

Клинико-анатомическое наблюдение первого летального исхода от коронавирусной инфекции в Новосибирской области

Надеев А.П.¹, Алексеев А.Ю.², Морозов Д.В.², Травин М.А.¹, Мельников В.М.¹, Кузнецов А.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск)

Clinical and anatomical case study of the first death from the novel coronavirus infection in the Novosibirsk Region

Nadeev A.P.¹, Alekseev A.Yu.², Morozov D.V.², Travin M.A.¹, Melnikov V.M.¹, Kuznetsov A.V.¹

¹Novosibirsk State Medical University

²City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk)

АННОТАЦИЯ

Представлено клинико-анатомическое наблюдение первого летального исхода от новой коронавирусной инфекции в Новосибирской области. Также кратко освещены вопросы этиологии, эпидемиологии COVID-19, обобщены данные по патологической анатомии при COVID-19, с акцентом на морфологические изменения в легких при пневмонии, вызванной коронавирусной инфекцией.

Ключевые слова: COVID-19, патологическая анатомия, пневмония, вскрытие.

ABSTRACT

Clinical and anatomical case study of the first death from the novel coronavirus infection in the Novosibirsk Region is presented. The matter of etiology, epidemiology COVID-19 are also briefly taken up, data on pathological anatomy in COVID-19 are generalized, with the emphasis on morphological changes in lungs in pneumonia caused by coronavirus infection.

Keywords: COVID-19, pathological anatomy, pneumonia, autopsy.

ВВЕДЕНИЕ

За 8 месяцев с момента, когда в декабре 2019 г. в Китае появились первые пациенты с коронавирусной инфекцией, эпидемия COVID-19 охватила весь мир, превратившись в пандемию [1]. Вирус SARS-CoV-2 — седьмой из известных коронавирусов, которые могут вызывать заболевания человека. Геном коронавирусов, подразделяющихся на 4 рода — α , β , γ и δ , представлен одноцепочной РНК величиной от 26 до 32 Кб [2, 3]. Из них α - и β -коронавирусы в основном являют-

INTRODUCTION

Within 8 months since the moment when the first patients with coronavirus infection had appeared in December, 2019 in China, the COVID-19 epidemic has captured the whole world, having turned into a pandemic [1]. The SARS-CoV-2 virus is the seventh of the known coronaviruses which can cause diseases in humans. The genome of the coronaviruses which are subdivided into 4 genera — α , β , γ and δ , is presented by a single-stranded RNA from 26 to 32 kb [2, 3]. Among them, α - and β -coronaviruses

Поступила 28.07.2020
Принята 20.08.2020

Автор, ответственный за переписку
Надеев Александр Петрович: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52
E-mail: nadeevngma@mail.ru

Received 28.07.2020
Accepted 20.08.2020

Corresponding author
Nadeev Aleksandr Petrovich: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: nadeevngma@mail.ru

ся патогенами млекопитающих, а γ - и δ - корона-вирусы поражают млекопитающих и птиц. SARS-CoV-2 относится к группе β -коронавирусов [4]. Инкубационный период COVID-19 составляет от 2 до 14 дней со средним сроком появления симптомов около 5 дней.

Вирус проникает в клетки через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), находящийся на поверхности клеток [2, 4]. Большое количество вирусных частиц было обнаружено в эндоплазматическом ретикулеуме альвеолоцитов II типа с помощью просвечивающей электронной микроскопии. Кроме того, методами иммуногистохимии и гибридизации *in situ* были выявлены белки и РНК SARS-CoV в эпителии пищеварительного тракта и почках соответственно. Как белок нуклеокапсид SARS-CoV, так и РНК-полимераза SARS-CoV в эпителии канальца и клетках потовых желез кожи имели положительную экспрессию, что указывает на возможные пути передачи коронавирусной инфекции (контактный путь). Кроме того, было обнаружено, что клетки эндокринных желез (паращитовидных желез и гипофиза, коры надпочечников, париетальные клетки желудка) и экзокринных желез (потовые железы кожи, трахеи и ее железы, акинарные клетки поджелудочной железы) экспрессируют SARS-CoV [5].

Легкие являются основным органом-мишенью для SARS-CoV-2, причем у пациентов наблюдаются симптомы, варьирующие от легких гриппоподобных состояний до фульминантной пневмонии и потенциально смертельного респираторного дистресс-синдрома [3, 5].

Оценка коэффициента летальности (case-fatality rate; доля умерших, разделенная на общее число заболевших) заболевания варьировала от 1 до 7 % в зависимости от поло-возрастного состава населения, стратегий тестирования, диагностики, лечения, особенностей статистического учета национального здравоохранения и загруженности систем здравоохранения. ВОЗ оценила летальность как 3.4 % [6]. Однако результаты наблюдений за экипажем и пассажирами круизного лайнера Diamond Princess, на котором из 712 заболевших умерло 11 чел., приводят к оценке коэффициента летальности в 1.5 % [4]. Кроме того, течение заболевания и смертность сильно зависели от возраста больного и наличия других (коморбидных) заболеваний. У детей зарегистрированы единичные случаи летального исхода. В группе до 30 лет смертность составляет около 0.2 %; после 40 лет риск увеличивается в

are pathogens of mammals generally, and γ - and δ -coronaviruses affect mammals and birds. SARS-CoV-2 belongs to the group of β -coronaviruses [4]. The incubation period of COVID-19 is from 2 to 14 days with an average time for symptoms to appear around 5 days.

