

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Правкина Е.А.¹, Баранова А.С.¹, Филоненко С.П.¹, Молчанов С.А.²

ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТКИ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

¹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, 390026, Рязань, Россия

²ООО «Медицинский Центр ЕЛАМЕД», 390029, Рязань, Россия

Системная красная волчанка — хроническое ревматическое аутоиммунное заболевание, которое характеризуется полисистемностью поражения и многообразием клинических проявлений. Она может поражать дыхательную систему, что наиболее часто представлено плевритом или легочной гипертензией. Однако в данной публикации описан клинический случай, в котором поражение легких у пациентки с системной красной волчанкой длительностью более 25 лет проявилось интерстициальным поражением легких (ИПЛ), что более характерно для других ревматических заболеваний, таких как системная склеродермия, болезнь Шегрена. ИПЛ манифестировало нетипичной яркой клинической картиной, прогрессировало и потребовало назначения генно-инженерных биологических препаратов. Их применение осложнилось рецидивирующей мочевой инфекцией, в связи с чем эти препараты были отменены. Особенностью ИПЛ является «стертость» клинической картины, что создает дополнительные трудности в дифференциальной диагностике, особенно в период широкого распространения новой коронавирусной инфекции с учетом сходных клинических проявлений и изменений, обнаруживаемых при компьютерной томографии легких, и приводит к позднему началу патогенетической терапии. В связи с этим особое внимание заслуживает эпизод ухудшения самочувствия пациентки, проявившийся клинической картиной и паттерном изменений на компьютерной томограмме, сходными как с прогрессирующим ИПЛ, так и с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, что осложняло дифференциальную диагностику и тактику ведения.

Ключевые слова: системная красная волчанка; интерстициальное поражение легких; легочная гипертензия; синдром Рейно; синдром Шегрена; ритуксимаб; микофенолата мофетил; новая коронавирусная инфекция.

Для цитирования: Правкина Е.А., Баранова А.С., Филоненко С.П., Молчанов С.А. Поражение легких у пациентки с системной красной волчанкой. *Клиническая медицина*. 2023;101(2–3):147–155.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-2-3-147-155>

Для корреспонденции: Правкина Екатерина Алексеевна — e-mail: dr.pravkina@gmail.com

Pravkina E.A.¹, Baranova A.S.¹, Filonenko S.P.¹, Molchanov S.A.²

LUNG LESION IN A PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

¹Ryazan State Medical University, 390026, Ryazan, Russia

²ELAMED Medical Center LLC, 390029, Ryazan, Russia

Systemic lupus erythematosus is a chronic rheumatic autoimmune disease characterized by polysystemic lesions and a variety of clinical manifestations. This disease often affects the respiratory system, represented mainly by pleurisy or pulmonary hypertension. However, this publication describes a clinical case in which lung damage in a patient who has had systemic lupus erythematosus for over than 25 years, manifested itself as interstitial lung disease (ILD), which is more typical for other rheumatic diseases, such as diffuse scleroderma, Sjogren disease. ILD manifested with an atypically bright clinical picture, progressed and required the prescription of genetically engineered biological drugs. Their use was complicated by recurrent urinary tract infection, and therefore these drugs were withheld. A peculiar feature of ILD is its blurred clinical picture, which causes additional difficulties in differential diagnosis, especially during the period of widespread new coronavirus infection, taking into account similar clinical manifestations and changes detected by computed tomography of the lungs, so it leads to a late start of pathogenetic therapy. In this regard, the episode of recrudescence of the patient's condition manifested by a clinical picture and a pattern of changes on a CT scan, similar to both progressive IPL and pneumonia associated with a new coronavirus infection, which complicated differential diagnosis and management tactics, deserves special attention.

Key words: systemic lupus erythematosus; interstitial lung disease; pulmonary hypertension; Raynaud syndrome, Sjogren syndrome; rituximab; mycophenolate mofetil; coronavirus disease.

Для цитирования: Pravkina E.A., Baranova A.S., Filonenko S.P., Molchanov S.A. Lung lesion in a patient with systemic lupus erythematosus. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(2–3):147–155.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-2-3-147-155>

For correspondence: Ekaterina A. Pravkina — e-mail: dr.pravkina@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 03.11.2022

Интерстициальные поражения легких (ИПЛ) — гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся диффузным поражением легочной паренхимы, утолщением межальвеолярных перегородок, в итоге приводящие к легочному фиброзу [1]. ИПЛ с известной этиологией часто ассоциировано с ревматическими заболеваниями и, по данным литературы, встречается при системной склеродермии (ССД) в 34–60% случаев, при ревматоидном артрите в 2,2–10%, при болезни Шегрена в 13–20% [2]. При этом ИПЛ при системной красной волчанке (СКВ) наряду с диффузным альвеолярным кровотечением и люпус-пневмонитом относится к редко встречающимся поражениям легких (8–10% всех случаев СКВ). Наиболее часто при СКВ поражение легких представлено плевритом и легочной гипертензией [2, 3]. По данным литературы, острота возникновения поражения легких может помочь в прогнозировании течения как изолированно этого процесса, так и самой СКВ. Острое возникновение поражения легких свидетельствует о высокой активности СКВ и том, что заболевание, вероятно, затрагивает многие системы, в то время как при постепенном начале можно говорить о том, что в дальнейшем патологический процесс в дыхательной системе будет прогрессировать вне зависимости от поражения других систем при СКВ [2].

С 2020 г. стал актуальным вопрос дифференциальной диагностики ИПЛ с поражением легких, вызванным COVID-19, морфологически представленным диффузным альвеолярным повреждением в сочетании с повреждением эндотелия сосудов, а также утолщением интерстициальной ткани легкого [4, 5]. При этом основным звеном патогенеза COVID-19 в рамках современной его концепции является «дисрегуляция» врожденного и приобретенного иммунитета, что может приводить к развитию «цитокинового шторма». Похожим образом нарушается работа иммунитета и при иммуновоспалительных заболеваниях, в частности СКВ [6, 7]. На настоящий момент в литературе описано ограниченное количество случаев успешного лечения COVID-19 на фоне СКВ, а часть случаев закончилась летальным исходом [8, 9]. Особенно сложной задачей даже для опытного врача-клинициста является дифференциальная диагностика и лечение COVID-19 на фоне ИПЛ, в том числе при СКВ.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует особенности течения СКВ в течение 31 года с поражением легких.

Описание клинического наблюдения

У пациентки С., 1963 года рождения, по данным медицинской документации с 1983 г. появились жалобы на постепенно учащающиеся приступы лихорадки с ознобом. Через 4 года манифестировал синдром Рейно с поражением пальцев кистей и стоп. С 1990 г. в клинике появились преходящий артрит крупных и мелких суставов, а также эритематозная сыпь, фотосенсибилизация, лихорадка стала почти постоянной и уступала действию только глюкокортикостероидов (ГКС). По результатам дообследования был исключен лимфогранулематоз.

