

Сочетание субтотального пневмофиброза и постковидных легочных осложнений в рамках прогрессирования системной склеродермии (клиническое наблюдение)

Мнихович М.В.¹, Солдатова А.А.², Ширипенко И.А.^{1,2}, Сидорова О.А.², Лозина М.В.^{1,2}, Снегур С.В.³, Павлова Ю.Г.³, Бакланов П.П.³, Каминер Д.Д.²

¹Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

³ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница», Рязань

¹Россия, 117418, Москва, ул. Цюрупы, 3; ²Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1; ³Россия, 390039, Рязань, ул. Интернациональная, 3А

Представлен клинический случай развития субтотального пневмофиброза в рамках прогрессирования системной склеродермии у пациентки, ранее перенесшей COVID-19. Изучение возможной связи между этими нозологиями важно как для понимания актуального терапевтического алгоритма, так и для дальнейших этиопатогенетических исследований природы ревматических заболеваний.

Ключевые слова: системная склеродермия; пневмофиброз; COVID-19; патологическая анатомия.

Контакты: Антонина Алексеевна Солдатова; soldatova.am@mail.ru

Для ссылки: Мнихович МВ, Солдатова АА, Ширипенко ИА, Сидорова ОА, Лозина МВ, Снегур СВ, Павлова ЮГ, Бакланов ПП, Каминер ДД. Сочетание субтотального пневмофиброза и постковидных легочных осложнений в рамках прогрессирования системной склеродермии (клиническое наблюдение). Современная ревматология. 2024;18(6):85–89. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-85-89

Combination of subtotal pneumofibrosis and post-COVID pulmonary complications in the context of the progression of systemic sclerosis (clinical observation)

Mnikhovich M.V.¹, Soldatova A.A.², Shiripenko I.A.^{1,2}, Sidorova O.A.², Lozina M.V.^{1,2}, Snegur S.V.³, Pavlova Yu.G.³, Baklanov P.P.³, Kaminer D.D.²

¹Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

³Ryazan Regional Clinical Hospital, Ryazan

¹3, Tsyropy Street, Moscow 117418, Russia; ²1, Ostrovityanova Street, Moscow 117513, Russia;

³3A, Internatsionalnaya Street, Ryazan 390039, Russia

We present a clinical case of the development of subtotal pneumofibrosis associated with the progression of systemic sclerosis in a patient previously infected with COVID-19. Investigating the possible relationship between these conditions is important both for understanding the current therapeutic algorithm and for further aetiopathogenetic studies on the nature of rheumatic diseases.

Keywords: systemic scleroderma; pneumofibrosis; COVID-19; pathological anatomy.

Contact: Antonina Alekseevna Soldatova; soldatova.am@mail.ru

For reference: Mnikhovich MV, Soldatova AA, Shiripenko IA, Sidorova OA, Lozina MV, Snegur SV, Pavlova YuG, Baklanov PP, Kaminer DD. Combination of subtotal pneumofibrosis and post-COVID pulmonary complications in the context of the progression of systemic sclerosis (clinical observation). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):85–89. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-85-89

Системная склеродермия (ССД) – аутоиммунное поражение соединительной ткани, сочетающее в себе воспалительные изменения стромального компонента органов, прогрессирующий фиброз различной локализации и генерализованную васкулопатию. Распространенность ССД колеблется от 3,7 до 20 случаев на 1 млн человек в год [1]. При этом частота ее прогрессирования и частота развития осложнений

у пациентов с достоверно диагностированной ССД позволяют говорить о данном заболевании как об одном из наиболее опасных в ревматологической практике [2, 3].

Поражение легких при ССД является наиболее характерной висцеральной локализацией склеродермического процесса. По данным ряда авторов, патологические изменения в легочной ткани различной степени выявляются у каждого

пациента, при этом существенное формирование пневмофиброза регистрируется более чем у 30% из них [4].

Точное понимание этиологии ССД в настоящее время отсутствует. Высказываются предположения о воздействии факторов внешней среды, генетической предрасположенности, иных триггерах, включая вирусные инфекции. Влияние вирусов на состояние иммунной системы человека неоспоримо, при этом лишь в последнее время научное сообщество обратилось к изучению возможной взаимосвязи вирусной инвазии с возникновением, а также прогрессированием ревматических заболеваний, чему в том числе способствовала прошедшая пандемия COVID-19.

