

<https://doi.org/10.19048/fm340>



ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ COVID-19: ОПЫТ 2000 АУТОПСИЙ

О.В. Зайратьянц^{1, 2, 3*}, М.В. Самсонова⁴, А.Л. Черняев^{3, 4}, О.Д. Мишнев⁵, Л.М. Михалёва^{3, 6}, Н.М. Крупнов⁷, Д.В. Калинин⁸

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

⁵ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

⁶ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁷ ГБУ РО «Бюро судебно-медицинской экспертизы имени Д.И. Мастбаума», Рязань, Российская Федерация

⁸ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ. Обоснование. Патологическая анатомия, патогенез и морфогенез проявлений и осложнений COVID-19 остаются недостаточно изученными. Наиболее полная информация о структурных основах поражения органов при новой коронавирусной инфекции может быть получена в результате патологоанатомических вскрытий. **Цель исследования** — изучить на материале патологоанатомических вскрытий морфологические изменения лёгких и других органов у умерших от COVID-19. Представлены итоги 2000 патологоанатомических вскрытий умерших в г. Москве с 20 марта по 22 мая 2020 г. в возрасте от 20 до 99 (в среднем $68,5 \pm 15,63$) лет от тяжёлой формы COVID-19, из них 1212 мужчин и 788 женщин (соотношение 1,54:1). Ранее этот опыт был предварительно обобщён в атласе патологической анатомии COVID-19. Патологоанатомические вскрытия производились в перепрофилированных межстационарных патологоанатомических отделениях при строгом соблюдении правил биобезопасности в соответствии с нормативно-правовыми документами Всемирной организации здравоохранения, Минздрава России и Роспотребнадзора. **Результаты.** У всех умерших от COVID-19 морфологические изменения разной степени тяжести и распространённости были выявлены в лёгких, однако отмечалось одновременное поражение других органов, которое по своей тяжести в ряде случаев преобладало над лёгочными изменениями и было непосредственной причиной смерти. Основным морфологическим субстратом поражения лёгких является диффузное альвеолярное повреждение в сочетании с вовлечением в патологический процесс сосудистого русла лёгких и развитием альвеолярно-геморрагического синдрома. **Заключение.** Патогенез разнообразных поражений многих других органов и сосудистой системы (микроангиопатия, васкулит, тромбоз, тромбоземболия) носит, по-видимому, многофакторный характер. Целесообразно внедрение в практику понятия о клинических и морфологических «масках» COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, патологоанатомические вскрытия, патология лёгких, поражения различных органов и сосудистой системы.

Для цитирования: Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Михалёва Л.М., Крупнов Н.М., Калинин Д.В. Патологическая анатомия COVID-19: опыт 2000 аутопсий. Судебная медицина. 2020;6(4):In Press. DOI: <https://doi.org/10.19048/fm340>.

Поступила 09.08.2020

Принята после доработки 16.12.2020

Опубликована ????.2020

COVID-19 PATHOLOGY: EXPERIENCE OF 2000 AUTOPSIES

Oleg V. Zayratyants^{1, 2, 3*}, Maria V. Samsonova⁴, Andrey L. Cherniaev^{3, 4}, Oleko D. Mishnev⁵, Liudmila M. Mikhaleva^{3, 6}, Nikolai M. Krupnov⁷, Dmitry V. Kalinin⁸

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

² The State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Area Moscovs regional research clinical institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, Moscow, Russian Federation

³ Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation

⁴ Federal State Budgetary Institution «Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation», Moscow, Russian Federation

⁵ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

⁶ City Clinical Hospital No. 31, Moscow, Russian Federation

⁷ Bureau of Forensic Medical Examination name of D.I. Mastbaum, Ryazan, Russian Federation

⁸ Federal State Budget Institution «A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT. Background: Pathological anatomy, pathogenesis and the morphogenesis of manifestations and complications of COVID-19 remain insufficiently studied. The fullest information on structural bases of organs and tissues alterations by new coronavirus disease can be obtained as a result of autopsies. **Aims:** To study on material of autopsies morphological changes of lungs and other organs at the dead from COVID-19. Results of 2000 autopsies of the dead in Moscow from a severe form of COVID-19 1212 men and 788 women are presented from March 20 to May 22, 2020 (a ratio 1.54:1) aged from 20 up to 99 years (on average 68.5 ± 15.63 years). Earlier this experience was previously generalized in the atlas COVID-19 pathology. Autopsies were made in the converted interstationary pathoanatomical offices at strict observance of rules of biosafety according to standard and legal documents of WHO, Russian Ministry of Health and Rospotrebnadzor. **Results:** In all examined cases, morphological changes of lungs with varying severity and extent were detected; however, simultaneous damage to other organs was common, which in some cases prevailed over pulmonary changes and was the cause of death. The main morphological changes in lungs were diffuse alveolar damage and microangiopathy, alveolar hemorrhage syndrome, thrombosis and thromboembolism. **Conclusion:** The involvement of the lungs, other organs, and vascular system in the pathological process is a result of multiple factors. It is advisable to implement clinical and morphological «masks» of COVID-19.

Keywords: COVID-19; autopsy; pulmonary pathology, organs pathology, vascular pathology.

For citation: Zayratyants OV, Samsonova MV, Cherniaev AL, Mishnev OD, Mikhaleva LM, Krupnov NM, Kalinin DV. COVID-19 pathology: experience of 2000 autopsies. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2020;6(4):In Press. DOI: <https://doi.org/10.19048/fm340>.

Submitted 09.08.2020

Revised 16.12.2020

Published ???.?.2020

КЛЮЧЕВОЕ СООБЩЕНИЕ

Что уже известно по предмету исследования?

Патологическая анатомия и патогенез проявлений и осложнений COVID-19 остаются недостаточно изученными. Результаты ограниченного числа аутопсий показали наличие диффузного альвеолярного повреждения лёгких и тромботической микроангиопатии, а также возможность поражения других органов.

Что вносит ваше исследование?

В исследовании представлены итоги 2000 патологоанатомических вскрытий умерших от COVID-19. У всех умерших морфологические изменения были выявлены в лёгких, однако отмечено одновременное поражение других органов и сосудистой системы, которые по своей тяжести в ряде случаев преобладали над лёгочными изменениями, и были непосредственной причиной смерти. Основным морфологическим субстратом поражения лёгких является диффузное альвеолярное повреждение в сочетании с вовлечением в патологический процесс сосудистого русла лёгких. Патогенез поражений при COVID-19 носит, по видимому, многофакторный характер. Целесообразно внедрение в практику понятия о клинических и морфологических «масках» COVID-19.

ОБОСНОВАНИЕ

Актуальность

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила 11 марта 2020 г. о пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, которая стала 11-й в XX–XXI вв. Через месяц, 11 февраля 2020 г., ВОЗ присвоила новой коронавирусной инфекции официальное название COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019), а Международный комитет по таксономии вирусов присвоил официальное название возбудителю этой инфекции — SARS-CoV-2 [1–4]. 20 марта 2020 г. в Москве был зарегистрирован первый летальный исход от COVID-19, осложнившегося сепсисом, у мужчины 88 лет. На момент подготовки статьи в печать (через 5 мес) зарегистрировано уже более 4500 смертей¹.

SARS-CoV-2 — это одноцепочечный РНК-содержащий вирус, принадлежащий к семейству Coronaviridae (линии вирусов Beta-CoV B, как SARS-CoV и MERS-CoV, вызывавшие эпидемии с высокой летальностью), диаметром 60–140 нм с «коронай» из «шипов» длиной от 9 до 12 нм [5–8]. Рецепторсвязывающий S-протеин

¹ Стопкоронавирус.рф. Оперативные данные. Режим доступа: <https://xn--80aesfpebagmblc0a.xn--p1ai/>. Дата обращения: 12.09.2020.

вируса SARS-CoV-2, формирующий его «шипы», отличается высокой афинностью к рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), которая в 10–20 раз выше, чем, например, у SARS-CoV [5–10]. Для активации S-протеина необходимо наличие в клетках-мишенях трансмембранной сериновой протеазы 2 (ТСП2). Рецептор к АПФ2 и фермент ТСП2 экспрессируют эпителиоциты верхних и нижних респираторных путей, желудочно-кишечного тракта, мочеполовых органов, эндотелий сосудов, Т-лимфоциты, моноциты и макрофаги, а также многие другие клетки разных органов и тканей, включая некоторые отделы центральной нервной системы. Хотя SARS-CoV-2 способен к наиболее активной репликации в клетках дыхательных путей, особенно альвеолоцитах II типа, широкое распространение в тканях рецептора АПФ2 позволяет предположить возможность прямого поражения им многих органов-мишеней, и прежде всего сосудистого русла [5–10].

При тяжёлом течении COVID-19 несомненна роль в альтерации органов и тканей синдрома активации ма-

крофагов (вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза) и нерегулируемого выброса цитокинов и хемокинов (цитокиновый шторм) с нарушением продукции интерлейкинов 1 и 2, функции Т-лимфоцитов с истощением клеточного иммунного ответа и лимфопенией. Не исключается также развитие вирусиндуцированных аутоиммунных реакций [8–15]. Системное поражение вирусом и цитокиновым штормом эндотелия (микроангиопатия с его повреждением, реже эндотелиит и васкулит) и активация каскада коагуляции при COVID-19 вызывают гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и тромбоэмболиями [8, 11, 16–23].

