

Ретроспективний аналіз летальних випадків коронавірусної хвороби

Е.О. Кіндратів¹, В.М. Василик², В.М. Мацькевич², В.М. Костюк¹,
В.А. Семченко¹, В.О. Воронич¹

¹Івано-Франківський національний медичний університет;

²КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»; e-mail: ekindrativ@ifnmu.edu.ua

*Проведено статистичний аналіз 164 протоколів патологоанатомічного дослідження осіб, які померли від коронавірусної хвороби за квітень-листопад 2020 р. Встановлено, що частка осіб чоловічої статі становила 62,20%, а жіночої – 37,80%, середній вік померлих $64,40 \pm 13,79$ роки. Найбільша кількість летальних випадків (57,32%) припадає на вікову категорію 60–79 років, а найменша (6,71%) – на 20–39 років. Важливо, що в усіх вікових групах переважають чоловіки. Найпоширенішими безпосередніми причинами смерті були респіраторна і поліорганна недостатність – 78,05 і 17,07% відповідно. При цьому респіраторна недостатність була домінуючою у всіх вікових категоріях, натомість частка поліорганної недостатності найбільша у групі осіб віком від 20 до 39 років. У результаті аналізу тромбоемболічних ускладнень (10,37%) спостерігали по 3,05% випадків гострого коронарного синдрому і гострого розладу мозкового кровообігу, 1,83 і 1,22% гострого тромбозу артерій нижніх кінцівок і мезентеріальних судин відповідно та по 0,61% – дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові і гострої пульмональної тромбоемболії. При морфологічному дослідженні легеневої тканини померлих осіб виявлено ознаки дифузного альвеолярного пошкодження із залученням у патологічний процес судин мікроциркуляторного русла. Відповідно до результатів бактеріологічного дослідження легень у 51,83% випадків спостерігалися ознаки приєднання бактеріальної, а у 15,85% – грибкової інфекції, найчастіше (23,78%) – ріст *Klebsiella pneumoniae*. Найпоширенішими супутніми захворюваннями були ішемічна хвороба серця – 62,20%, гіпертонічна хвороба – 29,27%, інсулінонезалежний цукровий діабет – 11,59%, ожиріння – 10,37%, анемія – 6,71% та хронічне обструктивне захворювання легень – 2,44%. Крім того, в 10,98% осіб цукровий діабет був основним фоновим захворюванням. Отримані результати можуть свідчити про несприятливий вплив цих захворювань на перебіг коронавірусної хвороби.*

Ключові слова: коронавірусна хвороба; COVID-19; летальність; ретроспективний аналіз; патолофізіологія; морфологія.

ВСТУП

Однією з найактуальніших проблем у світі впродовж двох років залишається коронавірусна хвороба (COVID-19). 11 березня 2020 р. Всесвітня організація охорони здоров'я визнала цей спалах інфекції пандемією [1, 2]. Станом на початок червня 2021 р. захворюванням охоплено понад 210 країн світу, зокрема, зафіксовано понад 173 млн лабораторно підтверджених випадків захворювання, з яких понад 3,7 млн закінчилися летально [3, 4]. В Україні на 7 червня 2021 р. зареєстровано

понад 2,2 млн лабораторно підтверджених випадків COVID-19, з них більше 51 тис – летальні [4]. Проте специфічного етіотропного методу лікування коронавірусної хвороби нині немає. Єдиним ефективним способом залишається профілактика захворювання за допомогою проведення вакцинації. Але частка вакцинованого населення залишається доволі низькою: 5,9% населення планети пройшли повну вакцинацію, з них тільки 0,3% – мешканці України (на 07.06.2021) [5]. Тому актуальним залишається дослідження факторів ризику розвитку важкого

© Е.О. Кіндратів, В.М. Василик, В.М. Мацькевич, В.М. Костюк, В.А. Семченко, В.О. Воронич

перебігу коронавірусної хвороби та її ускладнень, безпосередніх причин смертності від COVID-19. Отримані результати дадуть змогу сформувати групи ризику, яким варто проводити вакцинацію в першу чергу, здійснювати більш ретельний контроль лікування коронавірусної хвороби та профілактику розвитку її ускладнень.

Метою нашого дослідження був аналіз летальних випадків з приводу COVID-19 для встановлення факторів ризику важкого перебігу хвороби.

МЕТОДИКА

Проведений ретроспективний аналіз протоколів патологоанатомічних досліджень 164 осіб, котрі померли внаслідок COVID-19, розтин яких проводили на базі патологоанатомічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» за квітень–листопад 2020 р. Серед померлих співвідношення чоловіків до жінок становило 1,65:1,00 (102 чоловіки та 62 жінки). Вік померлих знаходився в межах від 20 до 94 років, що в середньому становить $64,40 \pm 13,79$ роки (зокрема, у чоловіків $64,10 \pm 13,49$ та у жінок $64,40 \pm 14,25$ років).

