

**РЕДКИЙ СЛУЧАЙ КРИПТОКОККОЗА ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТА С
СИНДРОМОМ ВИСКОТА - ОЛДРИЧА НА ФОНЕ ЗАРАЖЕНИЯ
ШТАММОМ FLIRT**

Альпидовская О. В. ¹

¹ Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия.

**A RARE CASE OF PULMONARY CRYPTOCOCCOSIS IN A PATIENT
WITH WISKOTT-ALDRICH SYNDROME INFECTED WITH FLiRT
COVID VARIANT**

Alpidovskaya O. V. ^a

^a Federal State Educational Institution of Higher Education “Chuvash State University named after I.N. Ulyanova, Cheboksary, Russia.

Резюме

Новый подвид FLiRT не представляет собой большую опасность, чем предыдущие вариации коронавирусной инфекции, наоборот, новый штамм обладает более низкой патогенностью, хотя и отличается **высокой степенью заразности**. В статье описывается редкий случай криптококкоза легких у пациента с синдромом Вискота - Олдрича на фоне заражения штаммом FLIRT. Описание случая. Больной Г.П., 31 лет в течение нескольких часов находился на стационарном лечении. Поступил по экстренным показаниям с жалобами на боль в груди при вдохе, сухой кашель, повышение температуры тела до 38°C. Из анамнеза заболевания известно, что пациент болен около двух недель. В последние несколько дней, до госпитализации, отмечал повышение температуры тела до 37,3-38,1°C, усилился кашель. В связи с этим, вызвал скорую помощь и был доставлен в приемное отделение для диагностики и лечения. В детском возрасте был выставлен диагноз: Синдром Вискотта-Олдрича. В последние годы жалоб со стороны внутренних органов не предъявлял. По данным эпидемиологического анамнеза выявлено, что пациент за 2 недели до начала заболевания не выезжал в эндемичные регионы, не имел контакта с людьми, подозрительными на инфицирование SARS-CoV-2, или больными, у которых диагноз был подтвержден лабораторно. В общем анализе крови лейкоцитоз, лимфопения, увеличение прокальцитонина до 4 нг/мл. На компьютерной томографии органов грудной клетки выявлялись признаки интерстициальной пневмонии и мелкие очаги (2–7 мм) в окружающей легочной паренхиме. Несмотря на начатое лечение внезапно начался кашель с выделением розовой мокроты и наступил летальный исход. На аутопсии отмечалось чередование умеренно воздушных альвеол с очаговыми эмфизематозными альвеолами. В просвете альвеол определялась лейкоцитарная инфильтрация, отечная жидкость, на межальвеолярных перегородках фокусы гранулем с криптококками, лимфогистиоцитами, макрофагами и единичными многоядерными гигантскими клетками.

Заключение. На основании патологоанатомического исследования и описании одного из представленных случаев, можно предположить, что новый штамм FLiRT в сочетании с *Cryptococcus neoformans* способны привести к тяжелой форме заболевания.

Ключевые слова: штамм FLiRT, пневмония, криптококкоз, морфология

Abstract

The new COVID FLiRT vs. previous variant does not pose a greater danger; on the contrary, the new strain has a lower pathogenicity, although it is highly contagious. The article describes a rare case of pulmonary cryptococcosis in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome co-infected with the FLiRT strain. Case description. Patient G.P., 31 years old, was in hospital for several hours. He was admitted for emergency indications with complaints of inhale chest pain, dry cough, and body temperature increased to 38 ° C. It is known from the medical history that the patient had been ill for about two weeks. In the last few days, before hospitalization, he noted a rise in body temperature to 37.3-38.10 C, and his cough worsened. In this regard, he called an ambulance and was taken to the emergency room for diagnosis and treatment. In childhood, he was diagnosed with Wiskott-Aldrich syndrome. In recent years, he presented no complaints from the internal organs. According to the epidemiological history, it was revealed that the patient did not travel to endemic regions 2 weeks before the onset of the disease, nor contact with people suspected of being infected with SARS-CoV-2, or patients whose diagnosis was confirmed by laboratory tests. A general blood test revealed leukocytosis, lymphopenia, an increase in procalcitonin to 4 ng / ml. Computed tomography of the chest organs revealed signs of interstitial pneumonia and small foci (2-7 mm) in the surrounding lung parenchyma. Despite the treatment started, a cough with discharged pinkish sputum suddenly began and death occurred. Autopsy showed alternation of moderately airy alveoli with focal emphysematous alveoli. In the lumen of the alveoli, leukocyte infiltration, edematous fluid, foci of granulomas with cryptococci, lymphohistiocytes, macrophages and single multinucleated giant cells were determined, on the interalveolar septa.

