

## **ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ПРИЖИЗНЕННЫХ И ПОСМЕРТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ОРГАНАХ ПРИ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ, ОСЛОЖНЕННОЙ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*, ПОСЛЕ ПОВТОРНОГО ЗАРАЖЕНИЯ SARS-COV-2**

Альпидовская О.В., Семенов Г.Г.

*Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, e-mail: olavorobeva@mail.ru*

Статья посвящена описанию прижизненных и посмертных признаков микс-инфекции с развитием очагового гнойного воспаления у пациента после повторного заражения вирусом SARS-CoV-2. Изучены материалы истории болезни, проведены аутопсия, гистологическое и микробиологическое исследования ткани легкого. Установлено, что в клинической картине присутствовали признаки, свидетельствующие о пролиферативной стадии диффузного альвеолярного повреждения, гистологически отмечалась экссудативная фаза диффузного альвеолярного повреждения: ткань легких в состоянии ателектаза и дисталектаза. Межалвеолярные перегородки – набухшие за счет отека, местами с явлениями фибриноидного набухания. Отмечались диффузное полнокровие сосудов с лимфоцитарными инфильтратами в легочной ткани, гиалиновые мембраны. О присоединении бактериальной инфекции свидетельствовало то, что просветы альвеол, бронхиол диффузно были заполнены гнойным экссудатом. Выявлялись микроабсцессы с пиогенной мембраной (гранулирующие клетки и воспалительный экссудат с примесью колоний грамотрицательной аэробной неспорообразующей бактерии: *Pseudomonas aeruginosa*). Таким образом, выявлено, что тяжелое течение инфекции, вызванной грамотрицательной аэробной неспорообразующей бактерией, в сочетании с заражением вирусом SARS-CoV-2, а также при повторном инфицировании вирусом сопровождалось развитием вирусно-бактериальной пневмонии с микроабсцедированием в легочной ткани, перичеллюлярным и периваскулярным отеком головного мозга.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, вирусно-бактериальная пневмония, *Pseudomonas Aeruginosa*, абсцесс легкого.

## **INTERPRETATION OF INTERVITAL AND POST-MORTM CHANGES IN ORGANS IN VIRAL-BACTERIAL PNEUMONIA COMPLICATED BY *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* AFTER RE-INFECTION WITH SARS-COV-2**

Alpidovskaya O.V., Semenov G.G.

*Chuvash State University I.N. Ulyanova, Cheboksary, e-mail: olavorobeva@mail.ru*

The article is devoted to the description of intravital and postmortem signs of mixed infection with the development of focal purulent inflammation in a patient after re-infection with COVID-19. Medical history materials were studied, an autopsy, histological and microbiological studies of lung tissue (for *Pseudomonas Aeruginosa*) were performed. It was established that the clinical picture contained signs corresponding to the proliferative stage of diffuse alveolar damage; histologically, the exudative phase of diffuse alveolar damage was noted: lung tissue in a state of atelectasis and distalectasis. The interalveolar septa are swollen due to edema, in some places with signs of fibrinoid swelling. Diffuse vascular congestion with lymphocytic infiltrates in the lung tissue and hyaline membranes were noted. A pattern of bacterial infection was noted - the lumens of the alveoli and bronchioles were diffusely filled with purulent exudate. Microabscesses with a pyogenic membrane (granulating cells, inflammatory exudate mixed with colonies of microorganisms) were detected. There were signs of swelling in the brain. Thus, it was revealed that the severe course of infection with *Pseudomonas Aeruginosa* and the SARS-CoV-2 virus after re-infection with SARS-CoV-2 was accompanied by the development of viral-bacterial pneumonia and microabscess formation in the lung tissue. Against the background of severe changes, cerebral edema with pericellular and perivascular edema developed.

Keywords: SARS-CoV-2, viral-bacterial pneumonia, *Pseudomonas Aeruginosa*, lung abscess.

