

УДК 616.24-002

ХАРАКТЕРИСТИКА COVID-19 АССОЦИИРОВАННЫХ ПНЕВМОНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ

¹Мусаев А.Т., ¹Жангелова Ш.Б., ²Нуфтиева А.И., ²Бхат Саджад Ахмад,
³Калдар К.Н., ²Сайед Фахад Али, ¹Орманова А.М., ¹Молдакеримова А.А.,
²Шандел Ритик, ²Рехман Жасмин

¹Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы,
e-mail: musaev.dr@mail.ru;

²Международная медицинская школа, UIB, Алматы;

³Национальный медицинский исследовательский центр им. Е.Н. Мешалкина, Новосибирск

Коронавирусы принадлежат к семейству РНК-содержащих вирусов, которые способны заражать людей и некоторых животных. Недавно появившийся SARS-CoV-2 является одноцепочечным РНК-содержащим вирусом из семейства Coronaviridae, принадлежащим линии BetaCoV. SARS-CoV-2 относится ко II группе патогенности. Целью данного исследования послужило изучение и выявление клинических и морфологических особенностей летальных исходов пневмоний, вызванных данным вирусом по результатам полимеразной цепной реакции на основе данных патологоанатомического бюро города Алматы. Проведен анализ 65 летальных исходов от COVID-19 пневмоний: мужчин 63%, женщин 37%. Чаще отмечалась двухсторонняя полисегментарная пневмония. На вскрытии специфических макроскопических изменений не выявлено. Микроскопические изменения в легких у умерших с ПЦР-положительным результатом и ПЦР-отрицательным результатом характеризовались развитием респираторного дистресс-синдрома. Фиброз в паренхиме легкого был отмечен уже на ранних сроках, а на поздних сроках – более выраженный с присоединением гнойного экссудата и грибкового поражения. Подводя итоги, отметим, что основными жалобами у больных с диагнозом COVID-19 с ПЦР-положительными и ПЦР-отрицательными результатами, имеющих летальный исход, были жалобы на слабость в 80% случаев и одышку в покое, отмеченную в 60% наблюдений пациентов. У данных пациентов в качестве сопутствующей патологии наиболее часто отмечались артериальная гипертония и сахарный диабет, и также сочетание данных патологий.

Ключевые слова: COVID-19, пневмония, патологическая анатомия, фиброз, лабораторные исследования, клиника

CHARACTERISTICS OF COVID-19 ASSOCIATED PNEUMONIA DEPENDING ON THE RESULTS OF POLYMERASE CHAIN REACTION

¹Musaev A.T., ¹Zhangelova Sh.B., ²Nuftieva A.I., ²Sajad Ahmad, ³Kaldar K.N.,
²Sayed Fahad Ali, ¹Ormanova A.M., ¹Moldakerimova A.A.,
²Ritik Chandel, ²Jasmine Rehman

¹Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, e-mail: musaev.dr@mail.ru;

²International Medical School, UIB, Republic of Kazakhstan, Almaty;

³E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Russian Federation. Meshalkin, Novosibirsk

Coronaviruses belong to a family of RNA viruses that can infect humans and some animals. The recently emerged SARS-CoV-2 is a single-stranded RNA virus from the Coronaviridae family belonging to the line of BetaCoV. SARS-CoV-2 belongs to pathogenicity group II. The purpose of this research was to study and identify the clinical and morphological features of deaths from pneumonia caused by this virus according to the results of a polymerase chain reaction (PCR) based on the data of the pathoanatomical bureau of the city of Almaty. An analysis was made of 65 deaths from COVID-19 pneumonia: men 63%, women 37%. Bilateral polysegmental pneumonia was more often noted. No specific macroscopic changes were found at autopsy. Microscopic changes in the lungs in those who died with a positive PCR result and a negative PCR result were characterized by the development of respiratory distress syndrome. Fibrosis in the lung parenchyma was noted already in the early stages, and in the later stages it was more pronounced with the addition of purulent exudate and fungal infection. Summing up, the main complaints in patients diagnosed with COVID-19 with PCR positive and PCR negative results with a fatal outcome were complaints of weakness in 80% of cases and dyspnea at rest noted in 60% of patients. In these patients, arterial hypertension and diabetes mellitus, as well as a combination of these pathologies, were most often noted as concomitant pathologies.