Conclusion. Based on the pathological examination and the description of one of the presented cases, it can be assumed that the new COVID FLiRT variant in combination with *Cryptococcus neoformans* can lead to a severe form of the disease.

Keywords: strain FLiRT, pneumonia, *Cryptococcus neoformans*, morphology

1 Введение

После относительного уменьшения случаев заражения инфекцией в теплые месяцы, количество инфицированных SARS-CoV2 [1-6] снова увеличивается из-за штамма коронавируса из числа «Омикрона» - FLiRT. Новый **подвид FLiRT не представляет собой большую опасность**, чем предыдущие вариации коронавирусной инфекции, наоборот, новый штамм обладает более низкой патогенностью, хотя и отличается **высокой степенью заразности [5], что** связано с изменениями в структуре спайкового (S) белка, которые позволяют вирусу легче проникать в клетки организма и быстрее распространяться внутри него. Клинические признаки **FLiRT** имеют сходство с симптомами ОРВИ. Тем не менее у людей, которые находятся в группе риска, нередко может протекать в тяжелой форме. Особенно это может быть у некоторых пациентов с наследственными заболеваниями [1-4]. Синдром Вискотта-Олдрича, редкое заболевание, проявляющееся недостаточностью гуморального и клеточного иммунитета [7]. Заболевание может протекать бессимптомно или проявляется хроническими рецидивирующими микробными воспалительными заболеваниями, геморрагическим синдромом и экземой.

Криптококк (*Cryptococcus neoformans*) часто вызывает инвазивный микоз лёгких у взрослых с иммунодефицитными состояниями. Может поражать здоровых взрослых людей, но гораздо реже и в менее тяжёлой форме, у здоровых носителей могут отсутствовать симптомы или они могут быть слабо выраженными. Представляется редкий случай криптококкоза легких у пациента с синдромом Вискота - Олдрича на фоне заражения штаммом FLiRT.

2 Материал и методы

Представлены данные истории болезни и результаты патологоанатомического исследования.

28 **Описание клинического случая.**

29 Больной Г.П., 31 лет в течение нескольких часов находился на
30 стационарном лечении в Бюджетном учреждении Чувашской Республики
31 "Больница скорой медицинской помощи" Министерства здравоохранения
32 Чувашской Республики.

33 Поступил по экстренным показаниям с жалобами на боль в груди при вдохе,
34 сухой кашель, повышение температуры тела до 38°C.

35 Анамнез заболевания: болен около двух недель. Пациента беспокоил
36 незначительный сухой кашель. В амбулаторных условиях применял
37 амброксол. В последние несколько дней, до госпитализации, отмечал
38 повышение температуры тела до 37,3-38,1°C, усилился кашель. В связи с этим,
39 вызвал скорую помощь и был доставлен в приемное отделение для
40 диагностики и лечения.

41 Анамнез жизни: в детском возрасте был выставлен диагноз: Синдром
42 Вискотта-Олдрича в результате проведенного молекулярно-генетического
43 анализа и выявления делеции гена WASP. Клинически была выявлена
44 геморрагическая сыпь, в анализе крови - амегакариоцитарная
45 тромбоцитопения. В детстве проходил лечение по основному заболеванию с
46 положительной динамикой. В последние годы жалоб со стороны внутренних
47 органов не предъявлял.

48 Эпидемиологический анамнез: пациент за 2 недели до начала заболевания
49 не выезжал в эндемичные регионы, не имел контакта с людьми,
50 подозрительными на инфицирование SARS-CoV-2, или больными, у которых
51 диагноз был подтвержден лабораторно.

52 Объективно: общее состояние тяжелое. При аускультации выслушивалось
53 ослабленное дыхание, влажные мелкопузырчатые хрипы, число дыхательных
54 движений – 24 в минуту, SaO₂ – 56%. Сердечно-сосудистая система: тоны

55 сердца приглушены, глухие, ЧСС – 90 ударов в минуту. АД – 110/70 мм рт. ст.
56 Оценка состояния по шкале NEWS2 составляла - 11 баллов.

57 *Проведенные обследования.* Общий анализ крови: лейкоциты: 21,6 (3,39 -
58 8,86) 10^9 /л, нейтрофилы: 13 (1,50 - 5,00) 10^9 /л, лимфоциты: 0,5 (1,05 - 2,87) 10^9 /л,
59 СОЭ: 56,0 (0,0 - 35,0) мм/час.

