

ГОО ВПО «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. М. ГОРЬКОГО

Кафедра терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка

Поражение легких при COVID-19



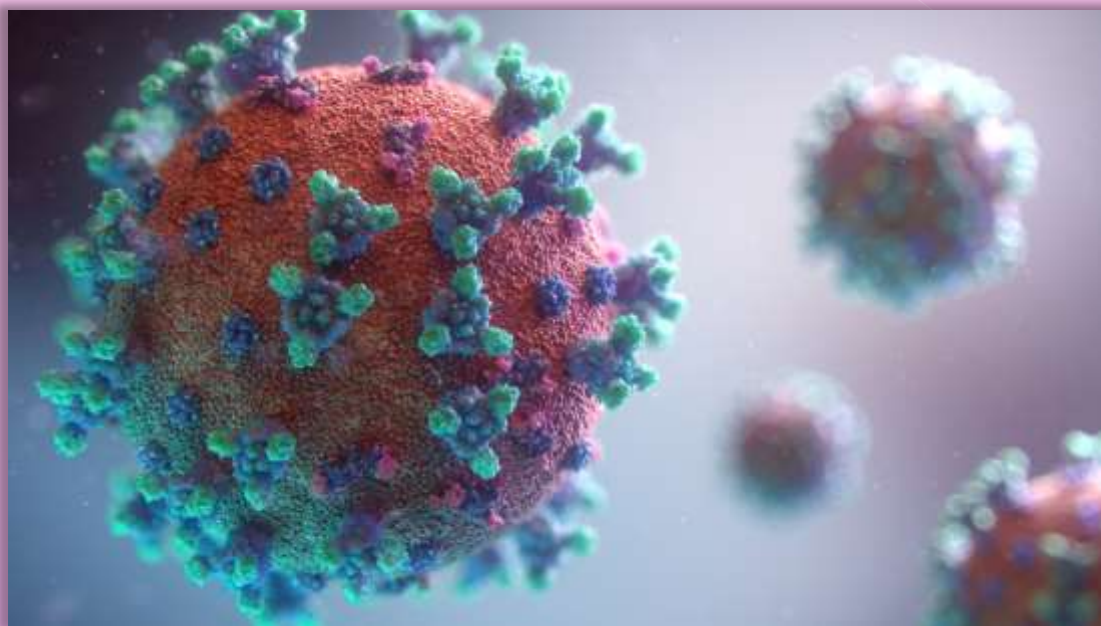
*Ассистент кафедры терапии ФИПО
им. проф. А.И. Дядыка
Могилевская К.Э.*

«Инфекционные аспекты в клинике внутренних болезней»
Донецк, 02 апреля 2021 г.

Изменение окружающей среды, потепление климата, увеличение плотности населения, высокая миграционная активность населения и другие факторы провоцируют появление и распространение новых инфекций по всему миру.

Появление в декабре 2019 года заболеваний, вызванных новым коронавирусом (COVID-19), уже вошло в историю как чрезвычайная ситуация международного значения.

COVID-19, вероятно, представляет собой величайшее пандемическое событие в современной истории человечества.



Заболевание проявляется широким спектром клинических признаков и симптомов с поражением жизненно важных органов, таких как легкие, сердце, желудочно-кишечный тракт, печень, центральная нервная система, кровь и почки.

Мультисистемное поражение связано с тяжелым течением заболевания и может предопределять плохие клинические исходы и высокую смертность.

Вирус SARS-CoV-2 проникает в организм через дыхательные пути и поражает эпителиальные клетки трахеи, бронхов, бронхиол и, наконец, легкие.

По данным исследования Wu Z. et al. тяжесть поражения легких, связанного с инфекцией SARS-CoV-2, варьирует от бессимптомного течения или легкой пневмонии (у 81% больных) до тяжелой гипоксии (наблюдается у 14%), критического состояния, связанного с шоком, дыхательной недостаточностью, полиорганной недостаточностью (у 5%) или смерти (2,3%).

Пациенты могут предъявлять жалобы на сухой кашель, лихорадку, выделение мокроты, утомляемость и одышку.

Среди госпитализированных пациентов у 20-41% развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

По мере расширения представлений о механизмах повреждения легких, вызванного COVID-19, становятся очевидными «атипичные» особенности ОРДС, связанного с COVID-19.

Wu Z, McGoogan JM. JAMA. 2020.

Wang D, Hu B, Hu C, et al. JAMA. 2020; 323: 1061-9.

Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC et al. N Engl J Med. 2020; 382(24): 2372-2374.

На основании данных о вирусе SARS-CoV, геном которого весьма близок к геному SARS-CoV-2, предполагается, что рецептор человеческого ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ2) является основным функциональным рецептором вируса SARS-CoV-2 (рис. 1).

Рецептор АПФ2 экспрессируется на апикальной стороне альвеолярных эпителиальных клеток II типа в альвеолярном пространстве, а большая площадь поверхности легких служит резервуаром для связывания и репликации вирусов, что объясняет тропизм вируса SARS-CoV-2 и большую уязвимость легких.

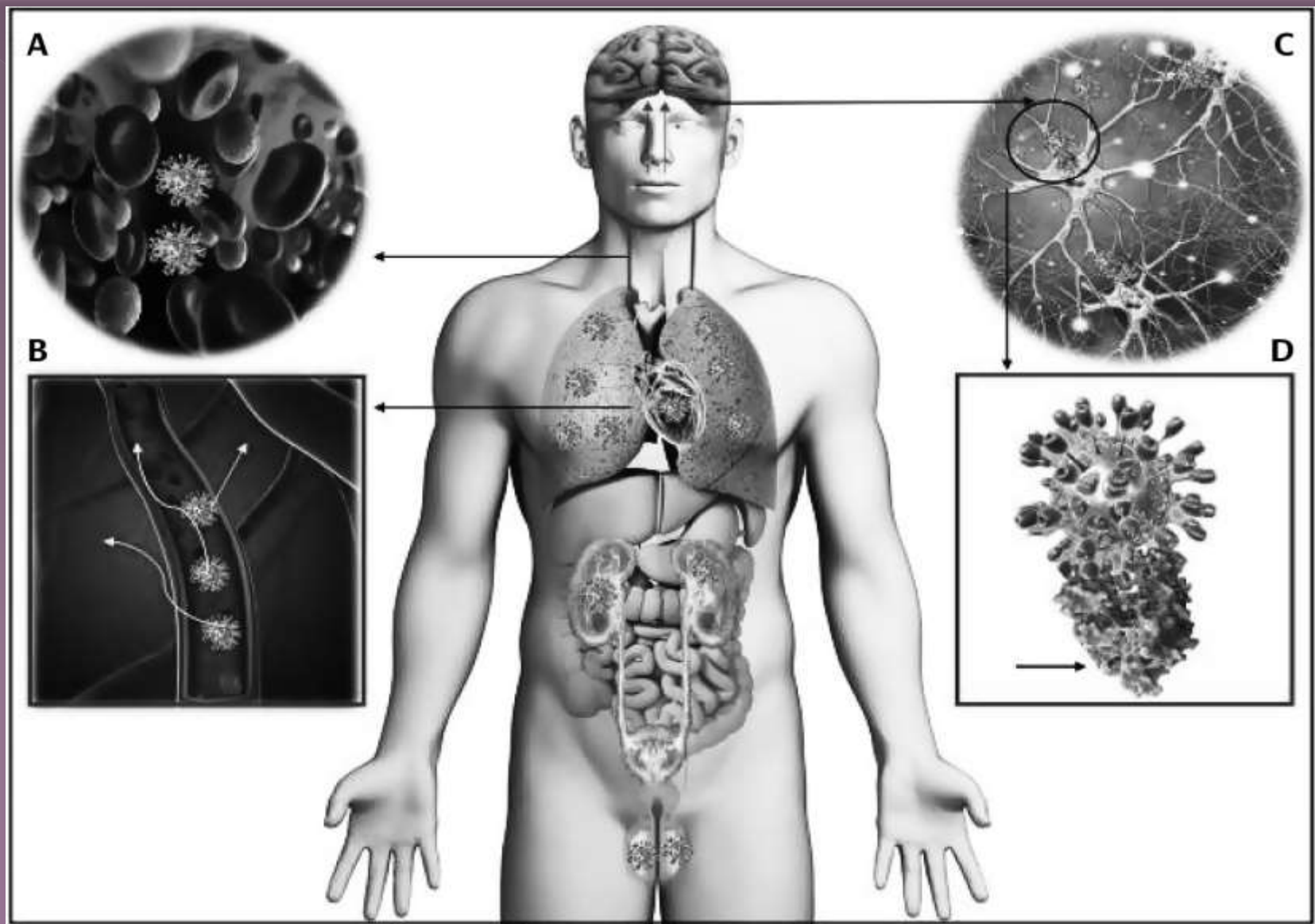


Рис. 1. Распределение АПФ2 в тканях человека: легкие, сердце, почки, тонкий кишечник, головной мозг и яички имеют высокую экспрессию АПФ2 и, соответственно, являются потенциальными органами-мишенями для SARS-CoV-2 (по Baig A.M. и соавт., 2020).