Keywords: COVID-19, pneumonia, pathological anatomy, fibrosis, laboratory research, clinics

Проблема внегоспитальных пневмоний и количество летальных исходов от них осложнилось в настоящее время присоединением новой болезни, обозначенной как COVID-19, причиной возникновения которой является вирус из группы коронавирусов, обозначенный как SARS-CoV-2.

Первым очагом данного заболевания является Китай, провинция Ухань в декабре 2019 года. Тогда COVID-19 вызвал серьезное заболевание легких с развитием острого респираторного синдрома. Впоследствии коронавирус-2 (SARS-CoV-2) спровоцировал пандемию, которая до нынешнего

времени имеет свои последствия. SARS-CoV-2, член семейства бета-коронавирусов, обладает одноцепочечной положительно-полярной нитью РНК с типичными структурными белками, включая белки оболочки, мембран, нуклеокапсида и шипа, которые отвечают за вирулентность вируса [1].

Современным методом для диагностики COVID-19 и дифференциальной диагностики с другими вирусными заболеваниями дыхательной системы является метод полимеразной цепной реакции, раннее рентгенологическое и КТ-исследование легких. Специфичность обратной транскрипцией в реальном времени (ОТ-ПЦР) составляет примерно 95%, но чувствительность ОТ-ПЦР при первоначальном обращении составляет 60–71% из-за характеристик набора, ограничений при отборе проб и транспортировке. Чаще используется не-контрастная компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. В недавнем метаанализе КТ органов грудной клетки имела совокупную чувствительность 94% и специфичность 37% [2-4]. COVID-19 имеет различные результаты КТ, а некоторые результаты КТ грудной клетки при COVID-19 могут очень напоминать результаты визуализации некоторых других патологий, проявляющихся воздушно-капельным заболеванием. Морфологический метод посмертного изучения легочной паренхимы также является важным для уточнения клинического диагноза и, соответственно, эпидемиологического прогноза.

Исследования О.В. Зайратьянца и соавторов [5] выявили, что основные морфологические изменения у пациентов, умерших от тяжелой формы COVID-19, локализируются в системе органов дыхания, но вместе с тем нередки поражения других органов и систем. Несмотря на проведенные исследования, авторы полагают, что вопросы патологической анатомии, патогенеза и морфогенеза при COVID 19 остаются еще недостаточно изученными для выработки эффективных лечебных и профилактических мер.

По данным авторов [6], летальные исходы от COVID-19 в Китае в основном отмечаются в группе пожилых лиц старше 60 лет и, как правило, на фоне сопутствующей патологии. Авторы указывают, что смертность в США от коронавирусной болезни наиболее часто отмечена в возрастной группе старше 85 лет и достигает до 27%, в группе от 65 до 84 лет в интервале от 3% до 11%. В Италии и Российской Федерации высокая смертность также отмечается среди лиц пожилого возраста.

Мужчины более подвержены инфицированию SARS-CoV-2 и умирают в 1,5 раза чаще, чем женщины [7; 8].

Цель исследования – изучение и выявление клинических и морфологических особенностей летальных исходов пневмоний, вызванных SARS-CoV-2, в зависимости от результатов ПЦР-исследования на основе данных патологоанатомического бюро города Алматы.

Материал и методы исследования

Для реализации поставленной цели и задач работы в ходе данного научного исследования был проведен анализ 65 летальных исходов от COVID-19 пневмоний пациентов, находившихся на лечении в инфекционных и провизорных стационарах города Алматы в период эпидемии COVID-19 с начала апреля до начала сентября 2020 года. Все пациенты находились на лечении с клиническим диагнозом тяжелой коронавирусной инфекции, осложненной пневмонией, но, несмотря на проведенное лечение, наступил летальный исход. В исследуемую группу вошли случаи тяжелой COVID-19 инфекции, в том числе подтвержденные полимеразной цепной реакцией и не подтвержденные.

