, синдром Фишера-Эванса, анемия, тромбоцитопения, гемолиз.

Для цитирования: Хайдарова Ф.А., Алиева А.В., Камалова Х.А., Рахманкулов К.Х., Есимова Д.М., Тожиева И.М. *Случай синдрома Фишера-Эванса у пациентки с сахарным диабетом 2-го типа после COVID-19* // *Juvenis scientia*. 2022. Том 8. № 1. С. 42-48. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_1_42-48.

A CASE OF FISHER-EVANS SYNDROME IN A PATIENT WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AFTER COVID-19

F. A. Khaydarova , A. V. Alieva , Kh. A. Kamalova ,
K. Kh. Rakhmankulov, D. M. Yesimova, I. M. Tojjeva 

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology

Named after Academician Y. Kh. Turakulov

56 Mirzo Ulugbek St., 100125 Tashkent, Uzbekistan

✉ Alieva Anna — annaalieva@yahoo.com

A 57-year-old female patient with type 2 diabetes was admitted to the hospital with complaints of increasing general weakness, low-grade fever, nausea, lack of appetite, icteric skin and sclera during the last week, the appearance of bruises on the skin and hemorrhages after injections. The patient linked her condition with a history of COVID-19, 2 months before admission.

The next day after admission, multiple hemorrhages appeared on the oral mucosa, the blood pressure decreased, and there was a rise in the body temperature. Laboratory data showed Fisher-Evans syndrome signs. Standard treatment was initiated. On the third day, the patient's condition showed progressive deterioration. Despite intensive therapy (plasma and blood transfusion, glucocorticoids pulse-therapy), the patient's status progressively worsened. Hemoglobin level and platelet count continued decreasing, and the signs of cerebral edema developed. On day 4 the patient deceased.

The described clinical case is consistent with the literature data on the possibility of developing autoimmune disorders after COVID-19. As more and more patients are currently receiving anti-platelet and anticoagulant medications for various indications, it is important to remember that viral infections can provoke hemolysis.

Keywords: COVID-19, coronavirus disease, diabetes mellitus, Fisher-Evans syndrome, anemia, thrombocytopenia, hemolysis.

For citation: Khaydarova FA, Alieva AV, Kamalova KA, Rakhmankulov KK, Yesimova DM, Tojjeva IM. *A case of Fisher-Evans syndrome in a patient with type 2 diabetes mellitus after COVID-19.* *Juvenis scientia.* 2022;8(1):42-48. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_1_42-48.

Синдром Фишера-Эванса (СФЭ) – редкое заболевание, характеризующееся сочетанием иммунной тромбоцитопении (ИТП) и Кумбс-позитивной аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА). При этом ИТП и АИГА могут развиваться одновременно или последовательно с интервалом от нескольких месяцев до нескольких лет [1].

Впервые СФЭ был описан у детей в 1950-х годах. Однако, исследования последних лет показывают, что синдром может развиваться в любом возрасте. На момент диагностики средний возраст составляет 55–70 лет. Чаще болеют женщины [1, 2].

СФЭ подразделяется на первичный (идиопатический) и вторичный (симптоматический), частота у пациентов с АИГА составляет 37–73%. Первичный, или идиопатический, СФЭ не имеет какой-либо связи с другими заболеваниями, в то время как вторичный СФЭ может быть проявлением другого существующего заболевания или сочетаться с ним. Симптоматическая форма в 82% случаев наблюдалась при хроническом гепатите, системной красной волчанке, хроническом лимфолейкозе, лимфомах, ревматоидном артрите, туберкулезе, аутоиммунном гепатите, сахарном диабете [1, 3].

В основе патогенеза лежит повышенное разрушение эритроцитов и тромбоцитов вследствие фиксации на их поверхности аутоантител. Антиэритроцитарные антитела чаще являются неполными агглютинами и принадлежат к иммуноглобулинам различных классов (G, реже — M или A). Они специфически связываются с антигенами системы резус, в некоторых случаях направлены против антигенов других систем [4].

Приводим описание клинического случая. Больная 57 лет поступила в стационар с жалобами на нарастание общей слабости, субфебрильную температуру тела, дискомфорт в правом подреберье, тошноту, отсутствие аппетита, в течение последней недели изменение цвета кожи и склер до иктеричной окраски, появление на теле синяков, кровоиз-

лияний после инъекций или взятия крови, что пациентка связывала с перенесенной за 2 месяца до поступления в стационар новой коронавирусной инфекцией тяжелого течения.