В части опубликованных клинических отчетов о ведении пациентов с сочетанием обусловленных ССД и COVID-19 легочных осложнений отмечается отсутствие достоверной связи между наличием у пациента подтвержденного интерстициального заболевания легких (ИЗЛ), ассоциированного с ССД, и более высоким риском инфицирования SARS-CoV-2. Однако роль SARS-CoV-2 как фактора, способствующего прогрессированию пневмофиброза, достоверно доказана [5–7]. Основой формирования патологического очага при каждой из рассматриваемых нозологий является типовой процесс воспаления, который, с одной стороны, представлен острым вирусным поражением, а с другой — хронически текущей аутоактивацией иммунитета. На ранних этапах патологический процесс реализуется посредством воздействия на единую мишень — сосудистый эндотелий, что позволяет условно объединить оба патологических состояния в рамках понятия об эндотелиальной дисфункции. Дальнейшее развитие каждого из патофизиологических механизмов различно, что наглядно демонстрируется фиброзным характером ангиопатии при ССД и микротромботическим при COVID-19. Однако выявленные в патогенезе точки соприкосновения могут стать ключом к пониманию возможной природы системных заболеваний соединительной ткани, что позволит сформировать эффективные алгоритмы лечения пациентов.

Представляем результаты клинического и патологоанатомического исследований пациентки с прижизненно диагностированной ССД и конкурирующим мультисистемным воспалительным синдромом, связанным с COVID-19, умершей от дыхательной недостаточности, развившейся вследствие субтотального пневмофиброза. Проведены анализ имеющейся медицинской документации, макроскопическая оценка материала, а также световая микроскопия с рутинными и специальными методами окраски микропрепаратов.

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 57 лет, поступила в лечебно-профилактическое учреждение Москвы в марте 2022 г. с жалобами на ощущение нехватки воздуха, одышку при минимальной физической нагрузке, повышение температуры тела до 38,5 °С. В 2017 г. больной был установлен диагноз ССД, фиброз легких 50% по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК). Пациентка дважды перенесла пневмонию, ассоциированную с COVID-19 (в 2021 г. — поражение легких по данным компьютерной томографии — КТ — 50%, в 2022 г. — 75%), после чего ощущение нехватки воздуха значительно усилилось. Наблюдалась амбулаторно в поликлинике по месту жительства. В связи с резким ухудшением состояния, повышением температуры тела была доставлена в стационар для обследования, экспресс-тест на антитела к SARS-CoV-2

отрицательный. Было принято решение о госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии для дальнейшего обследования и лечения.

В клиническом анализе крови при поступлении: Нв — 149 г/л, эр. — $4,947 \cdot 10^{12}/л$, тр. — $395,0 \cdot 10^9/л$, л. — $15,5 \cdot 10^9/л$ (н. — 87,7%, лимф. — 10,3%).

Биохимический анализ крови: альбумин — 35,3 г/л, глюкоза — 11,7 ммоль/л, общий билирубин — 14,0 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза — 10,0 ед/л, аспартатаминотрансфераза — 15,0 ед/л, мочевины — 6,6 ммоль/л, креатинин — 87 мкмоль/л, СРБ — 89,6 мг/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 222 ед/л, D-димер — 926 нг/мл.

При повторной полимеразной цепной реакции SARS-CoV-2 и вирус гриппа не обнаружены. Посев мокроты на флору и чувствительность к основному спектру антибиотиков также не выявил роста патогенной флоры.

При проведении МСКТ ОГК с внутривенным болюсным контрастированием отмечались выраженные типичные проявления двусторонней полусегментарной вирусной пневмонии в стадии реконвалесценции, фиброзные изменения легочной ткани.

Была назначена терапия в соответствии с рекомендациями по лечению отдаленных последствий новой коронавирусной инфекции с учетом данных о имеющемся прогрессирующем интерстициальном фиброзе легких в рамках ССД. Проводились адекватная респираторная поддержка, контроль гемодинамики, противовоспалительная терапия, профилактика тромбэмболических осложнений, контроль и коррекция гликемии.