Вирус SARS-CoV-2, непрерывно меняясь, продолжает циркулировать в популяции [1-3]. На 12 июня 2024 г. в России зарегистрировано 23 014 969 пациентов, зараженных вирусом SARS-CoV-2. Повторная инфекция COVID-19 может иметь более легкое течение в результате как иммунного ответа, так и меньшей патогенности вируса SARS-CoV-2. И

летальные случаи после реинфицирования в популяции ниже на 61% [4]. У взрослых риск повторного заражения после первичного инфицирования составляет 4%, а после повторного заражения он уменьшается еще до 2,5% [4]. Тем не менее, несмотря на меньший риск смертельных случаев и госпитализации, это не означает, что неблагоприятный исход вовсе отсутствует. В литературе предоставлено недостаточно информации о случаях и осложнениях после повторного инфицирования вирусом SARS-CoV-2.

Легкие, в частности нижние дыхательные пути, являются наиболее поражаемыми при инфекции COVID-19, поскольку вирус SARS-CoV-2, вызвавший ее, проникает через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ 2), который расположен на поверхности альвеолярных клеток II типа, эпителиальных клетках бронхов. При этом рецепторы АПФ 2 являются основным местом связывания вируса и его последующей репликации. Вирус с помощью поверхностного гликопротеина соединяется с рецептором АПФ 2 и внедряется в клетки [5, 6]. Развиваются гиперактивация иммунной системы и неконтролируемый дисбаланс уровня цитокинов с цитокиновым штормом [7, 8], формируется острый респираторный дистресс-синдром с разной степенью выраженности диссеминированного внутрисосудистого свертывания, утяжеляющий болезнь с прогрессивным течением [9, 10].

Пневмония вирусной этиологии осложняется присоединением вторичной бактериальной флоры, чаще у пациентов, которые находятся на искусственной вентиляции легких [11]. Частыми осложнениями являются сердечно-сосудистые расстройства, сопровождаемые возникновением аритмии (в тяжелых случаях отмечается развитие субэндокардиального и трансмурального инфаркта миокарда), и неврологические расстройства, при которых развивается цереброваскулярная дисфункция (к этой группе относятся вирусный менингоэнцефалит, частое развитие ишемического и геморрагического инсульта). Опасными осложнениями являются тромбоэмболические расстройства – гиперкоагуляция, гипофибринолиз, развитие микротромбоза, дисрегуляция микробиома. Увеличивается риск возникновения тромбоэмболии легочной артерии с развитием геморрагических и ишемических инфарктов в органах, инсульта, а также возможна закупорка микротромбами сосудов разного калибра в сердечно-сосудистой системе, почках, печени, поджелудочной железе, селезенке и других в органах с риском возникновения диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Несомненное значение имеют сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет с микро- и макроангиопатией.

Цель работы заключалась в интерпретации прижизненных и посмертных изменений в органах при COVID-19-ассоциированной пневмонии, осложненной инфекцией, вызванной

*Pseudomonas Aeruginosa*, с абсцедированием после повторного заражения SARS-CoV-2.

### **Материал и методы исследования**

Были изучены материалы истории болезни с интерпретацией данных и формулировкой диагноза, проведены аутопсия трупа, гистологическое и микробиологическое исследования ткани легкого.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Больной Г., 40 лет, в течение нескольких часов в 2024 году находился на стационарном лечении в инфекционном отделении БУ «Больница скорой медицинской помощи» Минздрава Чувашии. Жалобы при поступлении на повышение температуры тела до 38,7°C, сухой кашель, временами со скудной слизистой мокротой, затрудненное дыхание.

Из анамнеза заболевания: болен примерно в течение двух недель, появились жалобы на общую слабость, проявляющуюся повышением температуры тела до 37,0–37,5°C. В амбулаторных условиях принимал терафлю, за медицинской помощью не обращался. В динамике заболевания сохранялись жалобы на сухой кашель, затрудненное дыхание, одышку при нагрузке, выраженную слабость. В связи с ухудшением состояния и повышением температуры тела до 38,7°C на 14-й день от начала заболевания вызвал бригаду скорой медицинской помощи и был госпитализирован в инфекционное отделение БУ «Больница скорой медицинской помощи» Минздрава Чувашии, где выполняли компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, были выявлены признаки пневмонии (процент поражения легочной ткани – 77%). Диагноз COVID-19 был подтвержден полимеразной цепной реакцией (ПЦР) материала: мазка из носоглотки и ротоглотки – с последующим обнаружением вируса SARS-CoV-2. Перенесенные заболевания: хронические заболевания со стороны органов дыхания и кровообращения – отрицал. Из анамнеза известно, что 6 месяцев назад перенес ковидную инфекцию в легкой форме (диагноз был подтвержден с помощью ПЦР), без признаков пневмонии.