Инфицирование SARS-CoV-2 вызывает повреждение альвеол и интерстициальное воспаление.

Дендритные клетки и альвеолярные макрофаги фагоцитируют инфицированные вирусом эпителиальные клетки, и инициируются Т-клеточные ответы, активируя врожденные и адаптивные иммунные механизмы.

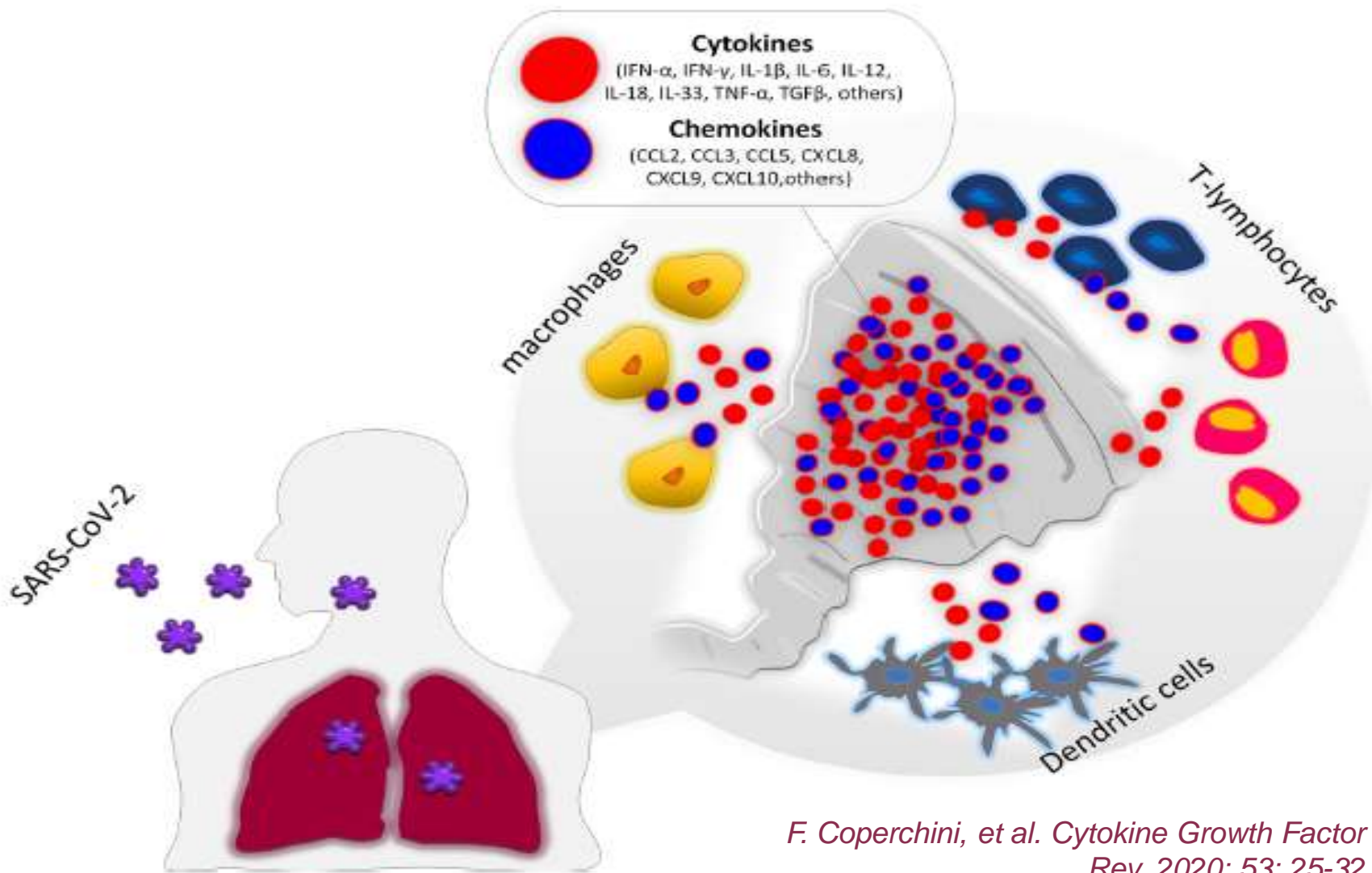
У пациентов с COVID-19 повышены уровни провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкин 1β (IL- 1β), IL-6 и др..