При аутопсии умерших от COVID-19 основные патологические изменения выявлены в лёгких, но нередко отмечают одновременное с лёгкими поражение других органов, которое становится непосредственной причиной смерти, а также сепсис и септический шок при присоединении бактериальной или микотической инфекции [8, 16, 17, 24–33].

Цель исследования — изучить на материале патологоанатомических вскрытий морфологические изменения в лёгких и других органах у умерших от COVID-19.

COVID-19: многофакторный патогенез поражений

Патологоанатомические вскрытия производились в перепрофилированных межстационарных патологоанатомических отделениях при строгом соблюдении правил биобезопасности в соответствии с нормативно-правовыми документами ВОЗ, Минздрава России и Роспотребнадзора [17].

Представлены итоги 2000 аутопсий умерших в Москве с 20 марта по 22 мая 2020 г. от тяжёлой формы COVID-19, из них 1212 мужчин и 788 женщин (соотношение 1,54:1) в возрасте от 20 до 99 (в среднем $68,5 \pm 15,63$; для мужчин — $66,3 \pm 14,58$, для женщин — $72,1 \pm 13,71$) лет. Все больные умерли в специализированных перепрофилированных для лечения COVID-19 стационарах; длительность госпитализации составила от 1 до 26 (в среднем $10,3 \pm 4,1$) суток, а заболевания до госпитализации — не более 5 сут от появления первых симптомов. У всех умерших в сертифицированных лабораториях были получены положительные результаты прижизненных и посмертных тестов на присутствие РНК SARS-CoV-2, выполненных методом полимеразной цепной реакции; проводилось также бактериологическое исследование аутопсийного материала. Вскрытия производились в сроки не более 1,5 сут после констатации смерти со стандартным гистологическим исследованием разных органов и тканей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа выявили, что среди смертельных осложнений значительно преобладал острый респираторный дистресс-синдром (90%), на втором месте (6%) оказалась тромбоэмболия лёгочной артерии (рис. 1). Тромботические и тромбоэмболические осложнения,

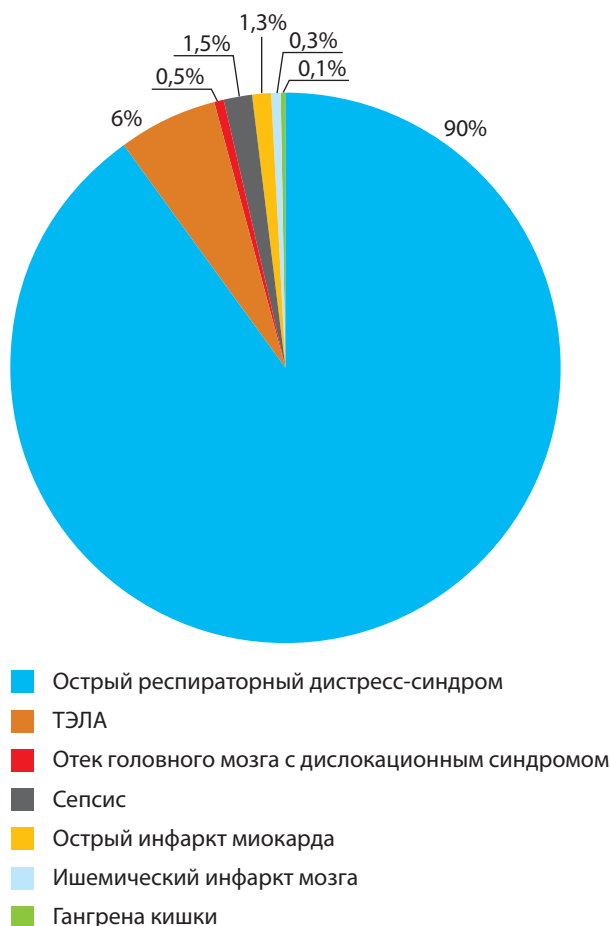


Рис. 1. Частота смертельных осложнений (непосредственных причин смерти, в %) у умерших от COVID-19 (n=2000) [18]

Примечание: ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии.

Fig. 1. ???
???

Note: ???

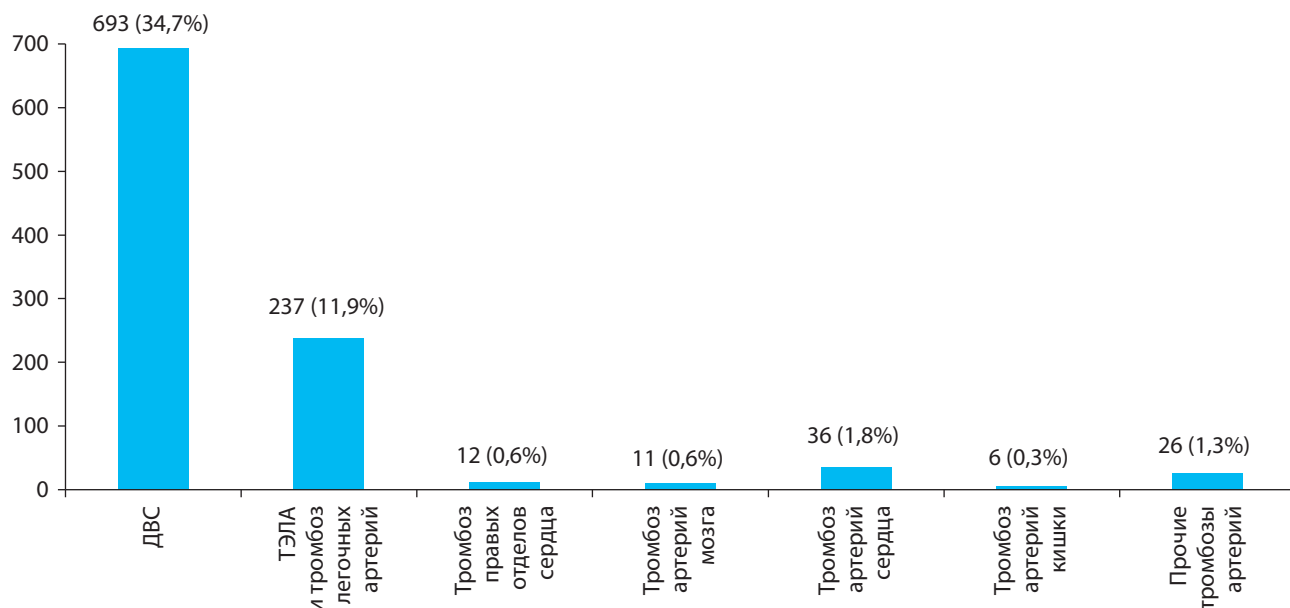


Рис. 2. Частота (абс. цифры и %) тромботических и тромбоемболических осложнений у умерших от COVID-19 (n=2000)

Примечание: Тромбоз коронарных артерий сердца, артерий головного мозга и других органов наблюдался независимо от наличия и тяжести атеросклероза; тромбоемболия лёгочной артерии (ТЭЛА) и тромбоз лёгочных артерий представлены вместе в связи с возможной ошибкой дифференциальной морфологической диагностики [18]. ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свёртывание.

Fig. 2. ???
Note: ???
???

не всегда являвшиеся непосредственной причиной смерти, отмечены у 16,5% умерших, несмотря на проводимую у всех больных антикоагуляционную терапию (рис. 2). Среди коморбидных заболеваний обращала на себя внимание высокая частота гипертонической болезни (59%), сахарного диабета (21,9%) и ожирения (19,3%, из них в 4 случаях синдром Пиквика), что значительно превышает эти показатели при вскрытиях умерших от других заболеваний [17] (рис. 3).

На аутопсиях у всех умерших от COVID-19 патологические изменения разной степени тяжести и распространённости были выявлены в лёгких, однако отмечалось одновременное поражение других органов, которое в отдельных наблюдениях по своей тяжести преобладало и становилось непосредственной причиной смерти.

Присоединение бактериальной (или, редко, микотической) инфекции в виде вирусно-бактериальной и микотической (клебсиелла, стафилококки, кандиды и др.) пневмонии, а также сепсиса и септического шока было характерно преимущественно у больных, длительно (более недели) находившихся на искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ). У таких больных нередко выявлялись также антибиотикассоциированный колит и ИВЛ-ассоциированная бактериальная пневмония. Частота бактериальной суперинфекции составила в целом 37% (746 из 2000 аутопсий), что несколько выше значений, характерных, например, для гриппа А/Н1N1 (около 30%) [34–36].

