

ТЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) У ПАЦИЕНТА ГРУППЫ РИСКА

Н.И. Кузнецов¹, В.В. Васильев¹, Е.С. Романова^{1,2}, Г.Ю. Старцева^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», Санкт-Петербург

© Коллектив авторов, 2020

Статья посвящена особенностям клинического течения тяжелой коронавирусной инфекции у женщины 59 лет, относящейся к группе риска по сопутствующей патологии. Приведены данные о патогенезе тяжелой формы COVID-19. Рассмотрены прогностические лабораторные признаки неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции у лиц группы риска. Описана тактика ведения больной в соответствии с протоколом лечения новой коронавирусной инфекции. Приведена оценка ведения пациентки на амбулаторном этапе.

Новая коронавирусная инфекция у пациентов группы риска может быстро привести к ухудшению состояния, которое проявляется не только тяжелым поражением легких по данным компьютерной томографии, но и клиническими симптомами острого респираторного дистресс-синдрома. Тяжесть состояния у данной категории больных обусловлена выраженной вирусной агрессией, развитием цитокинового шторма. Использование рекомендуемой протоколом схемы лечения новой коронавирусной инфекции у пациентов группы риска не всегда дает ожидаемый положительный результат.

Ключевые слова: COVID-19; тяжелая форма; прогностические лабораторные признаки; протокол лечения; отрицательный опыт.

COURSE OF SEVERE CORONAVIRUS (COVID-19) IN A PATIENT AT RISK

N.I. Kuznetsov¹, V.V. Vasiliev¹, E.S. Romanova^{1,2}, G.Yu. Startseva^{1,2}

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

² Clinical Infectious Diseases Hospital Named after S.P. Botkin, Saint Petersburg, Russia

The article is devoted to the peculiarities of the clinical course of severe coronavirus infection in a 59-year-old woman at risk for comorbidities. Data on the pathogenesis of the severe form of COVID-19 are presented. Prognostic laboratory signs of an unfavorable outcome of coronavirus infection in people at risk are considered. The patient management tactics are described in accordance with the protocol for the treatment of new coronavirus infection. The assessment of patient management at the outpatient stage is given.

A new coronavirus infection in at-risk patients can quickly lead to a worsening of the condition, which is manifested by severe lung damage not only according to computed tomography data, but also by the clinical symptom of ARDS. The severity of the condition in this category of patients is due to severe viral aggression, the development of a cytokine storm. The use of the recommended protocol for the treatment of new coronavirus infection in patients at risk does not always give the expected positive result.

Keywords: COVID-19; severe form; prognostic laboratory signs; treatment protocol; negative experience.

Введение

В конце 2019 и начале 2020 гг. мир узнал о новом инфекционном заболевании, вызванном измененным штаммом коронавируса человека (SARS-CoV-2). Заболевание характери-

зуется разнообразной клинической картиной, полным отсутствием какой-либо эффективной этиотропной терапии, высокой летальностью (от 0,5 до 15%), обусловленной не только тяжелым течением самой инфекции, но

и значительным ухудшением течения сопутствующей соматической патологии [1].

SARS-CoV-2 — это одноцепочечный РНК-содержащий вирус. Существует мнение, что данный вирус является рекомбинантным между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом [2]. Входными воротами инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, служат клетки эпителия верхних дыхательных путей, эпителиоциты желудка и кишечника, обладающие рецепторами ангиотензин-превращающего фермента II типа (ACE2), но основная цель вируса — альвеолярные клетки II типа (AT2) легких. Поражение вирусом этих клеток ведет к развитию пневмонии различной степени тяжести. Вирус SARS-CoV-2 может инфицировать клетки эпителия желудка, тонкой и толстой кишки и других органов, имеющих рецепторы ACE2 [3].

В патогенезе развития тяжелой генерализованной формы коронавирусной инфекции большое значение придают повреждению микроциркуляторного русла с нарушениями в системе свертывания крови. Ведущим патогенетическим механизмом COVID-19, повышающим вероятность смертельного исхода заболевания, является острый респираторный дистресс-синдром. Тяжесть течения COVID-19 обусловлена также поражением эндотелия сосудов и повышенным тромбообразованием [4]. Степень проявления общей интоксикации, обусловленной COVID-19, связывают с повышенным высвобождением провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-6 (ИЛ-6), и развитием цитокинового шторма. Было установлено, что более высокий уровень ИЛ-6 наблюдается у пациентов с наиболее тяжелыми формами инфекции. Кроме того, проведены исследования, показывающие связь между уровнем ИЛ-6 и частотой смертей больных COVID-19 [5]. С-реактивный белок (СРБ), выработку которого стимулирует ИЛ-6, также служит биомаркером тяжелой коронавирусной инфекции. Считают, что СРБ является ведущим лабораторным маркером активности процесса в легких. Показано, что повышение уровня СРБ пропорционально объему поражения легочной ткани [6]. Неблагоприятный прогностический признак течения заболевания у таких больных — появление коагулопатии. Лабораторные признаки гипервоспалительной реакции, или цитокинового шторма, следующие: лейкопения, выраженная лимфопения, снижение числа моноцитов, эозинофилов и базофилов крови, высокие уровни ИЛ-6 (>40 пг/мл), уровень СРБ более 75 мг/л, увеличение содержания ферритина, активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы сыворотки крови, значительное по-

