

ФЕРГАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ

ШАКИРОВ САРДОР АБДУСАМИНОВИЧ

**ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ПОЧЕК
ПРИ ИНФЕКЦИИ COVID-19**

МОНОГРАФИЯ

ФЕРГАНА – 2025

Автор:
Шакиров С.А.

Доцент кафедры патологической физиологии и патологической анатомии Ферганского медицинского института общественного здоровья, PhD

Рецензенты:
Хамракулов Т.З.

Заведующий кафедрой патологической физиологии и патологической анатомии Ферганского медицинского института общественного здоровья, доцент, к.м.н.

Эшбаев Э.А.

Доцент кафедры патологической анатомии Ташкентского медицинского университета, DSc

Аннотация

Монография составлена на основе современных сведений о заболевании COVID-19, в которых освещены его этиология, патогенез, клинические и патоморфологические изменения. В монографии изучены механизмы развития изменений структур почек при COVID-19. Полученные данные представлены в монографии поэтапно и взаимосвязанно, что может быть широко использовано в диагностике.

Монография предназначена для клиницистов, патологоанатомов, клинических ординаторов и магистров данной специальности, бакалавров медицинских вузов.

Annotatsiya

Monografiya COVID-19 kasalligi haqidagi zamonaviy ma'lumotlar asosida tuzilgan bo'lib, unda uning etiologiyasi, patogenezi hamda klinik-patomorfologik o'zgarishlari yoritib berilgan. Ushbu monografiyada COVID-19 kasalligi kechishida buyrak tuzilmasidagi o'ziga xos o'zgarishlar mexanizmlari o'rganilgan. Olingan ma'lumotlar monografiyada izchil va o'zaro bog'liq ravishda tushuntirilgan, ulardan diagnostika jarayonida keng foydalanish mumkin.

Ushbu monografiya klinitsistlar, patologoanatomlar, klinik ordinatorlar, magistrarlar va talabalar uchun mo'ljallangan.

Annotation

The monograph is based on current information about COVID-19 and covers its etiology, pathogenesis, and clinical and pathomorphological changes. It examines the mechanisms underlying structural alterations in the kidneys during COVID-19. The data are presented systematically and coherently, facilitating their broad application in diagnostics.

The monograph is intended for clinicians, pathologists, clinical residents, master's students, and undergraduate students of medical universities.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. По данным оперативной сводки Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 5 января 2025 года в мире зарегистрировано более 777 млн подтверждённых случаев COVID-19 и свыше 7 млн летальных исходов. Современная эпидемиологическая оценка дополняется мониторингом сточных вод и выборочными вирусологическими исследованиями, которые указывают на более широкую, чем фиксируется официально, циркуляцию возбудителя.

COVID-19 рассматривается как системный сосудисто-воспалительный процесс: повреждение эндотелия, дисбаланс коагуляции и микротромбозы обуславливают дисфункцию органов с развитой микрососудистой сетью. Особенно уязвимы почки: острый почечный ущерб развивается у 10–20 % госпитализированных пациентов, а появление острой почечной недостаточности многократно повышает риск летального исхода.

Таким образом, совершенствование ранней диагностики и патогенетически обоснованного лечения коронавирусной инфекции остаётся одним из ключевых приоритетов современной клинической медицины, особенно в контексте профилактики тяжёлых нефрологических осложнений.¹

В мире ведутся многочисленные исследования патоморфологических изменений почек при COVID-19. “По данным ряда авторов, S-белок SARS-CoV-2 связывается с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) с аффинностью, в десять раз превышающей таковую у SARS-CoV, что обуславливает высокую контагиозность возбудителя.”² Рецептор ACE2 активно транскрибируется прежде всего в клетках респираторного эпителия: у альвеолоцитов, альвеолярных макрофагов-моноцитов, а также в эндотелиальном слое сосудов. Значительные уровни его экспрессии выявляются и в эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта и мочевыводящей системы, наряду с рядом других клеточных популяций. Вирус

¹ ВОЗ-2025

² Дин У, Ван Х, Шен Н и др.: отчет из Китая. J Pathol 2003; 200:282-9

SARS-CoV-2 демонстрирует высокую репликативную активность именно в эпителиальных структурах верхних дыхательных путей, что обуславливает раннее и интенсивное вирусное выделение.³ Высокая вирусная нагрузка провоцирует тяжёлый острый респираторный синдром (ТОРС), вирусемию, иммунные нарушения, гипоксию и поражение различных органов — сердца, почек, желудочно-кишечного тракта и др.⁴ Высокий уровень экспрессии рецептора ACE2 в нефроне превращает COVID-19 в значимый фактор риска развития и прогрессирования почечных дисфункций. Поражение почек при инфекции SARS-CoV-2 имеет комплексный патогенез, включающий, помимо воспалительно-сосудистых механизмов, прямое цитопатическое действие вируса на клетки паренхимы. Этот механизм подтверждается обнаружением вирусных геномных фрагментов в мочевых пробах пациентов методом полимеразной цепной реакции.⁵ Поэтому исследования, направленные на сравнительный анализ морфологических и морфометрических параметров почек, имеют особую научную и практическую значимость, несмотря на уже изученные постковидные изменения этого органа.

В Республике Узбекистан последовательно реализуются многоуровневые программы модернизации здравоохранения, направленные на гармонизацию национальных клинических протоколов с международными стандартами и на повышение эффективности диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний. В числе семи приоритетных векторов «Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 гг.» особо выделена задача повышения доступности и качества квалифицированной помощи в системе первичной медико-санитарной службы. В рамках обозначенных целей представляется актуальным проведение комплексных исследований, направленных на усовершенствование критериев морфологической оценки почечных поражений в постковидный период.⁶

³ Цинзерлинг В.А., Вашукова М.А., Васильева М.В., и др.; Рыбакова М.Г., Карев в.е., Кузнецова И.А. 2020 г.

⁴ Yang R., Cui Z., Zhao J., Zhao M.H. Clin. Immunol. 2009. V.133. no2. P. 245-250

⁵ Bi Q, Vu Y, Mei S, et all 2021

⁶ O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022 yil 28 yanvardagi PF–60-son «2022-2026 yillarga mo‘ljallangan Yangi O‘zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to‘g‘risida»gi Farmoni.

Настоящее исследование соотнесено с приоритетными задачами, определёнными действующей нормативно-правовой базой Республики Узбекистан в сфере здравоохранения и социально-экономического развития. В частности, его цели и ожидаемые результаты соответствуют положениям:

Указа Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 г. № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы»;

Указа Президента от 7 декабря 2018 г. № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан»;

Указа Президента от 12 ноября 2020 г. № УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ»;

Постановления Кабинета Министров от 20 июня 2017 г. № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы»;

Постановления Кабинета Министров от 2 октября 2020 г. № ПП-4847 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы государственного управления в сфере здравоохранения».

Суммарные данные международных эпидемиологических обзоров подтверждают, что в ряде случаев инфекция SARS-CoV-2 осложняется развитием острой почечной недостаточности. Возрастной анализ летальности демонстрирует ярко выраженный градиент: у пациентов старше 85 лет показатель колеблется в пределах 10–27 %, в группе 65–84 лет он составляет 3–11 %, среди лиц 55–64 лет — порядка 1–3 %, тогда как у взрослых в возрасте 20–54 лет смертельные исходы регистрируются значительно реже.⁷

Однако ассоциация развития острой и хронической почечной недостаточности при COVID-19 изучена недостаточно. Проанализированная нами литература не содержит патоморфологических исследований,

⁷ Bassetti M. The Novel Chinese Coronavirus 2020.

отражающих корреляцию между почечными заболеваниями и возрастными половыми особенностями пациентов с COVID-19, а также различными почечными осложнениями.

В отечественной литературе уже сформировалась серия научно-практических публикаций, посвящённых патоморфологии коронавирусной инфекции. Так, исследовательские группы под руководством Р. И. Исраилова, Б. А. Магрупова и Х. З. Турсунова (2021), а также Э. А. Эшбаева и Д. Ш. Аллаберганова (2021) детально охарактеризовали морфологические и гистохимические изменения печени, лимфатических узлов, надпочечников и поджелудочной железы при COVID-19. Дальнейшее расширение фактического материала было отражено в работе Исраилова Р. И. и Эшбаева Э. А. (2022). Параллельно, в 2021–2022 годах специалисты Республиканского центра патологической анатомии осуществили комплексное исследование постковидных морфологических изменений эндокринных органов, что позволило уточнить спектр и патогенетические механизмы поражения этой системы.

Морфологические изменения почечной ткани при COVID-19, однако, освещены недостаточно, что подтверждает актуальность проблемы. Макро-, микро- и ультрамикроскопические изменения почек с учётом возраста, пола и этнических факторов остаются малоизученными, что обуславливает необходимость дальнейших исследований.

Цель исследования — выявить морфогенез и характерные структурные признаки патоморфологических изменений, развивающихся в клубочках коркового слоя почек, перитубулярных кровеносных сосудах, интерстициальной ткани и мозгового слоя, а также в эпителии канальцев под воздействием SARS-CoV-2.

Задачи исследования

1. Ретроспективно проанализировать истории болезни и аутопсионные протоколы пациентов, умерших от COVID-19.
2. Определить морфологические изменения почек при данной инфекции.

3. Разработать алгоритм развития патоморфологических изменений.

С использованием клинико-anamнестических, морфологических, морфометрических и статистических методов проанализированы истории болезни 44 пациентов, умерших от COVID-19 (июнь — сентябрь 2021 г.) в отделениях РПАЦ МЗ РУз. Изучены изменения в перитубулярных кровеносных сосудах, эпителии канальцев и интерстициальной ткани, обусловленные коронавирусной инфекцией.

Исследования показали, что одновременное наличие SARS-CoV-2-инфекции и гломерулонефрита приводит к формированию увеличенной почки с характерной пёстрой окраской, тогда как при хроническом пиелонефрите обнаруживаются очаговые кортикальные некрозы. Для COVID-19 патоморфологически типичны поражение дугообразных артерий, лимфоидная инфильтрация стенки приносящей артериолы, эндотелиальная пролиферация выносящей артериолы, образование лимфоцитарных тромбов в микроциркуляторном русле и усиленная пролиферация подоцитов и мезангиальных клеток в капиллярной сети клубочков. Наиболее выраженные изменения функционально активных зон коркового и мозгового слоёв отмечаются у пациентов 40–59 лет. Кроме того, при SARS-CoV-2 выявлено значительное накопление PAS-позитивного материала в базальных мембранах и интерстиции почечных канальцев, что сопровождается выраженной некротической деструкцией их эпителия.

ГЛАВА 1. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ COVID-19: КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ НАУЧНО- ПРАКТИЧЕСКИХ ДАННЫХ

§1.1. ИСТОРИЧЕСКИЕ ЭТАПЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАСПРОСТРАНЕНИЯ РНК-СОДЕРЖАЩИХ ВИРУСОВ

Вирусные инфекции всегда представляли одну из наиболее актуальных проблем медицины. В настоящее время от них страдают миллиарды людей во всём мире. [12; с. 41-42, 26; с. 33-34, 64; с. 15-16, 82; с. 87, 119; с. 65]

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, 80% инфекционных заболеваний составляют вирусные заболевания [26; с. 3-4].

Вирусы (лат. *virus* – “яд”) - бесклеточные формы жизни, способные размножаться только внутри клетки [3; с. 15].

Вирусы — микроскопические живые организмы, представляющие собой носители генетической информации, окружённые защитной оболочкой из белка и нуклеиновой кислоты [56, с. 220]. Их основная особенность заключается в паразитировании и репликации внутри клеток поражённых органов. Вирусы не имеют собственного аппарата биосинтеза, поэтому используют клетки человека и животных как ресурс для самовоспроизведения [35, с. 47].

В природе существует множество вирусов, паразитирующих в клетках бактерий, растений, животных и человека. Интенсивное размножение вирусов в клетках приводит к повреждению органов и даже смерти. Однако роль вирусов в природе этим не ограничивается: они являются важным фактором эволюции живых организмов. Это обусловлено их способностью изменять генетическую информацию заражённого организма.

Попадая в клетку, вирус высвобождает свой генетический материал, который может интегрироваться в геном хозяина и модифицировать его. Кроме того, вирусы способны переносить отдельные гены или их группы

между различными организмами.

Поскольку вирусы постоянно циркулируют в природе, они изменяются и подвергаются мутациям, что приводит к появлению новых типов. Под влиянием естественного отбора сохраняются лишь наиболее устойчивые формы. Живой организм может быть инфицирован несколькими вирусами одновременно; в таких случаях в результате взаимодействия их генов возникают новые рекомбинантные формы [1, с. 56].

Изменения окружающей среды, потепление климата, рост численности населения, развитие биотехнологий, активная миграция и глобализация экономики способствуют появлению и распространению новых инфекционных заболеваний.

Развитие биотехнологий, экологические трансформации и эксперименты с вирусами в различных целях приводят к тому, что биологические угрозы, связанные с инфекционными заболеваниями, приобретают глобальный характер [2, с. 132–133; 4, с. 64; 9, с. 74; 126, с. 82].

Эпидемия COVID-19 не станет последней угрозой XXI века. Государства должны быть готовы предотвращать возникновение и распространение новых инфекций, своевременно их выявлять, разрабатывать методы лечения и профилактики, а также создавать вакцины.

В 2002 г. Эккард Уиммер с коллегами из Университета Стоуни-Брук синтезировали полную РНК вируса полиомиелита (полиовируса) из коротких фрагментов-олигонуклеотидов. Полученная молекула включала 7500 нуклеотидов (для сравнения: геном коронавируса SARS-CoV-2 содержит около 30 000 нуклеотидов). Олигонуклеотиды были заказаны в коммерческих биотехнологических компаниях и затем лигированы, что позволило получить полноразмерную РНК вируса [157, с. 117].

Синтезированную РНК внесли в специально приготовленный клеточный экстракт из неинфицированных клеток человека. При достижении определённой концентрации линейная РНК упаковывалась, формируя капсид, и образовывались жизнеспособные вирионы [23, с. 46; 88, с. 228; 116, с. 87–89;

147, с. 66].

В конце 1990-х годов был инициирован эксперимент по воссозданию вируса «испанского» гриппа (H1N1), пандемия которого в 1918–1919 гг. унесла, по разным оценкам, 40–50 млн жизней. Опасаясь новой пандемии, в том числе обусловленной птичьим гриппом H1N1, исследователи решили восстановить вирус, чтобы выявить молекулярные механизмы его патогенности. В результате вирус был «воскрешён» [3, с. 132].

Источником вируса «испанского» гриппа послужили тканевые образцы женщины, захоронённой в вечной мерзлоте на Аляске. Восстановленный вирус в 2007 г. был использован для инфицирования сначала мышей, а затем обезьян (*Macaca fascicularis*). Все животные погибли от «цитокинового шторма» — катастрофической аутоагрессии их собственной иммунной системы. Клиническая картина болезни у обезьян оказалась идентичной той, что подробно описана у женщины, заболевшей «испанкой» во время пандемии 1918–1919 гг.

В 2009 г. началась пандемия «свиного» гриппа, вызванного вирусом H1N1 — мутировавшей формой того же «испанского» вируса.

В тибетских ледниках обнаружены неизвестные «спящие» вирусы, которые, по словам Эккарда Уиммера, являются «формами вирусов, способными растаять в кристаллах льда и пробудиться».

Семейство **Coronaviridae** объединяет около сорока одноцепочечных РНК-вирусов, сгруппированных в два подсемейства и способных заражать как человека, так и различные виды животных. Морфология вириона — наличие на его поверхности булавовидных шипов — формирует характерный «короноподобный» контур, что и обусловило название группы.

К вирусам, циркулирующим среди человеческой популяции, относятся:

эндемичные штаммы **HCoV-229E**, **HCoV-NL63**, **HCoV-OC43** и **HCoV-NKU1**, ассоциированные преимущественно с лёгкими респираторными инфекциями;

высокопатогенный **SARS-CoV**, вызвавший вспышку тяжёлого острого респираторного синдрома, впервые зафиксированную в 2002 году.

- Вирус **MERS-CoV** (возбудитель ближневосточного респираторного синдрома, 2015 год выявления);
- Вирус **SARS-CoV-2** - новый тип возбудителя пандемии пневмонии 2020 года. Вирусы **HCoV-229E**, **HCoV-NL63**, **HCoV-OC43**, **HKU1** вызывают только легкие заболевания верхних дыхательных путей.
- Вирус **SARS-CoV-2** вызвал острые респираторные заболевания, называемые "коронавирусной болезнью 2019 года" или **COVID-19**. Этот вирус был впервые обнаружен в городе Ухань провинции Хубэй (КНР). Всемирная организация здравоохранения официально присвоила название коронавирусу (РИА Владивосток Новости). Официальное название коронавируса - **COVID-2019**, где **CO** означает "коронавирус," **VI** – "вирус", а **D** – "болезнь" [12; 100-101-стр.].

Геном представителей семейства **Coronaviridae** представлен одноцепочечной РНК с положительной полярностью. Нуклеокапсид заключён в белковую оболочку, окружённую липидсодержащим наружным мембранным слоем, в который встроены ключевые гликопротеины — трансмембранный **E1** и пепломерный **E2**. На поверхности вириона располагаются характерные булавовидные «шипы», формирующие короноподобный рельеф, что и послужило основой для названия семейства.

Вирус культивируют в тканевых культурах клеток человеческого эмбриона. При электронной микроскопии вирион определяется как умеренно осмиофильно окрашенная частица округлой формы с характерными «коронками» на наружной поверхности как вне клетки, так и внутри неё.

Заболевание вызывается РНК-содержащими коронавирусами диаметром 80–220 нм. Выделяют четыре антигенных типа коронавирусов. Наружная оболочка покрыта шиповидными выростами, с помощью которых вирус прикрепляется к клетке.

Коронавирусы α и β реплицируются в цитоплазме эпителия верхних

дыхательных путей, вызывая респираторные заболевания у человека и гастроэнтериты у животных. Через 4–6 ч после проникновения в эпителиальные клетки образуется множество вирионов; вирус abortивно инфицирует макрофаги и дендритные клетки, инициируя провоспалительные реакции. Коронавирусы неустойчивы к факторам внешней среды и способны связывать комплемент наружной оболочкой как в крови больного, так и в гипериммунной сыворотке.

Репликация вируса: Вирион прикрепляется к клетке-мишени посредством шиповатого гликопротеина S [56, с. 60]. Далее проникновение внутрь цитоплазмы происходит двумя основными путями: прямым слиянием вирусной оболочки с плазматической мембраной либо через рецептор-опосредованный эндоцитоз [142, с. 23].

Попав в клетку, геномная одноцепочечная РНК немедленно связывается с рибосомами и инициирует синтез полипротеинов репликационно-транскриптазного комплекса, ключевым компонентом которого является РНК-зависимая РНК-полимераза [3]. Эта полимераза формирует полноразмерную отрицательную цепь-матрицу [4], служащую основой для синтеза новых положительных геномных РНК [5] и серии из 5–7 субгеномных мРНК [33, с. 56; 85, с. 65]. Каждая субгеномная РНК в процессе трансляции кодирует один белок [62, с. 89].

В цитоплазме N-белок соединяется с геномной РНК, формируя спиральный нуклеокапсид [43, с. 26]. Гликопротеины S и M (E1, E2) транслоцируются в эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи [69, с. 9–10]. Сборка вирионов завершается в мембранных компартментах эндоплазматической сети, обогащённых вирусными гликопротеинами; нуклеокапсиды отпочковываются во внутриклеточные везикулы, приобретают оболочку и перемещаются к плазматической мембране хозяина [45, с. 10], откуда покидают клетку путём экзоцитоза [21, с. 8–9].

Таксономия: Семейство коронавирусов (лат. *Coronaviridae*) объединяет два подсемейства и около 40 видов (Virus Metadata Repository: версия от 1 мая

2020 г.; MSL35).

Эпидемиология: Коронавирусы (семейство Coronaviridae) инфицируют широкий круг млекопитающих — человека, летучих мышей, кошек, собак, свиней, крупный рогатый скот, верблюдов — и птиц. Серологический и филогенетический анализы, а также особенности происхождения позволяют разделять их на три рода: Alphacoronavirus, Betacoronavirus и Gammaparacoronavirus.

Коронавирус человека был выделен впервые в 1965 г. среди возбудителей острых респираторных вирусных инфекций. До 2002 г. эти вирусы рассматривались как причина преимущественно лёгких поражений верхних дыхательных путей, летальные исходы фиксировались крайне редко. Ситуация изменилась после вспышки тяжёлого острого респираторного синдрома (ТОРС, SARS), вызванной вирусом SARS-CoV и зарегистрированной в Китае в 2002–2003 гг.: заболели 8 773 человека, из них 775 умерли (летальность 9,6 %) [21, с. 10–17; 45, с. 18–23].

Другим высокопатогенным коронавирусом является MERS-CoV, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (MERS), впервые идентифицированный в 2012 г. Вспышка в Республике Корея в 2015 г. охватила 183 человека, 33 из них скончались.

В декабре 2019 г. в Китае возникла эпидемия пневмонии, обусловленная новым коронавирусом 2019-nCoV (ныне SARS-CoV-2), которая стремительно распространилась по всему миру. Источниками инфекции служат как заболевшие люди, так и инфицированные животные. Передача осуществляется:

- воздушно-капельным путём (кашель, чихание, разговор);
- воздушно-пылевым (аэрозоли пыли);
- контактным (рукопожатия, бытовые поверхности);
- фекально-оральным.

Заболеваемость возрастает в зимний и ранневесенний периоды. Среди госпитализированных с острыми респираторными инфекциями доля коронавирусной этиологии составляет в среднем 12 %. Постинфекционный

иммунитет непродолжителен и не гарантирует защиты от повторного заражения; антитела обнаруживаются у $\approx 80\%$ взрослого населения. Вторичные случаи чаще всего регистрируются у медицинского персонала и членов семей заболевших, то есть у лиц, имевших тесный контакт с источником вируса.

Особенно тяжёлое течение болезни наблюдается у лиц старше 65 лет, а также у пациентов с сопутствующими хроническими патологиями (артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечно-сосудистые и хронические респираторные заболевания, онкопроцессы, иммунодефицитные состояния).

С марта 2020 г. COVID-19 официально регистрируется и в Республике Узбекистан. Научное сообщество сходится во мнении, что SARS-CoV-2 имеет зоонозное происхождение, то есть был передан человеку от инфицированного животного.

Патогенез. Современные исследования демонстрируют, что SARS-CoV-2 проявляет разный тканевой тропизм в зависимости от возраста: у детей вирус ограничивается клетками верхних дыхательных путей, тогда как у взрослых устойчиво реплицируется в базалоидных клетках дистальных отделов лёгких, что коррелирует с более тяжёлым клиническим течением [171]. Вирусные предшественники HCoV-229E и HCoV-OC43 действительно обнаруживались в фекалиях детей с гастроэнтеритом, однако убедительных доказательств их причинно-следственной связи с гастроэнтеритом и рассеянным склерозом до сих пор нет [172].

Прикрепление SARS-CoV-2 к клетке-мишени осуществляется шиповым гликопротеином S, взаимодействующим с рецептором ACE2; активируют это взаимодействие протеазы TMPRSS2 и катепсин L, обеспечивая проникновение вируса путём прямого слияния с плазматической мембраной либо посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза [56, с. 60; 142, с. 23]. Геном вируса представлен одноцепочечной +РНК длиной 26–32 кб — крупнейшей среди всех РНК-вирусов [173]. Наличие 5'-кэпа и 3'-поли-А-хвоста маскирует вирусную РНК под клеточную мРНК, что позволяет сразу

синтезировать полипротеиновый репликационно-транскриптный комплекс, включающий РНК-зависимую РНК-полимеразу [3]. Полимераза формирует полноразмерную отрицательную матричную цепь [4], с которой синтезируются новые геномные (+)-РНК [5] и 5–7 субгеномных мРНК [33, с. 56; 85, с. 65]; каждая субгеномная молекула кодирует один структурный или вспомогательный белок [62, с. 89].

В цитоплазме N-белок соединяется с геномной РНК, формируя спиральный нуклеокапсид [43, с. 26]. Структурные белки S, E и M синтезируются на шероховатом эндоплазматическом ретикулуме и транслоцируются в аппарат Гольджи [69, с. 9–10]. Сборка вирионов завершается во внутриклеточных компартментах ERGIC, после чего зрелые частицы выводятся из клетки экзоцитозом, приводя к её гибели [174].

Экспрессия S-белка на поверхности инфицированных клеток вызывает слияние с соседними ACE2-положительными клетками и образование многоядерных синцитиев, что ускоряет внутритканевое распространение вируса, повышает проницаемость альвеолокапиллярной мембраны и способствует накоплению богатой альбумином жидкости в альвеолах; разрушение сурфактанта ведёт к их коллапсу и развитию ОРДС [29, с. 82; 78, с. 36–37; 126, с. 42; 170, с. 53]. У ряда пациентов отмечается задержка продукции интерферонов I-типа, что сопряжено с поздним появлением нейтрализующих антител и ухудшением прогноза [123, с. 23; 176].

Ослабление врождённого и адаптивного иммунного ответа создаёт условия для бактериальных и грибковых суперинфекций, особенно у лиц старше 60 лет и пациентов с хроническими соматическими заболеваниями. В 2011 г. таксономия семейства Coronaviridae была дополнена родом Deltacoronavirus, включающим преимущественно птичьи и свиные штаммы [177]. SARS-CoV-2 остаётся рекомбинантным бетакоронавирусом, примерно на 79 % гомологичным SARS-CoV и на 50 % — MERS-CoV, что определяет сходство их репликационных стратегий и частичную перекрёстную иммуногенность.

Теория промежуточного хозяина. Согласно этой гипотезе вирус передавался от инфицированных животных — панголинов, некоторых видов ящериц, кроликов, енотовидных собак, домашних кошек, попугаев и др. — человеку при непосредственном контакте.

Теория зооантропогенного перехода. В соответствии с данной концепцией вирус был передан непосредственно от естественного резервуара — летучих мышей. Заражение произошло вследствие сельскохозяйственной деятельности, охоты или других тесных контактов человека с животными.

Теория «холодной цепи». Эта гипотеза предполагает, что передача SARS-CoV-2 могла происходить через контаминированные замороженные продукты: инфицированная продукция животного происхождения способна передавать вирус людям и животным без прямого контакта между ними.

Возникновение инфекционных заболеваний отражает динамическое равновесие в сложных, глобально распространённых экосистемах, включающих людей, животных, патогенов и окружающую среду [56, с. 3–4; 68, с. 125; 146, с. 87; 171, с. 49].

COVID-19 нанесла мировому сообществу беспрецедентный удар благодаря трем критическим характеристикам заболевания: (1) отсутствие предсуществующей циркуляции вируса среди людей; (2) высокая эффективность передачи от человека к человеку; (3) сравнительно высокая заболеваемость и летальность, особенно у пожилых лиц и пациентов с хроническими болезнями [33, с. 52; 67, с. 4–5; 116, с. 56–57; 147, с. 22].

Историко-эпидемиологический контекст

Эмерджентные инфекции преследуют человечество с эпохи неолита, когда началось масштабное одомашнивание животных (Dobson & Carpenter, 1996; Morens et al., 2008a; Morens et al., 2020b). К ранним зооантропогенным заболеваниям относились оспа, корь, бубонная чума и тропическая малярия, многократно уносившие жизни целых популяций. Юстинианова чума 541 г. н. э. и «чёрная смерть» 1348 г. опустошили значительные территории Азии, Ближнего Востока и Европы. Пандемия гриппа 1918 г. унесла ≈ 50 млн человек (Morens &

Taubenberger, 2020), а пандемия ВИЧ/СПИДа, объявленная в 1981 г., — не менее 37 млн. За последние десятилетия мир испытал вспышки H1N1 (2009), Чикунгунья (2014), вируса Зика (2015) и продолжающуюся эпидемию Эболы (с 2014 г.).

Четыре эндемичных коронавируса человека появились задолго до признания вирусов патогенами. SARS-CoV (2002–2003) едва не вызвал пандемию, но был локализован строгими карантинными мерами. MERS-CoV передан человеку от верблюдов в 2012 г. (Cui et al., 2019). Новейший пример — SARS-CoV-2, впервые идентифицированный в декабре 2019 г. [65, с. 158; 166, с. 13–14; 174, с. 22].

Современная статистика и динамика

По данным ВОЗ, к 5 января 2025 г. подтверждено свыше 777 млн случаев COVID-19 и более 7 млн официально зарегистрированных летальных исходов, причём истинная распространённость, оценённая по данным сточных вод и выборочных вирусологических исследований, в 2–19 раз выше выявленных значений [92, с. 14; 144, с. 28–29; 172, с. 16]. Эволюционная изменчивость SARS-CoV-2 привела к появлению нескольких вариантов вызывающего беспокойство (VOC), однако массовая вакцинация и клеточный иммунитет существенно снизили относительную смертность в 2024–2025 гг.

Биологические предпосылки пандемий

Возникновение специфически человеческих патогенов (ретровирусы, герпесвирусы и др.) и их долговременное сосуществование с хозяином обусловлены сложными генетическими и иммунными механизмами, позволяющими инфекции становиться эндемичными либо энзоотичными [4, с. 45; 78, с. 62; 112, с. 26; 144, с. 84; 168, с. 109]. В духе концепции Р. Докинза эволюция проходит на уровне конкуренции генов, а люди выступают «машинами выживания» для этих генов (Докинз, 1976). Некоторые возбудители, «выжившие» после исторических вспышек, выработали сложные стратегии долгосрочной персистенции, что диктует необходимость комплексных мер немедленного и долговременного контроля [54, с. 22].

Стратегии противодействия

Первостепенная задача — предупреждение заражений, заболеваний и смертей; вторую ключевую цель составляет минимизация риска появления ещё более опасных возбудителей [Dobson & Carper, 1996]. Пример «потомков» вируса гриппа 1918 г., всё ещё вызывающих сезонные эпидемии, иллюстрирует, что последствия одной пандемии могут оказаться многолетними и многоуровневыми (Morens & Taubenberger, 2020).

Уроки пандемии COVID-19

К ноябрю 2021 г. было отмечено 247 млн случаев и > 5 млн смертей; к январю 2025 г. эти показатели выросли до 777 млн и > 7 млн соответственно. Пандемия выявила критическую зависимость здоровья населения от экологических и социальных изменений, инициируемых самим человечеством. Рост численности и сложности сообществ создаёт бесчисленные ниши для генетически нестабильных патогенов. Научный прогресс — вакцины, препараты, диагностические тест-системы — значительно уменьшил, но не устранил риски возникновения новых, потенциально более летальных эпидемий [23, с. 46; 88, с. 41; 116, с. 95; 147, с. 69].

Случившееся с COVID-19 подчёркивает необходимость постоянной готовности к природным биологическим вызовам и рационального взаимодействия человека с окружающей средой.

§1.2. ПАТОГЕНЕЗ НОВЫХ ШТАММОВ КОРОНАВИРУСА И ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ

Британский штамм α был идентифицирован в октябре 2020 года, он распространялся быстрее, чем предыдущие штаммы (контагиозность штамма Alpha примерно на 60% выше). Вирус опасен для жизни, смертность в среднем на 59% выше, чем у уханьского штамма [3; с.12-13, 9; с.27, 16; с.84, 47; с.23].

Южноафриканский β -штамм был обнаружен в мае 2020 года. Среди всех известных штаммов этот вариант коронавируса считается наименее заразным. Его трансмиссивность оценивается в среднем в 25%. Бета-штамм отличается

тем, что молодые и здоровые люди заражаются им быстрее. Этот штамм достиг большой эволюционной ступени и претерпел около 50 мутаций, из которых 30 затрагивают рецепторы "шиповидного белка" в оболочке вируса, с помощью которого он проникает в клетки организма человека. После проникновения другой части вируса в клетку он 10 раз мутирует, что снижает эффективность вакцин [45; С. 52-53, 69; С. 84, 87; С. 32, 109; С. 19-20].

Штамм Омикрон впервые был обнаружен в Южно-Африканской Республике и Ботсване в ноябре 2021 года. Омикрон оказался в несколько раз более заразным, чем все предыдущие штаммы, но с более низкой смертностью. Это новое заболевание выявляется у 70% людей. Омикрон содержит почти все мутации, которые сделали его предшественников более заразными. Он обладает определенными возможностями для уклонения от иммунного ответа на все известные антитела, вакцины и моноклональные антитела [175; стр. 8-11]. Каждая мутация, в результате которой одна аминокислота изменяется, выпадает или, наоборот, добавляется, приводит к изменениям в той или иной части белка, где произошли эти изменения. Измененная часть становится невидимой для антител, вырабатываемых у вакцинированных или переболевших другими штаммами коронавируса. Антитела очень четко распознают "свои" поверхности спайкового белка и прикрепляются к ним. Изменение формы белка приводит к тому, что антитела не распознают "врага" и не могут выполнять защитные функции. Омикрон вызвал новую волну заболевания даже среди тех, кто ранее был инфицирован коронавирусом [67; стр. 42, 95; стр. 82, 105; стр. 58, 126; стр. 4-5, 138; стр. 15]. С. 82, 105;

Сравнение штаммов коронавируса, вызвавших "грохот" во всем мире, выявляет следующие тенденции: инфекционное заболевание резко усиливается, болезнь развивается быстрее, вирус, хорошо адаптированный к организму человека, научился избегать иммунной реакции, но в то же время начал негативно влиять на клеточные рецепторы [90; стр.24,141; стр.58,158;

стр.15-16,170; стр.12-].

Вирусы часто облегчают течение заболевания, но оно становится более устойчивым и заразным, однако не смертельным.

Существует вероятность появления новых штаммов коронавируса. Некоторые исследователи полагают, что, если штамм «Омикрон» распространится быстрее, эпидемия может завершиться в ближайшем будущем. Однако «Омикрон» остаётся потенциально опасным, поскольку всё ещё сопровождается определённым уровнем летальности [18, с. 9–10; 47, с. 5; 72, с. 18; 94, с. 63; 118, с. 46; 136, с. 1–4].

Появились два основных варианта SARS-CoV-2 — «Дельта» и «Омикрон». Иммуитет, сформировавшийся после инфекции штаммом «Дельта», менее эффективен против «Омикрона». После «Дельты» и «Омикрона» был выявлен бразильский γ -штамм (ноябрь 2020 г.), отличающийся большей контагиозностью по сравнению с вариантами «Альфа» и «Бета»; средний прирост трансмиссивности оценён в 38 %. γ -штамм также характеризуется повышенным риском реинфекции и на 50 % чаще приводит к летальному исходу, чем исходный вирус SARS-CoV-2 [88, с. 13–14; 114, с. 14; 177, с. 13–15].

Индийский δ -штамм выделен в октябре 2020 г. Его контагиозность на 2 % выше, чем у исходного вируса, и на 60 % выше, чем у варианта «Альфа». Один инфицированный способен заразить в среднем 5–6 человек, а инкубационный период сократился до пяти дней. Наиболее уязвима возрастная группа 14–29 лет. По состоянию на 14 декабря 2021 г. δ -штамм составлял около 70 % всех выявленных случаев. Летальность при инфекции вариантом «Дельта» на 137 % выше, чем при уханьском штамме, и на 85 % выше, чем при «Альфе». Существенных мутаций у «Дельты» за время её циркуляции не выявлено [32, с. 41; 96, с. 54; 118, с. 21; 149, с. 24].