Исследование показало, что основным морфологическим субстратом поражения лёгких является диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) с вовлечением в патологический процесс сосудистого русла лёгких. Термин «вирусной (интерстициальной) пневмонии», широко используемый в клинике, по сути своей, отражает именно развитие ДАП [34–36], а при COVID-19 должен подразумевать ещё и патологию сосудов лёгких — микроангиопатию с повреждением эндотелия, в отдельных наблюдениях — эндотелиит и васкулит с тромбозами сосудов разного калибра, а также с тромбоемболией лёгочной артерии и инфарктами лёгких. В свою очередь, тяжёлое ДАП является синонимом клинического понятия острого респираторного дистресс-синдрома. В патологоанатомической практике для макроскопического обозначения этих изменений лёгких, которые также наблюдаются при различных тяжёлых травмах, шоке любой этиологии, применяется термин «шоковое лёгкое» [34–36], что не совсем корректно для COVID-19, так как не подразумевает поражения сосудистого русла.

На аутопсии лёгкие увеличены в объёме и массе, причём характерно преимущественное поражение заднебазальных отделов. Изменения лёгких макроскопически соответствуют понятию «шоковое лёгкое». Ткань лёгких диффузно уплотнена, практически безвоздушна, на поверхности красного или тёмно-вишнёвого цвета, типичного «лакового» вида, на разрезе — с участками ателектазов, обширных кровоизлияний и нередко различной

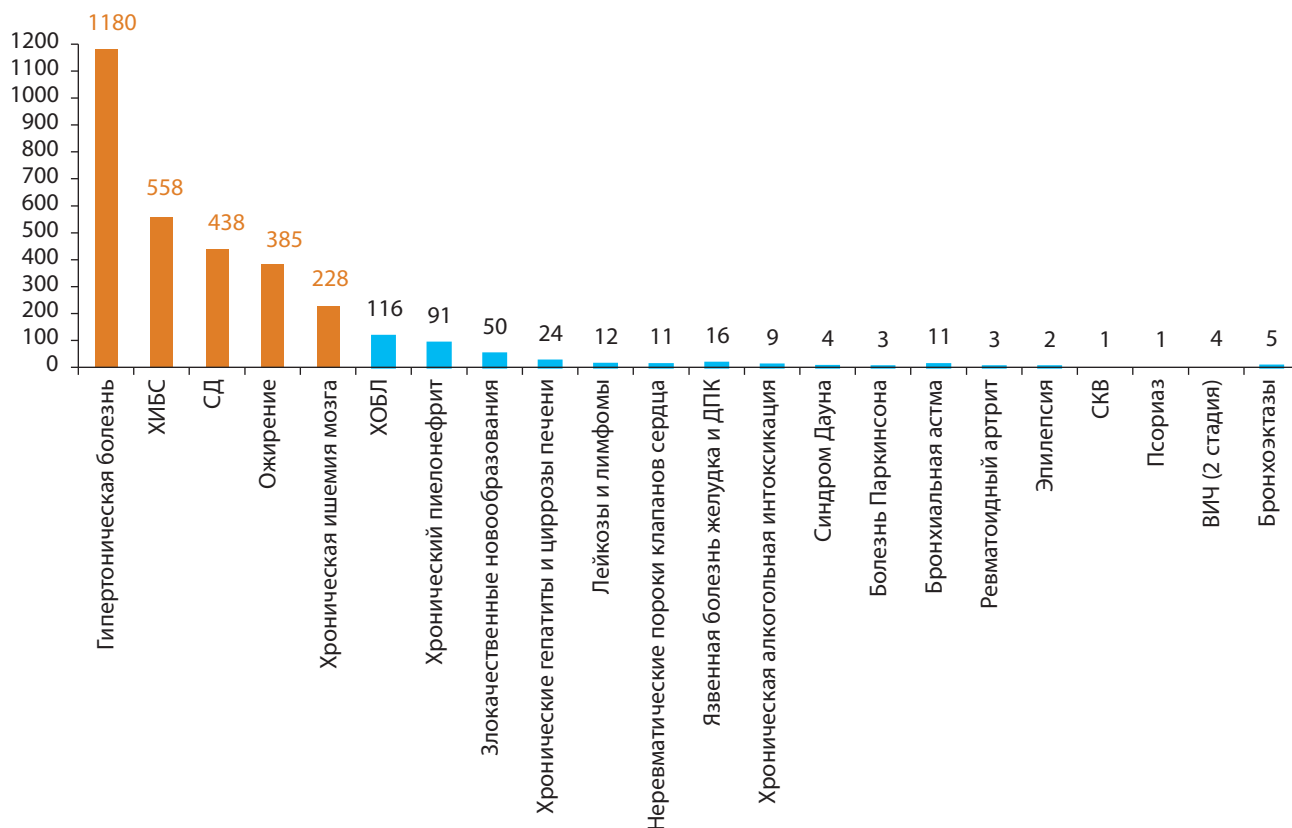


Рис. 3. Коморбидные заболевания (абс. число) у умерших от COVID-19 (n=2000)

Примечание: Сахарный диабет (СД) представлен 5 наблюдениями СД 1-го типа и 433 случаями СД 2-го типа [18]. ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ДПК — двенадцатиперстная кишка, СКВ — системная красная волчанка, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

Fig. 3. ???

Note: ???

???

???

величины геморрагическими инфарктами. Характерны множественные пристеночные и обтурирующие тромбы ветвей лёгочных артерий и вен разного калибра, причём в отдельных случаях тромбоз лёгочных артерий распространялся на правые отделы сердца (рис. 4).

Тромбы ветвей лёгочной артерии следует дифференцировать с тромбоэмболами, источником которых являются глубокие вены нижних конечностей, реже — вены малого таза или правые отделы сердца.

На плевре выявляются наложения фибрина (очаговый и распространённый фибринозный плеврит с незначительным выпотом в плевральных полостях). При присоединении бактериальной суперинфекции развивается фибринозно-гнойный плеврит. Выглядит характерным спонтанный пневмоторакс, причём нередко у больных, не находившихся на ИВЛ.

Гистологически изменения лёгких близки к двум классическим фазам ДАП [34–36]. Для экссудативной (первой, ранней) фазы (первые 14 сут и более от начала заболевания) характерны следующие изменения (рис. 5): прежде всего, интраальвеолярный отёк с примесью

в отёчной жидкости смущенных альвеолоцитов, а также эритроцитов, лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, нейтрофилов; гиалиновые мембраны (разной толщины и распространённости, продолжающиеся вплоть до внутренней поверхности бронхиол); десквамация альвеолярного (в виде отдельных клеток и их пластов) и бронхиолярного эпителия; появление крупных, неправильной формы альвеолоцитов II типа с увеличенными ядрами с грубозернистым хроматином и отчётливыми ядрышками (в некоторых из них вокруг ядра видно гало, а в цитоплазме — округлые базофильные или эозинофильные включения, характерные для вирусного повреждения клеток); пролиферация альвеолоцитов II типа, образование их симпластов. Важным проявлением ДАП при COVID-19 является мононуклеарная инфильтрация межальвеолярных перегородок, перибронхиальная и периваскулярная, выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, ветвей лёгочных артерий и вен, со сладжами эритроцитов, свежими фибриновыми и организующимися тромбами. Нередко выявляется микроангиопатия в виде повреждения эндотелия (эн-

