



**ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет
министерства здравоохранения России »**

***Региональная научно-практическая конференция
«КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ
ПНЕВМОНИЙ»***



ПАТОМОРФОЛОГИЯ ДИФФУЗНОГО АЛЬВЕОЛЯРНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ И ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА

***Гуськова О.Н., к.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической анатомии,
Бенидзе И.Р, Кузнецов М.А., ординаторы кафедры патологической анатомии***

31 марта 2021 г.



п. 1. Возникновение и распространение новой коронавирусной инфекции

Коронавирусы (*Coronaviridae*) – это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных

До 2002 года коронавирусы рассматривались в качестве агентов, вызывающих нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей с крайне редкими летальными исходами;

2002 Эпидемия атипичной пневмонии, вызванная коронавирусом **SARS-CoV**. За период эпидемии в 37 странах зарегистрировано > 8000 случаев, из них 774 со смертельным исходом. С 2004 г. новых случаев не зарегистрировано;

2012 Появился коронавирус **MERS-CoV**, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (MERS). Циркулирует по н.в. До 2020 г. зарегистрировано 866 летальных исходов;

2019 С декабря 2019 г. по март 2020 г. наиболее широкое распространение SARS-CoV-2 получил на территории КНР с эпицентром в провинции Хубэй. В настоящее время основным источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания. Установлена роль инфекции, вызванной SARS-CoV-2, как инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи.

2020 Эпидемическая ситуация в разных странах крайне неоднородная. наибольшее число случаев инфицирования зарегистрировано в США и Бразилии (более 40%).
Высокий уровень заболеваемости и летальности в странах, где изоляционно-ограничительные мероприятия были введены с запозданием или в неполном объеме (Италия, Испания, США, Великобритания)

Пути передачи

- воздушно-капельный (при кашле, чихании, разговоре);
- воздушно-пылевой;
- контактный;
- фекально-оральный.

Факторы передачи

воздух, пищевые продукты и предметы обихода, контаминированные вирусом.

Коронавирус SARS-CoV-2

Представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к линии Beta-CoV В семейства *Coronaviridae*; II группа патогенности (как SARS-CoV и MERS-CoV)

- входные ворота возбудителя – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника;
- основной морфологический субстрат - диффузное альвеолярное повреждение с одновременным тяжелым поражением сосудистого русла и различных органов и систем;
- патогенез и патоморфология нуждаются в дальнейшем изучении.



п. 5.2. Патогенетическое лечение терапия подавления цитокинового шторма

Показания для назначения ингибиторов
янус-киназ (тофацитиниба или барицитиниба)
или ингибитора ИЛ-17 (нетакимаб):

- патологические изменений в легких
(КТ1 или пневмонии среднетяжелой степени
по данным рентгенологического обследования)
+ два и более признака:
- ✓ SpO_2 – 97 и выше, без признаков одышки
 - ✓ $3N \leq$ уровень СРБ $< 6N$
 - ✓ Температура тела 37,5-37,9 °C
в течение 3-5 дней
 - ✓ Число лейкоцитов – $3,5-4,0 \times 10^9/л$
 - ✓ Абсолютное число лимфоцитов – $1,5-2,0 \times 10^9/л$

Показания для назначения ингибитора ИЛ-6
(олокизумаба) или блокаторов рецептора
ИЛ-6 (левилимаба или сарилумаба):

- патологические изменений в легких
(КТ1 или пневмонии среднетяжелой степени
по данным рентгенологического обследования)
+ два и более признака:
- ✓ SpO_2 94-97, одышка при физической
нагрузке
 - ✓ $6N \leq$ уровень СРБ $< 9N$
 - ✓ Температура тела 38 °C
в течение 3-5 дней
 - ✓ Число лейкоцитов – $3,0-3,5 \times 10^9/л$
 - ✓ Абсолютное число лимфоцитов –
 $1,0-1,5 \times 10^9/л$

Глюкокортикостероиды являются препаратами первого выбора для лечения больных с первичным
гемофагоцитарным лимфогистоцитозом (ГЛГ) и вторичным синдромом активации макрофагов/ГЛГ,
угнетают все фазы воспаления, синтез широкого спектра провоспалительных медиаторов.

Критерии эффективности: снижение уровня лихорадки, улучшение самочувствия, появление аппетита,
уменьшение одышки, повышение SpO_2

Лабиринт дефиниций



- **Синдром цитокинового шторма** - потенциально летальная реакция иммунной системы, характеризующаяся быстрой пролиферацией и повышенной активностью Т-клеток, макрофагов и естественных киллеров с высвобождением защитными клетками различных воспалительных цитокинов и химических медиаторов с их быстрым и избыточным поступлением в периферическую кровь

К синдромам цитокинового шторма относят

- сепсис
- гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (синдром активации макрофагов)
- синдром высвобождения цитокинов и гипервоспалительный синдром, связанный с COVID-19

**клинический
фенотип
системного
воспаления
(СВР)**

**Морфологический
эквивалент?**

Цель исследования:



- изучить механизм развития цитокинового шторма, его клинико-морфологические проявления и роль в танатогенезе у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

Задачи:



- проанализировать результаты проведенных научных медицинских исследований по данной проблеме
- сопоставить их с данными, полученными в ходе разбора случаев летального исхода у больных COVID-19, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ ТО «ОКБ»

Материал и методы:

- изучено 94 источника отечественной и зарубежной литературы
- проведен клинико-анатомический анализ 146 аутопсий