Особенности δ -штамма включают укороченный инкубационный период и удлинённый срок элиминации вируса (до 13–15 дней), что затрудняет выздоровление. Клинически чаще отмечаются желудочно-кишечные

проявления — боль в животе, тошнота, рвота — а также обильная ринорея и другие симптомы [89, с. 14–15; 147, с. 23; 156, с. 16; 165, с. 42].

Штамм «Омикрон» преимущественно реплицируется в верхних дыхательных путях, не проникая глубоко в лёгочную ткань. К характерным симптомам относятся боль в горле, охриплость, сухой кашель, заложенность носа, насморк, высокая температура, ощущение тяжести в грудной клетке, одышка, признаки конъюнктивита и учащённый пульс.

Насыщение тканей кислородом фиксируется на уровне 95 % [111, с. 4–6; 124, с. 45].

У взрослых реже наблюдается пониженная температура тела, тогда как у маленьких детей — кожная сыпь. У большинства пациентов новый коронавирус протекает в лёгкой форме. Однако отличительной особенностью «Омикрона» является не только высокая контагиозность, но и способность более активно и быстро поражать бронхи и лёгкие [53, с. 136; 82, с. 50; 164, с. 20–173; 34 – 35].

В отличие от симптомов, вызванных предыдущими штаммами коронавируса, инфицирование «Омикроном» у взрослых сопровождается общей слабостью, болями в теле, пульсирующей головной болью и, в ряде случаев, пониженной температурой тела; у детей чаще отмечается кожная сыпь.

Продолжительность заболевания и выраженность клинических проявлений зависят от состояния иммунной системы, проводимого лечения и сопутствующих патологий. В большинстве случаев, при отсутствии осложнений, симптомы «Омикрона» сохраняются в течение 5–10 дней [18, с. 42; 84, с. 51; 106, с. 29; 128, с. 18–20].

§1.3. ПАТОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ COVID-19

Научные представления о заболеваниях выделительной системы традиционно связывают с именем английского врача Р. Брайта, впервые описавшего в 1827 г. сочетание протеинурии, генерализованных отёков и артериальной гипертензии при поражении почек – «брайтову болезнь» [3, с.

12–13; 77; 33-б; 89; 125-б]. С развитием нефрологии, внедрением пункционной биопсии, иммуногистохимии и электронной микроскопии выяснилось, что под этим термином скрывается несколько патогенетически различных нозологических единиц; поэтому в современной литературе он заменён более точными обозначениями, такими как «хроническая болезнь почек» и «гломерулонефрит» [44, с. 9–10; 111, с. 32; 135, с. 46–47].

Аналогичная трансформация коснулась и других эпонимов. Сейчас лишь эпизодически употребляются названия: синдром Форселя (нефрогенная полицитемия), синдром Киммельстиля – Уилсона (диабетическая нефропатия), синдром Гаде (гепаторенальный синдром), синдром Гассера (гемолитико-уремический синдром). Вместе с тем остаются в ходу болезнь Бергера (IgA-нефропатия), синдром Гудпасчера и синдром Фанкони, хотя и для них предпочтительны описательные термины, отражающие патогенез или морфологию [5, с. 56–57].

Тенденция к отказу от эпонимов обусловлена необходимостью единообразной международной номенклатуры и устранением семантической неопределённости. Однако сохранение некоторых исторических названий оправдано: они фиксируют вклад пионеров нефрологии, способствуют исторической преемственности и сохраняют культурное наследие медицинской науки [67, с. 326-б; 96, с. 82–83-б; 128, с. 55–56-б].

Известно, что пациенты с почечной патологией, перенесшие COVID-19, имеют высокий риск тяжёлого течения заболевания и, соответственно, летального исхода. В группе госпитализированных в Уханьскую больницу (май 2020 г.) выявляли до 43 % протеинурии (в том числе 10 % — тяжёлой), 11 % гематурии и 3,5–5 % ОПЖ [82, с. 3-б].

Возраст, пол, тяжесть течения, уровень креатинина в сыворотке, выраженная протеинурия и СОПР коррелировали с летальностью: у таких пациентов риск смерти был выше в 2,5 раза [65, с. 78–79; 87, с. 148; 118, с. 111–112; 165, с. 46].

Тромбоэмболические осложнения при COVID-19 затрагивают

артериальное и венозное русло. Непосредственное цитопатическое действие SARS-CoV-2 на эндотелий приводит к его дисфункции, высвобождению противовоспалительных цитокинов и/или образованию антифосфолипидных антител [23, с. 4-б; 88, с. 117–118-б; 116, с. 16; 147, с. 83].

Формирование микротромбов подтверждено посмертными гистопатологическими исследованиями, описывающими сегментарные фибриновые тромбы в гломерулярных капиллярах [56, с. 100; 89, с. 66–68; 164, с. 42].

Исходя из этих данных, клиницисты рекомендуют раннее назначение антикоагулянтов, что может способствовать улучшению функции почек у пациентов с COVID-19 [149, с. 56].

При тяжёлом течении COVID-19 отмечаются тромботическая микроангиопатия, ишемия, обусловленная выраженным поражением лёгких, нарушения микроциркуляции, высокий уровень провоспалительных цитокинов (цитокиновый шторм), а также прямое цитопатическое воздействие SARS-CoV-2 на ткани почечной паренхимы [42; 123; 89; 67; 100, с. 23–24].

Точная верификация почечного патологического процесса при выработке терапевтических рекомендаций возможна только на основании данных пункционной биопсии почки [23, с. 114; 92, с. 35; 115; 176, с. 33]. В биоптатах у 35 % пациентов выявляется острая тромботическая микроангиопатия с ультраструктурными признаками повреждения эндотелия. SARS-CoV-2 способен потенцировать действие факторов, предрасполагающих к эндотелиальной дисфункции (артериальная гипертензия, протромботические состояния, эндотелиальные токсины) [28, с. 334; 126, с. 41–43; 177, с. 4–6].

В литературе описано развитие гломерулонефрита через 19 дней после перенесённой инфекции SARS-CoV-2 [37, 73-б; 75, 82-б; 119, 56–57-б; 132, 45-б; 162, 74-б]. Постковидный синдром с поражением почек характеризуется быстрым прогрессированием хронической болезни почек [28, с. 11–12; 46, с. 91; 72, 63-б; 96, 85-б; 110, 40–41-б].

Появление нефритического или нефротического синдрома не исключает COVID-19-ассоциированного генеза. Поэтому всем пациентам, перенёсшим COVID-19, рекомендуется исследовать мочу на протеинурию и гематурию, а также контролировать уровни креатинина и ЛДГ в сыворотке крови [56, 111-б; 111, 65-б; 136, 87-б; 157, 55–56].

Инфекция SARS-CoV-2 инициирует полиорганную дисфункцию через совокупность патогенетических механизмов, к которым относят чрезмерную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), «цитокиновый шторм», прямой цитопатический эффект вируса, лёгочно-почечную патогенетическую взаимосвязь, ишемию и гиперкоагуляцию [63, 134-б; 92, 456-б; 117, 23-б; 126, 48-б; 148, 23–24-б]. РААС представляет собой иерархический каскад вазоактивных пептидов, регулирующих системный сосудистый тонус, водно-электролитный баланс и пролиферативные процессы. В норме ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) противодействует избыточной активности классического пути, гидролизуя ангиотензин II до вазодилатирующего ангиотензина 1-7 [10, 47–49; 11, 59–60; 82, 19-с]. SARS-CoV и SARS-CoV-2 используют ACE2 как основной клеточный рецептор, что ведёт к функциональному истощению ACE2, относительной гиперактивации оси «ангиотензин II → AT1-рецептор» и последующим вазоконстрикции, провоспалительному, протромботическому и про-фибротическому эффектам. Экспрессия ACE2 зафиксирована в мезангиальных клетках, париетальном эпителии капсулы Боумена, проксимальных и собирательных канальцах, а также в эндотелии дугообразных артерий, поэтому почечная паренхима становится прямой мишенью SARS-CoV-2; дополнительными «входными воротами» могут служить CD147 и сериновая протеаза TMPRSS2 [12, 8–9; 81, 2; 1, 12-с; 17-с; 18-с; 46, 23-с; 91, 51-с]. Поступление вируса в эти клетки запускает локальный продуктивный цикл репликации, усиливает местный провоспалительный ответ и потенцирует ишемию. Одновременно системная гипоксия при тяжёлом поражении лёгких активирует лёгочно-почечную ось, усугубляя

дисбаланс микроциркуляции и способствуя развитию острого повреждения почек. Таким образом, клиническое многообразие COVID-19-ассоциированной нефропатии объясняется синергизмом прямого цитотоксического действия вируса, медиаторов «цитокинового шторма», дисрегуляции РААС и системных гемодинамических нарушений.

Связывание SARS-CoV-2 с ACE2 и проникновение в клетку приводит к убыли поверхностного ACE2, накоплению ангиотензина II, активации воспалительного каскада, нейтрофильной инфильтрации и повышению сосудистой проницаемости, что повреждает органы-мишени [15, с. 24; 47, с. 26; 94, с. 34; 114, с. 20]. Одновременно повышение брадикинина усугубляет водно-солевой дисбаланс и ригидность сосудистой стенки [65, 36-с; 117, 18с].

«Цитокиновый шторм» представляет собой тяжёлый системный воспалительный ответ с массивной активацией макрофагов, комплемента и других медиаторов [4, 56-с; 12, 26-с; 98, 17-с; 176, 65-с]. Острая фаза характеризуется лейкоцитозом, лимфопенией и повышением ЛДГ, ферритина, D-димера; запоздалый цитокиновый ответ может привести к поражению лёгких, почек и иммунной системы [9, с. 22; 57, с. 16; 86, 43-с; 113, 62-с].

Прямое цитотоксическое действие SARS-CoV-2 на почечные клетки способно вызывать очаговый сегментарный гломерулосклероз и острый тубулярный некроз [56, с. 23; 92, с. 34–35]. У носителей дисфункциональных аллелей APO11 описана коллапсирующая гломерулопатия [12, 11-с; 16-с, 55с].

Вирус индуцирует ишемию и гипоксию почек из-за снижения перфузии и высокого уровня ангиотензина II, что ещё более уменьшает кровоток и усугубляет повреждение [8, 17-с; 97, 24-с; 113, 68-с; 148,10–11с].

Лёгочно-почечная патогенетическая цепь базируется на общности сосудистых и иммунных механизмов. Системная гипоксия, гиперкапния, активация иммунных клеток, повышение сосудистого сопротивления и дисфункция эндотелия приводят к острым повреждениям почек и развитию ОПН [47, с. 21–22]. Применение ИВЛ утрачивает риск ОПН у критических пациентов вследствие массивного высвобождения воспалительных цитокинов

[56, с. 43; 64, с. 25; 82, с. 36–37; 173, с. 232].

Гиперкоагуляция. У больных COVID-19 системная активация свёртывающей системы отражается выраженным ростом концентрации D-димера в плазме, что коррелирует с образованием множественных микротромбов в бассейне мелких лёгочных артерий и в гломерулярных капиллярах почек [62; с. 54-с]. Развитие тромбоза лёгочной артерии, сопровождаемое правожелудочковой недостаточностью, усугубляет системную гипоперфузию и тем самым повышает риск острого почечного повреждения [23; с. 18–19; 88; с. 22; 116; с. 14–15; 147; с. 28]. Дополнительным нефротоксическим фактором является рабдомиолиз — синдром поражения скелетных мышц с резким повышением уровней креатинкиназы и миоглобина в крови и моче, который также рассматривают как патогенетически значимую причину развития острой почечной недостаточности при SARS-CoV-2-инфекции [18; с. 52-с].

§1.4. ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Хотя клиническая картина COVID-19 главным образом связана с респираторным поражением, SARS-CoV-2 проявляет выраженный цитопатический эффект и в отношении почечной паренхимы. Световая микроскопия аутопсийного материала продемонстрировала наличие антигенов вируса в эпителии канальцев [19, с. 11–14; 74, с. 42; 99, с. 53; 154, с. 12]. По данным электронной микроскопии, вирионы локализуются в клетках проксимальных канальцев и подоцитах; выявляются расправление ножек подоцитов, вакуолизация цитоплазмы и их отслаивание от клубочковой базальной мембраны [9, 16-с; 175, 19-с; 25, 3–6-с]. Вирус также обнаруживается в эндотелиальных клетках, вызывая их структурное повреждение в почках и других органах, что способствует развитию острого почечного повреждения [23, 39-с; 88, 11–116; 147].

По данным ретроспективных наблюдений у 35 % больных с хронической болезнью почек (ХБП) ОПН развивалась на фоне COVID-19 [47,

16-б]. Повышенный креатинин сыворотки, предшествующая почечная патология или острая травма являются независимыми предикторами ОПН. Частота ОПН практически не зависела от исходной функции почек, составляя 66 % при ХБП и 61 % при нормальной функции [111, с. 88–89]. Влияние ХБП на течение COVID-19 требует дальнейшего изучения [16, 4-с; 44, 52-с; 62, 24-с; 98, 20-с].

До начала специфической терапии у пациентов с COVID-19-ассоциированным острым почечным повреждением (ОПП) фиксировались повышенные концентрации тканевых ингибиторов металлопротеиназы-2 и протеина-7, а у госпитализированных больных отмечался рост уровня $\alpha 1$ -микроглобулина в моче [65, 16-с]. По данным А. Werion и соавт., острый тубулярный некроз оказался ведущим морфологическим субстратом ОПП; при этом у 46 % пациентов выявлялась аминоацидурия в сочетании с увеличением экскреции $\alpha 2$ -микроглобулина либо альбумина [29, 42-с; 94, 36-с; 118, 24-с; 170, 26-с].

Две трети больных демонстрировали сниженное содержание натрия в моче, а у большинства развивалась олигурия [33, 12-с; 40, 26-с]. Гиперкалиемия регистрировалась у 19 % пациентов и часто сопровождалась метаболическим ацидозом [33, 25-с; 60, 56-с; 42, 23-с]. Рабдомиолиз, рассматриваемый как дополнительный нефротоксический фактор, наблюдали в 7–20 % случаев [32, 24-с; 33, 12-с; 137, 42-с].

Показатели системного воспаления — ферритин, С-реактивный белок, прокальцитонин, лактатдегидрогеназа и D-димер — у пациентов с ОПП достоверно превышали значения тех же маркёров у инфицированных SARS-CoV-2 без почечной дисфункции [33, 14–15-с; 36, 24-с; 40, 52-с]. Для верификации характера поражения (гломерулопатия, тубулярное повреждение, микроангиопатия) в сложных случаях проводится пункционная биопсия почки; компьютерная томография позволяет визуализировать воспалительные изменения и отёк паренхимы.

ОПН является частым осложнением тяжёлого COVID-19 и

ассоциируется с высокой летальностью [46, 13-с; 85, 56-с; 156, 37-с; 167, 18-с]. Выявление SARS-CoV-2 в почечной ткани чаще наблюдают у пожилых и коморбидных пациентов; присутствие вирусной РНК коррелирует с сокращением времени от диагноза до летального исхода, что подтверждает связь тропизма вируса с тяжестью заболевания [13, с. 46; 52, с. 84; 69, с. 45; 119, с. 12].

Гистологический анализ показал, что у 62 % пациентов, скончавшихся вследствие кортикального некроза, сформировался коллапсирующий сегментарный гломерулосклероз, квалифицируемый как COVID-19-ассоциированная нефропатия. Такое поражение сопровождалось нефротическим синдромом с массивной протеинурией и нередко сочеталось с хроническими изменениями, в частности с гипертензивным нефросклерозом [50, 12–13-с; 92, 85-с; 114, 23-с; 116, 54-с; 167, 17-с].

У пациентов с COVID-19 поражение почек проявляется острым повреждением почек (ОПП), гематурией или протеинурией и повышает риск летального исхода. ОПП главным образом связано с гемодинамическими изменениями и цитокиновым выбросом, а также с непосредственной цитотоксичностью вируса [33, 68-с; 66, 15-с; 115, 20-с; 137, 14-с].

В Китае при анализе взаимосвязи между заболеванием почек (или нарушением их функции) и летальностью госпитализированных пациентов с COVID-19 установлено, что около 13 % больных имели хроническую почечную патологию; более чем у 40 % фиксировалось нарушение функции почек, а у 5,1 % во время лечения развилось острое почечное повреждение. ОПП ассоциировалось с 13-кратным увеличением смертности. В субанализе тяжёлых случаев частота ОПП была достоверно выше, чем в общей госпитальной популяции [12, 3-5-с; 91, 26-с; 96, 13-14-с; 106, 62-с].

В Нью-Йорке ОПП зарегистрировано у 37 % пациентов с COVID-19: лёгкая форма (повышение креатинина в 1,5–2 раза) — у 47 %, средняя — у 22 %, тяжёлая (троекратное повышение креатинина) — у 31 %. Гематурия и протеинурия отмечались соответственно у 46 % и 42 % больных с ОПП.

Независимыми предикторами развития ОПП у пациентов с SARS-CoV-2 признаны пожилой возраст, принадлежность к чёрной расе, сахарный диабет, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, проведение искусственной вентиляции лёгких, а также повышенные уровни интерлейкина-6 и креатинина [117, 44-46-с].

В настоящее время данных о долгосрочных неблагоприятных последствиях ОПП и о частоте прогрессирования хронической болезни почек у пациентов, перенёсших COVID-19, недостаточно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ПЕРВОЙ ГЛАВЕ

Почки — наиболее уязвимый после лёгких орган при заражении SARS-CoV-2. Они становятся мишенью, поскольку рецепторы ACE2 экспрессируются в подоцитах, мезангиальных клетках, париетальном эпителии капсулы Боумена, клетках проксимальных и собирательных канальцев.

Клинический спектр COVID-19-ассоциированной нефропатии простирается от минимальной протеинурии до быстро прогрессирующего острого почечного повреждения, при котором может потребоваться проведение заместительной почечной терапии.

Лабораторные и инструментальные методы позволяют своевременно выявлять почечные поражения при COVID-19 и определять дальнейшую тактику ведения пациента.

Отличительные особенности SARS-CoV-2 — высокая контагиозность, вирулентность и выраженный тропизм к клеткам различных органов. Вирус проникает в клетку через рецепторы ACE2, которые в почках экспрессируются особенно интенсивно; поэтому заболевания почек служат фактором риска тяжёлого течения COVID-19.

Установлено, что уровень экспрессии ACE2 в почечной ткани примерно в 100 раз превышает его экспрессию в респираторных органах. Рецепторы ACE2 идентифицированы в различных отделах нефрона — в клубочках (подоцитах, мезангиальных клетках, эндотелии капилляров) и в эпителии

проксимальных канальцев, что делает обширные участки нефрона высокоуязвимыми к инфицированию SARS-CoV-2 и последующему цитопатическому воздействию.

COVID-19 регистрируется у людей всех возрастов, независимо от расы и социально-экономического статуса. Его значение обусловлено как медицинскими, так и социальными аспектами, напрямую влияющими на качество жизни и развитие общества.

Гистологически у умерших от коронавирусной инфекции выявлялись острый тубулярный отёк, некроз, массивная лимфоцитарная инфильтрация, вакуолярная дегенерация эпителия канальцев и очаговый сегментарный гломерулосклероз. Прямое цитотоксическое действие SARS-CoV-2 может вызывать острый тубулярный некроз; высокий уровень ангиотензина II и снижение перфузии приводят к ишемии и гипоксии почек. Важную роль играет и тромботическая микроангиопатия.

Острое повреждение почек — частое осложнение COVID-19, ассоциированное с ростом заболеваемости и смертности. Оно обусловлено совокупным действием прямого вирусного цитотропного эффекта и цитокин-опосредованного системного воспалительного ответа.

Пока недостаточно данных о долгосрочных последствиях ОПП, в том числе о частоте прогрессирования хронической болезни почек после COVID-19. Необходимы дальнейшие исследования факторов риска тяжёлой ОПН, поисков и валидации новых биомаркеров.

ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

§2.1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

В отделении «Патология матери и ребёнка» Патологоанатомического центра МЗ РУз были исследованы тела 44 пациентов, умерших от инфекции COVID-19 в июне – сентябре 2021 года. Изучены истории болезни и протоколы аутопсии, оценены макроскопические изменения почек; из коркового и мозгового слоёв каждой почки отобрали по две дольки размером 1 × 1 см для гистологического исследования. Образцы фиксировали в 10 % формалине на фосфатном буфере в течение 72 ч.

Умершие пациенты были распределены по возрастным группам и полу следующим образом (таблица 1).

Таблица 2.1

Распределение пациентов мужского и женского пола по возрасту

Пол	Возрастные группы						
	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	старше 70 лет	Всего
Мужчины	3	4	3	3	6	4	23
Женщины	2	3	4	5	4	3	21

Согласно медицинской документации (историям болезни пациентов) детально изучались анамнез, характер жалоб, время их появления и динамика, возникшие осложнения и причины смерти. Оценивали функциональные и соответствующие морфологические изменения. Особое внимание уделяли хроническим заболеваниям, а также сопутствующим соматическим патологиям, выявленным одновременно с коронавирусной инфекцией, их влиянию на течение болезни и непосредственным причинам их возникновения.

§2.2. МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МАТЕРИАЛА

Морфологическое исследование включает общие морфологические и гистохимические методы.

Почка при COVID-19 (общеморфологический метод). Определены характер и локализация патологических процессов на макро-, микроскопическом и ультрамикроскопическом уровнях, а также морфологические особенности осложнений и летальных исходов.

В соответствии с целью исследования и поставленными задачами использованы следующие методы:

- общеморфологическое исследование (окрашивание гематоксилином и эозином);
- гистохимическое исследование: выявление мукополисахаридов (реакция Шиффа), определение соединительной ткани методом Ван-Гизона;
- статистическая обработка данных.

Биоптаты почечной ткани, полученные при аутопсии, подвергали световой и гистохимической микроскопии. Для светового анализа ткань фиксировали в 10 %-ном буферном растворе нейтрального формалина. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, выполняли реакцию Перлса, окраску по Ван-Гизону, резорцин-фуксином Вейгерта, а также реакцию Шиффа для эластических волокон.

Гематоксин-эозин

Наиболее распространённый метод окрашивания гистологических срезов. Срезы депарафинизируют в ксилоле, промывают в дистиллированной воде, затем наносят раствор гематоксилина на 3 мин. После промывки проточной водой (10 мин) срезы окрашивают эозином 0,2–3 мин, обезвоживают в 70- и 96-процентном спирте, проводят через карбол-ксилол и ксилол и заключают под бальзам.

Результат: ядра клеток сине-фиолетовые, цитоплазма — темно-фиолетовая.

Пикрофуксин по Ван-Гизону

После депарафинирования срезы тщательно промывают в воде, затем погружают в раствор гематоксилина Вейгерта на 3–5 минут. По окончании окрашивания проводят двукратное промывание проточной водой. Далее срезы обрабатывают пикрофуксином в течение 2–3 минут, после чего немедленно промывают водой в течение 5–15 секунд.

Следующим этапом является обезвоживание в 96° этаноле с повторным выдерживанием в нём в течение 1–3 минут. После этого препараты последовательно проводят через карбол-ксилол и ксилол, после чего заключают под покровное стекло с использованием бальзама.

Морфологический результат окрашивания:

- Ядра клеток — тёмно-синие или чёрные;
- Волокна соединительной ткани — розово-красные или светло-красные;
- Мышечные и эластические волокна — жёлтые;
- Нервные волокна — серовато-жёлтые.

Реакция Шиффа (выявление мукополисахаридов)

Депарафинированные срезы промывают водой и помещают на 5–10 мин в свежеприготовленный 0,1 % алыциановый спирт с 3 % уксусной кислотой. После промывки дистиллированной водой проводят окисление в 0,5 % периодат-натрии 2–5 мин. Затем выполняют обработку реактивом Шиффа 10–15 мин, промывают проточной водой, подкрашивают ядра гематоксилином, вновь промывают, высушивают и заключают под канадский бальзам.

Результаты окрашивания:

- Мукопротеиды и нейтральные мукополисахариды — окрашиваются в красный цвет;
- Гликопротеиды — приобретают светло-красный оттенок;
- Кислые мукополисахариды — выражены в сине-зелёной гамме;
- Ядра клеток — окрашиваются в синий цвет.

ГЛАВА III. АНАЛИЗ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

§3.1. КОНТИНГЕНТ БОЛЬНЫХ, ОСОБЕННОСТИ ИЗУЧЕНИЯ ОБЪЕКТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ, АНАЛИЗ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ

Анализ медицинской документации показал, что течение заболевания COVID-19 характеризовалось определённой фазностью (см. таблицу 3.1). На первом этапе, соответствующем периоду появления клинических симптомов, летальный исход был зафиксирован у 10 пациентов (22,7 %). Почти половина из них — лица в возрастной категории 60–79 лет. Указанная возрастная группа характеризовалась наибольшей уязвимостью в связи с наличием сочетанной патологии, преимущественно заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной и мочевыделительной систем, что и обуславливало тяжёлое течение инфекции и высокий риск смертельного исхода.

Во второй период заболевания, то есть в разгар воспалительного процесса, умерли 14 пациентов (31,8 %); большинство из них также были пожилыми людьми.

В третьем, осложнённом периоде, количество летальных исходов оказалось наибольшим — 15 пациентов (34,1 %).

Показатель летальности в постковидном периоде был ниже и составил 5 случаев (11,3 %).

В ходе анализа установлено, что в наиболее критические клинические периоды заболевания COVID-19 непосредственные причины летального исхода распределялись следующим образом. Наиболее частой причиной смерти являлась острая почечная недостаточность, зафиксированная в 31,8 % случаев. Вторую позицию по частоте занимал синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдром) — 27,2 %. Существенное место также занимал отёк лёгких, преимущественно транссудативного, реже геморрагического характера — 20,4 %. К редким, но документированным

непосредственным причинам смерти относились: отёк головного мозга — 4,5 %, двусторонний пневмоторакс — 2,7 %, спленомегалия — 4,5 % (см. таблицу 3.2).

Таблица 3.1.

Распределение пациентов по возрастным группам в зависимости от продолжительности заболевания COVID-19

Продолжительность заболевания					
Возраст	1–5 день, появление симптомов	6–15 дней, обострение воспаления	16–29 дней, осложнения	30–45 дней, вторичные изменения	Итог
20–29	-	3	2	-	5(11,3%)
30–39	2	2	3	-	7(15,9%)
40–49	2	1	3	1	7(15,9%)
50–59	1	3	2	2	8(18,18%)
60–69	3	3	2	2	10(22,7%)
70 ≤	2	2	3	-	7 (15,9%)
Итого	10 (22,7%)	14 (31,8%)	15(34%)	5(11,3%)	44(100%)

Таблица 3.2.

Частота осложнений, непосредственно приводящих к летальному исходу

№	Осложнение	Число случаев	Частота, %
1	Тромбоэмболия лёгочной артерии	4	9,0
2	Некротический нефроз	14	31,8
3	Отёк лёгких	9	20,4
4	Отёк мозга	2	4,5
5	Двусторонний пневмоторакс	1	2,7
6	ДВС-синдром	12	27,2
7	Спленомегалия	2	4,5
Всего		44	100

Клинико-морфологический анализ умерших от COVID-19 показал, что у всех пациентов отмечались поражения лёгких, а также сопутствующие

хронические заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, желудочно-кишечной и эндокринной систем (см. табл. 3). Наиболее часто встречались патологии сердечно-сосудистой системы, усугублявшие течение коронавирусной инфекции; среди них гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца преимущественно выявлялись у лиц старше 60 лет. Кардиомиопатии и ревматические заболевания наблюдались реже, однако их вклад в патогенез был значительным: обострение эндокардита с ревматическими вегетациями на фоне COVID-19 сопровождалось развитием тромбоэмболического синдрома и приводило к летальному исходу.

Таблица 3.3.

Частота соматических заболеваний внутренних органов

№	Заболевания	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 ≤	Итог
1	Гипертоническая болезнь		1 (2,2%)	2 (4,4%)	2 (4,4%)	3 (6,8%)	4 (9%)	12 (27,2%)
2	Ишемическая болезнь сердца					4 (9%)	7 (15,9%)	11 (25%)
3	Кардиомиопатии			1 (2,2%)			2 (4,4%)	3 (6,8%)
4	Ревматизм				2 (4,4%)	1 (2,2%)		3 (6,8%)
5	Бронхиальная астма			1 (2,2%)		1 (2,2%)		2 (4,4%)
6	ОХБЛ		1 (2,2%)		2 (4,4%)		2 (4,4%)	5 (11,3%)
7	Туберкулёз лёгких		2 (4,4%)		1 (2,2%)			3 (6,8%)
8	Язвенная болезнь желудка	1 (2,2%)	1 (2,2%)	1 (2,2%)	1 (2,2%)	1 (2,2%)	1 (2,2%)	4 (9%)
9	Хронический гепатит		1 (2,2%)			3 (6,8%)		4 (9%)
10	Неспецифический язвенный колит			2 (4,4%)	1 (2,2%)	2 (4,4%)		5 (11,3%)
11	Сахарный диабет		2 (4,4%)	2 (4,4%)	1 (2,2%)	1 (2,2%)	2 (4,4%)	8 (18,1%)
12	Зоб	1 (2,2%)	1 (2,2%)	2 (4,4%)	1 (2,2%)			5 (11,3%)
13	Ожирение		3 (6,8%)	4 (9%)	1 (2,2%)	2 (4,4%)		9 (20,4%)

Среди сопутствующих патологий дыхательной системы наибольшее неблагоприятное влияние на течение коронавирусной пневмонии оказывали обструктивная хроническая болезнь лёгких (ОХБЛ) и туберкулёз. Наличие этих заболеваний способствовало формированию тяжёлых бронхолёгочных осложнений, нередко приводивших к летальному исходу.

В структуре эндокринных и метаболических нарушений основными фоновыми состояниями выступали сахарный диабет и ожирение. У пациентов с сахарным диабетом COVID-19 протекал агрессивно и быстро прогрессировал, часто приводя к терминальным осложнениям в сжатые сроки. Метаболический синдром и избыточная масса тела также значительно отягощали течение инфекции, повышая риск тяжёлых форм заболевания и неблагоприятного исхода (см. таблицу 3.3).

§3.2. МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МАТЕРИАЛА

При анализе тяжести, распространённости и морфологической формы пневмонии у больных, умерших от COVID-19, выявлены следующие закономерности. Секционные данные показывают, что очаговая пневмония распределялась по возрастным группам в экссудативной и пролиферативной фазах заболевания следующим образом (см. табл. 3.4). В начальном периоде инфекции SARS-CoV-2 формировалось выраженное экссудативное воспаление, тогда как во второй стадии преобладал пролиферативный процесс. В большинстве случаев очаговые изменения были двусторонними и проявлялись геморрагической либо геморрагически-фибринозной формой.

Экссудативная фаза регистрировалась практически во всех возрастных когортах, наиболее часто — у пациентов 40–49 и 50–59 лет. В целом экссудативный компонент составил 59 % всех случаев очаговой пневмонии, пролиферативный — 41 %. Патогенетически развитие пролиферативного воспаления связано с тем, что вирус SARS-CoV-2 поражает не только эпителиальные клетки бронхиол и альвеол, но и клетки интерстициальной соединительной ткани и сосудистой стенки, экспрессирующие ангиотензин-

превращающий фермент 2. Это приводит к их пролиферативной активации и формированию пролиферативного типа воспаления.

Таблица 3.4.

Частота выявления различных патоморфологических форм пневмонии при COVID-19.

№	Морфологические периоды COVID-19	Возрастные группы						Итого
		20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70≤	
1	Фаза экссудации (очаговая пневмония)	3 (6,8%)	4 (9%)	6 (13,6%)	8 (18,2%)	2 (4,4%)	3 (6,8%)	26 (59%)
2	Фаза пролиферации (интерстициальная пневмония)	0	2 (4,4%)	3 (6,8%)	5 (11,3%)	4 (9%)	4 (9%)	18 (40%)

Примеры случаев смерти от COVID-19 с чётко выраженными клинико-морфологическими признаками.

№ 139. Клинико-патологоанатомический эпикриз

Пациентка: Ахмедова Салима, дата рождения — 10 сентября 1971 года.

30 июля 2021 года в 12:55 пациентка была доставлена в приёмное отделение многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии, специализированное на лечении пациентов с COVID-19. При поступлении жалобы включали: выраженную одышку и дыхательную недостаточность. Общее состояние пациентки при поступлении расценивалось как крайне тяжёлое, критическое. Частота дыхательных движений — 50 в минуту. Показатель насыщения крови кислородом (SpO₂) составлял 37–40%. Частота пульса — 120 ударов в минуту. Кожные покровы гиперемированы, цианотичны, пациентка находилась в состоянии выраженного беспокойства.

В связи с отсутствием свободных мест в отделении реанимации

пациентке экстренно была проведена оксигенотерапия через назальную конюлю с подачей увлажнённого кислорода в объёме 10 литров в минуту в шоковой палате. В 01:04 в связи с резким ухудшением общего состояния больной она была переведена в реанимационное отделение. При поступлении в отделение реанимации пациентка находилась в бессознательном состоянии, отмечалось патологическое агональное дыхание. В 01:05 была зафиксирована клиническая смерть: артериальное давление — 0 мм рт. ст., пульс — отсутствует, дыхание — отсутствует. Немедленно была произведена трахеостомия и начаты реанимационные мероприятия, продолжавшиеся 25 минут. Проводимые мероприятия оказались безрезультатными. В 01:30 была констатирована биологическая смерть пациентки.

В ходе реанимации были использованы следующие лекарственные препараты в необходимых дозировках: адреналин — 3,0 мл, атропин — 2,0 мл, дексаметазон — 3,0 мл. Также была проведена дефибрилляция.

По результатам патологоанатомического исследования установлено: Основное заболевание: коронавирусная инфекция COVID-19. Двусторонняя полисегментарная сливная пневмония.

Осложнения основного заболевания: полнокровие и дистрофические изменения внутренних органов; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), выражающийся в жидком состоянии крови и множественных петехиальных кровоизлияниях в серозные и слизистые оболочки; некротический нефроз; отёк лёгких.

Непосредственная причина смерти: отёк лёгких.

Танатогенез: летальный исход наступил в результате COVID-19. Развившаяся двусторонняя тотальная полисегментарная сливная пневмония привела к отёку лёгких, который стал непосредственной причиной смерти пациентки.

Патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание: V-34.2. COVID-19 (не подтверждён методом ПЦР). Двусторонняя тотальная полисегментарная сливная пневмония.

Осложнения основного заболевания: Общее венозное полнокровие внутренних органов и паренхиматозная дистрофия. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) с множественными петехиальными кровоизлияниями в серозные и слизистые оболочки. Некротический нефроз. Отёк лёгких. Сопутствующее заболевание: Ожирение.

№194. Клинико-патологоанатомический эпикриз

Таихонова Наима Мирходжаевна, 1950 года рождения.

