

Проблемы патологоанатомической диагностики и морфологической характеристики COVID-19

Ю. И. Пиголкин¹, М. А. Кислов¹, С. С. Дыдыкин¹, О. В. Дракина¹, К. А. Жандаров¹, М. А. Урсов¹, Д. Н. Шимановский¹, А. А. Волкова¹, А. Н. Кузин²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Исследование тел умерших от коронавирусной инфекции COVID-19 позволяет установить точную причину смерти, что помогает врачам-клиницистам в выборе своевременного и эффективного лечения для снижения смертности. В статье проанализирована актуальная литература с результатами исследований трупного материала и описанием патологических изменений у пациентов, умерших от коронавирусной инфекции COVID-19, также описаны собственные патологоанатомические наблюдения. Описание случаев вскрытий пациентов, умерших от COVID-19, является необходимым и, безусловно, важным для всестороннего анализа данной проблемы и имеет высокий клинический и эпидемиологический интерес.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирусная инфекция.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Problems of pathoanatomical diagnosis and morphological characteristics of COVID-19

Yu. I. Pigolkin¹, M. A. Kislov¹, S. S. Dydykin¹, O. V. Drakina¹, K. A. Zhandarov¹, M. A. Ursov¹, D. N. Shimanovskiy¹, A. A. Volkova¹, A. N. Kuzin²

¹First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

²Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

SUMMARY

The study of the human corpses who died from the coronavirus infection COVID-19 allows to define the exact cause of death, which helps clinicians in choosing a timely and effective treatment to reduce mortality. The study analyzed the current literature with the results of studies of cadaveric material and described our own pathological observations the macro- and microscopic picture that was encountered during autopsies. The description of cases of autopsies of patients who died from COVID-19 is necessary, and certainly important for a comprehensive analysis of this problem and is of high clinical and epidemiological interest.

KEYWORDS: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus infection.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

В декабре 2019 года в китайском городе Ухань была впервые зафиксирована вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19 (*SARS-CoV-2*), которая впоследствии распространилась повсеместно и переросла в пандемию мирового масштаба. Всемирная организация здравоохранения достаточно быстро после этого объявила чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения во всем мире.

На пике заболеваемости патогенез COVID-19 был плохо изучен, что затрудняло тактику и меняло подходы к лечению. Почти сразу стало понятно, что вирус уникален по своей передаче и вирулентности. Однако тогда же были обнаружены и сходства с зоонозными заболеваниями, такими как другие варианты *SARS* (например, *SARS-CoV*) и *MERS*, при которых тоже проявляются тяжелые гриппоподобные симптомы и острая респираторная недостаточность. Даже на молекулярном уровне между *SARS* и новым коронавирусом было выяв-

лено множество параллелей, в результате чего он получил название *SARS-CoV-2* (V. S. Salian, 2021). Несмотря на противоэпидемические мероприятия по профилактике распространения инфекции и изоляции больных, принятых в разных странах мира, в отдельных регионах и в целом начало разворачиваться неблагоприятное течение эпидемии, которая унесла жизни миллионов человек, что послужило дополнительной нагрузкой на систему здравоохранения во всем мире, включая Россию, в 2020–2021 годах (О. В. Зайратьянц «Временные методические рекомендации». 2020). По состоянию на июль 2021 года в мире было зарегистрировано уже более 183 миллионов подтвержденных случаев заболевания COVID-19 и 3,97 миллиона случаев смертельных исходов (H. Crook, 2021).

По актуальной эпидемиологической ситуации на 29.06.2022, всего было выявлено 18430 239 случаев заболевания в России, 551 746 615 – в мире, при этом умер-

ли 318 112 человек в России и 6256 176 – в мире («Отчет о текущей ситуации по борьбе с коронавирусом», 2022).

Чтобы ограничить передачу инфекции от больных лиц к здоровым, в том числе на внутрибольничном уровне, правительства многих стран издавали строгие директивы, которые на уровне стационаров заключались в строжайших правилах, касающихся в первую очередь продуманных систем пропускников в отношении организации приема и лечения пациентов с COVID-19. Причем чем лучше в клинике работала данная система, тем меньше был риск заражения среди персонала и распространения инфекции, включая семьи врачей. Однако в том числе такая охрана труда коснулась и патологоанатомических вскрытий людей, умерших от COVID-19. Контроль безопасности, необходимый при сборе образцов и обращении с ними, сильно ограничил практику вскрытий тел таких пациентов, особенно на ранних этапах развития пандемии. С другой стороны, общеизвестно, что полное патологическое обследование всегда является одним из важнейших инструментов лучшего понимания патофизиологии заболеваний, особенно в условиях, когда данные о новой инфекции ограничены, а влияние на систему здравоохранения значительно (F. Calabrese, 2020; B. Hanley, 2020). Данное противоречие затронуло и Россию. При этом наши патологоанатомы, понимая все риски, все равно продолжали самоотверженно проводить вскрытия тел пациентов, умерших от COVID-19, в связи с чем был накоплен нужный опыт, что в дальнейшем привело к созданию рекомендаций по проведению вскрытий и в конечном счете – к углублению изучения патологического действия вируса на ткани организма. Посмертная аутопсия помогала уточнить причины смерти пациентов и выработать общие подходы к лечению и профилактике инфекции. Все это подчеркивает значение аутопсии как метода, выявляющего патогенез заболевания и обосновывающего подходы в его лечении (С. Romaga, 2020). Нашим опытом мы и хотим поделиться в данной статье.