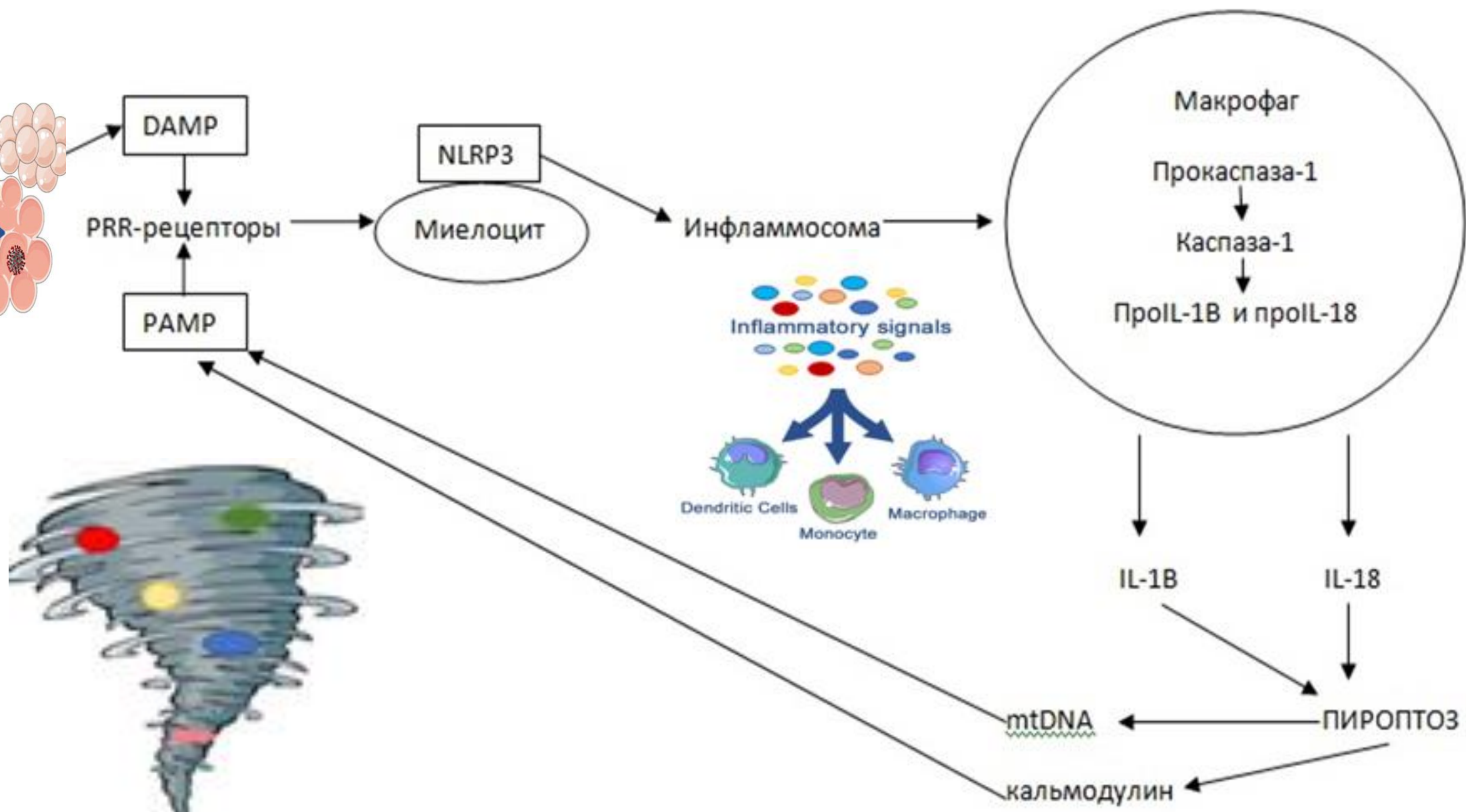
Основные точки приложения SARS-CoV-2

Рецептор	Название	Локализация
Ангиотензин-превращающий рецептор	(ACE-2)	Альвеолоциты 2-го порядка Эпителиальные клетки кишечника Эпителиальные клетки почек
Дипептидил-пептидаза-4	DPP4, CD26	Эпителиальные клетки носоглотки слизистой кишечника Т-,В и NK-(активированные) клетки
Базигин (индуктор внеклеточных матричных металлопротеиназ)	CD147	Клетки иммунной системы
Циклофиллины А и В	PP1A и PP1B	Клетки иммунной системы

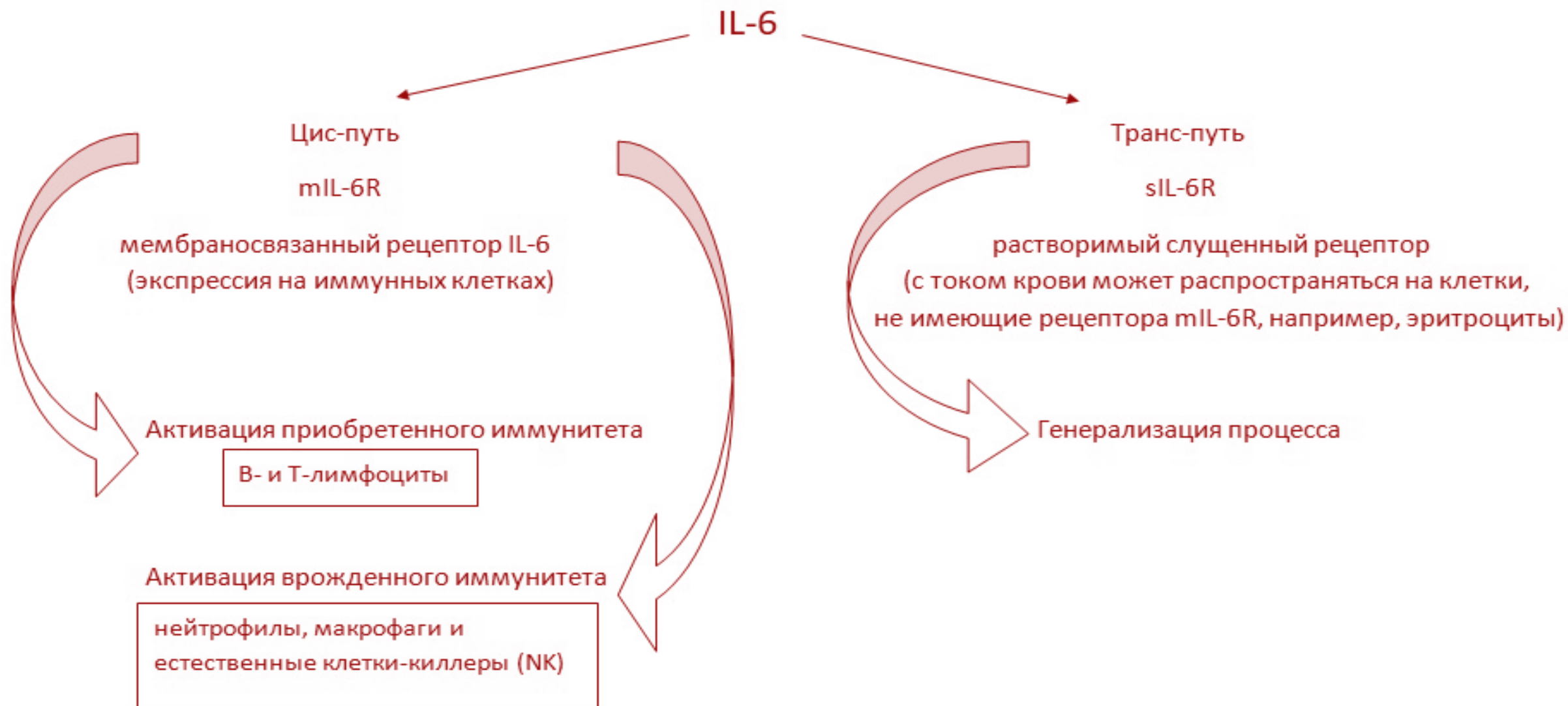


- У каждого интерлейкина свой путь реализации
- Немаловажным звеном является изменения интерферонового спектра