Посмертна діагностика проведена на основі Постанови № 44 від 04.08.2020 р. Головного державного санітарного лікаря України «Про внесення змін до тимчасових рекомендацій щодо безпечного поводження з тілами померлих з підозрою або підтвердженням коронавірусної хвороби (COVID-19)» та п. 2.2. (організувати розтини тіл осіб з підозрою на коронавірусну хворобу/підтвердженням коронавірусної хвороби COVID-19 з дотриманням вимог біологічної безпеки) наказу № 101 від 25.03.2020 р. Департаменту охорони здоров'я Івано-Франківської обласної державної адміністрації. Участь працівників патологоанатомічного відділення у науковому дослідженні ґрунтується на основі методичних рекомендацій «Організація

роботи закладів та підрозділів патологоанатомічної служби України», затвердженими Міністерством охорони здоров'я України, Українським центром наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи від 11.04.2017 р.

Статистичне опрацювання результатів проводили на основі пакету статистичних програм Microsoft Office Excel 2021.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті аналізу протоколів патологоанатомічних досліджень встановлено, що частка померлих у віці 20–39 років становить 6,71%, 40–59 років – 21,95%, 60–79 років – 57,32%, старші ніж 80 років – 14,02%. При цьому у всіх вікових групах переважали чоловіки. Такі дані односпрямовані з показниками Центру громадського здоров'я по всій Україні (станом на 01.12.2020 на вікову групу 20–39 років припадало 2,08% летальних випадків, 40–59 років – 19,99%, 60–79 років – 59,39%, старші 80 років – 18,39%) [3]. У грудні 2020 р. були опубліковані результати аналізу понад 3 млн підтверджених випадків COVID-19 з 46 країн світу. Встановлено, що чоловіки та жінки мають однаковий ризик інфікуватися коронавірусом. Проте чоловіча стать асоціюється з підвищеним ризиком смертності серед хворих на COVID-19 [6]. За результатами вчених відділу епідеміології, біостатистики та біодемографії Департаменту громадського здоров'я Данії, які проаналізували смертність від COVID-19 у 10 країнах Європи, відносний ризик смерті був вищим для чоловіків, ніж для жінок у всіх вікових групах із зростанням до віку 60–69 років, а надалі статева відмінність зменшувалася із найменшою різницею у віці понад 80 років. Динаміку зменшення смертності чоловіків щодо жінок у старшому віці пов'язують з ефектом виживання найздоровіших чоловіків у вибірці, а також зі зменшенням вмісту естрогену у жінок у постменопаузі, який стимулює гуморальну реакцію на вірусні інфекції [7–9].

У результаті аналізу протоколів патолого-анатомічних досліджень цього дослідження виявлено такі безпосередні причини смерті: респіраторна недостатність – 78,05%, поліорганна недостатність – 17,07%, злаякісні новоутворення – 2,44%, легенево-серцева недостатність – 1,22%, мозкова недостатність та гострий трансмуральний інфаркт міокарда – по 0,61%. Зокрема, у віці 20–39 років респіраторна недостатність стала причиною 63,64% смертей. Слід акцентувати, що в цій віковій категорії частка осіб, які померли від поліорганної недостатності є найвищою та становить 36,36%. У віці 40–59 років безпосередніми причинами смертей були: респіраторна недостатність (80,56%), поліорганна недостатність та злаякісні новоутворення (по 8,33%), легенево-серцева недостатність (2,78%). У віковій категорії 60–79 років (найбільша група) респіраторна недостатність стала причиною 76,60% летальних випадків, поліорганна недостатність становила 19,15%, а злаякісні новоутворення, легенево-серцева, мозкова недостатності та гострий трансмуральний інфаркт міокарда зумовили смертність по 1,06% кожна патологія. В осіб старших ніж 80 років причинами смерті у 86,96% випадків була респіраторна недостатність та у 13,04% – поліорганна недостатність. Такі дані корелюють з результатами аутопсій в Італії, яка зазнала найбільше людських втрат серед країн Європи у березні 2020 р., де основними категоріями серед померлих стали люди похилого віку з хронічними серцево-судинними захворюваннями. У результаті морфологічного аналізу окремих органів спостерігали ознаки дифузного альвеолярного пошкодження легень, міокардит, гострий інфаркт міокарда, дисеміновану внутрішньосудинну коагуляцію. Проте такі зміни можуть бути не тільки при COVID-19, а також при інших вірусних інфекціях та сепсисі [10, 11].