Цитокиновый шторм играет центральную роль в иммунопатологии COVID-19, но первичный источник или точные вирусологические механизмы, стоящие за ним, еще не определены.

Присутствует обширный гемофагоцитоз, который имеет общие черты, но все же отличается от хорошо описанного синдрома активации макрофагов. Вслед за провоспалительной стадией и активацией иммунной системы следует стадия подавления иммунитета, которая характеризуется лимфопенией, низким уровнем CD4 и CD8 Т-лимфоцитов, что увеличивает риск бактериальной инфекции.

Channappanavar R, Zhao J, Perlman S. Immunol Res. 2014; 59: 118-28.

Zhou G, Chen S, Chen Z. Front Med. 2020; 14 (2): 117-125.



Схематическое изображение развития цитокинового шторма после инфицирования SARS-CoV-2. Присутствие SARS-CoV-2 в легких вызывает неконтролируемый генерализованный иммунный ответ. Некоторые иммунные клетки (например, Т-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки) поддерживают усиленную секрецию цитокинов и хемокинов, что в конечном итоге приводит к острому респираторному дистресс-синдрому.

Данные аутопсий больных с пневмонией COVID-19 демонстрируют острую интерстициальную пневмонию и диффузное альвеолярное повреждение с инфильтрацией макрофагами, образованием гиалиновых мембран, отеком и утолщением альвеолярной стенки (рис. 2).

Также присутствует вовлечение микроциркуляторного русла с гиалиновым тромбозом легочных сосудов, кровоизлиянием, отеком сосудистой стенки, внутрисосудистым скоплением нейтрофилов и инфильтрацией иммунными клетками.

Есть сообщения о тромбоэмболиях крупных легочных сосудов и массивных кровоизлияниях (рис. 3-4).

Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Lancet Respir Med. 2020; 8: 420-2.

Buja LM, Wolf D, Zhao B et al. Cardiovasc Pathol. 2020; (published online).

McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K et al. Lancet. 2020.