С 20 августа по 21 августа 2021 года проходила лечение в клинике МКТМА. Жалобы при поступлении: из-за суженного сознания (сопорозное состояние) жалобы самостоятельно не предъявляла. Анамнез заболевания: по словам родственников, в течение нескольких лет страдала артериальной гипертензией. На фоне гипертонической болезни ранее перенесла острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. Отмечались периодические судорожные приступы. За месяц до госпитализации перенесла COVID-19-пневмонию. За 10 дней до текущей госпитализации была выписана из стационара. В связи с усилением судорожного синдрома пациентка была госпитализирована в отделение реанимации. 21 августа 2021 года в 12:30 была зарегистрирована биологическая смерть. Посмертный клинический диагноз:

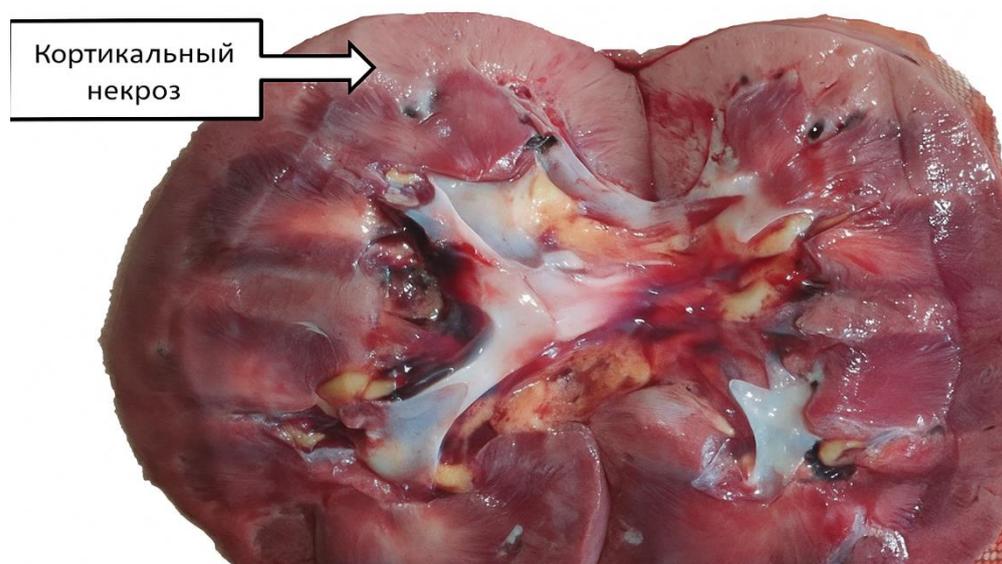


Рисунок 3.1. Почечная ткань, масса — 268 г. В верхней части выявляются очаговые участки кортикального некроза.

Основное заболевание: Цереброваскулярная болезнь (ЦВБ).

Перенесённое острое нарушение мозгового кровообращения. Развитие на фоне артериальной гипертензии, с приступами судорожных припадков. Конкурирующее заболевание: Перенесённая коронавирусная инфекция (COVID-19). Внебольничная двусторонняя инфильтративная пневмония тяжёлого течения.

Сопутствующие заболевания: Осложнения перенесённого острого нарушения мозгового кровообращения с судорожными припадками. Сахарный диабет 2 типа, среднетяжёлого течения, в стадии декомпенсации.

Фоновое состояние: Артериальная гипертоническая болезнь III стадии. Артериальная гипертензия. Кардиоваскулярный риск – 4.

Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения III функционального класса.

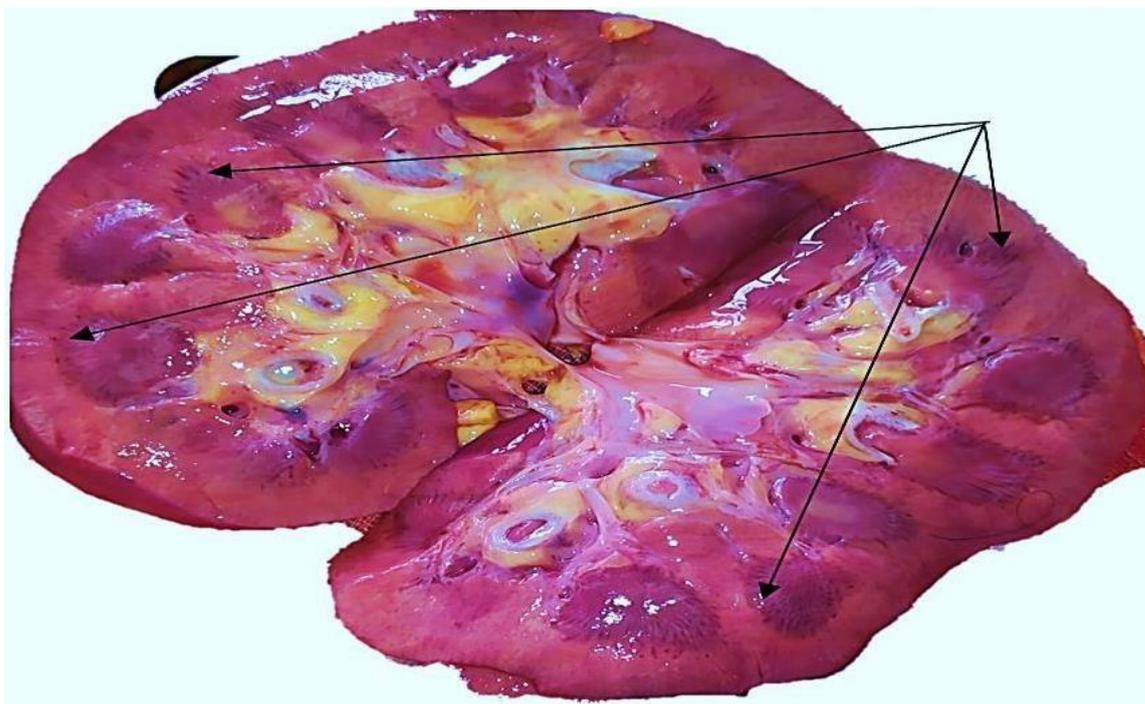


Рисунок 3.2.

Почечная ткань, масса — 272 г. В области коркового и мозгового слоёв выявляются дугообразные очаги полнокровия и кровоизлияний.

Осложнения: Отёк головного мозга. Кома церебрального генеза. Хроническая сердечная недостаточность IIБ стадии. III функциональный класс. Хроническая почечная недостаточность III стадии. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения.

Патологоанатомическое исследование выявило следующее: При вскрытии черепной коробки отмечается атрофия больших полушарий головного мозга, преимущественно в левом полушарии. Внутренние органы полнокровны по венозному типу. Обнаружены сморщивание обеих почек, обструктивные и реструктурные изменения в лёгких и бронхах, признаки пневмосклероза и антракоза.

Танатогенез (механизм): У пациента на фоне длительно протекающей артериальной гипертензии наблюдалось развитие атеросклеротических изменений сосудов головного мозга и сердца. Из-за отсутствия систематического амбулаторного наблюдения и лечения по основным заболеваниям, а также на фоне хронических обструктивных заболеваний лёгких и бронхов, сформировались выраженные хронические дистрофические процессы во всех паренхиматозных органах. Развитие атеросклероза в бассейне средней мозговой артерии привело к полному нарушению мозгового кровообращения, ишемическому размягчению вещества мозга и дезорганизации жизненно важных центров.

Дополнительно наслоившаяся коронавирусная инфекция с двухсторонней интерстициальной пневмонией способствовала развитию отёка мозга и лёгких, что стало непосредственной причиной смерти пациента.

Патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание: Цереброваскулярная болезнь. Атеросклероз артерий среднего мозгового бассейна (сужение сосудистого просвета на 55–60%). Коронавирусная инфекция (COVID-19). Двусторонняя интерстициальная пневмония.

Фоновое заболевание: Сахарный диабет 2 типа (атрофия и липоматоз поджелудочной железы). Артериальная гипертония (толщина стенки левого желудочка — 2,1 см), эксцентрическая гипертрофия левого желудочка. Первичная сморщенность обеих почек. Ишемическая болезнь сердца. Мелкоочаговый кардиосклероз. Атеросклероз коронарных сосудов.

Осложнения основного заболевания: Атеросклеротическое сужение

левой мозговой артерии и энцефаломалация в области верхней теменной зоны (50–75 мл). Некротический нефроз. Дистрофия паренхиматозных органов. Венозный застой внутренних органов. Пневмосклероз. Антракоз лёгких. Отёк обеих лёгких.

Сопутствующее заболевание: Хронический двусторонний бронхит. Хронический интерстициальный нефрит.

№ 94. Клинико-патологоанатомический эпикриз

Пациент Саитбеков Болтабой, 25.12.1951 г.р. (70 лет).

07.07.2021 года в 18:15 пациент в тяжёлом состоянии был доставлен в ТМА, многопрофильную клинику (МК) с диагнозом **COVID-19**, и госпитализирован для проведения лечения.

Жалобы при поступлении: повышение температуры тела, одышка, кашель с трудноотделяемой мокротой, мышечные боли, отсутствие аппетита, общая слабость.

Анамнез заболевания. В течение последних нескольких дней пациент получал лечение по поводу внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях. В связи с ухудшением состояния направлен в многопрофильную клинику ТМА и госпитализирован в отделение реанимации.

Объективный статус при поступлении.

Сознание ясное. Кожные покровы бледные с выраженным цианотическим оттенком; видимые слизистые оболочки покрыты налётом. Дыхание ритмичное, симметричное, с участием вспомогательной мускулатуры. Живот мягкий, безболезненный при пальпации.

Критическое ухудшение (14.07.2021, 16:00).

Артериальное давление — 0/0 мм рт. ст.; пульс не пальпируется; сатурация кислорода (SpO₂) — 20 %. Немедленно начаты реанимационные мероприятия, направленные на восстановление сердечной, дыхательной и церебральной функций.

Несмотря на проводимую интенсивную терапию, в 16:00 зарегистрирована внезапная асистолия (АД — 0/0 мм рт. ст., пульс

отсутствует, SpO₂ — 0 %). Выполнен расширенный комплекс сердечно-лёгочной реанимации, включая гемодинамическую поддержку.

В условиях полного комплекса реанимационных мероприятий восстановление сердечной деятельности не достигнуто.



Рисунок 3.3. Почечная ткань, масса 235 гр, границы коркового и мозгового слоев практически не определяются.

Основное заболевание: COVID-19 тяжёлого течения. Двусторонняя интерстициальная пневмония.

Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет 2 типа, стадия субкомпенсации (Gb – II), Артериальная гипертония II степени (АГ – II), Хроническая сердечная недостаточность II функционального класса (ФК – II), Хроническая почечная недостаточность II стадии (ХПН – II).

Осложнение: Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Острая недостаточность кровообращения III степени.

Патологоанатомическое исследование выявило: При вскрытии: в обоих лёгких выявлена **геморрагическая фибринозная пневмония**, выраженный отёк лёгких. Сердце увеличено в размерах. В паренхиматозных органах – признаки выраженной дистрофии и венозного полнокровия. В желудочно-кишечном тракте – точечные очаги кровоизлияний в серозной и

слизистой оболочках.

Танатогенез (механизм умирания):

У пациента произошло истощение адаптационно-компенсаторных механизмов, снижение реактивности на инфекционное воздействие. Учитывая пожилой возраст и наличие фоновых заболеваний, инфицирование коронавирусом с поражением обоих лёгких вызвало развитие массивного отёка лёгких, что стало непосредственной причиной смерти. Патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание (МКБ-10: U07.1): Коронавирусная инфекция (COVID-19), подтверждённая ПЦР (№59690). Двусторонняя серозно-геморрагическая полисегментарная сливная пневмония.

Фоновое заболевание: Сахарный диабет 2 типа. Артериальная гипертензия.

У пациента были выявлены следующие осложнения: общее венозное полнокровие, дистрофические изменения паренхиматозных органов, некротический нефроз, спленомегалия, а также синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдром), характеризующийся жидким состоянием крови и множественными точечными кровоизлияниями в серозные и слизистые оболочки. Также отмечался выраженный отёк обоих лёгких. В анамнезе у пациента имелось сопутствующее заболевание — хронический бронхит.

№35. Клинико-патологоанатомический эпикриз

Пациент Рахимжонов Аскар Акрмович родился в 1966 году.

Жалобы при поступлении: Боли по всему телу, общая слабость, признаки дыхательной недостаточности, повышение температуры тела, сухой кашель, одышка, учащённое сердцебиение.

Анамнез заболевания: Пациент считал себя больным на протяжении 7–8 дней, получал антибактериальную терапию, гормональные препараты,

антикоагулянты и антитромбоцитарную терапию.

Позднее был направлен для продолжения лечения в клинику Akfa-Medline, куда поступил в крайне тяжёлом состоянии с высокой температурой. Несмотря на проведение реанимационных мероприятий в течение одного часа, 03.07.2021 в 06:30 была зафиксирована биологическая смерть.

Посмертный клинический диагноз: Основное заболевание: Коронавирусная инфекция. Среднетяжёлое течение.

Осложнение: Двусторонняя внебольничная вирусная пневмония. Острая дыхательная недостаточность.

Сопутствующее заболевание: Сахарный диабет 2 типа (инсулинозависимая форма), стадия субкомпенсации.

Патологоанатомическое исследование выявило: При вскрытии тела выявлены отёчные изменения. Во внутренних органах — выраженное острое венозное полнокровие. В обоих лёгких — геморрагический отёк и очаги фибринозного воспаления. В печени — мелкоузелковый цирроз. В желудочно-кишечном тракте — множественные точечные кровоизлияния в слизистую и серозную оболочку. Утолщение стенок сердца. В почках — признаки сморщивания.

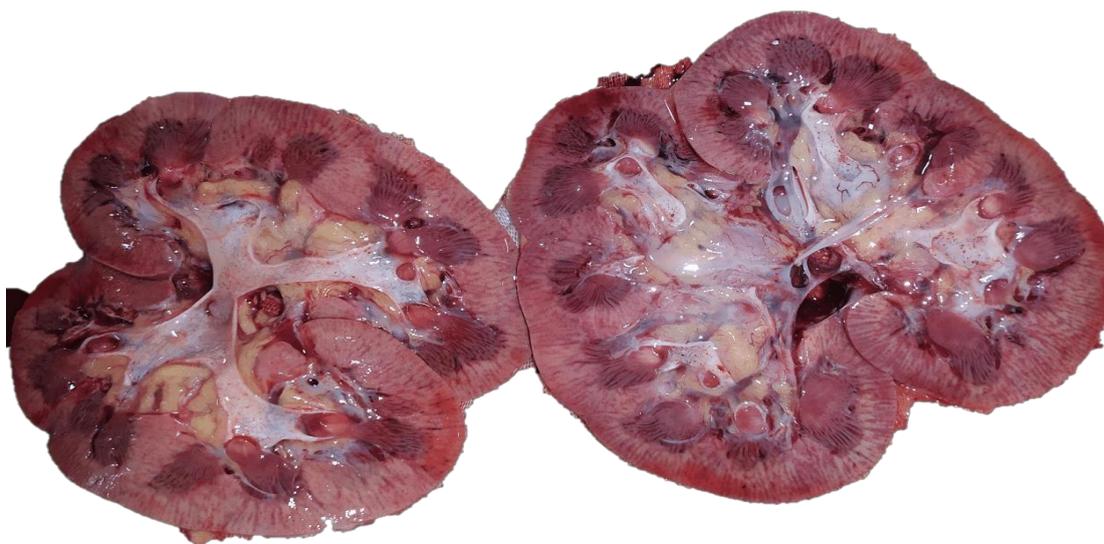


Рисунок 3.4. Почечная ткань, масса 228/258гр. В сосуде дугообразной артерии между корковым и мозговым слоями выявляются очаги полнокровия и развивающегося некроза в корковом слое.

Танатогенез (механизм умирания): На фоне ослабленных адаптационно-компенсаторных механизмов и снижения иммунного ответа на инфекционные воздействия у пациента пожилого возраста развилось массивное поражение обоих лёгких коронавирусной инфекцией. Сопутствующие заболевания — артериальная гипертензия и цирроз печени — усугубили нарушение микроциркуляции в паренхиматозных органах, способствовали системному венозному застою, развитию отёка лёгких и явились непосредственной причиной смерти пациента.

Патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание: Двусторонняя серозно-геморрагическая бронхопневмония.

У пациента были диагностированы следующие осложнения: венозное полнокровие паренхиматозных органов, некротический нефроз, спленомегалия, а также синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдром), сопровождавшийся множественными точечными кровоизлияниями в серозные и слизистые оболочки. Также отмечался геморрагический отёк обоих лёгких.

Среди сопутствующих заболеваний выявлены: артериальная гипертония с гипертрофией левого желудочка до 2,4 см, первичная сморщенность обеих почек, мелкоузелковый постинфекционный цирроз печени, хронический нефрит, а также сахарный диабет 2 типа с характерными морфологическими изменениями в виде атрофии и липоматоза поджелудочной железы.

No194. Клинико-патологоанатомический эпикриз

Пациент: Набиев Фозил Наврозивич. Дата рождения: 03.05.1973.

Дата поступления: 23.08.2021 в 22:10. Дата смерти: 30.08.2021 Жалобы при поступлении: Одышка, чувство нехватки воздуха, прогрессирующая дыхательная недостаточность.

Эпидемиологический анамнез: Пациент не помнит достоверного контакта с больным COVID-19. В течение последнего месяца не проходил медицинские процедуры, хирургические вмешательства не проводились,

переливаний крови и её компонентов не было, стоматологического лечения не получал, бытовыми услугами не пользовался.

Анамнез vitae (жизни): Вырос в удовлетворительных социальных условиях. Развитие соответствовало возрасту. Женат. Наследственные заболевания отрицает. Аллергические реакции на лекарственные препараты и продукты питания не установлены.

Анамнез morbi (заболевания): в течение последних 10 дней пациента беспокоили повышение температуры тела, кашель и одышка. Получал лечение в амбулаторных условиях. В связи с ухудшением состояния 19.08.2021 прошёл компьютерную томографию органов грудной клетки (МСКТ), по результатам которой выявлено поражение 35% лёгочной ткани. В тот же день ПЦР-тест на COVID-19 дал положительный результат. Пациент был госпитализирован в клинику ТТЙо, в сортировочный центр «Atlas», где начал получать лечение. На фоне проводимой терапии состояние ухудшилось, после чего по заявлению родственников пациент был переведён в специализированный центр лечения COVID-19 в Назарбеке. При поступлении в отделение реанимации уровень насыщения крови кислородом (SpO_2) составлял 45%.

Объективный статус при поступлении в реанимацию: Общее состояние — крайне тяжёлое. Сознание сохранено. Наблюдаются признаки гипоксической энцефалопатии. Пациент соблюдает пассивный постельный режим. Кожные покровы — чистые, сухие, бледно-розовые. Уменьшены тургор и эластичность кожи. Подкожно-жировая клетчатка развита нормально. Лимфатические узлы — периферические и подмышечные не увеличены. Дыхательная поддержка: через лицевую маску в режиме NISUV+SRAR: FiO_2 — 75%, PEEP — 7, P_{sup} — 10. Дыхание: участвуют вспомогательные дыхательные мышцы. При движении выраженная одышка. Грудная клетка симметрична, безболезненная при пальпации. Аускультативно: в обоих лёгких жёсткое дыхание, на фоне везикулярного дыхания выслушиваются сухие и влажные хрипы. ЧДД: 28–30 в минуту. SpO_2 : 45–48%. Сердечно-сосудистая система: сердечные тоны приглушены, ритм

сохраняется. Периферический пульс удовлетворительного наполнения и напряжения, частота — 110 ударов в минуту. Артериальное давление — 160/90 мм рт. ст.

Пищеварительная система: язык влажный, обложен белым налётом. Питание осуществляется самостоятельно. Живот мягкий, безболезненный, симметричный, участвует в дыхательных движениях. Печень и селезёнка при пальпации не определяются. Кишечная перистальтика: выслушивается. Мочеиспускание: самостоятельное через уретральный катетер. Менингеальные симптомы: отсутствуют.



Рисунок 3.5. В ткани почек, мозговом слое выявляется массивное полнокровие, в корковом слое - очаги развивающегося кортикального некроза.

Пациенту проведено комплексное обследование. По результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР) от 19.08.2021 выявлена положительная реакция на SARS-CoV-2. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки диагностирована интерстициальная пневмония с поражением 35 % паренхимы обоих лёгких. На основании анамнеза, клинической картины, лабораторных и инструментальных данных установлен клинический диагноз: коронавирусная инфекция (COVID-19), подтверждённая ПЦР, с развитием двусторонней интерстициальной вирусной

пневмонии средней степени тяжести.

Клинический диагноз (при жизни):

Основное заболевание: COVID-19, тяжёлое течение. (МКБ-10: U07.1)

Сопутствующие заболевания: Ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия напряжения III функционального класса. Гипертоническая болезнь I стадии. Хроническая сердечная недостаточность II степени. Очень высокий сердечно-сосудистый риск (IV степень). Ожирение IV степени

Осложнения: Двусторонняя внебольничная интерстициальная пневмония тяжёлого течения. Острая дыхательная недостаточность III степени. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Гипоксическая энцефалопатия. Тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА). Сепсис. Полиорганная недостаточность. Проведённое лечение: Пациент получал интенсивную терапию, включая: Позиционирование в прон-позиции по 8–10 часов. Энтеральное питание. Мониторинг гемодинамики. Центральный венозный катетер. Медикаментозная терапия: Антиагрегант: Клопидогрель 75 мг 1 раз в день. Антикоагулянт: Эноксапарин 0,6 мл × 2 раза в день. Гастропротектор: Омепразол 20 мг × 2 раза в день. Диуретик: Верошпирон 100 мг 1 раз в день. Антиоксидант: Аскорбиновая кислота 5% – 10 мл внутривенно 2 раза в день. Муколитик: Ингомист 6,0 мл в/в 3 раза в день. Антибактериальная терапия: левофлоксацин 100 мл × 2 раза в день, сульбактам + цефоперазон. Лабораторные данные от 30.08.2021: Гемоглобин — 117 г/л. Лейкоциты — $13,2 \times 10^9$ /л СОЭ — повышено Тромбоциты — 185×10^9 /л Нейтрофилы — 32,7% Глюкоза — 9,8 ммоль/л АЛТ — 38 Ед/л Общий белок — 62,6 г/л Креатинин — 194,3 мкмоль/л Мочевина — 12,9 ммоль/л D-димер — 1,75 Прокальцитонин — 0,29 С-реактивный белок (СРБ) — 200 мг/л. Ход заболевания и смерть: Несмотря на проведение интенсивной оксигенотерапии, состояние пациента продолжало ухудшаться.

30.08.2021 в 07:40 зафиксирована остановка дыхания и сердечной деятельности. Начаты реанимационные мероприятия (ИВЛ + наружный массаж сердца), однако в течение 30 минут восстановления

жизнедеятельности не достигнуто. Зафиксированы: Зрачки максимально расширены, реакция на свет отсутствует АД — 0 мм рт. ст. Пульс — отсутствует SpO₂ — 0% Биологическая смерть зарегистрирована в 08:10 30.08.2021. Все проводимые лечебные мероприятия соответствовали Протоколам №7 и №8 лечения пациентов с COVID-19, утверждённым Министерством здравоохранения Республики Узбекистан. Клинический посмертный диагноз: **Основное заболевание:** COVID-19, крайне тяжёлое течение (МКБ-10: U07.1) **Конкурирующее заболевание:** Острый коронарный синдром (ИБС), депрессия сегмента ST **Сопутствующие заболевания:** Хроническая сердечная недостаточность II степени Гипертоническая болезнь I степени Сердечно-сосудистый риск – IV степень (очень высокий) Ожирение IV степени. **Осложнения:** Внебольничная двусторонняя интерстициальная пневмония тяжёлого течения Острая дыхательная недостаточность III степени ОРДС тяжёлой формы Тромбоэмболия лёгочной артерии Сепсис Гипоксическая энцефалопатия Полиорганная недостаточность

Патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание: COVID-19 (ПЦР положительный от 19.08.2021). Двусторонняя геморрагическая, десквамативная, пролиферативная, тотальная полисегментарная вирусная бронхопневмония.

Осложнения основного заболевания: Общее венозное полнокровие и дистрофия внутренних органов Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) Некротический нефроз Геморрагический отёк лёгких. **Сопутствующее заболевание:** Ожирение IV степени.

ВЫВОДЫ ПО ТРЕТЬЕЙ ГЛАВЕ

Случаи летального исхода от COVID-19 наблюдались практически в равной степени среди представителей всех возрастных групп. В зависимости от стадии прогрессирования заболевания, случаи смерти распределялись следующим образом: в период пика клинических проявлений — 22,7%, в фазе

интенсивного развития воспалительного процесса — 31,8%, в период развития осложнений — 34,0%, на стадии вторичных изменений — 11,3%.

Непосредственными причинами смерти у больных, скончавшихся от COVID-19, были: тромбоэмболия лёгочной артерии — 9,0%, острая почечная недостаточность — 31,8%, отёк лёгких — 20,4%, синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдром) — 27,2%, а также отёк головного мозга и пневмоторакс — 4,5%.

Установлено, что наличие отягощённого преморбидного фона, включающего хронические сопутствующие заболевания, способствовало более тяжёлому течению COVID-19 и значительно увеличивало риск летального исхода. Наибольшее клинико-прогностическое значение среди таких состояний имели: артериальная гипертензия — у 27,3 % пациентов, ишемическая болезнь сердца — у 25,0 %, сахарный диабет — у 18,1 %, ожирение — у 20,4 %, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) — у 11,3 %. Кроме того, в отдельных случаях выявлялись такие заболевания, как ревматизм, кардиомиопатия, бронхиальная астма и туберкулёз лёгких, также негативно влияющие на исход заболевания.

Результаты клинико-морфологического анализа умерших от COVID-19 показали, что на первой стадии заболевания, характеризующейся очаговой пневмонией в фазе экссудации, приходилось 59,0% летальных исходов, тогда как на второй стадии — в фазе пролиферации, сопровождающейся интерстициальной пневмонией, — 41,0%.

IV ГЛАВА РЕЗУЛЬТАТЫ СПЕЦИАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

§4.1. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ, РАЗВИВАЮЩИЕСЯ В АРТЕРИЯХ И МИКРОСОСУДАХ ПОЧЕК ПРИ COVID-19

Инфекция SARS-CoV-2 может связываться с рецептором ACE2 в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов в органах и влиять на них, повреждая стенки кровеносных сосудов в разной степени, приводя к дисциркуляторным и ишемическим изменениям. При инфекции SARS-CoV-2 повреждение эндотелия нарушает свертывающую систему крови, в результате чего развивается тромбоз. Из-за высокой экспрессии фермента ACE2 в почках вирус SARS-CoV-2 непосредственно поражает эндотелий почечных сосудов, канальцевый эпителий и подоциты. Вирусное повреждение эндотелия кровеносных сосудов провоцирует их воспаление, усиливает дисциркуляторные процессы, развивает тромбоз, вызывая ишемию и инфаркт тканей и органов. Кроме того, коронавирусы вызывают стаз в кровеносных сосудах микроциркуляторного русла, синдром сладжа, денатурацию и закупорку белков плазмы в их полостях, диапедезное кровоизлияние в окружающие ткани. Если у пациентов в качестве фона имеются сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания почек, то под влиянием коронавируса патоморфологические изменения в сосудах, характерные для этих заболеваний, прогрессируют еще быстрее, усиливаются и осложняются. Параллельно с этими изменениями под влиянием коронавируса в иммунной системе организма развивается гиперчувствительность, в органах и тканях развивается системная дезорганизация и иммунное воспаление, в первую очередь в кровеносных сосудах и интерстициальной ткани.

Поражение почек под воздействием SARS-CoV-2 обусловлено развитием таких реакций, как шторм цитокинов, ишемия, гиперкоагуляция вследствие включения цепи ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При COVID-19 от 25% до 50% случаев поражаются почки и проявляются протеинурией, гематурией, тубулопатией, в 15% случаев развивается острое

поражение почек. Хроническая болезнь почек, факторы риска их развития - сахарный диабет, ожирение, гипертензия, атеросклероз, гломерулонефрит, пиелонефрит, мочекаменная болезнь играют важную роль в повреждении почек SARS-CoV-2. Поэтому в нашем исследовании мы сначала проанализировали клинико-anamнестические данные пациентов и определили частоту встречаемости заболеваний как фактора риска.

При морфологическом исследовании кровеносных сосудов почек были изучены входная почечная артерия, дугообразная артерия между корковым и мозговым слоями, приносящая и выносящая кровь в капилляры, в том числе вторичные перитубулярные артерии отводящей артерии. При изучении стенки артерии, входящей в почки, было обнаружено, что наружная адвентиция, образующая стенку этой артерии, средний мышечный слой не развивает значительных патоморфологических изменений. Только в интима внутренней поверхности стенки артерии выявлена небольшая складчатость, уплощение эндотелиальных клеток, гиперхромазия базальной мембраны, деформация соединительных волокон в ее составе (см. рис.4.1). Эти изменения могут быть общими патоморфологическими изменениями, развившимися в ответ на вирусный инфекционный процесс - т.е. общая поверхностная дезорганизация тканевых структур.

При изучении стенки дугообразных артерий, расположенных между корковым и мозговым слоями почки, было замечено, что все слои стенки артерий одинаково развиты в отеке и деформации. В результате установлено, что просвет артерий сужен, эритроциты в просвете расположены беспорядочно, адгезируются к внутренней поверхности стенки артерии и образуют своеобразные скопления. Было замечено, что интимальный слой стенки артерий больше опухает, чем другие слои, утолщается, в некоторых областях выпячивается, а в других областях проникает в мышечный слой. Было обнаружено, что белки плазмы концентрировались на внутренней поверхности интимального слоя, образуя гомогенный белок в виде светлых эозинофилов (см. Рисунок 4.2).

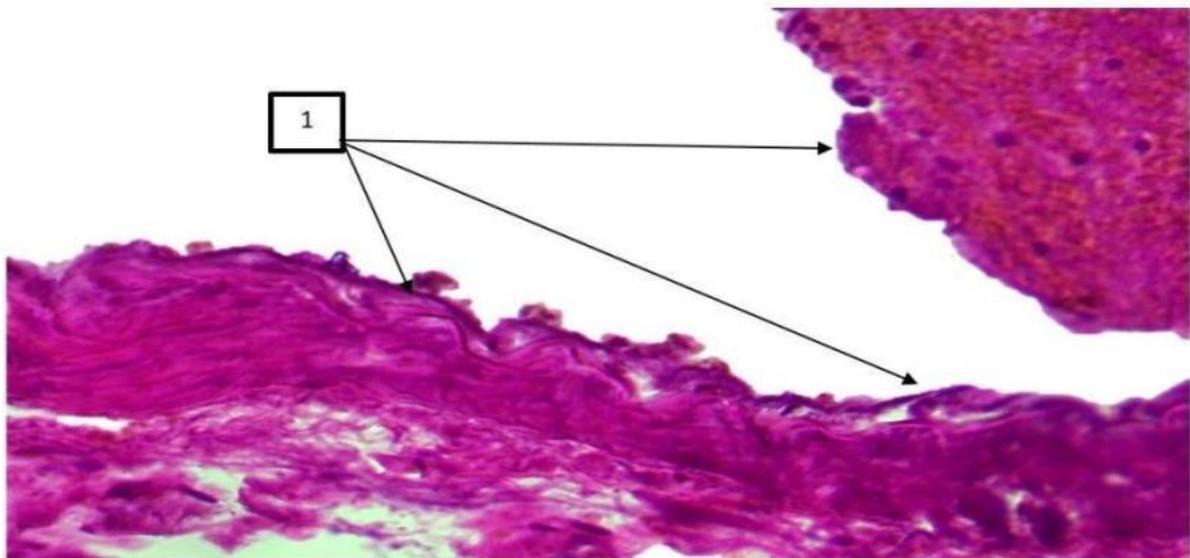


Рисунок 4.1. Поверхностная дезорганизация структур стенки, интимы входящей в почки артерии (1). Краска: Г-Э. Кат: 10x40.

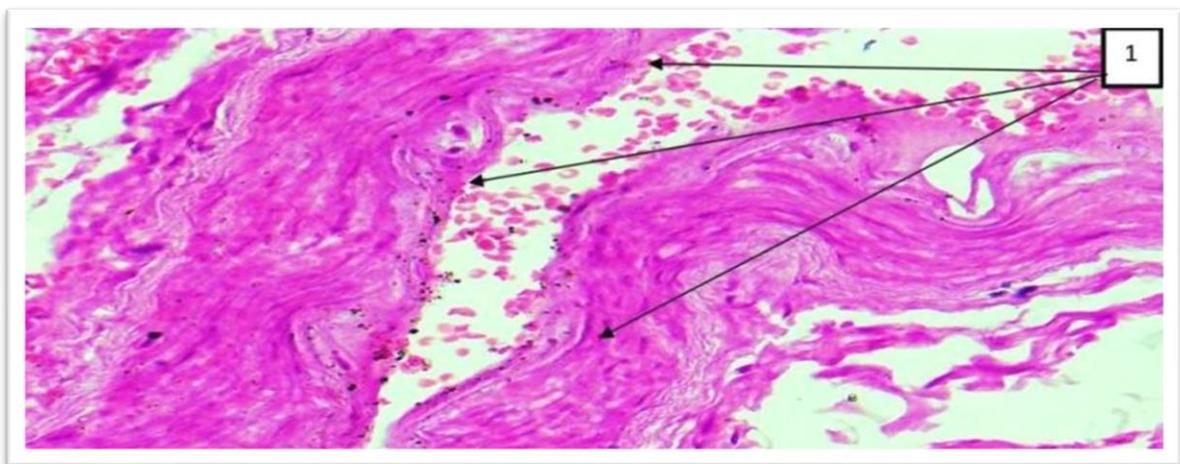


Рисунок 4.2. Деформация стенки межслойной дугообразной артерии, обусловленная отеком, с адгезией белков плазмы и эритроцитов к внутренней поверхности (1). Краска: Г-Э. Кат: 10x40.

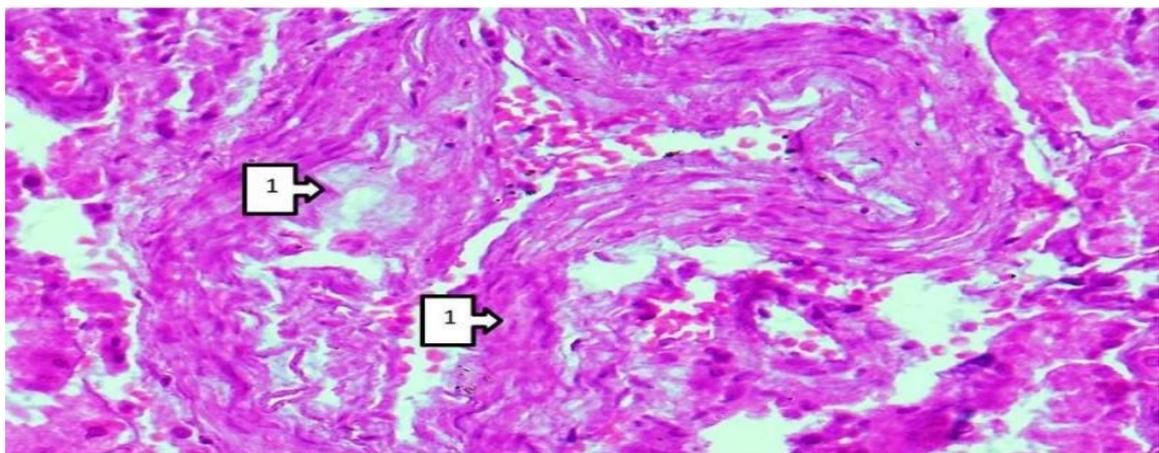


Рисунок 4.3. Наличие дугообразной артерии между слоями почки, ее деформация, фибриноидный некроз в стенке, очаги деструкции (1). Краска: Г-Э. Кат: 10x40.