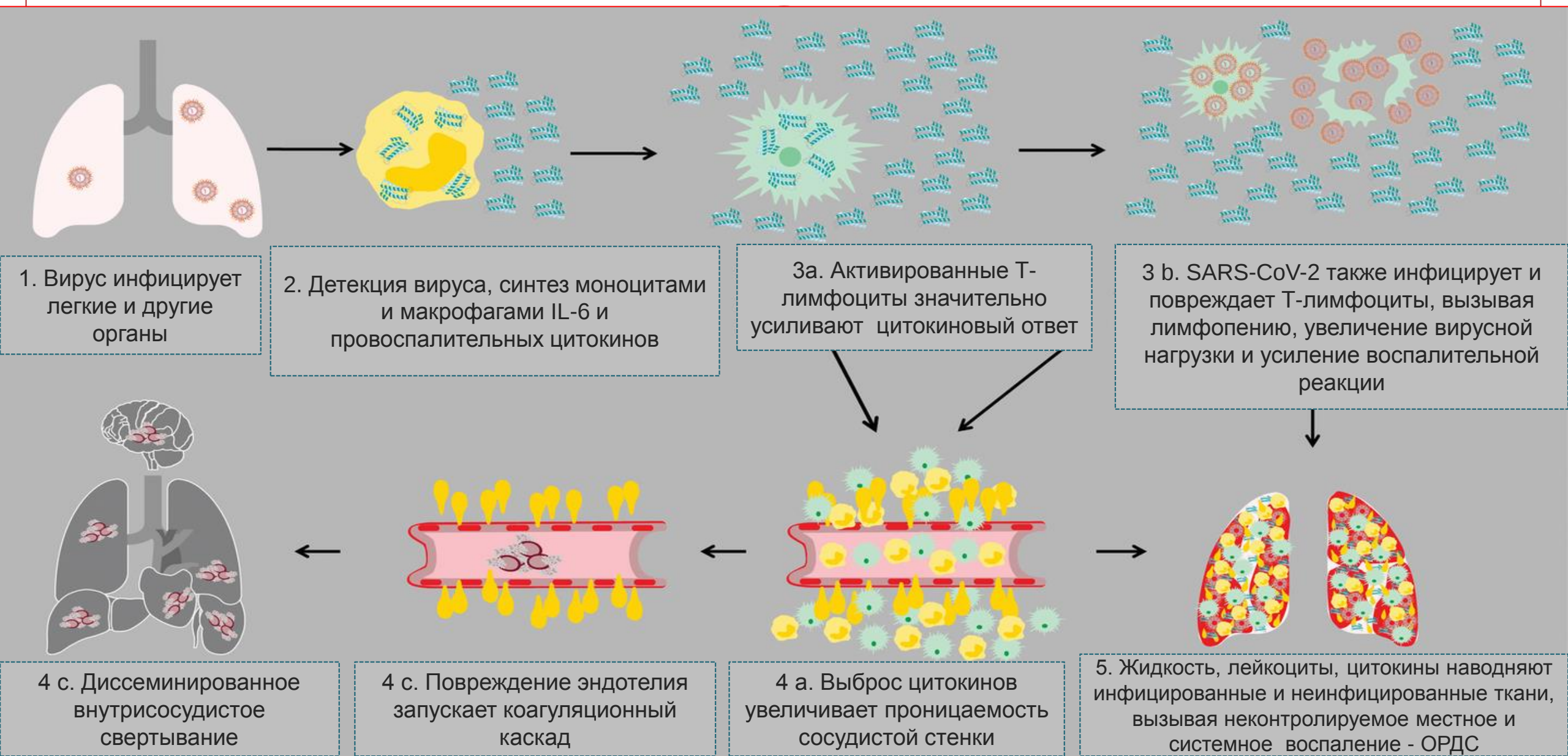
COVID-2019



Действие интерлейкина-6



Патогенез цитокинового шторма при COVID-19



При нарушении границ адаптации развивается
необратимая дисфункция отдаленных органов, т.е.
синдром органной дисфункции

Принято выделять три наиболее изученных механизма органной дисфункции:

- 1) тотальное повреждение эндотелия и нарушение сосудистой проницаемости
- 2) повреждение барьерной функции кишечника
- 3) нарушение текучести клеточных мембран



- Генерализованная васкулопатия
- Тромбогеморрагический синдром с анемией, гиповолемией, гипотонией, энцефалопатией
- Нарушение барьерной функции ЖКТ
- Функциональная недостаточность печени, почек, легких , энцефалопатия

Специфические маркеры для мониторинга динамики СВР при COVID-19			
Биомаркеры			
активности иммунной системы	С-реактивный белок	Ферритин	Фибриноген
развития воспалительных осложнений	Прокальцитонин	Пресепсин	Проадреномедуллин
выраженности цитокинового шторма	Интерлейкин-6	TNF-α	Интерлейкин-8
коагулогических нарушений	D-димер	Фибриноген	
неблагоприятного прогноза заболевания	Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов	Ферритин	Хемокин CCL17 Проадреномедуллин

Критерии диагностики СЦШ

Matthew Z.T., John B. Moore

КТ 3-4 (более 50% поражения легочной ткани и более)

в сочетании двух и более признаков:

- уровень ферритина крови выше 500 нг/мл
- лейкоциты $< 3,0 \cdot 10^9$ /л
- лимфоциты $< 1 \cdot 10^9$ /л
- лихорадка $> 38,0$ С в течение 5 дней
- отрицательная динамика картины КТ ОГК (КТ3-4)
- снижение сатурации SpO₂
- СРБ > 60 мг/л или $\uparrow$ уровня СРБ в 3 раза на 8-14 дни болезни
- ИЛ-6 более 40 пк/мл