В 1991 г. пациентка проходила обследование и лечение в Институте ревматологии Академии медицинских наук СССР, где впервые был установлен диагноз «системная красная волчанка, хроническое течение, активность 2-й степени: эритема на лице, неспецифические эритематозные высыпания, фотосенсибилизация, лихорадка, полиартрит, адгезивный полисерозит, лимфаденопатия, гепатомегалия, синдром Рейно, сетчатое ливедо, полинейропатия». Из аутоантител, подтверждающих диагноз СКВ, обнаружены антинуклеарный фактор (АНФ) в высоком титре и анти-ДНК. Уже тогда было высказано предположение о возможном последующем присоединении синдрома Шегрена на основании выявленного высокого уровня циркулирующих иммунных комплексов и ревматоидного фактора (РФ) (титр достигал значения 1:640). Обращало на себя внимание усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента на рентгенограмме грудной клетки.

Проводилось лечение метилпреднизолоном 16 мг/сут, азатиоприном 100 мг/сут, диклофенаком и дипиридамолом с улучшением. После выписки рекомендовано продолжать указанную терапию. Через 5 мес. прием азатиоприна пациентка прекратила самостоятельно в связи с неуточненным побочным действием, а прием метилпреднизолона продолжила в дозе 8 мг/сут. С этого времени до 2018 г. регулярно у врача не наблюдалась в связи со стабильным самочувствием. В течение нескольких последних лет принимала препараты кальция, витамина D₃ и алендроновую кислоту.

С 20 декабря 2018 г. впервые остро возникли приступы выраженной одышки с болями в верхней части грудной клетки по типу «воротника», провоцирующиеся физической нагрузкой и проходящие в покое. С этими жалобами пациентка обратилась в поликлинику, где на электрокардиограмме (ЭКГ) впервые зарегистрирована полная блокада правой ножки пучка Гиса (ПБПНПГ). От госпитализации отказалась. Однако в связи с выраженной одышкой и болью при небольшой физической нагрузке пациентка вновь обратилась за медицинской помощью 04.01.2019 и с направительным диагнозом «тромбоэмболия легочной артерии» (ТЭЛА) поступила в кардиологическое отделение Рязанского областного клинического кардиологического диспансера (ОККД). С этого момента началось проспективное клиническое наблюдение.

При поступлении в стационар у пациентки в легких выслушивалось везикулярное дыхание без патологических шумов, на ЭКГ — синусовый ритм с сохраняющейся ПБПНПГ. На эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлена высокая легочная гипертензия — расчетное среднее давление в легочной артерии (рСДЛА) 66 мм рт. ст. Прочие показатели ЭхоКГ: фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 68%, увеличение левого предсердия (ЛП) до 4,4 см, передне-задний размер (ПЗР) правого желудочка (ПЖ) 2,6 см, конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ 5,2 см, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ 3,2 см, систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца 21 мм рт. ст., ФВ правого желудочка

(ПЖ) > 50%, регургитация на трикуспидальном клапане (ТК) 3-й степени, регургитация на митральном клапане (МК) 3-й степени. На компьютерной томографии (КТ) с контрастированием легочных артерий от 04.01.2019 данных за ТЭЛА и изменений в легочной ткани найдено не было. При холтеровском мониторировании ЭКГ ишемические изменения отсутствовали, выявлены одиночные наджелудочковые экстрасистолы, эпизоды наджелудочковой тахикардии с атриовентрикулярной блокадой и перегрузка правого предсердия. Оценка функции внешнего дыхания показала значительные нарушения по смешанному типу с преобладанием рестрикции.

Во время стационарного лечения проводилось лечение сопутствующих заболеваний: артериальной гипертензии и дислипидемии. Выраженная одышка и боли сохранялись, боль немного уступала нестероидным противовоспалительным препаратам.

При получении анализа с титром антинуклеарного фактора (АНФ) 1:10 240 с учетом длительного анамнеза СКВ, клинической картины и результатов обследования высказано предположение о специфическом поражении легких, в связи с чем доза метилпреднизолона была увеличена до 24 мг/сут. К третьим суткам была достигнута выраженная положительная динамика — полный регресс клинических проявлений: болевой синдром купирован, уровень одышки вернулся к уровню до описанного ухудшения, заметно повысились активность пациентки. К лечению добавлен гидроксихлорохин 200 мг/сут.

После выписки из ОККД пациентка осмотрена ревматологом, однако изменений в терапию не было внесено. Пациентка чувствовала себя стабильно удовлетворительно, одышка и боли не рецидивировали, доза метилпреднизолона была постепенно снижена до поддерживающих 8 мг в сутки и проведены контрольные исследования. На ЭхоКГ от 07.02.2019 отмечена выраженная положи-

тельная динамика: ФВ ЛЖ 66%, размер ЛП 3,6 см, ПЗР ПЖ 2,6 см, аорта 3,1 см, КДР ЛЖ 4,7 см, КСР ЛЖ 3,0 см, уменьшились систолический градиент давления на ТК до 22 мм рт. ст., регургитация ТК до 2-й степени, регургитация МК до 1–2-й степени. При оценке функции внешнего дыхания 15.02.2019 отмечены только умеренные рестриктивные нарушения. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) от 02.02.2019 впервые выявлены умеренно выраженные интерстициальные изменения в паренхиме легких с наличием паттернов: ретикулярные изменения, «матовое стекло», тракционные бронхоэктазы и хаотично расположенные фиброзные изменения по типу «сотового легкого» (рис. 1). 18.02.2019: титр АНФ 1:20 480 (крупногранулярный тип свечения), анти-ДНК отрицательный, anti-SSA/Ro-52 +++, anti-SS-A (60 кДа) +++, anti-SS-B+++, anti-Nucleosomes+.

Второй эпизод ухудшения самочувствия отмечен в течение 2019 г.: появилась и постепенно нарастала одышка при физической нагрузке, которая к ноябрю стала беспокоить при спокойной ходьбе и требовала остановки при подъеме по лестнице выше 1,5 этажа. На контрольной МСКТ органов грудной клетки от 16.12.2019 отмечена отрицательная динамика в сравнении с исследованием от 02.02.2019: увеличение площади и интенсивности ретикулярных изменений в базальных субплевральных отделах за счет утолщения междолькового интерстиция и увеличения площади уплотнения по типу «матового стекла» (рис. 2). Доза метилпреднизолона повышена до 12 мг/сут. Исследование диффузионной способности легких не проводилось, несмотря на то что оно является основным критерием ИПЛ [10]. Повторное МСКТ органов грудной клетки от 24.02.2020 показало отсутствие положительной динамики, клинически также не отмечено улучшения (рис. 3). Пациентка была консультирована ревматологом научно-исследовательского института ревматологии имени В.А. Насоновой (ФГБУ НИИР им.