The virus gets into cells through the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor located on the cell surface [2, 4]. A large number of virus particles were revealed in the endoplasmic reticulum of type II alveolocytes by means of the transmission electron microscopy. Besides, methods of immunohistochemistry and *in situ* hybridization revealed proteins and SARS-CoV RNA in the epithelium of digestive tract and kidneys respectively. Both protein of SARS-CoV nucleocapsid and SARS-CoV RNA polymerase in epithelium of tubule and sweat glands cells of skin had positive expression, which indicates possible ways of coronavirus infection transmission (contact transmission). Besides, it was revealed that cells of endocrine glands (parathyroid glands and hypophysis, adrenal cortex, parietal cells of stomach) and exocrine glands (sweat glands of skin, trachea and its glands, acinar cells of pancreas) express SARS-CoV [5].

Lungs are the main target organ for SARS-CoV-2, and patients have symptoms varying from mild flu-like conditions to fulminant pneumonia and potentially fatal respiratory distress syndrome [3, 5].

Case-fatality rate assessment (the rate of deceased divided by the total number of cases) of the disease varied from 1 to 7% depending on the gender and age structure of the population, the strategy of testing, diagnostics, treatment, peculiarities of national health statistics and the health care systems capacity. WHO has estimated the lethality as 3.4% [6]. However, the follow-up results of crew members and passengers of the Diamond Princess cruise liner, where 11 individuals of 712 died, has lead to the case-fatality rate coefficient assessment as 1.5% [4]. Besides, the disease course and mortality strongly depended on the age and the presence of other diseases (comorbidities). Rare cases of fatal outcome in children were registered. In group of under 30 year-old patients the mortality was about 0.2%; after 40 years the risk increases by 3–4 times for every decade of life, reaching about 8% in the diseased at the age of 70–79 years and 15–20% after 80 years [6]. Chinese scientists' studies showed that the majority of cases (87%) were aged 30–79 years, less than 9 years old — 1%, 10–19 years old — 1%, and over 80 years old — 3% [7].

3–4 раза с каждым десятилетием жизни, достигая примерно 8 % у заболевших в возрасте 70–79 лет и 15–20 % после 80 лет [6]. Исследования китайских ученых показали, что большинство заболевших (87 %) были в возрасте 30–79 лет, менее 9 лет — 1 %, 10–19 лет — 1 % и старше 80 лет — 3 % [7].

Вместе с тем результаты патолого-анатомического исследования умерших вследствие коронавирусной инфекции, на момент написания статьи, не многочисленны, что затрудняет изучение патогенеза этого заболевания [8]. В этой связи мы представляем наблюдение первого летального исхода, вызванного коронавирусной инфекцией, в Новосибирской области.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мужчина, 68 лет, находился в отделении реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» г. Новосибирска с 07.04. по 14.04. 2020 г. (7 койко-дней). Пациент доставлен в тяжелом состоянии бригадой скорой медицинской помощи с диагнозом «подозрение на пневмонию». Первые признаки заболевания появились за сутки до поступления в больницу (одышка, лихорадка до 38.5 °C, сухой кашель). Диагноз подтвердился после рентгенологического исследования. По результатам компьютерной томографии грудной клетки (от 08.04) врачами была заподозрена пневмония при COVID-19.

Результаты лабораторного исследования пациента: общий анализ крови (13.04): лейкоциты — $25.24 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $4.28 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 122 г/л, тромбоциты — 335 тыс. Биохимический анализ крови (13.04): КФК — 921.3 ед./л, КФК-МВ — 39.1 ед./л, мочевины — 28.6 ммоль/л, С-реактивный белок — 390.06 мг/л. Анализ на выявление РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР — положительный.

Проводилось комплексное лечение, пациент находился на ИВЛ. Однако, несмотря на проводимое лечение, нарастала дыхательная недостаточность, наступил летальный исход.

Заключительный клинический диагноз: U07.1. Основное заболевание: COVID-19, вирус идентифицирован. Осложнения: Двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение. Острая дыхательная недостаточность III ст. Полиорганная недостаточность. Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет типа 2, инсулинопотребный, целевой уровень HbA1c менее 7.5 %. Гипертоническая болезнь, степень 2, риск 4. Ожирение 2-й ст.

At the same time, results of postmortem examination of those who died from coronavirus infection, at the time of this writing, are not numerous, which complicates the studying of pathogenesis of the disease [8]. In this regard, we present the observation of the first fatal outcome caused by novel coronavirus infection in the Novosibirsk Region.

CLINICAL CASE

68 year-old man was in the Intensive care unit of the Novosibirsk Clinical Hospital No. 1 from 7 to 14 April, 2020 (7 inpatients days). The patient was delivered in a grave condition by the ambulance team with a diagnosis “suspected pneumonia.” The first signs of the disease appeared one day before the hospitalization (shortness of breath, fever up to 38.5°C, dry cough). The diagnosis was confirmed after the radiology. Based on the results of computed tomography of the thorax (April, 8) doctors suspected pneumonia associated with COVID-19.

Results of the patient's laboratory examinations were as follows: complete blood count (April, 13): leukocytes — $25.24 \times 10^9/\text{l}$, erythrocytes — $4.28 \times 10^{12}/\text{l}$, hemoglobin — 122 g/l, platelets — 335 000. Biochemical blood tests (April, 13): CPK — 921.3 units/l, CPK-MB — 39.1 units/l, BUN — 28.6 mmol/l, S-reactive protein — 390.06 mg/l. The result of detection of SARS-CoV-2 RNA by PCR was positive.