Наблюдалось, что клетки эндотелия растягиваются и меняют форму за счет отека и дезорганизации. Также было обнаружено, что базальная мембрана несколько утолщена из-за отека и плазморрагии, а в некоторых местах деформирована. В отдельных участках интимы стенки артерии наблюдалось появление макрофагов и лимфоцитов. При исследовании мышечного слоя было обнаружено, что мышечные клетки и миофибриллы расположены в одном направлении, в некоторых местах они фрагментированы и вакуолизированы из-за наличия интерстициального отека. Установлено, что в адвентициальном слое, как и в интимае, за счет отека и дезорганизации развиваются выраженные патоморфологические изменения. Кровеносные сосуды в адвентиции были полнокровными, вокруг них наблюдалось диапедезное кровоизлияние, волокнистые структуры соединительной ткани были гомогенизированы мукоидным набуханием и деструкцией в некоторых местах.

Отмечено, что относительно небольшая ветвь дугообразных артерий между слоями почек также сильно деформирована, в слоях стенки развиваются отек, мукоидное набухание и фибриноидный некроз. Установлено, что полость этой артерии также резко сужена, в ней беспорядочно расположены эритроциты. Установлено, что некоторые эндотелиальные клетки внутреннего слоя набухшие, другие смещены и десквамированы, к некоторым адгезированы лимфоциты. Было обнаружено, что в мышечном слое стенки этих артерий присутствуют очаги сильной степени деструкции, и мышечные клетки там превратились в бесструктурную ткань в результате миолиза, миорексиса и деструкции (см. Рисунок 4.3).

В промежуточной соединительной ткани вокруг артерии обнаружены участки фибриноидного некроза, кровоизлияния и очаги сильного отека.

В качестве следующей задачи данного научного исследования было выбрано морфологическое изучение артерий, входящих в капсулы, которые являются ветвями дугообразных артерий почек, и артерий, отводящих кровь. В ткани почек артерии, приносящие и выносящие кровь в капсулы, имеют

гистологически совершенное строение, то есть из литературы известно, что все тканевые слои в их стенке хорошо развиты и усовершенствованы.

Изучение этих артерий в почках пациентов, умерших от инфекции COVID-19, является важным и позволит получить высокий уровень данных. При изучении стенок артерий, приносящих кровь в капилляры, наблюдалось сужение просвета артерий и утолщение их стенок. Наблюдалось, что внутренний интимный слой стенки состоит из относительно плотной ткани, а клетки эндотелия на внутренней поверхности имеют однослойное удлиненное строение. Было обнаружено, что они имеют удлиненную форму, расположенную по кругу в подлежащей интимае, с темно окрашенными ядрами, а волокнистые структуры среди них также плотные и темно эозинофильные. Установлено, что патоморфологические изменения развиваются только между интимой и мышечными слоями и состоят из выраженного отека и лимфогистиоцитарной инфильтрации (см. рис. 4.4).

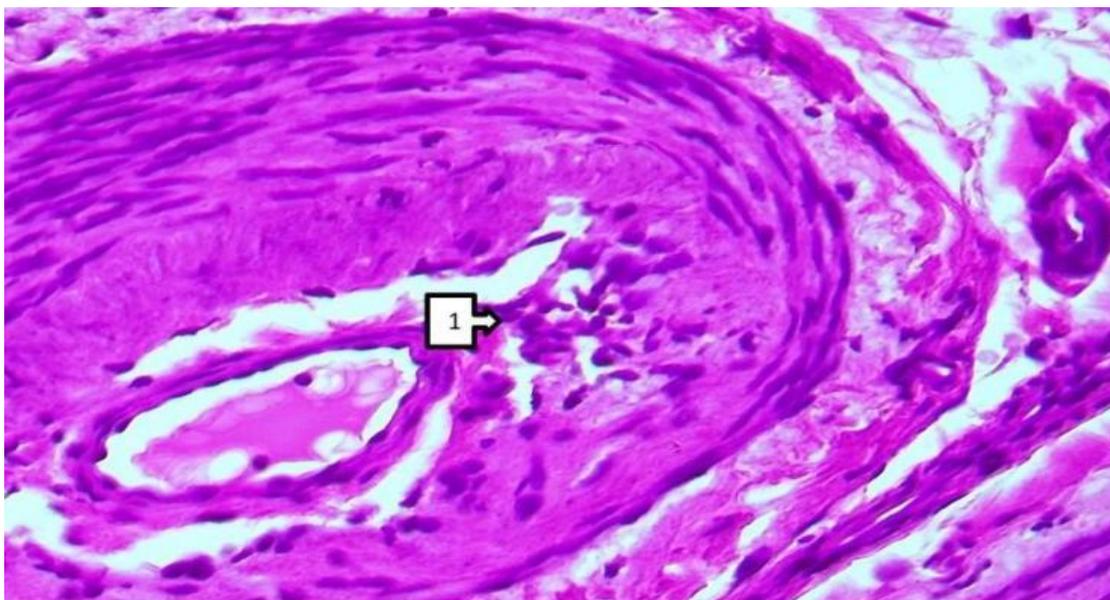


Рис.4.4. Развитие отека и воспаления с лимфогистиоцитарным инфильтратом в интимае артерии, входящей в почечные канальцы (1). Раскраска: G-Е. Кат: 10x40.

Этот воспалительный инфильтрат располагался в интимном слое стенки артерии и состоял из молодых клеток соединительной ткани, макрофагов и лимфоцитов. В результате инфильтрации установлено, что соединительнотканые структуры интимы стенки артерий разрушены и подвергнуты деструкции. Было обнаружено, что мышечный слой состоит из

относительно гипертрофированных гладкомышечных клеток, расположенных окружно. Установлено, что в наружном адвентициальном слое соединительнотканые структуры отечны и дезорганизованы, местами появляется лимфогистиоцитарный клеточный инфильтрат.

Установлено, что стенка выносящей артерии из почечных капилляров отличается по строению от стенки приносящей артерии. Установлено, что в стенке эфферентной артерии тонкий внутренний интимальный слой, состоящий всего из эндотелиальных клеток и базальной мембраны, мышечный слой толстый и сильно развит.

При исследовании почек больных, умерших от инфекции COVID-19, было обнаружено, что в интимае стенки артерии, отводящей кровь из капилляров, развились дистрофия и воспалительные изменения, пролиферировали как эндотелиальные, так и интимальные клетки (см. рис. 4.5).

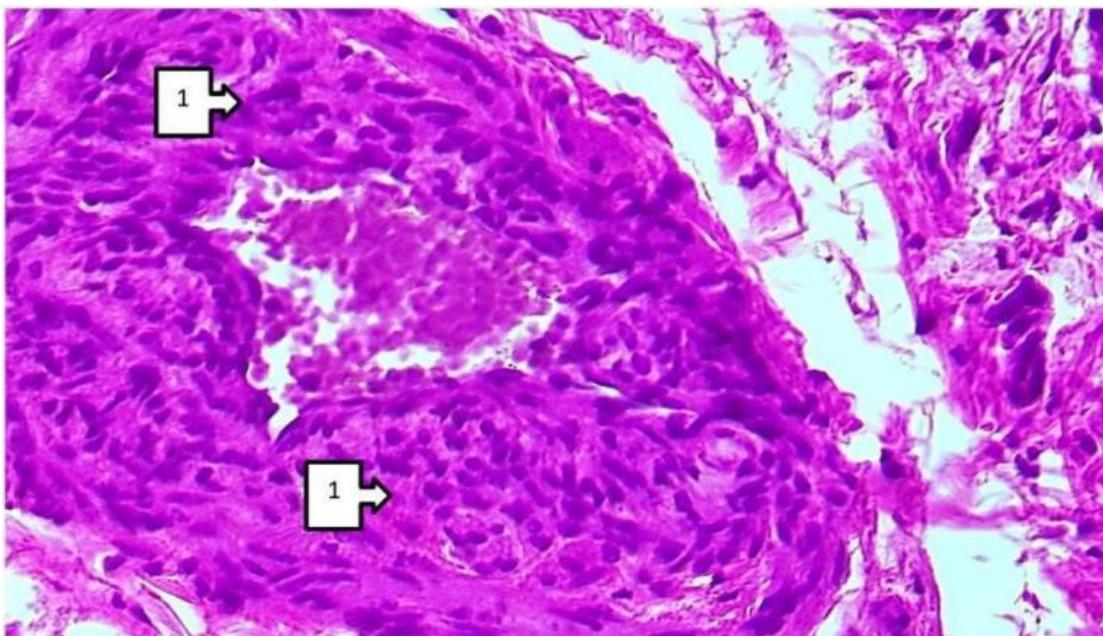


Рисунок 4.5. Утолщение из-за пролиферации клеток эфферентной артерии и интимы капилляра, беспорядочное расположение мышечного слоя (1). Окраска: Г-Э. Кат: 10x40.

Было обнаружено, что мышечный слой резко утолщен, гладкие мышечные клетки гипертрофированы и расположены хаотично. В адвентиции

наблюдался сильный отек и дезорганизация волокнистых структур. У пациентов, умерших от COVID-19, в результате морфологического исследования почек пациентов, умерших от заболеваний, реализующих все фоновые характеристики, были выявлены патоморфологические изменения, специфичные для каждого из них.

В капиллярной сети капилляров наблюдалось паралитическое расширение капилляров, истончение их стенки, плотное расположение белка плазмы и эритроцитов в полости. Эндотелиальные клетки стенки капилляров были растянуты и истончены, цитоплазма окружающих подоцитов подверглась мелкокапельной вакуольной дистрофии. Было обнаружено, что мезангиальные клетки относительно пролиферировали и подверглись гиперхромазии (см. рис. 4.6).

Установлено, что расширение и полнокровие этих капилляров в капиллярной сети капилляров происходит за счет резкого сужения выносящей из них артерии и застоя крови. В других случаях капиллярная сеть почечного канала несколько коллапсировала и уменьшалась в размерах. В то время как часть капилляров в капиллярной сети была расширена, как описано выше, было обнаружено, что полость другой части была заполнена и уплотнена сильно эозинофильным окрашенным белковым веществом (см. Рисунок 4.7). Установлено, что клетки эндотелия, подоцита и мезангия находятся на уровне пролиферативной активности и несколько увеличены.

В некоторых случаях сеть капилляров и капилляров коллапсировала, резко уменьшалась, тканевые структуры в ней сморщивались и уплотнялись. При исследовании афферентной и эфферентной артерий - афферентная артерия слегка сужена, в просвете наблюдается тромб, состоящий из волокон фибрина, эритроцитов и лимфоцитов (см. рис. 4.8).

Стенка этой артерии утолщена из-за пролиферации и увеличения клеток в ней. Наблюдалось, что внутренняя поверхность артерии неровная, одна из эндотелиальных клеток в ней отслоена, а другая выглядит шероховатой из-за

гипертрофии. Следовательно, образование тромба вследствие повреждения внутренней поверхности артерии подтверждает этот процесс.

Эфферентная артерия, плотно прилегающая к капилляру, резко расширена, в просвете обнаружено скопление лимфоцитов и макрофагов. В результате наблюдалось расширение эфферентной артерии, истончение ее стенки, нарушение целостности в некоторых областях.

Следующей задачей морфологического исследования почек у пациентов, умерших от COVID-19, было изучение вторичных перитубулярных артерий, исходящих из межканальцевых капилляров почек. Известно, что эти артерии снабжают кровью проксимальные и дистальные извитые каналцы. В нашем исследовании были выявлены различные патоморфологические изменения в этих артериях.

Установлено, что в одном случае стенка эфферентной артерии утолщается, просвет сужается, в другом стенка истончается и расширяется, в другом просвет артерии обтурируется тромбом, в другом в просвете артерии появляются несколько фрагментов тромбов, прикрепленных к стенке. Такие патоморфологические изменения в эфферентной артерии неизбежно вызывают ишемию извитых канальцев и некроз их эпителия.

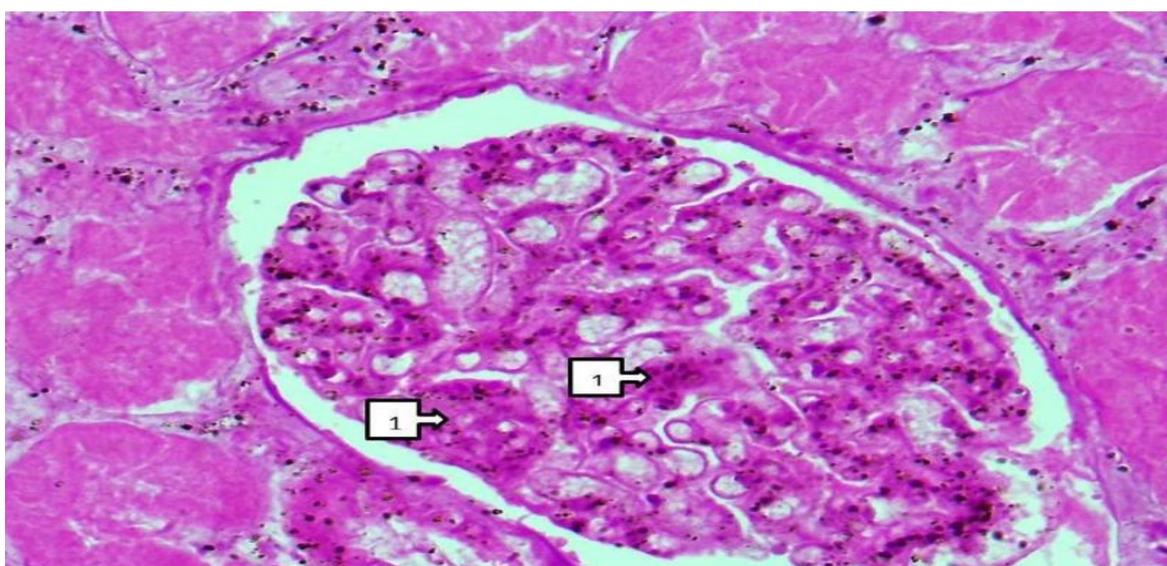


Рис.4.6. Расширение и полнокровие капилляров почечной лоханки, пролиферация мезангия. Раскраска: G-E. Кат: 10x40.

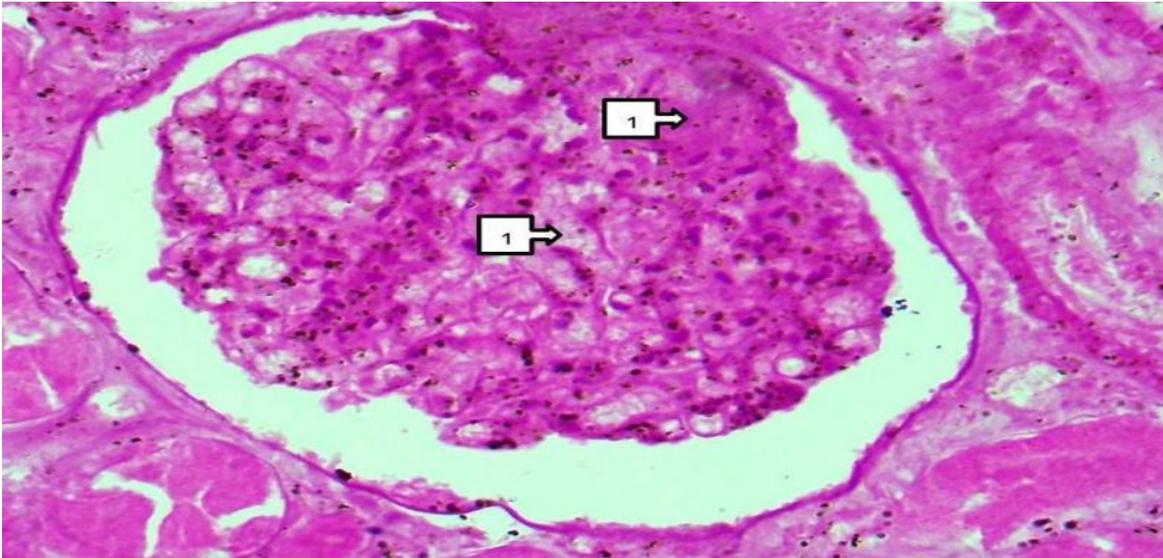


Рис.4.7. Расширение капсулы, капилляров одной части, заполнение другой части белковым веществом. Раскраска: Г-Е. Кат: 10x40.

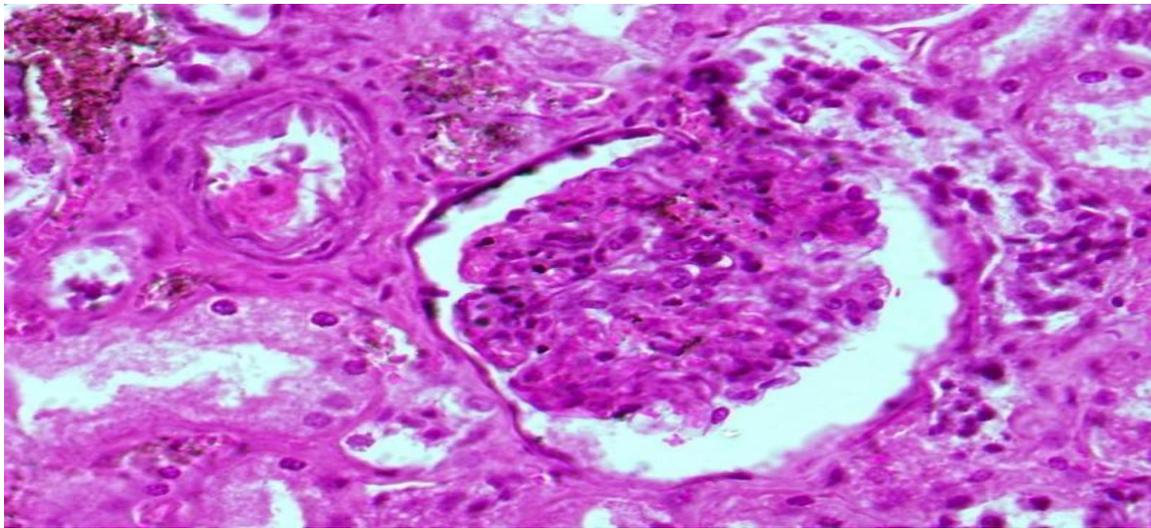


Рис.4.8. Сужение и тромбоз почечных афферентных артерий, расширение эфферента, заполнение лимфоцитами и макрофагами. Тромбы также сформировались в капиллярах капсулы, Окраска: Г-Э. Кат: 10x40.

На микрофотографии (рис. 4.9) просвет эфферентной артерии полностью обтурирован тромботическими массами; стенка сосуда истончена и местами деструктурирована. Эпителий извитых канальцев, прилежащих к артерии, подвергся некрозу: ядра пикнотичны либо отсутствуют, цитоплазма представлена бесструктурной мелкозернистой массой. При этом канальцы петли Генле сохранены: их просвет мал, однослойный призматический эпителий интактен, гистоархитектоника не нарушена. Рядом расположенная вена резко расширена, полнокровна; в периваскулярной строме отмечаются диапедезные кровоизлияния.

При морфологическом исследовании почек больного, умершего от инфекции COVID-19, развившейся на фоне сахарного диабета в организме больного, было выявлено следующее. Установлено, что в полости перитубулярной артерии, являющейся ветвью эфферентной артерии в ткани почек, образовалось несколько фрагментов тромба, прикрепленных к ее стенке.

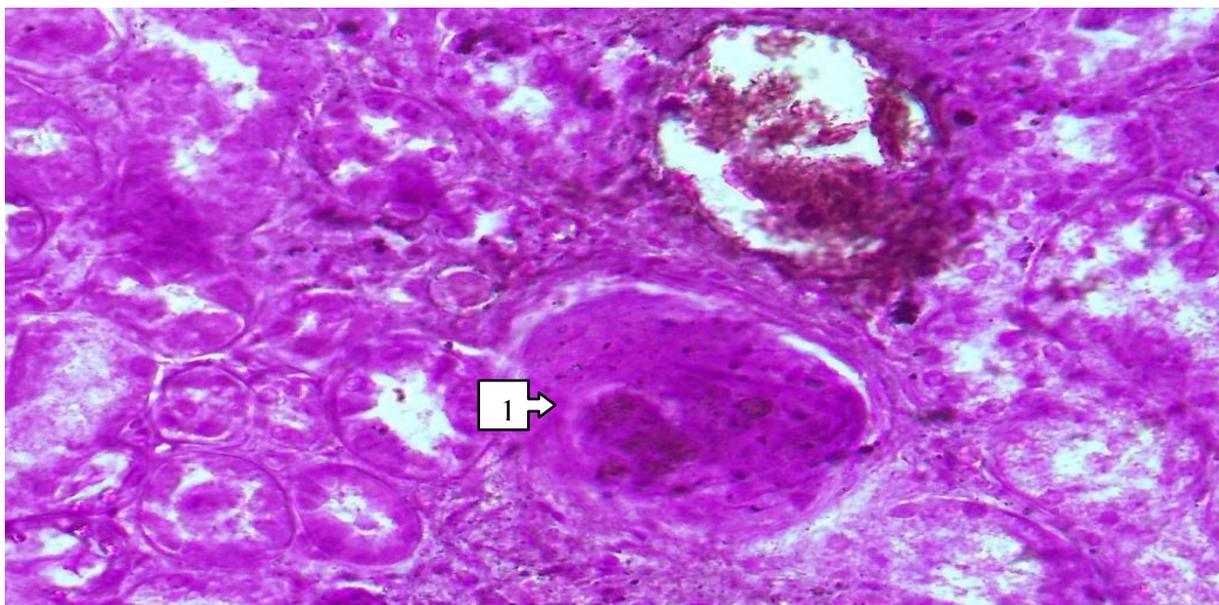


Рисунок 4.9. Полное obtурация просвета перитубулярной ветви эфферентной артерии тромбом. Окраска: Г-Э. Кат: 10x40.

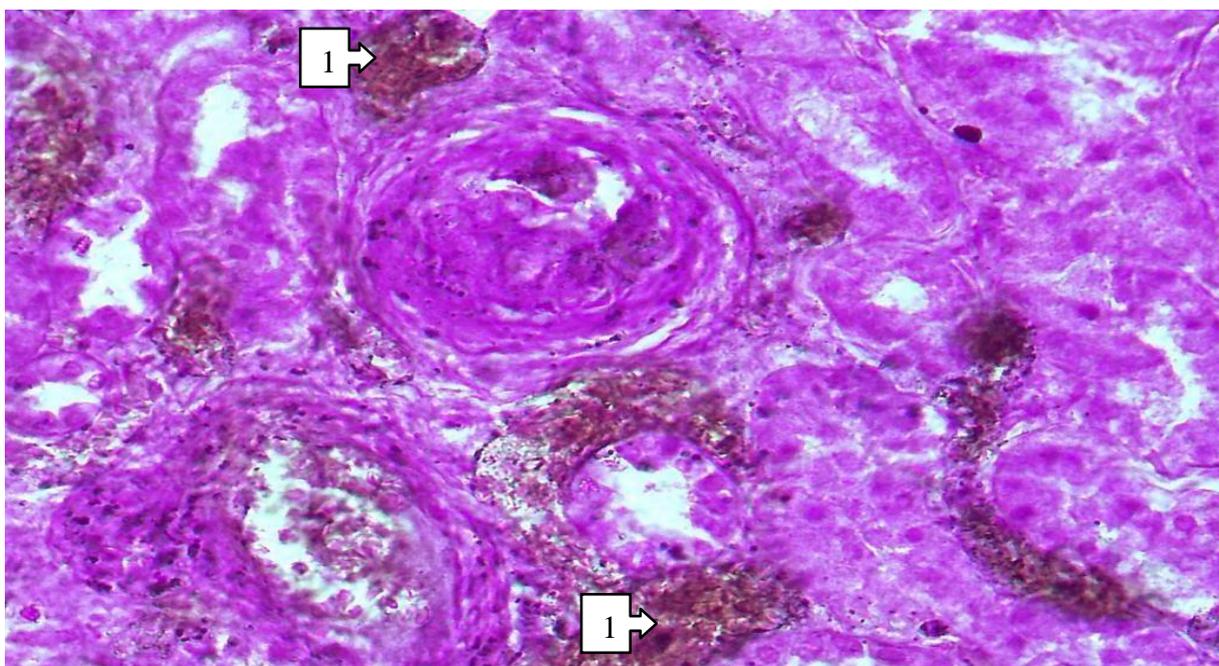


Рисунок 4.10. Образование нескольких тромбов в просвете перитубулярной ветви эфферентной артерии. Окраска: Г-Э. Кат: 10x40.

Было обнаружено, что один из фрагментов тромба относительно крупный, другой меньший, а третий состоит из мелких фрагментов, и было обнаружено, что все они прикреплены к стенке артерии (см. Рисунок 4.10). Все венозные кровеносные сосуды вокруг этой артерии были резко расширены и переполнены, некоторые из них были окружены диапедезным кровоизлиянием.

При морфологическом исследовании почечных артерий у пациентов, умерших от осложнений, вызванных COVID-19, учитывались фоновые хронические заболевания, такие как сахарный диабет, атеросклероз, артериальная гипертензия, гломерулонефрит, пиелонефрит и мочекаменная болезнь. Каждое из этих состояний обуславливало характерные патоморфологические изменения сосудистой стенки, включая артерии почек, на фоне которых поражения, индуцированные SARS-CoV-2, имели выраженный утяжеляющий эффект.

В частности, у пациентов с сахарным диабетом выявлялись признаки гипергликозной дистрофии, связанной с накоплением углеводов в интима почечных артерий в условиях хронической гипергликемии. На этом фоне повреждающее воздействие SARS-CoV-2 усиливало деструктивно-дистрофические процессы в интима и эндотелии, способствуя формированию тромбозов.

При атеросклерозе наблюдались типичные для данного заболевания изменения — липоматоз, липосклероз, фиброз интимы. Однако на фоне COVID-19 отмечалось значительное усиление повреждения эндотелия и активация тромбообразования, что указывало на потенцирующий эффект вирусной инфекции в условиях уже нарушенной сосудистой стенки.

У пациентов с гипертонической болезнью в почечных артериях определялись явления плазматического пропитывания, гиалиноза и склероза. Эти изменения, характерные для гипертензивного поражения сосудов, в условиях коронавирусной инфекции усугублялись за счёт вирус-

индуцированного эндотелиита, что способствовало быстрому прогрессированию тромбоэмболических осложнений.

В случае сочетания COVID-19 с гломерулонефритом в сосудистой стенке фиксировались как типичные признаки аутоиммунного воспаления, так и специфическое для SARS-CoV-2 поражение эндотелия. Это сочетание приводило к активации системного иммунного воспаления, что дополнительно усиливало васкулитоподобные процессы.

При наличии хронического пиелонефрита COVID-19-индуцированные изменения наслаивались на уже существующие признаки хронического воспаления сосудов почек. В таких случаях морфологически наблюдались выраженные деструктивные и дистрофические изменения в артериальной стенке, что подтверждало усугубляющее влияние инфекции SARS-CoV-2 на хронический воспалительный процесс.

Таким образом, COVID-19 оказывает выраженное повреждающее воздействие на почечные артерии, усиливающееся на фоне сопутствующих хронических заболеваний, что способствует более быстрому и тяжёлому развитию сосудистых осложнений, включая тромбоз и острое нарушение микроциркуляции.

Заключение:

При COVID-19 чаще всего поражается дугообразная артерия, расположенная на границе коркового и мозгового слоёв почки. Во всех её оболочках выявляются диффузный отёк и дезорганизация; в интимае наблюдаются десквамация эндотелия и адгезия плазменных белков и эритроцитов.

В приносящей и выносящей артериолах клубочка отмечены характерные изменения: для приносящей артериолы типичны гипертрофия интима за счёт лимфогистиоцитарного инфильтрата и умеренное утолщение стенки; для выносящей — пролиферация эндотелия, утолщение медиального слоя и дезориентация гладкомышечных клеток.

Микрососуды капиллярного русла нефрона варьируют от резко расширенных и полнокровных до спазмированных; базальная мембрана капилляров мукоидно набухшая и утолщённая. Эндотелиоциты, подоциты и мезангиальные клетки находятся в состоянии пролиферативной активации. Часть капиллярной сети дилатирована, другая — коллапсирована и сморщена.

Перитубулярные артериолы коркового интерстиция поражаются наиболее выражено: их просвет обтурирован тромбами, иногда представленными несколькими фрагментами различного размера; окружающие вены резко расширены и переполнены кровью.

§4.2. ПАТОМОРФОЛОГИЯ КРУГЛЫХ ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦЕВ ПРИ COVID-19

S-белок вируса SARS-CoV-2 обладает высокой структурной гомологией с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2), что обеспечивает его сродство к этому рецептору, превышающее аффинность аналогичного белка SARS-CoV более чем в 10 раз. Рецептор ACE2 экспрессируется на поверхности клеток различных тканей, включая респираторный эпителий, альвеолоциты, альвеолярные макрофаги, эндотелий сосудов, эпителий желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей, интерстициальную ткань коркового слоя почек, базальную мембрану почечных канальцев, а также некоторые другие клеточные популяции. Такое широкое распределение рецепторов ACE2 определяет выраженный политропизм вируса SARS-CoV-2 и объясняет его способность поражать не только дыхательную систему, но и ряд других органов и тканей.

Когда SARS-CoV-2 повреждает любой орган или ткань, его сильная репликация приводит к виремии, иммунным нарушениям и гипоксии. Коренной патогенностью этого заболевания являются деструктивно-продуктивный тромбоваскулит и синдром гиперкоагуляции, микроангиопатия и паралич иммунной системы. Возбуждение гиперергического иммунного ответа на SARS-CoV-2 в организме больных вызывает выраженный системный воспалительный синдром, тяжелую альтерацию альвеолярной

ткани легких и других органов, а также развитие септического шока. Наряду с вышеизложенным, многие аспекты патогенеза и морфогенеза COVID-19 остаются неясными и не выясненными.

Известно, что в извитых канальцах нефрона осуществляется реабсорбция компонентов первичной мочи. Основной объём обратного всасывания — порядка 85 % — приходится на проксимальные извитые канальцы, где активному транспорту подвергаются глюкоза, аминокислоты, витамины, соли и вода. Оставшиеся 15 % реабсорбции реализуются в дистальных отделах, где преимущественно всасываются ионы натрия и другие катионы.

Строение эпителия отражает функциональную нагрузку. Клетки проксимальных канальцев характеризуются крупными размерами, наличием хорошо выраженной щёточной каёмки (микроворсинок) на апикальной поверхности и узким просветом канальца, что обеспечивает высокую площадь для всасывания. В отличие от них, эпителий дистальных канальцев имеет меньшие клетки и широкий просвет, а микроворсинки выражены слабо.

С учётом объёма транспортируемых веществ и интенсивности метаболизма, можно заключить, что проксимальные извитые канальцы несут наиболее высокую функциональную нагрузку, вследствие чего при различных патологических процессах именно их эпителий оказывается наиболее уязвимым. Именно в этих структурах чаще развиваются дистрофические и некротические изменения при воздействии инфекционных, токсических и ишемических факторов.

Как указывалось, выше, в ткани почек хорошо развита ренин-ангиотензиновая система, ангиотензинпревращающий фермент расположен в интерстициальной ткани коркового слоя почек, базальной мембране канальцев и интерстициальном веществе. Известно, что S-белок SARS-CoV-2 реплицируется на фермент ACE2, поэтому он повреждает эпителиальные клетки стенки кровеносных сосудов и канальцев через интерстициальную ткань коркового слоя почек. В подтверждение этого в данном исследовании

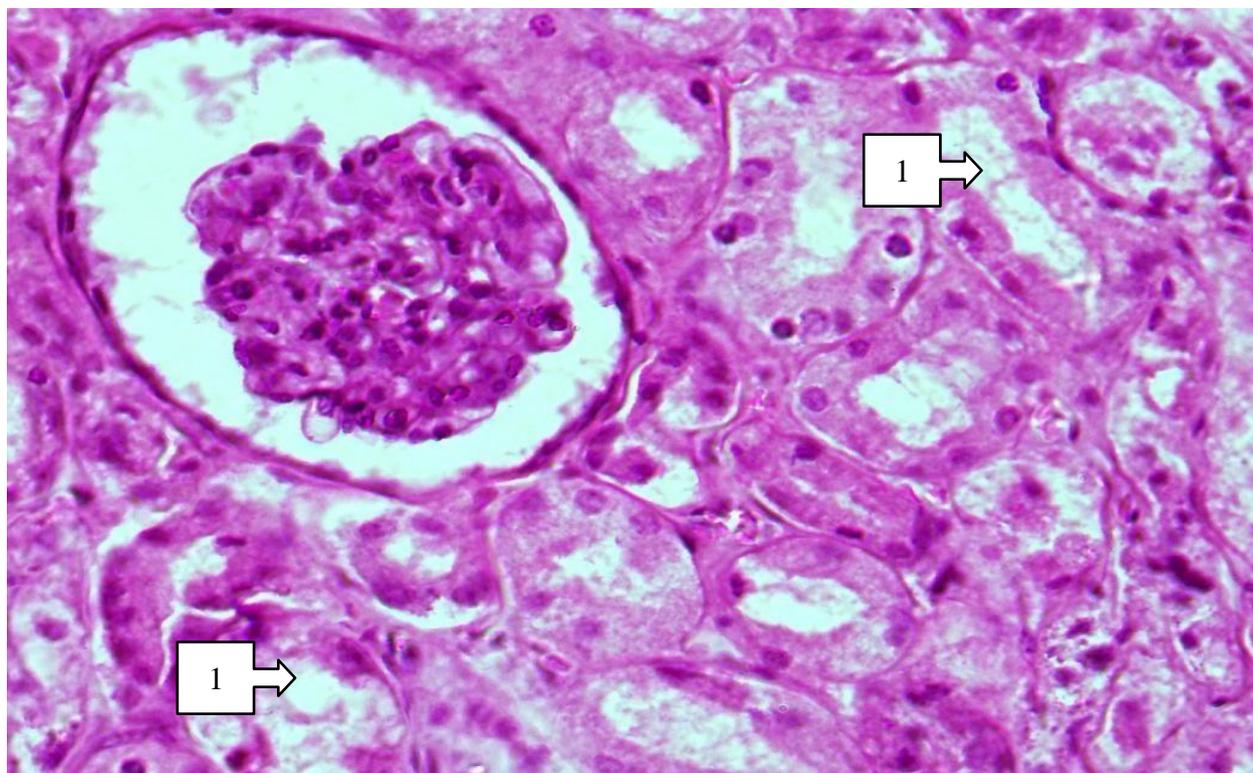
изучены патоморфологические изменения, развившиеся под влиянием коронавируса в извитых канальцах коркового слоя почек и интерстициальной ткани между ними.