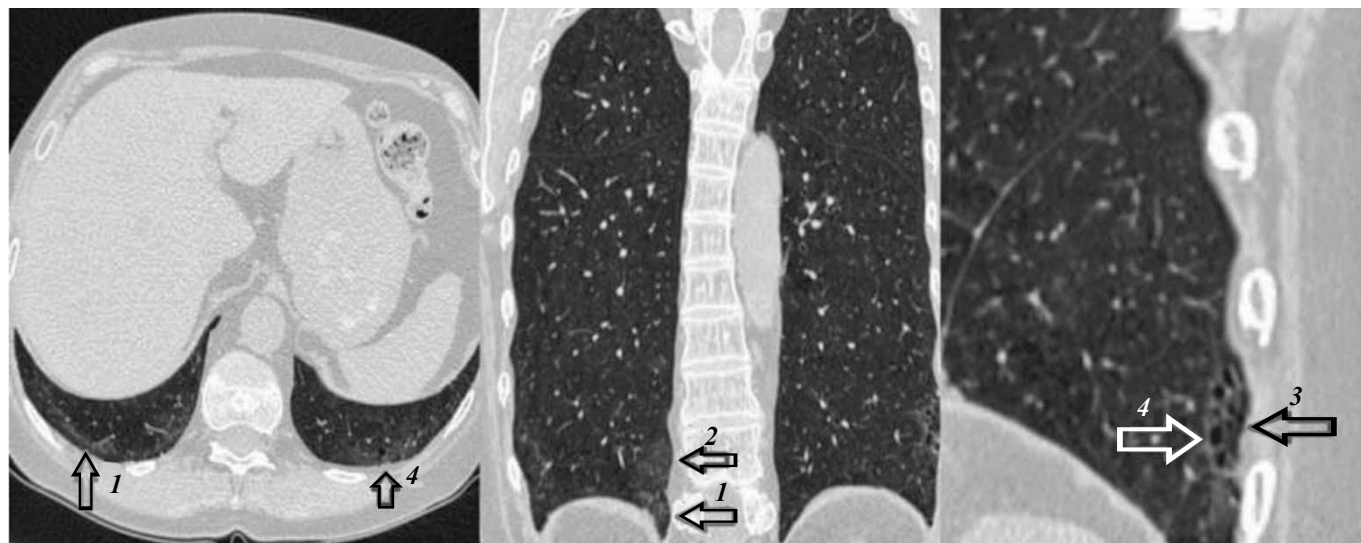


Рис. 1. КТ-картина от 02.02.2019: 1 — ретикулярные изменения в базальных субплевральных отделах за счет утолщения междолькового интерстиция; 2 — умеренно выраженное уплотнение по типу «матового стекла» на фоне ретикулярных изменений; 3 — тракционные бронхоэктазы, бронхиолоэктазы в базальных субплевральных отделах; 4 — единичные участки фиброзных изменений по типу «сотового легкого», расположенные хаотично субплеврально, преимущественно в базальных отделах

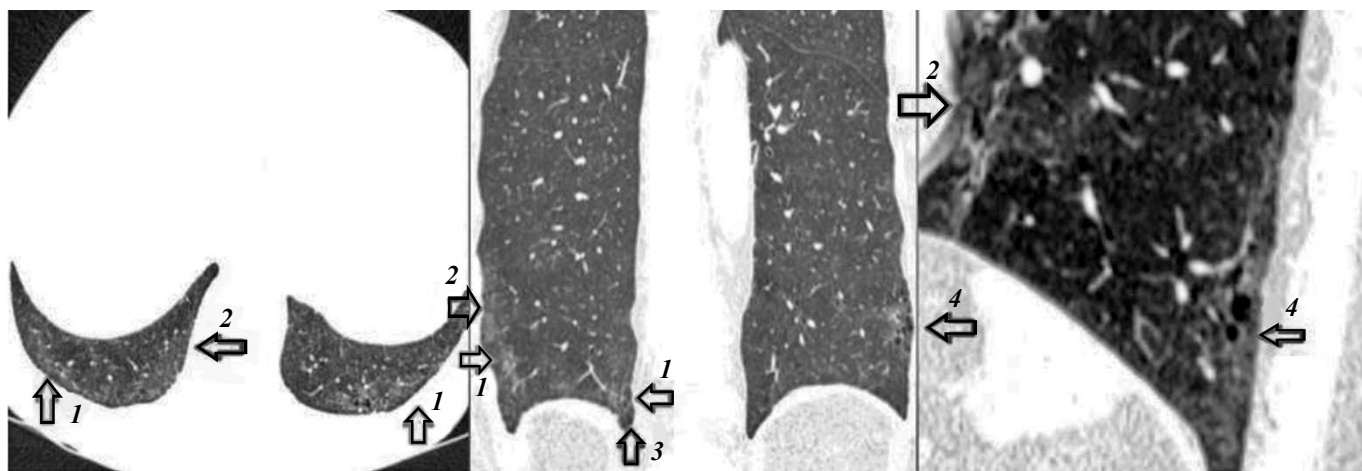


Рис. 2. КТ-картина от 16.12.2019: 1 — увеличение площади и интенсивности ретикулярных изменений в базальных субплевральных отделах за счет утолщения междолькового интерстиция; 2 — увеличение площади уплотнения по типу «матового стекла»; 3 — тракционные бронхоэктазы, бронхиолоэктазы в базальных субплевральных отделах — без динамики; 4 — фиброзные изменения по типу «сотового легкого» — без динамики

В.А. Насоновой) и в связи с прогрессированием ИПЛ, высоким титром АНФ, синдромом Рейно и неэффективностью проводимой терапии направлена на госпитализацию в марте 2020 г.

Во время госпитализации в ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой установлено, что пациентка имела 2 клинических и 1 иммунологический критерий СКВ (SLICC/ACR 2012) — экссудативный перикардит, нерубцовая алопеция, повышение АНФ. Также был диагностирован синдром Шегрена с поражением слюнных желез (паренхиматозный сиалоаденит, выраженный сиалодохит), слезных желез (синдром сухого глаза), иммунологические нарушения (АНФ+, анти-Ro/SS-A+, анти-LA/SS-B+), по данным рентгеновской денситометрии выявлен остеопороз. Было подтверждено прогрессирующее ИПЛ в рамках СКВ; системная склеродермия (ССД) и смешанное

заболевание соединительной ткани исключены. Это послужило основанием для инициации анти-В-клеточной терапии ритуксимабом 1000 мг, мофетиллом микофенолата (МФМ) в дозе 1000 мг/сут, начато снижение дозы метипреднизолона до 12 мг в сутки. Лечение данными препаратами осложнилось выраженной лейкоцитурией без клинических и инструментальных признаков пиелонефрита и цистита, в связи с чем назначен норфлоксацин с положительным эффектом. Пациентка была выписана из стационара с улучшением состояния, однако на фоне терапии она стала отмечать выраженную слабость мышц нижних конечностей, рецидивировала лейкоцитурия, в связи с чем было принято решение о снижении дозы метилпреднизолона до 8 мг/сут и МФМ до 500 мг/сут.