Одними з найнебезпечніших ускладнень коронавірусної хвороби нашої вибірки були тромбоемболічні ускладнення, які спостері-

гали у 10,37%. Найпоширенішими з них були гострий коронарний синдром та гострий розлад мозкового кровообігу – по 3,05%. Гострий тромбоз артерій нижніх кінцівок був діагностований у 1,83% померлих, гострий тромбоз мезентеріальних судин – у 1,22%, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та гостра пульмональна тромбоемболія – по 0,61%. Патологічним механізмом зазначених процесів при важкому перебігу COVID-19 може бути фульмінантна активація коагуляції за участю тромбоцитів і факторів згортання крові. Запалення легень з ураженням ендотелію капілярів може призводити до формування мікротромбів та сприяти високій частоті тромботичних ускладнень, таких як тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, легенева емболія та артеріальні ускладнення за типом ішемії кінцівок, ішемічного інсульту, інфаркту міокарда у хворих із важким перебігом захворювання. За таких умов імовірна дисрегуляція імунної реакції на інфекцію призводить до вірусемії та додатково сприяє розвитку поліорганної недостатності [12–15].

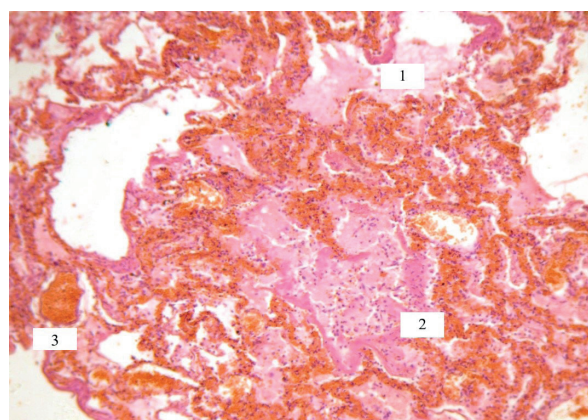
При проведенні нами аутопсії патологічні зміни різного ступеня були виявлені у більшості органів та систем. Найпоширенішою мішенню ураження при коронавірусній хворобі є легені, які були змінені в усіх померлих. Основним морфологічним проявом COVID-19 у легенях є дифузне альвеолярне пошкодження (ДАП) із залученням у патологічний процес судин мікроциркуляторного русла. Гістологічно виділяють дві фази ДАП: I фаза – рання або ексудативна, яка виявляється впродовж перших 7–8 діб від початку захворювання. Для цієї фази характерним є внутрішньоальвеолярний набряк з наявністю у просвіті альвеол еритроцитів, макрофагів, лімфоцитів та десквамованих альвеолоцитів (у вигляді окремих клітин чи їх пластів); внутрішньоальвеолярне відкладання фібрину з формуванням гіалінових мембран різної товщини; виражене повнокрів'я капілярів міжальвеолярних перегородок зі складжами

еритроцитів, свіжими фібриновими тромбами; периваскулярна та перибронхіальна лімфоцитарна, макрофагальна інфільтрація, виражений альвеолярно-геморагічний синдром (рисунк, а). II фаза (пізня або проліферативна) виникає через 7-8 і більше днів від початку захворювання. Характеризується розвитком інтерстиціального запалення з вираженим потовщенням і набряком міжальвеолярних перегородок, інфільтрацією їх лімфоцитами та макрофагами; помірним фіброзом міжальвеолярних перегородок з частково відшарованими альвеолоцитами, помірним пневмосклерозом (див. рисунок, б).

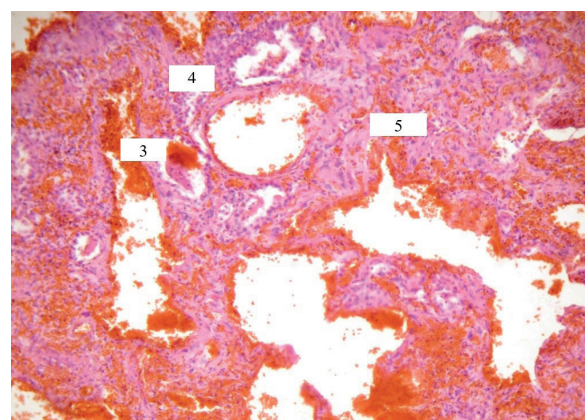
Слід зазначити, що крім ДАП, в окремих випадках спостерігається гістологічний патерн гострої фібринозної організуючої пневмонії (ГФОП), яка відповідає фенотипу Н патофізіологічного поділу COVID-19, проведеного професором Гаттіноні відділення анестезіології медичного університету Геттінберга. Відповідно до запропонованого поділу існує два фенотипи COVID-19 – L та Н, кожному з яких відповідає певна гістологічна картина, наявна пряма залежність між кількістю днів з симптомами захворювання та респіраторною підтримкою. Зазначений вище фенотип Н характеризується вираженою еластичністю легень, високим шунтом справа

наліво, збільшеною масою легень і високим рекрутментом [16]. Для пацієнтів з фенотипом Н характерна тривала госпіталізація (понад 20 днів), розвиток ГФОП, що характеризується суттєвим внутрішньоальвеолярним відкладанням фібрину, так званими фібриновими «кульками», а не гіаліновими мембранами. Також для ГФОП властиво наявність фіброblastів, що оточують внутрішньоальвеолярний фібрин, помірна інтерстиціальна інфільтрація Т-лімфоцитами, плазматичними клітинами, гіперплазія пневмоцитів 2-го типу з цитологічною атипією, проліферація пухкої сполучної тканини у просвіті альвеолярних протоків і бронхіол, що пов'язана із гострим фіброзуючим пошкодженням тканин. Для судин характерним є ураження ендотелію з вакуолізацією цитоплазми та відшаруванням клітин у малих та середніх легневих артеріях [17].