Сейчас ретроспективно понятно, что большинство людей, которые были инфицированы COVID-19, не имели симптомов или отмечали только легкую симптоматику, включая сухой кашель, лихорадку, астению, распространенную болезненность в мышцах, заложенность носа, часто – диарею, потерю вкуса и обоняния, и не нуждались в госпитализации. У других пациентов COVID-19 приводил к тяжелой пневмонии с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), а также поражением сердца и почек. Это, как правило, были возрастные больные старше 65 лет, часто с явлениями иммуносупрессии и сопутствующими заболеваниями, такими как ожирение, диабет, гипертония и сердечная недостаточность. У некоторых из этих пациентов развивался цитокиновый шторм, который напоминает синдром активации макрофагов (MAS). В связи с этим в литературе нередко для описания инфекции *SARS-CoV-2* используется термин «MAS-подобный синдром». У пациентов с таким синдромом наблюдалось быстрое ухудшение состояния легких из-за двусторонней пневмонии примерно через неделю после появления первых симптомов. Возникновение тяжелого альвеолярного экссудата и повреждения, вызванные аномальным местным воспалительным

иммунным ответом, нередко приводили к гипоксемии и смерти пациента. Кроме того, гиперкоагуляция с развитием тромботических осложнений, особенно у пациентов в критическом состоянии, также явилась причиной смерти большого числа пациентов (М.А. González-Gay, 2021). Острый респираторный дистресс-синдром часто обуславливал тяжелую полиорганную недостаточность и высокую смертность пациентов («Временные методические рекомендации», 2020], в ряде случаев сопровождающуюся острой почечной недостаточностью (F. He, 2020). Позже стало известно, что на молекулярном уровне вирус использует рецептор ACE2 для входа и сериновую протеазу TMPRSS2 для процессирования S-белка (X. Yang, 2020), что сопровождается тяжелыми проявлениями данного заболевания у лиц, страдающих повышенным артериальным давлением – увеличение числа рецепторов в тканях при артериальной гипертонии повышает сродство вируса к ним и высокое избирательное поражение данных лиц.

Необходимость охраны здоровья людей всего мира и масштабы пандемии в конечном итоге привели к глубокому изучению проблемы и созданию вакцин. Но, несмотря на глобальные успехи многих стран в борьбе с пандемией во время первой и второй волн, до сих пор отмечаются неоднократные подъемы и спады заболеваемости, в том числе в отдельных регионах, что связано также с многообразием штаммов вируса *SARS-CoV-2* (ВОЗ, 2020). Общее количество подтвержденных случаев COVID-19 все еще пополняется, несмотря на повсеместную вакцинацию, общую стабилизацию ситуации и постепенные снятия противопандемических мер в мире. При этом с большим количеством постковидных симптомов люди все еще обращаются в поликлинические отделения и стационары. Такой симптомокомплекс в современной литературе также носит название Long COVID, который характеризуется способностью сохраняться долгое время после перенесенной острой инфекции COVID-19 (H. Crook, 2021; S. Khazaaal, 2022). Учеными было продемонстрировано, что такая пролонгированная форма COVID-19 может поражать людей, инфицированных *SARS-CoV-2*, независимо от тяжести первичного острого заболевания. Симптомы затяжного, как и острого COVID-19, заключаются в совокупности поражений различных органов и систем, таких как дыхательная, сердечно-сосудистая, нервная, эндокринная, мочевыделительная и иммунная. На молекулярном уровне в патогенезе данного заболевания активно участвует ренин-ангиотензиновая система, как и в острой фазе вирусной инфекции (S. Khazaaal, 2022). Поэтому изучение данной темы все еще актуально и может помочь объективизировать подход к пониманию заболевания, а также профилактике и лечению осложнений. Помимо прочего, эта статья – еще и дань уважения людям, честно продолжившим работу в условиях всеобщей паники, вызванной страхом перед новой и неизвестной инфекцией, что в совокупности привело нас туда, где мы сейчас находимся.

Таким образом, в этой статье рассматриваются и обобщаются патологоанатомические данные, собранные нами при вскрытиях тел пациентов, умерших от COVID-19 во время пандемии.

Цель работы: патоморфология и анализ аутопсийного материала, полученного от пациентов, умерших с диагнозом COVID-19.

Материалы и методы

Нами было проанализировано 127 макро- и микроскопических исследований трупов на базе бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения Москвы с подтвержденной причиной смерти за 2019–2021 годы.

Во всех случаях секционное исследование было дополнено документацией, включавшей в себя данные положительного исследования полимеразной цепной реакции (ПЦР) на COVID-19, уровни антител иммуноглобулинов (IgM и IgG). При изучении архивного материала производился учет длительности заболевания или травмы и причина смерти.

Критерием включения в исследование явилось документальное подтверждение смерти пациента, связанное с COVID-19.

Критериями не включения в исследование для объективизации данных явились признаки наличия выраженной сопутствующей хронической патологии, которые могли замаскировать патологоанатомические данные:

- 1) онкологическое заболевание в терминальной стадии;
- 2) тяжелая застойная сердечная недостаточность;
- 3) сопутствующие хронические заболевания легких;
- 4) анамнез аутоиммунных заболеваний.

Общая выборка пациентов в процессе анализа данных была разделена на три группы.

В первой группе у пациентов были выявлены классические признаки ОРДС с захватом шести и более сегментов легких в сочетании с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) в других органах. Морфологическое проявление поражения легочной паренхимы чаще соответствовало ранней фазе ОРДС. Эти наблюдения составили 37 случаев смерти. Средний возраст составил 48 ± 25 лет без преобладания какого-либо пола.