Динамика в общем анализе крови: Нв — 125,0 г/л, эр. — $4,17 \cdot 10^{12}/л$, тр. — $513,0 \cdot 10^9/л$, л. — $24,7 \cdot 10^9/л$ (н. — 87,2%, лимф. — 4,8%). Динамика в биохимическом анализе крови характеризовалась относительным снижением уровня альбумина (до 27 г/л), общего билирубина (до 7,6 мкмоль/л), глюкозы (до 9,9 ммоль/л) и резким уменьшением уровня СРБ (с 89,6 до 15,0 мг/л) на фоне значительного повышения концентрации мочевины (до 36,2 ммоль/л) и креатинина (до 349,0 мкмоль/л).

Выявлено значительное повышение содержания общего IgE (223,0 ед/л), интерлейкина (ИЛ) 6 (544,3 пг/мл), ИЛ8 (332,0 пг/мл). Отмечалась резко положительная проба на наличие антител к Scl-70 при отрицательных результатах определения других антител.

При повторной МСКТ ОГК определялись обширные участки периферического фиброза легочной ткани, признаки легочной гипертензии, выраженная отрицательная динамика. Поражение паренхимы легких — 90,0%, степень тяжести поражения — КТ 4.

Для исследования функции сердца была проведена эхокардиография с доплеровским анализом. Заключение: увеличение объемных характеристик правых камер сердца. Выраженная недостаточность трикуспидального клапана. Значительно выраженная легочная артериальная гипертензия.

Было продолжено лечение, однако состояние пациентки ухудшалось. Вследствие прогрессирующей дыхательной недостаточности была выполнена интубация трахеи, пациентка переведена на искусственную вентиляцию легких, установлен центральный венозный катетер. На основании имевшихся клинических симптомов, а также результатов инструментального исследования (поражение паренхимы легких 90,0%, степень тяжести КТ 4) был диагностирован прогрессирующий системный склероз с субтотальным пневмофиброзом, в последующем осложненный полиорганной недостаточностью, что привело к смерти пациентки.



Рис. 1. Макроскопический вид легкого: а, б – диффузный двусторонний пневмофиброз. Визуализируются участки некроза бурого цвета, множественные очаговые кровоизлияния. Просвет бронхов зияет, легочная ткань плотная, безвоздушная
Fig. 1. Macroscopic view of the lung: а, б – diffuse bilateral pneumofibrosis. Areas of brown necrosis and multiple hemorrhages are visible. The lumen of the bronchi is gaping, lung tissue is dense and airless

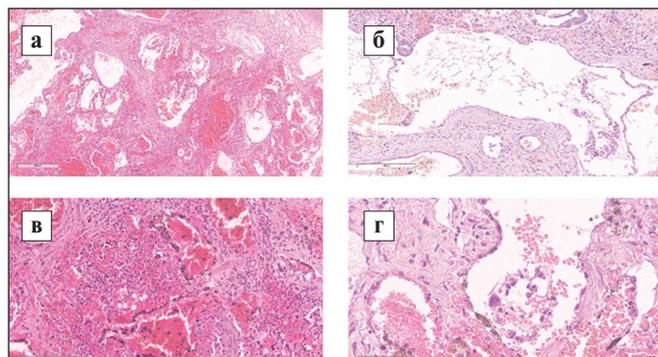


Рис. 3. Микроскопическая картина поражения легких при сочетании ССД и COVID-19; окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$: а – стаз в венулярном русле. На фоне сосудистых изменений – ярко выраженный диффузный пневмофиброз, лимфоцитарная инфильтрация; б – десквамированный эпителий, нейтрофилы, альвеолярные макрофаги в просвете альвеол. На стенках альвеол визуализируются «гиалиновые мембраны», выстилающие их контуры; в – периваскулярное отложение сидерофагов; г – деформированные многоядерные клетки в просвете альвеол, патогномичные для ковидного поражения легких. В окружении – лейкоциты, гиалиновые мембраны, сидерофаги

Fig. 3. Microscopic features of lung lesions in combination of SSc and COVID-19; H&E staining, magnification $\times 200$: а – Venular stasis, against the background of vascular changes – intense diffuse pneumofibrosis, lymphocytic infiltration; б – Desquamated epithelium, neutrophils, alveolar macrophages in the alveolar lumen.