Anamnesis vitae: В течение 5 лет болела сахарным диабетом 2 типа. С начала заболевания получала пероральные сахароснижающие препараты: метформин 1000 мг 2 р/день, вилдаглиптин 50 мг в сутки. Колебания гликемии 7,6–9,8 ммоль/л. В течение многих лет страдает гипертонической болезнью. В 2013 году перенесла острое нарушение мозгового кровообращения. Амбулаторно в течение длительного времени получала бисопролол 2,5 мг, гидрохлоротиазид 6,25 мг, ацетилсалициловую кислоту 75 мг в сутки.

Status praesens objectivus: При поступлении состояние больной тяжелое. Телосложение гиперстеническое. Рост — 160 см, вес — 102 кг, ИМТ — 37,9 кг/м² (ожирение 2 степени). Кожные покровы и видимые слизистые бледно-желтой окраски, имеются геморрагические высыпания. Пастозность нижних конечностей. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-мышечная система без деформаций. Система органов дыхания: дыхание через нос, самостоятельное. Аускультативно в легких везикулярное дыхание, проводится по всем отделам. ЧДД — 20 в мин. Сердечно-сосудистая система: визуально область сердца не изменена. Верхушечный толчок в V межреберье по левой срединно-ключичной линии. Относительные границы сердца по левой срединно-ключичной линии. Тоны сердца ритмичные, приглушенные. АД — 110/70 мм рт. ст, пульс — 82 в мин. Система пищеварения: язык суховат, обложен коричневатым налетом, на слизистой зева имеются мелкоточечные кровоизлияния. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Границы печени по Курлову 12×9×8 см. Селезенка не пальпируется. Мочевыделительная система: визуально область почек не изменена, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Лабораторные данные на момент поступления и в динамике отражены в таблице 1. Ультра-

Таблица 1

Данные лабораторных методов обследования
(в скобках указаны референсные значения)

Показатель	Сроки		
	День 1	День 3	День 4
Общий анализ крови			
Гемоглобин (120-140 г/л)	86	77	69
Гематокрит (33-44%),	27	22,8	19,9
Эритроциты (3,9-4,7×10 ¹² /л)	2,8	2,4	2,1
Лейкоциты (4,0-9,0×10 ⁹ /л)	9,3	10,2	20,5
Тромбоциты (180-320*10 ⁹ /л)	69	48	18
Тромбокрит (0,108-0,282%)	0,27	0,26	0,012
СОЭ (0-15 мм/час)	36	45	54
Формула крови:			
Палочкоядерные (1-5%)	1	2	4
Сегментоядерные (47-72%)	45	43	82
Эозинофилы (1-6%)	6	7	0
Моноциты (3-11%);	4	5	6
Лимфоциты (19-39%)	44	43	8
Общий анализ мочи			
Белок, г/л	0,033	0,066	1,68
Биохимический анализ крови			
Щелочная фосфатаза (30-120 ед/л)	95	120	-
АЛТ (7-31 МЕ/л)	34	36	-
АСТ (7-34 МЕ/л)	49	60	-
Общий билирубин (5,1-17 мкмоль/л)	126,4	193,6	-
Коагулограмма			
Фактор Виллебранда (50-150%)	144	-	-
Фибриноген (2-4 г/л)	3,9	3,6	-
АЧТВ (20-30 сек)	28,4	26,4	-
Д-димер (0-0,5 мг/л)	1,63	-	-
Интерлейкин-6 (1-7 пг/мл)	4,03	-	-

звуковое исследование органов брюшной полости выявило жировой гепатоз, умеренную спленомегалию.

Таблица 2

Миелограмма

Клетки костного мозга	Референсные значения, %	Показатель, %
Бласты	0,3-2,8	0,8
Промиелоциты	1,0-4,1	0,4
Миелоциты	6,9-12,12	8,4
Метамиелоциты	8,0-14,9	8,8
Палочкоядерные	12,8-23,7	10,0
Сегментоядерные	13,1-24,1	19,2
Эозинофилы	0,5-5,8	0,4
Лимфоциты	4,3-13,7	2,0
Моноциты	0,7-3,1	0,4
Плазмоциты	0,1-1,8	0,4
Базофильные нормоциты	1,4-4,6	1,6
Полихроматофильные нормоциты	8,9-16,9	33,8
Оксифильные нормоциты	0,8-5,6	13,8
Лейко-эритробластное соотношение	2,1-4,5:1	1:1
Мегакариоциты	5-13	30

На следующий день после поступления появились множественные геморрагии на слизистой полости рта, отмечалось снижение АД до 80/50 мм рт. ст., повышение температуры тела до 37,2 °С. Была консультирована гепатологом и гематологом. В связи с подозрением на синдром Фишера-Эванса с симптоматической тромбоцитопенией и гемолизом посредством стеральной пункции был проведен забор костного мозга (см. результаты в таблице 2). Начата терапия глюкокортикоидами, гемотрансфузия.

