Архив патологии
2025, т. 87, №4, с. 54–57
https://doi.org/10.17116/patol20258704154

Russian Journal of Archive of Patology
2025, vol. 87, no. 4, pp. 54–57
https://doi.org/10.17116/patol20258704154

Саркоидная реакция с очаговым интерстициальным фиброзом у пациента, перенесшего COVID-19 с персистенцией нуклеокапсидного и спайк-белков Sars-Cov-2-вируса в саркоидных гранулемах и ткани легкого

© Е.А. КОГАН, С.А. ДЕМУРА, М.А. АФОНИНА

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Представлено описание наблюдения развития саркоидоза легких с фиброзом после COVID-19. Проведены морфологический и иммуногистохимический анализы биопсии легкого на нуклеокапсидный и спайк-белки Sars-Cov2. В альвеолярных макрофагах, пневмоцитах второго порядка и эпителии бронхиол, также в гранулеме — в макрофагах, многоядерных клетках Пирогова—Лангханса были обнаружены белки вируса, что свидетельствует о персистенции Sars-Cov2. При этом выброс провоспалительных цитокинов клетками гранулем и интерстициальными макрофагами привел к повреждению ткани и фиброзу легких.

Ключевые слова: *саркоидоз, интерстициальные болезни легких, COVID-19, спайк-белок Sars-Cov2, фиброз легкого.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Коган Е.А. — https://orcid.org/0000-0002-1107-3753
Демура С.А. — https://orcid.org/0000-0001-9717-5496
Афонина М.А. — https://orcid.org/0000-0001-8473-3161
Автор, ответственный за переписку: Афонина М. А. — e-mail: afoninama2497@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Коган Е.А., Демура С.А., Афонина М.А. Саркоидная реакция с очаговым интерстициальным фиброзом у пациента, перенесшего COVID-19 с персистенцией нуклеокапсидного и спайк-белков Sars-Cov-2-вируса в саркоидных гранулемах и ткани легкого. *Архив патологии*. 2025;87(4):54–57. https://doi.org/10.17116/patol20258704154

Sarcoid reaction with focal interstitial fibrosis in a COVID-19 patient with persistence of Sars-Cov-2 virus nucleocapsid and adhesion proteins in sarcoid granulomas and lung tissue

© E.A. KOGAN, S.A. DEMURA, M.A. AFONINA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

A case report of pulmonary sarcoidosis with fibrosis after COVID-19 is presented. Morphologic and immunohistochemical analysis of lung biopsies for Sars-Cov2 nucleocapsid and adhesion proteins was performed. Virus proteins were detected in alveolar macrophages, second-order pneumocytes and bronchiolar epithelium, also in granuloma-associated macrophages, multinucleated Pirogov-Langhans cells, indicating Sars-Cov2 persistence. Meanwhile, release of pro-inflammatory cytokines by granuloma cells and interstitial macrophages resulted in tissue damage and pulmonary fibrosis.

Keywords: *sarcoidosis, interstitial lung diseases, COVID-19, Sars-Cov2 spike protein, lung fibrosis.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Kogan E.A. — https://orcid.org/0000-0002-1107-3753
Demura S.A. — https://orcid.org/0000-0001-9717-5496
Afonina M.A. — https://orcid.org/0000-0001-8473-3161
Corresponding author: Afonina M. A. — e-mail: afoninama2497@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:
Kogan EA, Demura SA, Afonina MA. Sarcoid reaction with focal interstitial fibrosis in a COVID-19 patient with persistence of Sars-Cov-2virus nucleocapsid and adhesion proteins in sarcoid granulomas and lung tissue. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2025;87(4):54–57. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/patol20258704154