60 Коагулограмма: D-димер: 477,00 (0,00 - 440,00) нг/мл, АЧТВ: 22 (23,0 –
61 34,7) сек, Протромбиновый индекс: 126,4 (80,0 - 125,0) %, Фибриноген: 4,1 (1,6
62 - 4,0) г/л. Прокальцитонин: 4 (0 – 0,064) нг/мл.

63 Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК). Заключение:
64 в обоих легких на фоне диффузного снижения воздушности легочной
65 паренхимы по типу «матового стекла» выявлены очаги инфильтрации (65%).
66 В окружающей легочной паренхиме рассеянно определялись мелкие очаги (2–
67 7 мм).

68 Диагноз COVID-19 был подтвержден при исследовании назофарингеального
69 мазка методом ПЦР.

70 Несмотря на начатое лечение (моксифлоксацин и ванкомицин,
71 криоплазменно-антиферментный комплекс (свежезамороженная плазма (1000
72 мл), гепарин (20 000 ЕД), ингибиторы протеаз (200 000 ЕД), ИВЛ внезапно
73 начался кашель с выделением розоватой мокроты, клочущее дыхание и
74 наступил летальный исход.

75 Клинический диагноз: Основное заболевание: Новая коронавирусная
76 инфекция (COVID-19), тяжелое течение. Осложнения основного заболевания:
77 Двусторонняя интерстициальная пневмония (степень поражения - 65%).
78 ОРДС. Отёк легких. Сопутствующее заболевание: синдром Вискотта -
79 Олдрича. Труп отправлен на секционное исследование.

80 На аутопсии - легкие с наружной поверхности красно-серого цвета,
81 тестовато-отечной консистенции. С поверхности разреза с обильным
82 геморрагически – пенистым содержимым; в нижних отделах легкие темно-

83 синюшно-красного цвета, плотные, с мелкими очагами в легочной
84 паренхиме. При микроскопическом исследовании отмечалось чередование
85 умеренно воздушных альвеол с очаговыми эмфизематозными альвеолами.
86 Межалвеолярные перегородки неравномерно утолщены за счет полнокровия.
87 В просвете альвеол очагово-распространенно лейкоцитарная инфильтрация
88 (Рисунок 1а), отечная жидкость, гемосидерофаги; в единичных полях зрения
89 на межалвеолярных перегородках фокусы гранулем с криптококками
90 (Рисунок 1б), лимфогистиоцитами, макрофагами и единичными
91 многоядерными гигантскими клетками. Сосуды полнокровные.

92 Результат вирусологического исследования секционного материала («Центр
93 гигиены и эпидемиологии в Чувашской Республике-Чувашии». Лаборатория
94 вирусологических исследований и диагностики особо опасных инфекций»):
95 выявлен штамм **FLiRT** в ткани легких. Результат микробиологического
96 исследования ткани легкого (лаборатория БУ «Городская клиническая
97 больница №1" Минздрава Чувашии): массивный рост *Cryptococcus*
98 *neoformans*.

99 Патологоанатомический диагноз: Основное заболевание: Новая
100 коронавирусная инфекция (COVID-19), тяжелое течение. Осложнения
101 основного заболевания: Двусторонняя вирусная интерстициальная
102 пневмония. Криптококковая инфекция с поражением легких. Осложнения
103 основного заболевания: ОРДС. Отек легких. Сопутствующий: синдром
104 Вискотта - Олдрича.

105 3 Обсуждение

106 Согласно данным литературы, степень тяжести иммунных нарушений у лиц с
107 синдромом Вискотта – Олдрича переменна. В большинстве случаев
108 формируется комбинированный иммунодефицит с недостаточностью Т-
109 лимфоцитов [7], в редких случаях возможно благоприятное течение болезни.
110 Частыми осложнениями являются отиты, синуситы, менингиты, а также
111 инфекции, обусловленные *H. simplex*, *CMV*, *EBV* [7]. В 40–70 % случаев

112 развиваются аутоиммунные заболевания (гломерулонефрит, васкулит,
113 аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения), у 13–22 % больных
114 – злокачественные новообразования (лейкоз, лимфома, EBV-ассоциированная
115 опухоль головного мозга).