Відомо, що респіраторні вірусні інфекції підвищують сприйнятливості пацієнтів до ко-інфекцій з наступним наростанням тяжкості перебігу захворювання, а часто й летальності [18]. Так, більшість смертельних випадків при пандемії іспанського грипу 1918 р. встановлено внаслідок подальшої бактеріальної інфекції, особливо *Streptococcus pneumoniae* [19]. В Ухані (Ки-



а



б

Мікрофотографія гістоструктури тканини легень пацієнта С., 58 років з діагнозом COVID-19. Дифузне альвеолярне пошкодження: ексудативна фаза – а, проліферативна фаза – б (внутрішньоальвеолярний набряк – 1, внутрішньоальвеолярне відкладення фібрину – 2, еритроцити, гемостаз – 3, інтерстиціальне запалення – 4, помірно виражений пневмосклероз – 5). Забарвлення: гематоксилін та еозин. Збільшення у 200 разів

тай) зафіксовано, що у половини померлих пацієнтів з COVID-19 перебіг захворювання ускладнювався вторинною бактеріальною чи грибовою інфекцією [20, 21]. У результаті аналізу нашої вибірки в 95,73% випадків були виявлені ознаки вірусної геморагічної пневмонії. В 40,24% випадків ускладненням COVID-19 була двобічна тотальна геморагічна пневмонія, в 39,02% – двобічна субтотальна геморагічна пневмонія, в 4,27% – двобічна полісегментарна геморагічна пневмонія, а в 1,22% – двобічна долева пневмонія з геморагічним компонентом. При патологоанатомічному дослідженні осіб, які хворіли на COVID-19, разом зі змінами, характерними для вірусної інфекції, спостерігали ознаки бактеріальної пневмонії (51,83%) та легеневого кандидозу (15,85%). Згідно з результатами бактеріологічного дослідження легеневої тканини отримано ріст наступних мікроорганізмів: *Klebsiella pneumoniae* – 23,78%, *Escherichia coli* – 10,37%, *Acinetobacter baumannii* – 7,32%, *Pseudomonas aeruginosa* та *Streptococcus epidermidis* – по 3,66%, *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus viridans* – по 3,05%, *Streptococcus Anhaemolyticus* – 1,83%, *Pseudomonas maltophilia* та *Streptococcus pyogenes* – по 1,22% і *Streptococcus group B* – 0,61%. Питання про вплив супутньої мікрофлори на перебіг захворювання та ризик летальності пацієнтів від ускладнень коронавірусної інфекції, чутливість її до призначених антибіотиків потребує подальших досліджень, а, можливо, і пошуку нових протимікробних та протигрибкових препаратів у разі ймовірного зростання антибіотикорезистентності після пандемії COVID-19.

Найпоширенішими ускладненнями ураження дихальної системи у хворих на коронавірусну хворобу були гострий респіраторний дистрес-синдром, який спостерігали у 96,95% випадків, гостра респіраторна недостатність – у 95,73%, набряк легень – у 93,90%. Виявлені також фіброзний плеврит – у 25,00% осіб, серозно-геморагічний плевральний випіт – у

31,10%, піоторакс – у 1,83% та спонтанний пневмоторакс – у 0,61%. Слід зазначити, що останній є атиповою ознакою COVID-19 та навіть у світовій практиці є вкрай рідкісним клінічним сценарієм [22].

Наступною за поширеністю фізіологічною системою, в якій виявляли патологічні зміни при коронавірусній хворобі, була видільна. При морфологічному дослідженні у тканинах нирки спостерігали ознаки її ішемічного пошкодження. Зокрема, у 92,68% випадків діагностовано вогнищевий некроз епітелію звивистих каналців. Крім того, виявляли дистрофічні зміни тканини органа, розширення просвіту ниркових каналців, повнокрів'я судин мозкового та кіркового шарів паренхіми нирок, склеротичні зміни частини клубочків та дрібних судин, вогнищево помірну інфільтрацію фіброзної тканини лімфоцитами та гістіоцитами. Важливою є диференційна діагностика патологічних змін при коронавірусній хворобі з різноманітними коморбідними захворюваннями, у першу чергу такими, як хронічний гломерулонефрит та хронічний пієлонефрит. Було встановлено два випадки хронічного гломерулонефриту (1,22%) та один хронічного пієлонефриту (0,61%). Питання диференціації пошкодження нирок, спричиненого безпосередньо COVID-19, та змін, які є коморбідними або характерними для поліорганної недостатності різної етіології, є гостродискусатабельним у світовій науковій спільноті. Так, вчені з відділення ниркової гістопатології госпіталю Королеви Єлизавети у Бірмінгемі (Великобританія) піддали критиці результати китайських дослідників Su, Yang та співавторів [23], які гостре пошкодження ниркових каналців пов'язують з прямим вірусним ураженням SARS-CoV-2, не беручи до уваги альтернативних гіпотез. Особливої уваги потребує вивчення патогенезу ниркових ускладнень COVID-19 та диференційної діагностики з іншими причинами виникнення ниркової недостатності у вагітних жінок [24].