Таблица HScore для HLH по клиническим параметрам

Показатели

Количество баллов

Температура

$<38 \cdot 4^{\circ} \text{C}$	0
$38 \cdot 4 - 39 \cdot 4^{\circ} \text{C}$	33
$> 39 \cdot 4^{\circ} \text{C}$	49

Органомегалия

Нет	0
Гепатомегалия или спленомегалия	23
Гепатомегалия и спленомегалия	38

Количество цитопений

Одна линия	0
Две линии	24
Три линии	34

Таблица HScore для НЛН по клиническим параметрам



Показатели

Количество баллов

Триглицериды (ммоль / л)

<1,5 ммоль / л	0
1 · 5–4 · 0 ммоль / л	44
> 4,0 ммоль / л	64

Фибриноген (г / л)

> 2,5 г / л	0
≤2 · 5 г / л	30

Ферритин нг / мл

<2000 нг / мл	0
2000–6000 нг / мл	35
> 6000 нг / мл	50

Таблица HScore для HLH по клиническим параметрам

Показатели	Количество баллов
Аспартатаминотрансфераза сыворотки	
<30 ME / л	0
≥30 ME / л	19
Гемофагоцитоз в аспирате костного мозга	
Нет	0
да	35
Известная иммуносупрессия	
Нет	0
да	18

При Hscore 169 и более баллов
вероятность цитокинового шторма составляет 93%

Основные морфологические проявления органной дисфункции имеют неспецифический характер



легкие	ОРДС взрослых
почки	Преренальная форма ОПН (тубулонекротическая)
печень	Белковая/жировая дистрофия гепатоцитов, отек, дискомплексация
ЖКТ	Стрессовые язвы и эрозии слизистой желудка/кишечника, кровотечения
метаболические сдвиги	Нарушение КОС, инсулинрезистентная гипергликемия

ГФС



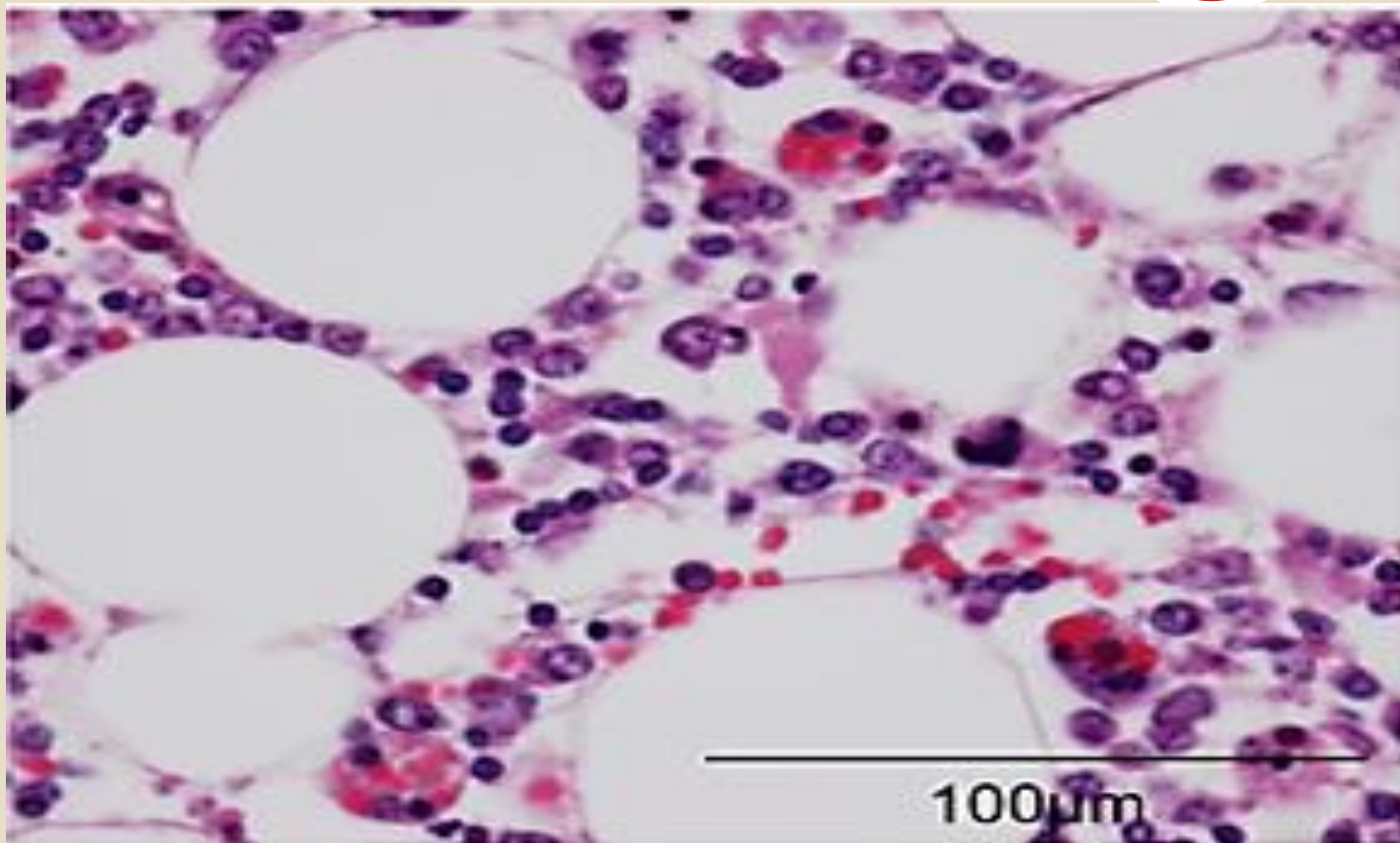
легкие	ОРДС взрослых
кожа, легкие, печень	лимфогистиоцитарные инфильтраты, гемофагоцитоз
головной мозг	отек, очаги демиелинизации, гиперпротеинария

ГФС сложно отличить от септического шока, ДВС



- Активная медикаментозная терапия может приводить к дополнительному повреждению сосудов (васкулиту) с увеличением проницаемости сосудов, распада нейтрофильных лейкоцитов и гистолиза