При исследовании коркового слоя почек у пациентов, умерших от осложнений COVID-19 острой почечной недостаточности, было обнаружено, что вся ткань сильно отечна и подвержена дистрофии. Установлено, что гистотопография канальцев резко нарушена, особенно эпителий проксимальной части извитых канальцев подвержен вакуолярной и гиалиново-капельной белковой дистрофии (см. рис. 4.2.1). Эпителий этих канальцев увеличен за счет дистрофии, в цитоплазме имеются бесцветные вакуоли и эозинофильные белковые вещества. Установлено, что поверхность некоторых эпителиев, обращенная в просвет канальца, нарушена, вещества из цитоплазмы попадают в полость. В интерстициальной ткани между канальцами также наблюдается отек, дезорганизация, появление лимфоидных клеток в некоторых областях.

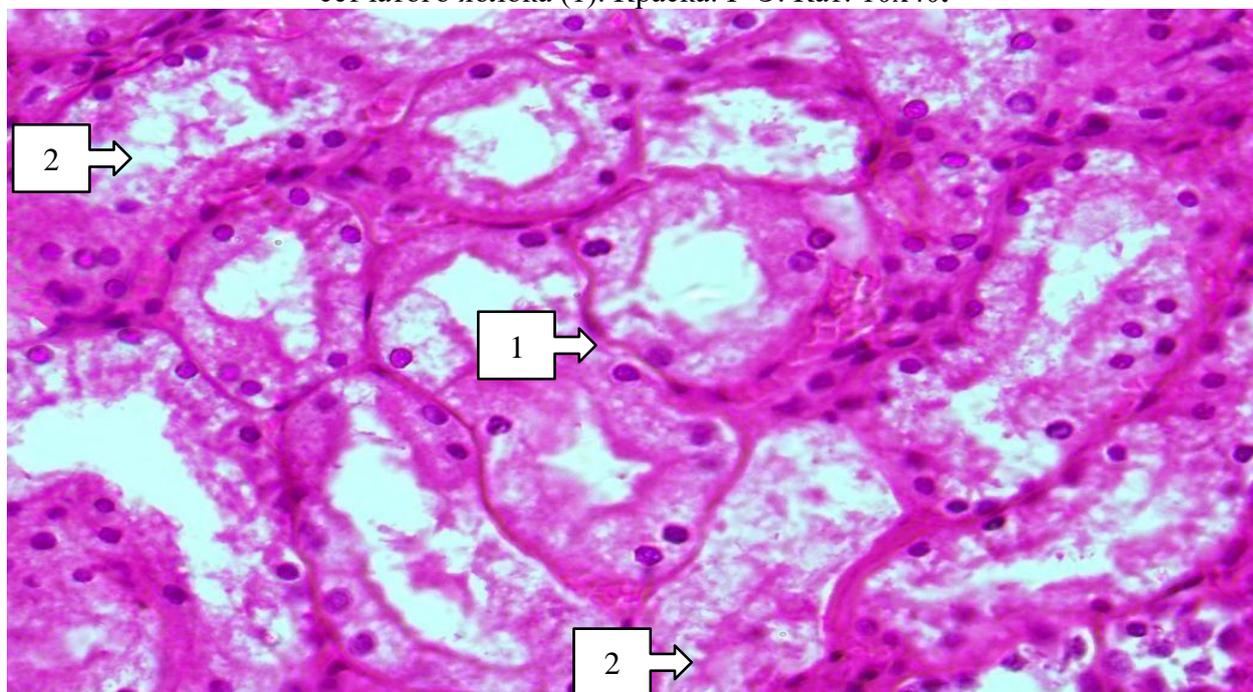
Известно, что SARS-CoV-2 вызывает деструктивно-продуктивный тромбоваскулит и синдром гиперкоагуляции, микроангиопатию и паралич иммунной системы в поврежденной ткани. Установлено, что в результате этих патогенетических воздействий в извитых канальцах почек также развились сильные патоморфологические изменения. В частности, наблюдается, что эпителий проксимальных извитых канальцев претерпевает различную степень гистотопографических изменений, в том числе цитоплазма эпителиальных клеток вакуолизируется и приобретает различную форму из-за неправильного накопления белков. некоторые из них сильно отекают, их поверхность разрушается, и цитоплазматические вещества попадают в полость (см. Рисунок 4.2.2). Эпителиальные ядра расположены хаотично и подвержены кариопикнозу и кариолизису в различной степени.

При инфекции COVID-19 поражаются все структурные компоненты почек, включая клубочковую капиллярную сеть. В результате воспалительно-деструктивных изменений нарушается нормальный процесс фильтрации, что

приводит к увеличенному прохождению белков в первичную мочу. В полости капилляров накапливается эозинофильное суглинистое белковое вещество, отражающее массивную протеинурию.



4.2. **Рис. 1.** Общий вид коркового слоя почек, извитых канальцев и капилляра, измененных коронавирусом. В полостях извитых канальцев определяются структуры сетчатого яблока (1). Краска: Г-Э. Кат: 10x40.



4.2. **Рисунок 2.** Из-за сильной дистрофии и отека коркового слоя почек и канальцевого эпителия он увеличился в объеме, а эпителий был разрушен (1). В полостях извитых канальцев определяются структуры сетчатого яблока (2). Окраска: Г-Э. Кат: 10x40.

Это патологическое белковое содержимое поступает в просвет проксимальных извитых канальцев, где частично реабсорбируется эпителиальными клетками. Избыточное всасывание белка приводит к перегрузке и метаболическому истощению эпителия, что морфологически проявляется развитием белковой (протеиновой) дистрофии канальцевых клеток. Подобное состояние значительно нарушает функцию нефрона и способствует прогрессированию почечной недостаточности.

Морфологически в эпителиоцитах проксимальных извитых канальцев выявляются признаки гиалиново-капельной белковой дистрофии, что отражает процесс избыточной реабсорбции белков при нарушенной клубочковой фильтрации (см. рис. 4.2.3). Наряду с этим, под воздействием вируса SARS-CoV-2 в интерстициальной ткани коркового слоя почек формируются очаги отёка и дезорганизации архитектоники ткани.

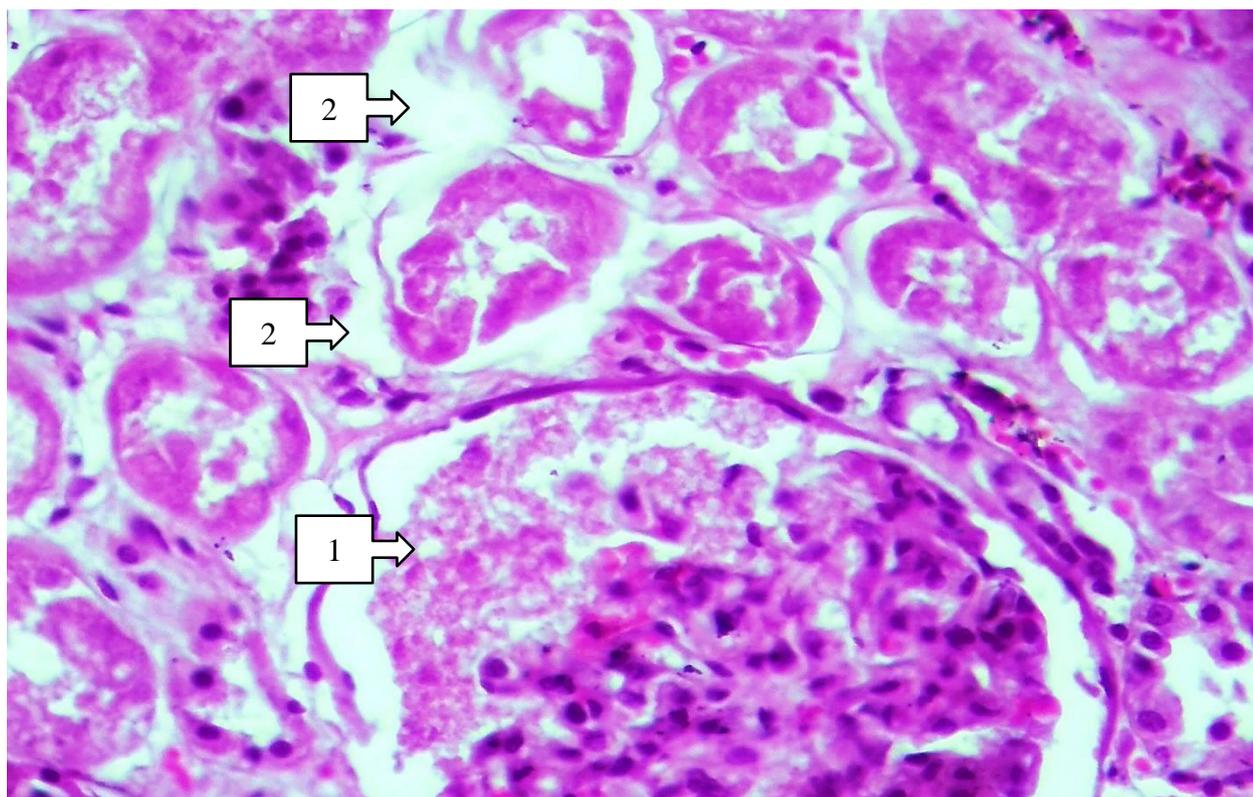
Дополнительным подтверждением вирусной этиологии поражения служит наличие лимфоидной инфильтрации в отдельных участках интерстиция, указывающей на активацию иммунного ответа. При микроскопическом исследовании под большим увеличением также выявляется деформация просветов извитых канальцев, варьирующая по форме и размерам, а их полости заполнены эозинофильным белковым материалом, свидетельствующим о глубоком нарушении функции канальцевого аппарата (см. рис. 4.2.4). Следовательно, в результате прямого воздействия коронавируса наблюдается сильная белковая дистрофия эпителия канальцев, а под воздействием цитокиновой атаки в интерстициальной ткани развивается отек и воспалительный процесс. Установлено, что избыток белков в первичной моче в просвете канальцев влияет на эпителий канальцев, что приводит к развитию белковой гиалиново-капельной дистрофии. В результате выявляется беспорядочное расположение эпителиальных ядер с различной степенью кариолиза и кариопикноза.

В результате развития сильной репликации SARS-CoV-2 в почках, виремии, иммунных нарушений, цитокиновой атаки и гипоксии наблюдается

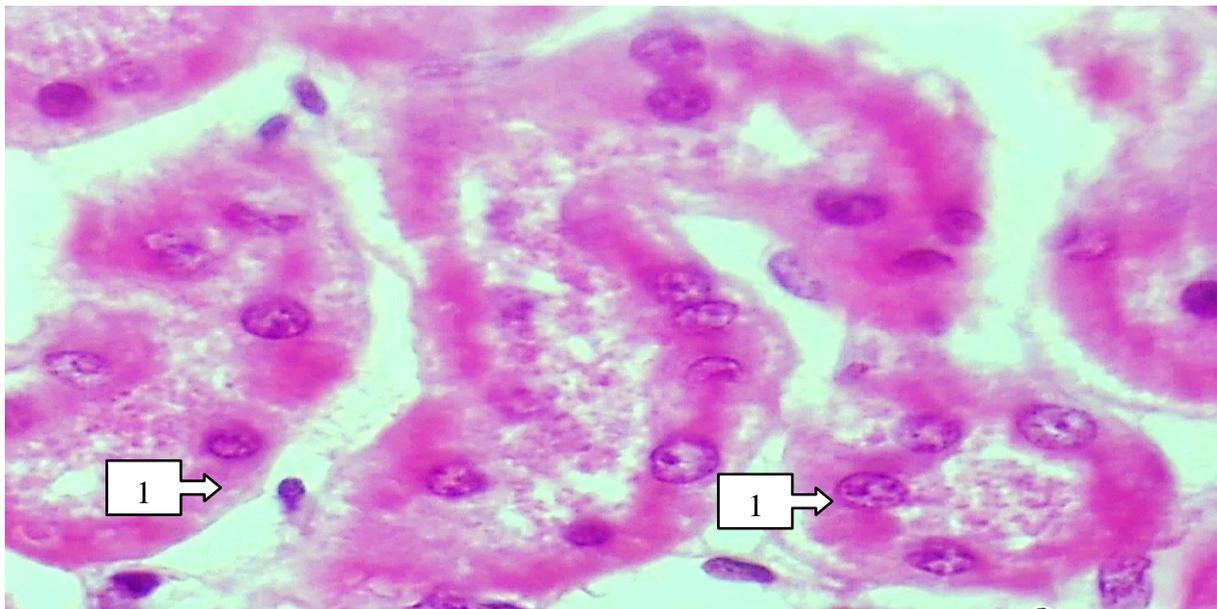
повреждение всех структур почечной ткани и развитие тяжелых патоморфологических изменений. В результате накопления белкового вещества в полости почечных капилляров, капилляры резко увеличиваются, капиллярная сеть сжимается и отклоняется в сторону, а наружная оболочка растягивается и истончается (см. Наблюдается лимфоидная инфильтрация вокруг капилляра и между канальцами, что приводит к расширению и разрушению интерстициальной ткани.

Выявляется полная деструкция всех канальцев, дистрофия и некроз эпителия, расширение просвета.

При выявлении метаболических и дистрофических изменений в ткани почек, развившихся под влиянием COVID, гистохимические методы исследования дают точные результаты для определения того, какие типы веществ увеличиваются, а какие уменьшаются.



4.2. **Рисунок 3.** Накопление белкового вещества в корковом слое почек, капиллярное пространство (1), коллапс из-за отека межканальцевой ткани (2). Окраска: Г-Э. Кат: 10x40.



4.2.Рисунок 4. Гиалиново-капельная белковая дистрофия эпителия коркового слоя почек, проксимальных извитых канальцев (1). Окраска: Г-Э. Кат: 10x40.

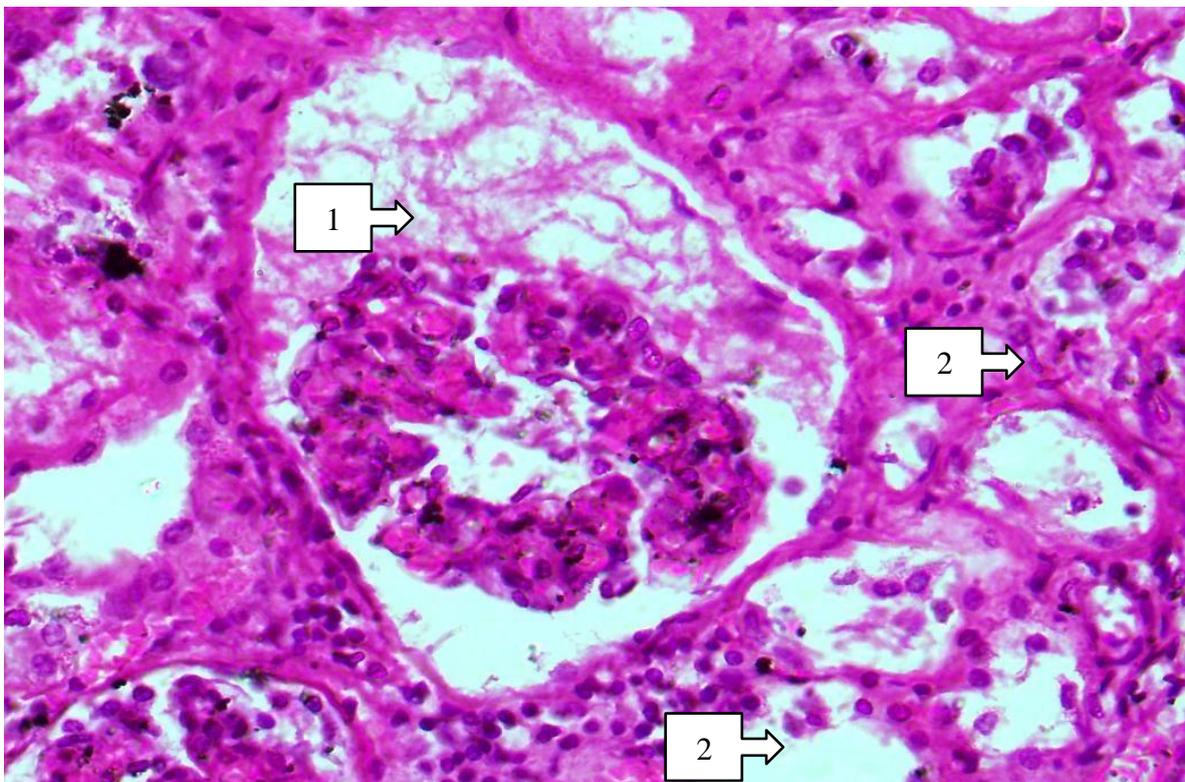


Рисунок 5. Накопление белкового вещества в корковом слое почек, в просвете капилляра, сильная деструкция канальцев. Краска: Г-Э. Кат: 10x40.

Вследствие патогенетических эффектов вышеупомянутого вируса, кислые гликозамингликаны часто накапливаются в интерстициальной ткани, создавая гидрофильные свойства, что приводит к абсорбции кости и отеку, дистрофии и некробиозу тканевых структур. На этом рисунке показано, что кислые гликозамингликаны, накопленные в интерстициальной ткани коркового слоя почек под воздействием COVID, окрашены в синий цвет

альцеиновым синим (см. Рисунок 4.2.6). В результате установлено, что интерстиций коркового слоя почек диффузно заполнен кислыми мукополисахаридами, расширен, подвержен дистрофии и отеку.

В результате определяется деформация извитых канальцев, дистрофия и некробиоз эпителия. В связи с сильным развитием процесса некробиоза установлено, что эпителиальные клетки полностью нарушили свою гистотопографическую структуру.

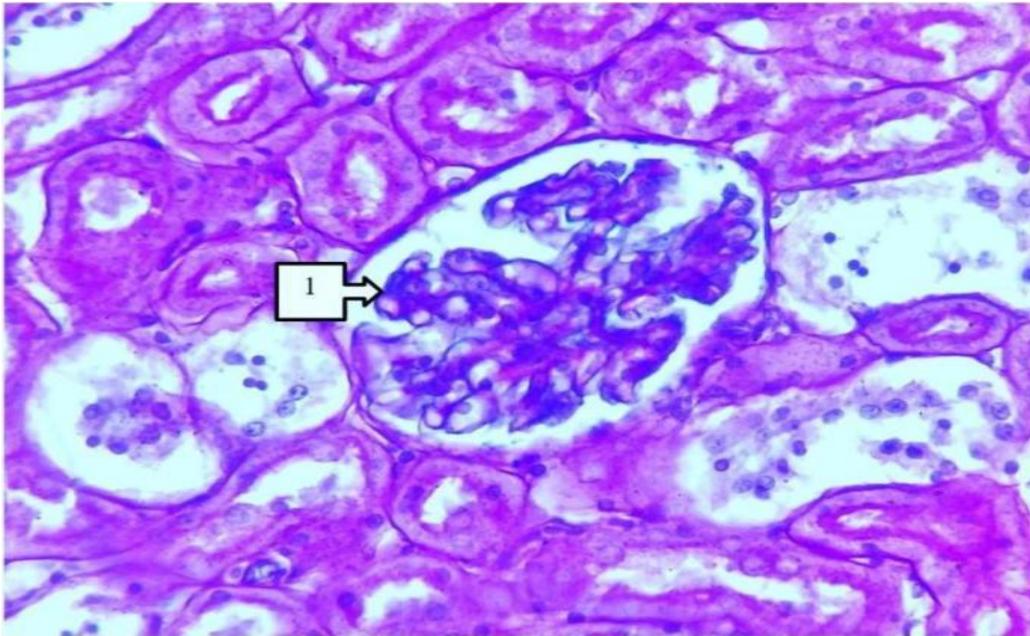
§4.3. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПО ГИСТОХИМИЧЕСКОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ

Гистохимическое исследование почечной ткани, проведённое с использованием окрашивания альциановым синим, выявило значительное накопление промежуточных метаболитов и кислых гликозаминогликанов в почках, повреждённых при инфекции COVID-19. В результате выраженной гипоксии и повреждения сосудистого русла наблюдается избыточная продукция и отложение кислых мукополисахаридов в корковом и мозговом слоях почек, особенно в строме и паренхиматозных структурах.

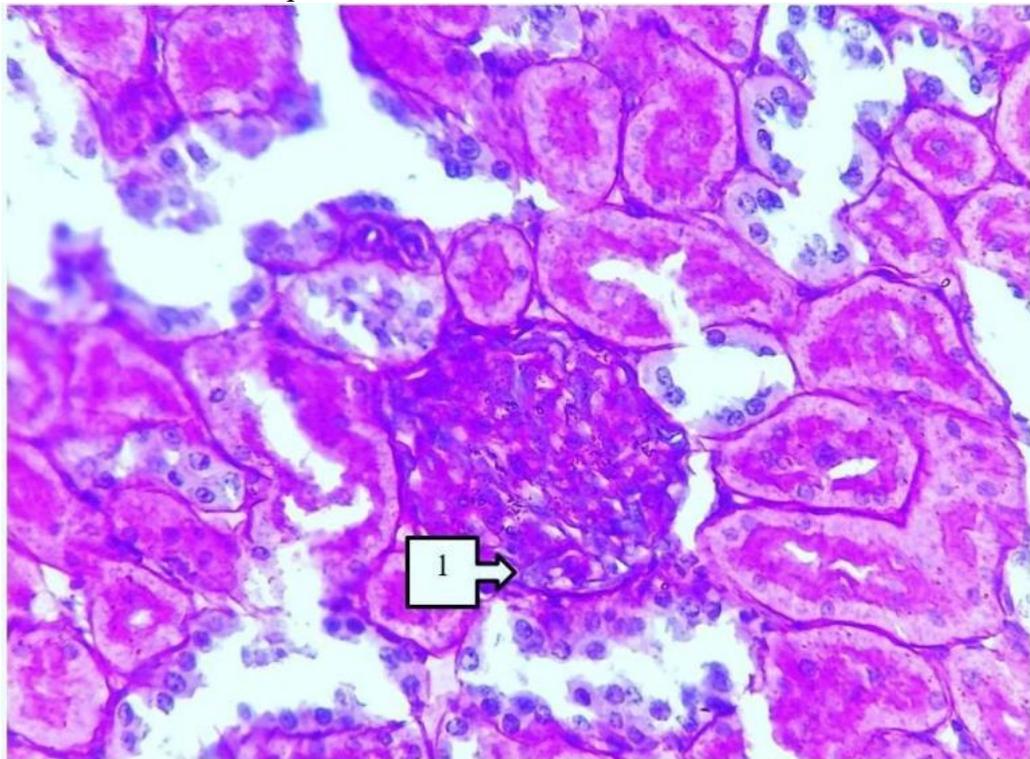
На фоне нарушения метаболической регуляции в экстрацеллюлярном матриксе отмечается персистирующий синтез кислых гликозаминогликанов фибробластами без их последующего разрушения, что приводит к их патологическому накоплению. Это сопровождается формированием мультифокальных очагов деструкции, отражающих структурные и функциональные расстройства почечной ткани, индуцированные коронавирусной инфекцией. Таким образом, выявленные гистохимические изменения свидетельствуют о глубоком нарушении межклеточных взаимодействий и обменных процессов в почках при COVID-19.

Это усиливает возникновение очагов дистрофических и некробиотических изменений паренхиматозных клеток почечной ткани в среде метаболического ацидоза, таких как гидропическая дистрофия, гиалиново-капельная дистрофия и сегментарный некроз. Именно накопление большого количества SHIFF-позитивных структур в периканаликулярном и

интрагломерулярном интерстиции при окрашивании альциановым синим приводит к деструкции и эластолизу редких волокнистых структур в слое базальной мембраны, нарушая целостность ткани и, в конечном итоге, к усилению синтеза тропоколлагеновых волокон фибробластами по периметру клубочков и канальцев.

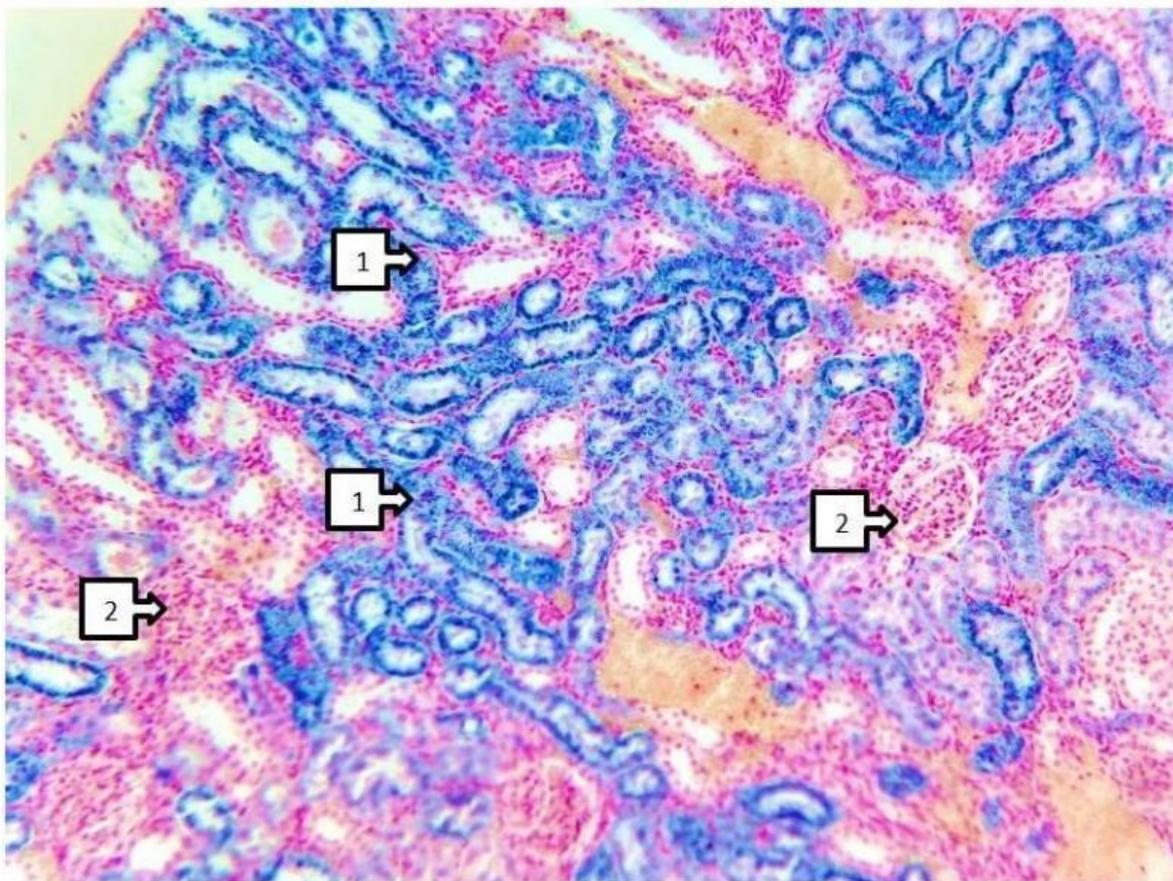


4.2. **Рисунок 6.** Высокое накопление кислых гликозаминогликанов в корковом слое почек и интерстициальной ткани (кислые гликозаминогликаны голубого цвета) (1). Краситель: альцеиновый синий. Квадрат: 10x40.



4.2. **Рисунок 7.** Высокое накопление кислых гликозаминогликанов в корковом слое почек и интерстициальной ткани (кислые гликозаминогликаны голубого цвета) (1). Краситель: альцеиновый синий. Квадрат: 10x40.

Это, в свою очередь, обеспечивает окрашивание микросрезов, окрашенных альцеиновым синим, в синий цвет за счет резкого накопления кислых мукополисахаридов между строматами почек и эпителиальными клетками (см. рис. 4.3.6 и далее). Проявляется интенсивной кумуляцией кислых мукополисахаридов в большинстве окрашенных голубовато-синими участками, резким увеличением SHIFF-положительных структур в межтканевой жидкости и клинко-морфологически в виде острой или хронической недостаточности почечной ткани.

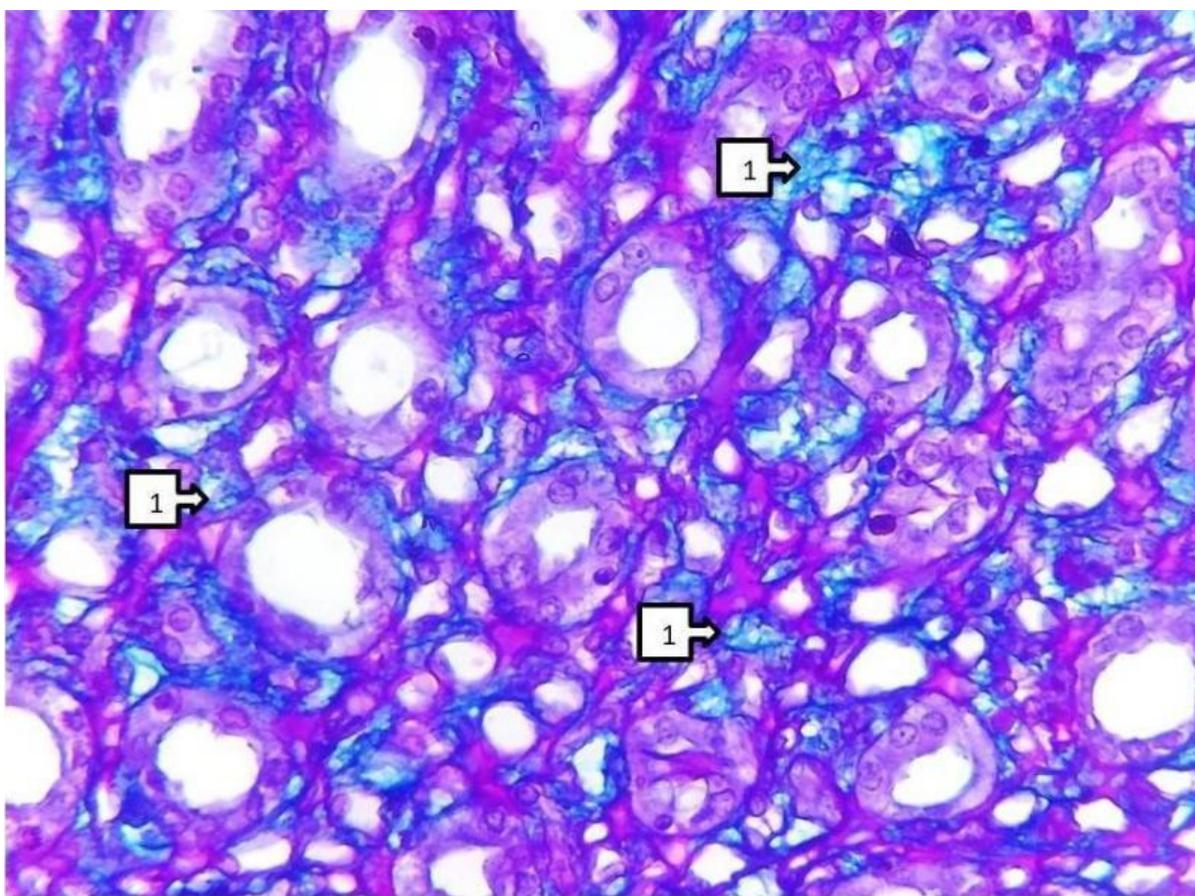


4.3. **Рис.8.** Высокое накопление кислых гликозаминогликанов в эпителии мозгового и коркового слоев почек (кислые гликозаминогликаны голубого цвета) (1). В красном цвете нейтральные мукополисахариды собраны в виде гранул (2). Краситель: альцеиновый синий. Размер: 10x10.

Морфологическое исследование почечной ткани при COVID-19-инфекции выявляет выраженные деструктивно-дистрофические изменения в эпителии канальцев и клубочков. В участках с наибольшим накоплением SHIFF-позитивных веществ отмечается гидропическая дистрофия клеток, а также наличие гиалиново-капельных дистрофически изменённых элементов. По периметру таких клеток рельеф цитоплазматической мембраны резко

нарушен; в отдельных случаях визуализируются очаги цитолиза (клязмолиза), сопровождающиеся образованием участков с грубоволокнистой стромой.

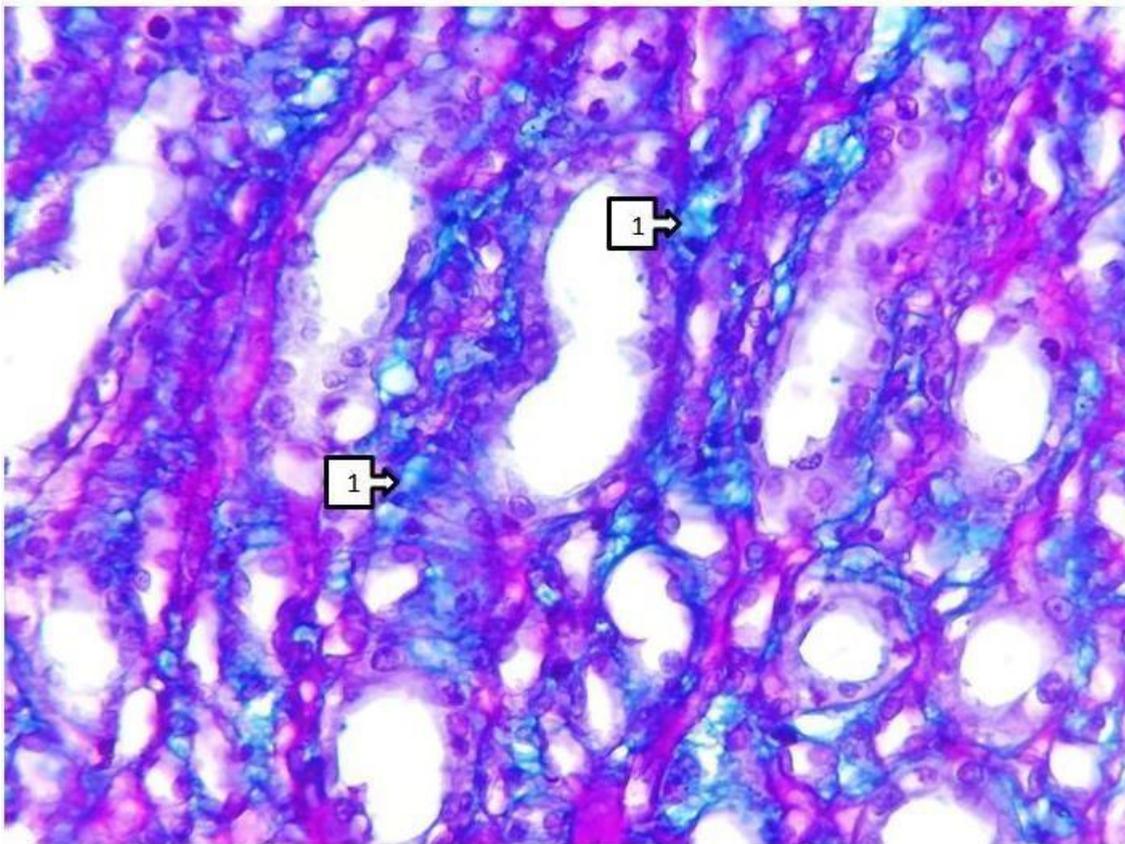
Одновременно в ткани определяются гомогенные структуры розово-красного цвета, соответствующие нейтральным мукополисахаридам. В эпителиальных клетках, прилегающих к этим скоплениям, чаще всего наблюдаются признаки гиалиново-капельной дистрофии, указывающие на метаболическую перегрузку и нарушение процессов внутриклеточного транспорта. Эти изменения отражают тяжёлое повреждение канальцевого аппарата и паренхимы почек на фоне системного воздействия SARS-CoV-2.