С конца августа 2020 г. пациентка заметила нарастание одышки при минимальной физической нагрузке, по-

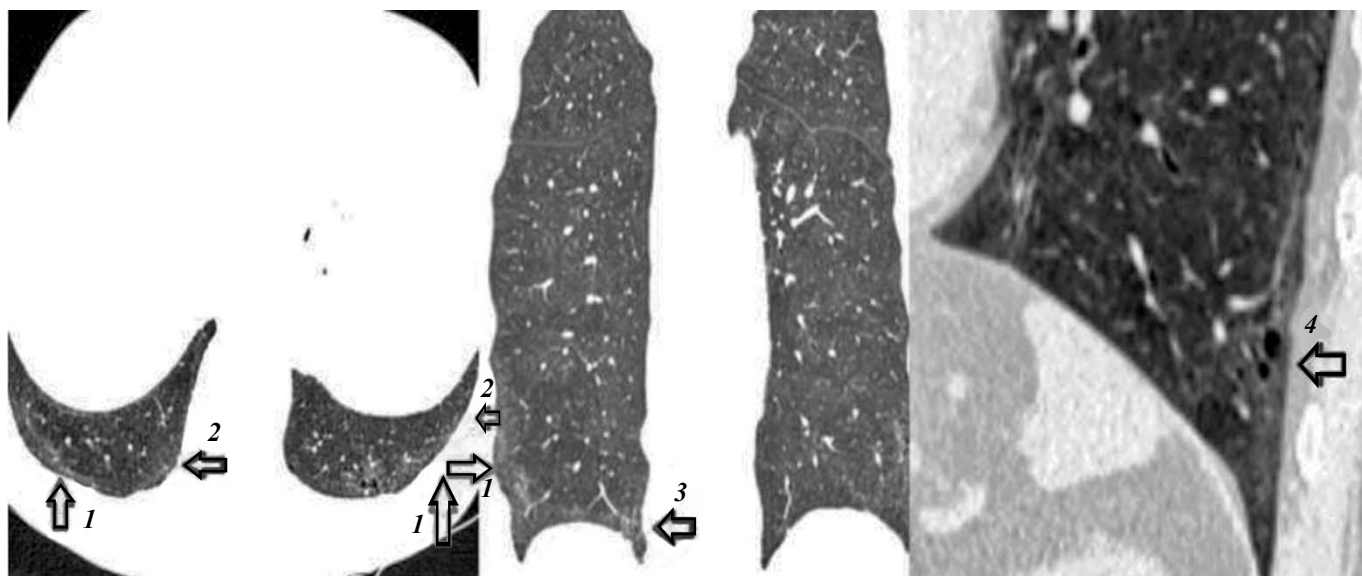


Рис. 3. КТ-картина от 24.02.2020: 1 — ретикулярные изменения в базальных субплевральных отделах — без динамики; 2 — уплотнение по типу «матового стекла» — без динамики; 3 — тракционные бронхоэктазы, бронхиолоэктазы в базальных субплевральных отделах — без динамики; 4 — фиброзные изменения по типу «сотового легкого» — без динамики

явилось ощущение «хруста целлофана» в легких и гиперемия голеней с болезненными плотными узлами.

Через 6 мес. (в октябре 2020 г.) для повторного проведения анти-В-клеточной терапии ритуксимабом пациентка была вновь госпитализирована в ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой. В связи с лейкоцитурией и бактериурией без признаков пиелонефрита и цистита, низким уровнем IgG до 5,7 г/л анти-В-клеточная терапия ритуксимабом отложена, принято решение о проведении терапии иммуноглобулином (суммарно 10 г), а также проведение антибиотикотерапии цiproфлоксацином в течение 5 дней. После исключения венозного тромбоза изменения голеней расценены как липодерматосклероз на фоне хронической венозной недостаточности. В дальнейшем из-за развития персистирующей мочевой инфекции, резистентной к антибиотикотерапии, терапия МФМ отменена.

В марте 2021 г. пациентка вновь госпитализирована в ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой. В клинической картине преобладала одышка при минимальной физической нагрузке, выраженный синдром Рейно, гиперемия и уплотнение кожных покровов голени, сухость во рту. Несмотря на высокую клинико-лабораторную активность заболевания, эффективность предшествующей терапии ритуксимабом, повторная анти-В-клеточная терапия в рамках данной госпитализации не проводилась с учетом лейкоцитурии до 48 500. Пациентке проведен курс антибактериальной терапии цiproфлоксацином, а также, учитывая наличие выраженного синдрома Рейно, проведена терапия вазостеноном. Отмечена положительная динамика: уменьшение одышки и сухости во рту, уменьшение похолодания и изменения цвета пальцев кистей, уменьшение гиперемии и уплотнения кожных покровов голеней. Пациентка выписана на амбулаторное лечение с рекомендацией приема метилпреднизолона и гидроксихлорохина.

В течение 3,5 мес. после госпитализации состояние пациентки оставалось стабильным. Однако с вечера 18.06.2021 пациентка отметила острое ухудшение самочувствия (общая слабость, редкий сухой кашель, на следующий день — повышение температуры до 38,6 °С, снижение аппетита, кашель с трудноотделяемой мокротой; позже присоединилась аносмия, агевзия, усилилась одышка). 21.06.2021 было проведено контрольное МСКТ-исследование с наличием отрицательной динамики: увеличение площади и степени выраженности ретикулярных изменений за счет уплотнения внутри и междолькового интерстиция и появление новых зон «матового стекла»; тракционные бронхоэктазы и фиброзные изменения по типу «сотового легкого» оставались стабильны (рис. 4). С учетом клинической картины новой коронавирусной инфекции указанные изменения в легких были расценены как проявления COVID-19 (стадия начальных проявлений/разгара воспаления, КТ1, площадь поражения до 25%). 21.06.2021 была начата терапия антикоагулянтами и высокими дозами ГКС. Экспресс-тест и ПЦР-исследование на COVID-19 не проводилось. За период болезни зарегистрировано снижение сатурации минимально до 86%, максимальная температура составила 39,0 °С. С 30.06.2021 наметилось улучшение. 02.07.2021 достигнута стойкая нормализация температуры тела, постепенно регрессировали кашель, одышка. 04.08.2021 выполнено контрольное МСКТ (рис. 5). Наблюдалось увеличение площади интерстициальных изменений за счет ретикулярного компонента и зон уплотнения по типу «матового стекла» и появилась единичная зона субплеврального консолидированного уплотнения. Несмотря на отрицательную рентгенологическую картину, изменения интерпретированы как остаточные после перенесенной вирусной пневмонии в стадии разрешения. Рекомендовано выполнить МСКТ легких через 6 мес. К 01.10.2021 проведено постепенное снижение дозы метилпреднизолона.