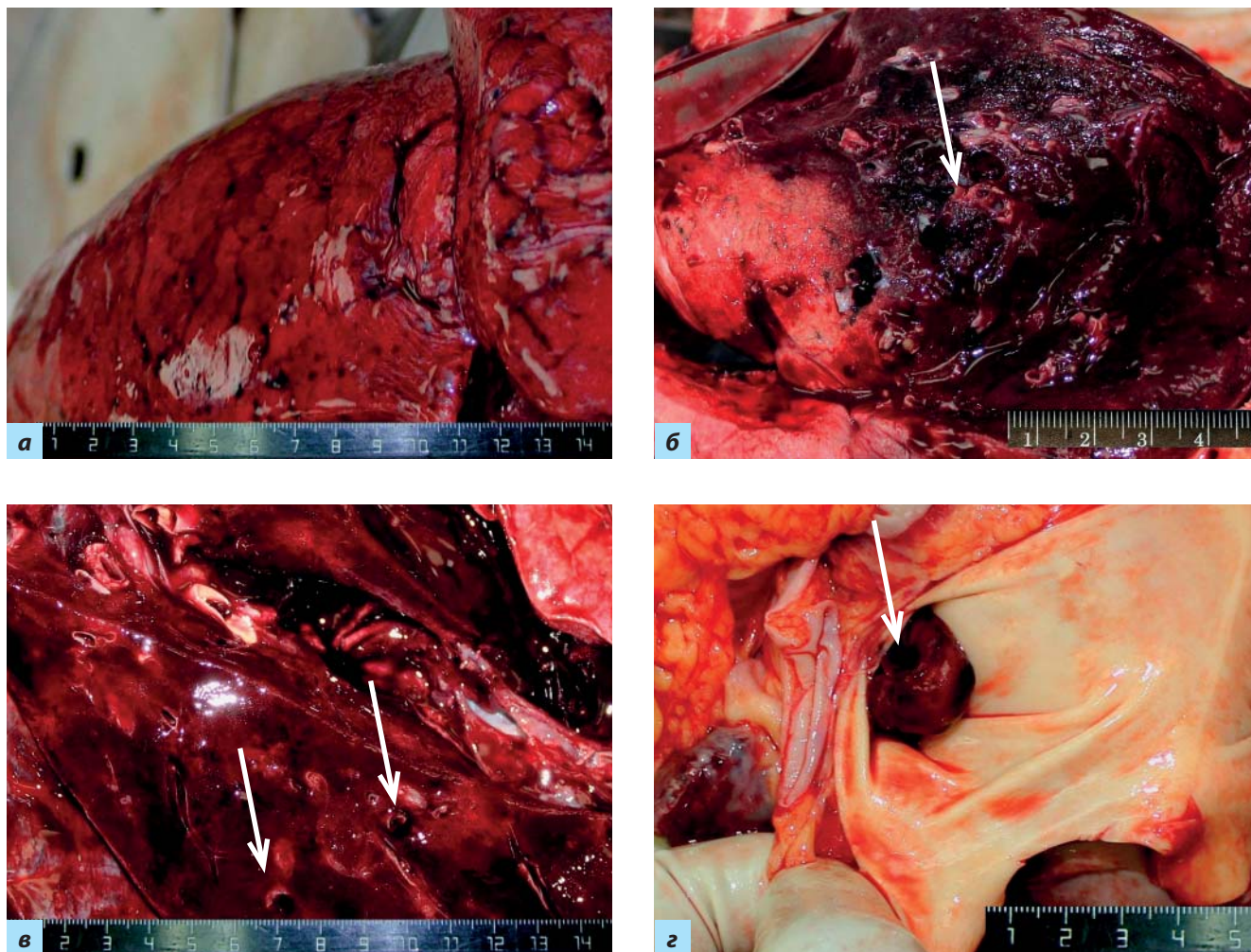


Рис. 4. Диффузное альвеолярное повреждение, экссудативная стадия: а — ткань лёгких диффузно уплотнена и практически безвоздушна, на поверхности красного цвета, характерного «лакового» вида, с кровоизлияниями под плеврой; б, в — на разрезе красного и тёмно-вишнёвого цвета, с участками ателектазов, сливными кровоизлияниями и геморрагическими инфарктами; множественные пристеночные и обтурирующие тромбы ветвей лёгочных артерий и вен разного калибра (стрелки); г — тромбоз в лёгочной артерии (стрелка)

Fig. 4. ???
???

дотелиит), а в отдельных случаях — деструктивно-продуктивного тромбоваскулита. Наблюдаются периваскулярные, внутрибронхиальные, внутрибронхиолярные и интраальвеолярные кровоизлияния (являющиеся субстратом для кровохарканья); выраженный альвеолярно-геморрагический синдром, характерный для большинства наблюдений, вплоть до формирования фактически геморрагических инфарктов (хотя и истинные геморрагические инфаркты нередки). Выявляются мегакариоциты типичного строения в капиллярах межальвеолярных перегородок (мегакариоцитарная эмболия), что характерно для шоковых лёгких любой этиологии, в том числе и для септического шока.

Пролиферативная (вторая, поздняя) фаза ДАП (после 7–14 сут и более от начала болезни) характе-

ризуется тем, что в просветах альвеол накапливается фибрин разной степени зрелости; в части альвеол определяются полиповидные разрастания грануляционной ткани; выявляются сливные поля облитерирующего бронхиолита и организующейся пневмонии или участки рыхлого фиброза с щелевидными структурами и сохранившимися альвеолами, выстланными метаплазированным плоским эпителием. В части наблюдений обнаружено выраженное интерстициальное воспаление с утолщением и отёком межальвеолярных перегородок, отёком и миксоматозом периваскулярной стромы. Нередко прогрессируют микроангиопатия (редко тромбоваскулит) и тромбоз микроциркуляторного русла, ветвей лёгочных артерий и вен разного калибра (рис. 6, 7).

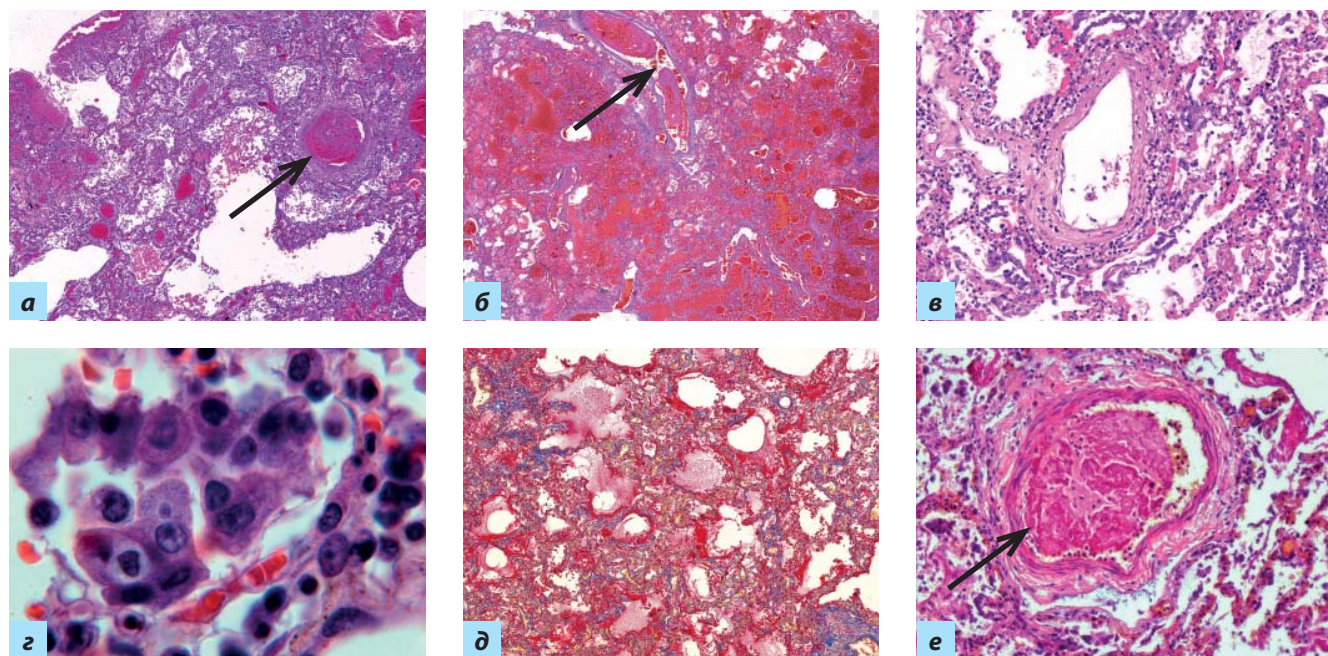


Рис. 5. Диффузное альвеолярное повреждение, экссудативная стадия: а, б — интраальвеолярный отёк с примесью эритроцитов, мононуклеарных лейкоцитов и нейтрофилов, фибрина; кровоизлияния (альвеолярно-геморрагический синдром), гиалиновые мембраны, выраженное полнокровие сосудов со сладжами эритроцитов и тромбами (стрелки); в — мононуклеарная с примесью нейтрофилов инфильтрация межальвеолярных перегородок, периваскулярной ткани, стенок сосудов с alterацией эндотелия; г — вирусассоциированный цитопатический эффект: десквамированные в просвет альвеолы, крупные, уродливой формы альвеолоциты II типа и их симпласты с внутриплазматическими включениями; д — гиалиновые мембраны по контуру альвеол и респираторных бронхиол (красного цвета); е — фибриновый тромб (стрелка) в просвете сосуда с признаками эндотелиита

Примечание: Окраска гематоксилином и эозином (а-г, е), MSB по Лёндруму (д); а, б, е — $\times 60$, д — $\times 120$, в — $\times 250$, г — $\times 1000$.

Fig. 5. ???

???

Note: ???

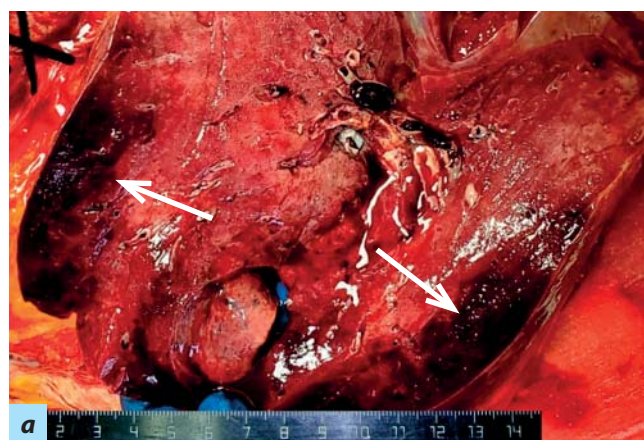


Рис. 6. Диффузное альвеолярное повреждение, пролиферативная стадия: а, б — ткань лёгких уплотнена, безвоздушная, серого и красно-коричневого цвета, с сетчатым рисунком серого цвета и субплевральными геморрагическими инфарктами (стрелки)

Fig. 6. ???

???

В экссудативную и пролиферативную фазы ДАП в лёгких, как и в лимфоидной ткани, обнаружены признаки синдрома активации макрофагов (вторичного

гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза): в просветах альвеол выявлялись макрофаги, содержащие в своей цитоплазме фрагменты лимфоцитов и эритроцитов (рис. 8).