вышение уровня D-димера (в 4 раза и более по сравнению с референсным значением) [6].

В настоящее время накоплен значительный как положительный, так и отрицательный опыт ведения пациентов с тяжелой формой новой коронавирусной инфекцией. В Санкт-Петербурге по распоряжению Комитета по здравоохранению на базе Городского организационно-методического отдела инфекционной службы СПбГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» создана комиссия по анализу летальных исходов от гриппа и тяжелых форм других ОРВИ, в том числе COVID-19, в эпидемический сезон 2020/2021. Один из таких случаев тяжелого течения COVID-19 с летальным исходом представлен в данной статье.

Описание клинического случая

Пациентка А., 59 лет, поступила в СПбГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» 27.04.2020. При поступлении жаловалась на слабость, потливость, кашель с мокротой коричневатого цвета, субфебрильную температуру тела. Считает себя больной с 21.04.2020, когда появились слабость, першение в горле, ломота в теле, мышечные боли, кашель. Температура тела в пределах $37,4$ °C. В этот же день обратилась к врачу. Принимала арбидол, гриппферон интраназально в виде капель. На второй день кашель усилился, появилось ощущение нехватки воздуха в положении лежа. За 2 дня до этого (25.04.2020) заметила коричневатую мокроту, в связи с чем начала принимать цифран. Из анамнеза жизни известно, что больная страдает хроническим пиелонефритом, гипертонической болезнью II стадии (принимает валсартан), сахарным диабетом 2-го типа (на диете). Операции: гемиструмэктомия, аппендэктомия, удаление матки с придатками по поводу миомы в 2018 г.

Эпидемиологический анамнез: контакт по COVID-19 на работе от 17.04.2020.

При осмотре сознание ясное, состояние средних тяжести. Кожные покровы обычного цвета, сыпи нет, лимфатические узлы не увеличены. Пастозность голеней. Питание повышенное. Цианоза нет, носовое дыхание свободное. В легких выслушивается жесткое дыхание во всех отделах. Справа в нижних отделах легких определяются сухие хрипы. Частота дыхания — 18 в минуту в покое, S_pO_2 — 93%, пульс — 72 в минуту, ритмичный, артериальное давление — 140/80 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, систолический шум на верхушке. Язык влажный, в зеве небольшая гиперемия. Печень, селезенка не увеличены. Менингеальные и очаговые симптомы отсутствуют.

С учетом анамнестических данных и данных осмотра больной был поставлен предварительный диагноз: «Острая респираторная вирусная инфекция. Пневмония? Контакт с больным COVID-19, возможность заражения». Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь II стадии. Ожирение. Сахарный диабет 2-го типа.

Была проведена балльная оценка тяжести состояния по шкале NEWS [7], в соответствии с которой тяжесть состояния пациентки была оценена в 5 баллов (средняя степень тяжести).

После осмотра была назначена инфузионная (раствор *Sterofundin 5 %* 500,0 мл + *KCl 4 %* по 5,0 мл + *MgSO₄ 25 %* по 5,0 мл внутривенно капельно) и антибиотикотерапия (цефтриаксон в дозе 2,0 г внутривенно и азитромицин по 500 мг).

В этот же день была выполнена КТ органов грудной клетки, на которой была выявлена картина двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии с высокой вероятностью КТ-паттерна COVID-19 среднетяжелой степени. По результатам КТ было начато лечение в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 (08.04.2020)» (утв. Министерством здравоохранения РФ). К терапии 28.04.2020 был добавлен гидроксихлорохин в дозе 400 мг 2 раза в день, а с 29.04.2020 по 03.05.2020 по 200 мг в день. Несмотря на проводимое по протоколу лечение, с 28.04.2020 состояние пациентки продолжало ухудшаться. Увеличивалась дыхательная недостаточность (одышка до 22 в минуту, на фоне инсуффляции кислородом сатурация снизилась до <90 %). С учетом этих обстоятельств больная 30.04.2020 была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии. В силу неэффективности самостоятельного дыхания и критических показателей газообмена пациентка была переведена на ИВЛ. В отделении реанимации и интенсивной терапии продолжалась активная многокомпонентная (инфузионно-корректирующая терапия, искусственная вентиляция легких, катехоламиновая поддержка сердечной деятельности, симптоматическая терапия) и этиотропная терапия. В дополнение к гидроксихлорохину был назначен лопинавир с ритонавиром (калетра) по 500 мг в сутки.