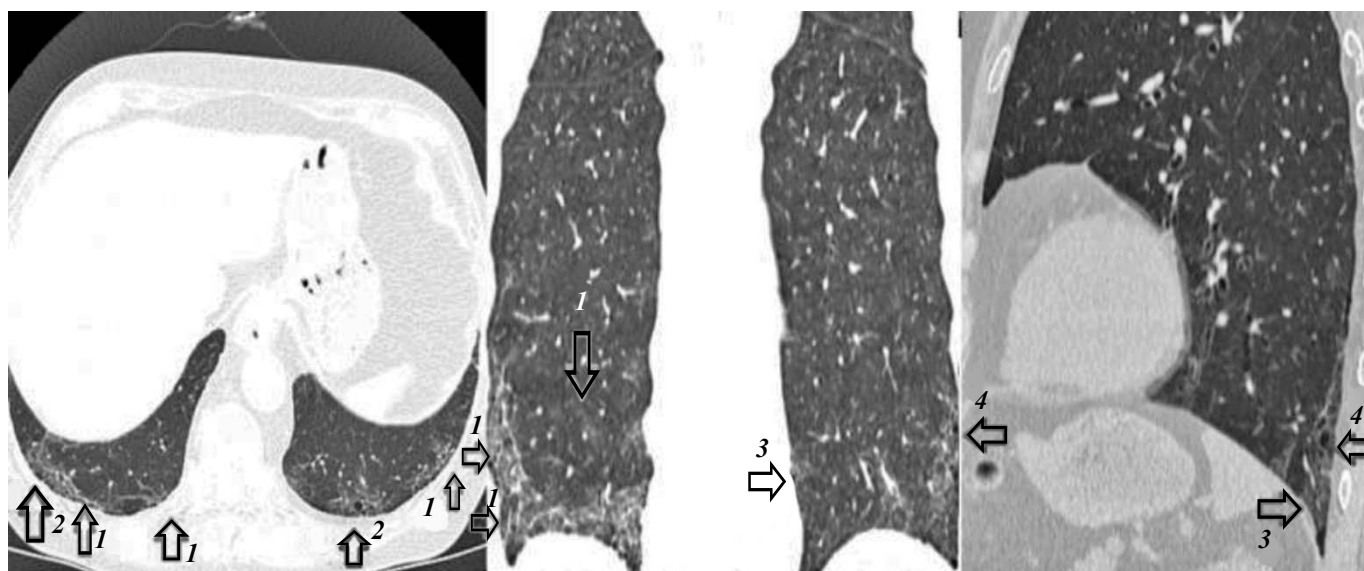


Рис. 4. КТ-картина от 21.06.2021: 1 — ретикулярные изменения — увеличение площади и степени их выраженности приблизительно на 6–8%. Отмечаются более четкие ретикулярные линии, что указывает на признаки острых/свежих изменений; 2 — уплотнение по типу «матового стекла» — увеличение площади вовлечения приблизительно на 8%; 3 — тракционные бронхоэктазы, бронхиолоэктазы в базальных субплевральных отделах — без динамики; 4 — фиброзные изменения по типу «сотового легкого» без динамики

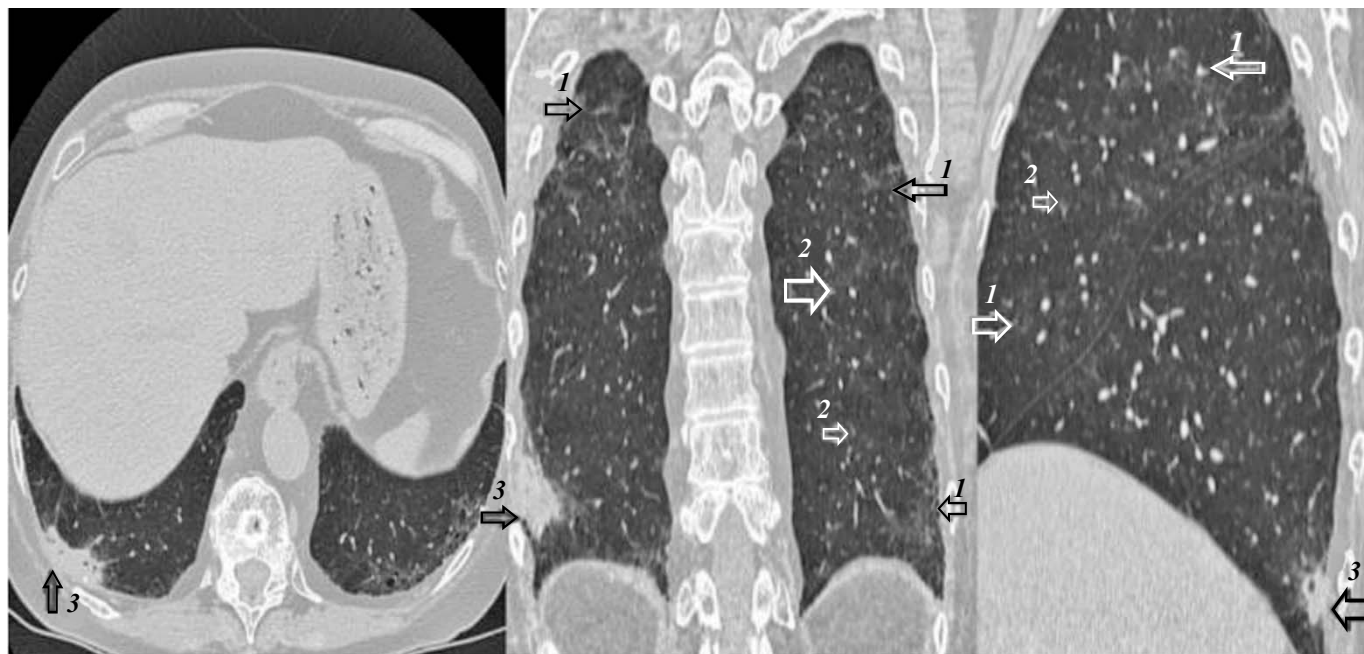


Рис. 5. КТ-картина от 04.08.2021: 1 — ретикулярные изменения — распределены хаотично субплеврально и центрилобулярно в обоих легких. Отмечается увеличение площади и степени выраженности изменений, общая площадь вовлечения приблизительно до 12–14%; 2 — уплотнение по типу «матового стекла» — увеличение площади вовлечения приблизительно на 8%; 3 — появление очага субплеврального консолидированного уплотнения в S9 правого легкого, что характерно для остаточных изменений перенесенной вирусной пневмонии в стадии разрешения

лона до поддерживающей 8 мг в сутки. Уровень одышки по сравнению с периодом до болезни стал несколько выше, по субъективному ощущению пациентки. Появились и сохранялись общая выраженная слабость и слабость в конечностях, похудание.

08.10.2021 пациентке был проведен анализ на антитела IgM и IgG к SARS-CoV-2. Получен положительный результат на антитела IgG к N-белку (Architect, Abbott) в значении 4.49 Index (S/C), положительный результат на антитела IgG (Mindray) в значении 29.43+ BAU/мл, отрицательный результат на антитела IgM (Mindray) в значении 0.59 Index (S/C).

Важно отметить, что перед последней госпитализацией в ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой 12.03.2021 пациентке проводилось тестирование на антитела к SARS-CoV-2, к ходе которого был получен отрицательный результат как на IgM, так и на IgG. При этом в период между появлением типичной клиники новой коронавирусной инфекции и тестированием 12.03.2021 на антитела к SARS-CoV-2 пациентка не отмечала появления симптомов ОРВИ.

01.06.2022 проведены контрольные исследования: ЭхоКГ (небольшая легочная гипертензия) и МСКТ (рис. 6).