В 37% наблюдений наряду с признаками вирусной пневмонии (причём как в экссудативную, так и пролиферативную стадии ДАП) выявлена бактериальная очаговая, сливная или долевая пневмония. В одном наблюдении наряду с экссудативной стадией ДАП была подтверждена аспирационная бронхопневмония.

В более позднюю стадию заболевания в лёгких (чаще в нижних долях) обнаруживаются участки организующейся пневмонии и умеренно выраженные разрастания фиброзной ткани, реканализация ранее тромбированных и новообразование сосудов, а также изменения, характерные для фиброзирующего альвеолита (макроскопически — «сотовое лёгкое» и пневмоцирроз). Описанные выше изменения в ткани лёгких в дальнейшем могут приводить к развитию хронической дыхательной недостаточности, вторичной лёгочной гипертензии и лёгочного сердца [34–36].

В изученных наблюдениях обращали на себя внимание не только выраженность сосудистой патологии лёгких, но и несоответствие классических стадий ДАП длительности заболевания. Так, в части наблюдений изменения лёгких, характерные для ранней экссудативной стадии, обнаружены после 14-х сут от начала заболевания при отсутствии или в сочетании с изменениями, характерными для поздней пролиферативной стадии. Следует также согласиться с выделением трёх стадий поражения лёгких при COVID-19 [37].

Помимо изменений в лёгких, выявлены разной степени выраженности разнообразные поражения других органов и сосудистой системы (включая в отдельных случаях васкулит), патогенез которых пока неясен, но, вероятно, носит сложный многофакторный характер. Среди таких основных факторов — специфическая альтерация, вызванная SARS-CoV-2 или, в части наблюдений, вирусной, бактериальной или микотической суперинфекцией; цитокиновый шторм и, возможно, аутоиммунное повреждение; гипоксия вследствие поражения лёгких; микроангиопатия; гиперкоагуляционный синдром, а также ятрогенное лекарственное повреждение. Кроме того, различные морфологические изменения связаны с коморбидными заболеваниями и их осложнениями, что характерно для COVID-19, летальные исходы от которого в подавляющем большинстве наблюдаются у больных старших возрастных групп.

В отличие от, например, гриппа [34–36], для COVID-19 нехарактерен трахеобронхит с яркой воспалительной гиперемией. В большинстве наблюдений слизистая оболочка бледная, без явных повреждений, с точечными кровоизлияниями при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свёртывания. Исключением являются умершие, находившиеся на ИВЛ с развитием бактериальных трахеитов и бронхитов. В слизистой оболочке носа выражены дистрофические, некротические и регенераторные изменения эпителия в сочетании с тяжёлыми микроциркуляторными нарушениями (рис. 9), что, вероятно, и является субстратом синдрома аносмии при COVID-19.

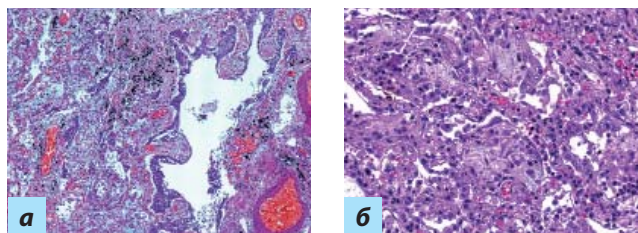


Рис. 7. Диффузное альвеолярное повреждение, пролиферативная стадия: а — плоскоклеточная метаплазия; а, б — грануляционная ткань, фибрин и эритроциты в просвете альвеол

Примечание: Окраска гематоксилином и эозином, а — $\times 60$, б — $\times 250$.

Fig. 7. ???

???

Note: ???

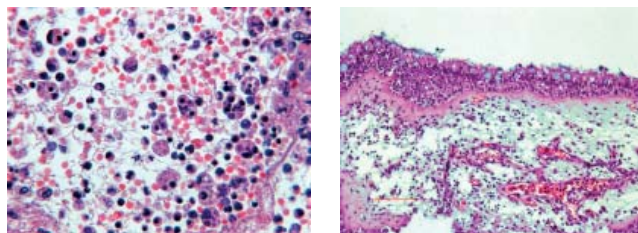


Рис. 8. Диффузное альвеолярное повреждение, пролиферативная стадия: феномен цитофагии при синдроме активации макрофагов (вторичном лимфогистиоцитозе)

Примечание: Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Fig. 8. ???

???

???

???

Note: ???

Рис. 9. Слизистая оболочка носа (верхний носовой ход): отёк, полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, диффузная лимфоидная инфильтрация, дистрофические и пролиферативные изменения эпителия с интраэпителиальной лимфоцитарной инфильтрацией, отёк базальной мембраны

Примечание: Окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$.

Fig. 9. ???

???

???

???

???

Note: ???

Типично выраженное острое общее венозное полнокровие, у большей части умерших — синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания с распространённым геморрагическим синдромом, свежие или организующиеся тромбы в просветах артерий и вен разной локализации (помимо лёгких). У отдельных умерших диагностирован сепсис (этиология — различная бактериальная смешанная флора), протекавший как с полиорганными гнойными очагами (септикопиемия), так и, чаще, как септицемия и септический шок.

В головном мозге обнаружены диффузные гипоксические и очаговые разной величины ишемические повреждения вплоть до развития ишемических инфарктов (при тромбозах крупных артерий), микроангиопатия

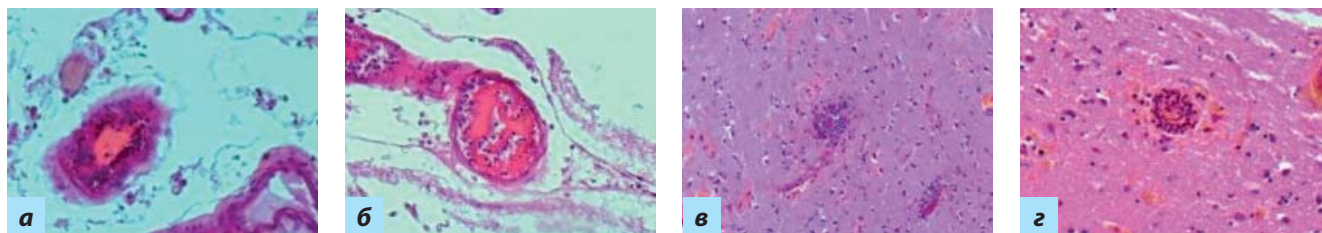


Рис. 10. Мягкие мозговые оболочки (а, б) и головной мозг (в, з): а, б — тромбоваскулит мягких мозговых оболочек; в, з — тромбоваскулит тканей головного мозга

Примечание: Окраска гематоксилином и эозином: а, б — $\times 250$, в — $\times 60$, з — $\times 120$.

Fig. 10. ???

???

Note: ???

с эндотелиитом, тромбоваскулит, диапедезные и сливные кровоизлияния, иногда прогрессирующие до геморрагических инфарктов и, реже, гематом. Полагают, что нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера с поражением головного мозга — результат цитокинового шторма.

В ряде случаев дифференциальная диагностика таких проявлений и осложнений COVID-19 с различными нозологическими единицами из группы цереброваскулярных болезней представляет серьёзную проблему, особенно у коморбидных больных.

Мононуклеарная периваскулярная инфильтрация и продуктивно-деструктивный тромбоваскулит мягких мозговых оболочек и ткани головного мозга (рис. 10) в отдельных наблюдениях (в случаях без сепсиса) не позволяет исключить возможность развития специфического вирусного энцефалита и менингита. Последствия поражения центральной нервной системы при COVID-19, судя по клиническим данным с разнообразной психоневрологической симптоматикой, могут быть достаточно существенными, однако их морфологический субстрат не изучен.

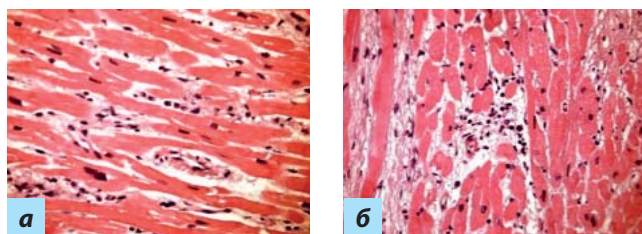


Рис. 11. Миокард: а — диффузная лимфоплазмноклеточная инфильтрация и отёк стромы, деструктивно-продуктивный васкулит, дистрофические изменения и некроз отдельных кардиомиоцитов; б — очаговая, преимущественно периваскулярная лимфомакрофагальная инфильтрация, дистрофические изменения и некроз отдельных кардиомиоцитов, отёк стромы

Примечание: Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Fig. 11. ???

???

???

???

???

???

Note: ???

В миокарде также характерны диффузные гипоксические, метаболические, возможно, ассоциированные с SARS-COV-2 и цитокиновым штормом поражения, а также выраженное полнокровие микроциркуляторного русла со сладжами эритроцитов и фибриновыми тромбами, разной величины ишемические повреждения, реже — васкулит, петехиальные и сливные кровоизлияния. При тромбозах коронарных артерий (даже в отсутствие нестабильных атеросклеротических бляшек или вообще атеросклероза) у части умерших развивались мелкоочаговые, реже трансмуральные инфаркты миокарда. Такие инфаркты миокарда важно дифференцировать с инфарктами миокарда 1-го типа при осложнённых нестабильных атеросклеротических бляшках коронарных артерий сердца — самостоятельными нозологическими единицами из группы ишемических болезней сердца.