Рисунок 1. Макроскопическая картина легкого с острым респираторным дистресс-синдромом взрослых у пациентов с COVID-19.

Вторая группа составила 73 случая смерти, где средний возраст был 75 ± 13 лет. В данной группе трупы женщин были отмечены в 58 наблюдениях. Тут же были определены коморбидные заболевания (признаки ишемической болезни сердца, хронической ишемии головного мозга, в легких – умеренно выраженные признаки застойного венозного полнокровия, в других органах – наличие новообразований, артериальной гипертензии, других нозологических единиц, имеющих значение в сочетанном основном заболевании).

Третья группа – 17 случаев смерти, средний возраст составил 55 ± 25 лет. В ней признаки вирусной инфекции сочетались с травмой, характерной для тяжелого вреда здоровью. В данной группе трупы женщин были отмечены в четырех наблюдениях, остальные – мужчины.

Секционное исследование было дополнено гистологическим с фиксацией материала в 10%-ном растворе нейтрального формалина в течение 3 суток [3, 4]. Препараты получали путем заливки тканей в парафин с последующим изготовлением срезов толщиной 5–7 мкм. Внутренние органы подвергались микроскопическому исследованию с использованием рутинного гистологического окрашивания гематоксилином и эозином, дополнительно использовали окрашивание по Перлсу и по ван Гизону. Изучение препаратов проведено на микроскопе с использованием увеличения окуляров 10× и объективов 4×, 10×, 20×, 40× и системы фотофиксации.

Полученные результаты были проанализированы с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics 23.0 с определением среднего значения, ошибки среднего, медианы, моды, минимального и максимального значений. В работе был использован электронный интернет-ресурс «Национальной библиотеки медицины» (база данных PubMed) за период с 2019 по 2022 год.

Проведение исследования было одобрено комитетом по этике Сеченовского университета (протокол № 3922 от 12.11.2020).

Результаты и обсуждение

В первой группе, статистически значимо являющейся более молодой по отношению к двум другим ($p < 0,05$), где не были обнаружены тяжелые хронические заболевания, при вскрытии легкие были значительно увеличены по массе и объему, поражение захватывало все доли и большинство легочных сегментов. В случаях смерти в ранний период ОРДС внешний их вид соответствовал так называемым шоковым легким, где ткань была резко уплотнена, безвоздушна, вишневого цвета (так называемого лакового вида) (рис. 1).

При отсроченной смерти на 8–15-е сутки сливные кровоизлияния часто чередовались с четкими фокусами геморрагических некрозов, отмечены тромбы в просветах отдельных сосудов, лишь в шести случаях определены участки гнойной пневмонии и фибринозного плеврита, мелкие очаги формирования абсцессов в легких.

При микроскопическом исследовании для ранней фазы ОРДС в нашем исследовании этой группы при COVID-19 отмечено классическое течение острой интер-

стициальной пневмонии: в легких определены различные повреждения, сопровождающиеся незначительной серозной и фибриновой экссудацией (рис. 2). Выход эритроцитов и плазмы в просвет альвеол сопровождался тромбообразованием в просветах мелких сосудов, что является локальным диссеминированным внутрисосудистым свертыванием; рассеянные геморрагии чередовались с выпотеванием фибриновых нитей в просвет альвеол, конденсация фибрина. Отложение последнего по краям стенок альвеол формировало гиалиновые мембраны параллельно с повреждением респираторного эпителия, альвеолоцитов и альвеолярных макрофагов, со слипчиванием их в просвет альвеол. В ряде случаев отмечены неправильной формы альвеолоциты II типа с увеличенными ядрами с грубозернистым хроматином и отчетливыми ядрышками. Вместе с явлениями ДВС стенки альвеол были отечными, инфильтрированы лимфоцитами и гистиоцитами, что в целом соответствует картине так называемых шоковых легких. Резорбция интраальвеолярных геморрагий обуславливала в поздний период ОРДС гемосидероз.

Следует отметить, что сам по себе термин *respiratory distress syndrome* – распространенное понятие, и при поиске литературы в «Национальной библиотеке медицины» (база данных PubMed) за период с 1945 по 2021 год было выявлено около 45 тысяч оригинальных исследований и обзоров литературы. Несомненно, распространение COVID-19 повысило их число на 3 тысячи за первые 9 месяцев 2020 года против 2 тысяч за весь 2019 год. Однако ОРДС не является специфичным для COVID-19 инфекции (Х. Н. Yao, 2020). Общеизвестно, что большинство заболеваний, которые были отмечены при жизни, те или иные виды шока (термическая или черепно-мозговая травма, утопление, повешение и т.д.) формируют в ряде случаев диффузное повреждение легких (А. U. Noor, 2020).

Учитывая типичное течение ОРДС при травмах и заболеваниях, а также вирусных инфекциях (Y. Ding, 2003), при COVID-19 нами также была зафиксирована вторая фаза морфологических изменений в легких, приходящаяся на период от 8–14 дней до реконвалесценции (исхода), где наблюдалась организация очагов повреждения (рис. 3). В просветах альвеол были отмечены фибробласты, макрофаги, пролиферирующие эндотелиальные клетки, что в конечном счете приводило к распространенному легочному фиброзу. Таким образом, выявленные в нашем исследовании морфологические признаки в сопоставлении с литературными данными характеризовали две фазы ОРДС: раннюю (первые 7–8–14 суток от начала заболевания) и позднюю (более 10–15 дней от начала заболевания).