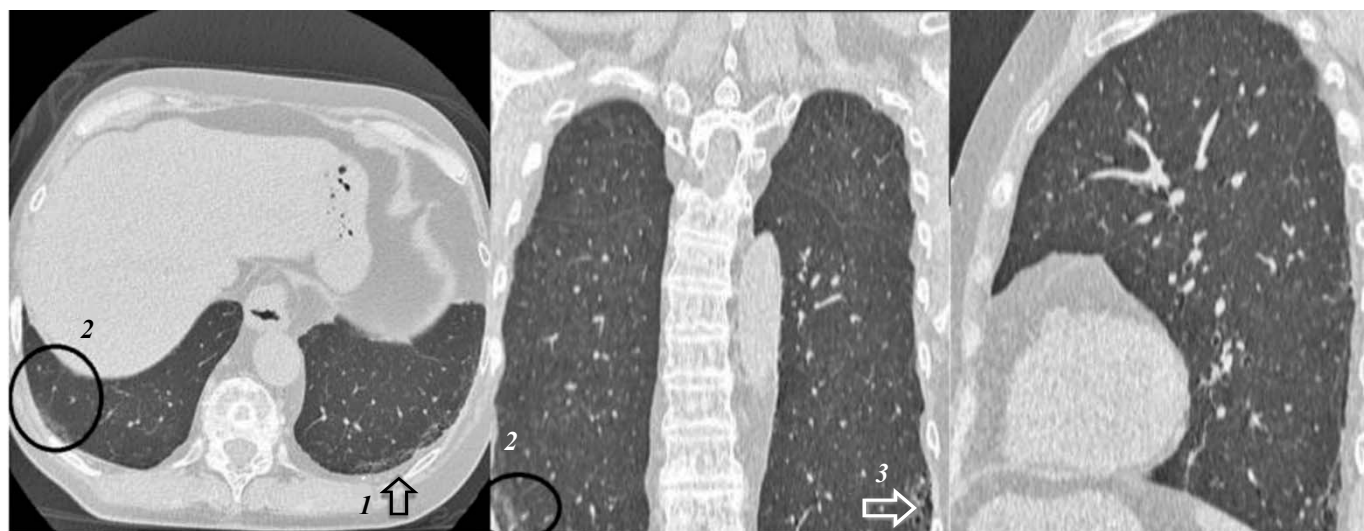


Рис. 6. КТ-картина от 01.06.2022: 1 — ретикулярные изменения в базальных субплевральных отделах уменьшились в размерах, идентичны изменениям от 24.02.2020; 2 — очаг консолидации нивелирован без остаточных изменений; 3 — тракционные бронхоэктазы, бронхиолоэктазы в базальных субплевральных отделах — без динамики

Обсуждение

Представляет большой интерес течение СКВ у данной пациентки, особенно эпизод ухудшения самочувствия, сопровождавшийся одышкой, высокой легочной гипертензией с быстрым регрессом и высоким титром АНФ, который стал причиной госпитализации в январе 2019 г.

Остро возникшая одышка, ПБПНПГ и высокая легочная гипертензия позволили заподозрить ТЭЛА, которая может возникать у пациентов с СКВ и коагулопатией, однако КТ не выявила тромбов в сосудистом русле легких.

При СКВ ИПЛ также может приводить к развитию ЛГ. ИПЛ долгое время может протекать бессимптомно, как это бывает в 2/3 случаев, или проявляется неспецифично: одышкой при физической нагрузке, сухим кашлем и утомляемостью [3, 10]. Учитывая, что пациентка с 1993 г. регулярно не наблюдалась у врача и не обследовалась, можно предполагать постепенное формирование этих изменений в легких уже задолго до «клинической манифестации» в виде ЛГ. Однако, учитывая быстрый регресс ЛГ, одышки и болевого синдрома в январе 2019 г. и при этом прогрессирование ИПЛ с отсутствием значимого нарастания ЛГ при проспективном наблюдении, этот вариант как причина ЛГ маловероятен [3].

Выявленная высокая ЛГ также могла объясняться тем, что при СКВ легочная артериальная гипертензия встречается как самостоятельный вид поражения легких от 0,3% до 17,5% случаев, по данным разных авторов [2, 3]. Мнения исследователей относительно корреляции длительности СКВ и развития ЛГ разделились, но отмечается, что ЛГ в такой ситуации редко достигает высоких значений [3, 10]. Однако в рассматриваемом клиническом случае быстрое снижение показателей рСДЛА при терапии ГКС нехарактерно для типичного варианта течения ЛГ при системном заболевании.

В ряде работ установлено, что развитие ЛГ при СКВ часто сочетается с синдромом Рейно [2, 3, 10]. В связи с чем есть основание полагать, что в развитии ЛГ играет роль феномен Рейно, в частности так называемый легочный синдром Рейно, о котором в литературе упоминается как о васкулите, и предполагается, что в легких происходят те же изменения, что и в пальцах рук и ног — возникает спазм сосудов [11]. При поражении сосудов легких возникает повышение давления в легочных артериях и вероятно появление клинической картины с одышкой и болевым синдромом.

Кроме преходящего сосудистого спазма, васкулит может вносить свой вклад в развитие легочного синдрома Рейно в аспекте инфильтрации сосудистой стенки макрофагами и Т-лимфоцитами, которые вырабатывают факторы роста тромбоцитов и эндотелия, что играет большую роль в патогенезе развития ЛГ. Также васкулит выступает фактором развития эндотелиальной дисфункции, что ведет к нарушению вазодилатации из-за снижения активности NO-синтазы и простациклина, и это является ключевым звеном патогенеза развития ЛГ [12]. Подобные предположения описаны в литературе в отношении системной склеродермии, и, вероятно, это может

быть справедливым и для СКВ ввиду сходства основных звеньев патогенеза [13, 14].

С учетом быстрого регресса одышки, болевого синдрома и ЛГ в ответ на повышение дозы метилпреднизолона до 24 мг/сут в течение 3 дней предполагается, что причиной острого ухудшения в декабре 2018 г. стал легочный феномен Рейно. Быстрое и полное клиническое улучшение подтверждается данными ЭхоКГ (снижение систолического градиента на ТК до 22 мм рт. ст.).

Обращают на себя внимание изменения иммунологического профиля данной пациентки в сопоставлении с клинической картиной и результатами инструментального обследования. На момент постановки диагноза СКВ в 1991 г. из аутоантител, подтверждающих диагноз СКВ, были обнаружены АНФ в высоком титре и анти-ДНК, а также выявлен высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов и ревматоидный фактор в высоком титре. Примечательно, что уже тогда было высказано предположение о возможном развитии синдрома Шегрена при отсутствии клинических проявлений на тот момент.

В январе 2019 г. во время острого эпизода АНФ 1:10 240 и по результатам иммуноблота, выполненного 18.02.2019, мы наблюдаем изменения иммунологических маркеров (анти-ДНК отрицательный, anti-SSA/Ro-52 +++, anti-SS-A (60 kDa) +++, anti-SS-B + ++), что позволяет нам предполагать наличие у пациентки синдрома Шегрена, иммунологическими маркерами которого является anti-SS-A, anti-SS-B [16]. Во время госпитализации в ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой 12–26.03.2020 по данным УЗИ слюнных желез, сиалографии правой околоушной слюнной железы, консультации офтальмолога нарушения структуры/функции желез были подтверждены. Следует отметить, что к системным внежелезистым проявлениям данного синдрома относится феномен Рейно, который встречается у трети таких пациентов [16], ИПЛ, встречающееся в 6–79% случаев [17], что наблюдается у нашей пациентки. Высоковероятно, что изменение клинической картины с развитием ИПЛ связано с иммунологической прогрессией, а именно с манифестацией синдрома Шегрена. Предположительно на протяжении 26 лет пациентка не жаловалась на свое состояние и чувствовала себя стабильно, так как не происходило прогрессии и трансформации заболевания и, соответственно, не изменялись иммунологические маркеры. Внезапно возникшее ухудшение состояния в декабре 2018 г. могло быть связано с присоединением синдрома Шегрена, который клинически проявился возникновением легочного синдрома Рейно и начавшимся ИПЛ.