У 9,15% випадків ускладненням коронавірусної хвороби була мозкова недостатність. При гістологічному дослідженні головного мозку у багатьох померлих були виявлені ознаки ішемічного пошкодження мозкової тканини, периваскулярний, перицелюлярний набряк, стази мікроциркуляторного русла, п'ять випадків гострого порушення мозкового кровообігу (3,05%), серед яких: внутрішньомозкові крововиливи множинної локалізації (зокрема, у потиличні, скронево-тім'яні ділянки обох півкуль головного мозку, мозочок), субарахноїдальні крововиливи, ішемічні інфаркти головного мозку (внаслідок тромбозу крупних артерій). В 11,58% осіб спостерігався набряк-вклинення головного мозку. Існує кілька гіпотез шляхів трансмісії вірусу SARS-CoV-2 до головного мозку. Багато вчених схиляється до теорії прямого вірусного ураження мозку внаслідок взаємодії коронавірусу і рецепторів ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (ACE2), що наявні на ендотеліальних клітинах, які є компонентами гематоенцефалічного бар'єра, і таким чином, створюють «вікно» для прямої інвазії [25, 26]. Одною з локацій взаємодії вірусу SARS-CoV-2 з ACE2 є нюховий епітелій в носовій порожнині з наступним проникненням вірусу через ґратчасту пластинку біля нюхової цибулини, що спостерігається при ізольованій аносмії чи агевзії з респіраторними симптомами або без них [27, 28]. На думку науковців з Національного інституту США з проблем старіння пряме інфікування нейронів головного мозку вірусом SARS-CoV-2 є вкрай рідкісним явищем, тоді як більшість неврологічних наслідків може бути наслідком сепсису, коагулопатії, гіперімунної реакції або поліорганної недостатності [29].

Ураження серця при коронавірусній хворобі проявлялось ознаками інтерстиційного міокардиту (0,61%), кардіоміопатії (0,61%), дрібно- та крупновогнищового міокардіосклерозу (15,24 та 3,05% відповідно). При гістологічному дослідженні міокарда були виявлені ділянки ішемічного та метаболіч-

ного пошкодження – розростання фіброзної тканини, вогнищевий набряк та фрагментація міокардіоцитів, периваскулярний фіброз, потовщення і склероз стінок судин, їх повнокров'я. У 18,29% випадків конкуруючим захворюванням до коронавірусної хвороби була ішемічна хвороба серця (ІХС). При тромбозах коронарних артерій у частини померлих розвивалися субендокардіальний або трансмуральний інфаркт міокарда. При цьому при аутопсії були відсутні атеросклеротичні зміни коронарних артерій. Тому розвиток таких ускладнень можна розцінювати як прояв чи ускладнення коронавірусної хвороби. У 10,37% випадків ускладненням COVID-19 була серцева недостатність. За даними літератури у пацієнтів з коронавірусною хворобою відсутня типова картина міокардиту, діагностованого прижиттєво методом магнітно-резонансної томографії, а саме: відсутність лімфоцитарних інфільтратів та пов'язаних з ними пошкоджень кардіоміоцитів. Натомість переважає збільшення інтерстиціальних макрофагів і лише в окремих випадках – мультифокальний лімфоцитарний міокардит [30–32].

При морфологічному дослідженні печінки було виявлено повнокров'я дрібних судин і синусоїдів, вогнищеву вакуольну дистрофію гепатоцитів різного ступеня вираженості. В окремих випадках спостерігали вогнищеву помірну інфільтрацію лімфоцитами, гістіоцитами, поодинокими плазматичними клітинами портальних трактів, наявність еритроцитів, сладж-феномен у перисинусоїдальних просторах та мікротромбози. Такі дані потребують додаткового детального дослідження для зіставлення патологоанатомічних ознак з прижиттєвою антикоагуляційною терапією пацієнта.