Межклеточная и периваскулярная мононуклеарная инфильтрация (рис. 11) указывает на возможность развития в редких случаях миокардита различной этиологии, возможно, специфического. Описаны некрозы отдельных кардиомиоцитов и их групп без клеточной реакции, вызванные, как полагают, SARS-COV-2 или иммунными нарушениями. Клинически у части больных COVID-19 диагностируют стрессовую кардиомиопатию (синдром такоубо), которая носит обратимый характер. Появление симптомов патологии сердца или декомпенсация уже имеющейся — нередкое осложнение и последствие COVID-19.

В почках наблюдаются гипоксические, метаболические и ишемические повреждения — субстрат нередко отмечаемого синдрома острой почечной недостаточности с некрозом эпителия извитых канальцев. Однако нельзя исключить специфический характер поражения почек в виде изменения эпителия канальцев почек (с обилием рецепторов АПФ2 и доказанным местом репликации SARS-COV-2), а также вариантов повреждения клубочков по типу формирующегося фокального сегментарного гломерулосклероза (коллабирующей гломерулопатии). Встречаются фибриновые тромбы в капиллярах клубочков и ишемические инфаркты вследствие тромбозов артерий почек разного калибра (рис. 12). Как и при анализе патологических изменений других органов, большие трудности представляет

собой дифференциальная диагностика этих проявлений и осложнений COVID-19 с различными коморбидными заболеваниями, в частности с хроническим пиелонефритом и вариантами нефросклероза при гипертонической болезни или сахарном диабете.

В печени во всех наблюдениях выявляется выраженная жировая дистрофия, вероятно, гипоксического и метаболического, возможно, и ятрогенного патогенеза. Характерны петехиальные кровоизлияния, в отдельных случаях лимфоидная инфильтрация портальных трактов, сходная с реактивным межлочечковым гепатитом (помимо наблюдений с сепсисом). В отдельных наблюдениях обнаружены обширные гипоксические некрозы ткани печени вплоть до субтотальных (рис. 13). Печёночная недостаточность нередко является тяжёлым осложнением COVID-19, особенно у больных с любой ранее имевшейся её патологией.

В органах иммунной системы выявлен широкий диапазон изменений — от выраженного опустошения, напоминающего изменения при ВИЧ-инфекции на стадии СПИД, до разной степени гиперплазии, преимущественно Т-зависимых зон в сочетании с угнетением В-зависимых зон (лимфоидных фолликулов), зависящий, как и поражения других органов, от длительности болезни, суперинфекции и коморбидных заболеваний, особенностей терапии и др. Как и в лёгких, в краевых синусах лимфатических узлов также обнаружены признаки

вторичного лимфогистиоцитоза. Всё это является структурным субстратом сложных иммунных нарушений при COVID-19. Селезёнка макроскопически в разной степени гиперплазирована, полнокровна, с умеренным соскобом на разрезе, встречаются её инфаркты и тромбы в сосудах.

Патология желудочно-кишечного тракта представляет большой интерес в связи с характерными кишечными клиническими проявлениями COVID-19. Однако изучение изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта на материале аутопсий затруднено посмертным аутолизом. Выявленные изменения можно охарактеризовать как катаральный и геморрагический энтероколит, а при тромбозах мезентериальных артерий наблюдается гангрена кишки (рис. 14).

В органах эндокринной системы выявлялось выраженное полнокровие микроциркуляторного русла с тромбозами, кровоизлияниями вплоть до формирования обширных геморрагических некрозов, в частности гипофиза и надпочечников (рис. 15). Остаётся неясным субстрат и патогенез гипергликемии вплоть до декомпенсации или манифестации сахарного диабета 2-го типа, причём на светооптическом уровне изменения островков Лангерганса не выявляются.

Тромбозы крупных артерий приводят у части больных COVID-19 к гангрене нижних конечностей и даже к редко наблюдаемой в обычной клинической практике гангрене пальцев кистей рук. Изменения кожи отлича-

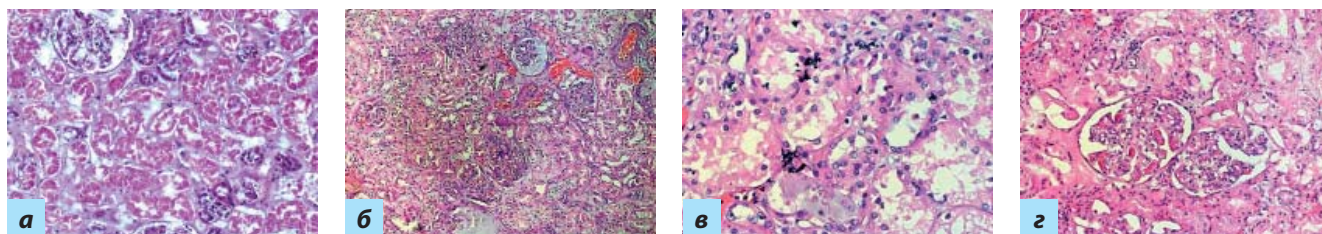


Рис. 12. Почки: а — некроз эпителия извитых канальцев; б — коллабирующая гломерулопатия с выпотом в полость капсулы клубочков; в — вирусное повреждение эпителия извитых канальцев; г — микроангиопатия с тромбами в капиллярах клубочков
Примечание: Окраска гематоксилином и эозином, а — $\times 250$, б — $\times 60$, в — $\times 120$, г — $\times 400$.

Fig. 12. ???
???

Note: ???

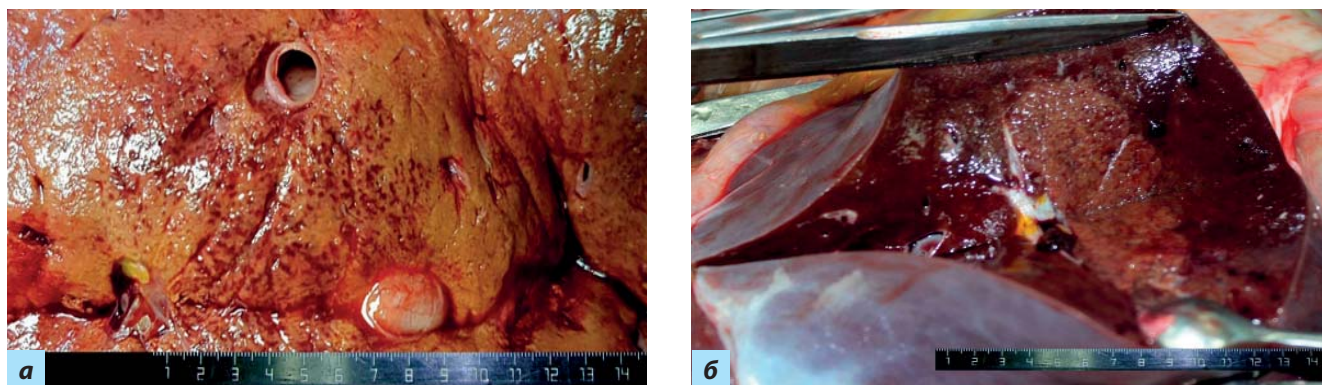


Рис. 13. Печень: а — выраженная жировая дистрофия с петехиальными кровоизлияниями; б — обширные гипоксические некрозы

Fig. 13. ???

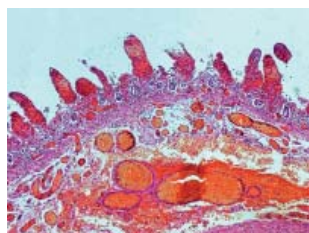


Рис. 14. Тонкая кишка, посмертный аутолиз: полнокровные сосуды, сладжи эритроцитов, кровоизлияния, особенно выраженные в ворсинках с их разрушением, отёк собственной пластинки и подслизистого слоя
Примечание: Окраска гематоксилином и эозином, $\times 120$.

Fig. 14. ???
???
???
???
???
???
???
Note: ???

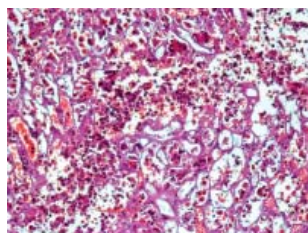


Рис. 15. Аденогипофиз: полнокровные сосуды, кровоизлияния, некроз и дистрофия аденоцитов

Примечание: Окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$.

Fig. 15. ???
???
???
???
Note: ???

ются чрезвычайным полиморфизмом и, вероятно, разнообразной этиологией — от геморрагического синдрома до различных высыпаний; гистологически в ряде наблюдений выявлялся капиллярит.