Анализ включал изучение клинических данных и данных аутопсии с дальнейшим микроскопическим (гистологическим и гистохимическим исследованием) анализом образцов органов и тканей. Особо тщательно анализу была подвергнута система органов дыхания.

Для изучения клинических данных проанализированы медицинские карты стационарного больного, а именно: анамнез заболевания, количество дней от момента появления первых признаков до момента госпитализации и наступления летального исхода; количество проведенных койко-дней. Систематизированы жалобы и объективные данные. Во всех медицинских картах имелись и учитывались данные о рентгенологическом исследовании и указан процент поражения легочной ткани; изучались общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические анализы, электрокардиограмма, проведенное лечение, время инициации и продолжительность ИВЛ. Анализировали возраст, пол, клиническую симптоматику, тяжесть при поступлении и тяжесть течения заболевания, преморбидный фон, проводимую терапию, основной механизм и причину смерти. Особое внимание уделялось сопутствующей патологии и возрасту пациентов.

Во время аутопсии изучены и оценены макроскопические изменения верхних и нижних дыхательных путей, легких и других органов. В каждом случае проводилось микроскопическое исследование не менее 10 образцов ткани легких, взятых из участков с различными макроскопическими изменениями.

Результаты исследования и их обсуждение

По нашим данным, в группе умерших от COVID-19 с ПЦР-положительным

и ПЦР-отрицательным результатом исследования преобладали мужчины, по сравнению с женщинами, в соотношении 63% и 37% (рис. 1).

Наибольшее количество смертей пациентов мужского пола отмечено в возрастной группе от 61 до 80 лет – 23 случая (56%) и в группе 81 год и старше – 10 наблюдений (24%). Среди женщин в возрастной группе 61-80 лет выявлено 11 случаев (45%), и в группе 81 год и старше также 11 случаев (45%).