Comprehensive treatment was carried out, the patient was on mechanical ventilation. However, despite the treatment, respiratory failure advanced, and the fatal outcome occurred.

Final clinical diagnosis: U07.1. Primary disease: COVID-19, virus identified. Complications: Bilateral polysegmental pneumonia, severe course. Acute respiratory failure III degree. Multiple organ failure. Comorbidities: Diabetes mellitus 2 type, insulin-dependent, target HbA1c level less than 7.5%. Essential hypertension, degree 2, risk 4. Obesity of the 2 degree.

On autopsy, multiple punctate hemorrhages on parietal and visceral pleura were discovered. The trachea and the main bronchi contain a small amount of mucous secretion; mucous membrane of a dirty-gray color with punctate hemorrhages. On palpation, the lungs are diffusely consolidated in all fields, pleura is of dark cherry color on the surface, having varnished look. There are punctate hemorrhages under the visceral pleura. Lungs are of dark cherry color on the cut, airless, a dark red liquid flows down from the surface of the cuts, and is hardly squeezed out of the lung tissue. Walls of bronchi

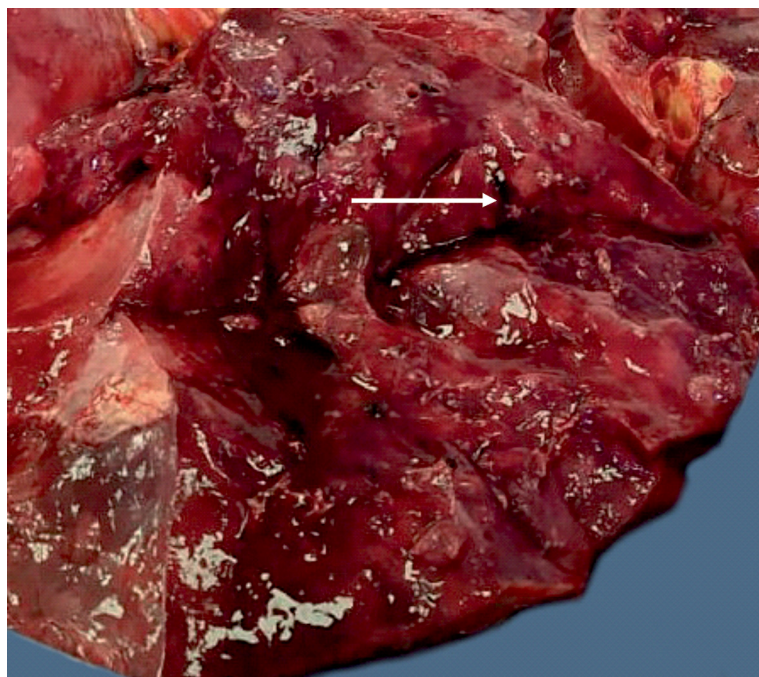


Рис. 1. Макроскопический вид легкого при COVID-пневмонии: легкие диффузно уплотнены, с поверхности темно-вишневого цвета, лакового вида, с тромбозом сосудов (показано стрелкой)
Fig. 1. Macroscopic view of the lung in COVID-19 pneumonia: the lungs are diffusely consolidated, the surface is of a dark cherry color, looks varnished, with vascular thrombosis (shown by the arrow)

При патолого-анатомическом вскрытии на париетальном и висцеральном листках плевры множественные точечные кровоизлияния. В трахее и главных бронхах содержится небольшое количество слизистого секрета, слизистая грязно-серого цвета с точечными геморрагиями. При пальпации легкие диффузно уплотнены по всем полям, с поверхности плевры темно-вишневого цвета, лакового вида. Под висцеральной плеврой точечные кровоизлияния. Легкие на разрезе темно-вишневого цвета, безвоздушные, с поверхности разрезов стекает темно-красная жидкость, с трудом выдавливаемая из ткани легких. Стенки бронхов утолщены, склерозированы, выступают над поверхностью среза (рис. 1).

При микроскопическом исследовании легких: полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок и сосудов интерстиция. Утолщение межальвеолярных септ за счет инфильтрации лимфоцитами, макрофагами с наличием нейтрофилов, в просветах части альвеол розовая гомогенная жидкость с лимфоцитами, макрофагами, десквамированным альвеолярным эпителием (рис. 2), с наличием симпластов (рис. 3), в части альвеол — нежного фибрина и нейтрофильных лейкоцитов. Тромбы в мелких сосудах, участки ателектазов чередуются с участками эмфиземы (рис. 4), очаги обширных кровоизлия-

are thickened, sclerosed, protrude above the cut surface (Fig. 1).

On microscopic examination of the lungs the congestion of interalveolar septa capillaries and interstitial vessels was discovered. Thickening of interalveolar septa due to infiltration with lymphocytes, macrophages with neutrophils; pink homogeneous fluid with lymphocytes, macrophages, desquamated alveolar epithelium in the lumina of a part of the alveoli (Fig. 2), with the presence of symplasts (Fig. 3); a part of the alveoli contain delicate fibrin fibers and neutrophilic leucocytes. There are blood clots in small vessels; areas of atelectasis alternate with that of emphysema (Fig. 4); foci of massive hemorrhages (Fig. 5); perivascular and peribronchial sclerosis. Desquamated epithelium in the lumina of the bronchi.