4.3. **Рисунок 9.** Высокое накопление кислых гликозаминогликанов в мозговом веществе почки и интерстициальной ткани (кислые гликозаминогликаны голубого цвета) (1). Краситель: альцеиновый синий. Квадрат: 10x10.

Следовательно, возникновение различных типов белковых дистрофических изменений в эпителии клубочков и канальцев в областях наибольшего скопления кислых и нейтральных мукополисахаридов не исключает возможности наличия вирусных включений в этих клетках. Резкое накопление SHIFF-положительных структур в периметре большинства

кровеносных сосудов и между клубочком и замечательной сеткой подтверждает повышение кислой среды в этой области. Хотя эти гистохимические изменения не являются характерными морфологическими аспектами инфекции COVID-19, они рассматриваются как проявление осложнений инфекции.



4.3.Рисунок 10. Высокое накопление кислых гликозаминогликанов в мозговом веществе почки и интерстициальной ткани (кислые гликозаминогликаны голубого цвета)
(1). Краситель: альцеиновый синий. Квадрат: 10x10.

Накопление в периметре дугообразной артерии между корковым и мозговым слоями почечной ткани большинства SHIFF-положительных структур в беспорядочной форме, различное накопление нейтральных и кислых мукополисахаридов в этой области, большое количество эозинофильных тел в периканаликулярных областях, высокое накопление нейтральных мукополисахаридов также указывает на высокий уровень метаболизма в этой области с морфофункциональной точки зрения и большое накопление клеточных и внеклеточных включений в этой области. Это стимулирует пролиферативную активность фибробластов и означает, что при

инфекции COVID-19 вокруг всех сосудов синтезируется большое количество периваскулярных волокнистых структур. Это подтверждает, что в результате этого процесса возникают очаги периваскулярного склероза и усиление дистрофических изменений паренхиматозных клеток.

Одним из широко применяемых гистохимических методов является окрашивание по Ван-Гизону с использованием кислого пикрофуксина, позволяющее выявлять коллагеновые волокна, формирующие грубоволокнистые структуры в строме почечной ткани. Этот метод основан на дифференцированной способности компонентов ткани воспринимать кислый краситель: коллаген окрашивается в тёмно-красный цвет, тогда как остальные тканевые элементы, включая цитоплазму и мышечные волокна, приобретают золотисто-жёлтую окраску.

Таким образом, метод Ван-Гизона обеспечивает чёткую визуализацию фиброзных изменений в почечной строме, позволяя количественно и качественно оценить степень выраженности соединительнотканного компонента при различных патологических процессах.

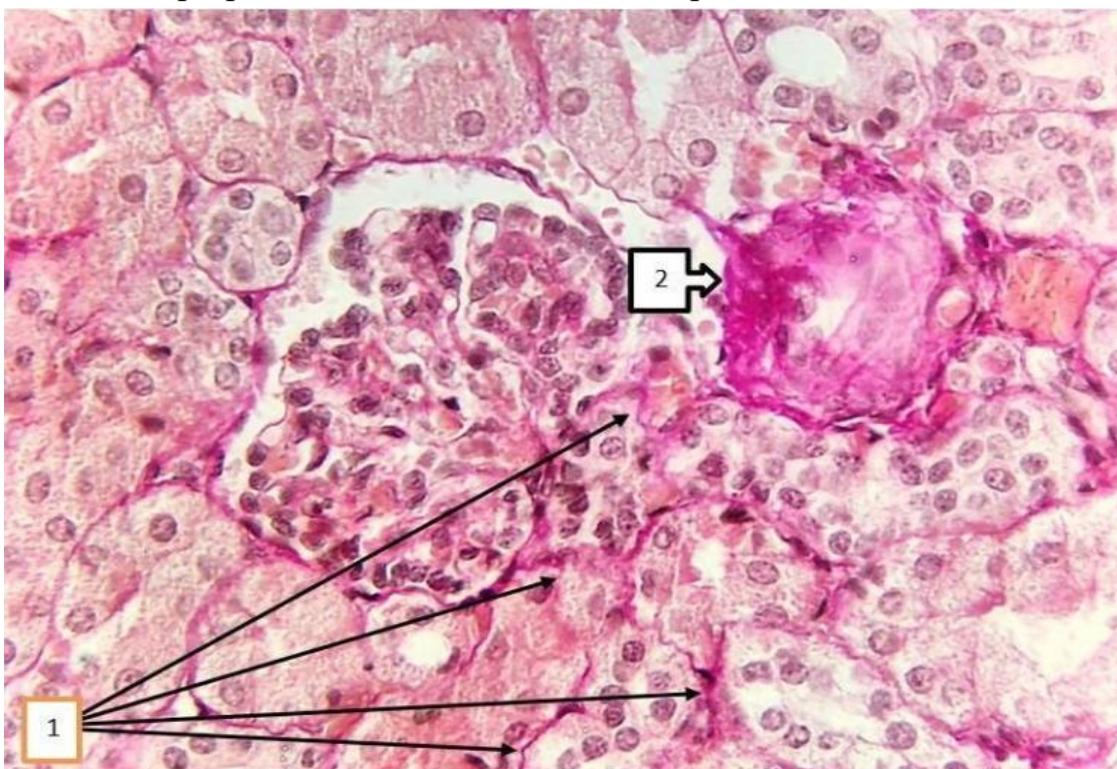


Рисунок 4.3.11. Формирование грубоволокнистых ступенчато-направленных волокнистых структур в корковом слое почек, вокруг клубочков и вокруг проксимальных канальцев (1), клубочек, подвергшийся гломерулосклерозу (2). Краска: Ван Гизон. Размер 20x10.

При окрашивании по методу Ван-Гизона при инфекции COVID-19 часто выявляется увеличение количества грубоволокнистых структур в ткани почек. В корковом слое по периферии клубочков морфологически определяются зигзагообразные волокнистые образования, расположенные в разных направлениях и окрашенные неравномерно. У пациентов с сопутствующей патологией гломерулосклероза и хроническим пиелонефритом, а также у пациентов с инфекцией COVID-19 в почках выявляется очаговое распределение коллагеновых волокон различной степени выраженности, особенно очаги периваскулярного склероза вблизи воротной части клубочков.

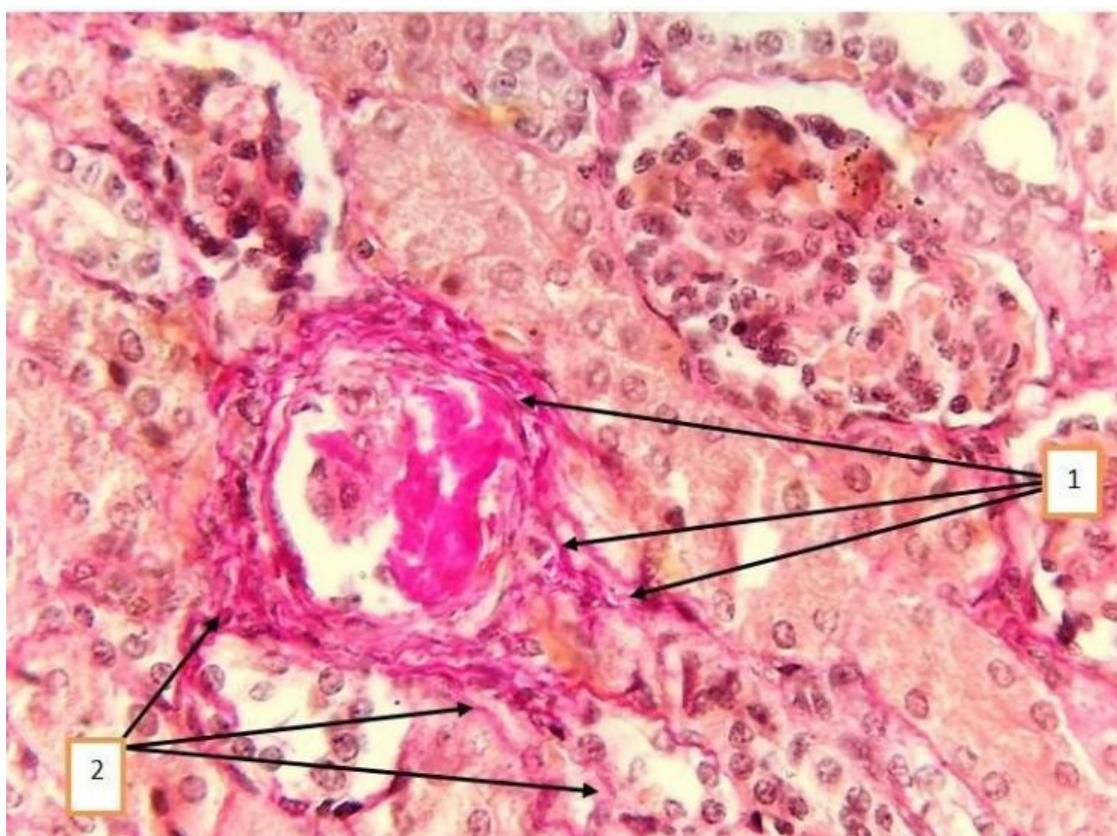
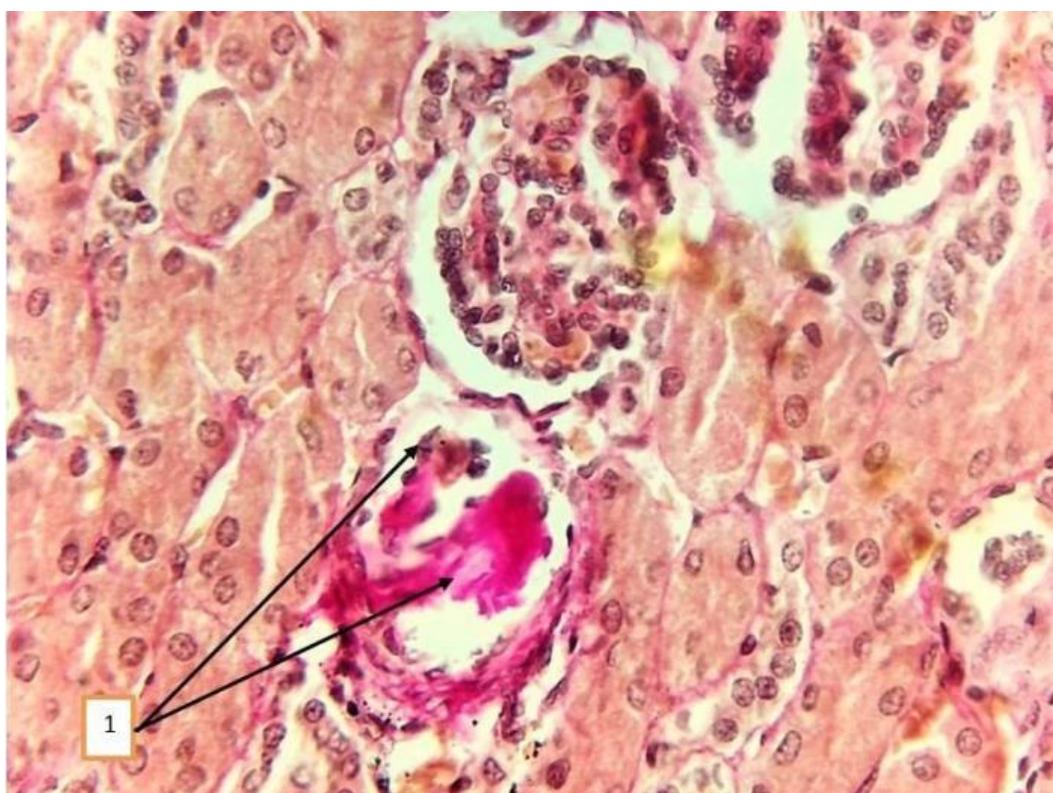


Рисунок 12. Формирование грубоволокнистых структур вокруг проксимальных канальцев (1), вокруг гломерулосклероза формирование очагов периваскулярного склероза вокруг сосудов мелкого калибра с направлением совершенных коллагеновых волокон в проксимальные канальцы (2). Краска: Ван Гизон. Размер 20x10.

Вместе с тем, в области вокруг приносящих (афферентных) артериол наблюдается значительное развитие грубоволокнистых структур, что сопровождается увеличением количества пролиферативно активных очагов фибробластов. Установлено, что фибробласты синтезируют структуры из

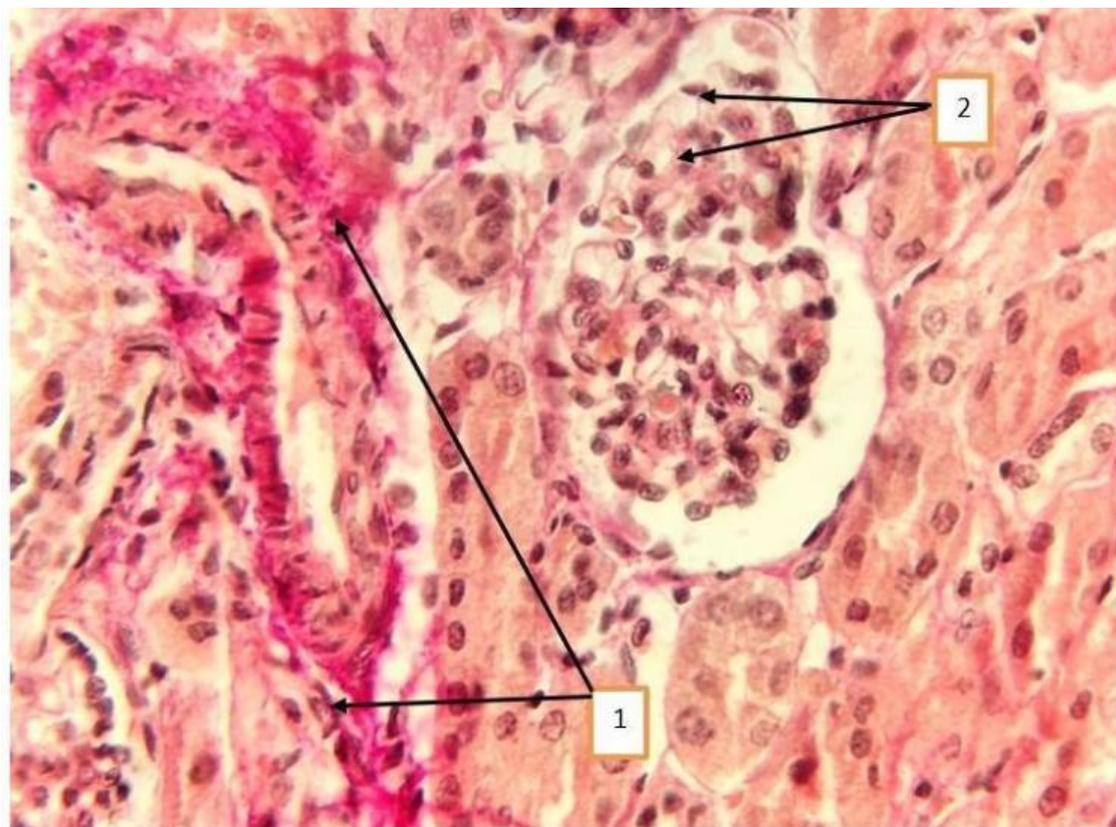
тропоколлагеновых волокон, которые формируют различные пересекающиеся участки, окружённые беспорядочно ориентированными волокнистыми образованиями. Вокруг клубочков, подвергшихся гломерулосклерозу, преимущественно выявляются спутанные пучки беспорядочно расположенных волокон, а также признаки неравномерного полнокровия в кровеносных сосудах. Как указано выше, под воздействием инфекции COVID-19 выявляется нарушение микроциркуляции, развитие тканевой гипоксии, резкий синтез коллагеновых волокон и их отложение вокруг паренхиматозных клеток (см. рисунок 4.3.11 и последующие изображения).



4.3. Рисунок 13. Гломерулосклероз, склероз и гиалиноз стенок афферентных сосудов, вошедших в клубочек (1). Краска: Ван Гизон. Размер 20x10.

Между корковым и мозговым слоями обнаруживается резкое увеличение количества коллагеновых волокон, образующих пучковое сплетение вокруг ветви дугообразной артерии. Эти волокнистые структуры имеют различную направленность, занимая периканаликулярные области и прорастая в базальные слои. В связи с этим проксимальные и дистальные каналцы деформированы, в эпителиальных клетках обнаруживаются

различные виды белковых дистрофических изменений. Установлено, что различная степень распространения грубоволокнистых структур в интерстиции почечной ткани приводит к склеротическим изменениям и проявляется развитием атрофических и метапластических изменений в канальцевом эпителии.

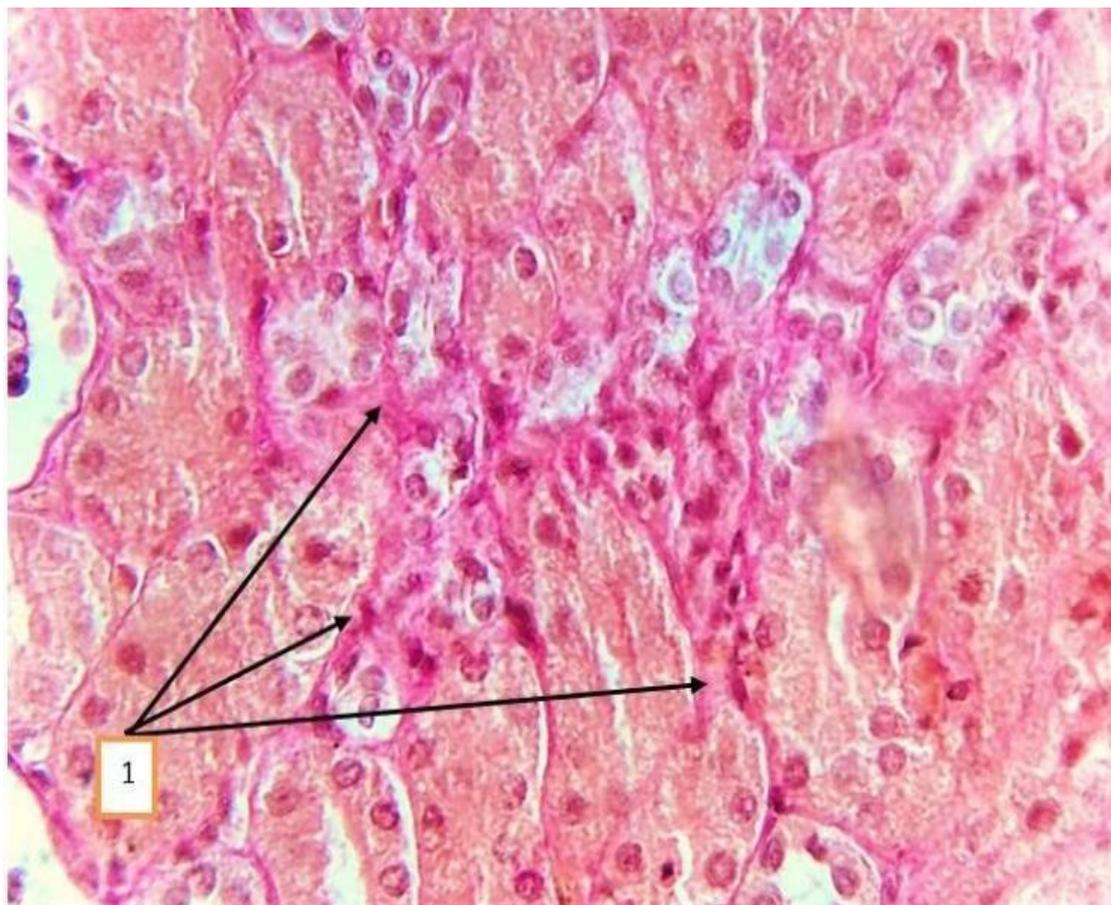


4.3. Рисунок 14. Выявляется прорастание коллагеновых волокон, сформированных по периметру венозного сосуда в просвет окружающих тканей и вхождение, и деформация канальцев (1), неравномерное расширение в просвете клубочка означает функционально активную зону, выявляются развивающиеся отеки по периметру замечательной сети, подвергшейся компрессии (2). Краска Ван Гизона. Размер 40x10.

Хаотичное, ступенчатое расположение зрелых коллагеновых волокон в перигломерулярной зоне приводит к деформации стенок периканаликулярных сосудов. У пациентов с COVID-19 это сопровождается повышенной вирусной нагрузкой; в цитоплазме клеток проксимальных канальцев обнаруживаются тельца Русселя в виде гиалиновых капель.

Миграция вирусных частиц из некротизированного эпителия в соседние интактные клетки запускает стадийный сегментарный некротический нефроз,

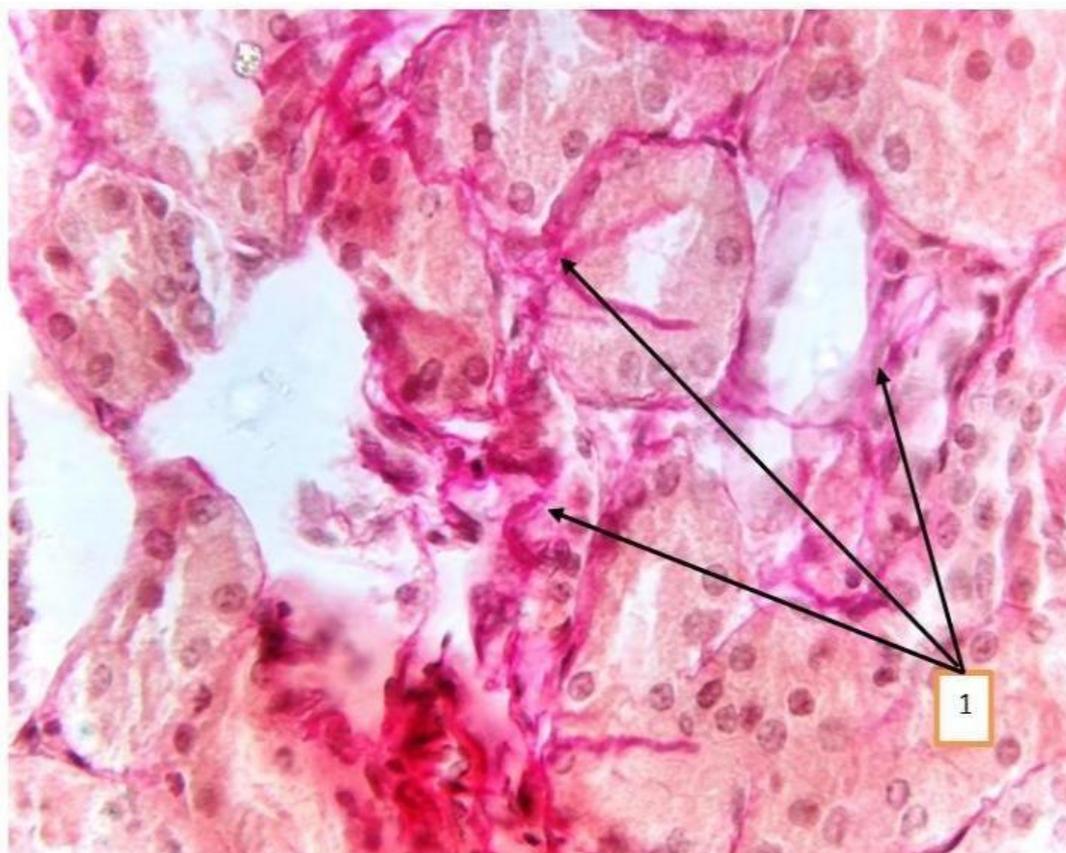
клинически проявляющийся дизурическими расстройствами. Тяжесть поражения коррелирует с длительностью инфекции, возрастом и реактивностью организма. У пациентов с высокой реактивностью быстро формируется массивный некроз проксимальных канальцев и усиленный апоптоз, что обуславливает «молниеносное» течение процесса и приводит к развитию острой почечной недостаточности в течение 24–48 ч.



4.3. **Рисунок 15.** Установлено неравномерное распределение коллагеновых волокон в мозговом слое почки, промежуточной ткани и грубоволокнистые структуры в этой области сдавливают паренхиматозные клетки (1). Краска: Ван Гизон. Размер: 10x10.

Анализ результатов гистохимических исследований по окраске Ван Гизона показал, что резкое увеличение синтеза проколлагена фибробластами из интерстициальных клеток, расположенных вокруг некротизированного эпителия проксимальных канальцев, накопление гликозаминогликанов кислой природы в экстрацеллюлярном матриксе стимулирует преждевременный апоптоз паренхиматозных клеток в этой области.

S-белок SARS-CoV-2 реплицируется в ангиотензинпревращающий фермент (ACE2) в базальной мембране коркового слоя и промежуточной ткани почек, что приводит к выраженным патоморфологическим изменениям в тканевых структурах почек.



4.3. **Рисунок 16.** В мозговом слое почки, периканаликулярной зоне выявляются очаги неупорядоченных грубоволокнистых структур различной толщины, расположенных полуступенчато неравномерно. (1). Краска: Ван Гизон. Размер: 10x10.

В начальной фазе патологического процесса при поражении почечной ткани вирусом SARS-CoV-2 наблюдаются отёчные, дистрофические и некробиотические изменения в интерстициальной зоне, сопровождающиеся деформацией почечных канальцев и выраженными признаками деструкции и дистрофии их эпителия.

В результате вирусной инвазии в интерстициальной ткани происходит значительное накопление кислых гликозамингликанов, что обуславливает повышение гидрофильности матрикса, усиленное всасывание жидкости, а также нарушение целостности и разрушение тканевых структур.

Под действием коронавирусной инфекции, как правило, развивается острая почечная недостаточность, вызванная тяжёлыми морфофункциональными нарушениями в сосудистом русле, капиллярной сети и эпителии проксимальных канальцев нефрона.

Заключение: изменения в содержании мукополисахаридов в аморфном компоненте соединительной ткани, изначально локализованной в интерстициальном пространстве, в ответ на повреждение почек вирусом SARS-CoV-2, приводят к накоплению кислых гликозамингликанов. Эти соединения визуализируются при гистохимическом окрашивании альциановым синим в виде тёмно-синего окрашивания межклеточного вещества. В таких участках интерстиция выявляются отёк, лимфогистиоцитарная инфильтрация, признаки пролиферации соединительной ткани и выраженные склеротические изменения.

§4.4. МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ ПРИ COVID-19

Морфометрические методы исследования.

Для морфометрического анализа использовали цифровой сканирующий микроскоп NanoZoomer (Hamamatsu Photonics, модель C13140-21, S/N 000198, Япония). Парафиновые срезы ткани почек, полученные при аутопсии пациентов с лабораторно подтверждённым COVID-19, сканировали при увеличениях $\times 200$ и $\times 400$. Виртуальные препараты экспортировали в виде микрофотографий для последующей обработки.

Гистохимическую окраску выполняли по Ван-Гизону (коллагеновые волокна) и альциановым синим (кислые мукополисахариды). Характерное окрашивание клеточных и волокнистых структур служило основой для цветовой сегментации в программном модуле системы, где рассчитывались площадь, периметр и другие метрические параметры соответствующих очагов.

Количественная оценка распределения коллагена, кислых мукополисахаридов и изменений ориентации клеточных рядов позволила

построить морфометрическую шкалу, отражающую степень тяжести поражения почечной ткани при COVID-19.

В процессе описания морфологических изменений почечной ткани при COVID-19 были получены количественные параметры, характеризующие границы, диаметр и толщину сосудов, почечных клубочков, а также структур проксимальных и дистальных канальцев. Эти показатели отражают степень компрессионно-деструктивных изменений функционально активных зон паренхиматозных компонентов почек, обусловленных действием вирусной инфекции.

Измерения морфофункциональных структур осуществлялись на гистологических срезах толщиной 5–7 мкм с использованием объективов с увеличением 20×. Полученные микрофотографии анализировались с помощью специализированного морфометрического программного обеспечения. Толщина структур выражалась в микрометрах и процентах, что позволяло проводить количественную оценку степени поражения.

Для обработки результатов применялись методы вариационной и непараметрической статистики. Среднее арифметическое (M) и среднеквадратическое отклонение служили основными параметрами описания распределения данных. Статистическую значимость различий между средними величинами определяли с использованием критерия Стьюдента (t) и критерия Фишера (F) для проверки однородности дисперсий. Нормальность распределения проверялась по критерию эксцесса.

Для качественных признаков использовались методы χ^2 (хи-квадрат) и z-критерий. Уровень статистической достоверности результатов оценивался по величине вероятности ошибки (p), при этом значения $p < 0,05$ и $p < 0,001$ считались статистически значимыми.

Анализ результатов проводился методами вариационной статистики. Ниже представлены основные показатели и формулы, применённые для оценки изучаемых признаков.

Среднее арифметическое (M): $M = (1/n) \sum x_i$, где x_i — значение i-го

наблюдения, n — объём выборки.

Стандартное отклонение (SD): $SD = \sqrt{[\sum (x_i - M)^2 / (n - 1)]}$.

Стандартная ошибка среднего (SE): $SE = SD / \sqrt{n}$.

Интенсивный показатель (доля, P): $P = k / n$, где k — число наблюдений с определённым признаком.

Стандартная ошибка доли (SE_P): $SE_P = \sqrt{[P (1 - P) / n]}$.

Статистическая значимость: различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Табл. 4.4.1.

Морфометрические показатели почечных структур

Показатель	Контроль (n=16)	20–29 лет	30–39 лет	40–49 лет
Средний диаметр клубочков, мкм	172,8±1,4	189,8±0,5	293,76±1,2	295,66±1
Ширина клубочков, мкм	156,7±1,02	154,2±0,02	133±1,12	135,12±1
Площадь капиллярной сети клубочка, мкм ²	8227±5,21	8357±4,02	5216±3,25	5262±3,2
Полость Шумлянско-Боумена, мкм	16,26±1,55	16,7±1,02	25,15±1,10	26,11±1
Диаметр проксимального канальца, мкм	95,93±17,36	98,92±11,06	116,93±26,16	121,10±29
Внутренний диаметр проксимального канальца, мкм	49,30±17,58	48,1±16,5	41,08±25,01	42,1±21
Периметр проксимального канальца, мкм	352,65±103,32	362,17±57,6	386,25±133,65	392,11±14,2
Площадь проксимального канальца, мкм ²	575,48±266,76	567,12±281,2	716,48±312,65	720,11±336
Диаметр дистального канальца, мкм	58,104±8,613	61,101±8,1	70,30±10,42	72,32±11
Внутренний диаметр собирающих канальцев, мкм	34,33±5,45	36,61±6,1	41,53±6,59	43,41±7,1
Периметр собирающих канальцев, мкм	218,16±25,54	221,5±22,1	263,97±30,90	271,16±32
Площадь собирающих канальцев, мкм ²	1074,36±182,52	1101,08±189,12	1299,97±202,84	1311,11±232

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением прикладных программных средств MS Office Excel 2007 и STATISTICA for Windows 10. Уровень статистической значимости различий устанавливался на уровне $p < 0,05$.

При условии нормального распределения выборочных данных применялся t-критерий Стьюдента, позволявший оценить динамику

изменений как внутри исследуемых групп, так и между ними. Для выявления взаимосвязей между показателями проводился корреляционный анализ: при соблюдении параметров нормального распределения рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона, в остальных случаях — коэффициент Спирмана.

Результаты анализа представлены в форме среднего арифметического значения (M) с указанием стандартной ошибки среднего ($\pm m$).

Для визуализации результатов морфологического анализа и морфометрических данных активно применялись графические средства Microsoft Office и инструменты визуальной аналитики программного комплекса STATISTICA for Windows. Статистическая значимость различий определялась на уровне $p < 0,05$. На основе комплексной оценки всех статистических критериев были сформулированы обоснованные выводы о наличии достоверных различий между исследуемыми группами.

Ключевой морфометрической особенностью почечной ткани у умерших с подтверждённой инфекцией COVID-19 являлось выраженное сосудистое поражение, а также преобладание дистрофических и некробиотических изменений в эпителиальных клетках нефрона. В большинстве наблюдаемых случаев регистрировалось расширение и полнокровие сосудов, повышение их проницаемости, развитие плазматической инфильтрации в интерстициальной ткани, нарушение диффузного трофического обеспечения эпителия. Эти процессы сопровождалась белковой, реже — жировой дистрофией цитоплазмы клеток.

Накопление плазматических и тканевых элементов приводило к увеличению массы и объема тканей, что выражалось в морфометрическом увеличении клубочков, канальцев и отдельных клеточных структур. Расширение сосудистых стенок и дилатация сосудов коррелировали с увеличением размеров нефрональных единиц. В результате анализа установлено, что соотношение паренхиматозных и мезенхимальных компонентов в ткани почек существенно отличалось от контрольной группы,

что свидетельствует о нарушении морфофункциональной целостности органа при COVID-19.

В частности, при возбудителях этиологии COVID-19 наблюдаются диффузные или очаговые количественные изменения в сосудистых структурах почечной ткани, выявляются увеличенные сосудистые проекции. Этот процесс проявляется расширением сосудов, характерным для воспаления. По сравнению с контрольной группой, показатели расширения почечных сосудов при инфекции COVID-19 увеличились в 1,3-1,7 раза по сравнению с контрольной группой, проявляясь дистрофическими и некробиотическими изменениями в большинстве паренхиматозных органов, и было обнаружено, что макроскопически большая полосатая почка приобрела вид почки. В результате диффузного или очагового расширения кровеносных сосудов в паренхиматозных клетках в большинстве случаев проявляются различные проявления белковой дистрофии, при бактериальных инфекциях в виде гидropической дистрофии, на фоне вирусных инфекций в эпителии паренхимы почек развивается гиалиново-капельная дистрофия (тельца Русселя). В результате морфометрически во всех функциональных областях развиваются изменения в виде увеличения объема и веса.