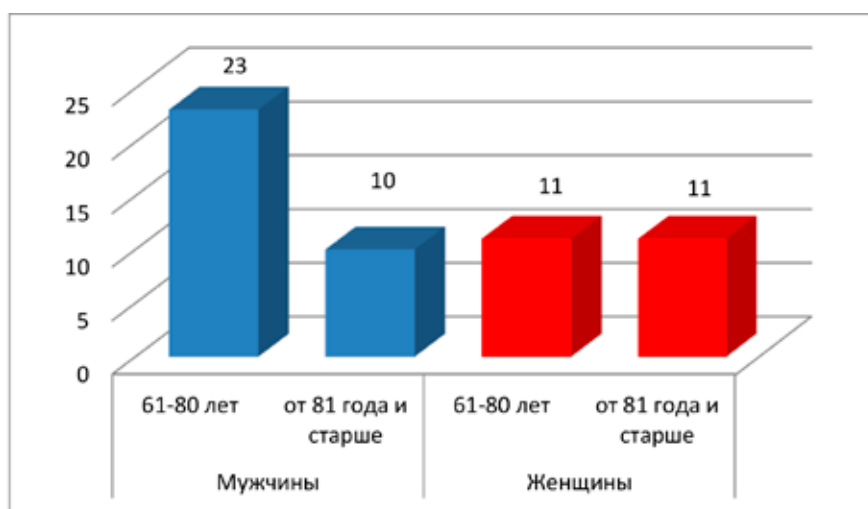


Рис. 1. Распределение количества смертей респондентов по полу и возрасту

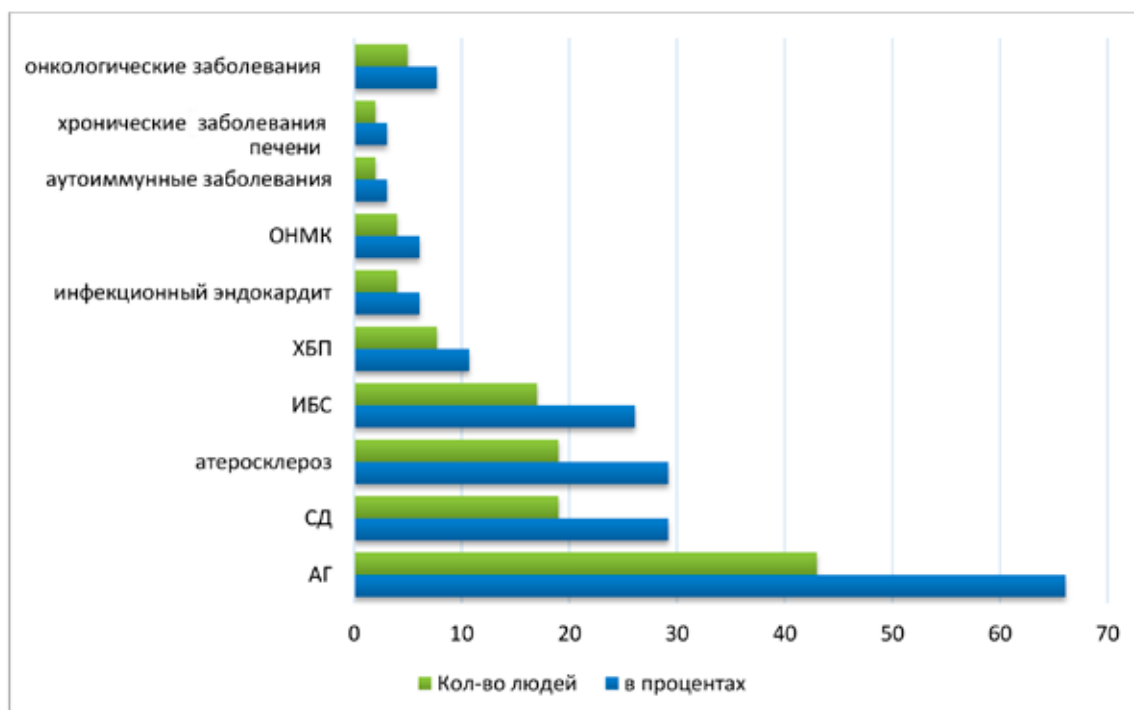


Рис. 2. Количество случаев различных видов сопутствующей патологии

В рубрике сопутствующей патологии наиболее часто выявлялась артериальная гипертензия (АГ), отмеченная в 43 наблюдениях (66,1%), вторым по частоте встречаемости выявлен сахарный диабет (СД) – в 19 случаях (29,2%) (рис. 2).

Явления атеросклероза отмечены у 19 умерших, что составило 29,2%, хроническая ишемическая болезнь сердца – у 17 умерших пациентов (26,1%), хроническая болезнь почек в 7 случаях (10,7%), онкологические заболевания в пяти наблюдениях (7,69%), первичный инфекционный эндокардит – в четырех случаях (6,1%), острое нарушение мозгового кровообращения – в четырех случаях (6,1%), аутоиммунные заболевания – в двух наблюдениях (3,07%), хронические заболевания печени в двух случаях (3,07%).

Также отмечалось наличие сочетания сопутствующих заболеваний. В частности, пять сопутствующих патологических процессов, выявленных при аутопсии, отмечены у двух умерших и составили 3,07%, четыре заболевания – у шести (9,2%) человек, три заболевания – у 16 (24,6%), два сопутствующих заболевания – у 17 (26,1%), одна сопутствующая патология – у 21 (32,3%). У четырех (6,1%) умерших при вскрытии не выявлено сопутствующей патологии.