116 По мере накопления статистических данных о влиянии COVID-19 на
117 организм человека ученые рассматривают новую коронавирусную инфекцию
118 как системное заболевание, затрагивающее не только дыхательную, сердечно-
119 сосудистую, желудочно-кишечную, кроветворную, но и иммунную системы.
120 Согласно статистике, лимфопения при коронавирусе выявляется примерно у
121 83 % пациентов. При этом стойкое снижение лимфоцитов после коронавируса
122 в крови отмечается даже через 4-11 недель после выздоровления. По мнению
123 ученых, вирус SARS-CoV-2 имеет сильное влияние на лимфоциты и приводит
124 к длительным дисфункциям. Таким образом, коронавирусная инфекция
125 ослабляет иммунитет на длительный срок, и даже после полного
126 выздоровления от COVID-19 организм человека будет более восприимчив к
127 различного рода инфекциям [8]. Вероятно, у пациента после заражения
128 штаммом FLIRT присоединилось криптококковое поражение легких с
129 формированием гранулем с наличием криптококков, лимфогистиоцитов,
130 многоядерных гигантских клеток. Гигантские клетки инородных тел
131 образуются под воздействием IL-4 и IL-13 выделяемых TH2, или Т-хелперами,
132 и тучными клетками. Появление этих клеток указывает о развитии
133 продуктивного воспаления с образованием гранулем.

134 На основании патологоанатомических исследований и описании одного из
135 представленных случаев, можно предположить, что новый штамм FLiRT в
136 сочетании с *Cryptococcus neoformans* способны привести к тяжелой форме
137 заболевания.

138 **Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

139 **Финансирование отсутствует.**

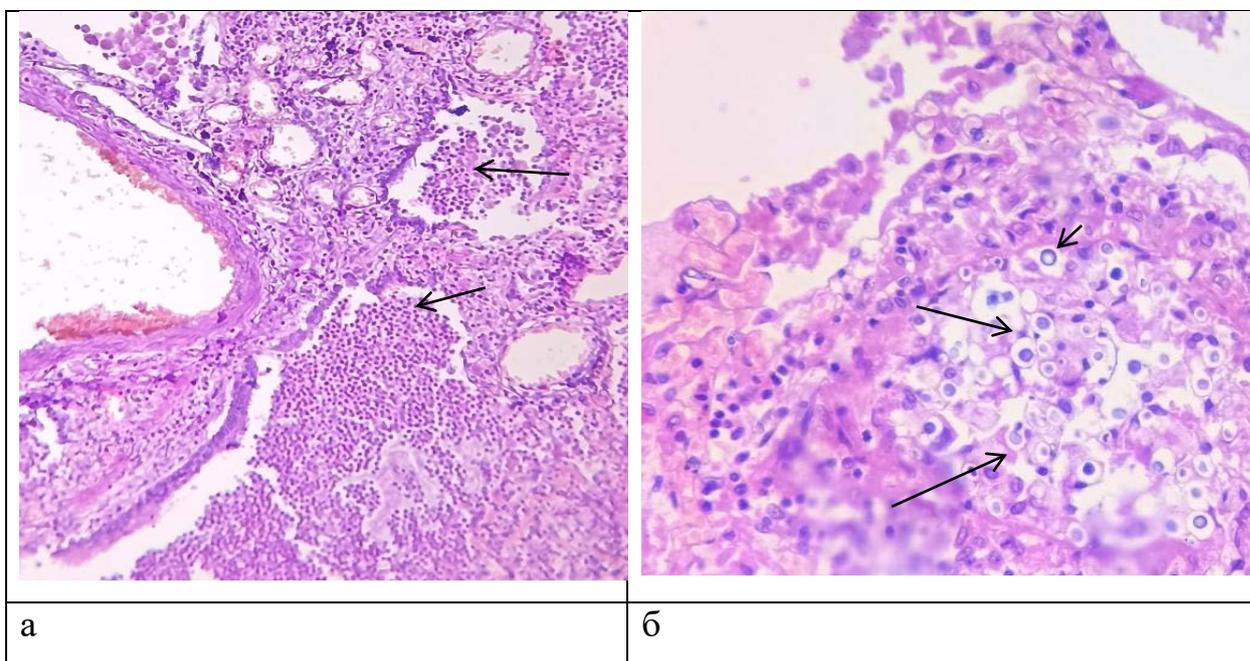
140 **The authors declare no conflicts of interest**

There is no funding.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Микроскопические изменения в легких: а. в альвеолах скопление нейтрофильной инфильтрации (черные стрелки); б. Гранулема с криптококками (черные стрелки). Окраска гематоксилином и эозином, а. x100; б. x 400

Figure 1. Microscopic changes in the lungs: a. accumulation of neutrophilic infiltration in the alveoli (black arrows); b. Granuloma with cryptococci (black arrows). Hematoxylin and eosin staining, a. x100; b. x400.