Таким образом, результаты клинко-морфологического анализа летальных исходов показывают, что целесообразно внедрить в практику понятие о клинических и морфологических «масках» COVID-19 по аналогии с классическим определением этого понятия для других заболеваний, например инфекционного эндокардита, — сердечной, мозговой, кишечной, почечной, печёночной, диабетической, тромбоэмболической, септической и кожной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование подводит итоги аутопсийной работы по посмертной диагностике многообразных проявлений и осложнений COVID-19 на материале 2000 вскрытий. Во всех наблюдениях морфологические изменения разной степени тяжести и распространённости были выявлены в лёгких, однако отмечалось одновременное поражение других органов, которое по своей тяжести в ряде случаев преобладало над лёгочными изменениями и было непосредственной причиной смерти. Основным морфологическим субстратом поражения лёгких является ДАП с вовлечением в патологический процесс сосудистого русла лёгких. Патогенез разнообразных поражений многих других органов и сосудистой системы носит, по-видимому, многофакторный характер. Целесообразно внедрение в практику понятия о клинических и морфологических «масках» COVID-19.

ВКЛАД АВТОРОВ • AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Концепция и дизайн исследования: Зайратьянц О. В., Мишнев О. Д., Михалева Л. М.

Сбор и обработка материала: Самсонова М. В., Черняев А. Л., Крупнов Н. М., Калинин Д. В.

Написание текста: Зайратьянц О. В., Самсонова М. В., Черняев А. Л.

Редактирование: Зайратьянц О. В., Самсонова М. В., Черняев А. Л., Мишнев О. Д., Михалева Л. М., Крупнов Н. М., Калинин Д. В.

Conceived the study and designed the experiment: Zayratyants O. V., Mishnev O. D., Mikhaleva L. M.

Collected the data and performed the analysis: Samsonova M. V., Cherniaev A. L., Krupnov N. M., Kalinin D. V.

Wrote the paper: Zayratyants O. V., Samsonova M. V., Cherniaev A. L.

Edited the manuscript: Zayratyants O. V., Samsonova M. V., Cherniaev A. L., Mishnev O. D., Mikhaleva L. M., Krupnov N. M., Kalinin D. V.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ • FUNDING

Исследование и публикации статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

The study had no sponsorship.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ • CONFLICT OF INTEREST

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no apparent or potential conflicts of interest.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают благодарность за предоставленные материалы исследований врачам-патологоанатомам патологоанатомических отделений медицинских организаций г. Москвы и их заведующим: д.м.н. Авдьяну А. М. (ГБУЗ ГКБ № 40 ДЗМ); Астаховой О. И. (ГБУЗ ГКБ им. С. И. Спасокукоцкого ДЗМ); к.м.н. Березовскому Ю. С. (ФГБНУ ЦНИИТ МЗ РФ); к.м.н. Варясину В. В. (ГБУЗ ГКБ № 52 ДЗМ); Виноградову С. А. (АО «Группа компаний «МЕДСИ»); д.м.н., доценту кафедры патологической анатомии ФГАО МУ РУДН, с.н.с. лаборатории соединительной ткани ФГБУ НИИЦ травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова Минздрава России Волкову А. В. (ГБУЗ ГКБ им. Е. О. Мухина ДЗМ); Даабуню А. С. (ГБУЗ ГКБ им. М. Е. Жадкевича ДЗМ); к.м.н. Добрякову А. В. (ГБУЗ ГКБ им. братьев Бахрушиных ДЗМ); Золотенковой Н. В. (ГБУЗ ГКБ № 17 ДЗМ); к.м.н. Келли Е. И. (ГБУЗ ИКБ № 1 ДЗМ); Медникову Г. Н. (ГБУЗ ГКБ № 15 им. О. М. Филатова ДЗМ); к.м.н., доценту Мельченко Д. С. (ЦКБ РАН); к.м.н. Орехову О. О. (ГБУЗ ГКБ № 67 им. Л. А. Ворохобова ДЗМ); Петровой С. Ю. (ГБУЗ ГВВ № 3 ДЗМ); и.о. зав. отделением Тишкевич О. А. (ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ); Цыганову С. Е. (ГБУЗ ГКБ № 4 ДЗМ).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. Версия 7 (03.06.2020). Москва, 2020. 166 с. Режим доступа: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf. Дата обращения: 12.09.2020.
2. *International guidelines for certification and classification (coding) of COVID-19 as cause of death. Based on ICD International Statistical Classification of Diseases* (20 April 2020). WHO/HQ/DDI/DNA/CAT; 2020. Available from: https://www.who.int/classifications/icd/Guidelines_Cause_of_Death_COVID-19-20200420-EN.pdf?ua=1
3. *Правила работы патологоанатомических отделений при коронавирусной инфекции (COVID-19)*. Патологическая анатомия COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 2 (27.04.2020). Москва: НИИОЗММ ДЗМ, 2020. 44 с. Режим доступа: http://www.patolog.ru/sites/default/files/metodichka_dz_.pdf. Дата обращения: 12.09.2020.
4. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Миронов А.Ю., Забозлаев Ф.Г. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: Учебно-методическое пособие. Москва, 2020. 48 с.
5. Lu R., Zhao X., Li J., et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // *Lancet*. 2020. Vol. 395, N 10224. P. 565–574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
6. Cao W., Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis // *Cell Res*. 2020. Vol. 30, N 3. P. 367–369. doi: 10.1038/s41422-020-0327-4
7. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell*. 2020. Vol. 181, N 2. P. 271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
8. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19). A review // *JAMA*. 2020. Vol. 324, N 8. P. 782–793. doi: 10.1001/jama.2020.12839
9. Dalan R., Bornstein S.R., El-Armouche A., et al. The ACE-2 in COVID-19: Foe or friend? // *Horm Metab Res*. 2020. Vol. 52, N 5. P. 257–263. doi: 10.1055/a-1155-0501
10. Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W., et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 // *Nature*. 2020. Vol. 581, N 7809. P. 465–469. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x
11. Zhang Y., Xiao M., Zhang S., et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19 // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 382, N 17. e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575
12. Amdahl M. COVID-19: debunking the hemoglobin story [Internet]. Available from: <https://medium.com/@amdahl/covid-19debunking-thehemoglobin-story-ce27773d1096>
13. Barton L.M., Duval E.J., Stroberg E., et al. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA // *Am J Clin Pathol*. 2020. Vol. 153, N 6. P. 725–733. doi: 10.1093/AJCP/AQAA062
14. Wichmann D., Sperhake J., Litgehetmann M., et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19 // *Ann Intern Med*. 2020. Vol. 173, N 4. P. 268–277. doi: 10.7326/M20-2003
15. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning // *Autoimmun Rev*. 2020. Vol. 19, N 6. P. 102538. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102538
16. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М. и др. Патологическая анатомия легких при COVID-19. Атлас / под общей ред. О.В. Зайратьянца. Москва–Рязань: Рязанская областная типография, 2020. 52 с.
17. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М. и др. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас / под общей ред. О.В. Зайратьянца. Москва, 2020. 140 с.
18. 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. Vol. 18, N 4. P. 844–847. doi: 10.1111/jth.14768
19. Zheng M., Gao Y., Wang G., et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients // *Cell Mol Immunol*. 2020. Vol. 17, N 5. P. 533–535. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2
20. Qin C., Zhou L., Hu Z., et al. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China // *Clin Infect Dis*. 2020. Vol. 71, N 15. P. 762–768. doi: 10.1093/cid/ciaa248
21. Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection — a review of immune changes in patients with viral pneumonia // *Emerg Microbes Infect*. 2020. Vol. 9, N 1. P. 727–732. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199
22. O'Donnell R., Tasker R.C., Roe M.F. SARS: understanding the coronavirus // *BMJ*. 2003. Vol. 327, N 7415. P. 620. doi: 10.1136/bmj.327.7415.620-b
23. Varga S., Flammer A.J., Steiger P., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in CoVID-19 // *Lancet*. 2020. Vol. 395, N 10234. P. 1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
24. Цинзерлинг В.А., Ваишуква М.А., Васильева М.В. и др. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Журнал инфектологии*. 2020. Т. 12, № 2. С. 5–11. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11
25. Society of Pathological Doctors Chinese Medical Doctors Association; Chinese Society of Pathology; Chinese Medical Association. [Provisional guidelines on autopsy practice for deaths associated with COVID-19. (In Chinese.)] // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020. Vol. 49, N 5. P. 406–410. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200309-00184
26. Liu Q., Wang R.S., Qu G.Q., et al. Gross examination report of a COVID-19 death autopsy // *Fa Yi Xue Za Zhi*. 2020. Vol. 36, N 1. P. 21–23. doi: 10.12116/j.issn.1004-5619.2020.01.005
27. Petrosillo N., Viceconte G., Ergonul O., et al. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? // *Clin Microbiol Infect*. 2020. Vol. 26, N 6. P. 729–734. doi: 10.1016/j.cmi.2020.03.026
28. Yao X.H., Li T.Y., He Z.C., et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. (In Chinese)] // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020. Vol. 49, N 5. P. 411–417. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193
29. Baig A.M., Khalleed A., Ali U., Syeda H. Evidence of COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms // *ACS Chem Neurosci*. 2020. Vol. 11, N 7. P. 995–998. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
30. Chen X.B., Du S.H., Lu J.C., et al. Retrospective analysis of 61 cases of children died of viral pneumonia // *Fa Yi Xue Za Zhi*. 2020. Vol. 36, N 2. P. 164–168. doi: 10.12116/j.issn.1004-5619.2020.02.002
31. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L., et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans // *Lancet Respir Med*. 2020. Vol. 8, N 7. P. 681–686. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5