Объективно отмечалось при аускультации дыхание жесткое, в нижних отделах легких ослаблено, выслушивались хрипы. Частота дыханий (ЧД) 27 в минуту. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 100 ударов в минуту. Артериальное давление (АД) – 100/60 мм рт. ст. Сатурация кислорода (SaO<sub>2</sub>) – 55%. Оценка состояния по шкале NEWS2 (National Early Warning Score) составляла 12 баллов. Клинический риск высокий. По данным исследований: общий анализ крови: лейкоциты: 44,6 (3,39–8,86) 10<sup>9</sup>/л, нейтрофилы: 42 (1,50–5,00)10<sup>9</sup>/л, лимфоциты: 0,5 (1,05–2,87)10<sup>9</sup>/л, скорость оседания лейкоцитов (СОЭ): 72,0 (0,0–5,0) мм/час. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) – 42 пг/мл, С-реактивный белок (СРБ) – 80 мг/л.

По данным коагулограммы: D-димер: 554,00 (0,00–440,00) нг/мл, АЧТВ: 22 (23,0–34,7) сек, протромбиновый индекс: 126,4 (80,0–125,0) %, фибриноген: 5,1 (1,6–4,0) г/л,

прокальцитонин: 5 (0–0,064) нг/мл.

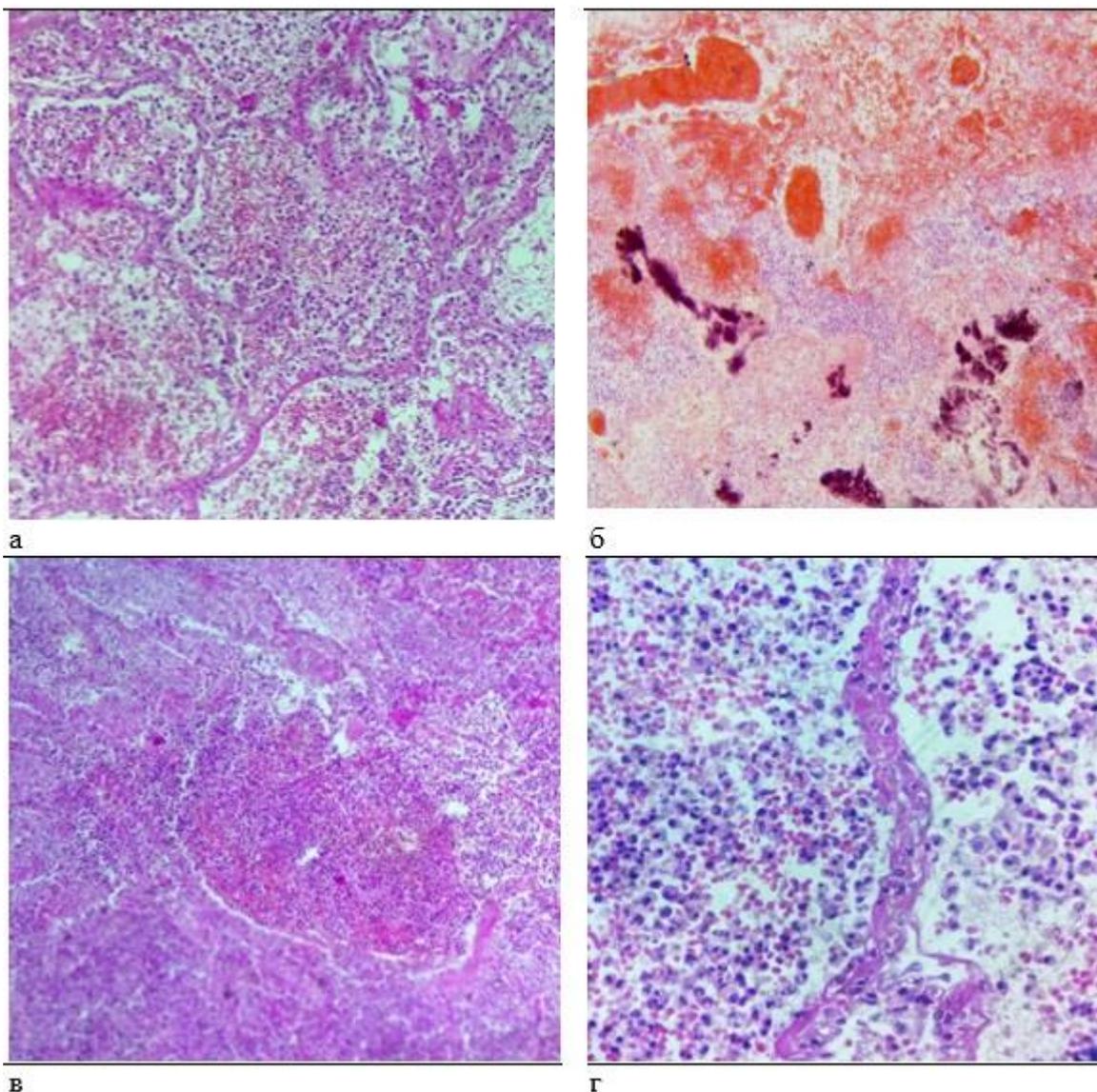
При проведении электрокардиографии (ЭКГ) отмечалась синусовая тахикардия с ЧСС 101 удар в минуту. Ультразвуковое исследование (УЗИ) плевральных полостей показало наличие признаков пневмоторакса.