Доволі розлогим був спектр супутньої патології у померлих осіб. При цьому найпоширенішим супутнім захворюванням померлих від коронавірусної хвороби була ІХС – у 62,20 % випадків (з них 66,67 % чоловіків та 33,33 % жінок). При цьому згідно з даними

Держстату України серед усіх померлих в країні за період січень-грудень 2020 р. ІХС було виявлено у 46,20 % померлих [33]. Гіпертонічна хвороба (ГХ) була супутнім захворюванням у 29,27% осіб, з них 54,17 % чоловіків і 45,83% жінок. Отримані дані свідчать про негативний вплив хронічних захворювань серцево-судинної системи на перебіг коронавірусної хвороби. Порушення кровопостачання міокарда при коронавірусній хворобі зумовлене зниженням насичення крові киснем через запалення легень, зменшенням об'єму циркулюючої крові, зниженням артеріального тиску та тахікардією внаслідок тривалої гіпертермії. Довготривала ішемія за таких умов зумовлює незворотне ушкодження міокарда [34].

Для порівняння у понад тисячі летальних випадків від коронавірусної хвороби в провінції Хубей (Китай) найпоширенішим супутнім захворюванням була ГХ (у 39,70%), ЦД був виявлений у 19,70%, а ІХС – у 7,90% померлих [35]. Такі дані дещо відрізняються від отриманими нами, зокрема, серед супутньої патології ГХ ми зустрічали на 35,64% рідше, але майже у вісім разів частіше ІХС і на 17,60% – ЦД. Згідно з даними іншого ретроспективного аналізу, проведеного в одній із спеціалізованих лікарень у місті Ухань (Китай), ЦД діагностований у 30,40% померлих від COVID-19, що перевищує отримані нами показники [36].

Серед метаболічних порушень найпоширенішими були інсулінонезалежний ЦД, який виявлений у 10,98% осіб, ожиріння – у 10,37% випадків, тоді як інсулінозалежний ЦД – тільки у 0,61%. Наявність анемії встановлено у 6,71% осіб, хронічного обструктивного захворювання легень – у 2,44% випадків. Серед уражень сечостатевої системи встановлено хронічний гломерулонефрит (1,22%) та хронічний пієлонефрит (0,61%). Із захворювань шлунково-кишкового тракту хронічний панкреатит спостерігався в 1,83% та хронічний холецистит – в 1,22% випадків.

Загалом ЦД діагностований у 23,17% померлих від коронавірусної хвороби, з них

інсулінонезалежний у 10,98% осіб – був основним фоновим, а у 11,59% осіб – супутнім захворюванням. Слід звернути увагу на те, що серед усіх померлих за 2020 р. в Україні (відповідно до даних Держстату України) ЦД був виявлений тільки у 0,34% померлих [33]. Таким чином, ЦД у досліджуваній нами вибірці осіб, померлих від COVID-19, зустрічається у 68 разів частіше. Отримані результати можуть свідчити про несприятливий вплив ЦД на перебіг та лікування коронавірусної хвороби, як незалежного чинника ризику госпітальної смерті. Серед ускладнень коронавірусної хвороби з боку дихальної системи в осіб з ЦД були такі: вірусна геморагічна пневмонія (100%), гострий респіраторний дистрес-синдром (97,37%), набряк легень (97,37%). У 81,57% померлих був виявлений серозно-геморагічний плевральний випіт, натомість в осіб без ЦД це ускладнення виявлено тільки в 12,87% випадків. На противагу, фіброзний плеврит в осіб з ЦД спостерігався тільки в 7,89% випадків, а в осіб без ЦД – у 30,15%. Приєднання бактеріальної інфекції бронхолегеневого апарату було у 47,37% випадків. При цьому у 61,11% збудником була *Klebsiella pneumoniae*. Легеневий кандидоз спостерігали у 21,05% випадків. У більшості пацієнтів із ЦД була наявна супутня серцево-судинна й ендокринна патологія. Зокрема, у 76,32% померлих з ЦД супутнім захворюванням була ІХС, у 39,47% – ГХ, в 18,42% – ожиріння. З цього випливає, що більшість пацієнтів із ЦД входять до групи з підвищеним ризиком інфікування SARS-CoV-2. Слід взяти до уваги, що в Україні до 85% пацієнтів із ЦД знаходяться у стадії декомпенсації, а це суттєво підвищує ризик розвитку ускладненого перебігу коронавірусної інфекції [35].

ВИСНОВКИ

Серед причин смерті хворих на COVID-19 в усіх вікових категоріях незалежно від статі переважає респіраторна недостатність. Дово-

лі високий ризик розвитку поліорганної недостатності у віці 20–40 років. Важливо, що у всіх вікових групах встановлена абсолютна перевага щодо летальності в осіб чоловічої статі. Понад 70% померлих від коронавірусної хвороби були віком більше ніж 60 років. Тромбоемболічні ускладнення становлять 10,37%. Серед спектра супутньої патології у хворих на COVID-19 найпоширенішими є хронічні захворювання серцево-судинної (ІХС, ГХ) та ендокринної (ЦД) систем. Морфологічна картина дифузного альвеолярного пошкодження при COVID-19 залежить від давності захворювання і проявляється інтерстиціальною пневмонією, мікроангіопатією, абсцедуючою пневмонією, пневмосклерозом. Отже, до факторів ризику важкого перебігу COVID-19 слід віднести: чоловічу стать, вік понад 60 років, наявність ІХС, ГХ та ЦД в анамнезі.