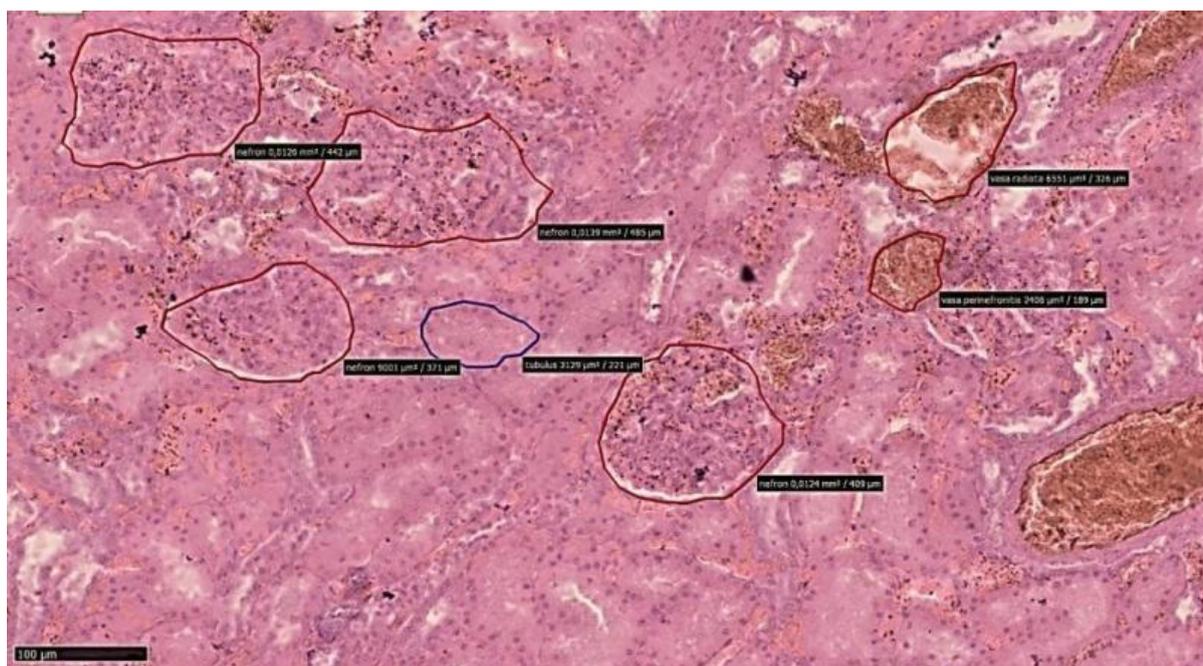


Рисунок 4.4.17. Протокол No 55VI (39 лет). Графическое изображение перикортикальной вены новорожденного, умершего в раннем неонатальном периоде. На

изображении расширенная в центре венозная артерия имеет неровный овальный диаметр и подвержена компрессионной деформации. Отсканировано на NanoZoomer (REF C13140-21. S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 JAPAN). Краска Г.Э. Размер 20x10.

Морфометрические показатели почечной ткани по анализу клинико-анамнестических данных большинства пациентов, умерших с диагнозом COVID-19, большинство изменений в морфофункционально активных областях почечной ткани заключались в следующем. В частности, было установлено, что средний диаметр клубочков почек у пациентов, умерших от диагноза COVID-19, по сравнению с контрольной группой составил $293,76 \pm 1,2$ мкм. Анализ этого показателя подтверждает резкое снижение фильтрационных показателей клубочков и развитие острой почечной недостаточности вследствие резкого расширения и тромбоза капилляров клубочков при инфекции COVID-19.

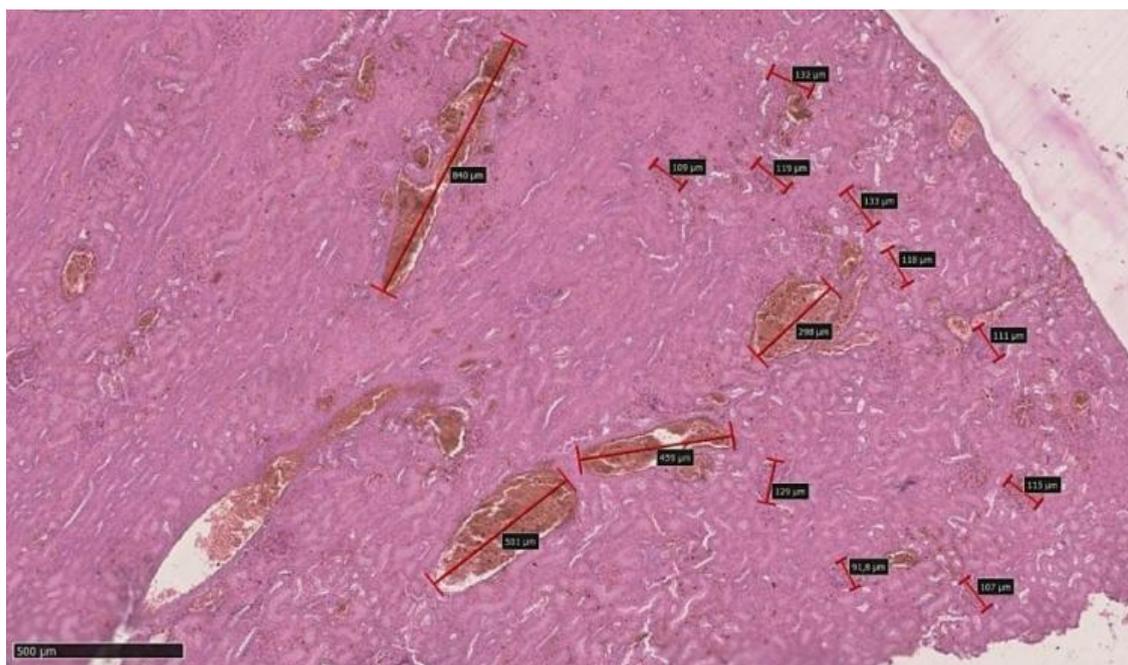


Рисунок 4.4.18. Протокол No 59VI (44 года). Графическое изображение почечного клубочка пациента, умершего с диагнозом COVID-19, со средним периметром полости Шумлянско-Боумана. Отсканировано на NanoZoomer (REF C13140-21. S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 JAPAN). Краска Г.Э. Размер 10x10.

Анализ полученных данных по возрасту больных выявил, что умершие в остром периоде COVID-19 в возрасте 30-49 лет имели увеличенный объем клубочков почек, высокую степень поражения сосудов прекрасного сплетения.

Установлено, что большинство объемных и качественных изменений утолщены в структуре великопелной сети и в результате образования активных пролиферативных очагов в стенке афферентных и эфферентных сосудов. Аналогичные изменения выявлены и в стенке дугообразных артерий (см. табл.4.4.1).

Если средний объем поверхности чудесной сети почки умерших в контрольной группе по 2 плоскостям составил $8227 \pm 5,21$ мкм², то этот показатель по возрасту у умерших в возрасте от 20 до 70 лет составил $4016 \pm 1,95$ мкм², что означает уменьшение площади фильтрационной поверхности почки на 48,81%. Это подтверждает, что при инфекции COVID-19 возникают дисрегенераторные изменения в клубочковой мембране, склеротические и атрофические изменения, и у пациента развивается острая и подострая почечная недостаточность различной степени. Это указывает на механизм возникновения механизма танотогенеза при инфекции COVID-19 при патологоанатомических исследованиях аутопсиды. Механизмы, основанные на этих показателях, позволяют проводить проспективную оценку и заблаговременно планировать тактику лечения.

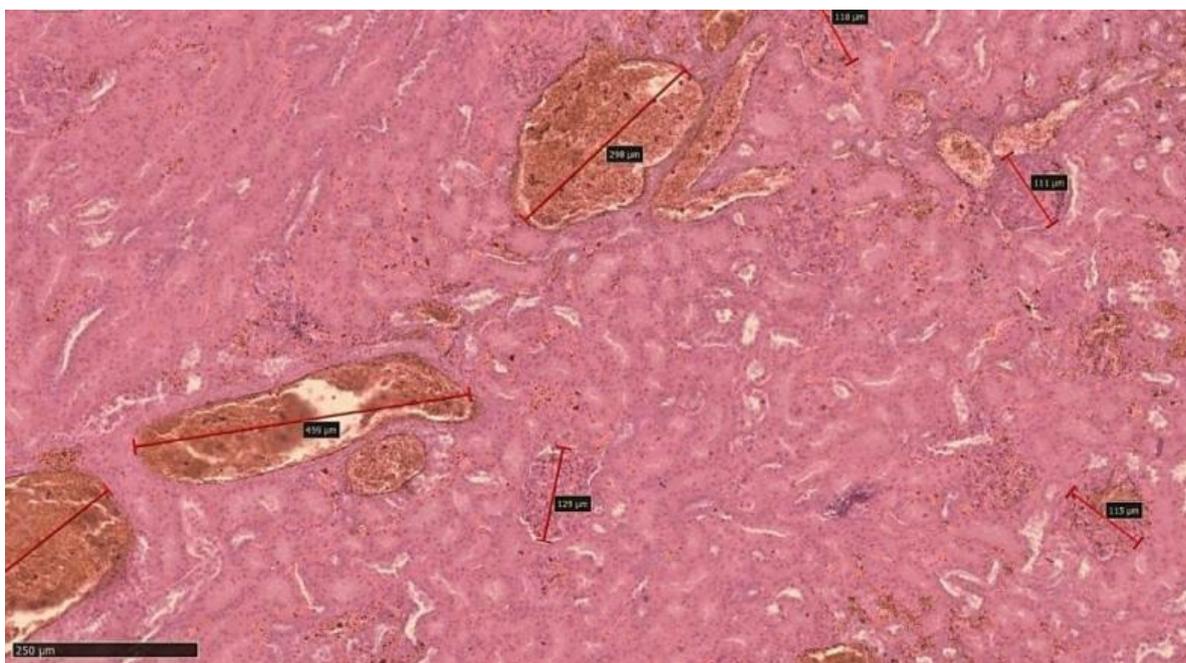


Рисунок 4.4.19. Протокол No 62 VI (45 лет). Графическое изображение полноты большинства кровеносных сосудов в ткани почек пациента, умершего с диагнозом COVID-19, с указанием просвета и периметра. Отсканировано на NanoZoomer (REF C13140-21. S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 JAPAN). Краска Г.Э. Размер 10x10.

фильтрационного напряжения увеличились в 1,57 раза. Этот показатель также является морфометрическим критерием, который служит основой для разработки алгоритма практических рекомендаций по конкретным показаниям при объяснении механизма танотогенеза и тактики лечения при смерти пациента.

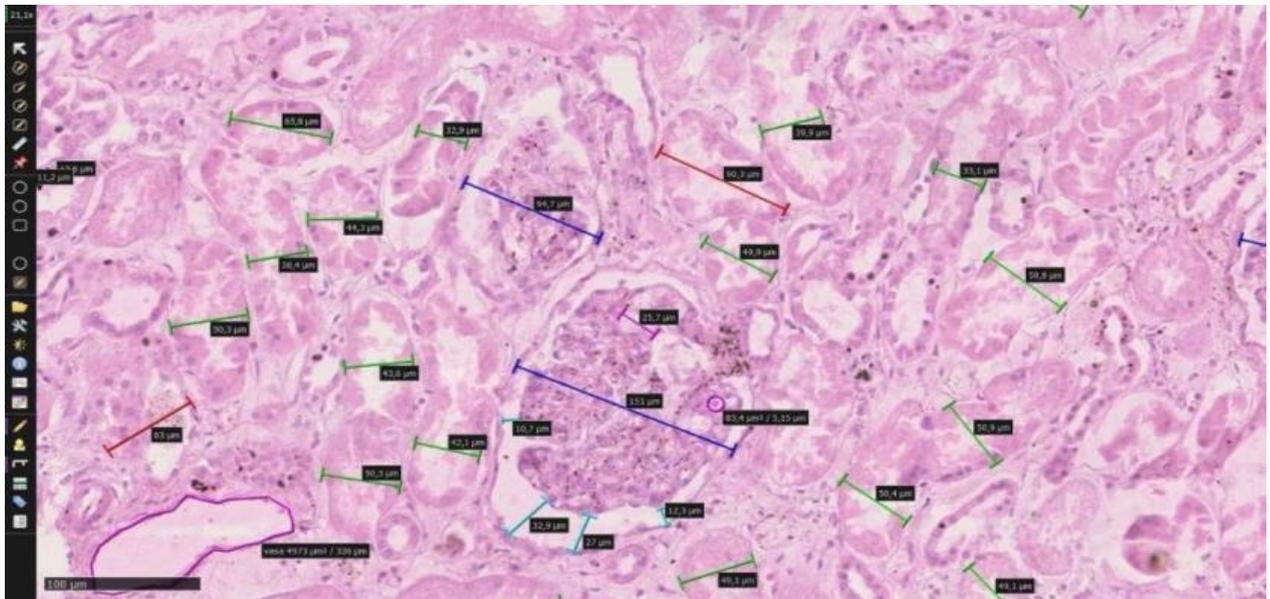


Рисунок 4.4.21. Протокол No 72VI (48 лет). Графическое изображение периметра полости Шумлянско-Боумена и диаметров большинства проксимальных и дистальных канальцев у умершего пациента с диагнозом COVID-19. Нанозомер (REF C13140 1.S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/431- 3196 JAPAN). Краска Г.Э. Размер 20x10.

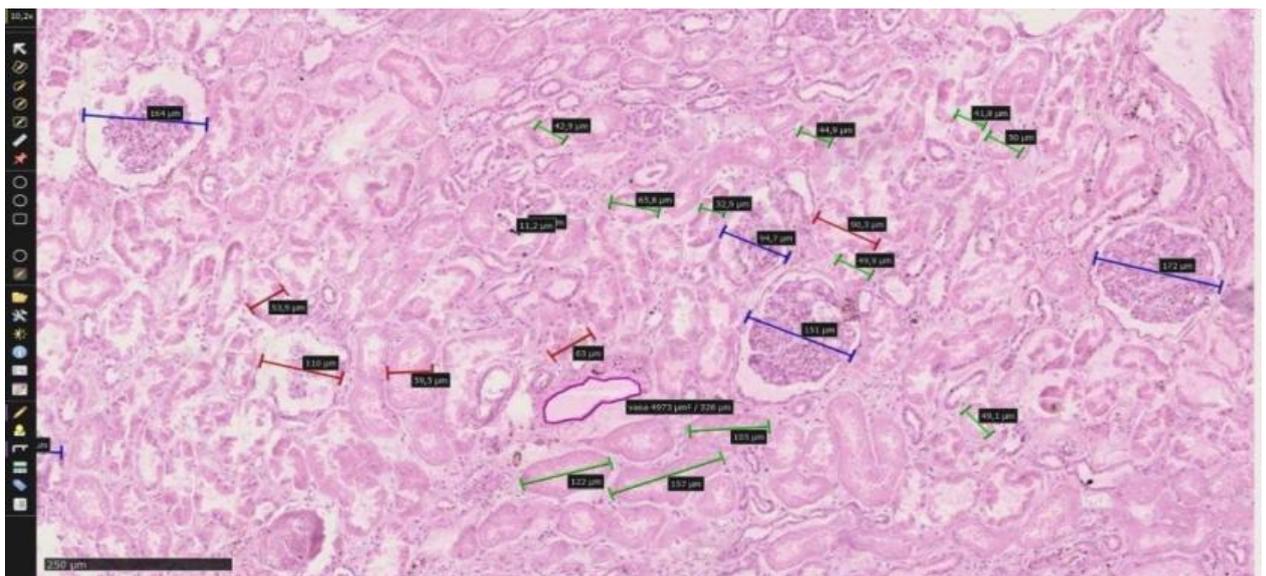


Рисунок 4.4.22. Протокол No 72VI (48 лет). Графическое изображение периметра полости Шумлянско-Боумена и диаметров большинства проксимальных и дистальных канальцев у умершего пациента с диагнозом COVID-19. Нанозомер (REF C13140-21.S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 JAPAN). Краска Г.Э. Размер 4x10.

В то время как диаметр проксимального канальца почки в контрольной группе составил $95,93 \pm 17,36$ мкм, наибольший риск поражения по возрастным изменениям у пациентов, умерших от COVID-19, наблюдался в возрасте 30-59 лет, со средним значением $123,10 \pm 15,16$ мкм. Этот показатель свидетельствует об увеличении паренхимы почки, что подтверждает возникновение макроскопической картины большой поллой почки. Эти изменения указывают на развитие гидропической и гиалиновой капельной дистрофии различной степени в эпителии проксимальных канальцев (см. рисунки 4.4.21 и 4.4.22).

Установлено, что объем диаметра проксимальных канальцев почки, степень и занимаемости пространства канальцев уменьшились в среднем в 1,28 раза по сравнению с контрольной группой. Параметр этих изменений также в основном связан с гипоксией и эндогенной токсической интоксикацией, вызванной COVID-19, гиалиново-капельным и гидропическим состоянием почечных канальцев различной степени установлено, что дистрофия продолжалась с развитием. Именно быстрое развитие этих параметрических изменений при инфекции COVID-19 подтверждает тяжесть процесса и резкое нарушение морфофункциональной функции почек.

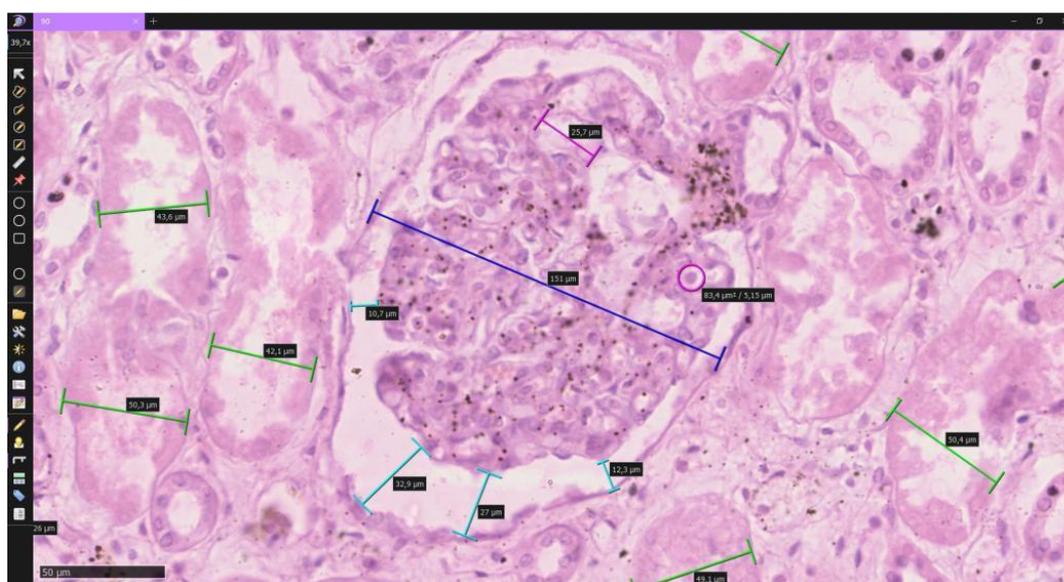


Рисунок 4.4.23. Протокол No 77VI (46 лет). Графическое изображение периметра полости Шумлянского Боумена почечного клубочка пациента, умершего с диагнозом COVID-19. Отсканировано на NanoZoomer (REF C13140- 21.S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 JAPAN). Краска Г.Э. Размер 40x10.

На основании полученных данных объемное увеличение ткани почек и объемное увеличение ее компонентов за счет специфики морфометрических изменений протекает по-разному в зависимости от возраста, преимущественно в возрасте 39-59 лет контингент находится на высоком уровне, анализ полученных материалов на основе предварительного ретроспективного прогнозирования степени повреждения ткани почек и анализа проспективных данных в будущем, на основе данных пациентов, умерших от COVID-19, дает показатели, необходимые для разработки алгоритма, облегчающего лечение и диагностику в будущем .

Таким образом, проведённый морфометрический и патоморфологический анализ почечной ткани у пациентов, умерших от COVID-19, позволил выявить количественно подтверждённые изменения, характеризующие выраженное сосудистое и эпителиальное поражение. Установлено достоверное расширение сосудов в морфофункционально активных зонах почек и утолщение их мышечных оболочек, что сочетается с нарушением фильтрационной функции вследствие тромбоза мелких сосудов. На фоне этих процессов развивается белковая дистрофия в эпителии клубочков и канальцев, что сопровождается увеличением объёма и массы почки. Выявленные морфологические изменения тесно коррелируют с возрастными характеристиками пациентов: наиболее выраженные деструктивные процессы регистрировались в возрастной группе 39–59 лет. Анализ морфометрических данных показал, что диаметр периваскулярных сосудов, особенно вокруг дистальных канальцев, возрастает в среднем в 1,29 раза по сравнению с контрольной группой, что отражает феномен венозного полнокровия. Воздействие провоспалительных цитокинов и других токсических медиаторов при COVID-19 обуславливает развитие выраженной специфической белковой дистрофии в эпителии дистальных отделов нефрона. Морфометрические измерения почек при патологоанатомическом исследовании подтвердили увеличение их массы, что является отражением общего отёчного и дистрофического компонента, присущего поражению почек при новой коронавирусной инфекции.

§4.5. МЕХАНИЗМ И АЛГОРИТМ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ И КЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ВИРУСА SARS-COV-2

Поражение почек при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 носит многофакторный характер и включает как прямое, так и опосредованное повреждение. Цитопатическое действие вируса на почечную ткань подтверждается выявлением вирусного РНК в моче пациентов с COVID-19 с использованием метода полимеразной цепной реакции. Согласно современным данным, вирус проникает в клетки почек посредством взаимодействия с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2), экспрессируемым в различных структурах нефрона, включая капсулу почечного тельца, подоциты, мезангиальные клетки, капиллярный эндотелий, базальную мембрану и эпителий проксимальных извитых канальцев. В соответствии с установленными патогенетическими механизмами, при COVID-19 вовлекаются все ключевые компоненты почечной ткани — сосудистое русло, капиллярная сеть, интерстициальная ткань и канальцевая система. В каждом из этих отделов развиваются специфические морфологические изменения, соответствующие патогенезу коронавирусной инфекции.

Проявляется эндотелиозом, повреждением базальной мембраны и интимы, тромбозом и образованием микротромбов в дугообразных, афферентных, эфферентных, перитубулярных и капиллярах почечных сосудов. Со стороны почечных канальцев наблюдается увеличение их объема, растяжение, отек, деформация оболочек Боумана-Шумляна, десквамация нефротелиальных клеток. Развивается картина острого экссудативного гломерулонефрита с появлением серозной, белковой и геморрагической жидкости в просвете капилляра. В капиллярной перегородке капилляров наблюдается различная степень расширения капилляров, полнота, истончение стенки, повышение проницаемости, нарушение реабсорбции. От клеток стенки капилляров эндотелий набухает и подвергается дистрофии, мезангиальные клетки гипертрофируются, подоциты дистрофируются и разрушаются. Фильтрация

нарушается из-за отека и разрыва базальной мембраны капилляров, наблюдается переход белков в первичную мочу.

В интерстиции как коркового, так и мозгового слоев почки наблюдается развитие соответствующих дисциркуляторных, дистрофических и воспалительных изменений. Дисциркуляторные изменения включают расширение и полнокровие кровеносных сосудов в интерстициальной ткани, диапедезные кровоизлияния, отек и плазморагию интерстициальной ткани. Появление клеток иммунной системы, т.е. лимфоидных клеток в интерстициальной ткани, является характерным для вирусного заболевания изменением.

S-белок вируса SARS-CoV-2 обладает способностью взаимодействовать с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2), экспрессируемым на уровне базальной мембраны коркового и субкортикального слоёв почечной ткани. Это взаимодействие приводит к глубоким морфофункциональным нарушениям и структурным изменениям в почечной паренхиме. В начальной фазе вирусного поражения в интерстиции коркового слоя формируются выраженные процессы отека, дистрофии, некробиоза и деструкции, что сопровождается деформацией канальцевой системы и повреждением эпителиальных клеток. Одним из ключевых патогенетических механизмов является накопление кислых гликозаминогликанов в интерстициальной ткани, что приводит к повышению гидрофильности и накоплению жидкости, в результате чего усиливаются деструктивные процессы и нарушается целостность тканей. На фоне этого комплекса изменений часто развивается острая почечная недостаточность (ОПН), обусловленная повреждением капиллярного русла, сосудов и преимущественно проксимальных канальцев.

Морфологическое исследование коркового слоя почек у больных, умерших от осложнений COVID-19 и ОПН, показало выраженные отёчные и дистрофические изменения. Установлено нарушение гистоархитектоники канальцев, особенно выраженное в проксимальном отделе. Эпителиальные клетки демонстрировали признаки вакуолярной и гиалиново-капельной белковой дистрофии. Цитоплазма эпителия содержала бесцветные вакуоли и

эозинофильные включения, а в отдельных участках отмечалась утрата апикальной поверхности клеток с выходом клеточного содержимого в просвет канальца. Интерстициальное пространство характеризовалось отёком, нарушением структуры и очагами лимфоидной инфильтрации, что указывает на активный воспалительный процесс. В отдельных случаях отмечался тотальный некроз эпителия извитых канальцев, подтверждающий развитие терминальной формы острого повреждения почек.

ELEKTRON HISOBLASH MASHINALARI UCHUN YARATILGAN
DASTURNING RASMIY RO'YXATDAN O'TKAZILGANLIGI TO'G'RISIDAGI

GUVOHNOMA

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI ADLIYA VAZIRLIGI

№ DGU 25327

Ushbu guvohnoma O'zbekiston Respublikasining «Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dasturlar va ma'lumotlar bazalarining huquqiy himoyasi to'g'risida»gi Qonuniga asosan quyidagi elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dasturga berildi:

Patomorfologiya

Talabnoma kelib tushgan sana: **28.04.2023** Talabnoma raqami: **DGU 2023 3838**

Huquq egasi(lari): **Shakirov Sardor Abdusaminovich UZ; Israilov Rajabboy Israilovich UZ**

Dastur muallifi(lari): **Shakirov Sardor Abdusaminovich UZ; Israilov Rajabboy Israilovich UZ; Mamataliev Avazbek Rozuvaevich UZ; Mamatalieva Mavluda Alidjanovna UZ; Hakimov Zaynobiddin Qobiljonovich UZ; Siddiqov Qutbiddin Ma'rifjonovich UZ; Naumanov Mashrabjon Maxmudovich UZ**

O'zbekiston Respublikasining Dasturiy mahsulotlar davlat reyestrída
05.06.2023 y. ro'yxatdan o'tkazilgan.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение историй болезни и протоколов аутопсии, патоморфологического материала показало, что заболевание COVID-19 в 25-50% случаев проявлялось поражением почек - протеинурией, гематурией, тубулопатией, в 15% случаев развивалось острое поражение почек.

При морфологическом исследовании почечных кровеносных сосудов были изучены входная почечная артерия, дугообразная артерия между корковым и мозговым слоями, приносящая и выносящая кровь в капилляры, включая ветви вторичных перитубулярных артерий выносящей артерии.

При изучении стенки артерии, входящей в почки - изменения в основном наблюдались во внутреннем эндотелиальном слое, а во внешней адвентиции, среднем мышечном слое патоморфологические изменения не развивались.

Незначительное складчатость внутренней поверхности интимы, сглаженность эндотелиальных клеток, гиперхромазия базальной мембраны, деформация соединительных волокон в ее составе. Считается, что эти изменения могут быть общими патоморфологическими изменениями, развившимися в ответ на воздействие вируса - то есть общей поверхностной дезорганизацией тканевых структур.

При исследовании стенки дугообразных артерий, расположенных между корковым и мозговым слоями почек, было замечено, что все слои стенки артерий были одинаково развиты с отеком и деформацией. В результате установлено, что просвет артерий сужен, эритроциты в просвете расположены беспорядочно, адгезируются к внутренней поверхности стенки артерии и образуют своеобразные скопления. Наблюдалось, что интимальный слой стенки артерий больше опухает, чем другие слои, утолщается, в некоторых областях выбухает, а в других областях проникает в мышечный слой. Было обнаружено, что белки плазмы концентрировались на внутренней поверхности интимального слоя, образуя гомогенный белок в виде светлых эозинофилов. Наблюдалось, что клетки эндотелия растягиваются и деформируются за счет отека и дезорганизации. Также было обнаружено, что

базальная мембрана несколько утолщена из-за отека и плазморрагии, а в некоторых местах деформирована. Артерии В некоторых участках интимы стенки наблюдалось появление макрофагов и лимфоцитов. При исследовании мышечного слоя было обнаружено, что мышечные клетки и миофибриллы расположены в одном направлении, в некоторых местах они фрагментированы и вакуолизированы из-за наличия интерстициального отека. Установлено, что в адвентициальном слое, как и в интимае, развиваются патоморфологические изменения в значительной степени за счет отека и дезорганизации. Кровеносные сосуды в адвентиции были полнокровными, вокруг них наблюдалось диапедезное кровоизлияние, волокнистые структуры соединительной ткани были гомогенизированы мукоидным набуханием и деструкцией в некоторых местах.

Было замечено, что относительно небольшая ветвь дугообразных артерий между слоями почек также сильно деформирована, в слоях стенки развиваются отек, мукоидное набухание и фибриноидный некроз. Также было обнаружено, что полость этой артерии резко сужена, в ней эритроциты расположены хаотично. Установлено, что некоторые эндотелиальные клетки внутреннего слоя опухшие, другие смещены и десквамированы, к некоторым лимфоциты адгезированы. В мышечном слое стенки этих артерий обнаружены очаги деструкции сильной степени, где мышечные клетки вследствие миолиза, миорексиса и деструкции превратились в бесструктурную ткань. В соединительной ткани вокруг артерии обнаружены участки фибриноидного некроза, кровоизлияния и очаги сильного отека.

Изучение стенки артерий, приносящих кровь в клубочек в почках пациентов, умерших от COVID-19, показало, что просвет артерий сужен, стенка утолщена. Наблюдалось, что внутренний интимный слой стенки состоит из относительно плотной ткани, а клетки эндотелия на внутренней поверхности имеют однослойное удлиненное строение. Было обнаружено, что они имеют удлиненную форму, расположенную в окружности под ним, с темно окрашенными ядрами, а волокнистые структуры среди них также плотные и темно эозинофильные. Установлено, что патоморфологические

изменения развиваются только между интимой и мышечными слоями и состоят из выраженного отёка и лимфогистиоцитарной инфильтрации.

Это воспалительный инфильтрат располагался в интимном слое артериальной стенки и состоял из молодых клеток соединительной ткани, макрофагов и лимфоцитов. В результате инфильтрации установлено, что соединительнотканые структуры интимы стенки артерий разрушены и подвергнуты деструкции. Мышечный слой представлен относительно гипертрофированными гладкомышечными клетками, расположенными по кругу. Установлено, что во внешнем адвентициальном слое соединительнотканые структуры отечны и дезорганизованы, местами появляется лимфогистиоцитарный клеточный инфильтрат.

Установлено, что стенка артерии, выводящей кровь из почечных капилляров, отличается по строению от стенки приносящей артерии. Установлено, что в стенке эфферентной артерии тонкий внутренний интимальный слой, состоящий всего из эндотелиальных клеток и базальной мембраны, мышечный слой толстый и сильно развит.

Дистрофия и воспалительные изменения развились в интимае стенки клубочковой артерии, эндотелиальные клетки пролиферировали. Мышечный слой резко утолщен, мышечные клетки гипертрофированы и расположены хаотично. В адвентиции отмечался сильный отек и дезорганизация волокнистых структур. В результате морфологического исследования почек пациентов, умерших от заболеваний, реализующих все фоновые характеристики у пациентов, умерших от COVID-19, были выявлены патоморфологические изменения, специфичные для каждого из них.

В составе капиллярной сети клубочков наблюдалось паралитическое расширение капилляров, истончение их стенки, плотное расположение белка плазмы и эритроцитов в полости. Эндотелиальные клетки стенки капилляров растянуты и истончены, цитоплазма окружающих подоцитов дистрофирована мелкокапельной вакуолью. Было обнаружено, что мезангиальные клетки относительно пролиферировали и подверглись гиперхромазии. Установлено, что расширение и полнокровие этих капилляров в сети капилляров клубочков

обусловлено резким сужением выносящей из них артерии и застоем крови. В других случаях наблюдалось небольшое коллапсирование капиллярной сети клубочка и уменьшение его объема. В составе капиллярной сети в то время как некоторые капилляры были расширены, как описано выше, в просвете другой части они были заполнены и уплотнены сильно эозинофильным окрашенным белковым веществом. Установлено, что клетки эндотелия, подоцита и мезангия находятся на уровне пролиферативной активности и несколько увеличены.

В некоторых случаях клубочки и капиллярная сеть коллапсировали, резко уменьшались, тканевые структуры внутри них сморщивались и уплотнялись. При исследовании афферентной и эфферентной артерий - афферентная артерия слегка сужена, в просвете появляется тромб, состоящий из волокна фибрина, эритроцитов и лимфоцитов. Стенка этой артерии утолщена из-за пролиферации и увеличения клеток в ней.

Наблюдалось, что внутренняя поверхность артерии неровная, некоторые клетки эндотелия в ней отслоились, а некоторые стали шероховатыми из-за гипертрофии. Следовательно, образование тромба вследствие повреждения внутренней поверхности артерии подтверждает этот процесс. Близко расположенная к клубочку эфферентная артерия резко расширена, в ее просвете обнаружено скопление лимфоцитов и макрофагов. В результате наблюдалось расширение эфферентной артерии, истончение ее стенки, нарушение целостности в некоторых областях.

Вторичные перитубулярные артерии, отходящие от межканальцевых капилляров, снабжают кровью проксимальные и дистальные извитые каналцы. В нашем исследовании были выявлены различные специфические патоморфологические изменения в этих артериях. Установлено, что в одном случае стенка эфферентной артерии утолщается, полость сужается, в другом стенок истончается, расширяется, в другом полость артерии обтурируется тромбом, в другом в полости артерии появляются несколько отломков тромбов, прикрепленных к стенке. Такие патоморфологические изменения в эфферентной артерии неизбежно вызывали ишемию извитых каналцев и

некроз их эпителия. В результате было замечено, что эпителий извитых канальцев вокруг артерии некротизирован и разрушен, их ядра исчезают, а цитоплазма превращается в бесструктурную мелкозернистую массу. Здоровое состояние канальца петли гена, небольшой диаметр, однослойный призматический эпителий целый и все сохраняет гистологические структуры. Наблюдалось резкое расширение вены вблизи артерии, полнокровие и кровоизлияние вокруг нее.

При морфологическом исследовании почек пациента, умершего от прогрессирующего заболевания COVID-19 на фоне имеющегося в организме сахарного диабета, в полости перитубулярной артерии, являющейся ветвью эфферентной артерии, было обнаружено несколько отломков тромба, прикрепленных к ее стенке. Было обнаружено, что один из фрагментов тромба относительно крупный, другой меньше, а другой состоит из мельчайших фрагментов, и было обнаружено, что все они прилегают к стенке артерии. Было замечено, что все вены вокруг этой артерии резко расширены и переполнены, некоторые из них окружены диапедезной кровью.

У пациентов с хроническими заболеваниями, умерших от осложнений COVID-19, развились патоморфологические изменения, характерные для каждого заболевания, во всех артериях, включая почечные артерии, на фоне которых COVID-

Под влиянием болезни 19 патоморфологические изменения усиливались или осложнялись, приводя к более выраженным изменениям. В нашем материале было обнаружено, что у пациентов, умерших от COVID-19, на фоне сахарного диабета - гипергликозная дистрофия развивается из-за всасывания углеводов в интиму в результате гипергликемии в крови в стенке почечных артерий, на фоне которой под влиянием вируса SARS-CoV-2 дистрофически-деструктивные изменения, развивающиеся в интиме артериальной стенки, включая эндотелий, развиваются сильнее и распространяются в интиму, ускоряя развитие таких осложнений, как тромбоз. При наличии атеросклероза как фонового заболевания у пациентов, умерших от COVID-19 - в дополнение к изменениям, характерным для атеросклероза, развившегося в стенке артерий

COVID-

изменения, развивающиеся под влиянием болезни 19, в дополнение к таким изменениям, как липоматоз, липосклероз, развивающиеся в стенке артерий при атеросклерозе, наблюдалось повреждение эндотелия стенки артерий и механизмы тромбообразования. Изменения, вызванные COVID-19, вследствие развивающихся изменений в стенке артерий вследствие гипертонической болезни, таких как плазматическое всасывание, гиалиноз и склероз, в дополнение к кровеносным сосудам.