Пациент за время нахождения в стационаре получал патогенетическую и симптоматическую терапию: антибактериальные, противовирусные, антиагрегантные средства, осуществлялась искусственная вентиляция легких, но на фоне лечения нарастали явления дыхательной недостаточности, и наступил летальный исход. Выставлен клинический диагноз: Новая коронавирусная инфекция COVID-19, тяжелое течение. Осложнения основного заболевания: Двусторонняя вирусно-бактериальная пневмония (процент поражения – 77%). Острый респираторный дистресс-синдром. Отек легких.

При судебно-медицинском исследовании отмечается, что в мягких мозговых оболочках были малокровие, умеренный отек. При исследовании сосудов головного мозга атеросклеротических изменений не выявлено, просветы свободные, мягко-эластической консистенции. В полушариях головного мозга деструктивных изменений не выявлялось, отмечались картина сглаженности борозд и уплощение извилин. При разрезах желудочки мозга были обычных размеров, просветы определялись не расширенными, эпендима визуализировалась влажной, гладкой, блестящей, ликвор был прозрачным в умеренно повышенном количестве. Со стороны сосудистых сплетений патологических признаков не визуализировалось, выявлялось умеренное кровенаполнение. Вещество головного мозга было дряблым, повышенной влажности, тромботических масс не было. При гистологическом исследовании выявлялся перипеллюлярный и периваскулярный отек головного мозга.

В верхних дыхательных путях определялась отечная слизистая оболочка с мелкими геморрагиями, встречались участки сливных кровоизлияний. Отмечалось умеренное скопление пенистой жидкости с геморрагическим компонентом в просветах трахеи и бронхов. Визуально плевральные листки были гладкими, красноватого оттенка. Выявлялась прозрачная жидкость в объеме 30 мл симметрично в плевральных полостях. При пальпации легкие плотные, местами разной консистенции, в большей степени в нижних отделах определялись тотально плотные участки. На разрезах легочная ткань имела темно-красный оттенок, с поверхности стекали жидкая кровь и отечная жидкость. В просвете сосудов были темная жидкая кровь и сгустки. В части стенки бронхов встречались воспалительные инфильтраты на всем протяжении – от слизистой до мышечной, с поверхностной десквамацией. При гистологическом исследовании отмечались диффузное полнокровие сосудов с лимфоцитарными инфильтратами, участки ателектазов и дисателектазов, гиалиновые мембраны, микроабсцессы с пиогенной мембраной, в состав слоев входили как

гранулирующие клетки, так и воспалительный экссудат с примесью колоний микроорганизмов (рис. а – г). В некоторых полях зрения в интерстициальной легочной ткани, в очагах гнойного воспаления визуализировались микроколонии бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*), с крупными гранулами, выявлялись при микробиологическом исследовании.