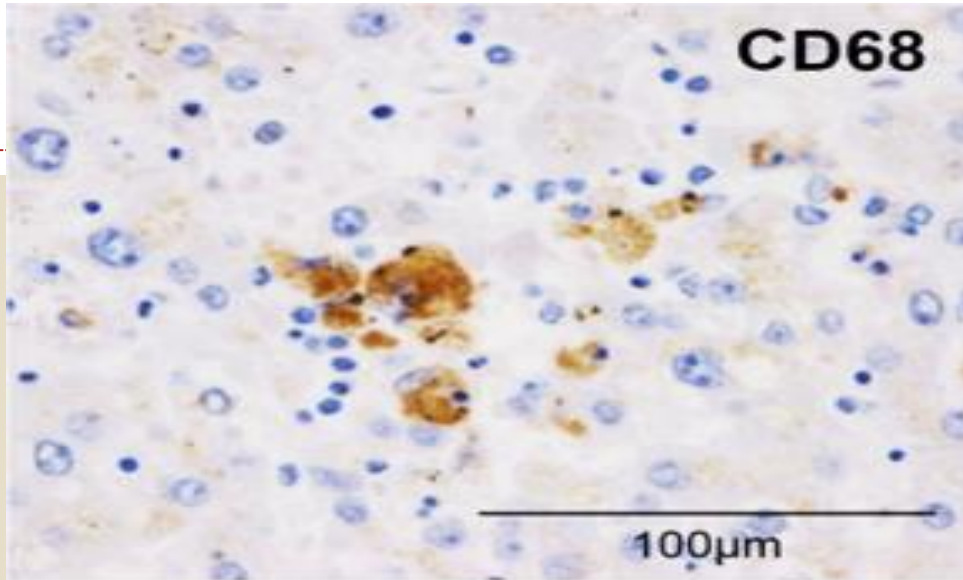
Морфология ГФС



Окраска гематоксилином и эозином, х400. Костный мозг: обнаружение макрофагов с активным гемофагоцитозом

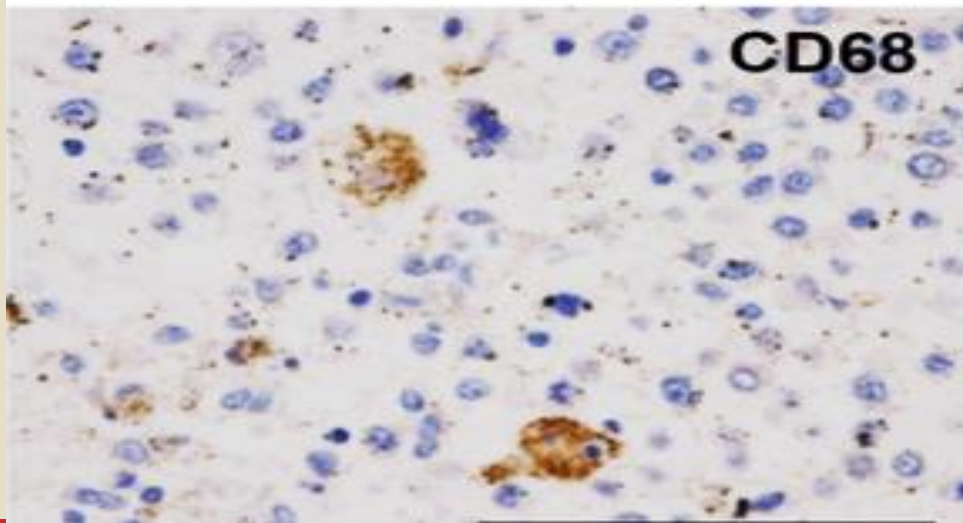
*Источник изображения: Ayako Nakano, Hirohisa Ogawa, Yoshinori Nakanishi, Hiromi Fujita, Fumihiko Mahara, Kazuya Shiogama, Yutaka Tsutsumi, and Toshiaki Takeichi. **Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in a Fatal Case of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome.** Intern Med. 2017 Jun 15

Верификация ГФС



ИГХ с CD68, х400.

Печень: CD68-позитивные макрофаги с гемофагоцитозом в синусоидах



Селезенка: CD68-позитивные макрофаги с гемофагоцитозом в красной пульпе

*Источник изображений: Ayako Nakano, Hirohisa Ogawa, Yoshinori Nakanishi, Hiromi Fujita, Fumihiko Mahara, Kazuya Shiogama, Yutaka Tsutsumi, and Toshiaki Takeichi. **Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in a Fatal Case of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome.** Intern Med. 2017 Jun 15