Hyaline membranes are visible on the walls of the alveoli lining their contours; в – Perivascular deposition of siderophages; г – Deformed multinucleated cells in the lumen of the alveoli are pathognomonic for Covid lung disease. In the surrounding areas – leukocytes, hyaline membranes, siderophages

При аутопсии слизистая оболочка трахеи и бронхов серо-красная, гладкая, с мелкоточечными кровоизлияниями, гиперемизирована, в просвете – небольшое количество слизи с примесью крови. Легкие диффузно уплотнены с множественными кровоизлияниями. Отмечается значительное увеличение массы

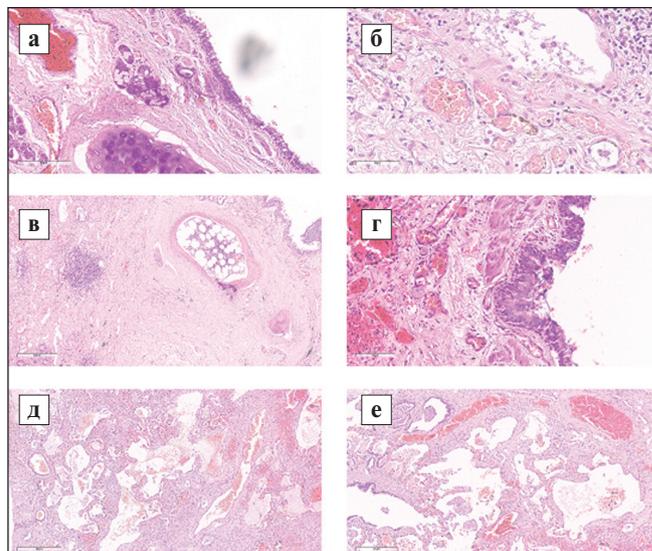


Рис. 2. Микроскопическая картина поражения легких при ССД; окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$: а, б – участки легочной ткани с выраженным фиброзом, диффузной лейкоцитарной инфильтрацией. Часть респираторного эпителия десквамирована, отмечается стаз в венулярном русле; в – лейкоцитарная инфильтрация затрагивает сосудистую стенку, определяется в толще эпителия слизистой оболочки бронха, в строме органа представлена диффузными участками и очаговыми скоплениями; г – базальноклеточная гиперплазия слизистой оболочки бронхов; д, е – неравномерное расширение альвеол, участки ателектазов, дислектазов. Часть межальвеолярных перегородок разорвана, эмфизематозное расширение прилежащих отделов

Fig. 2. Microscopic features of lung lesions in SSc; H&E staining, magnification $\times 200$: а, б – Lung tissue with severe fibrosis, diffuse leukocyte infiltration. Part of the respiratory epithelium is desquamated, venular stasis is visible; в – Leukocyte infiltration affects the vascular wall, it is noted in the epithelium of the bronchial mucosa, in the stroma of the organ it is represented by diffuse areas and focal accumulations; г – Basal cell hyperplasia of the bronchial mucosa; д, е – Uneven expansion of the alveoli, areas of atelectasis and dyslectasis. Part of the interalveolar septa is ruptured with emphysematous expansion of the adjacent compartments

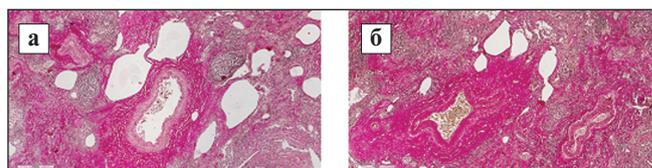


Рис. 4. Интерстициальный фиброз легких; окраска по Ван-Гизону, $\times 200$: а–б – отчетливо видны периваскулярное и периальвеолярное разрастание соединительной ткани, в отдельных фокусах – участки ателектазов и дислектазов

Fig. 4. Interstitial pulmonary fibrosis; Van Gieson's stain, magnification $\times 200$: а, б – Perivascular and perialveolar proliferation of connective tissue is clearly visible, in some foci – areas of atelectasis and dyslectasis

органов. Паренхима плотная, маловоздушная, полнокровная. Ткань легких на разрезе темно-красного цвета, с поверхности разрезов в значительном количестве стекает кровянистая жидкость. Просветы бронхов зияют, наблюдаются участки перибронхиального и перивазального склероза (рис. 1, а, б).