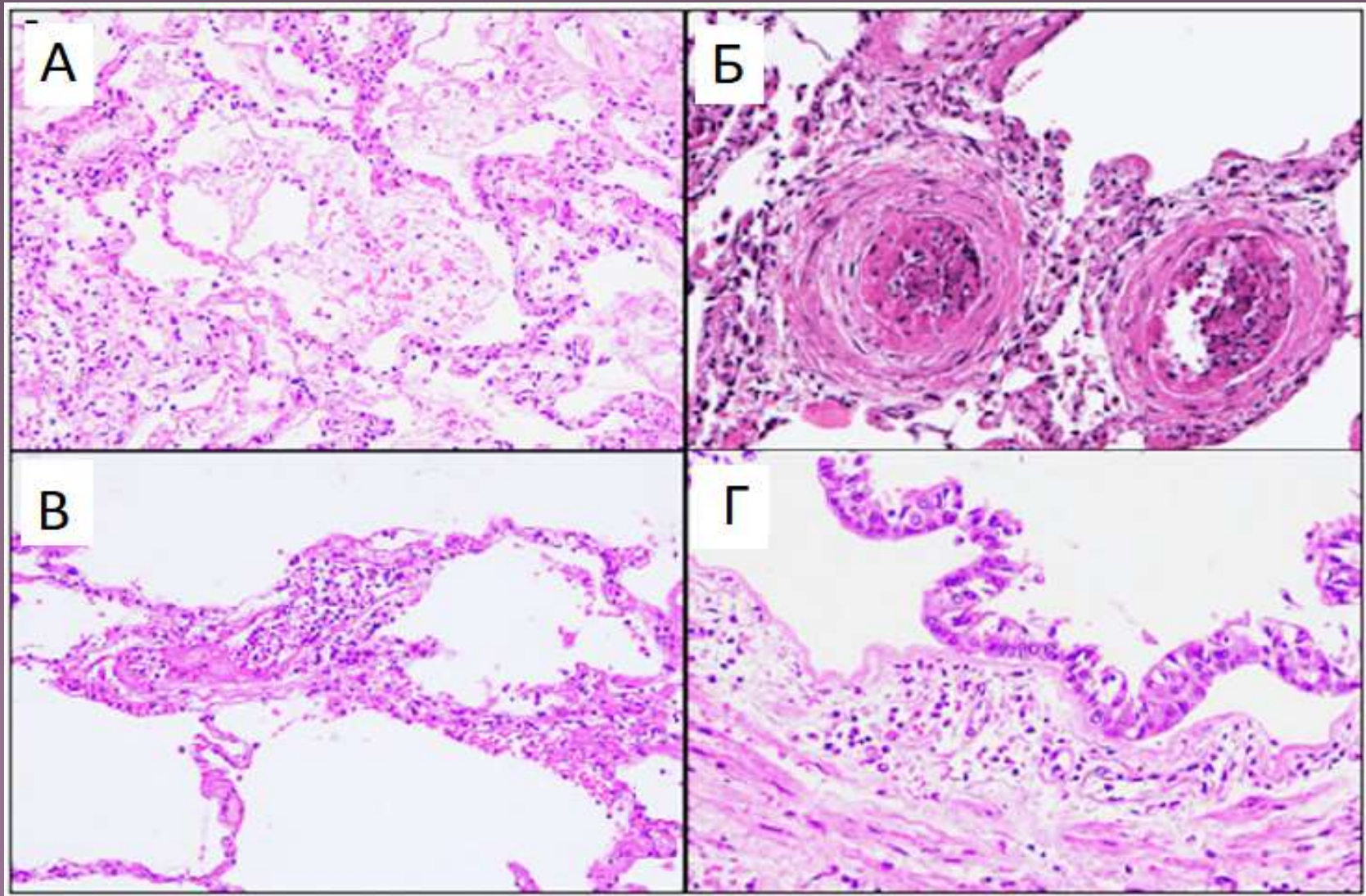


Рис. 2. А – острое повреждение легких: гиалиновая мембрана в альвеолярном пространстве (окраска гематоксилином и эозином, исходное увеличение $\times 100$); Б – два микротромба в мелких сосудах легких (окраска гематоксилином и эозином, исходное увеличение $\times 200$); В – воспаление капилляров (окраска гематоксилином и эозином, исходное увеличение $\times 200$); Г – воспаление дыхательных путей: срез трахеи показывает полиморфный воспалительный инфильтрат подслизистых слоев (окраска гематоксилином и эозином, исходное увеличение $\times 200$).