Робота виконана за фінансової підтримки Національного фонду досліджень України (реєстраційний № 2020.01/0157).

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

E.O. Kindrativ¹, V.M. Vasylyk², V.M. Matskevych², V.M. Kostyuk¹, V.A. Semchenko¹, V.O. Voronych¹

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF CORONAVIRUS DISEASE LETHAL CASES

¹Ivano-Frankivsk National Medical University;

²PNPE (Public Non-Profit Enterprise) «Regional Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council»;
e-mail: ekindrativ@ifnmu.edu.ua

There was performed a statistical analysis of 164 records of pathological examination of persons who died of coronavirus disease during April–November, 2020. It is determined that the share of males was 62.20%, and females – 37.80%; the average age of the deceased persons was 64.40 ± 13.79 years. The largest number of lethal cases (57.32%) falls on the age

category of 60–79 years, and the smallest (6.71%) – on the age category of 20–39 years. It is important that men predominate in all age groups. The most common direct causes of death were: respiratory failure – 78.05%, multiorgan failure – 17.07%. At the same time, respiratory insufficiency was dominant in all age categories, while the share of multiorgan failure was the largest in the group of persons aged 20–39 years. As a result of the analysis of thromboembolic complications found in 10.37% of cases, there were 3.05% of cases of acute coronary syndrome and acute cerebrovascular disorder, 1.83% of cases – acute thrombosis of the arteries of the lower extremities, 1.22% of cases – acute thrombosis of the mesenteric vessels, and 0.61% – disseminated intravascular coagulation of blood and acute pulmonary thromboembolism. Morphological examination of the lung tissue of the deceased persons revealed signs of diffuse alveolar damage involving the microcirculatory bed vessels in the pathological process. According to the results of bacteriological examination of the lungs there were revealed some signs of bacterial infection in 51.83% of cases, and signs of fungal infection – in 15.85% of cases. The most common (23.78%) was the growth of *Klebsiella pneumoniae*. The most common comorbidities were: coronary heart disease – 62.20%, hypertension – 29.27%, non-insulin dependent diabetes mellitus – 11.59%, obesity – 10.37%, anemia – 6.71% and chronic obstructive pulmonary disease – 2.44%. In 10.98% of cases diabetes was the main underlying disease. The data obtained may indicate an adverse effect of these diseases on the course of coronavirus disease.

Key words: coronavirus disease; COVID-19; mortality; retrospective analysis; pathophysiology; morphology.

**Э.А. Киндратив¹, В.Н. Васылык²,
В.М. Мацькевич², В.Н. Костюк¹,
В.А. Семченко¹, В.А. Воронич¹**

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЛЕТАЛЬНЫХ СЛУЧАЕВ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ

Проведен статистический анализ 164 протоколов патологоанатомического исследования лиц, умерших от коронавирусной болезни за апрель–ноябрь 2020 г. Установлено, что доля лиц мужского пола составляет 62,20%, а женского – 37,80%, средний возраст умерших $64,40 \pm 13,79$ года. Наибольшее количество летальных случаев (57,32%) приходится на возрастную категорию 60–79 лет, а наименьшее (6,71%) – на 20–39 лет. Важно, что во всех возрастных группах преобладают мужчины. Наиболее распространенными непосредственными причинами смерти были респираторная и полиорганная недостаточность – 78,05 и 17,07% соответственно. При этом респираторная недостаточность была доминирующей во всех возрастных категориях, зато доля полиорганной недостаточности наивысшая в группе 20–39 лет. В результате анализа тромбоемболических осложнений, выявленных в 10,37% случаев, наблюдали по 3,05% случаев острого коронарного

синдрома и острого расстройства мозгового кровообращения, 1,83 и 1,22% острого тромбоза артерий нижних конечностей и мезентериальных сосудов соответственно и по 0,61% – диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и острой пульмональной тромбоэмболии. При морфологическом исследовании легочной ткани умерших обнаружены признаки диффузного альвеолярного повреждения с вовлечением в патологический процесс сосудов микроциркуляторного русла. Согласно результатам бактериологического исследования легких в 51,83% случаев выявлены признаки присоединения бактериальной, а у 15,85% – грибковой инфекций. Чаще всего (23,78%) наблюдали рост *Klebsiella pneumoniae*. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были ишемическая болезнь сердца – 62,20%, гипертоническая болезнь – 29,27%, инсулинонезависимый сахарный диабет – 11,59%, ожирение – 10,37%, анемия – 6,71% и хроническое обструктивное заболевание легких – 2,44%. Кроме того, у 10,98% сахарный диабет был основным фоновым заболеванием. Полученные данные могут свидетельствовать о неблагоприятном влиянии этих заболеваний на течение коронавирусной болезни. Ключевые слова: коронавирусная болезнь; COVID-19; летальность; ретроспективный анализ; патофизиология; морфология.