Коронавирусная болезнь (COVID-19) — вирусное заболевание, вызываемое SARS-CoV-2. Распространенность этого вируса во всем мире и заинтересованность большого количества исследовательских групп позволили глубоко изучить эту инфекцию. Доказано участие COVID-19 в развитии ряда аутоиммунных заболеваний после перенесенного ковида, включая синдром Гийена–Барре, системную красную волчанку, аутоиммунную гемолитическую анемию, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунные заболевания щитовидной железы и болезнь Кавасаки [1–4]. Некоторые штаммы COVID-19, особенно дикий тип SARS-CoV-2 и вариант Delta, были связаны со значительными легочными осложнениями [5]. Легочные осложнения после этих штаммов COVID-19 возникают у 10–35% лиц, проходящих лечение на дому, а также перенесших легкую форму заболевания, и до 80% у стационарных пациентов [6, 7]. Также описано участие COVID-19 в развитии саркоидоза. В системе Pubmed найдено описание 6 случаев возникновения легочной формы саркоидоза после перенесенной инфекции COVID-19 [8—13]. W. Shah и соавт. [14] исследовали легочные осложнения после COVID-19 и среди 121 пациента у 6% был поставлен первично-выявленный саркоидоз, развившийся более чем через 1 месяц после перенесенного COVID-19. О.В. Воробьева и соавт. [15] описали пациента, у которого прижизненно был поставлен диагноз саркоидоза легких и лимфатических узлов. Кроме того, выявлена саркоидная реакция в коже, подтвержденная гистологически, у пациентки с пневмонией, развившейся после COVID-19 [16]. В доступной литературе мы не встретили описания случаев саркоидоза легких с интерстициальным фиброзом после перенесенной COVID-19.

Приводим собственное наблюдение пациентки 26 лет, которая в феврале 2023 г. перенесла COVID-19 в легкой форме. Лечилась амбулаторно. Ранее бронхолегочный анамнез был не отягощен. В мае 2023 г. перенесла ОРВИ, после чего пациентка была направлена на флюорографию с последующей компьютерной томографией (КТ) органов грудной клетки **(рис. 1)**. При обследовании в обоих легких выявлены единичные мелкие очажки до 2–3 мм преимущественно в субплевральных отделах с ограниченным участком плевральной тяжистости в нижней доле левого легкого.



Рис. 1. **Компьютерная томограмма легких.**
Фиброз (красная стрелка) и двусторонние узелки (синие стрелки).

Fig. 1. **Lung CT scan.**
Fibrosis (red arrow) and bilateral nodules (blue arrows).

После получения результатов КТ была проведена диагностическая бронхоскопия и трансбронхиальная биопсия (7 кусочков легочной ткани).

При морфологическом исследовании изучались фрагменты бронхов среднего и мелкого диаметра, бронхиолы, альвеолы. В бронхах установлены очаговая гиперплазия базальных клеток, склероз и лимфогистиоцитарная инфильтрация стенок и перибронхиальной ткани. В бронхиолах картина бронхиолоэктазии со склерозом и лимфогистиоцитарной инфильтрацией стенок и прилежащей интерстициальной ткани. В просвете одной из альвеол и в фиброзной ткани интерстиция располагались гранулемы саркоидного типа **(рис. 2)**, респираторные отделы легких с фокусами интерстициального фиброза с миофибробластическими очагами.

По результатам морфологии был поставлен диагноз саркоидоза легких с интерстициальным фиброзом в сочетании с хроническим бронхитом.

Для уточнения диагноза была проведена иммуногистохимическая реакция на нуклеокапсидный белок Sars-Cov2 (Gene Tex, кроличьи поликлональные антитела) и спайк-белок Sars-Cov2 (Gene Tex, кроличьи поликлональные антитела). Серийные парафиновые срезы толщиной 4 мкм использовали для иммуногистохимического выявления антигенов иммунопероксидазным методом с двойными антителами по стандартной методике с первичными антителами к Sars-Cov2 (Gene Tex, кроличьи поликлональные антитела 1:500) и к спайк-белку Sars-Cov2 (Gene Tex, кроличьи поликлональные антитела 1:500). Ядра окрашивали гематоксилином. Ставили положительные и отрицательные контрольные реакции. Результаты иммуногистохимических реакций оценивали как количество клеток с положительными реакциями.