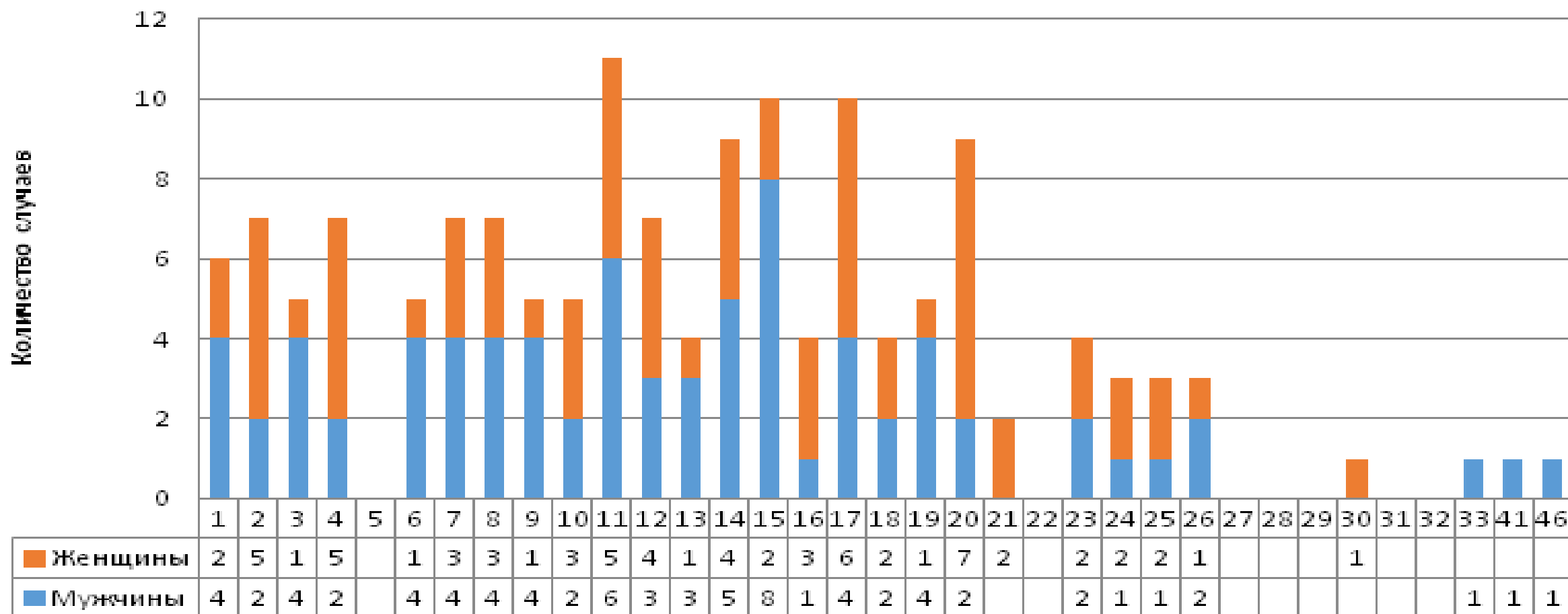


Нами проведен ретроспективный анализ 146
патологоанатомических исследований пациентов,
умерших от COVID-19

Результаты:



Длительность периода от начала манифестации новой коронавирусной инфекции (COVID-19) до летального исхода