The internal organs' morphological changes were nonspecific due to the state of hypoxemia. The heart cavities were moderately dilated, containing a small amount of liquid blood. The heart is cone-shaped, the thickness of the left ventricle wall is 1.6 cm, the thickness of the right ventricle one is 0.3 cm. On the cut, the myocardium is flabby, dark red in color, in the full-thickness of the myocardium there are many small whitish connective-tissue scars. Coronary arteries with atherosclerotic plaques and calcification, blocking the lumen up to 30%. On histological examination we revealed hyperemia and

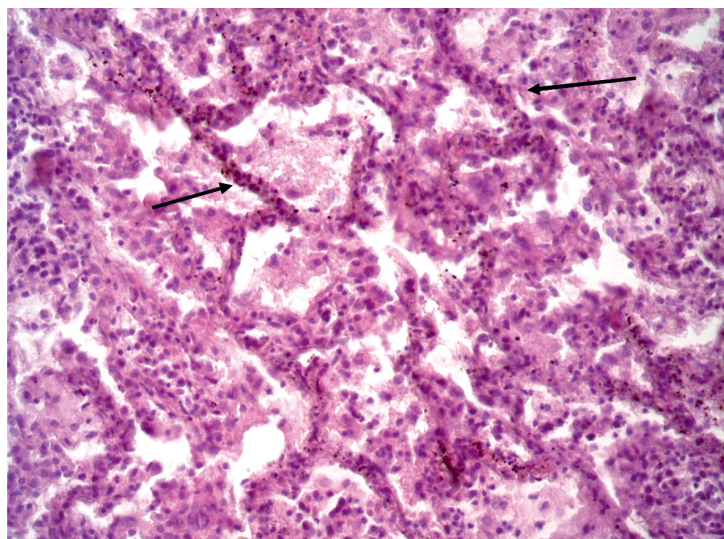


Рис. 2. Лимфомакрофагальная инфильтрация межальвеолярных перегородок (показано стрелками), в просвете альвеол нежный фибрин, десквамация альвеолоцитов, макрофаги, лимфоциты.

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение (ув.) $\times 100$

Fig. 2. Lymphomacrophagal infiltration of interalveolar septa (shown by arrows), delicate fibrin fibers in the alveoli lumina, desquamation of alveolocytes, macrophages, lymphocytes. Hematoxylin and eosin stain. Magnification (magn.) $100\times$

ний (рис. 5), периваскулярный и перибронхиальный склероз. В просвете бронхов десквамированный эпителий.

Во внутренних органах морфологические изменения носили неспецифический характер, обусловленный состоянием гипоксемии. Полости

interstitial edema, separation of cardiomyocyte bundles, uneven hypertrophy of cardiomyocytes and thinning of the fibers. Interstitial sclerosis, focal fatty degeneration of cardiomyocytes.

The liver weight is 1550 g; on the cut of yellow-brown color, moderately congested. On microscopic

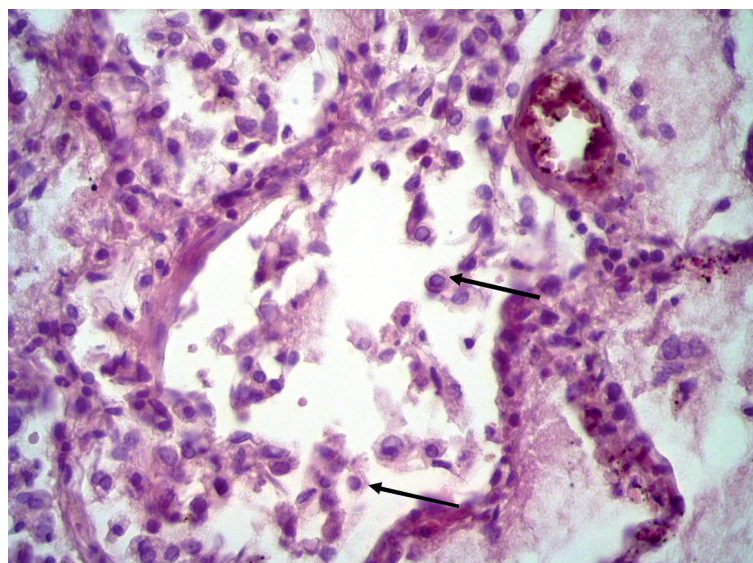


Рис. 3. Лимфомакрофагальная инфильтрация межальвеолярных перегородок, с наличием нейтрофилов, десквамация отдельных альвеолоцитов и в виде пластов, альвеолоциты с крупными гиперхромными ядрами, характерный эффект гало вокруг ядра (показано стрелками), формирование гиалиновых мембран.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

Fig. 3. Lymphomacrophagal infiltration of interalveolar septa, with the presence of neutrophils, and desquamation of both individual alveolocytes and the cell layers; alveolocytes with large hyperchromic nuclei, characteristic halo effect around the nuclei (shown by arrows); formation of hyaline membranes.

Hematoxylin and eosin stain. Magn. $400\times$

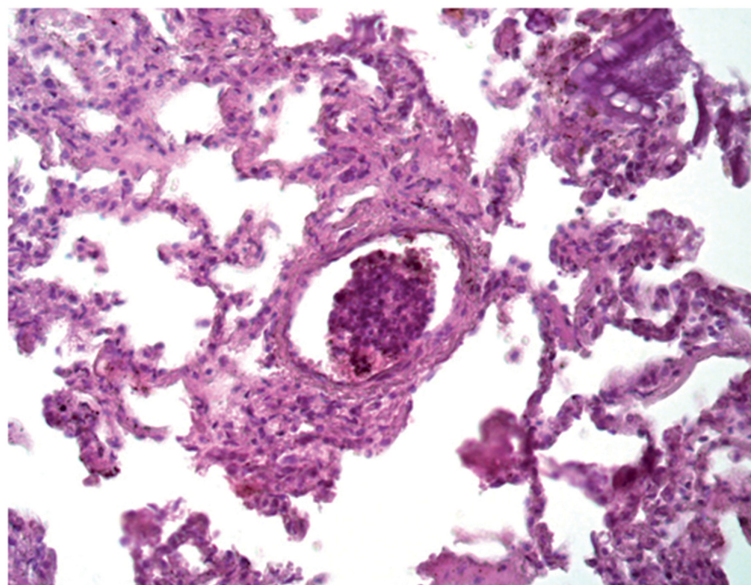


Рис. 4. Тромб в сосуде, очаги эмфиземы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$
Fig. 4. Blood clot in the vessel, foci of emphysema. Hematoxylin and eosin stain. Magn. $200\times$