*Микроскопическая картина изменений в легочной ткани: а) гиалиновые мембраны; б) геморрагический состав экссудата в альвеолах, скопление микробных колоний; в) очаговое гнойное воспаление в интерстициальной ткани легкого; г) межальвеолярная перегородка с фибриноидными изменениями. Окраска гематоксилином и эозином, а-б. x400; в-г. x900*

Нижние дыхательные пути (бронхиолы, альвеолы) были с гнойным экссудатом, в некоторых альвеолах присутствовали геморрагические экссудаты. В части альвеол выявлялась отечная жидкость, с эритроцитами, слущенным поверхностным эпителием. Определялись мелкие и более крупные очаговые гнойные скопления клеток в

интерстициальной ткани легких (рис. а, б). Межалвеолярные перегородки определялись набухшими за счет отека, лимфомакрофагальной инфильтрации, с признаками фибриноидного набухания. В части стенок встречались участки фибриноидного некроза (рис. г). В некоторых местах межалвеолярные перегородки с кариорексисом, часть ядер определялись с фрагментацией и распадом на глыбки.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердце обычной конфигурации, эпикард определялся с умеренным количеством жировой ткани под ним. Полости сердца не расширены, в них выявляются темно-красные сгустки, не спаянные с интимой сосудистой стенки. Миокард определялся бледно-коричневого цвета, с единичными разбросанными белесоватыми прожилками. Коронарные сосуды без тромботических наложений, мягко-эластической консистенции, без атеросклеротических изменений. В просвете аорты определялись следы жидкой крови, интима бледно-розовая, визуальное атеросклеротические изменения отсутствовали.

При вскрытии выявлено: стенка желудка имела поперечную складчатость, в просвете желудка небольшое содержимое, слизистая оболочка розового цвета, без патологических изменений. Листки брюшины выявлялись влажные, петли кишечника без изменений, проходимость кишечника была не нарушена. Печень обычных размеров и окраски, вещество на разрезах малокровное. В поджелудочной железе дольчатое строение различимо, вещество железы выявлялось умеренно полнокровное. Селезенка определялась синюшно-красного оттенка, мягко-эластической консистенции, соскоб был скудным, малокровным. В просвете почечных артерий выявлялась жидкая кровь, тромботических масс не было выявлено. Почки бобовидной формы, обычных размеров, без рубцовых изменений, как со стороны коркового слоя, так и в мозговом веществе. На разрезах анатомическое строение почек сохранялось, чашечно-лоханочная система не была расширена, слизистая оболочка чашечек и лоханок серого цвета, без участков кровоизлияний и патологических субстратов.

Выставлен диагноз: Основное заболевание: Новая коронавирусная инфекция COVID-19. Осложнения основного заболевания: Двусторонняя вирусно-бактериальная пневмония с участками абсцедирования (результат микробиологического исследования ткани легкого: массивный рост *Pseudomonas aeruginosa*). Острый респираторный дистресс-синдром взрослых. Острая респираторная недостаточность. Отек головного мозга. Отек легких.

Представленный случай демонстрирует тяжелое течение микс-инфекции, проявившейся в клинике пневмонии, вызванной грамотрицательной аэробной неспорообразующей бактерией: *Pseudomonas aeruginosa*, в сочетании с наличием вируса SARS-CoV-2, в результате повторного заражения с признаками микроабсцедирования.

У возбудителя *Pseudomonas aeruginosa* присутствуют антигенные свойства,

способствует лизису мембран клеток вследствие продуцирования экзофермента EhoU, который разрушает плазматическую мембрану. Биодеструкция и повреждение митохондрий возможны из-за токсического действия пиовердина, который повреждает органеллы клеток. Имеют значение состояние макроорганизма и наличие сопутствующих болезней с патологией со стороны верхних или нижних дыхательных путей, приводящих к нарушению местной и общей реактивности.

Оценивая длительность заболевания (примерные сроки заболевания – около двух недель, что должно соответствовать пролиферативной стадии диффузного альвеолярного повреждения с участками организации и фиброзирования), следует отметить, что в гистологической картине присутствовали изменения, характерные для экссудативной фазы диффузного альвеолярного повреждения, при этом выявлялись участки ателлектазов, серозно-геморрагический отек, признаки фибриноидного набухания и даже фибриноидного некроза. Межалвеолярные перегородки визуализировались с кариорексисом, с фрагментацией и распадом ядер на глыбки.