В пяти случаях были отмечены плоскоклеточная метоплазия и выраженный фиброз легочной паренхимы, что также было отражено в ряде работ зарубежных авторов (В. Т. Bradley, 2019). Нами было предположено, что данное морфологическое явление в значительно отсроченный после реконвалесценции период (месяцы или годы) может обусловить развитие новообразований легких.

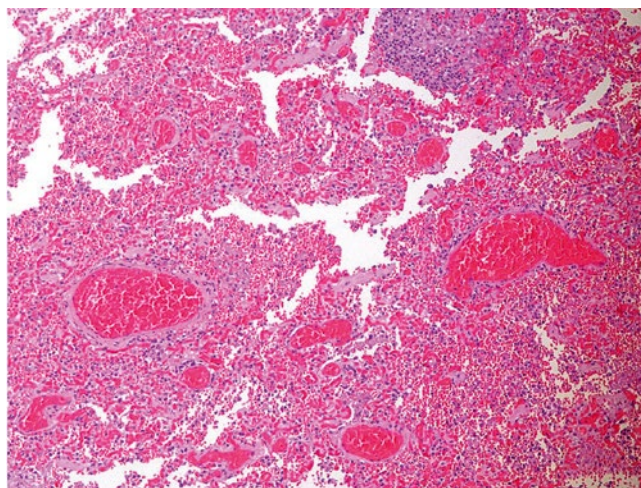


Рисунок 2. Ранняя фаза ОРДС при COVID-19: рассеянные геморрагии чередовались с выпотеванием фибриновых нитей в просвет альвеол, конденсация фибрина. Отложение последнего по краям стенок альвеол формировало гиалиновые мембраны параллельно с повреждением респираторного эпителия, альвеолоцитов и альвеолярных макрофагов, слипчиванием последних в просвет альвеол, что в целом соответствует картине так называемых шоковых легких. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100х.

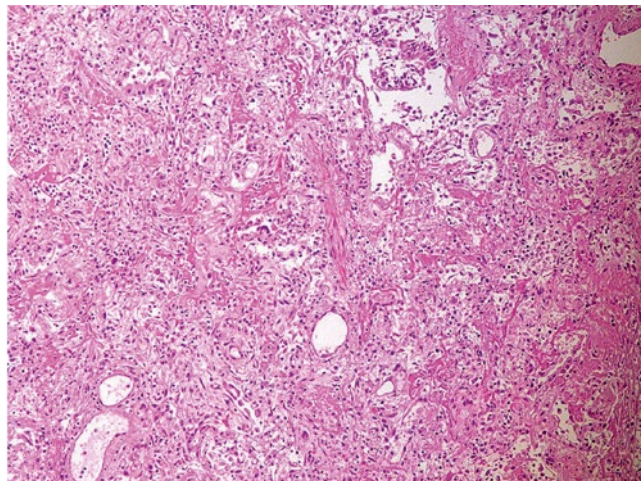


Рисунок 3. Поздняя фаза ОРДС при COVID-19: организация очагов повреждения после ОРДС, где были отмечены фибробласты, макрофаги, пролиферирующие эндотелиальные клетки, с распространенным легочным фиброзом. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100х.

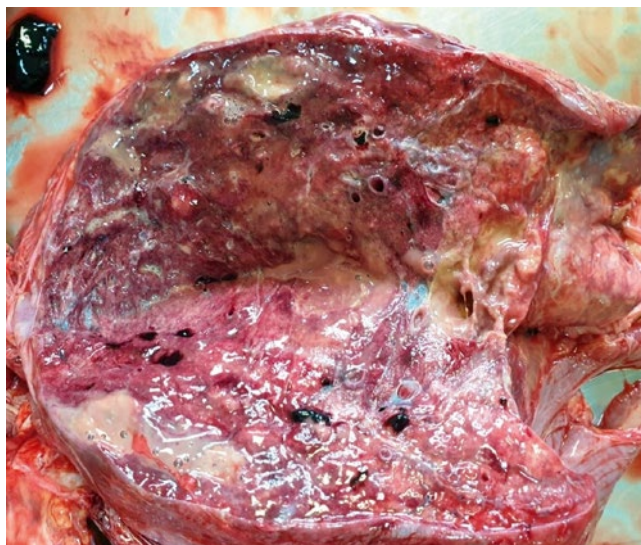


Рисунок 4. Макроскопическая картина легкого у пациентов с COVID-19 при присоединении вторичной инфекции.

Присоединение бактериального возбудителя в поздний период ОРДС обуславливало экссудацию в просвет альвеол полиморфноядерных лейкоцитов, что в конечном счете приводило к формированию крупных абсцессов (вторичная инфекция) в отдельных наблюдениях, развитие фибринозного или фибринозно-гнойного плеврита (рис. 4). Подобную морфологию отмечали также некоторые зарубежные специалисты (С. Edler, 2020).

Влияние фоновых заболеваний на танатогенез в этой группе был минимально: в сердце были отмечены незначительные атеросклеротические изменения сосудов, слабо выраженный диффузный мелкоочаговый кардиосклероз без изменения массы сердца, в других органах – ряд проявлений артериальной гипертензии и т. д. – признаков, не имеющих значимых морфологических показателей для постановки их в качестве конкурирующего заболевания.

