

© РОМАНОВА Л.П., АЛЬПИДОВСКАЯ О.В., МОСКОВСКАЯ О.И., ЛЕЖЕНИНА С.В., МОСКОВСКИЙ А.В. 2024

Романова Л.П., Альпидовская О.В., Московская О.И., Леженина С.В., Московский А.В.

СИНДРОМ ЦЕЛЕНА–ГЕЛЛЕРСТЕДТА С РАЗВИТИЕМ МИКРОКРОВОИЗЛИЯНИЙ В ЛЕГКИЕ ПОСЛЕ ПОВТОРНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ SARS-CoV-2

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия

Представлен редкий случай летального исхода при синдроме Целена–Геллерстедта с развитием микрокровоизлияний в легких после повторного инфицирования SARS-CoV-2. Описаны морфологические изменения в легочной ткани и их взаимосвязь с данными клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. В легочной ткани выявлялись множественные кровоизлияния с участками пневмонии. Межальвеолярные перегородки определялись с фибриноидной дезорганизацией, диффузной инфильтрацией и разрозненно расположенными многоядерными клетками с гемосидерином. Особенность случая: летальный исход наступил в молодом возрасте, с отсутствием утолщения альвеол и фиброза легочной ткани, гипертрофии правых отделов сердца и соматической патологии, но с выраженными морфологическими изменениями в виде фибриноидной дезорганизации стенки сосудов, с диффузной клеточной инфильтрацией, выраженным геморрагическим экссудатом в просветах альвеол, выявлялись множественные кровоизлияния с обилием макрофагов, гранулами гемосидерина, клетки межальвеолярных перегородок определялись с кардиозисом. Отмечались разрывы мелких и средних сосудов легких и мелкие тромбы в некоторых из них. Таким образом, наследственная неполноценность эластических волокон мелких и средних сосудов легких, характерная для синдрома Целена–Геллерстедта, вероятно, способствовала их дилатации, повышенной проницаемости, стазу крови, разрывам и кровоизлияниям в легочную ткань. Особо следует отметить, что мелкие тромботические массы определялись именно в этих сосудах. Триггером явилось повторное инфицирование SARS-CoV-2.

Ключевые слова: COVID-19; синдром Целена–Геллерстедта; микрокровоизлияния легкого; диффузное альвеолярное повреждение; гемосидерин; гиалиновые мембраны.

Для цитирования: Романова Л.П., Альпидовская О.В., Московская О.И., Леженина С.В., Московский А.В. Синдром Целена–Геллерстедта с развитием микрокровоизлияний в легкие после повторного инфицирования SARS-CoV-2. Клиническая медицина. 2024;102(11–12):916–919. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-916-919>

Для корреспонденции: Романова Любовь Петровна — e-mail: lyubasha_romanova_65@mail.ru

Lyubov P. Romanova, Olga V. Alpidovskaya, Olesya I. Moskovskaya, Svetlana V. Lezhenina, Alexander V. Moskovsky

CELEN-GELLERSTEDT SYNDROME WITH THE DEVELOPMENT OF MICROHEMORRHAGES IN THE LUNGS AFTER REINFECTION WITH SARS-CoV-2

I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

A rare case of fatal outcome in Celen–Gellerstedt syndrome with the development of microhemorrhages in the lungs after reinfection with SARS-CoV-2 is presented. The morphological changes in lung tissue and their correlation with clinical, laboratory, and instrumental study data are described. Multiple hemorrhages with areas of pneumonia were found in the lung tissue. The interalveolar septa exhibited fibrinoid disorganization, diffuse infiltration, and scattered multinucleated cells containing hemosiderin. A distinctive feature of this case is that the fatal outcome occurred at a young age, with no thickening of the alveoli, fibrosis of lung tissue, right heart hypertrophy, or somatic pathology, but with pronounced morphological changes in the form of fibrinoid disorganization of the vessel walls, diffuse cellular infiltration, and significant hemorrhagic exudate in the alveolar lumens. Multiple hemorrhages with an abundance of macrophages and hemosiderin granules were observed, and cells in the interalveolar septa showed karyolysis. Ruptures of small and medium-sized pulmonary vessels and small thrombi in some of them were noted. Thus, the hereditary insufficiency of elastic fibers in the small and medium-sized pulmonary vessels, characteristic of Celen–Gellerstedt syndrome, likely contributed to their dilation, increased permeability, blood stasis, ruptures, and hemorrhages in lung tissue. It is particularly noteworthy that small thrombotic masses were identified specifically in these vessels. The trigger was reinfection with SARS-CoV-2.