сердца умеренно расширены, содержали небольшое количество жидкой крови. Сердце конусовидной формы, толщина стенки левого желудочка — 1.6 см, правого желудочка — 0.3 см. На разрезе миокард дряблый, темно-красного цвета, в толще миокарда множество белесых соединительнотканых рубчиков. Коронарные артерии с атеросклеротическими бляшками и кальцинозом, перекрывающие просвет до 30 %. При гистологическом исследовании: полнокровие и отек интерстиция, разволокнение пучков кардиомио-

examination; vascular congestion, interstitial edema; the liver trabecular structure is preserved, hepatocytes are in the state of albuminous and focal large-drop degeneration; few foci of centrolobular congestion with hemorrhages. The pancreas is unevenly indurated, of gray-yellow color on the cut; the lobular structure is preserved, with extensive areas of sclerosis and lipomatosis.

Bean-shaped kidneys' weight is 275 g in total; the fibrous capsule is removed easily, exposing fine-grained surface. The parenchyma is pale brown on

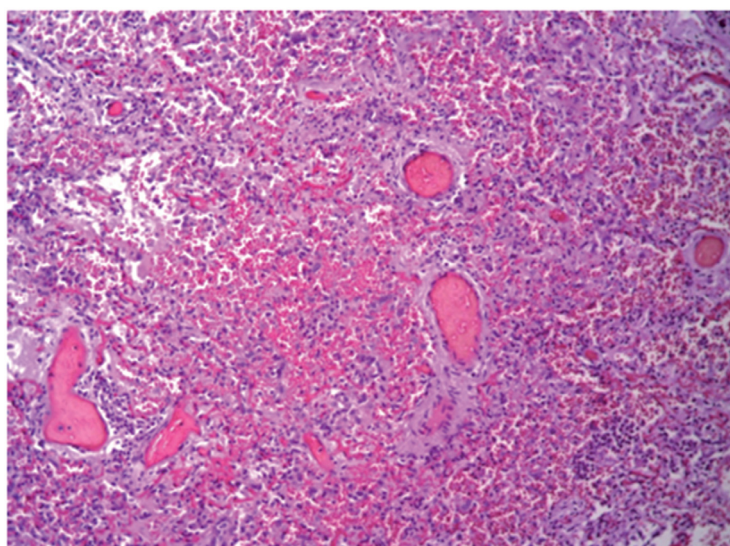


Рис. 5. Выраженное полнокровие сосудов, очаг обширного интраальвеолярного кровоизлияния в паренхиме легкого (в центре). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

Fig. 5. Pronounced congestion of the vessels; the focus of massive intra-alveolar hemorrhage in the lung parenchyma (in the center). Hematoxylin and eosin stain. Magn. $100\times$

цитов, неравномерная гипертрофия кардиомиоцитов и истончение волокон. Интерстициальный склероз, очаговая жировая дистрофия кардиомиоцитов.

Масса печени 1550 г, печень на разрезе желто-коричневого цвета, умеренно полнокровна. При микроскопическом исследовании: полнокровие сосудов, отек интерстиция, балочное строение печени сохранено, гепатоциты в состоянии белковой и очаговой крупнокапельной дистрофии, немногочисленные центрлобулярные полнокровия с кровоизлияниями. Поджелудочная железа неравномерно уплотнена, на разрезе серо-желтого цвета, дольчатая структура сохранена, с обширными участками склероза и липоматоза.

Почки бобовидной формы, их масса суммарно составила 275 г, фиброзная капсула снималась легко, обнажая мелкозернистую поверхность. На разрезе паренхима бледно-коричневого цвета, граница коркового и мозгового вещества сохранена, выраженное полнокровие на границе между корой и пирамидками. При гистологическом исследовании: просветы сосудов интерстиция расширены, полнокровные, диффузный некроз эпителиоцитов проксимальных канальцев, очаговый склероз и гиалиноз клубочков.

Надпочечники листовидной формы, тонкие, двухслойные с мелкоочаговыми кровоизлияниями. Селезенка на разрезе темно-вишневого цвета, соскоб пульпы обильный, масса селезенки 350 г. При микроскопическом исследовании: наблюдались полнокровие и гиалиноз стенок сосудов, отек, миелоидная метоплазия селезенки.