Паратрахеальные, прикорневые лимфатические узлы серо-черные, эластичные.

При гистологическом исследовании легких выявлен гиперплазированный эпителий слизистой оболочки бронхов, в стенке видна очаговая лимфоцитарная инфильтрация. Вокруг бронхов — значительное разрастание соединительной ткани. Межальвеолярные перегородки утолщены за счет выраженного фиброза и инфильтрации лимфоцитами, часть межальвеолярных перегородок разорвана, с эмфизематозным расширением прилежащих альвеол (рис. 2, а — е).

В просвете альвеол — отечная жидкость, десквамированный эпителий, нейтрофилы, альвеолярные макрофаги, деформированные многоядерные клетки как следствие цитопатического эффекта вируса. На стенках альвеол визуализируются «глиалиновые мембраны», в строме органа — сидерофаги. На фоне указанных изменений отмечается наличие микротромбов в веноулярном русле, что в совокупности составляет типичную картину ковидного поражения легких (рис. 3, а — г). Определяется также диффузный фиброз (рис. 4, а, б).

Обсуждение. Согласно данным литературы, связь между наличием у пациента подтвержденного ИЗЛ, ассоциированного с ССД, и более высоким риском инфицирования SARS-CoV-2 в настоящее время остается спорной ввиду малочисленности статистических данных [8–9]. Теоретически предполагаемый связанный риск можно объяснить наличием извращенного иммунного ответа как фактора, способствующего, с одной стороны, формированию благоприятной среды для инвазии вируса SARS-CoV-2, а с другой — дезинтеграции и невозможности адекватной реакции организма на прогрессирование каждого из вариантов воспаления (сочетание острого и хронического воспалительного процесса, имеющего опосредованно связанные через эндотелиальную дисфункцию патогенетические звенья). Однако наличие COVID-19 у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, несомненно, влияет на их прогноз. Это выражается и в неуклонном прогрессировании интерстициального пневмофиброза, в том числе на фоне начатого патогенетического лечения. В связи с этим рассмотренный нами клинический случай прогрессирования ИЗЛ, ассоциированного с ССД, после перенесенного COVID-19 представляет особый интерес.

При анализе своеобразия течения, исходов и влияния COVID-19 у пациентов с ССД необходимо помнить, что данное аутоиммунное заболевание затрагивает не только дыхательную систему [8]. Характерно также параллельное

тяжелое полиорганное поражение, обусловленное высокой интенсивностью иммуновоспалительного процесса. Это ярко отражается в клинических проявлениях и биохимической диагностике, объясняя в биохимическом профиле крови повышение уровня ЛДГ, креатинина и мочевины как предикторов развивающейся полиорганной недостаточности. В свою очередь, резкое падение уровня СРБ, по-видимому, вызвано как непосредственным истощением иммунного резерва организма, так и параллельным иммуносупрессивным лечением в рамках патогенетической терапии ССД.

Особое внимание следует уделить оценке результатов аутопсии и микроскопического исследования. При патологоанатомическом исследовании была подтверждена обширность поражения легких, выявленная при МСКТ. Наличие тракционных бронхоэктазов указывает на высокую степень прогрессирования заболевания и, в совокупности с развившимся двусторонним симметричным процессом преимущественно в базальных и субплевральных отделах легких, составляет типичную картину склеродермического поражения. Важно отметить, что полнокровие органа как проявление генерализованной васкулопатии является также частью постковидных изменений, наличие которых подтверждается гистологическим исследованием. Для перенесенного пациенткой COVID-19 характерны наличие слущенного эпителия в просвете альвеол, микротромбы в веноулярном русле. Лишь в части случаев типичная лимфоцитарная инфильтрация стромы, исходя из общего патоморфологического анализа, является остаточным признаком извращенной активации и дисрегуляции иммунной системы.