Отличительной особенностью второй группы наблюдения, где были выявлены коморбидные заболевания, явилось то, что объем поражения легочной ткани на ранней стадии ОРДС составлял не более 3–5 сегментов легких, паренхима их была уплотнена и практически безвоздушна в заднебазальных отделах, в передних же отделах были представлены участки острого вздутия. Ткань легких во всех случаях резалась с хрустом. В данной группе значительно чаще обнаруживались инфаркты легких, обтурирующие тромбы ветвей легочных артерий, наличие крупных тромбов в правых отделах сердца, в большинстве случаев отмечен тромбоз вен нижних конечностей.

В случае поздней стадии ОРДС были выявлены крупные поля некроза альвеолярных перегородок со сформированными абсцессами, при этом течение в большинстве наблюдений сопровождалось фибринозно-гнойным плевритом. При этом в сердце при микроскопическом исследовании были зафиксированы очаги ишемии и дистрофического изменения кардиомиоцитов, отека стромы сердца, микротромбы, мелкоочаговые кровоизлияния, ареактивные некрозы кардиомиоцитов на фоне крупных очагов постинфарктного кардиосклероза, выраженного атерокальциноза венечных сосудов. В головном мозгу присутствовали рассеянные мелкие очажки острых некрозов, где давность морфологических процессов превышала время развития интерстициальной пневмонии.

В этой же группе была отмечена высокая частота тромбоза сосудов большого круга кровообращения в пожилом возрасте, что было связано в большей степени с признаками хронического застойного венозного полнокровия вследствие различных причин, большую долю из которых составляют заболевания органов кровообращения. Сходные данные были получены и в других исследованиях, в которых указывалось, что источником тромбов чаще всего являлись глубокие вены нижних конечностей. Это само по себе является проявлением сочетанного действия как вирусной инфекции, так и застойного венозного полнокровия по большому кругу кровообращения (С. Romagosa 2020).

Отличительной особенностью третьей группы явилось то, что объем поражений легких составлял не более 3–4

сегментов или отсутствовал. Признаки ОРДС соответствовали ранней и поздней фазам, также присутствовал экссудативный компонент за счет вторичной инфекции. В этой группе преобладающей причиной смерти были черепно-мозговая травма (ЧМТ) (12 наблюдений), сочетанная травма (три наблюдения), перелом бедренной кости без смещения костных отломков (два наблюдения). Влияние фоновых заболеваний на танатогенез в одних случаях было минимальным – в сердце отмечены незначительные атеросклеротические изменения сосудов или признаки кардиомиопатии у лиц зрелого возраста при ЧМТ, реже – значительные изменения в сердце и сосудах у лиц пожилого возраста при травмах конечностей, в неизмененных сегментах легких были выявлены явления дистелектаза или катарально-десквамативного бронхита, то есть те, которые не имели значимых клинических показателей для постановки в качестве основного заболевания инфекции, связанной с COVID-19.

Для того чтобы полностью представить всю морфологическую картину, наблюдаемую в третьей группе, приводим судебно-медицинский диагноз одного из подобных наблюдений.

«Основное заболевание. Закрытая черепно-мозговая травма: кровоизлияние правой теменной области, вдавленный перелом правой теменной кости (по медицинским документам), гемосидероз внутреннего листка твердой оболочки правого полушария головного мозга, очаговое кровоизлияние в мягких мозговых оболочках больших полушарий (гистологически), кровоизлияние в кору правой височной доли.

Операции. Декомпрессивная трепанация, удаление острой субдуральной гематомы правого полушария головного мозга (объемом 100 см³) от 16.05.2020. Сочетанное заболевание. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) ИМГ: от 1*.06.2020 № 04069***; от 1*.06.2020 № 037***; от 2*.06.2020 № 03908***; от **.06.2020 № 04382*** nCoV IgM < 2, nCoV IgG < 10).

Осложнения основного заболевания. Двухсторонняя очаговая пневмония во 2–4-м, 7–8-м сегментах легких вирусно-бактериальной этиологии (*Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*) с геморрагическим компонентом и формированием гиалиновых мембран. Отек и очаговая эмфизема легких. Отек головного мозга и мягкой мозговой оболочки. Неравномерное кровенаполнение внутренних органов и тканей. Сопутствующие заболевания. Хроническая ишемическая болезнь сердца: атеросклероз венечных артерий (IV стадия, II степень, стеноз до 50%), мелкоочаговый диффузный кардиосклероз. Фиброз мягких мозговых оболочек. Жировой гепатоз».

Следует учитывать, что повреждения, вызванные COVID-19 в остальных органах, могут тесно переплетаться с их повреждениями, обусловленными другими инфекционными возбудителями, вызывая суперинфекцию. Применение мультиплексной ПЦР на широко распространенные вирусные и бактериальные факторы (герпесы, аденовирус, парвовирус, ротавирус и т. д.) позволяет определить истинную инфекционную нагрузку

ку (F. Xiao, 2020). Кроме того, исследование инфекции COVID-19 должно включать оценку не только наличие реплицирующихся агентов, а число их копий в единице объема изучаемого материала. Исследуя случаи других видов генерализованных инфекций, к примеру вируса герпеса человека IV типа, можно отметить, что смерть от данного возбудителя возможна лишь при наличии высоких титров IgM с нарастанием титров IgG, при условии обнаружении данного возбудителя в организме в определенный период после манифестации инфекции с числом копий 10^{4-5} в единице объема крови, а никак не следовых копий. Следовательно, наличие минимального числа частиц COVID-19 не является показателем смерти от коронавирусной инфекции. Сейчас у многих людей уже появился поствакцинальный иммунитет, когда в крови выявляются IgG в высоких титрах при минимальных значениях IgM и отрицательной ПЦР. Поэтому оценка вклада каждой причины в наступление смерти имеет колоссальное значение (G. Yagmur, 2016). Обладая высокой мутационной способностью в перспективе, COVID-19 может в конечном счете «обосноваться» в нервной системе, вызывая необратимые нейродегенеративные заболевания, изменения слуха и зрения, а не только вкуса, по аналогии с вирусами герпеса, токсоплазмы и т.п., а также способен вызывать высокую частоту развития аритмий (С. Yu, 2020).