Наблюдалось, что повреждение эндотелия обостряется, более быстро и в большей степени развиваются осложнения тромбоэмболии.

При COVID-19, ассоциированном с гломерулонефритом, поражение эндотелия, характерное для COVID-19, с наличием системного иммунного воспаления в стенке артерий, характерного для системного заболевания почечных сосудов при этом заболевании, проявлялось в усилении аутоиммунного воспаления. При развитии COVID-19 при хроническом пиелонефрите наблюдались изменения в почечных артериях, характерные для хронического воспаления и дополнительно дистрофические и деструктивные изменения, характерные для COVID-19.

При определении патоморфологических изменений в органах и тканях пациентов, умерших от болезни COVID-19, в сочетании с общеморфологическими методами окрашивания использование гистохимических методов также имеет важное значение при определении органов и тканей (в частности, структур почечной ткани), дифференциальной диагностике от различных патологических процессов, постановке правильного диагноза заболевания.

Данные морфологического исследования являются показаниями для постановки диагноза и проведения дифференциальной диагностики. В этом случае рекомендуемые методы дифференциальной диагностики сокращают сроки выполнения патологической анатомии и сроки (точность) дифференциальной диагностики в среднем на 20-25% и повышают обоснованность и достоверность описания патологоанатомического

исследования или снижают вероятность человеческого фактора (ошибки) в 1,5-2 раза.

Раннее выявление заболевания путем оценки патоморфологических изменений почек у пациентов, умерших от COVID-19, диагностика, внедрение эффективной системы лечения и предотвращение последствий заболевания у пациентов, снижение бюджетных расходов позволит улучшить качество жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

1. На основании клинико-anamnestического анализа пациентов, умерших от COVID-19, установлено, что у 52,6% развилась острая почечная недостаточность, у 14,3% — хроническая почечная недостаточность, а у 21,8% хронический гломерулонефрит трансформировался в быстро прогрессирующую форму. В 56,8% случаев хронический пиелонефрит сопровождался очаговыми некрозами.

2. Макроскопическая картина поражения почек при COVID-19 характеризуется наличием кортикального некроза, увеличением размеров и пестрой окраской почки на фоне предшествующего гломерулонефрита, а также очаговыми некрозами при хроническом пиелонефрите.

3. Под воздействием COVID-19 наблюдаются поражения дугообразных артерий в корково-мозговом слое почек, лимфоидная инфильтрация стенок афферентных артериол, пролиферация эндотелия в эфферентных артериолах, утолщение мышечного слоя сосудов, наличие лимфоцитарных тромбов в микрососудах интерстиция, а также пролиферация подоцитов и мезангиальных клеток в капиллярной сети клубочков.

4. Установлено, что белок S SARS-CoV-2 взаимодействует с рецептором ACE2, экспрессируемым в базальной мембране канальцев и интерстициальной ткани. Метакромазия указанных структур свидетельствует о накоплении кислых гликозамингликанов, что способствует выраженным некробиотическим изменениям эпителия канальцев, в ряде случаев, завершающихся развитием острой почечной недостаточности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Использование гистохимических методов наряду с традиционными морфологическими методами окрашивания тканей при патологоанатомических исследованиях пациентов, умерших от COVID-19, имеет важное значение для идентификации поражённых органов и тканей (в особенности структур почек), проведения дифференциальной диагностики с другими патологическими процессами, а также для установления точного диагноза. Морфологические данные являются основанием для формулировки патологоанатомического диагноза и выбора направления дальнейшего клинико-диагностического анализа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аль Хосани Ф. и др. Клинико-патологические, иммуногистохимические и ультраструктурные результаты фатального случая средней респираторной инфекции — синдром коронавируса БВУ в Объединённых Арабских Эмиратах, апрель 2014 года // *Am J Pathol.* — 2016. — Vol. 186. — P. 652–658.
2. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии: учебное пособие для студентов медицинских вузов / под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2003. — 121 с.
3. Безопасная работа и профилактика инфекций в морге и послеоперационной палате. — 2018. — URL: <https://Briefmg-on-COVID-19-autopsy-Feb-2020.df>
4. Бобкова И.Н., Кахсуруева П.А., Ставровская Е.В., Филатова Е.Е. Эволюция в понимании патогенеза идиопатической мембранозной нефропатии: от экспериментальных моделей к клинике // *Альманах клинической медицины.* — 2017. — №7. — С. 553–564.

5. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 6 от 24.04.2020). — М., 2020. — 142 с.
6. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). — М.: Минздрав РФ, версия 3 от 03.03.2020.
7. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Лысенко А.В. Эритроцитозы в клинической практике // *Амурский медицинский журнал*. — 2016. — №2 (14). — С. 7–20.
8. Даминов Т.А. и др. Инфекционные болезни с детскими инфекциями. — Ташкент, 2010. — Т. 1.
9. Ди Ренцо Д.К., Макацария А.Д., Цибизова В.И. и др. О принципах работы перинатального стационара в условиях пандемии коронавируса // *Вестник РАМН*. — 2020. — Т. 75. — №1. — С. 83–92.
10. Дин У., Ван Х., Шен Н. и др. Клиническая патология тяжёлого острого респираторного синдрома (ТОРС): отчет из Китая // *J Pathol*. — 2003. — Vol. 200. — P. 282–289.
11. Гаранин А.А., Гильмияров Э.М., Калинкина О.Б. и др. Эпонимический справочник по синдромной патологии. Самара: Самарская губерния, 2015. 784 с.
12. Извекова Т.Ф., Грищенко Е.В., Пуртов А.С. Эпонимы в медицинской терминологии // *Медицина и образование в Сибири*. 2014. № 3. С. 1–7.
13. Искандаров А.И., Хван О.И., Ядгарова Ш.Ш. Судебно-медицинская экспертиза трупов лиц с подозрением на коронавирусную инфекцию (COVID-19): метод. рекомендации. Ташкент, 2020.
14. Кондратьев Д.К. Современная медицинская эпонимическая терминология // *Журнал ГрГМУ*. 2008. № 3. С. 129–131.
15. Таджиев Б.М., Ахмедова Х.Ю., Мадаминов М.С. Коронавирус инфекцияси: услубий қўлланма. Тошкент, 2020.
16. Леонкин В., Османов С. Симптомы и синдромы в терапии и

хирургии. М.: Научная книга, 2013. 240 с.

17. Бартон Л.М., Дюваль Э.Дж. и др. Вскрытие COVID-19, Оклахома, США // Американский журнал клинической патологии. 10 апреля 2020 г.

18. Лукас С. Вскрытие людей с инфекциями высокого риска // В больнице аутопсии: руководство фундаментальной практики аутопсии. 3-е изд. Лондон: Ходдер Арнольд, 2010.

19. Львов Д.К. Руководство по вирусологии: вирусные инфекции человека и животных. М.: МИА, 2013. 1200 с.: ил. С. 599–624.

20. Марчик Л.А., Мартыненко О.С. К истории использования эпонимов в биологии и медицине // Научный руководитель. 2017. № 19(1). С. 6–14.

21. Методические рекомендации. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей (версия 1 от 24.04.2020). — М., 2020. — 43 с.

22. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты // Архивъ внутренней медицины. 2020. № 2. С. 87–93.

23. Носов А.К. Клинические проявления, диагностика и стадирование рака почки // Практ. онкология. 2005. Т. 6. № 3. С. 148–155.

24. Облокулов А.Р., Абидов А.Б. Вирусли инфекциялар: ўқув кўлланма. — Бухоро, 2018. — 6 б.

25. Трусов Д., Лобанова О. Патоморфология коронавирусной инфекции: обзор мировой литературы. Доклад. — ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, 2020.

26. Всемирная организация здравоохранения. Профилактика инфекций и инфекционный контроль для обеспечения безопасного обращения с телами умерших в связи с эпидемией COVID-19: временные рекомендации от 24 марта 2020 г.

27. Вопросы современной педиатрии. Сборник методических рекомендаций, алгоритмов действий медицинских работников, чек-листов и типовых документов, разработанных на период наличия и угрозы

распространения новой коронавирусной инфекции в Санкт-Петербурге / Под рук. акад. РАН, чл.-корр. РАН, проф. Е.В. Шляхто. — Версия 1.0 от 17.04.2020. — СПб., 2020. — 157 с. // *Вопр. совр. педиатрии*. 2020. Т. 19. № 2.

28. Сергеева Т.В., Вашурина Т.В., Вознесенская Т.С., Цыгин А.Н. Эволюция основных представлений о первичных гломерулярных почечных болезнях у детей // *Рос. педиатр. журн.* 2013. № 4. С. 36–41.

29. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Скворцова Е.М., Элленбергер Н.А., Исмаилов И.Я. Актуальные вопросы лабораторной диагностики гломерулонефрита // *Поликлиника*. 2016. № 1–2. С. 65–70.

30. Tian S., Hu W., Niu L. и др. Pulmonary pathology of early-phase COVID-19 pneumonia in two patients with lung cancer // *J Thorac Oncol*. 2020.

31. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.

32. Henwood A. Disinfection of coronavirus in histopathology // *J Histotechnol*. 2020. V. 16. P. 1–3.

33. Zhao W., Zhong Z., Xie X. и др. [Ссылка на КТ-грудную клетку — не завершено, уточните публикацию для корректного оформления.]

34. Шилов Е.М., Бобкова И.Н., Колина И.Б., Камышова Е.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению IgA-нефропатии // *Нефрология*. 2015. Т. 19. № 5. С. 83–92.

35. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 // *Рос. кардиол. журн.* 2020. Т. 25. № 3. С. 129–148.

36. Boksay G. Dr. Richard Bright and Lake Balaton // *Med. Hist.* 1970. V. 14(1). P. 106–107.

37. Rodrigues J.C., Haas M., Reich H.H. IgA Nephropathy // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017. V. 12. no. 4. P. 677–686.

38. Schena F.P., Nistor I. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective // *Semin. Nephrol.* 2018. V. 38. no. 5. P. 435–442.

39. Bisceglia L., Cerullo G., Forabosco P. et al. Genetic heterogeneity in Italian families with IgA nephropathy: suggestive linkage for two novel IgA nephropathy loci // *Am. J. Hum. Genet.* 2006. V. 79. P. 1130–1134.
40. Boitan B., Stancu S., Stefan G., Mircescu G. Secondary versus primary IgA nephropathy: are there any differences? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018. V. 33. no. 1. P. I402.
41. Saha M.K., Julian M.K., Julian B.A., Novak J., Risk D.V. Secondary IgA nephropathy // *Kidney Int.* 2018. V. 94. no. 4. P. 674–681.
42. Salvadori M., Rosso G. Update on immunoglobulin A nephropathy. Part I: Pathophysiology // *World J. Nephrol.* 2015. V. 4(4). P. 455–467.
43. Cattran D.C., Coppo R., Cook H.T. et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification // *Kidney Int.* 2009. V. 76. no. 5. P. 534–545.
44. Canney M., O'Hara P.V., McEvoy C.M. et al. Spatial and temporal clustering of anti-glomerular basement membrane disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016. V. 11. P. 1392–1399.
45. Yang R., Cui Z., Zhao J., Zhao M.H. The role of HLA-DRB1 alleles on susceptibility of Chinese patients with anti-GBM disease // *Clin. Immunol.* 2009. V. 133. no. 2. P. 245–250.
46. McAdoo S.P., Charles D., Pusey C.D. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017. V. 12. no. 7. P. 1162–1172.
47. Hall A.M., Bass P., Unwin R.J. Drug-induced renal Fanconi syndrome // *QJM: An Int. J. of Medicine.* 2014. V. 107. no. 4. P. 261–269.
48. Maher O.M., Moonat H.R. Fanconi anemia and Fanconi syndrome // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2016. V. 38. no. 7. P. 585.
49. Cherqui S., Courtoy P.J. The renal Fanconi syndrome in cystinosis: pathogenic insights and therapeutic perspectives // *Nat. Rev. Nephrol.* 2017. V. 13. no. 2. P. 115–131.
50. Bäumner S., Lutz T., Weber L.T. Nephropathic cystinosis: symptoms, treatment, and perspectives of a systemic disease // *Front. Pediatr.* 2018. V. 6. P. 58.

51. Yeagy B.A., Harrison F., Gubler M.C. et al. Kidney preservation by bone marrow cell transplantation in hereditary nephropathy // *Kidney Int.* 2011. V. 79. no. 11. P. 1198–1206.
52. A phase I/II multicenter trial of lentiviral minigene vaccine (LV-SMENP) of COVID-19 coronavirus. 2020. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_trial/24-s2.0-NCT04276896
53. A phase I/II study to determine efficacy, safety and immunogenicity of the candidate Coronavirus Disease (COVID-19) vaccine ChAdOx1 nCoV-19 in UK healthy adult volunteers. 2020. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_trial/24-s2.0-NCT04324606
54. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2004973>
55. Akhtar Hussain, Bishwajit Bhowmik, Nayla Cristina do Vale Moreira. COVID-19 and diabetes: knowledge in progress // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020. V. 162. Article ID: 108142. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142.
56. Alsaad K.O., Hajeer A.H., Al Balwi M. et al. Histopathology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection — clinicopathological and ultrastructural study // *Histopathology.* 2018. V. 72. P. 516–524.
57. Alserehi H., Wali G., Alshukairi A., Alraddadi B. Impact of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome // *BMC Infect. Dis.* 2016. V. 16. P. 105–1084.
58. Amer H.M. Bovine-like coronaviruses in domestic and wild ruminants // *Anim. Health Res. Rev.* 2018. V. 19(2). P. 113–124. doi: 10.1017/S1466252318000117.
59. Angelidou A., Diray-Arce J., Conti M.G. et al. BCG as a case study for precision vaccine development: lessons from vaccine heterogeneity, trained immunity, and immune ontogeny // *Front. Microbiol.* 2020. V. 11. Article 332. doi: 10.3389/fmicb.2020.00332.

60. Anti-MERS-CoV convalescent plasma therapy. 2014. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_trial/24-s2.0-NCT02190799
61. Bassetti M. The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: challenges for fighting the storm // *Eur. Clin. Investig.* 2020. doi: 10.1111/eci.13209
62. BCG Vaccination to Reduce the Impact of COVID-19 in Australian Healthcare Workers Following Coronavirus Exposure (BRACE) Trial. 2020. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_trial/24-s2.0-NCT04327206
63. Bi Q., Wu Y., Mei S. et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study // *Lancet Infect Dis.* 2020. S1473-3099(20)30287-5. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30287-5.
64. Cao B., Wang Y., Wen D. et al. A trial of Lopinavir–Ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382. no. 19. P. 1787–1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
65. Cao B., Wang Y., Wen D. et al. A trial of Lopinavir–Ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19 // *New Engl. J. Med.* 2020.
66. Center for Disease Control and Prevention. National Vital Statistics System. Guidance for certifying deaths due to coronavirus disease 2019 (COVID-19). Accessed April 7, 2020.
67. Centers for Disease Control and Prevention (USA). Post-mortem care and safe autopsy procedures for novel H1N1 influenza. 2009 (по состоянию на 22 марта 2020 г.).
68. Centers for Disease Control and Prevention (USA). Interim guidance for collection and submission of post-mortem specimens from deceased persons under investigation (PUI) for SARS-CoV-2 (COVID-19). February 2020.
69. Chen H., Guo J., Wang C. et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records // *Lancet.* 2020. V. 395(10226). P. 809–815. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.

70. Chen Y., Wang Y., Fleming J. et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity // MedRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.03.10.20033795.
71. Cheng V.C., Lau S.K., Woo P.C., Yuen K.Y. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection // Clin. Microbiol. Rev. 2007. V. 20(4). P. 660–694. doi: 10.1128/CMR.00023-07.
72. Mamataliev A.R., Chartaqov D.K., Alibekov A.A. COVID-19 patomorfologiyasi: o‘quv qo‘llanma.
73. COVID-19: руководство для отбора проб и для диагностических лабораторий. Общественное здравоохранение Англии, 2020.
74. Collins K.A. Autopsy Performance and Reporting. 3rd ed. Northfield, IL: CAP Press, 2017.
75. Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12 — April 2, 2020. MMWR. 69:14. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6914e4-H.pdf>.
76. COVID-19 rapid guideline: managing symptoms (including at the end of life) in the community (NG163). 2020. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/nice_guidelines/65-s2.0-NG163
77. COVID-19: безопасное обращение и обработка для лабораторий. Общественное здравоохранение Англии, 2020.
78. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus // Science. 2005. V. 310(5745). P. 77–80.
79. Davis B.M., Foxman B., Monto A.S. et al. Human coronaviruses and other respiratory infections in young adults on a university campus: prevalence, symptoms, and shedding // Influenza Other Respir. Viruses. 2018. V. 12(5). P. 582–590. doi: 10.1111/irv.12563.
80. Kasper D., Fauci A. Harrison’s Infectious Diseases. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Education, 2013.
81. Katzenstein A.-L.A. Diffuse alveolar damage // In: Katzenstein and Askin’s Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2006. P. 29–31.

82. Dong N., Yang X., Ye L. et al. Genomic and protein structure modelling analysis depicts the origin and infectivity of 2019-nCoV, a new coronavirus which caused a pneumonia outbreak in Wuhan, China // *MedRxiv/BioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.01.20.913368.

83. Dong Y., Mo X., Hu Y. et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China // *Pediatrics*. 2020. doi: 10.1542/peds.2020-0702.

84. Field J.J., Hoofhagle J.H. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C // *Nature*. 2005. V. 436. P. 967.

85. Floc'h F., Werner G.H. Increased resistance to virus infections of mice inoculated with BCG (*Bacillus Calmette–Guérin*) // *Ann. Immunol.* 1976. V. 127(2). P. 173–186.

86. Gaunt E.R., Hardie A., Claas E.C. et al. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex realtime PCR method // *J. Clin. Microbiol.* 2010. V. 48(8). P. 2940–2947. doi: 10.1128/JCM.00636-10.

87. Gaunt E.R., Hardie A., Claas E.C. et al. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex realtime PCR method // *J. Clin. Microbiol.* 2010. V. 48(8). P. 2940–7294. doi: 10.1128/JCM.00636-10.

88. Gautret P., Lagier J.Ch., Parola Ph. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial // *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020. Article ID: 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

89. Geleris J., Sun Y., Platt J. et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2012410.

90. Gish R.G. et al. Safety and antiviral activity of emtricitabine (FTC) for the treatment of chronic hepatitis B infection: a two-year study // *J. Hepatol.* 2005. V. 43. P. 60.

91. . Goldstein T., Colegrove K.M., Hanson M., Gulland F.M.D. Isolation

of a novel adenovirus from California sea lions *Zalophus californianus* // *Dis. Aquat. Organ.* 2011. V.94(3). P. 243–248.

92. 92. Gordon C.J., Tchesnokov E.P., Feng J.Y. et al. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus // *J. Biol. Chem.* 2020. V.295(15). P. 4773–4779. doi: 10.1074/jbc.AC120.013056.

93. 93. Government of the United Kingdom. Pandemic influenza: Guidance on the management of death certification and cremation certification in a pandemic. 2012 (по состоянию на 22 марта 2020 г.).

94. 94. Grein J., Ohmagari N., Shin D. et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.

95. 95. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission // *Gastroenterology.* 2020.

96. 96. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.* 2020.

97. 97. Guy B. et al. From research to phase III: preclinical, industrial and clinical development of the Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine // *Vaccine.* 2011. V.29. P. 7229–7241.

98. 98. Harrison S.C. Virology. Looking inside adenovirus // *Science.* 2010. V.329(5995).

99. 99. Hayden F.G. Antiviral drugs (other than antiretrovirals) // In: *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 6th ed. Bennett J.E. et al. (eds.). Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005. P. 514–551.

100. 100. Hollm-Delgado M.G., Stuart E.A., Black R.E. Acute lower respiratory infection among BCG-vaccinated children // *Pediatrics.* 2014. V.133(1). P. e73–e81. doi: 10.1542/peds.2013-2218.

101. 101. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* 2020. V.396. P. 497–506.

102. 102. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients

infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. V.395(10223). P. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

103. 103. Huang Y., Lau S.K., Woo P.C., Yuen K.Y. CoVDB: a comprehensive database for comparative analysis of coronavirus genes and genomes // *Nucleic Acids Res*. 2008. V.36. P. D504–D511. doi: 10.1093/nar/gkm754.

104. 104. Iwen P.C., Stiles K.L., Pentella M.A. Safety considerations in the laboratory testing of specimens suspected or known to contain SARS-CoV-2 // *Am. J. Clin. Pathol*. 2020. DOI: 10.1093.

105. 105. Kampf G., Todt D., Pfaender S., Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents // *J. Hosp. Infect*. 2020. V.104(3). P. 246–251.

106. 106. Kristensen I., Aaby P., Jensen H. Routine vaccinations and child survival: follow up study in Guinea-Bissau, West Africa // *BMJ*. 2000. V.321(7274). P. 1435–1439. doi: 10.1136/bmj.321.7274.1435.

107. 107. Kucharski J.A., Russell W.T., Diamond C. et al. Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study // *Lancet Infect. Dis*. 2020. V.20(5). P. 553–558. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30144-4.

108. 108. Kuypers J., Martin E.T., Heugel J. et al. Clinical disease in children associated with newly described coronavirus subtypes // *Pediatrics*. 2007. V.119(1). P. e70–e76. doi: 10.1542/peds.2006-1406.

109. 109. Lai C.L. et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg negative chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med*. 2006. V.354. P. 186.

110. 110. Lau S.K., Lee P., Tsang A.K. et al. Molecular epidemiology of human coronavirus OC43 reveals evolution of different genotypes and recent emergence of a novel genotype // *J. Virol*. 2011. V.85(21). P. 11325–11337. doi: 10.1128/JVI.05512-11.

111. Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q., et al. The incubation period of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application // *Annals of Internal Medicine*. 2020. Vol. 172, No. 9. P. 577–582. DOI: 10.7326/M20-0504.

112. Li J., Wang X., Chen J., et al. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China // *JAMA Cardiology*. 2020. Epub ahead of print. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1624.
113. Barton L.M., Duval E.J., Stroberg E., Ghosh S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA // *Journal of Clinical Pathology*. 2020. Vol. XX. P. 1–9.
114. Liu J., Liao X., Qian S., et al. Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020 // *Emerging Infectious Diseases*. 2020. Vol. 26, No. 6. P. 1320–1323. DOI: 10.3201/eid2606.200239.
115. Liu K., Fang Y.Y., Deng Y., et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei province // *Chinese Medical Journal*. 2020. Vol. 133, No. 9. P. 1025–1031. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744.
116. Liu W., Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism [Preprint] // *ChemRxiv*. 2020. Available from: <https://chemrxiv.org/articles/COVID-19>
117. Lu X., Zhang L., Du H., et al. SARS-CoV-2 infection in children // *New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 382, No. 17. P. 1663–1665. DOI: 10.1056/NEJMc2005073.
118. Lu R., Zhao X., Li J., et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // *The Lancet*. 2020. Vol. 395. P. 565–574.
119. Lupia T., Scabini S., Pinna M.S., et al. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: a new challenge // *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2020. Vol. 21. P. 22–27. DOI: 10.1016/j.jgar.2020.02.021.
120. McAloon C.G., Collins B.A., Hunt K.H., et al. The incubation period of COVID-19 — A rapid systematic review and meta-analysis of observational research [Preprint] // *medRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.24.20073957.
121. *Med*. 2016. Vol. 13. e1002171.

122. Mehra M.R., Desai S.S., Kuy S., et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy and Mortality in Covid-19 // *New England Journal of Medicine*. 2020. Article ID: NEJMoa2007621. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621.

123. Menachery V.D., Yount L.B. Jr, et al. SARS-like cluster of circulating bat coronavirus pose threat for human emergence // *Nature Medicine*. 2015. Vol. 21, No. 12. P. 1508–1513. DOI: 10.1038/nm.3985.

124. Miller A., Reandelar J.M., Fasciglione K., et al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. 2020.

125. Moein S., Hashemian M.R., Mansourafshar B., et al. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19 // *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2020. DOI: 10.1002/alr.22587.

126. Mukhopadhyay S., Mehrad M., Dammert P., et al. Lung biopsy findings in severe pulmonary illness associated with E-cigarette use (vaping) // *American Journal of Clinical Pathology*. 2020. Vol. 153. P. 30–39.

127. Mukhopadhyay S., Parambil J.G. Acute interstitial pneumonia (AIP): relationship to Hamman-Rich syndrome, diffuse alveolar damage (DAD), and acute respiratory distress syndrome (ARDS) // *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012. Vol. 33. P. 476–485.

128. Mukhopadhyay S., Philip A.T., Stoppacher R. Pathologic findings in novel influenza A (H1N1) virus (“Swine Flu”) infection: contrasting clinical manifestations and lung pathology in two fatal cases // *American Journal of Clinical Pathology*. 2010. Vol. 133. P. 380–387.

129. Mungerk et al. Viral carcinogenesis and genomic instability // *EXS*. 2006. Vol. 96. P. 179.

130. Murray M. Could BCG vaccination/revaccination protect against SARS-CoV-2 disease? 2020. Available from: <https://ghresearch.org/COVID-19/could-bcg-vaccination-revaccination-protect-against-sars-cov2-disease/>

131. Netea M.G., Joosten L., Latz E., et al. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease // *Science*. 2016. Vol. 352, No. 6284. Article: aaf1098. DOI: 10.1126/science.aaf1098.

132. New South Wales Government (Australia). Handling of bodies by funeral directors during an influenza pandemic. 2013. (по состоянию на 22 марта 2020 г.).

133. Ong X.W., Tan K., Chia Y.P., et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient // JAMA. 2020. Vol. 323, No. 16. P. 1610–1612. DOI: 10.1001/jama.2020.3227.

134. Pan American Health Organization. Leadership during a pandemic: What your municipality can do. Tool 18: Management of dead bodies. Available from: <https://www.paho.org/disasters/> (по состоянию на 23 марта 2020 г.).

135. Parambil J.G., Myers J.L., Aubry M.C., et al. Causes and prognosis of diffuse alveolar damage diagnosed on surgical lung biopsy // Chest. 2007. Vol. 132. P. 50–57.

136. Peterson G.F., Clark S.C.; National Association of Medical Examiners. Forensic autopsy performance standards // American Journal of Forensic Medicine and Pathology. 2006. Vol. 27. P. 200–225.

137. Protective role of inhaled steroids for Covid-19 infection. 2020. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_trial/24-s2.0-NCT04331054

138. Rothe C., Schunk M., Sothmann P., et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an asymptomatic contact in Germany // New England Journal of Medicine. 2020. Vol. 382, No. 10. P. 970–971. DOI: 10.1056/NEJMc2001468.

139. Royal College of Pathologists (UK). Autopsy practice relating to possible cases of SARS-COV-2 (COVID-19) (2019 nCov, novel coronavirus from China 2019/2020). 2020. (по состоянию на 22 марта 2020 г.).

140. Saccone G., Carbone F., Zullo F. The novel Coronavirus (2019-nCoV) in pregnancy: what we need to know // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2020. Article ID: S0301-2115(20)30174-3. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.04.006.

141. Saif L.J. Animal coronaviruses: what can they teach us about the severe acute respiratory syndrome // Rev. Sci. Tech. 2004. Vol. 23, No. 2. P. 643–660. DOI:

10.20506/rst.23.2.1513.

142. Sanders M.J., Monogue M.L., et al. Pharmacologic treatments for Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review // JAMA. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.6019.

143. Sun K., Viboud C. Impact of contact tracing on SARS-CoV-2 transmission // Lancet Infect Dis. 2020. S1473-3099(20)30357-1. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30357-1.

144. Tagarro A., Epalza C., Santos M., et al. Screening and severity of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain // JAMA Pediatr. 2020. E201346. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.

145. The efficacy of lopinavir plus ritonavir and arbidol for treating with patients with novel coronavirus infection. 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252885>.

146. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020 // China CDC Weekly. 2020. Vol. 2, No. 8. P. 113–122. Available from: <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9bfea8db1a8f51>.

147. Tian S., Hu W., Niu L., et al. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer: special report // J Thorac Oncol. 2020.

148. Tian S., Xiong Y., Liu H., et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through post-mortem core biopsies // Preprints. 2020.

149. Treanor J.J., et al. Efficacy and safety in treating acute influenza: A randomized controlled trial U.S. Oral Neuraminidase Study Group // JAMA. 2006. Vol. 283. P. 1016.

150. Tyrrell D.A.J., Bynoe M.L. Cultivation of a Novel Type of Common cold Virus in Organ Cultures // Br. Med. J. 1965. Vol. 1, No. 5448. P. 1467–1470. DOI: 10.1136/bmj.1.5448.1467.

151. Vaudry W. To BCG or not to BCG, that is the question! The challenge of BCG vaccination: why can't we get it right? // Paediatr. Child Health. 2003. Vol.

8, No. 3. P. 141–144. DOI: 10.1093/pch/8.3.141.

152. Virus Taxonomy: 2019 Release. International Committee on Taxonomy of Viruses. Available from: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy>.

153. Voss J.D., Atkinson R.L., Dhurandhar N.V. Role of adenoviruses in obesity // *Medical Virology*. 2015. Vol. 25, No. 6. P. 379–387. DOI: 10.1002/rmv.1852.

154. Wang C., Hornby P.W., Hayden F.G., Gao G.F. A novel coronavirus outbreak of global health concern // *Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10223. P. 470–473. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.

155. Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*. 2020. Vol. 323, No. 11. P. 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.

156. Wang F.S., Zhang C. What to do next to control the 2019-nCoV epidemic? // *Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10222. P. 391–393. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30300-7.

157. Wang X.F., Yuan J., Zheng Y.J., et al. [Retracted: clinical and epidemiological characteristics of 34 children with 2019 novel coronavirus infection in Shenzhen (In Chinese)] // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020. Vol. 58(0). E008. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.0008.

158. Wang Y., Zhang D., Du G., et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial // *Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10236. P. 1569–1578. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.

159. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.

160. WHO. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/classifications/icd/covid19/en/>.

161. Wolfel R., Corman V.M., Guggemos W., et al. Virological assessment

of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 // *Nature*. 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2196-x.

162. Woo P., Huang Y., Lau S., Yuen K.Y. Coronavirus genomics and bioinformatics analysis // *Viruses*. 2010. Vol. 2, No. 8. P. 1804–1820. DOI: 10.3390/v2081803.

163. World Health Organization. Natural ventilation for infection control in health care settings. Geneva: WHO, 2009. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44167> (по состоянию на 22 марта 2020 г.).

164. World Health Organization. Water, sanitation, hygiene, and waste management for the SARS-COV-2 (COVID-19) virus. Interim guidance: 19 March 2020. (по состоянию на 22 марта 2020 г.).

165. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Geneva; 2020. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).

166. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. April 3, 2020.

167. World Health Organization. Infection prevention and control during health care when COVID-19 is suspected. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125).

168. World Health Organization. Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331509/WHO-COVID-19-lab_testing-2020.1-eng.pdf.

169. Xu X., Han M., Li T., et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2020. Vol. 117, No. 20. P. 10970–10975. DOI: 10.1073/pnas.2005615117.

170. Xu Z., Shi L., Wang Y. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir Med*. 2020.

171. Xu Z., Shi L., Wang Y., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir Med.* 2020. Vol. 8. P. 420–422.

172. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P., et al. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms // *International Forum of Allergy & Rhinology.* 2020. DOI: 10.1111/alr.22579.

173. Ye M., Fu D., Yi R., et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China // *Journal of Medical Virology.* 2020. DOI: 10.1002/jmv.25882.

174. Zhang L., Lin D., Sun X., et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved a-ketoamide inhibitors // *Science.* 2020. DOI: 10.1126/science. abb3405.

175. Xu Z.*, Shi L.*, Wang Y.*, Zhang J. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir Med.* 2020. February 17, 2020.

176. Zhu H., Wang L., Fang C., et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia // *Translational Pediatrics.* 2020. Vol. 9, No. 1. P. 51–60. DOI: 10.21037/tp.2020.02.06.

177. Zhu N., Zhang D., Wang W., et al. Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 // *New England Journal of Medicine.* 2020. Vol. 382, No. 8. P. 727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

COVID-19	Coronavirus Disease 2019 – коронавирусная болезнь 2019 г.
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 – вирус-возбудитель COVID-19
ACE2	Angiotensin-Converting Enzyme 2 – ангиотензин-превращающий фермент 2 (рецептор входа вируса)
S-белок	Spike-белок (поверхностный белок коронавируса)
РААС	Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
АПФ	Ангиотензин-превращающий фермент (ACE)
АД	Артериальное давление
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
ОПН	Острая почечная недостаточность
ОПП	Острое повреждение почек
ХБП	Хроническая болезнь почек
ДВС-синдром	Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание
ИВЛ	Искусственная вентиляция лёгких
CD147	Мембранный гликопротеин CD147 (альтернативный рецептор вируса)
TMPRSS2	Transmembrane Protease, Serine 2 – клеточная протеаза, участвующая во входе вируса
APOL1	Apolipoprotein L1 – ген риска коллапсирующей гломерулопатии
ЛДГ	Лактатдегидрогеназа (показатель тканевой деструкции)
ТОРС	Тяжёлый острый респираторный синдром (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS)

ОГЛАВЛЕНИЕ

	ВВЕДЕНИЕ	4
I Глава.	ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ COVID-19: КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ ДАННЫХ	9
	§1.1. Исторические этапы возникновения и распространения РНК-содержащих вирусов	9
	§1.2. Патогенез новых штаммов коронавируса и изменения в органах и тканях	19
	§1.3. Патогенез поражения почек при заболевании COVID-19	22
	§1.4. Патологоанатомические аспекты поражения почек при коронавирусной инфекции	27
	Заключение по первой главе	30
II Глава.	ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
	§2.1. Общие сведения	32
	§2.2. Морфологический анализ материала	33
III Глава	АНАЛИЗ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)	35
	§3.1. Контигент больных, особенности изучения объектов исследования, анализ клинико-анамнестических данных	35
	§3.2. Морфологический анализ материала	38
	Выводы по третьей главе	52
IV Глава.	РЕЗУЛЬТАТЫ СПЕЦИАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	54
	§4.1. Патоморфологические изменения, развивающиеся в артериях и микрососудах почек при covid-19	54
	§4.2. Патоморфология извитых канальцев почек при заболевании Covid-19	66
	§4.3. Морфологические изменения по результатам гистохимического исследования	73
	§4.4. Морфометрические показатели почечной ткани при COVID-19	84
	§4.5. Механизм и алгоритм патоморфологических изменений почечной ткани и клеточных структур под воздействием вируса sars-cov-2	95
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	98
	ВЫВОДЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	104
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	105
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	123