На основании макроскопической картины и результатов гистологического исследования внутренних органов, с учетом клинической картины и данных лабораторно-инструментального исследования сформулирован патолого-анатомический диагноз: «Основное заболевание: U07.1. COVID-19, вирус идентифицирован (набор реагентов для выявления РНК коронавируса SARS/2019-nCoV методом ПЦР от 12.04): острый геморрагический трахеобронхит. Диффузное альвеолярное повреждение. Осложнения: двусторонняя тотальная интерстициальная пневмония. Геморрагический синдром: множественные мелкоточечные кровоизлияния в серозные, слизистые оболочки, острые множественные эрозии в желудке. Отек и набухание вещества и оболочек головного мозга. Альвеолярно-интерстициальный отек легких. Сопутствующие заболевания: хроническая ишемическая болезнь сердца: диффузный мелкоочаговый кардиосклероз».

the cut, the border of the cortex and medulla is preserved; pronounced congestion at the border between the cortex and renal pyramids. On histological examination: interstitium vessel lumina are dilated, congested; diffuse necrosis of proximal tubules epitheliocytes, focal sclerosis and hyalinosis of glomeruli.

The adrenal glands are leaf-shaped, thin, bilayer, with small-focal hemorrhages. Spleen is of dark cherry color on the cut, the pulp scrape is abundant, the spleen weight is 350 g. During microscopic examination we observed congestion and hyalinosis of the vessels' walls; edema, myeloid metaplasia of the spleen.

Based on the macroscopic picture and results of histological examination of internal organs, taking into account a clinical picture and data of laboratory and clinical tests, the postmortem diagnosis is formulated as follows: Primary disease: U07.1. COVID-19, virus identified (a PCR kit for detection of SARS/2019-nCoV coronaviruses RNA of April 12, 2020): acute hemorrhagic tracheobronchitis. Diffuse alveolar damage. Complications: bilateral total interstitial pneumonia. Hemorrhagic syndrome: multiple punctate hemorrhages in serous, mucous membranes; acute multiple erosions in the stomach. Edema and swelling of the brain matter and meninges. Alveolar and interstitial pulmonary edema. Comorbidities: chronic coronary heart disease, diffuse small-focal cardiosclerosis.

DISCUSSION

There are two stages of diffuse alveolar damage in the development of the atypical pneumonia at COVID-19: early (up to 7–8 days), exudative, and late (from 8 days to 1 month), productive [8, 9]. Each stage is characterized by certain morphological lung picture.

The early exudative stage is characterized by changes associated with:

- 1) the cytopathic effect of virus with the emergence of large, irregularly shaped type II alveolocytes with the increased nuclei, containing coarse-grained chromatin and distinct nucleoli (in some of them the halo effect around nucleoli is observed, and the cytoplasm has the rounded basophilic or eosinophilic inclusions characteristic of viral cell damage), the formation of symplasts and, as a consequence, desquamation of the alveolar (in the form of separate cells and their layers) and a bronchiolar epithelium;
- 2) circulatory disorders, associated with viral damage of endotheliocytes — intraalveolar edema with an admixture of erythrocytes, monocytes and macrophages, desquamated alveolocytes, neutro-

ОБСУЖДЕНИЕ

В развитии атипичной пневмонии при COVID-19 выделяют две стадии диффузного альвеолярного повреждения: раннюю (до 7–8 дней) — экссудативную и позднюю (от 8 дней и до 1 мес) — продуктивную [8, 9]. Каждая стадия характеризуется определенной морфологической картиной в легких.

Для ранней экссудативной стадии характерны изменения, обусловленные:

1) цитопатическим действием вируса — появление крупных, неправильной формы альвеолоцитов II типа с увеличенными ядрами с грубозернистым хроматином и отчетливыми ядрышками (в некоторых из них вокруг ядра наблюдается эффект гало, а в цитоплазме — округлые базофильные или эозинофильные включения, характерные для вирусного повреждения клеток), образование симпластов и, как следствие, десквамация альвеолярного (в виде отдельных клеток и их пластов) и бронхиолярного эпителия;

2) расстройствами кровообращения, связанными с повреждением вирусом эндотелиоцитов — интраальвеолярный отек с примесью в отечной жидкости эритроцитов, моноцитов и макрофагов, десквамированных альвеолоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и плазмочитов; полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, ветвей легочных артерий и вен, периваскулярные, внутрибронхиальные, внутрибронхиолярные и интраальвеолярные кровоизлияния (являющиеся субстратом для кровохарканья); выраженный альвеолярно-геморрагический синдром характерен для большинства наблюдений, вплоть до формирования фактически геморрагических инфарктов, со сладжами эритроцитов, свежими фибриновыми и организующимися тромбами;

3) воспалительными изменениями — периваскулярная и перибронхиальная лимфоплазмочелочная и макрофагальная инфильтрация, а также инфильтрация межальвеолярных перегородок; пролиферация альвеолоцитов II типа, формирование гиалиновых мембран (разной толщины и распространенности, продолжающиеся вплоть до внутренней поверхности респираторных бронхиол). Также изменения, характерные для «шоковых легких» любой этиологии, в том числе и для септического шока — мегакариоциты типичного строения в капиллярах межальвеолярных перегородок, так называемая мегакариоцитарная эмболия [8–10].

Для второй, продуктивной стадии диффузного альвеолярного повреждения характерно по-

phils, lymphocytes and plasma cells in the edematous fluid; congestion of the microvasculature, branches of pulmonary arteries and veins; perivascular, intrabronchial, intrabronchiolar and intraalveolar hemorrhages (which are substrate for hemoptysis); the marked alveolar and hemorrhagic syndrome is characteristic of the majority of observations, up to formation of actually hemorrhagic infarctions, with sludge of erythrocytes, fresh fibrinous and organizing blood clots;

3) inflammatory changes — perivascular and peribronchial lymphoplasmacytic and macrophagal infiltration and also infiltration of interalveolar septa; proliferation of II type alveolocyttes, formation of hyaline membranes (of different thickness and extent, up to the internal surface of respiratory bronchioles). Also the changes which are characteristic of shock lungs of any etiology, including septic shock — with normal megakaryocytes in capillaries of interalveolar septa — so-called megakaryocyte embolism [8–10].

