

Голубовская О.А.¹, Шкурба А.В.¹, Шестакова И.В.¹, Гудзенко О.А.¹, Заплотная А.А.¹, Пронюк К.О.¹, Подолук О.А.¹, Чепилко Е.И.¹, Гайнутдинова Т.И.²

¹ Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

² Александровская клиническая больница, Киев, Украина

Holubovska O.¹, Shkurba A.¹, Shestakova I.¹, Gudzenko O.¹, Zplotna A.¹, Pronuk K.¹, Podoluk O.¹, Chepilko K.¹, Gaynutdinova T.²

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Alexander Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

Особенности клинического течения среднетяжелых случаев коронавирусной болезни 2019 (COVID-19)

Peculiarities of the Clinical Course of Moderately Severe Cases
of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Резюме

Были обсуждены особенности патогенеза коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), ее диагностики и лечения. Проведено исследование клинического течения случаев среднетяжелого течения болезни у пациентов, находившихся на стационарном лечении в инфекционном стационаре Александровской клинической больницы Киева в марте – июле 2020 г. Выявлены клинические признаки этой формы.

Ключевые слова: коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19), патогенез, клиническое течение, клиническая диагностика, лечение.

Abstract

Peculiarities of the pathogenesis of coronavirus disease 2019 (COVID-19), its diagnostic and treatment measures were discussed. Clinical course of cases of moderate course of the disease was studied in patients who were treated in the infectious diseases department of Oleksandrivska clinical hospital in March – July 2020. Clinical signs of this form were revealed.

Keywords: coronavirus disease 2019 (COVID-19), pathogenesis, classification by severity, clinical course, diagnostic, treatment.

■ ВВЕДЕНИЕ

Сообщения о случаях заболевания с развитием тяжелой дыхательной недостаточности, вызванного новым коронавирусом, появились с декабря 2019 г. [4, 5]. В течение нескольких месяцев новая болезнь, получившая название Coronavirus disease 2019 (COVID-19), охватила все страны мирового сообщества, что позволило ВОЗ 11.03.2020 г. объявить

пандемию, определив ее как чрезвычайную ситуацию в международной системе здравоохранения, и внести мероприятия по борьбе с ней в Международные медико-санитарные правила 2005 г. [3–6].

Новая болезнь явилась серьезным вызовом для человечества, выявила недостатки в организации медицинской помощи населению в условиях пандемии даже в странах с высоким уровнем экономического развития [4, 6, 7].

Данные о закономерностях патологического процесса при этой болезни накапливаются. По аналогии с патогенезом тяжелого острого респираторного синдрома, который вызывает родственный вирус SARS-CoV, при тяжелом течении, вероятно, развивается недостаточность легочного сурфактанта, что вызывает острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Уже через 5–7 дней от начала заболевания возникает атипичная пневмония, сначала очаговая, которая быстро превращается в сливную. Поражается система мононуклеарных фагоцитов (СМФ), развивается лимфопения, подавляется синтез интерферона. Новый коронавирус имеет выраженный иммуносупрессивный эффект, что обуславливает частое присоединение грибковой и бактериальной флоры как суперинфекции. При легком течении эти проявления не являются выразительными или происходит только простое воспаление в эпителии дыхательных путей, как при многих других ОРВИ. Определенную роль в возникновении тяжелых поражений у пациентов играет увеличение уровня некоторых цитокинов. Роль в патогенезе тяжелых форм болезни играют и изменения коагулопатийного характера, воспаление эндотелия сосудов, что приводит часто к тромбозам и эмболикам осложнениям [19, 20].

В клиническом течении болезни выделяют следующие степени тяжести заболевания согласно протоколам МЗ Украины: легкая; среднетяжелая; тяжелая; критическая степень, которая включает ≥ 1 из следующих проявлений: ОРДС, сепсис, септический шок, изменение сознания, полиорганная недостаточность [1].