REFERENCES

- World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19, March 2020. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>.
- Khimion LV Coronavirus disease: new humans challenge and known approaches to treatment. Family Med. 2020;1-2:87-8. <http://family-medicine.com.ua/article/view/204388/204170> [Ukrainian].
- <https://www.statista.com/statistics/1043366/novel-coronavirus-2019ncov-cases-worldwide-by-country/#statisticContainer>
- <https://covid19.who.int/>
- https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=OWID_WRL
- Elezkurtaj S, Greuel S, Ihlow J, et al. Causes of death and comorbidities in hospitalized patients with COVID-19. Sci Reports, 2021;11: 42-63.
- Ahrenfeldt, LJ, Otavova, M, Christensen K. et al. Sex and age differences in COVID-19 mortality in Europe. Wien Klin Wochenschr, 2021;133, 393-8.
- Austad SN, Fischer KE. Sex differences in lifespan. Cell Metab. 2016;23(6):1022-33.
- Grandi G, Facchinetti F, Bitzer J. The gendered impact of coronavirus disease (COVID-19): do estrogens play a role? Eur J Contracept Reprod Health Care. 2020;25(3):233-4.
- Mansueto G. COVID-19: Brief check through the pathologist's eye (autopsy archive), Pathol Res Pract. 2020;216:153195.
- Mansueto G, Niola M, Napoli C. Can COVID 2019 disease induce a specific cardiovascular damage or it exacerbates pre-existing cardiovascular diseases? Pathol Res Pract. 2020;216:153086. [10.1016/j.prp.2020.153086](https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153086)
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020;324(8):782-93.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18(4):844-7.
- Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020;18(5):1023-6.
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020;191:145-7.
- Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, Camporota L COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? Intensive Care Med, 2020;46:1099-102.
- Copin MC, Parmentier E, Duburcq T, et al. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. Intensive Care Med 2020;46:1124-6.
- Cox MJ, Loman N, Bogaert D, O'Grady J. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. Lancet Microbe. 2020; 1:e11.
- David M, Morens, Jeffery K. Taubenberger, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness, J Infect Dis. 2008;198(7): 962-70.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395:1054-62.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395:507-13.
- Ucpinar BA, Sahin C, Yanc U. Spontaneous pneumothorax and subcutaneous emphysema in COVID-19 patient: case report. J Infect. Publ Health. 2020;13:887-9.
- Roufosse C, Curtis E, Moran L, et al. Electron microscopic investigations in COVID-19: not all crowns are coronas. Kidney Int. 2020;98(2):505-6.
- Mytsyk Y. 2019-nCoV pandemic: Impact on reproductive health. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci. 2020;59(1): 81-4.
- Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. Int J Infect Dis. 2020;94:55-8.
- Cao W, Zhang C, Wang H, Wu Q, Yuan Y, Chen J, Geng S,

- Zhang X. Ischemic stroke: an underestimated complication of COVID-19. *Aging Dis.* 2021;12(3):691-704.
27. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11:995-8.
28. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):889-90.
29. Beach TG, Sue LI, Intorcia AJ, et al. Acute brain ischemia, infarction and hemorrhage in subjects dying with or without autopsy-proven acute pneumonia. *medRxiv*; 2021.
30. Barth RF, Buja LM, Parwani AV. The spectrum of pathological findings in coronavirus disease (COVID-19) and the pathogenesis of SARS-CoV-2. *Diagn Pathol.* 2020;15:85.
31. Buja LM, Stone JR. A novel coronavirus meets the cardiovascular system: Society for cardiovascular pathology symposium. *J Soc Cardiovascul Pathol.* 2021;53:107336. Advance online publication.
32. Chen C, Chen C, Yan JT, et al. Analysis of myocardial injury in patients with COVID19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2020;6:48.
33. http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2020/ds/kpops/xls/kpops1220_ue.xls
34. Tkachenko LO, Yepanchintseva OA, Todurov BM Potential impact of coronaviruses upon cardiovascular system under COVID-19 pandemic. *Cardiac Surgery Interventional Cardiol.* 2020;2:5-17. [Ukrainian].
35. Piniashko OB, Dumenko TM, Kovtun LI, Serediuk VV, Topachevsky OA. Estimation of quality-adjusted loss of life years (QALY) associated with COVID-19 mortality in Ukraine. *Ukr Med J.* 2020;3(2):137. [Ukrainian].

*Матеріал надійшов
до редакції 12.07.2021*