Лабораторные данные, полученные в первые 2 дня и в последующие дни пребывания больной в стационаре, указывали на плохой прогноз течения COVID-19, обусловленный тяжелым вирусным процессом и развитием цитокинового шторма. Так, уровень ферритина колебался от 431 до 1806,5 мкг/л (норма — 15–150 мкг/л), ИЛ-6 — от 60,6 до 173 пк/мл (норма — менее

10 пк/мл), СРБ — от 482 до 576 мг/л (норма — 0–5 мг/л), содержание D-димера составило 1,85 мкг/л (норма 0–0,5 мкг/л). С целью подавления вирусной агрессии пациентке дважды вводили препарат тоцилизумаб в дозе 400 мг внутривенно (рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG1). Двукратное введение данного препарата не привело к снижению показателей ферритина и ИЛ-6.

Несмотря на интенсивную терапию, состояние больной прогрессивно ухудшалось, и на 10-й день пребывания в стационаре (17-й день болезни) на фоне нарастающей полиорганной и сердечно-сосудистой недостаточности пациентка скончалась.

Оконгательный клинический диагноз

Основной: «Коронавирусная инфекция, пневмония, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован (ПЦР+ от 27.04.20), тяжелая форма».

Осложнения

Дыхательная недостаточность III степени. Острый респираторный дистресс-синдром. Прогрессирующая острая сердечно-сосудистая недостаточность от 07.05.2020.

Сопутствующие заболевания

Ишемическая болезнь сердца. Абдоминальный компартмент-синдром. Гипертоническая болезнь II стадии. Сахарный диабет 2-го типа, декомпенсация. Ожирение III степени. Состояние после струмэктомии, экстирпации матки (2018).

Протокол патологоанатомического исследования приведен полностью.

«Заключение по случаю летального исхода женщины 59 лет, умершей 07.05.2020 в СПбГБУЗ „КИБ им. С.П. Боткина“, патологоанатомическое вскрытие 08.05.2020.

Патологоанатомический диагноз

Основное заболевание: „Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (вирусологическое исследование методом ПЦР: SARS-COV-2+). Двусторонняя тотальная вирусно-бактериальная пневмония (рост *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecium*, *Corynebacterium striatum*)“.

Осложнения

Острый респираторный дистресс легких: острая дыхательная недостаточность (по клиническим данным), гиалиновые мембраны. Трахеостома от 30.04.2020. Отек легких. Острое венозное полнокровие внутренних органов. Отек головного мозга с дислокацией ствола.

Сопутствующие заболевания

Сахарный диабет 2-го типа. Макроангиопатия. Гипертоническая болезнь III стадии: масса сердца — 370,0 г, гипертрофия миокарда обоих желудочков. Артериолосклеротический нефросклероз. Ожирение.

Результаты гистологического исследования

Трахея. Отек и полнокровие подслизистого слоя, субтотальная десквамация эпителия.

Легкие. Неравномерная воздушность легочной ткани. Участки дисателектазов. В большинстве альвеол большое количество слущенных трансформированных с увеличенными гиперхромными ядрами альвеолоцитов, макрофаги с гигантскими ядрами, симпласты, сидерофаги. Поля безвоздушных альвеол за счет эозинофильных масс, фибрина, интенсивной инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами с очаговым расплавлением межальвеолярных перегородок. Эритроцитарные и фибриновые тромбы. Капилляры межальвеолярных перегородок полнокровны, со стазами, сладжами и единичными эритроцитарными тромбами. Гиалиновые мембраны.

Миокард. Строма резко отечна, сосуды полнокровны. Вокруг сосудов разрастание жировой и фиброзной ткани. Кардиомиоциты гипертрофированы, большинство из них фрагментированы.

Почки. Полнокровие. Артериолосклеротический нефросклероз. Белковая дистрофия и некроз эпителия извитых канальцев.

Печень. Резко выраженное полнокровие центральных вен с мелкоочаговыми кровоизлияниями вокруг. Гепатоциты с признаками вакуольной дистрофии.

Селезенка: гиалиноз артериол, выраженное полнокровие.