При изучении медицинских карт в первую очередь было обращено внимание на жалобы больных при поступлении. Основными в медицинских картах умерших больных с диагнозом COVID-19 были жа-

лобы на слабость, выявленную в 80% случаев, и одышку в покое, отмеченную в 60% наблюдений. Следующей по частоте встречаемости отмечена жалоба на повышение температуры, в группе COVID-19 данный признак выявлялся в 55,3% наблюдений. В обеих группах (ПЦР+ и ПЦР-) отмечен кашель с трудноотделяемой мокротой, причем в первой группе он встречался чаще и составил 49,2%, во второй группе – 40,6%. На боль в грудной клетке чаще жаловались больные с ПЦР+ результатом по сравнению с больными с ПЦР- результатом, что отмечено в 27,6% и 15,6% случаев соответственно.

Чувство першения в горле выявлялось с одинаковой частотой в обеих группах.

Боль в грудной клетке выявлялась чаще у больных с ПЦР+ результатом по сравнению с больными с ПЦР- (27,6% и 15,6%). Чувство боли во всем теле отмечено в группе ПЦР-положительных пациентов в количестве 3% и не выявлено в группе ПЦР-отрицательных. Головная боль чаще выявлялась в группе с ПЦР-отрицательным результатом и составила в наших исследованиях 15,6% наблюдений, тогда как в группе ПЦР-положительных данный признак выявлен в 12,3% случаев (рис. 3).

При рентгенологическом исследовании наиболее часто в группе умерших с положительным результатом ПЦР и отрицательным результатом ПЦР отмечалась двухсторонняя полисегментарная пневмония, составившая в группе с положительным ПЦР 41,6%, в группе с отрицательным ПЦР 58,6%.



Рис. 3. Основные жалобы пациентов с ПЦР-положительными и ПЦР-отрицательными результатами

В случаях проведения пациентам компьютерной томографии были выявлены поражения легочной паренхимы от 34% до 84% в группе с ПЦР-положительным результатом. В группе с ПЦР-отрицательным результатом отмечалось поражение от 25% до 95% легочной ткани.

В общем анализе крови в группе с ПЦР-положительным результатом количество лейкоцитов варьировало от цифр нижней границы нормы до высокого лейкоцитоза, количество эритроцитов снижалось, количество тромбоцитов также снижалось. В группе с ПЦР-отрицательным результатом отмечались как лейкопения, так и лейкоцитоз, эритроциты в подавляющем большинстве случаев оставались в пределах нормы, за исключением двух случаев снижения, тромбоциты не увеличивались количественно, но в 19% случаев наблюдалась тромбоцитопения.

На вскрытии специфических макроскопических изменений не было выявлено. Не были выявлены отличия макроскопической картины в случаях с ПЦР-положительным и ПЦР-отрицательным результатом исследования. Определенные макроскопические особенности выявлены в зависимости от стадии острого респираторного дистресс-синдрома. В случаях летального исхода в первой стадии в обеих группах выявлялось полнокровие и отечность легочной паренхимы, отсутствие блеска плевры, полнокровие трахеи и крупных бронхов. Инфаркты отсутствовали. Поверхность разреза имела ярко-красный или красно-вишневый цвет.

В случаях летального исхода во второй стадии легочная ткань оставалась уплотненной, безвоздушной, темно-красного цвета с поверхности и на разрезе, инфаркты также не были выявлены. В тех случаях, когда длительность заболевания была от 10 суток и больше, на вскрытии отмечалась «марморность» структуры легочной паренхимы как с поверхности, так и на разрезе.

При микроскопическом исследовании в первой стадии респираторного дистресс-синдрома при COVID-19 изменения в легочной ткани характеризовались отеком и кровоизлияниями как в группе ПЦР-положительных случаев, так и в группе ПЦР-отрицательных наблюдений. Во второй стадии в обеих группах обращала на себя внимание десквамация альвеолоцитов первого и второго порядка, которые находились в просвете альвеол и формировали симпласты. В альвеолоцитах обнаруживались базофильные включения, возможно, частицы вируса, что требует дальнейшего исследования. Гиалиновые мембраны и фокусы

плоскоклеточной метаплазии альвеолярного эпителия выявлялись во всех летальных случаях COVID-19 и носили выраженный характер. Признак характерен для второй пролиферативной стадии заболевания. В третьей стадии COVID-19 характерным морфологическим признаком служит выраженный фиброз, который начинает формироваться уже в первые сутки заболевания, т.е. в экссудативную фазу острого респираторного дистресс-синдрома. Фиброз носил распространенный характер. Соединительная ткань располагалась вокруг сосудов, вокруг бронхов, по межальвеолярным перегородкам, значительно утолщая последние, а также в просвете альвеол, формируя крупные поля. Также характерным является присоединение гнойного экссудата и наличие колоний грибов.