В связи с отсутствием доказательного специфического лечения пациентам с подозрением или подтвержденным COVID-19, которым ничто другое (патогенетические средства, кислородная неинвазивная поддержка) не помогло, и состояние пациента приближается к критическому, возможно применение нелегализованных методов лечения или препаратов вне прямых их показаний к применению по фармакологическим инструкциям (off label drug use), по решению консилиума и с согласия самого пациента. Такая возможность используется и при ситуации с такими инфекционными болезнями, которые имеют тяжелые последствия, неожиданный тяжелый эффект для пациента, часто происходят в рамках чрезвычайной ситуации мирового масштаба. Этично предложить отдельным пациентам экспериментальные вмешательства в экстренных случаях вне клинических испытаний («сочувственное использование») при условии:

- что не существует доказанного эффективного лечения;
- невозможно немедленно начать клинические исследования;
- пациент или его законный представитель дал осознанное согласие;
- безотлагательное использование вмешательства контролируется, а результаты документируются и своевременно передаются широкой медицинской и научной общественности.

Решение предложить пациенту недоказанное или экспериментальное лечение принимается исключительно врачом и пациентом, но должно соответствовать национальному законодательству. Там, где возможно и осуществлена возможность лечения в рамках клинического испытания, это следует делать, если пациент не откажется участвовать в исследовании [17, 18].

На момент написания статьи в мире нет достоверно действующих противокоронавирусных препаратов, не создано вакцин. В течение пандемии в мире использовано более 2300 препаратов и методов без доказательной базы. В связи с тем, что назначение таких препаратов в Украине не было регламентировано государственными документами, предполагалось эфемерное использование несуществующих так называемых международных протоколов. Также имело место беспрецедентное давление со стороны политизированных деятелей для возможности применения украинскими врачами некоторых этих препаратов, показавших наибольшую эффективность в мировой практике (тоцилизумаб, фавипиравир, ремдесивир), и включения в протоколы лечения [1], которые были узаконены приказами МЗ Украины.

Вопросы диагностики, специфической профилактики, тактики ведения пациентов с COVID-19 требуют постоянного мониторингования, безотлагательного динамичного решения вопросов с внедрением новых препаратов и методов, принимая во внимание быстроту распространения болезни и частую возможности ее неблагоприятного исхода.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать клиническое течение среднетяжелой формы COVID-19 и выявить клинические особенности, изменения инструментально-лабораторных показателей этой формы.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Александровскую больницу г. Киева поступило в течение марта – июля 2020 г. 567 пациентов с COVID-19. Легкое течение диагностировано у 34 (6,1%) пациентов, среднетяжелое – у 393 (69,3%), тяжелое – у 140 (24,6%). У всех диагноз подтвержден методом ПЦР исследования соскобов из ротоглотки и носа. Определение степени тяжести болезни проводилось согласно протоколам Министерства здравоохранения Украины [1]. Было проанализировано течение болезни у 129 пациентов с COVID-19 средней тяжести, находившихся на стационарном лечении в инфекционном отделении № 1 Александровской клинической больницы Киева, которые были отобраны по критериям выборки. Всем пациентам проводилось лабораторное обследование (общий анализ крови и мочи, С-реактивный протеин / белок (СРБ), биохимический анализ крови – билирубин, активность аминотрансфераз, мочевины, креатинина, глюкоза в крови, коагулограмма, в ряде случаев – прокальцитонин, интерлейкин-6 и ферритин), рентгенография ОГК на цифровом рентгеновском аппарате, компьютерная томография (КТ), ультразвуковое исследование легких, ЭКГ.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 129 пациентов со среднетяжелой степенью мужчин – 71 (55,04%), женщин – 58 (44,96%). Контакт с пациентами в течение 3–14 дней накануне заболевания отметили 26 (20,16%) пациентов.