The second productive stage of the diffuse alveolar damage is characterized by the sequential formation and development of fibrosis, associated, among other things, with the long-term stay of COVID-19 patients on mechanical ventilation (iatrogenic component of pathological process in lungs) — fibrin of varying degree of maturity accumulates in the lumina of the alveoli; in the part of alveoli, polypous growths of fibroblastic (granulation) tissue are defined; confluent fields of obliterating bronchiolitis and organizing pneumonia, or areas of loose fibrosis with the slit-like structures, lined with metaplastic squamous epithelium. In this case, the inflammatory process can continue, which creates a “mosaic” picture in the lungs: the interstitial inflammation with thickening and edema of interalveolar septa, edema and myxomatous degeneration of perivascular stroma are found; often there is a progression of microangiopathy and thrombosis of microvasculature, branches of pulmonary arteries and veins of different caliber [5, 8–11].

The changes in internal organs developing in the novel coronavirus infection with the corresponding clinical manifestations, allow to speak about COVID-19 “masks” (cardiac, cerebral, intestinal, renal, hepatic, diabetic, thromboembolic (with pulmonary embolism), septic (in the absence of bacterial or mycotic sepsis), microangiopathic (with systemic microangiopathy), skin) [9] or, given that virus particles and proteins have been detected in the cells of many organs and tissues, indicate the systemic nature of the infectious disease and, perhaps, its clinical and morphological forms.

следовательное формирование и развитие фиброза, связанного в том числе с длительным нахождением пациентов с COVID-19 на ИВЛ (ятрогенная составляющая патологического процесса в легких) — в просветах альвеол накапливается фибрин разной степени зрелости; в части альвеол определяются полиповидные разрастания фибробластической (грануляционной) ткани; сливные поля облитерирующего бронхиолита и организирующейся пневмонии или участки рыхлого фиброза с щелевидными структурами, выстланными метапластическим плоским эпителием. При этом воспалительный процесс может продолжаться, что создает в легких «мозаичную» картину: обнаруживаются выраженное интерстициальное воспаление с утолщением и отеком межальвеолярных перегородок, отеком и миксоматозом периваскулярной стромы; нередко имеет место прогрессирование микроангиопатии и тромбоза микроциркуляторного русла, ветвей легочных артерий и вен разного калибра [5, 8–11].

Изменения во внутренних органах, развивающиеся при новой коронавирусной инфекции, с соответствующими клиническими проявлениями, позволяют говорить о «масках» COVID-19 (сердечной, мозговой, кишечной, почечной, печеночной, диабетической, тромбоэмболической (при тромбоэмболии легочной артерии), септической (при отсутствии бактериального или микотического сепсиса), микроангиопатической (с системной микроангиопатией), кожной) [9] или, учитывая, что вирусные частицы и белки были выявлены в клетках многих органов и тканей, свидетельствовать о генерализованном характере инфекционного заболевания и его, возможно, клинико-морфологических формах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При патолого-анатомическом исследовании умершего пациента были выявлены морфологические признаки двусторонней вирусной интерстициальной пневмонии. При исследовании на наличие вируса, вызвавшего COVID-19, методом ПЦР прижизненно вирус был идентифицирован, что позволило установить окончательный диагноз новой коронавирусной инфекции (U07.1). Только полное патолого-анатомическое (судебно-медицинское) вскрытие умерших позволяет установить диагноз COVID-пневмонии и обеспечить адекватный статистический учет летальности при коронавирусной инфекции. Кроме того, резуль-

CONCLUSION

The postmortem examination of the deceased patient revealed morphological signs of bilateral viral interstitial pneumonia. When testing for the presence of the virus that caused COVID-19, the virus was identified by PCR *in vivo*, which made it possible to establish the final diagnosis of the novel coronavirus infection (U07.1). Only complete postmortem (forensic) examination of the deceased allows to establish the diagnosis of COVID-19 pneumonia and provide adequate statistical registration of lethality in coronavirus infection.

Besides, the results of histological examination during the pathological and anatomical autopsy make it possible not only to establish the exact cause of death, but also to study the pathogenesis and morphogenesis of the disease, including the possibility of generalization the infectious agent with damage of internal organs, to carry out differential diagnostics with the pneumonia caused by other viruses of acute respiratory infection [11], optimize the clinical management of patients and also, eventually, help clinical physicians determine timely and effective treatment to reduce mortality. It is no coincidence that one of the articles by Italian authors is called “COVID-19 deaths: are we sure it is pneumonia? Please, autopsy, autopsy, autopsy!” [12]