По результатам морфологии и иммуногистохимического анализа был поставлен диагноз саркоидоза легких с интерстициальным фиброзом в сочетании с хроническим бронхитом.

При исследовании обнаружено накопление нуклеокапсидного и спайк-белков Sars-Cov2 в альвеолярных макрофагах, пневмоцитах второго порядка и эпителии бронхиол, также в клетках гранулемы — макрофагах, эпителиоидных и гигантских многоядерных клетках Пирогова–Лангханса, что говорит о персистенции вируса внутри гранулемы **(рис. 3, 4)**.

Обсуждение

Несмотря на то что в литературе представлены немногочисленные случаи саркоидоза после COVID-19, однако авторы описывают возможный патогенез таких легочных осложнений. Somayeh Sadeghi [17] высказал предположение, что так как саркоидоз может быть вызван различными как инфекционными, так неинфекционными частицами, то антиген спайк-белка Sars-Cov2 может быть причиной возникновения саркоидоза в описанных случаях.

Первой особенностью данного наблюдения является накопление белков вируса Sars-Cov2 в клетках гранулемы.

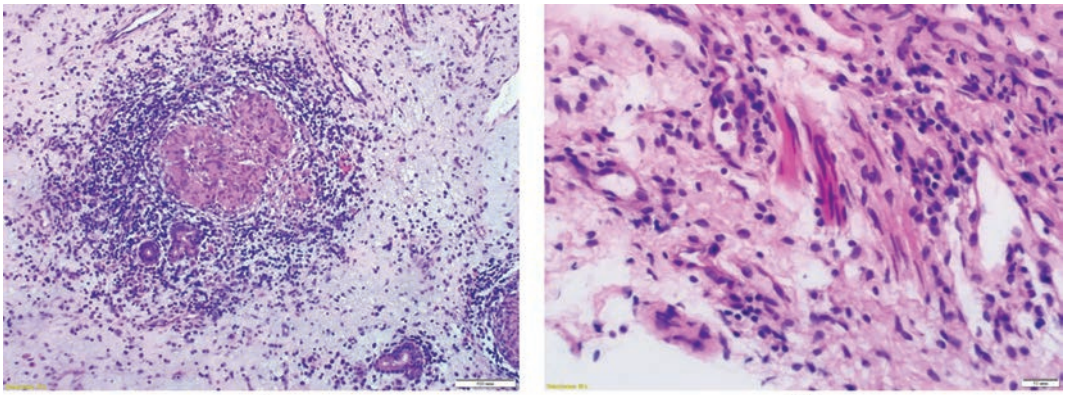


Рис. 2. **Гистологическое исследование легких с саркоидозом.**
а — саркоидная гранулема; б — интерстициальный фиброз с миофибробластическими фокусами. Окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 2. **Histological examination of lungs with sarcoidosis.**
a — sarcoid granuloma; b — interstitial fibrosis with myofibroblastic foci. H&E.

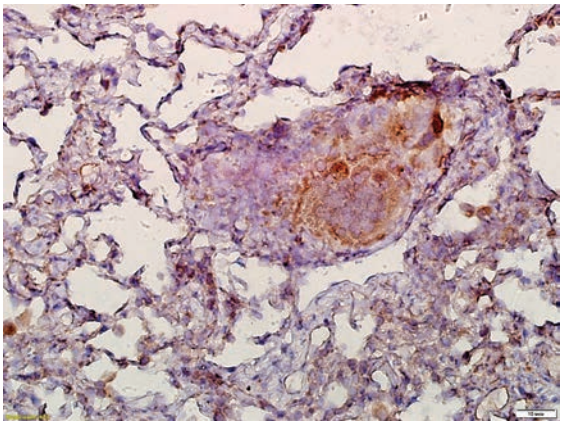


Рис. 3. **Иммуногистохимическое исследование на нуклеокапсидный белок Sars-Cov2.**
Накопление белка в альвеолярных макрофагах, пневмоцитах второго порядка и эпителии бронхиол, в клетках гранулемы – макрофагах, гигантских многоядерных клетках Пирогова–Лангханса.