Доля повышения биохимических показателей



% от общего числа проведенных
лабораторных исследований

СРБ– 91,7%

МНО– 56,74%

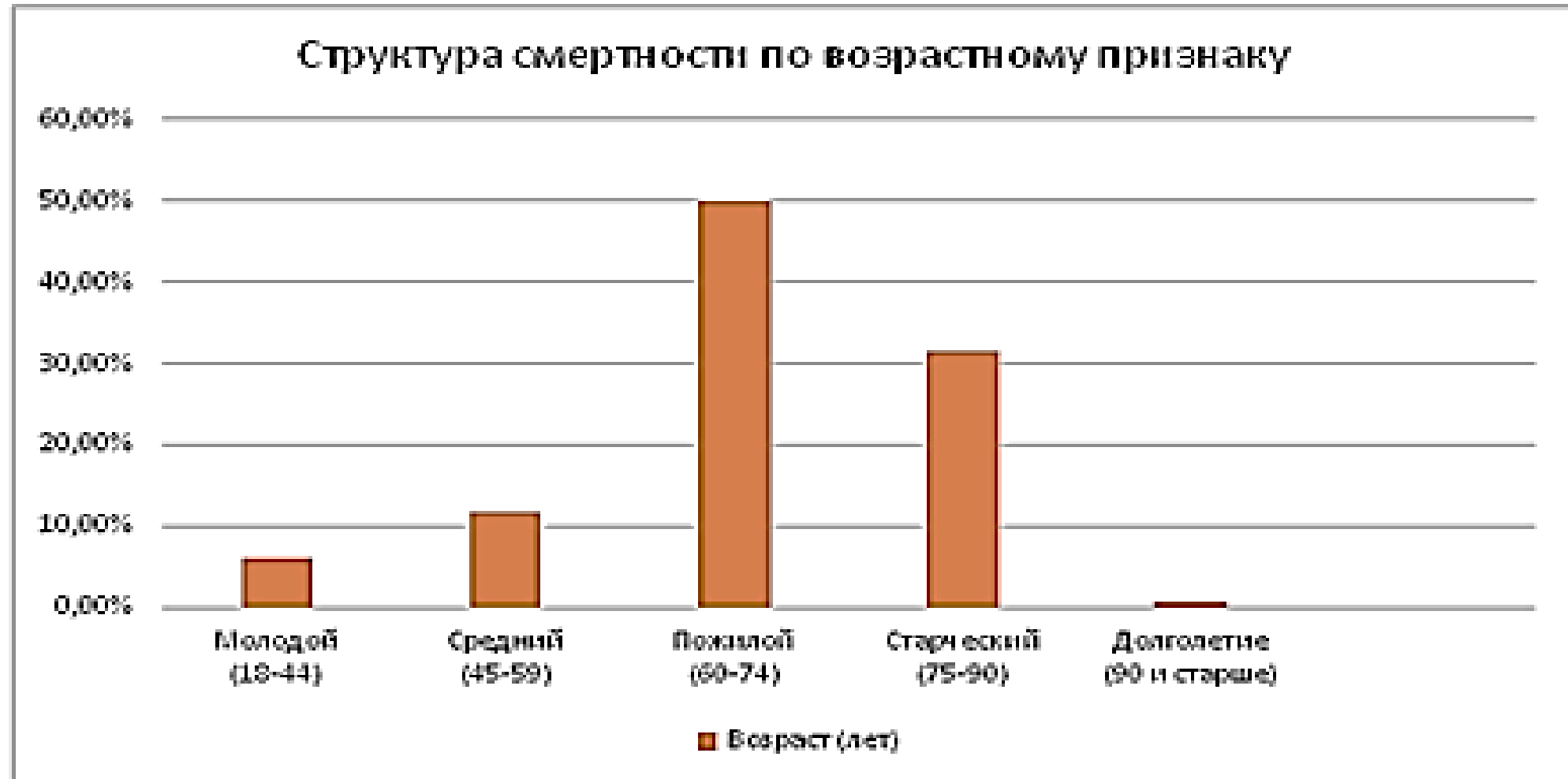
D-димер– 91,66%

Ферритин– 79, 56%

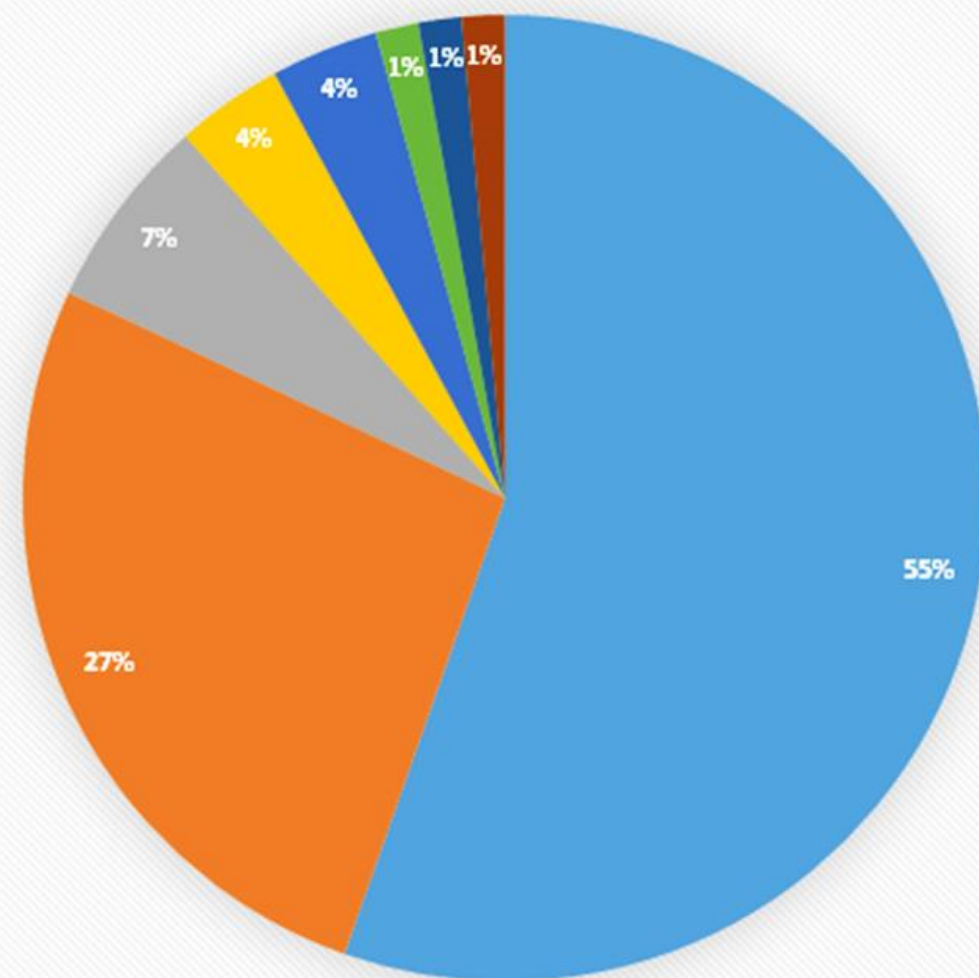
Прокальцитонин– 78,76%

Интерлейкин-6 – 100%

Из общего числа умерших от COVID-19 82% составили пациенты старше 60 лет с коморбидной патологией