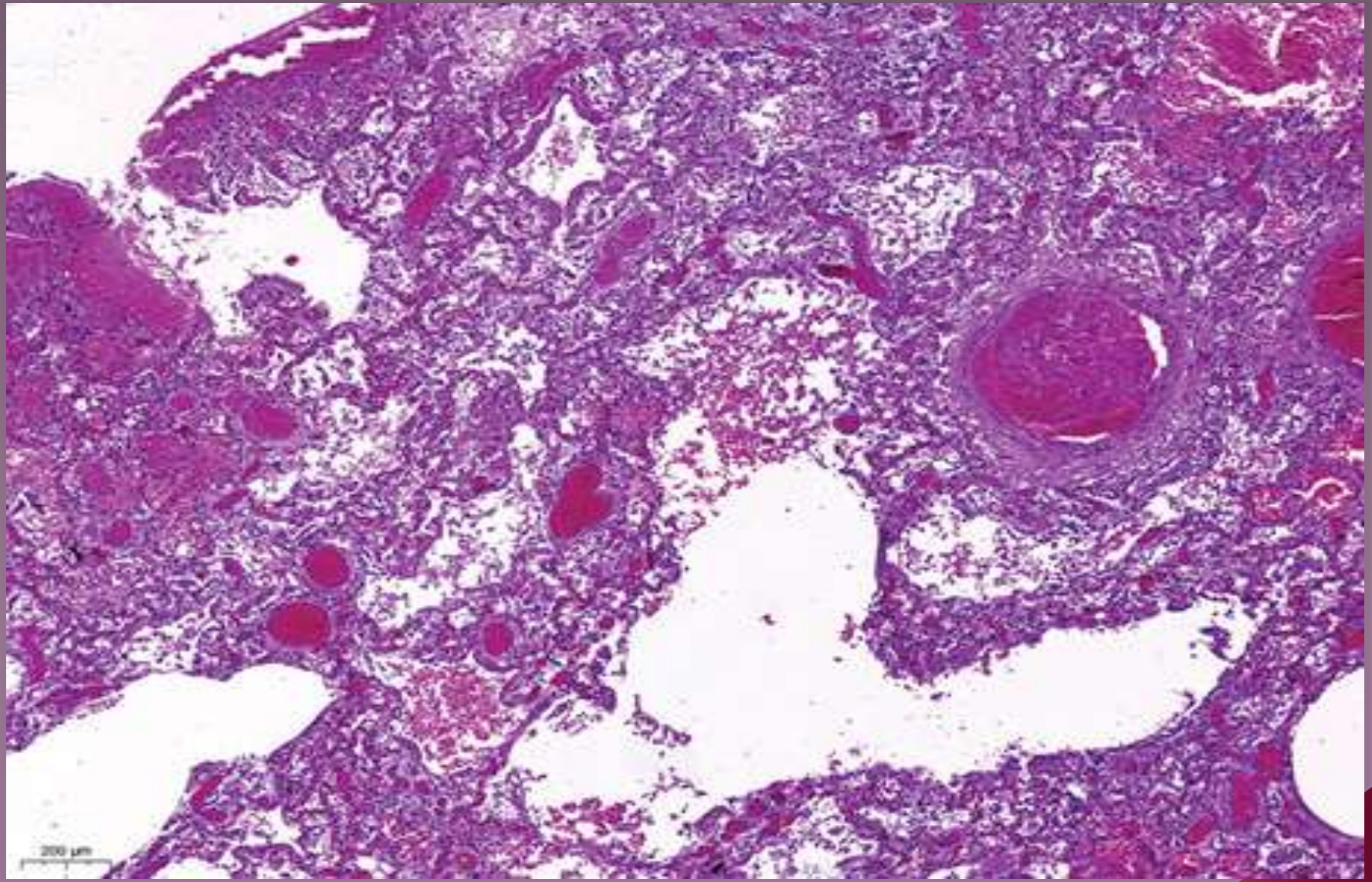


Рис. 3. Внутриальвеолярные скопления эритроцитов, фибриновый тромб в мелкой ветви легочной вены