Fig. 3. **Immunohistochemical study for nucleocapsid Sars-Cov2.**
Protein accumulation in alveolar macrophages, type II pneumocytes and bronchiolar epithelium, macrophages and giant multinucleated Pirogov-Langhans cells in granulomas.

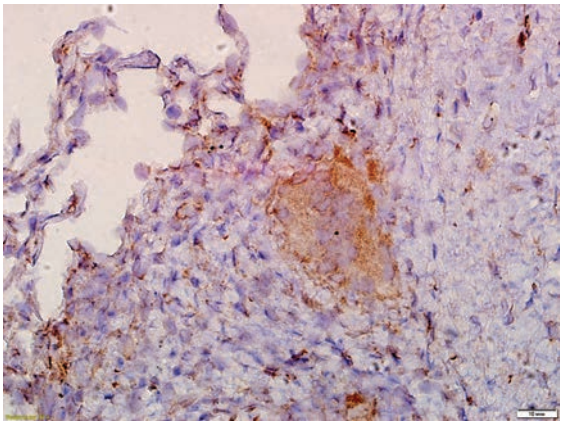


Рис. 4. **Иммуногистохимическое исследование на спайк-белок Sars-Cov2.**
Накопление белка в альвеолярных макрофагах, пневмоцитах второго порядка и эпителии бронхиол, в клетках гранулемы — макрофагах, гигантских многоядерных клетках Пирогова–Лангханса.

Fig. 4. **Immunohistochemical study for Sars-Cov2 spike protein.**
Protein accumulation in alveolar macrophages, type II pneumocytes and bronchiolar epithelium, macrophages and giant multinucleated Pirogov–Langhans cells in granulomas.

Следовательно, патогенез саркоидных гранулем при таком заболевании является проявлением гиперчувствительности 4-го типа.

Вторая особенность — патогенетическое значение саркоидных гранулем. Можно также предположить, что развитие саркоидных гранулем может носить защитно-приспособительный характер. Установлено, что эпителиоидные клетки, образующие гранулемы, вырабатывают ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) при саркоидозе и саркоидно-подобных реакциях. В свою очередь, выработка АПФ приводит к подавлению АПФ-2-рецептора, через который происходит взаимодействие спайк-белка Sars-Cov2 и препятствует проникновению вируса в клетки [18].

Третьей особенностью данного наблюдения является развитие интерстициального фиброза легких, сочетающегося с наличием саркоидных гранулем. Развитие фиброза, по нашим данным, возможно за счет продукции клетками гранулемы просклеротических факторов и факторов роста MMP1, MMP2, MMP7, TIMP4, IGF1 которые приводят к тяжелому повреждению ткани и фиброзу легких.