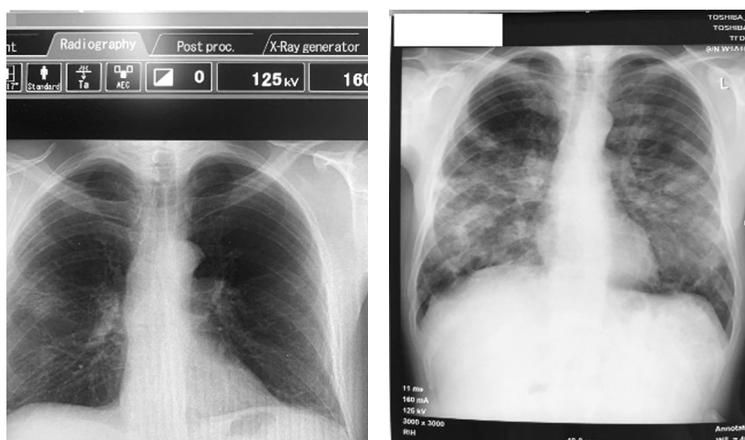
Сопутствующая патология выявлена у 76 (58,1%) пациентов, в т. ч. отмечалось по 2–3 сопутствующих заболевания, среди них гипертоническая болезнь, алиментарное ожирение, сахарный диабет, хронический гастрит, хронический панкреатит, злокачественные новообразования в прошлом, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких. У всех пациентов сопутствующие заболевания на момент госпитализации были в стадии компенсации или вне обострения.

Большинство пациентов поступило после 5-го дня болезни – 87,4%. При рентгенологическом исследовании легких, проведенном в первые несколько дней от начала первых клинических симптомов у 12 (9,3%) пациентов на догоспитальном этапе, не обнаружено изменений. Характерные изменения наиболее четко появляются на второй неделе заболевания, при этом метод КТ является более чувствительным, чем рентгенография, – у 5,4% пациентов с характерными изменениями на КТ при рентгенологическом исследовании не определялись патологические изменения.

Отмечено повышение температуры тела более 10 дней, респираторный синдром – боль или першение в горле, сухой или малопродуктивный кашель, гиперемия задней стенки глотки. У 18,7% пациентов отмечалась фебрильная, плохо корректируемая жаропонижающими средствами температура тела до 40 градусов в течение 14–16 дней, при этом нарастания явлений дыхательной недостаточности не отмечалось. У 77,5% пациентов температура тела на первой неделе появления клинических симптомов была субфебрильной, у 18,7% – фебрильной, у 3,8% пациентов температура тела была нормальной весь период болезни при наличии пневмонии и характерных изменений в гемограмме и коагулограмме. Достаточно хорошую переносимость температуры отмечали 24,7% пациентов, у 18,4% пациентов она плохо поддавалась медикаментозной коррекции. У 11,7% пациентов фебрильная температура держалась на протяжении 14–16 дней периода разгара заболевания.

Отмечено частое (82,5% случаев) развитие двухсторонней полисегментарной пневмонии со скудными физикальными данными и наличием незначительной дыхательной недостаточности (сатурация не ниже 94%). Отсутствие вкуса и обоняния отмечено у 12,3% пациентов. Поражение глаз (конъюнктивит, слезотечение, сухость) – у 2,3% пациентов. Диарея возникла у 8,5% пациентов и начиналась чаще всего еще на догоспитальном этапе.

В общем анализе крови наблюдался нормоцитоз у 72,4% пациентов, лейкопения ниже $4,0 \times 10^6$ была у 12,7% пациентов, а лейкоцитоз – у 14,9% пациентов, при этом не отмечено корреляции данных показателей с общеинтоксикационным синдромом и степенью поражения легких. КТ была проведена у 43,2% пациентов, поражение паренхимы 25% наблюдалось у 67,4% пациентов, у 35,3% – до 50%. Характерной особенностью рентгенологических изменений при COVID-19 было ухудшение картины в динамике заболевания при клинико-лабораторном



Динамика рентгенологических изменений у пациента Я. Левый снимок сделан на 7-й день болезни, правый – через 2 недели, когда состояние пациента практически нормализовалось

улучшении, что наблюдалось у 23,4% пациентов со среднетяжелым течением заболевания.