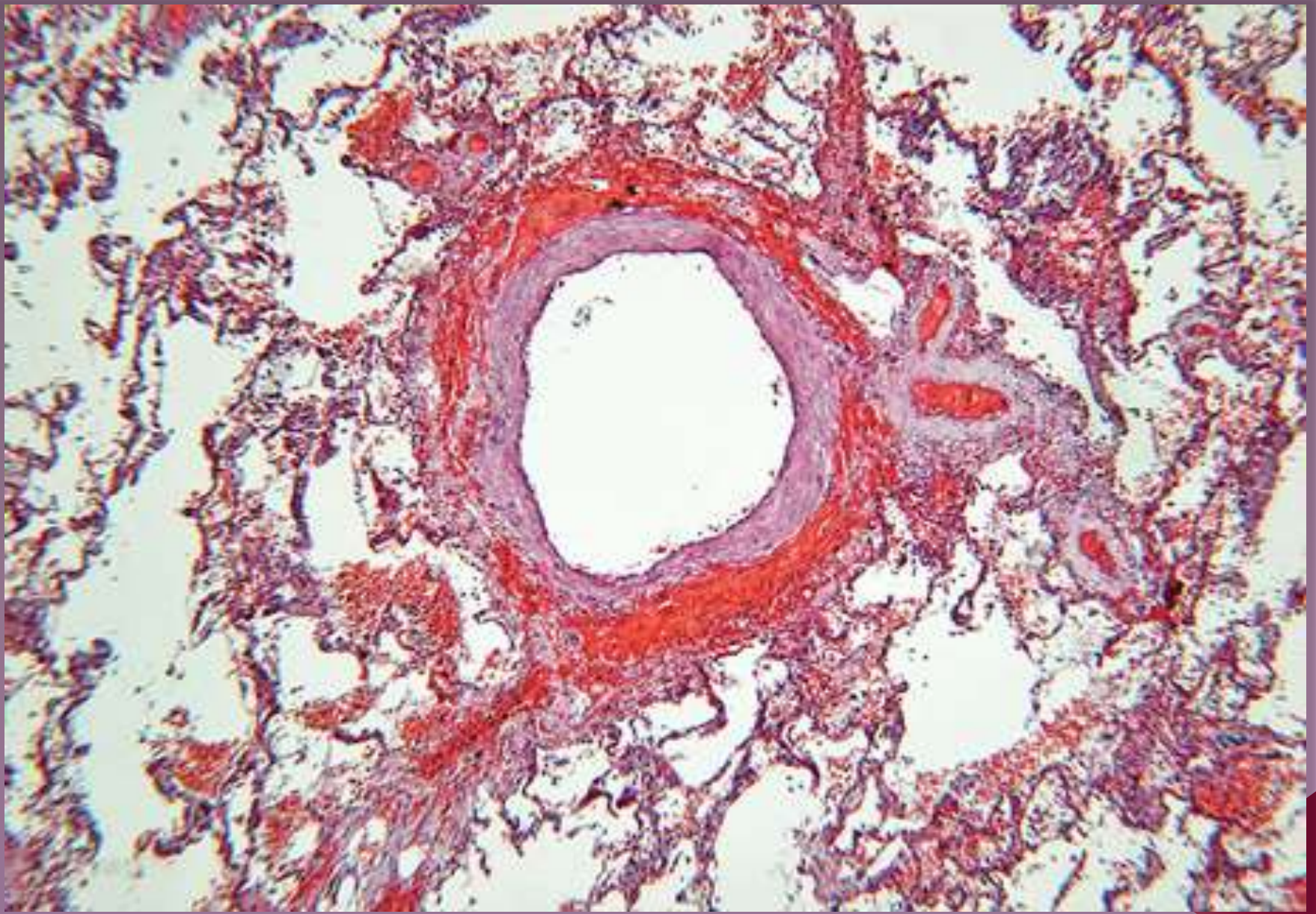


Рис. 4. Периваскулярное кровоизлияние

McGonagle et al. используют термин диффузная легочная внутрисосудистая коагулопатия для описания этой сосудистой иммунопатологии легких, обусловленной, вероятно, близким анатомическим расположением альвеолоцитов II типа и легочной сосудистой сети.

На ранних стадиях этого процесса отсутствует системная коагулопатия (ДВС-синдром), которая наблюдается, однако, на более поздних стадиях заболевания в сочетании с ОРДС.

Обширный микротромбоз сосудистого русла приводит к инфаркту легкого, кровотечению и легочной гипертензии.

Гипоксемия и искусственная вентиляция легких также способствуют развитию внутрисосудистой коагулопатии.

Результаты рентгенологического исследования органов грудной клетки не являются специфичными для заболевания и обычно представлены изменениями по типу «матового стекла» с двусторонним периферическим или нижнедолевым поражением легких с уплотнением легочной ткани или без него.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки более чувствительна, однако ее результаты не могут полностью подтвердить или исключить диагноз.

По данным Радиологического общества Северной Америки, результаты КТ делятся на типичные, неопределенные и атипичные для COVID-19, что свидетельствует об отсутствии специфических изменений даже на КТ.

Guan W, Liu J, Yu C. AJR Am J Roentgenol. 2020; 214: W85-6.

Simpson S, Kay FU, Abbara S et al. J Thorac Imaging. 2020; 35(4): 219-227.

Радиологические изменения нарастают с течением времени и достигают пика на 10-12 день после появления симптомов.

На ранних стадиях или при легкой форме заболевания визуализирующие методы исследования могут не выявить какой-либо патологии, однако вызывает интерес тот факт, что аномальные результаты бывают получены в некоторых случаях до развития симптомов или даже до обнаружения РНК вируса при ПЦР.

Тем не менее, использование КТ в виде скринингового метода не рекомендуется.

Guan W, Liu J, Yu C. AJR Am J Roentgenol. 2020; 214: W85-6.

Simpson S, Kay FU, Abbara S et al. J Thorac Imaging. 2020; 35(4): 219-227.

Гипоксия часто является признаком пневмонии COVID-19, но, что интересно, она часто коварна и парадоксально хорошо переносится пациентами.

Это необычное клиническое проявление, наблюдаемое на ранних стадиях заболевания, называется «тихой гипоксией» и связано с «атипичными» особенностями ОРДС, связанного с пневмонией COVID-19.

В отличие от типичного ОРДС, эластичность легких сохраняется, а тахипноэ, вызванное гипоксией, допускает большие дыхательные объемы и гипокапнию, которая не стимулирует ощущение одышки.

Подобный патофизиологический механизм наблюдается при гипобарической гипоксии на большой высоте.

Недавно была предложена модель, которая включает два фенотипа, связанных со временем.