На третьи сутки у больной отмечается прогрессивное ухудшение состояния, что проявлялось нарастанием общей слабости, моторной афазии с последующим появлением генерализованных тонико-клонических су-

дорог со спонтанным разрешением. Компьютерная томография головного мозга не проведена по техническим причинам. Начата пульс-терапия преднизолоном, проведена трансфузия эритроцитарной массы, плазмо-трансфузии.

Несмотря на проведение интенсивной терапии состояние больной прогрессивно ухудшалось. В динамике — снижение гемоглобина до 69 г/л, тромбоцитов — до 18×10^9 /л, а также прогрессирующее ухудшение показателей гемодинамики в виде аритмии, критической снижения АД до 70/30 мм рт. ст., тахипноэ (ЧД — 24 в минуту) и повышения температуры до 39,0 °С. Нарастали признаки отека головного мозга. На четвертые сутки от момента поступления у больной произошла остановка сердечно-сосудистой и дыхательной деятельности и после проведенных реанимационных мероприятий констатирована биологическая смерть.

На момент первичного осмотра пациентки клиническая картина была обусловлена анемическим синдромом. Трудность диагностики заключалась в дифференцировании анемии хронических заболеваний и начала острого жизнеугрожающего состояния. В данном случае в момент развития СФЭ у больной уже имелся сахарный диабет. Кроме того, больная перенесла коронавирусную инфекцию за 2 месяца до данной госпитализации, что также могло послужить причиной роста уровня иммуноглобулинов и развития симптомов тромботической микроангиопатии. Но ИТП сама по себе несет не столь высокий риск сердечно-сосудистых и неврологических осложнений, возникших у пациентки, как АИГА, которая тоже наблюдалась у больной.

Помимо всего прочего, наличие гемодинамических показателей в виде артериальной гипотензии, тахикардии и тахипноэ требовали исключения синдрома органной дисфункции, в связи с чем больная была переведена в отделение интенсивной терапии и реанимации. При оценке по шкале Quick-SOFA на момент осмотра в условиях реанимации ее состояние

оценивалось в 2 балла (частота дыхания — 24 в минуту, систолическое АД — 70 мм рт. ст. сознание по шкале Глазго — 8 баллов), что указывало на высокую вероятность сепсиса и могло поставить под сомнение постановку редко встречающегося диагноза.

Клинические проявления СФЭ включают в себя обычные симптомы тромбоцитопении (геморрагическая сыпь, синяки, кровотечения) и гемолитической анемии (слабость, бледность, сонливость, желтуха), отмечавшиеся у больной при поступлении. Симптомы заболевания могут развиваться остро или постепенно [2].

Лабораторно наличие синдрома подтверждалось обнаружением гемолитической анемии, тромбоцитоза, ретикулоцитоза и относительной нейтропении в миелограмме.

Диагноз устанавливают на основании клинической картины и прямой реакции Кумбса, подтверждающей аутоиммунный характер гемолиза. Однако в некоторых случаях отрицательные результаты пробы Кумбса не исключали наличие у больного иммунного гемолиза, так как при усилении гемолиза значительная часть нагруженных антителами эритроцитов разрушается [4, 5].

Также проводилась дифференциальная диагностика с гемолитико-уремическим синдромом, характеризующимся микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией, лейкоцитозом и клинически проявляющимся диареей, рвотой, лихорадкой, бледностью, острой почечной недостаточностью, преимущественно вторичной по отношению к инфекциям, вызванным *Escherichia coli*, *Shigella* или *Streptococcus pneumoniae* [6, 7].

Из-за недостаточности данных о дозировках препаратов, применявшихся при лечении предшествующей коронавирусной инфекции у больной, вызывает затруднения исключение гепарин-индуцированной тромбоцитопении и анемии.