По данным литературы, сочетание СКВ и синдрома Шегрена может проявляться рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП), что подтверждается нашим наблюдением — через месяц после выписки из ГБУ РО ОККД в феврале 2019 г. на КТ были обнаружены характерные признаки: умеренно выраженные ретикулярные изменения с формированием мелких сот и множественные линейные фиброзные тяжи в периферических отделах нижних долей легких с обеих сторон [18].

В это же самое время иммунологическое исследование выявило маркеры, характерные для синдрома Шегрена (anti-SS-A (60 кДа) +++, anti-SS-B +++) , чего не наблюдалась в предыдущем иммунологическом исследовании. На основании данных наблюдений можно сделать вывод, что произошедший «вираж антинуклеарных антител» связан с манифестацией синдрома Шегрена на фоне длительно текущей СКВ в виде паттерна ОИП, который стал причиной появившейся легочной гипертензии и в дальнейшем привел к прогрессирующему ИПЛ.

По данным литературы, отдельные алгоритмы лечения ИПЛ на фоне СКВ не разработаны. Специфическое лечение, как правило, не применяется: первостепенно используются высокие дозы ГКС — преднизолон 0,5–1 мг/кг в сутки, далее добавляют базисные противовоспалительные препараты — гидроксихлорохин, циклофосфамид.

Обсуждается применение МФМ и ритуксимаба — эти препараты показали свою эффективность в ряде исследований в лечении ИПЛ не только при СКВ, но и при других ревматических заболеваниях [19, 20]. В случае неэффективности вышеуказанных препаратов рассматривают использование препаратов для лечения идиопатического легочного фиброза нинтеданиба и пирфенидона [3, 10]. Возможности лечения ИПЛ у нашей пациентки оказались ограничены: прием ГКС вызвал развитие таких побочных эффектов, как стероидная миопатия и остеопороз. Терапия МФМ и ритуксимабом осложнилась рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей, резистентной к антибиотикотерапии. В таких условиях терапия вышеуказанными лекарственными средствами невозможна. Необходимо рассмотреть возможность назначения пациентке антифибротических препаратов для остановки прогрессирования ИПЛ, а также, учитывая положительную динамику в состоянии пациентки при лечении вазостеноном, стоит рассмотреть возможность повторения терапии этим препаратом.

По данным литературы, в период пандемии COVID-19 больные СКВ находятся в группе риска в отношении заболевания COVID-19, сочетание СКВ и COVID-19 сопряжено с наиболее высокой частотой неблагоприятных исходов и смерти по сравнению с другими сопутствующими заболеваниями и при отсутствии таковых [4, 21, 22]. Ряд авторов отмечает, что используемые для лечения СКВ препараты могут увеличивать восприимчивость больных к COVID-19 [21, 23]. Также считается, что у больных СКВ возможно увеличение риска развития «цитокинового шторма», что представляет огромную опасность для жизни таких пациентов [4, 6], однако появляется все больше данных о том, что при адекватной терапии СКВ нет достоверного утяжеления течения новой коронавирусной инфекции, а в некоторых случаях это даже способствует протеканию COVID-19 в более легкой форме [7, 23].

Клинические проявления, которые были у пациентки при ухудшении в июне 2021 г., данные МСКТ в динамике, а также появление антител к SARS-CoV-2 позволили предполагать новую коронавирусную инфекцию [4]. Трактовать однозначно данный эпизод не было воз-

можным, поскольку в дифференциальной диагностике ИПЛ при СКВ и COVID-19-ассоциированной пневмонии возникают трудности: к КТ-признакам поражения легких в обоих случаях относят феномен «матового стекла» [24]. В обоих случаях заболевания могут протекать субклинически либо у пациентов имеются жалобы на одышку при физической нагрузке и утомляемость [3, 22]. Для точной постановки диагноза необходимо проведение анализа на выявление РНК вируса SARS-CoV-2, однако этого не было выполнено [4]. Клинические показатели относились к критериям средней степени тяжести (сатурации — к тяжелой степени), но данная пациентка относится к группе медицинского риска из-за имеющейся СКВ и должна была быть госпитализирована вне зависимости от тяжести заболевания, однако отказалась от госпитализации.

Согласно клиническим рекомендациям по лечению новой коронавирусной инфекции, лечение на фоне иммуновоспалительных ревматологических заболеваний, в частности СКВ, имеет определенные особенности. Рекомендуется до момента полного выздоровления прекратить прием базисных противовоспалительных препаратов, таких как метотрексат, лефлуномид, азатиоприн, генно-инженерные иммунобиологические препараты. Вышеперечисленные препараты можно применять только в случае риска развития urgentных осложнений СКВ или необратимого повреждения внутренних органов. Прием гидроксихлорохина рекомендуется продолжать, дозы ГКС максимально снизить [4]. Однако ввиду малого опыта лечения больных COVID-19 с сопутствующей СКВ в рассматриваемом клиническом случае лечение пациентки проводилось с увеличением дозы ГКС до высокой.