Key words: COVID-19; Celen–Gellerstedt syndrome; microhemorrhages in the lung; diffuse alveolar damage; hemosiderin; hyaline membranes.

For citation: Romanova L.P., Alpidovskaya O.V., Moskovskaya O.I., Lezhenina S.V., Moskovsky A.V. Zelena–Gellerstedt syndrome with the development of microhemorrhages in the lungs after re-infection with SARS-CoV-2. Klinicheskaya meditsina. 2024;103(11–12):916–919. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-916-919>

For correspondence: Lyubov P. Romanova — e-mail: lyubasha_romanova_65@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 05.05.2024
Accepted 21.05.2024

Синдром Целена–Геллерстедта (идиопатический гемосидероз легких) — редко встречающееся заболевание, характеризуется кровоизлияниями в легочную ткань, анемией и волнообразным рецидивирующим течением [1–4]. В некоторых случаях может быть бессимптомный

характер течения заболевания. Изучение эпидемиологии и патоморфоза синдрома Целена–Геллерстедта затруднено вследствие крайней редкости этой патологии. Частота встречаемости от 0,24 до 1,23 на 1 млн населения [1, 2]. Чаще заболевание бывает у детей [5–7], однако в редких

случаях может выявляться у пациентов зрелого и пожилого возраста [3]. У лиц молодого возраста встречается крайне редко. В связи с редкостью патологии каждый случай синдрома Целена–Геллерстедта представляет теоретический и практический интерес для специалистов широкого профиля.

Несмотря на то, что пандемия COVID-19 стихла, остаются неописанными изменения в органах при синдроме Целена–Геллерстедта после повторного инфицирования SARS-CoV-2. Частота повторного заражения инфекцией COVID-19 составляет 5% через 3 мес. после первого эпизода и 95% через 5 лет. Течение инфекции COVID-19 может проявляться нетипично у части лиц с редкой патологией. В связи с актуальностью проблемы представляется клинический случай развития осложнений в виде геморрагического инфаркта в легких при синдроме Целена–Геллерстедта после повторного инфицирования SARS-CoV-2.

Описание клинического случая

Пациент М.А. 24 лет был доставлен бригадой скорой помощи в БУ «ГКБ № 1» Минздрава Чувашии в тяжелом состоянии с жалобами на кашель с прожилками крови в мокроте, повышение температуры тела до 38,1 °С, слабость, одышку смешанного характера.

Результаты физикального осмотра: общее состояние оценивалось как тяжелое. При аускультации грудной клетки выслушивалось ослабленное дыхание, хрипы, увеличение частоты дыхания до 37 в минуту, SpO₂ 63%. Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальное давление (АД) 110/65 мм рт. ст., тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений 100 уд/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Стул и мочеиспускание не нарушены. Оценка состояния по шкале NEWS2 составляла 11 баллов.

Анамнез заболевания: около двух недель назад, до предшествующей госпитализации, пациент впервые стал отмечать малопродуктивный кашель. В амбулаторных условиях принимал Амбробене в течение 5 дней, особого улучшения не отмечал. Затем стала повышаться температура тела до 38,1 °С, в мокроте появились прожилки крови. Начал прием антибактериальных средств. На фоне лечения положительной динамики не отмечал, кашель усилился, откашливание мокроты происходило с болью, прожилки крови в мокроте сохранялись. В связи с этим вызвал скорую медицинскую помощь и был доставлен в инфекционное отделение для диагностики и лечения, где находился в течение 30 мин.

Анамнез жизни: курение, злоупотребление алкоголем отрицал. Перенесенные заболевания: в ноябре 2024 г. перенес вирусную интерстициальную пневмонию, легкой степени (COVID-19, лабораторно подтвержденный). Жалоб со стороны внутренних органов не отмечал, за медицинской помощью не обращался.

Лабораторные и инструментальные методы исследования. В общем анализе крови выявлялся лейкоцитоз (лейкоциты — $18,9 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, анемия (эритроци-

ты — $3,1 \times 10^{12}/\text{л}$, $2,51 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 60 г/л, цветовой показатель крови - 0,5), повышение СОЭ до 72 мм/ч. Коагулограмма: D-димер — 266 мг/л, протромбиновый индекс — 27 %, МНО — 7,91, фибриноген — 23,4 г/л, АЧТВ — 88,6 сек.

Газы крови: pH — 7,327; pCO₂ — 36,5 мм рт. ст., pO₂ — 55,9 мм рт. ст.

Оксиметрия: ctHb — 5,6 g/dL (↓), sO₂ — 78,8% (↓), FO₂Hb — 76,0% (↓), FCOHb — 2,5% (↑), FNHb — 20,5% (↑), FMetHb — 1,0% (↑).

Исследование кислотно-щелочного состояния. Электролиты: cK⁺ — 4,0 ммоль/л, cNa⁺ — 136 ммоль/л, cCa²⁺ — 1,14 ммоль/л (↓), ↑cCl[−] — 102 ммоль/л (↑). Метаболиты: cGlu — 6,1 ммоль/л (↑), cLac — 2,9 ммоль/л (↑), ctBil — 16 ммоль/л.

Диагноз COVID-19 выставлен при исследовании назофарингеального мазка методом ПЦР.

На компьютерной томографии органов грудной клетки выявлялось двухстороннее субтотальное неравномерное уплотнение легочной паренхимы, отсутствие дифференциации сосудистого рисунка на фоне инфильтративных изменений, массивные участки неомогенной альвеолярной консолидации легочной ткани. Отмечалась картина единичных тромбов легочных сосудов. Трахея и бронхи 1–3 порядков были проходимы, в средостении увеличенных и кальцинированных лимфоузлов не отмечалось.

УЗДГ нижних конечностей: отсутствовали тромботические массы в артериальной и венозной системе нижних конечностей и вен таза.

По данным электрокардиограммы: синусовый ритм, ЧСС составляла 90 уд/мин.

Общий анализ мокроты: лейкоциты — 2–4 в поле зрения, макрофаги — 1–2 в поле зрения, эритроциты — сплошь.

Общий анализ мочи без патологических изменений.

Начата антибактериальная терапия, искусственная вентиляция легких. Во время интубации выделялась струей алая пенная кровь из интубационной трубки. Внезапно наступил летальный исход. Выставлен клинический диагноз: новая коронавирусная инфекция, тяжелое течение. Фоновое заболевание: синдром Целена–Геллерстедта. Осложнения: острая двусторонняя интерстициальная пневмония тяжелой степени тяжести. Дыхательная недостаточность 3-й степени. Тромбоз легочных сосудов. Сопутствующее заболевание: анемия тяжелой степени тяжести.

Результаты патологоанатомического исследования. При макроскопическом исследовании: слизистая оболочка трахеи и бронхов розового цвета с мелкими кровоизлияниями, в просвете выявляется темно-красная пенная жидкость. Масса правого легкого 1120 г, левого — 1050 г, при пальпации легкие плотно-эластичной консистенции, на разрезе темно-красного цвета, мелкозернистого вида, с поверхности среза стекает геморрагический экссудат.

По данным микроскопического исследования: межальвеолярные перегородки отечные, с фибриноидной де-

зормализацией и диффузной инфильтрацией, состоящей из макрофагов, лимфоцитов, плазматических клеток, гранулоцитов, разрозненно расположенных многоядерных гигантских клеток, с гемосидерином, локализованных внутри и внеклеточно (рис. 1, см. 4-ю стр. обложки).

На межалвеолярных перегородках выявлялись белковые массы в виде гиалиновых мембран. В просветах альвеол определялся геморрагический экссудат (рис. 2, см. 4-ю стр. обложки).

Имелись микрокровоизлияния в интерстициальную ткань, в ней определялись только контуры альвеол, в некоторых альвеолярных перегородках отмечались участки кариорексиса, пикноза и лизиса (рис. 2, б, см. 4-ю стр. обложки), выявлялись гистологические признаки респираторного дистресс-синдрома. Определялись разрывы стенок мелких и средних сосудов легких, и в некоторых из них визуализировались мелкие тромбы.

Патологоанатомический диагноз. Основное заболевание: новая короновирусная инфекция, тяжелое течение. Фоновое: идиопатический гемосидероз легких (очаги кровоизлияний различной степени давности, с наличием гемосидерофагов и осложнениями гемосидерина, по периферии кровоизлияний лимфогистиоцитарная инфильтрация с гигантскими многоядерными клетками типа «инородных тел»). Осложнения основного заболевания: тромбоз легочных сосудов. Диффузное альвеолярное повреждение. Сопутствующее заболевание: анемия тяжелой степени.

Обсуждение

Существует несколько предположений относительно патогенеза синдрома Целена–Геллерстедта. Одно из них основной считает наследственную неполноценность эластических волокон мелких и средних сосудов легких, а также наличие аномальных анастомозов между легочными артериями и венами, что приводит к их дилатации, повышенной проницаемости сосудистой стенки легочных капилляров, стазу крови и проникновению эритроцитов через стенку сосуда [2–4].

В соответствии с другим предположением заболевания имеет иммуноаллергический характер. В ответ на сенсибилизирующий фактор формируются аутоантитела с развитием реакции антиген–антитело, шоковым органом для которого являются легкие, что приводит к расширению капилляров, стазу и диапедезу эритроцитов в легочную ткань с отложением гранул гемосидерина [5–9].

Описываемый клинический случай летального исхода при синдроме Целена–Геллерстедта с развитием микрокровоизлияний в легких после повторного инфицирования SARS-COV-2 актуален, поскольку летальный исход развился у больного молодого возраста, с отсутствием утолщения альвеол и фиброза легочной ткани, гипертрофии правых отделов сердца и соматической патологии, но с выраженными морфологическими изменениями в виде фибриноидной дезорганизации, с диффузной клеточной инфильтрацией и выраженным геморрагическим экссудатом в просветах альвеол. В легочной

ткани выявлялись множественные кровоизлияния с обилием макрофагов с гемосидерином. В некоторых мелких и средних сосудах легких определялись мелкие тромбы.

Как правило, самой частой причиной легочной тромбоэмболии при инфицировании SARS-COV-2 является отрыв венозного тромба и закупорка им части или всего русла легочной артерии. Источником в большинстве случаев служит тромбоз в системе нижней поллой вены, в первую очередь в области подвздошно-бедренного сегмента (риск 40–50%). Нередко эмболы исходят из вен таза. Тромбоз глубоких вен голени представляет меньшую угрозу в отношении развития тромбоэмболии легочной артерии (риск 1–5%) до тех пор, пока не распространится на вены бедра. Значительно реже источником эмболии могут быть тромбы, расположенные в системе верхней поллой вены и в правых камерах сердца. Причиной массивных и субмассивных тромбоэмболий почти всегда являются тромбы из проксимальных вен нижних конечностей или вен таза. В представленном случае отсутствовали тромбы в сосудах разной локализации (описанных выше). Вероятно, в данном случае имело место локальное поражение эндотелия сосудов легких, приводящее к ангиопатии, активации и агрегации тромбоцитов с формированием тромбов [10–11]. По-видимому, триггером в данном случае послужило повторное заболевание COVID-19 и наследственная неполноценность эластических волокон мелких и средних сосудов легких, что способствовало их дилатации, повышенной проницаемости легочных сосудов, стазу крови, разрывам стенок этих сосудов и кровоизлияниям в легочную ткань. Особо следует отметить, что тромботические массы обнаружены именно в мелких и средних сосудах легких, что также встречается при синдроме Целена–Геллерстедта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cohen S. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Am. J. Med. Sci.* 1999;317:67–74.
2. Chen K. Anemia as the sole presenting symptom of idiopathic pulmonary hemosiderosis: report of two cases. *Chang. Gung. Med. J.* 2004;27:824–829.
3. Willms H. Diagnostics and therapy of idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Med. Klin. (Munich)*. 2007;102(6):445–450.
4. Павлинова Е.Б., Сафонова Т.И., Киришина И.А. Клинический случай идиопатического гемосидероза легких в практике врача-педиатра. *Российский педиатрический журнал*. 2022;3(1):231. [Pavlinova E.B., Safonova T.I., Kirshina I.A. Clinical case of idiopathic pulmonary hemosiderosis in pediatrician practice. *Russian Pediatric Journal*. 2022;3(1):231. (In Russian)].
5. Малюжинская Н.В., Моргунова М.А., Петрова И.В. Идиопатический гемосидероз легких в детском возрасте (клинические случаи). *Онкогематология*. 2022;17(1):82–86. Malyuzhinskaya N.V., Morgunova M.A., Petrova I.V. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in childhood (clinical cases). *Oncohematology* 2022;17(1):82–86. (In Russian)]. DOI: 10.17650/1818834620221718286
6. Chen X.Y., Sun J.M., Huang X.J. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in adults: review of cases reported in the latest 15 years. *Clin. Respir. J.* 2017;11:677–681. DOI: 10.1111/crj.12440
7. de Silva C., Mukherjee A., Jat K.R. Pulmonary Hemorrhage in Children: Etiology, Clinical Profile and Outcome. *Indian J. Pediatr.* 2019;86(1):7–11. DOI: 10.1007/s12098-018-2725-x