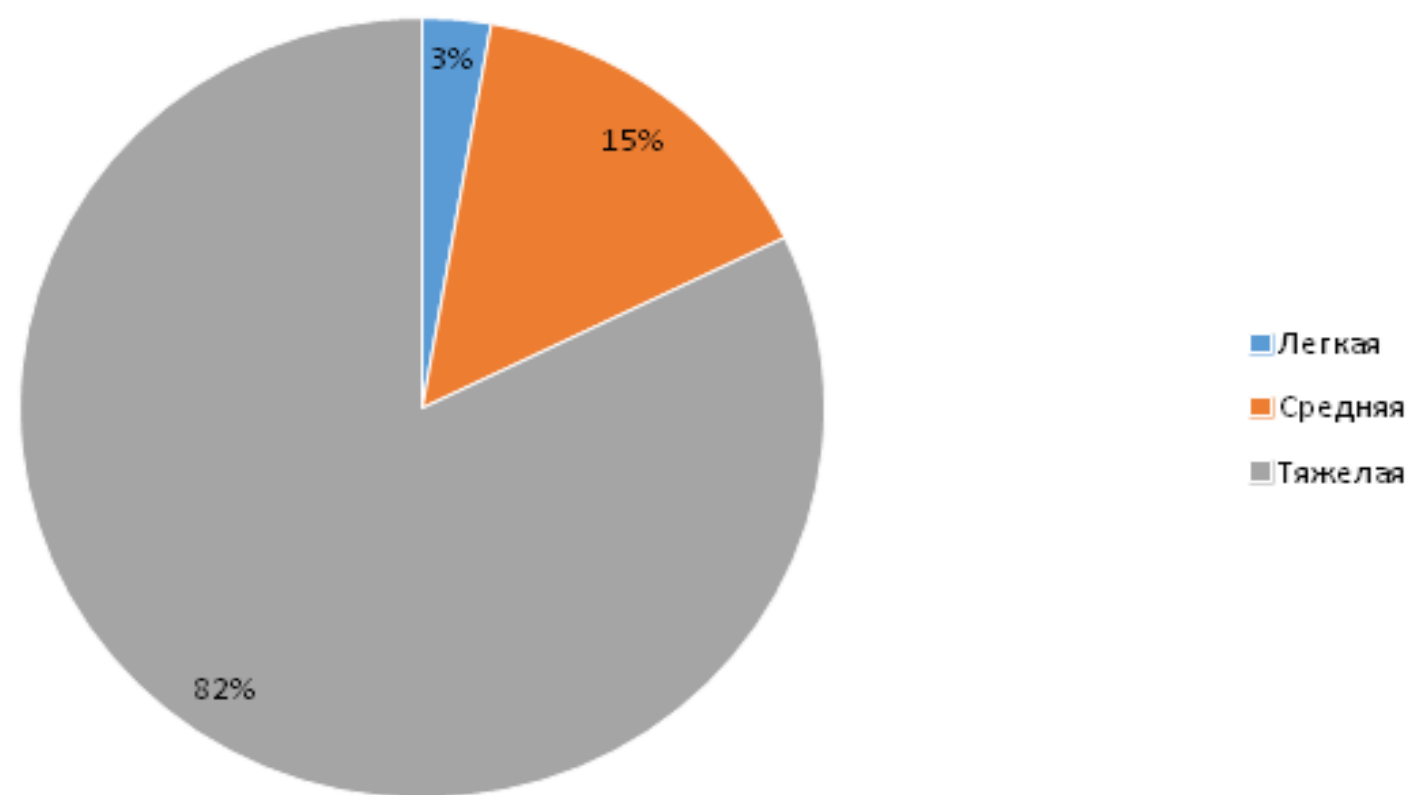


Частота встречаемости сопутствующей патологии

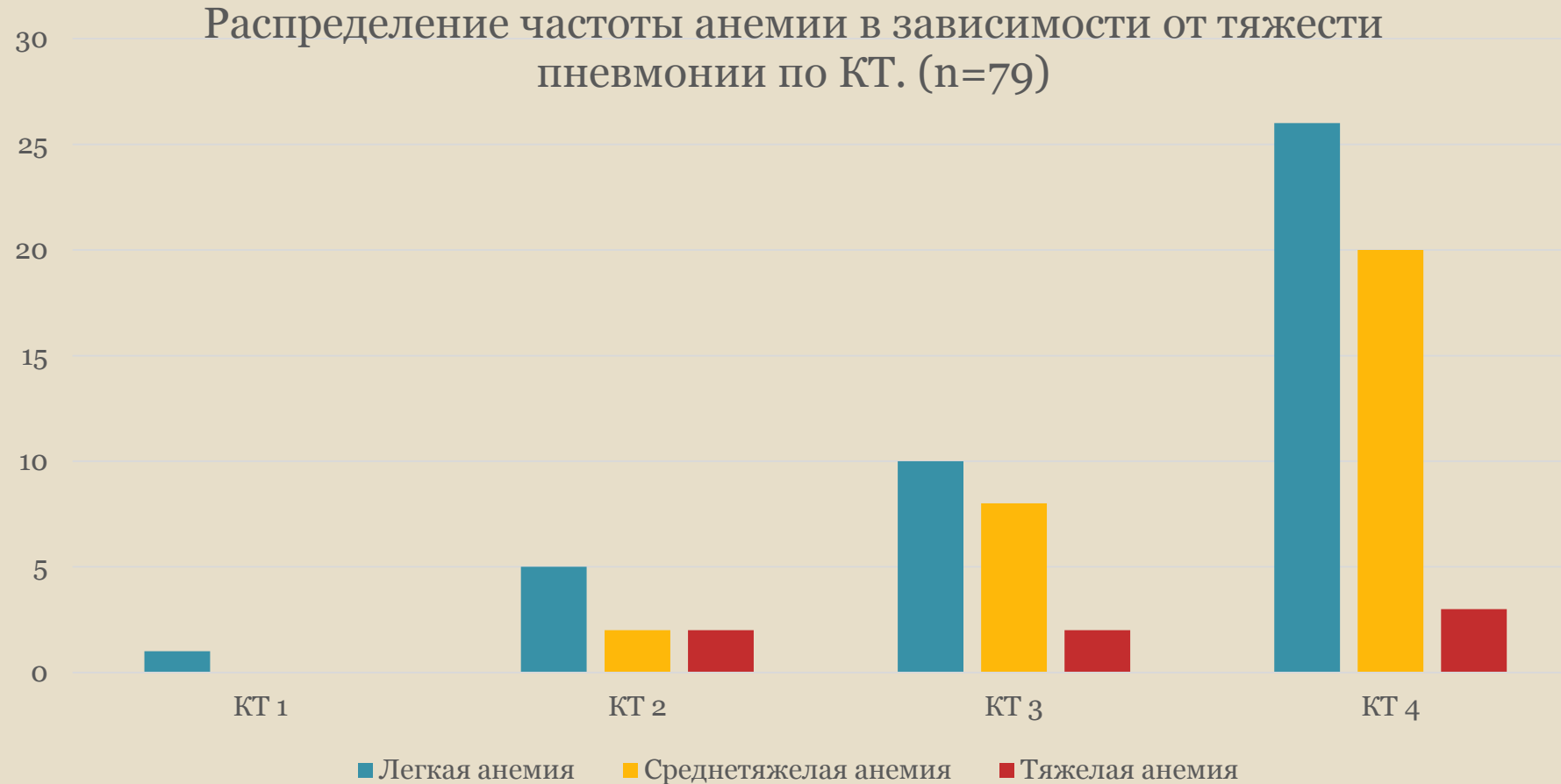


- Сердечно-сосудистой системы
- Эндокринной системы
- Злокачественные новообразования
- ЖКТ
- Органов дыхания
- Почек
- Системы крови
- Травмы

Распределение степеней тяжести пневмонии по частоте встречаемости



Результаты: из 146 летальных исходов от COVID-19 у 54.4% пациентов была диагностирована анемия





- Гистологическая картина в легких по аутопсийному материалу варьировала от незначительного отека до диффузного альвеолярного повреждения и абсцедирующей пневмонии
- В паренхиматозных органах преобладали дистрофические изменения

Заключение



- Обобщив данные мировой современной литературы по проблеме диагностики синдрома цитокинового шторма и сопоставив их с результатами ретроспективного анализа 146 патологоанатомических исследований, нам не удалось верифицировать СЦШ ни в одном случае ввиду недостатка лабораторных данных

Классы МКБ-10 / U00-U85 / U00-U49 / U10

Мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19 (U10)

добавлено: сентябрь 2020

В сентябре 2020
года в МКБ-10
были включены
постоковидный
синдром, синдром
Кавасаки у детей и
цитокиновый
шторм у взрослых

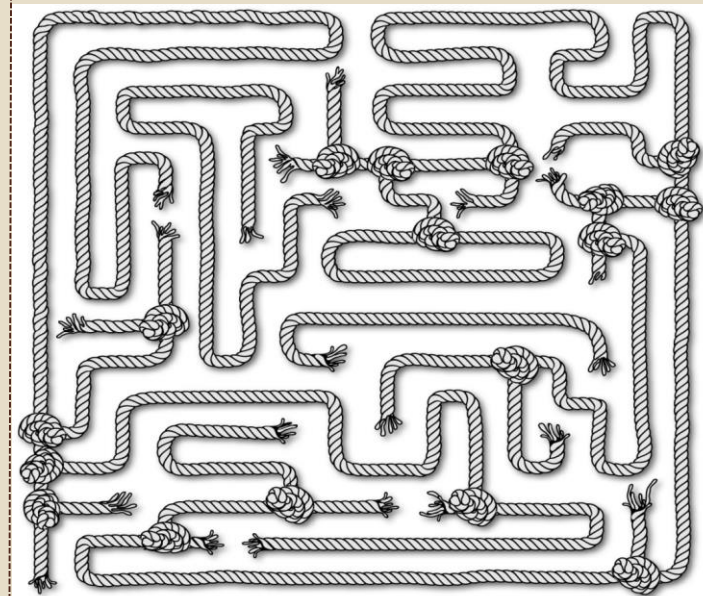
U10.9 Мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19 неуточненный

Имеющий связь по времени с COVID-19:

- цитокиновый шторм;
- синдром Кавасаки
- мультисистемный воспалительный синдром у детей (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C)
- детский воспалительный мультисистемный синдром (Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome, PIMS)

Мультисистемный постковидный синдром (MIS) может появиться в первые несколько недель после заражения как у детей, так и у взрослых после того, как основные симптомы COVID-19 уже проходят

- **Лабиринт дефиниций усложняется...**





Спасибо за внимание!