В описываемом случае на фоне присоединения инфекции, вызванной грамотрицательной аэробной неспорообразующей бактерией, сформировалось очаговое гнойное воспаление, вероятно, в результате того, что данный вид бактерий продуцирует экзотоксины и гидролитические ферменты с развитием деструктивных и некротических процессов в альвеолярных перегородках и в интерстициальной ткани. Таким способом формируются участки гнойного расплавления, содержащие серозно-геморрагический или гнойный экссудат, в некоторых случаях с отсутствием четких границ вокруг участков распада. В дальнейшем описываемые участки могут сливаться в крупный гнойный очаг (абсцесс легкого) либо иметь диффузный характер. Среди предрасполагающих факторов для развития тяжелого течения заболевания можно выделить ожирение, сахарный диабет, хронические заболевания со стороны органов дыхания [6, 7]. В описываемом случае у пациента отсутствовали хронические заболевания со стороны внутренних органов. Вероятно, имели значение реинфекция COVID-19, реактивность иммунной системы, особенность и антигенные свойства бактерии, ослабленный иммунитет.

### **Заключение**

Представленный случай демонстрирует тяжелое течение микс-инфекции, вызванной грамотрицательной аэробной неспорообразующей бактерией (*Pseudomonas aeruginosa*) и вирусом SARS-CoV-2, осложненной повторным инфицированием вирусом, и как результат – развитием вирусно-бактериальной пневмонии с микроабсцедированием в легочной ткани, дыхательной недостаточностью, перипеллюлярным и периваскулярным отеком головного мозга.

## Список литературы

1. Azam M.W., Khan A.U. Updates on the pathogenicity status of *Pseudomonas aeruginosa* // Drug Discov. Today. 2019. Vol. 24. Is. 1. P. 350-359. DOI: 10.1016/j.drudis.2018.07.003.
2. Лазарева А.В., Чеботарь И.В., Крыжановская О.А., Чеботарь В.И., Маянский Н.А. *Pseudomonas aeruginosa*: патогенность, патогенез и патология // КМАХ. 2015. № 3. С. 176-186.
3. Воробьева О.В., Романова Л.П. Ишемический инсульт головного мозга и острая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом после инфицирования SARS-CoV-2 // Профилактическая медицина. 2022. Т. 25. № 2. С. 61-65. DOI: 10.17116/profmed20222502161.
4. Flacco M.E., Soldato G., Acuti Martellucci C. Risk of SARS-CoV-2 Reinfection 18 Months After Primary Infection: Population-Level Observational Study // Front. Public Health. 2022. 10. P. 884121. DOI: 10.3389/fpubh.2022.884121.
5. Воробьева О.В., Романова Л.П. Клинический случай инфицирования SARS-CoV-2 с развитием острого инфаркта миокарда, миомаляции и гемоперикарда // Профилактическая медицина. 2022. Т. 25. № 6. С. 75-79. DOI: 10.17116/profmed20222506175.
6. Зиганшин А.М., Мулюков А.Р. Механизмы иммунопатологии сепсиса вирусной этиологии при COVID-19 // Сибирское медицинское обозрение. 2021. № 6. С. 35-43.
7. Хирманов В.Н. COVID-19 как системное заболевание // Клиническая фармакология и терапия. 2021. № 1. С. 5-15 DOI: 10.32756/0869-5490-2021-1-5-15.
8. Малыгин А.С., Лысенко М.А., Царенко С.В., Филимонова Е.В. Исследование случаев бактериемии *Pseudomonas aeruginosa* у больных с тяжелым течением COVID-19 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11. № 4. С. 47-55.
9. Сизова Е.Н., Шмакова Л.Н., Викидякина Е.В. Медицинская экология SARS-CoV-2 (обзор литературы) // Вятский медицинский вестник. 2020. Т. 3. № 67. С. 98-101.
10. Perico L., Benigni A., Casiraghi F. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19 // Nature Reviews Nephrology. 2020. P. 1-19. DOI: 10.1038/s41581-020-00357-4.
11. Честнова Т.В., Подшибякина А.С. Ассоциация SARS-CoV-2 с бактериальными, вирусными и грибковыми патогенами как возможная причина тяжелых форм COVID-19 (Обзор литературы) // ВНМТ. 2021. Т. 28. № 3. С. 58-63.