Изменения в коагулограмме в виде гиперкоагуляции наблюдались у 80,1% пациентов, что потребовало назначения соответствующей терапии.

Все пациенты получали лечение в соответствии с протоколами МЗ Украины [1]. Патогенетическая терапия включала респираторную поддержку в виде ингаляций увлажненного кислорода через маску или носовые катетеры, внутривенное введение солевых растворов в объеме не более 400 мл и жаропонижающие препараты при повышении температуры выше 38,5 °С. Для профилактики частых для болезни тромботических осложнений пациентам назначали подкожное введение низкомолекулярных гепаринов, а при наличии сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы и/или сахарного диабета – кверцетин внутривенно или перорально. При пневмонии использовали антибиотики группы макролидов, цефалоспоринов 3-й генерации или их комбинацию. 9 (6,98%) пациентов с 3–7-го дня болезни получали плаквенил в суточной дозе 400 мг в 2 приема, длительность курса – 5 дней, 3 (2,33%) пациента получили инфузии актемры (tocilizumab), курсовая доза препарата 200–400 мг.

Пациенты были выписаны с клинико-лабораторным выздоровлением. Длительность пребывания в стационаре составила от 4 до 22 дней (в среднем 9,8±1,6). Продолжительность заболевания в среднем составила 18±3,8 дня.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Быстрое нарастание количества пациентов с COVID-19, отсутствие опыта ведения таких пациентов в широкомасштабной клинической практике, необычные изменения на КТ, отсутствие должных регулирующих нормативных документов от МЗ Украины заставляли врачей в

первые месяцы роста заболеваемости госпитализировать пациентов, попадающих под определение легкого течения заболевания. Так, если в марте было госпитализировано 15,7% таких пациентов, то в июне – 4,3%. Наши исследования показали, что особенностями клинического среднетяжелого течения COVID-19 являются:

- повышение температуры тела более 10 дней, респираторный синдром – боль / першение в горле, сухой или малопродуктивный кашель, гиперемия задней стенки глотки;
- отсутствие нарастания явлений дыхательной недостаточности от первоначальных (сатурация до 94%);
- подавляюще частое развитие двухсторонней полисегментарной пневмонии со скудными физикальными данными;
- отсутствие вкуса и обоняния отмечено у небольшого количества пациентов;
- у незначительного количества заболевших отмечены конъюнктивит, слезотечение, сухость глаз;
- у некоторого количества пациентов развивается диарея, которая начинается на догоспитальном этапе и, следовательно, не связана с побочным действием лекарств, назначаемых в стационаре;
- в общем анализе крови преобладающим является нормоцитоз, при этом не отмечено корреляции данных показателей с общеинтоксикационным синдромом и степенью поражения легких;
- у подавляющего количества пациентов со среднетяжелой формой наблюдалась гиперкоагуляция;
- ухудшение рентгенологической картины в динамике заболевания при клиничко-лабораторном улучшении наблюдается почти у ¼ пациентов со среднетяжелым течением заболевания. Это не должно быть критерием отказа от выписки пациента из стационара, основанием для продления антибактериальной терапии.

Известно, что развитие патологического процесса при COVID-19 приводит к возникновению в легких обширного интерстициального фиброза с гиалиновой дегенерацией, геморрагическим инфарктом, гиперплазией мелких сосудов с микротромбообразованием. Причем патологический процесс подобных изменений длится, по-видимому, дольше, чем, например, при гриппе. В связи с этим в период разгара заболевания рентгенологическая картина может показывать достаточно заметную отрицательную динамику, по сравнению с первоначальным исследованием, несмотря на клиническое улучшение или даже выздоровление пациента. Мы рекомендуем проводить рентгенологические исследования органов грудной клетки не ранее 8-го дня болезни из-за позднего формирования рентгенологической картины атипичной пневмонии.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Nakaz MOZ Ukraini vid 28.03.2020 № 722 «Organizacija nadannja medicnoi dopomogi hvorim na koronavirusnu hvorobu (COVID-19)» 28 bereznya 2020 [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 28.03.2020 № 722 «Organization of medical care for patients with coronavirus disease (COVID-19)» March 28, 2020]. Available at: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-28032020-722-organizacija-nadannja-medichnoi-dopomogi-hvorim-na-koronavirusnu-hvorobu-covid-19>