Заключение. Синдром Фишера-Эванса — хроническое рецидивирующее заболева-

ние, не просто комбинация иммунных цитопений, а состояние, вызванное глубоким нарушением регуляции иммунной системы. Из-за малой численности пациентов с синдромом Фишера-Эванса рандомизированных исследований с целью разработки оптимальных методов лечения не проводилось. СФЭ в большинстве случаев выступает как вторично развившийся синдром, ассоциированный с другими заболеваниями аутоиммунной природы. Все проводившиеся до сегодняшнего дня исследования указывают на неблагоприятный прогноз течения заболевания. На сегодняшний день не представлено литературных данных и клинических случаев с развитием синдрома Фишера-Эванса у взрослых пациентов, перенесших вирусную инфекцию.

Все описанные до настоящего времени случаи выявления синдрома Фишера-Эванса указывали на постепенное развитие симптомов заболевания,отягощенный гематологический анамнез или наличие сосудистой патологии в виде тромбозов. В других случаях отмечался длительный прием глюкокортикостероидов или, по крайней мере, один случай переливания компонентов крови или плазмы в анамнезе.

Исходя из этого, следует уделять особое внимание профилактике рецидивов гемолиза и (или) тромбоцитолита при возникновении инфекционных болезней, в особенности, вирусных. Должен строго контролироваться

прием препаратов, блокирующих функцию тромбоцитов (например, антиагрегантов). Помимо классической гепарин-индуцированной тромбоцитопении, существует много описаний случаев снижения количества тромбоцитов на фоне приема НПВС, антиаритмических и антибактериальных средств. Наиболее часто лекарственные тромбоцитопении развиваются в течение 1–5 суток приема препарата.

Важное значение также имеет исключение ургентной патологии, требующей экстренной госпитализации. Особую категорию пациентов составляют больные инфекционной патологией. Основной причиной тромбоцитопении в отделениях реанимации является сепсис, осложненный синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Наиболее часто септические состояния обусловлены пневмонией, уросепсисом, инфекцией мягких тканей.

При ведении пациентов с аутоиммунной патологией в амбулаторных условиях необходимо их наблюдение не только терапевтами, но также гематологами и иммунологами.

Дальнейшее изучение этиологии, патогенеза и течения СФЭ позволит выявить предикторы тяжести заболевания и усовершенствовать стратегии терапии.

Заявление о конфликте интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Сунцова Е., Байдильдина Д., Кузьминова Ж., и др. Синдром Фишера-Эванса // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. **2018**. Т. 17. № 1. С. 75-86. [Suntsova EV, Baydildina DD, Kuzminova GA, et al. *Fisher-Evans syndrome*. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. **2018**;17(1):75-86. (in Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-1-75-86
2. Jaime-Pérez JC, Aguilar-Calderón PE, Salazar-Cavazos L, Gómez-Almaguer D. *Evans syndrome: clinical perspectives, biological insights and treatment modalities*. J Blood Med. **2018**;9:171-184. DOI: 10.2147/JBM.S176144
3. Ахунова Р.Р., Сайфутдинов Р.Р., Сергеев В.А., и др. Синдром Фишера-Эванса (клинический случай) // Дневник казанской медицинской школы. **2017**. № 3(17). С. 88-95. [Akhunova RR, Saifutdinov RR, Sergeev VA, et al. *Fischer's and Evan's Syndrome (A clinical case)*. Dnevnik Kazanskoi Meditsinskoi Shkoly. **2017**;3:88-95. (in Russ.)]

4. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жуковская Е.В. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Фишера-Эванса у детей*. М.: НОДГО, 2015. 18 с. [Rumyantsev AG, Maschan AA, Zhukovskaya EV. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu sindroma Fishera-Evansa u detei (Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Fisher-Evans Syndrome in Children)*. Moscov, NODGO, **2015**. (in Russ.)]
5. Shaikh H, Mewawalla P. *Evans Syndrome*. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; **2022**. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519015
6. Мельник А.А. *Лабораторная диагностика тромботической микроангиопатии // Здоров'я України 21 сторіччя*. **2019**. № 21(466). С. 30-31. [Melnik AA. *Laboratornaya diagnostika tromboticheskoy mikroangiopatii (Laboratory diagnostics of thrombotic microangiopathy)*. Zdorov'ya Ukraïni 21 storichchya. **2019**;(21):30-31. (in Russ.)] URL: <https://health-ua.com/multimedia/4/3/2/2/8/1575194941.pdf>

Поступила в редакцию: 13.01.2022

После доработки: 02.02.2022