Заключение

При иммуногистохимическом исследовании спайк-белок и нуклеокапсидный белок Sars-Cov2 обнаружены в альвеолярных макрофагах, пневмоцитах второго порядка и эпителии бронхиол, также в гранулеме — макрофагах, многоядерных клетках Пирогова–Лангханса, что свидетельствует о персистенции вируса Sars-Cov2. При этом персистенция вируса в легочной ткани поддерживает воспаление с выбросом провоспалительных цитокинов клетками гранулем и интерстициальными макрофагами, что приводит к повреждению ткани и фиброзу легких.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Saad MA, Alfishawy M, Nassar M, Mohamed M, Esene IN, Elbendary A. COVID-19 and autoimmune diseases: a systematic review of reported cases. *Curr Rheumatol Rev*. 2021;17(2):193-204. https://doi.org/10.2174/1573397116666201029155856
2. Tang KT, Hsu BC, Chen DY. Autoimmune and rheumatic manifestations associated with COVID-19 in adults: an updated systematic review. *Front Immunol*. 2021;12:645013. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.645013
3. Yazdanpanah N, Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. *J Med Virol*. 2022;94(1):54-62. https://doi.org/10.1002/jmv.27292
4. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33(2):155-162. https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000776
5. Chan WY, Ramli Hamid MT, Lim YT, Ng CC, Gowdh NFM, Rahmat K. Pulmonary complications of COVID-19: a case report. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2022;22(1):138-143. https://doi.org/10.18295/squmj.4.2021.070
6. Southern BD. Patients with interstitial lung disease and pulmonary sarcoidosis are at high risk for severe illness related to COVID-19. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(5). https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc026
7. Baughman RP, Lower EE. COVID-19 infections in sarcoidosis: a prospective single center study of 886 sarcoidosis patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2021;38(2):e2021029.
8. Racil H, Znegui T, Maazoui S, Touil A, Habibech S, Henda N, Chaouch N. Can coronavirus disease 2019 induce sarcoidosis: a case report. *Thorac Res Pract*. 2023;24(1):45-58. https://doi.org/10.5152/ThoracResPract.2023.22076
9. Rubinstein A, Kudryavtsev I, Malkova A, Mammedova J, Isakov D, Isakova-Sivak I, Kudlay D, Starshinova A. Sarcoidosis-related autoimmune inflammation in COVID-19 convalescent patients. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1271198. https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1271198
10. Smith DJF, Meghji J, Moonim M, Ross C, Viola P, Wickremasinghe M, Gleeson LE. Sarcoidosis following COVID infection: a case series. *Respirol Case Rep*. 2023;11(11):e01231. https://doi.org/10.1002/rcr2.1231
11. Somboonviboon D, Wattanathum A, Keorochana N, Wongchansom K. Sarcoidosis developing after COVID-19: a case report. *Respirol Case Rep*. 2023;10(9):e01016. https://doi.org/10.1002/rcr2.1016
12. Rabufetti A, Borradori L, Heidemeyer K, Feldmeyer L, Hunger RE, Yawalkar N, Seyed Jafari SM. New onset of sarcoidosis after COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(10):e756-e759. https://doi.org/10.1111/jdv.18313
13. Palones E, Pajares V, López L, Castillo D, Torrego A. Sarcoidosis following SARS-CoV-2 infection: cause or consequence? *Respirol Case Rep*. 2022;10(6):e0955. https://doi.org/10.1002/rcr2.955
14. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021;372:n136. https://doi.org/10.1136/bmj.n136
15. Воробьева О.В., Гималдинова Н.Е., Романова Л.П. Патоморфологические признаки острого респираторного дистресс-синдрома при конкурирующих заболеваниях легких: COVID-19 и саркоидоз. *Инфекция и иммунитет*. 2022;12(6):1191-1196. Vorob'eva OV, Gimaldinova NE, Romanova LP. Pathomorphological features of acute respiratory distress syndrome in competing lung diseases: COVID-19 and sarcoidosis. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2022;12(6):1191-1196. *(In Russ.)*. https://doi.org/10.15789/2220-7619-PFO-1872]
16. Behbahani S, Baltz JO, Droms R, Deng AC, Amano SU, Levin NA, O'Brien MC, Wiss K. Sarcoid-like reaction in a patient recovering from coronavirus disease 19 pneumonia. *JAAD Case Rep*. 2020;6(9):915-917. https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2020.07.026
17. Sadeghi S, Mobarakeh SR, Momenzadeh M, Aria A, Heidarpour M, Ahmadi SH, Naderi Z. New-onset lung sarcoidosis, an adverse event by COVID-19 or a sign of convalescence; a case report. Clin Case Rep. 2023;11(5):e7339. https://doi.org/10.1002/ccr3.7339
18. Kahkouee S, Samadi K, Alai A, Abedini A, Rezaiian L. Serum ACE level in sarcoidosis patients with typical and atypical HRCT manifestation. *Pol J Radiol*. 2016;81:458-461. https://doi.org/10.12659/PJR.897708

Поступила 27.01.2025
Received 27.01.2025
Принята в печать 29.04.2025
Accepted 29.04.2025