2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 March 2020. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. Interim guidance. 2020 May 27. Geneva: WHO; 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
4. McCreary E.K., Pogue J.M. (2020) COVID-19 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open Forum Infectious Diseases*, 7(4). Available at: https://www.researchgate.net/publication/340112797_COVID-19_Treatment_A_Review_of_Early_and_Emerging_Options
5. McIntosh K. (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, and prevention. UpToDate. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-and-prevention>
6. Di Gennaro F., Pizzol D., Marotta C. (2020) Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives: A Narrative Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 17, 2690. doi:10.3390/ijerph17082690
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
8. Hassan S., Sheikh F.N., Jamal S. Coronavirus (COVID-19): A Review of Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. *Cureus*, 12(3): e7355. doi: 10.7759/cureus.7355
9. David J. Cennimo, MD, FAAP, FACP, AAHIVS; Chief Editor: Michael Stuart Bronze, MD more. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Clinical Presentation. Updated: Jun 24, 2020. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-clinical>
10. Alicia Ault (2020). COVID-19 Associated Loss of Smell, Taste Mostly Resolves Within Weeks. *Medscape*. Jul 02, 2020. Available at: https://www.medscape.com/viewarticle/929116#vp_2
11. Sakiko Tabata, Kazuo Imai, Shuichi Kawano (2020) Clinical characteristics of COVID-19 in 104 people with SARS-CoV-2 infection on the Diamond Princess cruise ship: a retrospective analysis. *The Lancet*. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30482-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30482-5)
12. Phua J., LiWeng, Ling L. (2020) for the Asian Critical Care Clinical Trials Group. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med*, vol. 8, pp. 506–17. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30161-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30161-2)
13. Jixin Zhong, Jungen Tang, Cong Ye, Lingli Dong. (2020) The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment? *Review. Lancet Rheumatol*, vol. 2, pp. e428–36. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30120-X](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30120-X)
14. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z. (2020) Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). A Review. *JAMA*, vol. 323(18), pp. 1824–1836. doi:10.1001/jama.2020.6019. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>
15. Tobaigy M., Qashqary M., Al-Dahery S. (2020) Therapeutic management of patients with COVID-19: a systematic review. *Infection Prevention in Practice*, 2 (2020) 100061. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.infpip.2020.100061>
16. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C. (2020) Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). A Review. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.12839. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768391>
17. (2016) Guidance for Managing Ethical Issues in Infectious Disease Outbreaks. World Health Organization.
18. (2020) WHO R&D Blueprint. COVID 19 Experimental Treatments.
19. Golubovskaya O., Bezrodnaya A., Kondratyuk L., Shkurba A. (2020) Koronavirusnaya bolezn' 2019 (COVID-19): patogeneticheskie osobennosti zaboлевaniya, diagnostika, lechenie i mery profilaktiki [Coronavirus Disease (COVID-19): Pathogenetic Characteristics of the Disease, Diagnosis, Treatment and Preventive Measures]. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*, vol. 9, no 1, pp. 6–16. doi: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.9.1.001>
20. Golubovskaya O., Shkurba A., Bezrodnaya A. (2020) Osobennosti diagnostiki i lecheniya koronavirusnoj bolezn'i 2019 (COVID-19) [Features of diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19)]. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*, vol. 9, no 1, pp. 9–31.

Поступила/Received: 25.08.2020

Контакты/Contacts: opodolyuk@ukr.net