Несомненное значение для прогрессирования процесса имела также сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы, метаболические расстройства, которые в совокупности с обширным инфекционным поражением легочной ткани на фоне вирусного поражения способствовали прогрессирующему ухудшению состояния пациентки, в конечном счете приведшему к нарушению функции систем организма и смерти, несмотря на патогенетическое лечение и адекватную респираторную поддержку.

Заключение. Таким образом, клинический случай прогрессирования ИЗЛ, ассоциированного с ССД, после перенесенного COVID-19 представляет особый интерес. Изучение возможной связи между этими нозологиями важно как для понимания актуального терапевтического алгоритма, так и для дальнейших этиопатогенетических исследований природы ревматических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чинова АА, Зацепина МН, Пономарева ЛА и др. Интерстициальное заболевание легких, ассоциированное с системной склеродермией, у пациента с длительным стажем работы мраморщиком. Современная ревматология. 2022;16(4):63–68. [Chinova AA, Zatsepina MN, Ponomareva LA, et al. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis in a patient with long-term employment as a marble worker. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):63–68. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-63-68.
2. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res*. 2019 Jan 18;20(1):13. doi: 10.1186/s12931-019-0980-7.
3. Ананьева ЛП, Тюрин ИЕ, Конева ОА, и др. Интерстициальные заболевания легких при системном прогрессирующем склерозе (системной склеродермии). Современная ревматология. 2021;15(1S):1–62. [Ananyeva LP, Tyurin IE, Koneva OA, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis (systemic scleroderma). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(Suppl. 1):1–62. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2021-1S-1-62.
4. Войцеховский ВВ, Гоборов НД, Погребная МВ, и др. Поражение легких при системной склеродермии. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018;(70):83–92. [Voytsekhovskiy VV, Goborov ND, Pogreb-naya MV, et al. Lung damage in systemic scleroderma. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhan-niya*. 2018;(70):83–92. (In Russ.).]

5. Swarnakar R, Garje Y, Markandeywar N, Mehta S. Exploring the common pathophysiological links between IPF, SSc-ILD and post-COVID fibrosis. *Lung India*. 2022 May-Jun;39(3):279-285. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_89_22.
6. Denton CP, Campochiaro C, Bruni C, et al. COVID-19 and systemic sclerosis: Rising to the challenge of a pandemic. *J Scleroderma Relat Disord*. 2021 Feb;6(1):58-65. doi:10.1177/2397198320963393
7. Aram K, Patil A, Goldust M, et al. COVID-19 and exacerbation of dermatological diseases: A review of the available literature. *Dermatol Ther*. 2021 Nov;34(6):e15113. doi:10.1111/dth.15113
8. Ferri C, Giuggioli D, Raimondo V, et al. COVID-19 & ASD Italian Study Group. COVID-19 and rheumatic autoimmune systemic diseases: report of a large Italian patients series. *Clin Rheumatol*. 2020 Nov;39(11):3195-3204. doi: 10.1007/s10067-020-05334-7.
9. Gianfrancesco MA, Hyrich KL, Gossec L, et al. COVID-19 Global Rheumatology Alliance Steering Committee. Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registries. *Lancet Rheumatol*. 2020 May;2(5):e250-e253. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30095-3.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.10.2023/18.05.2024/01.11.2024

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.

Мнихович М.В. <https://orcid.org/0000-0001-7147-7912>
 Солдатова А.А. <https://orcid.org/0000-0002-7941-1210>
 Ширипенко И.А. <https://orcid.org/0000-0002-5947-1523>
 Сидорова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-4024-2747>
 Лозина М.В. <https://orcid.org/0000-0003-1102-1133>
 Снегур С.В. <https://orcid.org/0000-0002-0038-0109>
 Павлова Ю.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1977-3620>
 Бакланов П.П. <https://orcid.org/0009-0004-3595-8654>
 Каминер Д.Д. <https://orcid.org/0000-0002-7203-0212>