Головной мозг: отек и полнокровие, дистрофия нейроглии.

Заключение. „Женщина 59 лет, имевшая контакт с больными COVID-19 в сфере профессиональной деятельности, умерла на 17-й день от начала заболевания и на 10-й день госпитализации от прогрессирующего отека головного

мозга с развитием дислокационного синдрома, обусловленного дыхательной недостаточностью, вызванной двусторонней тотальной пневмонией, в генезе которой имел значение вирус SARS-CoV-2. Новую коронавирусную инфекцию следует считать основным заболеванием. Сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь III стадии и ожирение являются неблагоприятным фоном и отнесены в сопутствующие заболевания“».

Заключение

Наиболее тяжелые формы новой коронавирусной инфекции COVID-19 с высокой долей летальных исходов наблюдаются в группах риска, к которым относятся лица, страдающие хронической сопутствующей патологией: сахарным диабетом 2-го типа, сердечно-сосудистой патологией, ожирением II–III степеней. У этой категории пациентов очень быстро развивается гипервоспалительная реакция, или цитокиновый шторм, а основной мишенью вирусной агрессии служат легкие. Лабораторными показателями такого крайне тяжелого состояния являются высокие значения уровня ИЛ-6, СРБ. Как видно из представленного клинического случая, все эти факторы присутствовали у данной больной и повлияли на исход заболевания. Отягощающим фактором, возможно повлиявшим на исход заболевания, стали недооценка врачом поликлиники состояния больной, клинических и эпидемиологических данных. Пациентке с подозрением на COVID-19 при амбулаторном обследовании в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 (08.04.2020)», действующими на тот момент, не была проведена пульсоксиметрия, которая могла бы помочь выявить начинающуюся дыхательную недостаточность. Следствием допущенных ошибок на амбулаторном этапе явилась поздняя госпитализация (на 8-й день болезни) и отсроченное адекватное лечение.

Литература

1. Пшеничная Н.Ю., Веселова Е.И., Семенова Д.А., и др. COVID-19 — новая глобальная угроза человечеству // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2020. — № 1. — С. 6–13. [Pshenichnaya NYu, Veselova EI, Semenova DA, et al. COVID-19 is a new global threat to humanity. *Epidemiology and infectious diseases. Current items.* 2020;(1):6-13. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/epidem.2020.10.1.6-13>.
2. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, et al. Single-Cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-n-Cov. *bioRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>.
3. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Clin Investigation.* 2020;98(Issue 1):219-227. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>.
4. Цинзерлинг В.А., Вашукова М.А., Васильева М.В., и др. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Журнал инфектологии. — 2020. — Т. 2. — № 2. — С. 5–11. [Zinserling VA,

Vashukova MA, Vasilyeva MV, et al. Issues of pathology of a new coronavirus infection CoVID-19. *Journal Infectology*. 2020;12(2):5-11. (In Russ.]. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11>.

5. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID 19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846-848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.

6. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение COVID-19. Версия 8 (03.09.2020). [Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lecheniye COVID-19. Versiya 8 (03.09.2020). (In Russ.)]. Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf. Ссылка активна на 15.08.2020.

7. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2 [Internet]. Available from: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>.

8. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 (08.04.2020). [Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Versiya 5 (08.04.2020). (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73753942/>. Ссылка активна на 15.08.2020.

Для цитирования: Кузнецов Н.И., Васильев В.В., Романова Е.С., Старцева Г.Ю. Течение тяжелой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациента группы риска // Российский семейный врач. – 2020. – Т. 24. – № 3. – С. 21–26. <https://doi.org/10.17816/RFD46367>.

For citation: Kuznetsov NI, Vasiliev VV, Romanova ES, Startseva GYu. Course of severe coronavirus (COVID-19) in a patient at risk. *Russian Family Doctor*. 2020;24(3):21-26. <https://doi.org/10.17816/RFD46367>.

Информация об авторах

Николай Ильич Кузнецов — д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: meri-kuz-48@mail.ru.

Валерий Викторович Васильев — д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vcubed@yandex.ru.

Information about the authors

Nikolai I. Kuznetsov — DSc, Professor of the Department of Infection Diseases. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia E-mail: meri-kuz-48@mail.ru.

Elena S. Romanova — PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: asrom@yandex.ru.

Информация об авторах

Елена Сергеевна Романова — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: asrom@yandex.ru.

Галина Юрьевна Старцева — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: star661@rambler.ru.

Information about the authors

Galina Yu. Startseva — PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: star661@rambler.ru.

Valery V. Vasiliev — DSc, Professor of the Department of Infection Diseases. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia E-mail: vcubed@yandex.ru.