Блок 1. Информация об авторе, ответственном за переписку

Альпидовская Ольга Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент;

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова», доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины, 428015 город Чебоксары;

ORCID: 0009-0004-0232-3193;

телефон: 8(927)858-05-18;

e-mail: olavorobeva@mail.ru

Alpidovskaya Olga Vasilevna, candidate of medical sciences, associate professor;

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Chuvash State University named after I.N. Ulyanov”, Associate Professor of the Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, 428015 Cheboksary;

ORCID: 0009-0004-0232-3193;

telephone: 8(927)858-05-18;

e-mail: olavorobeva@mail.ru

Блок 3. Метаданные статьи

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ КРИПТОКОККОЗА ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТА С
СИНДРОМОМ ВИСКОТА - ОЛДРИЧА НА ФОНЕ ЗАРАЖЕНИЯ
ШТАММОМ FLIRT

A RARE CASE OF PULMONARY CRYPTOCOCCOSIS IN A PATIENT WITH
WISKOTT-ALDRICH SYNDROME INFECTED WITH THE FLIRT STRAIN

Сокращенное название статьи:

КРИПТОКОККОЗ И FLIRT

CRYPTOCOCCOSIS AND FLIRT

Ключевые слова: штамм FLiRT, пневмония, криптококкоз, морфология.

Keywords: strain FLiRT, pneumonia, cryptococcosis, morphology.

Краткие сообщения.

Количество страниц текста - 8,

количество рисунков - 2,

количество таблиц - 0.

09.01.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или doi
1	Альпидовская О.В. Случай развития острого инфаркта миокарда правого желудочка с миомалацией и тампонадой сердца после повторного инфицирования SARS-CoV-2 у пациента с синдромом Лоеса—Дитца // Профилактическая медицина. 2024. Т. 27, №7. С. 73-76.	Alpidovskaya OV. A case of acute myocardial infarction of right ventricle with myomalacia and tamponade development after SARS-CoV-2 re-infection in the Loeys—Dietz syndrome patient. Russian Journal of Preventive Medicine. 2024, vol. 27, no. 7. pp. 73-76.	DOI: 10.17116/profmed20242707173

2	Альпидовская О.В. Острая расслаивающая аневризма аорты с разрывом у пациента с синдромом Нунана после повторного инфицирования SARS-CoV-2 // Профилактическая медицина. 2024. Т. 27, №8. С. 73-75.	Alpidovskaya OV. Acute dissecting aortic aneurysm with rupture in a patient with Noonan syndrome following SARS-CoV-2 re-infection. Russian Journal of Preventive Medicine. 2024, vol. 27, no. 8. pp. 73-75.	DOI: 10.17116/profmed20242708173
3	Белых Н.А., Глотова И.А., Деева Ю.В., Пизнюр И.В. Семейный случай синдрома Вискотта-Олдрича // Вестник Авиценны. 2024. Т. 26, №4. С. 700-9	Belykh N.A., Glotova I.A., Deeva Yu.V., Piznyur I.V. Semeynny sluchay sindroma Viskotta-Oldricha. Vestnik Avitsenny. 2024, vol. 26, №4. pp. 700-9.	DOI: 10.25005/2074-0581-2024-26-4-700-709
4	Воробьева О.В., Ласточкин А.В. Патоморфологические изменения в органах при COVID-19 // Инфекция	Vorobeva O.V., Lastochkin A.V. Organ-specific pathomorphological changes during COVID-19. Russian	DOI: 10.15789/2220-7619-PCI-1483

	и иммунитет. 2020. Т. 10, №3. С. 587-590	Journal of Infection and Immunity. 2020, vol.10, no. 3. pp.587-590.	
5	<u>Коронавирус FLiRT: симптомы, последствия и лечение нового штамма.</u> РБК Тренды. 29 мая 2024.	Coronavirus FLiRT: symptoms, consequences and treatment of the new strain. RBC Trends. May 29, 2024.	
6	Юсов А.А., Альпидовская О.В., Гималдинова Н.Е., Романова Л.П. Случай летального исхода у пациента с синдромом Элерса—Данло после повторного инфицирования COVID-19 // Профилактическая медицина. 2024. Т. 27, №1. С. 72-75.	Yusov AA, Alpidovskaya OV, Gimaldinova NE, Romanova LP. A fatal case in a patient with Ehlers—Danlo syndrome after re-infection with COVID-19. Russian Journal of Preventive Medicine. 2024, vol. 27, no. 1. pp. 72-75.	DOI: 10.17116/profmed20242701172
7		Hou X, Sun J, Liu C, Hao J. Case report: Wiskott-Aldrich syndrome caused by extremely skewed X-chromosome	DOI: 10.3389/fped.2021.691524

		inactivation in a Chinese girl. Front Pediatr. 2021;9:691524.	
8		New COVID Variant: FLiRT . Continental Hospitals. 29 мая 2024.	DOI: