

Роль триггерных факторов в развитии системной склеродермии (клиническое наблюдение)

Меньшикова И.В., Пак Ю.В., Петрухнова М.Ф., Мочалова О.И.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Описан клинический случай развития быстро прогрессирующей системной склеродермии после повторной коронавирусной инфекции. Обсуждается вклад профессиональных вредностей, онкологического процесса и лучевой терапии в патогенез данного заболевания. Особенностью клинической картины является наличие гидроперикарда, а также редких иммунологических маркеров позднего дебюта системной склеродермии.

Ключевые слова: системная склеродермия; постлучевой фиброз; COVID-19; электромагнитное излучение; гидроперикард.

Контакты: Ирина Вадимовна Меньшикова; ivmenshikova@mail.ru

Для ссылки: Меньшикова ИВ, Пак ЮВ, Петрухнова МФ, Мочалова ОИ. Роль триггерных факторов в развитии системной склеродермии (клиническое наблюдение). Современная ревматология. 2023;17(3):66–70. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-66-70

The role of trigger factors in the development of systemic sclerosis (clinical case)

Menshikova I.V., Pak Y.V., Petrukhnova M.F., Mochalova O.I.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow 8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia

A clinical case of the development of rapidly progressive systemic sclerosis after repeated coronavirus infection is described. The contribution of occupational hazards, the oncological process and radiation therapy to the pathogenesis of this disease is discussed. Hydropericardium was a feature of the clinical picture, as well as rare immunological markers of the late onset of systemic sclerosis.

Keywords: systemic sclerosis; post radiation fibrosis; COVID-19; electromagnetic radiation; hydropericardium.

Contact: Irina Vadimovna Menshikova; ivmenshikova@mail.ru

For reference: Menshikova IV, Pak YV, Petrukhnova MF, Mochalova OI. The role of trigger factors in the development of systemic sclerosis (clinical case). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):66–70. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-66-70

Системная склеродермия (ССД) – относительно редкое заболевание с неустановленной этиологией. Неуклонное прогрессирование приводит к ухудшению качества жизни пациента, инвалидизации и ранней смерти.

Хотя четкое представление об этиологии ССД отсутствует, патогенез данного заболевания изучен более подробно. В основе клинических проявлений лежит фиброз кожи и/или внутренних органов. Образование специфических аутоантител запускает патологический процесс, при котором активность фибробластов значительно повышается, что сопровождается увеличением синтеза внеклеточного матрикса. Такие изменения приводят к развитию генерализованной эндотелиальной дисфункции, что вызывает прогрессирующее нарушение микроциркуляции, гипоксию тканей и ускоряет процесс фиброза. Точные причины возникновения этих нарушений не выяснены, однако известен ряд факторов, воздействие которых значительно повышает риск развития ССД. К ним относятся вирусы, некоторые факторы внешней среды, в том числе химические реагенты и лекарства [1]. У людей, перенесших коронавирусную инфекцию (COVID-19), наблюдаются образование различных аутоантител и развитие мощнейшей эндотелиальной дисфункции, что способствует возникновению иммуновоспалительных заболеваний. На

сегодняшний день опубликовано два случая развития ССД вскоре после перенесенного COVID-19. Примечательно, что тяжесть течения COVID-19 у описанных пациентов была различной. Так, у женщины 48 лет, наблюдавшейся индийскими коллегами, зафиксирован эпизод острой дыхательной недостаточности, возникшей как осложнение коронавирусной инфекции [2], а мужчина 47 лет перенес COVID-19 амбулаторно, показаний для госпитализации у него не выявлено [3].

Представляем собственное клиническое наблюдение быстро прогрессирующего течения диффузной формы ССД, дебют которой связан с перенесенной коронавирусной инфекцией.

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 70 лет, поступила в отделение ревматологии с жалобами на выраженный плотный отек кистей, предплечий, стоп и голеней, передней брюшной стенки, зябкость пальцев рук, ограничение движений в суставах кистей и стоп, снижение массы тела на 22 кг за последние 7 мес, зуд, шелушение кожи верхних и нижних конечностей, лица, общую слабость, одышку при физической нагрузке (ходьба на расстояние до 500 м). В анамнезе имелось указание на профессиональные вредности –



Рис. 1. Плотный отек кистей, гиперпигментация кожи у пациентки А.

Fig. 1. Puffy hands, hyperpigmentation of the skin in patient A.

Данные иммунологического исследования, IgG-блот
Immunological data, IgG-blot

Показатель	Результат	Референсное значение
CENP-A	–	–
CENP-B	–	–
RP-11	+++	–
RP-155	+++	–
Fibrillarlin	–	–
NOR-90	–	–
Scl-70	–	–
Th/To	–	–
PM-Sc-100	–	–
PM-Scl-75	–	–
Ku	–	–
PDGFR	–	–
Ro-52	–	–

Примечание. (–) – отрицательный, (+) – положительный результат.

длительный контакт с электромагнитным излучением. Больная в течение 34 лет работала с установками связи, рабочая смена длилась 12 ч, в течение которых пациентка подвергалась электромагнитному воздействию.

Осенью 2021 г. перенесла коронавирусную инфекцию легкого течения, лечилась амбулаторно. После этого впервые отметила возникновение артрита проксимальных и дистальных межфаланговых суставов кистей, лучезапястных суставов, I плюснефалангового сустава правой стопы, онемение, покалывание в пальцах стоп. В анализе крови выявлено повышение острофазовых показателей: СОЭ – до 30 мм/ч, уровня СРБ – до 7 мг/дл, увеличение содержания мочевой кислоты до 469,9 мкмоль/л, при

рентгенографии обнаружены признаки остеоартрита мелких суставов кистей. В феврале 2022 г. госпитализирована в ревматологическое отделение. Состояние расценено как подагрический артрит на фоне хронической болезни почек 3б стадии, скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI) – 42,2 мл/мин (пациентка длительно страдает неконтролируемой артериальной гипертензией). Проведено лечение дексаметазоном, назначен фебуксостат, скорректирована антигипертензивная терапия. Состояние улучшилось, артрит купирован.

В апреле 2022 г. повторно перенесла коронавирусную инфекцию легкого течения, после чего впервые отметила отеки стоп и нижней трети голени, позднее появился плотный отек кистей, стоп, голени и предплечий. При обследовании по месту жительства с целью исключения онкологической патологии органов малого таза как возможной причины отечного синдрома нижних конечностей по данным лабораторных и инструментальных методов исследования диагностирован рак шейки матки T1b1N0M0. В сентябре 2022 г. – экстирпация матки с придатками. Химиотерапия не проводилась. До декабря 2022 г. пациентка получила 28 курсов лучевой терапии – ЛТ (дистанционная ЛТ и брахитерапия). Отмечено нарастание плотного отека и ограничение движений в суставах кистей и стоп. С мая 2022 г. появились также жалобы на затруднение глотания, отсутствие аппетита. За 7 мес потеряла 22 кг. В декабре 2022 г. консультирована ревматологом, состояние расценено как дебют ССД и назначен метилпреднизолон в дозе 12 мг/сут.

В январе 2023 г. пациентка была в плановом порядке госпитализирована в ревматологическое отделение для обследования, верификации диагноза и лечения. При физикальном обследовании определялись плотные отеки верхних конечностей, максимально выраженные в области кистей и достигавшие уровня нижней трети плеча; отеки нижних конечностей, наиболее выраженные в области стоп и постепенно уменьшавшиеся в области бедер. Обращали на себя внимание гиперпигментация кистей, единичные рубчики на кончиках пальцев рук (рис. 1), Передняя брюшная стенка также была плотной, отеочной и гиперпигментированной.

Тоны сердца ясные, ритмичные, число сердечных сокращений – 89 в минуту, артериальное давление – 135/80 мм рт. ст. В легких при аускультации – везикулярное дыхание, в нижних отделах с обеих сторон выслушивалась жесткая крепитация.

При лабораторном исследовании у пациентки выявлены признаки анемии смешанного генеза: уровень Hb снижен до 88 г/л, уровень железа сыворотки – 7,6 мкмоль/л. Данные изменения позволяли предположить железодефицитную анемию, вероятно, в сочетании с анемией хронических заболеваний. СОЭ оставалась в пределах референсных значений – 18 мм/ч; однако отмечалось повышение концентрации СРБ до 8,2 мг/л. Также сохранялась гиперурикемия – уровень мочевой кислоты составлял 413,4 мкмоль/л (по сравнению с предыдущими данными наблюдалась тенденция к его снижению). При иммунологическом исследовании выявлен антинуклеарный фактор в титре 1:1280 гранулярного типа свечения; обнаружены также антитела к экстрагируемым ядерным антигенам RP-11 и RP-155 (см. таблицу). Эти иммунологические маркеры были ассоциированы с поздним дебютом ССД, распространенным поражением внутренних органов (сердца, почек, интерстициальным поражением легких).

Для оценки состояния микроциркуляторного русла пациентке выполнена капилляроскопия: плотность капиллярной сети –

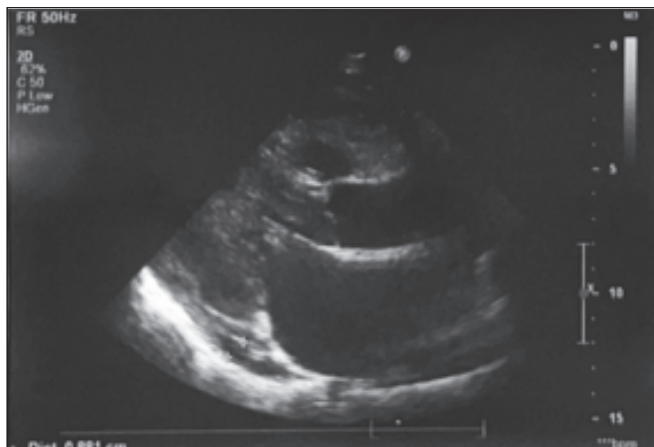


Рис. 2. Фрагмент ЭхоКГ пациентки А. Свободная жидкость в полости перикарда (обозначена метками)

Fig. 2. Fragment of echocardiography in patient A. Free fluid in the pericardial cavity (indicated by labels)

4–5 капилляров в поле зрения, выявлены множественные кустообразно измененные капилляры, расширение капиллярной петли до 30%, единичные мегакапилляры, наличие аваскулярных полей, геморрагии отсутствовали. Изменения соответствовали активному склеродермическому паттерну.

На электрокардиограмме определялись нарушения проводимости: блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, блокада правой ножки пучка Гиса. При эхокардиографии (ЭхоКГ) обнаружен выпот в полости перикарда (отсутствовавший по данным предоперационного обследования в сентябре 2022 г.): эхосвободное пространство по задней стенке – 0,8–0,9 см, по боковой стенке – 0,6 см, по передней стенке – 0,5 см (рис. 2); признаков легочной гипертензии не наблюдалось (систолическое давление в легочной артерии – 31 мм рт. ст.).

При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлено поражение интерстициальной ткани: в базальных отделах легких, субплеврально определялось уплотнение интерстиция с исходом в пневмофиброз с формированием участков «сотого легкого» (рис. 3), максимальная толщина слоя жидкости в полости перикарда – 18 мм. Уплотнения листков перикарда не установлено.

Учитывая выраженность патологических изменений легочной ткани, проведены функциональные диагностические исследования – бодиплетизмография и исследование диффузионной способности легких (DLCO). По данным бодиплетизмографии статические легочные объемы в пределах нормальных значений: общая емкость легких – 88%, жизненная емкость легких – 85%, остаточный объем легких – 94%, функциональная остаточная емкость – 82%. Однако DLCO была снижена до 57%, отношение DLCO к альвеолярному объему – 70% (Hb – 9,8 г/дл), что соответствует нарушениям средней степени тяжести.

При эзофагогастродуоденоскопии наблюдались эндоскопическая картина недостаточности кардии, рефлюкс-эзофагит с минимальными проявлениями (без эрозий), гипертрофическая гастропатия антрального отдела желудка (произведена его биопсия). Заключение гистологического исследования: изменения соответствуют активному гастриту с очаговой фовеолярной гиперплазией, имеются участки с дисрегенераторными изменениями эпителия. При рентгенологическом исследовании пи-

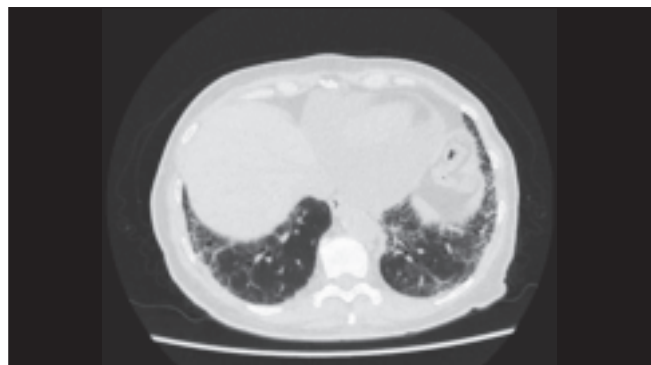


Рис. 3. КТ органов грудной клетки пациентки А. Интерстициальное поражение базальных отделов легких: преимущественно субплевральное утолщение интерстиция, пневмофиброз с участками «сотого легкого»

Fig. 3. Chest CT of patient A. Interstitial lung disease with the involvement of basal segments: predominantly subpleural interstitial thickening, pneumofibrosis with honeycomb areas

щевода, желудка и двенадцатиперстной кишки выявлены расширение пищевода до 4 см, замедление пассажа бария вследствие гипотонии пищевода, признаки рефлюкс-эзофагита.

В соответствии с критериями ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2013 г. проведена оценка имеющихся параметров: проксимальная склеродерма (плотный отек и утолщение кожи проксимальнее пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов) оценена в 9 баллов; цифровая ишемия (цифральные рубчики) – в 3 балла; капилляроскопические изменения – в 2 балла; интерстициальное поражение легочной ткани – в 2 балла; наличие специфических «склеродермических» антител – в 3 балла [4]. Сумма баллов составила 19, что позволило установить определенный диагноз диффузной формы ССД.

Принимая во внимание высокую активность заболевания, наличие клинически выраженных функциональных изменений, пациентке было рекомендовано продолжение терапии метилпреднизолоном в прежней дозе с медленным постепенным ее снижением (учитывая возраст, наличие в анамнезе неконтролируемой гипертензии, высокий риск развития остеопороза и патологических переломов). В качестве базисной терапии назначен микофенолата мофетил в начальной дозе 500 мг/сут (с последующим увеличением дозы до 2 г/сут). Согласно действующим клиническим рекомендациям, у пациентов с интерстициальным поражением легких рекомендуется использовать в качестве индукционной терапии именно этот препарат [5].

На фоне лечения внутривенными препаратами железа отмечалась положительная динамика в виде повышения уровня Hb до 98 г/л, что свидетельствует о вкладе дефицита железа в анемический синдром. На фоне терапии метилпреднизолоном и микофенолата мофетилом выраженность плотных отеков голеней и стоп уменьшилась, повысилась толерантность к физическим нагрузкам и улучшился аппетит.

Обсуждение. Описанный нами случай представляет большой интерес в связи с многофакторной этиологией ССД: перенесенная повторная коронавирусная инфекция, курс ЛТ по поводу рака шейки матки, профессиональные вредности (работа с электромагнитным излучением).

В последнее время в литературе появилось множество сообщений о возникновении аутоиммунных заболеваний после перенесенной инфекции COVID-19 [6]. По данным мировой статистики, увеличилось число впервые выявленных аутоиммунных заболеваний, в том числе ССД. Точный патогенез происходящих изменений еще только предстоит изучить, однако уже имеются предположения, что коронавирусы, как и другие вирусы, имеет сходные с собственными тканями организма антигены, что вызывает синтез аутоантител и повреждение тканей. Это предположение основано на том, что триггером, приводящим к клинической манифестации ССД, могут выступать также и другие вирусы. Описан ряд аутоантител, выявленных при инфицировании SARS-CoV и SARS-CoV-2: антиядерные, антифосфолипидные антитела и др. [7]. Кроме того, в клинических проявлениях коронавирусной инфекции и ССД есть некоторое сходство – при обоих заболеваниях имеет место интерстициальное поражение легких, в ряде случаев со сходной рентгенологической картиной. В основе этих заболеваний лежат генерализованное нарушение микроциркуляции и массивная эндотелиальная дисфункция. В соответствии с этим после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 вероятность дебюта ССД возрастает, так как у пациентов наблюдаются исходный дисбаланс цитокинов (что приводит к снижению толерантности к собственным тканям и синтезу аутоантител) и повреждение сосудистой стенки (что вызывает гипоксию тканей и фиброз).

Наша пациентка длительно подвергалась воздействию электромагнитного излучения. Его влияние на живые организмы изучено недостаточно. Однако, по данным литературы [8], подобное воздействие может обусловить значительные негативные последствия. В основе этих явлений лежит его способность повреждать мембраны клеток и стимулировать образование активных форм кислорода. Это приводит к увеличению количества соматических мутаций с образованием аномального клона клеток, атакующих собственные ткани организма.

ЛТ после перенесенной радикальной операции могла способствовать развитию склероза кожи и подкожной жировой клетчатки. Доказано, что в формировании постлучевого фиброза значительную роль играют провоспалительные цитокины,

включая фактор некроза опухоли α , интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ6, которые вызывают повышение концентрации тканевого фактора роста (ТФР) β [9]. Хотя воздействие ЛТ было местным (дистанционная ЛТ на область регионарного метастазирования, брахитерапия), во время проведения процедур клетки здоровых тканей подвергались интенсивному излучению с мембранным повреждением, развитием гипоксии тканей и повышением активности фибробластов, что впоследствии привело к развитию фиброза в области облучения. В настоящее время ведутся разработки таргетных препаратов, проявляющих антифиброзные свойства, в частности ингибитора ТФР β , что позволит значительно улучшить качество жизни пациентов [10].

Дифференциальная диагностика выпота в полость перикарда представляет определенные трудности, поскольку перикардит нередко является осложнением ЛТ; кроме того, в рамках ССД в редких случаях возможно возникновение полисерозита. Однако, учитывая отсутствие утолщения листков перикарда по данным КТ органов грудной клетки, неоднократную коронавирусную инфекцию в анамнезе, вероятнее всего, гидроперикард имел постинфекционную природу, что подчеркивает роль вирусной инфекции в индукции аутоиммунных процессов в целом и в генезе ССД в частности.

Заключение. Коронавирусная инфекция, электромагнитное излучение, лучевое воздействие – эти разнообразные факторы внешней среды совместно могли способствовать развитию ССД в представленном клиническом наблюдении. Несмотря на неопределенность этиологии ССД, на сегодняшний день доминирует предположение о генетической предрасположенности к данному заболеванию (что характерно и для других аутоиммунных болезней). Описанный клинический случай демонстрирует значительный вклад экзогенных факторов в развитие ССД. Однако, по нашему мнению, ведущую роль в индукции болезни у данной пациентки сыграла повторная коронавирусная инфекция.

Представляется перспективным продолжение исследований в этом направлении для выявления других потенциальных этиологических факторов и минимизации их влияния, определения групп риска в отношении возникновения ССД, а также разработки таргетной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-медиа; 2020. 448 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-media; 2020. 448 p.]
2. Chandra A, Kahaleh B. Systemic Sclerosis (SSc) After COVID-19: A Case Report. *Cureus*. 2022 Mar 15;14(3):e23179. doi: 10.7759/cureus.23179.
3. Fineschi S. Case Report: Systemic Sclerosis After Covid-19 Infection. *Front Immunol*. 2021 Jun 28;12:686699. doi: 10.3389/fimmu.2021.686699.
4. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2737-47. doi: 10.1002/art.38098. Epub 2013 Oct 3.
5. Goldin JG, Kim GHJ, Tseng CH, et al. Longitudinal Changes in Quantitative Interstitial Lung Disease on Computed Tomography after Immunosuppression in the Scleroderma Lung Study II. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Nov;15(11):1286-95. doi: 10.1513/AnnalsATS.201802-0790C.
6. Mobasheri L, Nasirpour MH, Masoumi E, et al. SARS-CoV-2 triggering autoimmune diseases. *Cytokine*. 2022 Jun;154:155873. doi: 10.1016/j.cyt.2022.155873. Epub 2022 Apr 5.
7. Salle V. Coronavirus-induced autoimmunity. *Clin Immunol*. 2021 May;226:108694. doi: 10.1016/j.clim.2021.108694. Epub 2021 Feb 19.
8. Hu C, Zuo H, Li Y. Effects of Radiofrequency Electromagnetic Radiation on Neurotransmitters in the Brain. *Front Public Health*. 2021 Aug17;9:691880. doi: 10.3389/fpubh.2021.691880.
9. Borrelli MR, Shen AH, Lee GK, et al. Radiation-Induced Skin Fibrosis: Pathogenesis, Current Treatment Options, and Emerging Therapeutics. *Ann Plast Surg*. 2019 Oct;83(4S Suppl 1):S59-S64. doi: 10.1097/SAP.0000000000002098.
10. Cruz-Morande S, Dotor J, San-Julian M. P144 a Transforming Growth Factor Beta Inhibitor Peptide, Generates Antifibrogenic Effects in a Radiotherapy Induced Fibrosis Model. *Curr Oncol*. 2022 Apr 12;29(4):2650-61. doi: 10.3390/curroncol29040217.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.03.2023/04.05.2023/10.05.2023

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.

Меньшикова И.В. <https://orcid.org/0000-0003-3181-5272>

Пак Ю.В. <https://orcid.org/0000-0001-5169-0740>

Петрухнова М.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-2764-3308>

Мочалова О.И. <https://orcid.org/0000-0002-4426-831>