Тяжесть инфекции, сопутствующие заболевания пациента и его физиологический резерв, время, прошедшее между началом заболевания и поступлением в больницу, и иммунный ответ хозяина – все эти факторы способствуют определению фенотипа ОРДС.

L-фенотип наблюдается на ранних стадиях заболевания; имеется высокая эластичность легких и низкое соотношение вентиляции и перфузии (соотношение V_a/Q), но присутствует дисфункция регуляции перфузии с гипоксической вазоконстрикцией.

На этой стадии нагрузка на легкие невелика, а их рекрутабельность *(необходимость в преднамеренном временном повышении транспульмонального давления с целью открытия нестабильных коллабированных альвеол)* низкая при минимальном количестве неаэрируемой легочной ткани.

В этот период на КТ легких определяются только участки «матового стекла», локализованные субплеврально и вдоль междолевых щелей.

Это состояние переходит в **H-фенотип** со снижением эластичности легких вследствие отека; увеличением фракции сердечного выброса, перфузирующего неаэрированную легочную ткань, и, следовательно, шунтированием справа налево; увеличением объема легких из-за отека и консолидации, что приводит к высокой рекрутабельности.

Пациенты с L-фенотипом обычно остаются стабильными в течение некоторого времени, а затем их состояние может либо улучшиться, либо ухудшиться и перейти в H-фенотип, вторичный по отношению к развитию пневмонии COVID-19, который также является результатом повреждения, вызванного высокопоточной оксигенацией.

Лечение должно быть адаптировано в зависимости от фенотипа ОРДС и времени/стадии повреждения легких.

Высокое положительное давление в конце выдоха (*positive end-expiratory pressure – PEEP*) на аппарате ИВЛ на ранних стадиях низкой рекрутабельности легких недостаточно эффективно, однако в сочетании с силами гравитации (использование прон-позиции) может способствовать перераспределению перфузии и увеличению оксигенации.

Первоначальная практика ранней интубации не подтвердилась новыми данными.

Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. N Engl J Med. 2006; 354: 1775-86.

Pan C, Chen L, Lu C et al. Am J Respir Crit Care Med. 2020; 201 (10): 1294-1297.

Пациенты с L-фенотипом должны получать кислородотерапию через назальную канюлю с высокой фракцией кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2), постоянным положительным давлением в дыхательных путях или неинвазивную вентиляцию легких под тщательным наблюдением.

Пациенты с H-фенотипом должны вестись как тяжелый ОРДС с более высокими цифрами PEEP, позицией и экстракорпоральной поддержкой.

Еще одним фактором, который может предрасполагать к тяжелому и потенциально смертельному ОРДС у пациентов с COVID-19, является чрезмерное увеличение количества циркулирующих провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины (IL-1, IL-6), интерферон и TNF- α .

Этот «цитокиновый шторм» является результатом чрезмерной воспалительной реакции в ответ на инфекцию SARS-CoV-2, которая в конечном итоге приводит к дисфункции эндотелиальных клеток, повреждению сосудистого барьера, увеличению проницаемости капилляров и диффузному повреждению альвеол.

В связи с этим применение ингибиторов рецепторов IL-6 (моноклональное антитело тоцилизумаб), ингибиторов киназ JAK (барицитиниб) и кортикостероидов, особенно дексаметазона, продолжают изучаться у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и показывают многообещающие предварительные результаты.

Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, et al. Front Immunol. 2020; 11: 1446.

Antony SJ, Davis MA, Davis MG et al. J Med Virol. 2020.

Titanji BK, Farley MM, Mehta A et al. Clin Infect Dis. 2020; ciaa879.

Заключение

COVID-19 представляет значительную медикосоциальную угрозу вследствие большего индекса контагиозности, длительного инкубационного периода, возможности бессимптомных форм.

Роль АПФ2 как специфического рецептора для возбудителя COVID-19 определяет высокую тропность вируса SARS-CoV-2 к ткани легких, возможность жизнеугрожающих осложнений из-за тяжелого респираторного дистресс-синдрома, дисрегуляции ренин-ангиотензиновой системы организма, «цитокинового шторма».

Наиболее частым и тяжелым осложнением COVID-19 является быстрое развитие ОРДС, требующего интенсивной терапии, нередко с использованием ИВЛ.

В настоящее время продолжается поиск лекарственных препаратов и методов кислородной поддержки пациентов с COVID-19.



**Благодарю
за внимание!**