Заключение

СКВ на протяжении многих лет называют «болезнью с тысячей лиц». Клинические проявления и течение этого заболевания невероятно разнообразны, что демонстрирует представленное наблюдение: иммунологическая «нетипичность», которая заключается в отсутствии одного из главных маркеров СКВ (антител к нативной ДНК) после периода длительного ее течения, «вираж» антинуклеарных антител и присоединение синдрома Шегрена более чем через 30 лет от начала проявлений заболевания, а также наличие выраженного синдрома Рейно уже на момент установления диагноза. ИПЛ у пациентки манифестировало одышкой, болями в грудной клетке и высокой легочной гипертензией, при этом причиной подобных проявлений мог быть легочный синдром Рейно. Сложные клинические ситуации, когда из-за появления побочных эффектов и противопоказаний приходится отменять препараты для лечения ИПЛ, побуждают искать пути лечения, в частности предлагается возможность применения антифибротической терапии и вазостенона. Наблюдение также демонстрирует сложность дифференциальной диагностики у пациентов с поражением легких как проявлением СКВ и инфекцией COVID-19 при принципиально разных подходах к лечению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Этическое утверждение. Пациентка дала письменное разрешение на публикацию информации о состоянии ее здоровья.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Шостак Н. А., Клименко А. А., Кондрашов А. А. Интерстициальные заболевания легких: ключевые мишени для терапии. *Клиницист*. 2017;11(3–4):10–6. [Shostak N.A., Klimenko A.A., Kondrashov A.A. Interstitial lung diseases: key targets for therapy. *The Clinician*. 2017;11(3–4):10–16. (In Russian)]. DOI: 10.17650/1818–8338-2017-11-3-4-10-16
- Hannah J.R., D'Cruz D.P. Pulmonary complications of systemic lupus erythematosus. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2019;40(2):227–234. DOI: 10.1055/s-0039-1685537
- Клюквина Н.Г., Асеева Е.А., Никонорова Н.О. Поражение легких при системной красной волчанке: хорошо известные факты и нерешенные вопросы. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):578–589. [Klyukvina N.G., Aseeva E.A., Nikonova N.O. Lung involvement in systemic lupus erythematosus: wellknown facts and unsolved issues. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):578–589. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-578-589
- Временные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 от 22.02.2022. [Электронный ресурс]. URL: [BMP_COVID-19_V15.pdf](http://bmp.minzdrav.gov.ru/BMP_COVID-19_V15.pdf) (minzdrav.gov.ru) (дата обращения 01.03.2022). [Temporary Clinical Guidelines for Prevention, Diagnosis, and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19). Version 15 of 22.02.2022. [Electronic resource]. URL: [BMP_COVID-19_V15.pdf](http://bmp.minzdrav.gov.ru/BMP_COVID-19_V15.pdf) (minzdrav.gov.ru) (date of request: 01.03.2022) (In Russian)].
- Филимонова А.А., Шурпо Е.М., Котляров С.Н., Булгаков А.А. Острые повреждения миокарда при COVID-19: виды, механизмы развития, критерии диагноза, прогноз. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2022;10(3):311–326. [Filimonova A.A., Shurpo Y.M., Kotlyarov S.N., Bulgakov A.A. Acute Myocardial Damage in COVID-19: types, mechanisms of development, diagnosis criteria, prognosis. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2022;10(3):311–326. (In Russian)]. DOI: 10.23888/HMJ2022103311-326
- Насонов Е.Л., Попкова Т.В., Панафидина Т.А. Проблемы ранней системной красной волчанки в период пандемии COVID-19. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):119–128. [Nasonov E.L., Popkova T.V., Panafidina T.A. Problems of early diagnosis of systemic lupus erythematosus during the COVID-19 pandemic. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):119–128 (In Russian)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-119-128
- Соловьева А.В., Коршунова Л.В., Шурпо Е.М., Наместникова А.С. Перспективы гиалуронидазной терапии при новой коронавирусной инфекции COVID-19 с поражением легких. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2022;30(3):313–322. [Solov'yeva A.V., Korshunova L., Shurpo E., Namestnikova A. Prospects of Hyaluronidase Therapy in Novel COVID-19 Infection with Damage to Lungs. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2022;30(3):313–322. (In Russian)]. DOI: 10.17816/PAVLOVJ101242
- Alharthy A., Faqih F., Nasim N., Noor A., Akhtar S., Balshi A., Balhamar A., Alqahtani S.A., Memish Z.A., Karakitsos D. COVID-19 in a patient with a flare of systemic lupus erythematosus: A rare case-report. *Respir. Med. Case Rep*. 2020;31:101252. DOI: 10.1016/j.rmcr.2020.101252
- He F., Luo Q., Lei M., Fan L., Shao X., Hu K., Qin S., Yu N., Cao J., Yang L. Successful recovery of recurrence of positive SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 patient with systemic lupus erythematosus: a case report and review. *Clin. Rheumatol*. 2020;39(9):2803–2810. DOI: 10.1007/s10067-020-05230-0
- Lopez Velazquez M., Highland K.B. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2018;30(5):449–464. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000531
- Devgire V., Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Br. J. Hosp. Med. (Lond)*. 2019 2;80(11):658–664. DOI: 10.12968/hmed.2019.80.11.658
- Vazquez Z.G.S., Klinger J.R. Guidelines for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Lung*. 2020;198(4):581–596. DOI: 10.1007/s00408-020-00375-w
- Fahey P.J., Utell M.J., Condemi J.J., Green R., Hyde R.W. Raynaud's phenomenon of the lung. *Am. J. Med*. 1984;76(2):263–9. DOI: 10.1016/0002-9343(84)90783-6
- Launay D., Sobanski V., Hachulla E., Humbert M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. *Eur. Respir. Rev*. 2017;26(145):170056. DOI: 10.1183/16000617.0056-2017
- Thorne, Iona; Sutcliffe, Nurhan (2017). Sjögren's syndrome. *British Journal of Hospital Medicine*, 2017;78(8):38–442. DOI: 10.12968/hmed.2017.78.8.438
- Jonsson R., Haga H.-J., Gordon T. Sjogren's syndrome. In *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology*, Koopman W.J., ed. 14th, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2001:1736–1759.
- Natalini J.G., Johr C., Kreider M. Pulmonary involvement in sjögren syndrome. *Clin. Chest. Med*. 2019;40(3):531–544. DOI: 10.1016/j.ccm.2019.05.002
- Сперанская А.А., Новикова Л.Н. Компьютерно-томографические паттерны идиопатического легочного фиброза. *Практическая пульмонология*. 2018;1:73–80. [Speranskaya A.A., Novikova L.N. Computed Tomographic Patterns of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Practical pulmonology*. 2018;1:73–80. (In Russian)].
- Xing N.S., Fan G.Z., Yan F., Liu Y.P., Zhang R. Safety and efficacy of rituximab in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Int. Immunopharmacol*. 2021;95:107524. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107524
- Ma X., Tang R., Luo M., Zeng Z., Shi Y., Tang B., Xiao R. Efficacy of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide in systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Rheumatol*. 2021;40(8):3185–3193. DOI: 10.1007/s10067-021-05794-5
- Bertoglio I.M., Valim J.M.L., Daffre D., Aikawa N.E., Silva C.A., Bonfá E., Ugolini-Lopes M.R. Poor Prognosis of COVID-19 acute respiratory distress syndrome in Lupus Erythematosus: Nationwide Cross-Sectional Population Study Of 252119 Patients. *ACR Open Rheumatol*. 2021;23. DOI: 10.1002/acr2.11329
- Zhong J., Shen G., Yang H. et al. COVID-19 in patients with rheumatic disease in Hubei province, China: a multicentre retrospective observational study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(9):e557–e564. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30227-7
- Avouac J., Drumez E., Hachulla E., Seror R., Georgin-Lavialle S., El Mahou S. et al. FAIR/SFR/SNFM/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;25. DOI: 10.1016/S2665-9913(21)00059-X
- Ye Z., Zhang Y., Wang Y., Huang Z., Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur. Radiol*. 2020;30(8):4381–4389. DOI: 10.1007/s00330-020-06801-0

Поступила 03.11.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Правкина Екатерина Алексеевна (Pravkina Ekaterina A.) — канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-7114-435X>

Баранова Анна Сергеевна (Baranova Anna S.) — ассистент кафедры анатомии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-4263-8216>

Филоненко Сергей Павлович (Filonenko Sergey P.) — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-6658-2072>

Молчанов Сергей Анатольевич (Molchanov Sergey A.) — врач-рентгенолог кабинета компьютерной томографии МЦ «Еламед», <https://orcid.org/0000-0001-8307-2883>