8. Taytard J., Nathan N., de Blic. New insights into pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis: the French RespiRare® cohort. *Orphanet J. Rare Dis.* 2013;8(161). DOI: 10.1186/1750-1172-8-161
9. Болотова Е.В., Шульженко Л.В., Терман Е.А. Идиопатический гемосидероз легких (клиническое наблюдение в динамике). *Пульмонология.* 2020;30(1):115–120. [Bolotova E.V., Shulzhenko L.V., Terman E.A. Idiopathic pulmonary hemosiderosis (clinical observation over time). *Pulmonology.* 2020;30(1):115–120. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-115-120
10. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet.* 2020;395(10234):1417–8.
11. Levi M., Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood.* 2018;131(8):845–54.

Поступила 05.05.2024
Принята в печать 21.05.2024

Информация об авторах

Романова Любовь Петровна — канд. биол. наук, доцент кафедры дерматовенерологии с курсом гигиены, ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», <https://orcid.org/0000-0003-0556-8490>

Альпидовская Ольга Васильевна — канд. мед. наук, доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины, ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», <https://orcid.org/0009-0004-0232-3193>

Московская Олеся Игоревна — канд. биол. наук, доцент кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», <https://orcid.org/0000-0002-9147-7263>

Леженина Светлана Валерьевна — канд. мед. наук, зав. кафедрой, доцент кафедры организации здравоохранения и информационных технологий в медицине, ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», <https://orcid.org/0000-0002-9449-8086>

Московский Александр Владимирович — докт. мед. наук, профессор кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии, ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», <https://orcid.org/0000-0003-3043-9703>

Information about the authors

Lyubov P. Romanova — Candidate of Biology Sciences, Associate Professor of the Department of Dermatovenereology with a course in Hygiene, I.N. Ulyanov Chuvash State University, <https://orcid.org/0000-0003-0556-8490>

Olga V. Alpidovskaya — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, I.N. Ulyanov Chuvash State University, <https://orcid.org/0009-0004-0232-3193>

Olesya I. Moskovskaya — Candidate of Biology Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Biology with a course in Microbiology and Virology, I.N. Ulyanov Chuvash State University, <https://orcid.org/0000-0002-9147-7263>

Svetlana V. Lezhenina — Candidate of Medical Sciences, Head of the Department, Associate Professor of the Department of Healthcare Organization and Information Technologies in Medicine, I.N. Ulyanov Chuvash State University, <https://orcid.org/0000-0002-9449-8086>

Alexander V. Moskovsky — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Orthopedic Dentistry and Orthodontics, I.N. Ulyanov Chuvash State University, <https://orcid.org/0000-0003-3043-9703>