32. Su H., Yang M., Wan C., et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China // *Kidney Int.* 2020. Vol. 98, N 1. P. 219–227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003
33. Xu Z, Sh L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir Med.* 2020. Vol. 8, N 4. P. 420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
34. Зайратьянц О.В., Черняев А.Л., Чучалин А.Г. и др. Патоморфология легких при тяжелой форме гриппа А(Н1N1) // *Анестезиология и реаниматология.* 2010. № 3. С. 25–29.
35. Черняев А.Л., Зайратьянц О.В., Полянко Н.И. и др. Патологическая анатомия гриппа А/Н1N1 // *Архив патологии.* 2010. Т. 72. № 3. С. 3–6.
36. Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Зайратьянц О.В. и др. Патологическая анатомия легких при гриппе А(Н1N1) по данным аутопсий // *Пульмонология.* 2010. № 1. С. 5–11.
37. Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Летуновский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований // *Клиническая практика.* 2020. Т. 11, № 2. С. 21–37. doi: 10.17816/clinpract34849

REFERENCES

1. *Temporary guidelines: prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19).* Version 7 (03.06.2020). Moscow; 2020. 166 p. (In Russ). Available from: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf
2. *International guidelines for certification and classification (coding) of COVID-19 as cause of death. Based on ICD International Statistical Classification of Diseases* (20 April 2020). WHO/HQ/DDI/DNA/CAT; 2020. Available from: https://www.who.int/classifications/icd/Guidelines_Cause_of_Death_COVID-19-20200420-EN.pdf?ua=1
3. *Rules of work of pathoanatomical departments in case of coronavirus infection (COVID-19). Pathological anatomy of COVID-19.* The provisional guidelines. Version 2 (27.04.2020). Moscow; 2020. 44 p. (In Russ). Available from: http://www.patolog.ru/sites/default/files/metodichka_dz_.pdf
4. Nikiforov VV, Suranova TG, Mironov AY, Zabozlaev FG. *New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention.* Educational and methodological guide. Moscow; 2020. 48 p. (In Russ).
5. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565–574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
6. Cao W, Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res.* 2020;30(3):367–369. doi: 10.1038/s41422-020-0327-4
7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280. e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
8. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19). A review. *JAMA.* 2020;324(8):782–793. doi: 10.1001/jama.2020.12839
9. Dalan R, Bornstein SR, El-Armouche A, et al. The ACE-2 in COVID-19: Foe or friend? *Horm Metab Res.* 2020;52(5):257–263. doi: 10.1055/a-1155-0501
10. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020;581(7809):465–469. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x
11. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575
12. Amdahl M. *COVID-19: debunking the hemoglobin story* [Internet]. Available from: <https://medium.com/@amdahl/covid-19debunking-thehemoglobin-story-ce27773d1096>
13. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, et al. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol.* 2020;153(6):725–733. doi: 10.1093/AJCP/AQAA062
14. Wichmann D, Sperhake J, Litgethmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):268–277. doi: 10.7326/M20-2003
15. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):102538. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102538
16. Zayratyants OV, Samsonova MV, Mikhaleva LM, et al. *Pathological anatomy of the lungs in COVID-19. Atlas.* Ed. by O.V. Zayratyants. Moscow-Ryazan: Ryazanskaya oblastnaya tipografiya; 2020. 52 p. (In Russ).
17. Zayratyants OV, Samsonova MV, Mikhaleva LM, et al. *Pathological anatomy COVID-19. Atlas.* Ed. by O.V. Zayratyants. Moscow; 2020. 140 p. (In Russ).
18. 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):844–847. doi: 10.1111/jth.14768
19. Zheng M, Gao Y, Wang G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(5):533–535. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2
20. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762–768. doi: 10.1093/cid/ciaa248
21. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection — a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):727–732. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199
22. O'Donnell R, Tasker RC, Roe MF. SARS: understanding the coronavirus. *BMJ.* 2003;327(7415):620. doi: 10.1136/bmj.327.7415.620-b
23. Varga S, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in CoVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
24. Zinserling VA, Vashukova MA, Vasilyeva MV, et al. Issues of pathology of a new coronavirus infection COVID-19. *Jurnal Infektologii.* 2020;12(2):5–11. (In Russ). doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11
25. Society of Pathological Doctors Chinese Medical Doctors Association; Chinese Society of Pathology; Chinese Medical Association. [Provisional guidelines on autopsy practice for deaths associated with COVID-19. (In Chinese.)]. *Zhon-*

- ghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(5):406–410. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200309-00184
26. Liu Q, Wang RS, Qu GQ, et al. Gross examination report of a COVID-19 death autopsy. *Fa Yi Xue Za Zhi.* 2020;36(1):21–23. doi: 10.12116/j.issn.1004-5619.2020.01.005
27. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, et al. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(6):729–734. doi: 10.1016/j.cmi.2020.03.026
28. Yao XH, Li TY, He ZC, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. (In Chinese)]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(5):411–417. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193
29. Baig AM, Khalleed A, Ali U, Syeda H. Evidence of COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(7):995–998. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00122
30. Chen XB, Du SH, Lu JC, et al. Retrospective analysis of 61 cases of children died of viral pneumonia. *Fa Yi Xue Za Zhi.* 2020;36(2):164–168. doi: 10.12116/j.issn.1004-5619.2020.02.002
31. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(7):681–686. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5
32. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98(1):219–227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003
33. Xu Z, Sh L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
34. Zairatyants OV, Chernyaev AL, Chuchalin AG, et al. Pathomorphology of the lung in severe influenza A/H1N1 [Patomorfologiya legkikh pri tyazheloi forme grippa A(H1N1)]. *Russian journal of anaesthesiology and reanimatology.* 2010;(3): 25–29. (In Russ).
35. Chernyaev AL, Zayratyants OV, Polyanko NI, et al. Pathological anatomy of influenza A/H1N1 [Patologicheskaya anatomiya grippa A/H1N1]. *Archive of Pathology.* 2010;72(3):3–6. (In Russ).
36. Chuchalin AG, Chernyaev AL, Zairatyants OV, et al. Pathological anatomy of the lungs in influenza A (H1N1) according to autopsies [Patologicheskaya anatomiya legkikh pri grippe A(H1N1) po dannym autopsii]. *Pulmonology.* 2010;(1):5–11. (In Russ).
37. Zabolzaev FG, Kravchenko EV, Gallyamova AR, Letunovsky NN. Pulmonary pathology of the new coronavirus disease (COVID-19). The preliminary analysis of post-mortem findings. *Journal of Clinical Practice.* 2020;11(2):21–37. (In Russ). doi: 10.17816/clinpract34849

ОБ АВТОРАХ • AUTHORS

* **ЗАЙРАТЬЯНЦ Олег Вадимович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава РФ; 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, профессор кафедры судебной медицины ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «НИИ морфологии человека»; e-mail: ovzair@mail.ru, SPIN-code: 4817-1084, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3606-3823>

Oleg V. Zayratyants, Dr. Sci. Med., professor, Head of the Department of Pathological Anatomy of «A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» MoH of Russian Federation, 127473, 20/1 Delegatskaya street, Moscow; e-mail: ovzair@mail.ru, SPIN-code: 4817-1084, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3606-3823>

САМСОНОВА Мария Викторовна, д.м.н.; e-mail: samary@mail.ru, SPIN-code: 9525-9085, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>

Maria V. Samsonova, Dr. Sci. Med.; e-mail: samary@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>

ЧЕРНЯЕВ Андрей Львович, д.м.н., профессор; e-mail: cheral12@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0973-9250>

Andrey L. Cherniaev, Dr. Sci. Med., Professor; e-mail: cheral12@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0973-9250>

МИШНЕВ Олеко Дмитриевич, д.м.н., профессор; e-mail: mishnevod@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5466-9147>

Oleko D. Mishnev, Dr. Sci. Med., Professor; e-mail: mishnevod@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5466-9147>

МИХАЛЁВА Людмила Михайловна, д.м.н., профессор; e-mail: mikhalevalm@yandex.ru, SPIN-code: 2086-7513, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Ludmila M. Mikhaleva, Dr. Sci. Med., Professor, e-mail: mikhalevalm@yandex.ru, SPIN-code: 2086-7513, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

КРУПНОВ Николай Михайлович, к.м.н.; e-mail: Krupatan@yandex.ru, SPIN-code: 4814-3226, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5162-1662>

Nikolai M. Krupnov, Cand. Sci. (Med.); e-mail: Krupatan@yandex.ru, SPIN-code: 4814-3226, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5162-1662>

КАЛИНИН Дмитрий Валерьевич, к.м.н.; e-mail: dmitry.v.kalinin@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6247-9481>

Dmitry V. Kalinin, Cand. Sci. (Med.); e-mail: dmitry.v.kalinin@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6247-9481>