Таким образом, острый респираторный дистресс-синдром при COVID-19 имеет цикличность течения, где выделяются две фазы: ранняя (первые 7–8–14 суток от начала заболевания) и поздняя (более 10–15 дней от начала заболевания). Морфология легких при этом будет различной. Присоединение неспецифического возбудителя в позднюю фазу ОРДС обуславливает широкий полиморфизм морфологической картины: COVID-19 поражает не только легкие, но также желудочно-кишечный тракт и нервную систему.

Дискуссия

В общей картине во всех трех исследуемых группах мы наблюдали следующие клинично-морфологические закономерности: повышение концентрации прокальцитонина, креатинина, мочевины и мочевой кислоты в сочетании с выраженной гидропической дистрофией эпителия канальцев почек; мелковакуольную дистрофию гепатоцитов с формированием некрозов отдельных клеток вследствие ДВС-синдрома (образование тромбов в мелких сосудах) в сочетании с обострением хронических заболеваний, что также было определено другими исследователями (D. Wichmann, 2020).

Согласно данным зарубежных авторов, COVID-19 может использовать ACE2-рецептор не только в легких, но и других органах, включая желудочно-кишечный тракт (X. H. Yao, 2020). Следовательно, в случаях этой инфекции гистологическая диагностика будет сводиться к подтверждению катарального гастроэнтероколита с обнаружением возбудителя в эпителии путем ПЦР.

Согласно зарубежным исследованиям инфекции, в экссудате могут быть представлены эозинофилы и нейтрофилы, CD4-положительные Т-клетки (X. H. Yao, 2020),

в альвеолярных перегородках также определяются инфильтраты из CD-позитивных Т-лимфоцитов с CD20-позитивными В-лимфоцитами, CD8-позитивные Т-клетки немного превосходят по численности CD4-позитивные (L. M. Barton, 2020). При электронной микроскопии частицы коронавируса бывают зафиксированы в эпителии слизистой оболочки бронхов и альвеолярном эпителии II типа (X. H. Yao, 2020). Иммуногистохимическое окрашивание показало, что часть альвеолярного эпителия и макрофаги были положительными на антиген COVID-19. ПЦР-анализы в реальном времени выявили положительные сигналы для нуклеиновой кислоты COVID-19 (X. H. Yao, 2020).

Всегда следует учитывать, что тяжелая травма (действие крайних температур, асфиксия [обтурационная, включая утопление и аспирацию, компрессионная, странгуляционная]) и последующий травматический шок (кровопотеря, сопровождаемая постгеморрагической анемией, жировой или воздушной эмболией и т.д.), ЧМТ, травматическое воздействие на органы грудной клетки с повреждением легочной ткани, массивные разрывы мышечной ткани обуславливают развитие гистологических признаков ОРДС, а качественное молекулярно-генетическое исследование образца в ряде случаев приводит к гипердиагностике COVID-19 и маскирует насильственный характер смерти.

Определение патологоанатомических субстратов и патофизиологических механизмов смерти пациентов с COVID-19, а также описание подобных случаев вскрытий в литературе является весьма редким, в то же время – необходимой и крайне полезной информацией для всестороннего анализа проблемы, а также имеет высокий клинический и эпидемиологический интерес.

Заключение

Таким образом, проблемность патологоанатомической диагностики COVID-19 состоит в том, что в большинстве своем носит коморбидный характер, то есть сочетается с заболеваниями внутренних органов и носительством другой хронической инфекции. В современной литературе на данный момент большинство наблюдений ОРДС связано не с COVID-19, а широким спектром ненасильственных и насильственных причин смерти, ведущими из которых являются травма, утопление, повешение и т.д., что предполагает проведение дифференциальной диагностики подобных случаев.

Список литературы / References

1. Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M, Tang X, Carmona Porquera EM, Kalari KR, Kandimalla KK. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm.* 2021 Mar 1; 18 (3): 754–771. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00608. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33464914; PMCID: PMC7839412.
2. Зайратьянц О. В., Самсонова М. В., Михалева Л. М., Черняев А. Л., Мишнев О. Д., Крупнов Н. М., Калинин Д. В. Патологическая анатомия COVID-19 (атлас). Москва, 2020. С. 116. Zayratyants O. V., Samsonova M. V., Mikhaleva L. M., Chernyaev A. L., Mishnev O. D., Krupnov N. M., Kalinin D. V. Pathological anatomy of COVID-19 (atlas). Moscow, 2020. P. 116. (In Russ.)
3. Временные методические рекомендации «Исследование умерших с подозрением на коронавирусную инфекцию». Под ред. академика РАН, проф., д-ра мед. наук Г. А. Франка и д-ра мед. наук А. В. Ковалева. Москва, 2020. С. 431. Temporary Guidelines 'Study of deaths with suspected coronavirus infection'. Academician of the Russian Academy of Sciences, prof., G. A. Frank and A. V. Kovalev. Moscow, 2020. P. 431. (In Russ.)

4. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long Covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021 Jul 26; 374: n1648. DOI: 10.1136/bmj.n1648. Erratum in: *BMJ*. 2021 Aug 3; 374: n1944. PMID: 34312178.
5. Calabrese F, Pezzuto F, Fortezza F, Hofman P, Kern I, Panizo A, von der Thüsen J, Timofeev S, Gorkiewicz G, Lunardi F. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch*. 2020 Sep; 477 (3): 359–372. DOI: 10.1007/s00428-020-02886-6. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32642842; PMCID: PMC 7343579.
6. Отчет о текущей ситуации по борьбе с коронавирусом. Коммуникационный центр Правительства Российской Федерации 30 июня 2022. https://cdn.stopcoronavirus.ru/ai/html/3/attach/2022-06-30_coronavirus_government_report.pdf Report on the current situation in the fight against coronavirus. Communication Centre of the Government of the Russian Federation June 30, 2022. https://cdn.stopcoronavirus.ru/ai/html/3/attach/2022-06-30_coronavirus_government_report.pdf
7. Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J Clin Pathol*. 2020 May; 73 (5): 239–242. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206522. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32198191. [Pomara C, Li Volti G, Cappello F. COVID-19 Deaths: Are We Sure It Is Pneumonia? Please, Autopsy, Autopsy, Autopsy! *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9 (5): 1259. <https://doi.org/10.3390/jcm9051259>]
8. González-Gay MA, Castañeda S, Ancochea J. Biologic Therapy in COVID-19. *Arch Bronconeumol*. 2021 Jan; 57: 1–2. DOI: 10.1016/j.arbres.2020.06.007. Epub 2020 Jun 26. PMID: 34629622; PMCID: PMC 7318980.
9. Временные методические рекомендации «Исследование умерших с подозрением на коронавирусную инфекцию». Под ред. академика РАН, проф., д-ра мед. наук Г.А. Франка и д-ра мед. наук А.В. Ковалева. Москва, 2020. С. 431.
Temporary guidelines 'Study of deaths with suspected coronavirus infection'. Academician of the Russian Academy of Sciences, prof., G. A. Frank and A. V. Kovalev. Moscow, 2020. P. 431. (In Russ.)
10. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): What we know? *Journal of Medical Virology*. 2020; 92 (7): 719–725. <https://doi.org/10.1002/jmv.25766>.
11. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centred, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020; 8 (5): 475–481.
12. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19–29 June 2020 [cited 2020 Jul 1] <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19-29-june-2020>.
13. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021 Jul 26; 374: n1648. DOI: 10.1136/bmj.n1648. Erratum in: *BMJ*. 2021 Aug 3; 374: n1944. PMID: 34312178.
14. Khazael S, Harb J, Rima M, Annweiler C, Wu Y, Cao Z, Abi Khattar Z, Legros C, Kovacic H, Fajloun Z, Sabatier JM. The Pathophysiology of Long COVID throughout the Renin-Angiotensin System. *Molecules*. 2022 May 2; 27 (9): 2903. DOI: 10.3390/molecules27092903. PMID: 35566253; PMCID: PMC 9101946.
15. Khazael S, Harb J, Rima M, Annweiler C, Wu Y, Cao Z, Abi Khattar Z, Legros C, Kovacic H, Fajloun Z, Sabatier JM. The Pathophysiology of Long COVID throughout the Renin-Angiotensin System. *Molecules*. 2022 May 2; 27 (9): 2903. DOI: 10.3390/molecules27092903. PMID: 35566253; PMCID: PMC 9101946.
16. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, Mou HM, Wang LH, Zhang HR, Fu WJ, Luo T, Liu F, Chen C, Xiao HL, Guo HT, Lin S, Xiang DF, Shi Y, Li QR, Huang X, Cui Y, Li XZ, Tang W, Pan PF, Huang XQ, Ding YQ, Bian XW. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020; 15: 49 (0): E009 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>.
17. Noor AU, Maqbool F, Bhatti ZA, Khan AU. Epidemiology of COVID-19 Pandemic: Recovery and mortality ratio around the globe. *Pak J Med Sci*. 2020; 36 (COVID 19-S4): COVID 19-S79-S84. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.COVID19-S4.2660>
18. Ding Y, Wang H, Shen H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol*. 2003; 200 (3): 282–289. <https://doi.org/10.1002/path.1440>
19. Bradley B.T., Bryan A. Emerging respiratory infections: The infectious disease pathology of SARS, MERS, pandemic influenza, and Legionella. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2019 May; 36 (3): 152–159. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2019.04.006>.
20. Edler C., Schröder A.S., Aepfelbacher M., Fitze A., Heinemann A., Heinrich F., Klein A., Langenwalder F., Lütgehetmann M., Meißner K., Püschel K., Schädler J., Steuer S., Mushumba H., Sperhake J.P. Correction to: Dying with SARS-CoV-2 infection-an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *International Journal of Legal Medicine*. 2020; 1: 1001–1254. <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02317-w>
21. Pomara C, Li Volti G, Cappello F. COVID-19 Deaths: Are We Sure It Is Pneumonia? Please, Autopsy, Autopsy, Autopsy! *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9 (5): 1259. <https://doi.org/10.3390/jcm9051259>.
22. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020 May; 158 (6): 1831–1833 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>. [Yagmur G, Ziyade N, Elgormus N, Das T, Sahin M.F., Yildirim M, Ozgun A., Akcay A., Karayel F, Koc S. Postmortem diagnosis of cytomegalovirus and accompanying other infection agents by real-time PCR in cases of sudden unexpected death in infancy (SUDI). *Journal of Forensic and Legal Medicine*. 2016 Feb; 38: 18–23. <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2015.11.008>]
23. Yu C, Zhou M, Liu Y, Guo T, Ou C, Yang L, Li Y, Li D, Hu X, Shuai L, Wang B, Zou Z. Characteristics of asymptomatic COVID-19 infection and progression: A multicenter, retrospective study. *Virulence*. 2020 Dec; 11 (1): 1006–1014.
24. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, S. Steuer, C. Edler, A. Heinemann, F. Heinrich, H. Mushumba, I. Kniep, A. S. Schröder, C. Burdelski, G. de Heer, A. Nierhaus, D. Frings, S. Pfeifferle, H. Becker, H. Brederke-Wiedling, A. de Weert, H. R. Paschen, S. Sheikhzadeh-Eggers, A. Stang, S. Schmiedel, C. Bokemeyer, M. M. Addo, M. Aepfelbacher, K. Püschel, S. Kluge. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Annals of internal medicine*. 2020; 20: 2003. <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
25. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, Mou HM, Wang LH, Zhang HR, Fu WJ, Luo T, Liu F, Chen C, Xiao HL, Guo HT, Lin S, Xiang DF, Shi Y, Li QR, Huang X, Cui Y, Li XZ, Tang W, Pan PF, Huang XQ, Ding YQ, Bian XW. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020; 49 (5): 411–417. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>
26. Barton L.M., Duval E.J., Stroberg E., Ghosh S., Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *American Journal of Clinical Pathology*. 2020; 153 (6): 725–733 <https://doi.org/10.1093/ajcp/aaq062>
27. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, Mou HM, Wang LH, Zhang HR, Fu WJ, Luo T, Liu F, Chen C, Xiao HL, Guo HT, Lin S, Xiang DF, Shi Y, Li QR, Huang X, Cui Y, Li XZ, Tang W, Pan PF, Huang XQ, Ding YQ, Bian XW. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020; 15: 49 (0): E009. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>
28. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, Mou HM, Wang LH, Zhang HR, Fu WJ, Luo T, Liu F, Chen C, Xiao HL, Guo HT, Lin S, Xiang DF, Shi Y, Li QR, Huang X, Cui Y, Li XZ, Tang W, Pan PF, Huang XQ, Ding YQ, Bian XW. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020; 15: 49 (0): E009 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>