Выводы

1. Летальные исходы от COVID-19 с ПЦР-положительным и ПЦР-отрицательным результатом исследования чаще отмечаются у мужчин, по сравнению с женщинами, в соотношении 63% и 37%. Наибольшее количество смертей пациентов мужского пола отмечено в возрастной группе от 61 до 80 лет.

2. У умерших с COVID-19 при положительном и отрицательном результате ПЦР наиболее часто выявлены артериальная гипертензия и сахарный диабет в качестве сопутствующей патологии. Также отмечалось наличие сочетания сопутствующих заболеваний.

3. Основными жалобами у больных, умерших с диагнозом COVID-19, ПЦР-положительные случаи и ПЦР-отрицательные случаи, были жалобы на слабость, выявленную в 80% случаев, и одышку в покое, отмеченную в 60% наблюдений.

4. При рентгенологическом исследовании наиболее часто в группе умерших с положительным результатом ПЦР и отрицательным результатом ПЦР отмечалась двусторонняя полисегментарная пневмония.

5. На вскрытии специфических макроскопических изменений, характерных только для COVID-19, не было выявлено. Не были выявлены отличия макроскопической картины в случаях с ПЦР-положительным и ПЦР-отрицательным результатом исследования.

6. Микроскопические изменения в легких у умерших с ПЦР-положительным результатом и ПЦР-отрицательным результатом характеризовались развитием респираторного дистресс-синдрома и зависели от сроков и, соответственно, от стадии синдрома.

7. Фибротические изменения в паренхиме легкого отмечены на ранних сроках возникновения пневмонии.

8. На поздних сроках течения патологического процесса отмечается выраженный фиброз, присоединение гнойного экссудата и грибкового поражения.

Список литературы

1. Tufan A., Güler A.A., Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2020. Vol. 50. No. S1-1. P. 620-632. DOI: 10.3906/sag-2004-168.
2. Hou H., Zhan C., Chen C., Lv W., Tao Q., Sun Z., Xia L. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020. Vol. 296. No. 2. P. E32-E40. DOI: 10.1148/radiol.2020200642.
3. Fang Y., Zhang H., Xie J., Lin M., Ying L., Pang P., Ji W. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020. Vol. 296. No. 2. P. E115-E117. DOI: 10.1148/radiol.2020200432.
4. Kim H., Hong H., Yoon S. Diagnostic performance of CT and reverse transcriptase-polymerase chain reaction for coronavirus disease 2019: a meta-analysis. *Radiology*. 2020. Vol. 296. No. 3. P. E145-E155. DOI: 10.1148/radiol.2020201343.
5. Зайратьянец О.В., Мишнев О.Д. Патологическая анатомия легких при COVID-19. Атлас. М. Рязань: Рязанская областная типография, 2020. 116 с.
6. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Ястребова Е.Б. Коронавирусная инфекция COVID-19. Природа вируса, патогенез, клинические проявления // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020. Том 12. № 1. С. 7-21. DOI: 10.22328/2077-9828-2020-12-1-7-21.
7. Conti P., Younes A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. 2020. Vol. 34. No. 2. P. 339-343. DOI: 10.23812/Editorial-Conti-3.
8. Saghazadeh A., Rezaei N. Immune-epidemiological parameters of the novel coronavirus – a perspective. *Expert review of clinical immunology*. 2020. Vol. 16. No. 5. P. 465-470. DOI: 10.1080/1744666X.2020.1750954.