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

таты гистологического исследования при патолого-анатомическом вскрытии позволяют не только установить точную причину смерти, но и изучить пато- и морфогенез заболевания, в том числе возможности генерализации инфекционного возбудителя с поражением внутренних органов, провести дифференциальную диагностику с пневмониями, вызванными другими вирусами ОРВИ [11], оптимизировать клиническое ведение пациентов, а также, в конечном счете, помочь клиницистам определить своевременное и эффективное лечение для снижения смертности. Не случайно одна из статей итальянских авторов называется «Смертность от COVID-19: вы уверены, что это пневмония? Пожалуйста, вскрытие, вскрытие, вскрытие» [12].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Han Y., Yang H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective // *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92 (6). P. 639–644.
2. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status // *Mil. Med. Res.* 2020. Vol. 7 (1): 11 (2020).
3. Zhai P., Ding Y., Wu X. et al. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19 // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020. Vol. 55 (5): 105955.
4. Бевова М.Р., Нетесов С.В., Аульченко Ю.С. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2020. Т. 38, № 2. С. 51–58.
5. Ding Y.Q., Bian X.W. Analysis of coronavirus disease-19 (COVID-19) based on SARS autopsy // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020. Vol. 49 (4). P. 291–293. doi: 10.3760/cma.j.cn11215120200211-01114.
6. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report — 83. World Health Organization. April 12, 2020. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200412-sitrep-83-covid-19.pdf?sfvrsn=697ce98d_4. Дата обращения: 13.04.2020.
7. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA.* 2020. Vol. 323 (13). P. 1239–1242. doi:10.1001/jama.2020.2648.
8. Bösmüller H., Traxler S., Bitzer M. et al. The evolution of pulmonary pathology in fatal COVID-19 disease: an autopsy study with clinical correlation // *Virchows Arch.* 2020. Vol. 477 (3). P. 349–357. doi: 10.1007/s00428-020-02881-x.
9. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас / О.В. Зайратьянц, М.В. Самсонова, Л.М. Михалева и др. / под общ. ред. О.В. Зайратьянца. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. 140 с.
10. Suess C., Hausmann R. Gross and histopathological pulmonary findings in a COVID-19 associated death during self-isolation // *Int. J. Legal. Med.* 2020. Vol. 134 (4). P. 1285–1290. doi: 10.1007/s00414-020-02319-8.
11. Надеев А.П., Козьяев М.А., Абышев А.А. и др. Внебольничная пневмония: эпидемиология, этиология и клиничко-морфологические параллели // *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2019. № 4. С. 20–29.
12. Pomara C., Volti G., Cappello F. COVID-19 deaths: are we sure it is pneumonia? Please, autopsy, autopsy, autopsy! // *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9 (5). P. 1259. doi: 10.3390/jcm9051259.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Надеев Александр Петрович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Алексеев Андрей Юрьевич — врач-патологоанатом ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск).

REFERENCES

1. Han Y., Yang H. (2020). The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective. *J. Med. Virol.*, 92 (6), 639–644.
2. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S. et al. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status. *Mil. Med. Res.*, 7 (1), 11 (2020).
3. Zhai P., Ding Y., Wu X. et al. (2020). The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 55 (5): 105955.
4. Bevova N.R., Netesov S.V., Aulchenko Yu.S. (2020). New coronavirus infection COVID-19. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*, 38, 2, 51–58.
5. Ding Y.Q., Bian X.W. (2020). Analysis of coronavirus disease-19 (COVID-19) based on SARS autopsy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 49 (4), 291–293. doi: 10.3760/cma.j.cn11215120200211-01114.
6. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report — 83. World Health Organization. April 12, 2020. Retrieved April 13, 2020 from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200412-sitrep-83-covid-19.pdf?sfvrsn=697ce98d_4.
7. Wu Z., McGoogan J.M. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323 (13), 1238–1242. doi:10.1001/jama.2020.2648.
8. Bösmüller H., Traxler S., Bitzer M. et al. (2020). The evolution of pulmonary pathology in fatal COVID-19 disease: an autopsy study with clinical correlation. *Virchows Arch.*, 477 (3), 349–357. doi: 10.1007/s00428-020-02881-x.
9. Zairatians O.V., Samsonova M.V., Mikhaleva L.M. et al. (2020). *COVID-19 Pathological Anatomy: Atlas*. Moscow, 140 p. In Russ.
10. Suess C., Hausmann R. (2020). Gross and histopathological pulmonary findings in a COVID-19 associated death during self-isolation. *Int. J. Legal. Med.*, 134 (4), 1285–1290. doi: 10.1007/s00414-020-02319-8.
11. Nadeev A.P., Kozyaev M.A., Abychev A.A. et al. (2019). Community-acquired pneumonia: epidemiology, etiology and clinical-morphological parallels. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 20–29.
12. Pomara C., Volti G., Cappello F. (2020). COVID-19 deaths: are we sure it is pneumonia? Please, autopsy, autopsy, autopsy! *J. Clin. Med.*, 9 (5), 1259. doi: 10.3390/jcm9051259.

ABOUT THE AUTHORS

Nadeev Aleksandr Petrovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University.

Alekseev Andrey Yuryevich — Pathologist, City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk).

Morozov Dmitry Vilevich — Cand. Sci. (Med.), Head, Pathological and Anatomical Unit, City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk).

Морозов Дмитрий Вильевич — канд. мед. наук, заведующий патолого-анатомическим отделением ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск).

Травин Михаил Андреевич — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Мельников Василий Михайлович — канд. мед. наук, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Кузнецов Алексей Владимирович — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Надеев А.П., Алексеев А.Ю., Морозов Д.В., Травин М.А., Мельников В.М., Кузнецов А.В. Клинико-анатомическое наблюдение первого летального исхода от коронавирусной инфекции в Новосибирской области // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. № 4. С. 99–109.

Travin Mikhail Andreyevich — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University.

Melnikov Vasily Michailovich — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Operative Surgery and Regional Anatomy, Novosibirsk State Medical University.

Kuznetsov Aleksey Vladimirovich — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Department of Operative Surgery and Regional Anatomy, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Nadeev A.P., Alekseev A.Yu., Morozov D.V., Travin M.A., Melnikov V.M., Kuznetsov A.V. (2020). Clinical and anatomical case study of the first death from the novel coronavirus infection in the Novosibirsk Region. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 99–109.