Статья поступила / Received 18.10.22
Получена после рецензирования / Revised 25.10.22
Принята в печать / Accepted 12.12.22

Сведения об авторах

Пиголкин Юрий Иванович, д.м.н., проф., член-корр. РАН. E-mail: pigolkin@mail.ru. eLibrary SPIN: 1426–5903. ORCID: 0000-0001-5370-4931

Кислов Максим Александрович, д.м.н., доцент. E-mail: smedik@gmail.com. eLibrary SPIN: 3620–8930. ORCID: 0000-0002-9303-7640

Дыдыкин Сергей Сергеевич, д.м.н., проф. E-mail: dydykin_ss@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1273-0356

Дракина Ольга Викторовна, к.м.н., доцент. E-mail: odrakina@mail.ru. eLibrary SPIN: 3896–5787. ORCID: 0000-0002-1038-2589

Жандаров Кирилл Александрович, к.м.н., доцент. E-mail: kirill-zhandarov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2908-6990

Урсов Михаил Александрович, врач-ординатор¹. E-mail: michailursov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1501-6374

Шимановский Денис Николаевич, студент Международной школы «Медицина будущего». E-mail: mailalamow@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8716-7377

Волкова А.А., студент Международной школы «Медицина будущего». E-mail: aavolkova@me.com. ORCID: 0000-0003-3962-0517

Кузин Александр Николаевич, д.м.н., доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии². ORCID: 0000-0003-2050-9528

¹ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Дракина Ольга Викторовна. E-mail: odrakina@mail.ru

About authors

Pigolkin Yuri I., DM Sci (habil.), professor, RAS corr. member. E-mail: pigolkin@mail.ru. eLibrary SPIN: 1426–5903. ORCID: 0000-0001-5370-4931

Kislov Maksim A., DM Sci (habil.), associate professor. E-mail: smedik@gmail.com. eLibrary SPIN: 3620–8930. ORCID: 0000-0002-9303-7640

Dydykin Sergei S., DM Sci (habil.), professor. E-mail: dydykin_ss@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1273-0356

Drakina Olga V., PhD Med, associate professor. E-mail: odrakina@mail.ru. eLibrary SPIN: 3896–5787. ORCID: 0000-0002-1038-2589

Zhandarov Kirill A., PhD Med, associate professor. E-mail: kirill-zhandarov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2908-6990

Ursov Mikhail A., resident doctor¹. E-mail: michailursov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1501-6374

Shimanovskiy Denis N., student of International school 'Medicine of future'. E-mail: mailalamow@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8716-7377

Volkova A.A., student of International school 'Medicine of future'. E-mail: aavolkova@me.com. ORCID: 0000-0003-3962-0517

Kuzin Alexander N., DM Sci (habil.), associate professor of Dept of Operative Surgery and Topographic Anatomy². ORCID: 0000-0003-2050-9528

¹First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

²Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

Corresponding author: Drakina Olga V. E-mail: odrakina@mail.ru

For citation: Pigolkin Yu. I., Kislov M. A., Dydykin S. S., Drakina O. V., Zhandarov K. A., Ursov M. A., Shimanovskiy D. N., Volkova A. A., Kuzin A. N. Problems of pathoanatomical diagnosis and morphological characteristics of COVID-19. *Medical alphabet*. 2022; (35): 44–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-35-44-50>.

