

Морфологическая характеристика коронавирусной инфекции первой и второй волн пандемии

А.П. Надеев¹, Д.В. Морозов², М.А. Травин¹, К.А. Низовцев¹, К.Н. Марзан², О.Н. Слободина²,
М.С. Игнякова², К.А. Кошлич¹, М.С. Селякова^{1,2}, Т.В. Киселева¹, Е.В. Овсянко¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

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

АННОТАЦИЯ

Введение. Особенностью первых двух волн эпидемии новой коронавирусной инфекции явилось то, что в период их развития только разрабатывались методы диагностики, схемы лечения и противоэпидемические меры, отсутствовали вакцины и не проводилась массовая вакцинация населения. В этой связи для пандемии новой коронавирусной инфекции первых двух волн характерно спонтанное развитие заболевания.

Цель. Сравнительное изучение морфологических и клинических особенностей новой коронавирусной инфекции в 1-ю и 2-ю волну эпидемии в 2020 г.

Материалы и методы. Проанализированы протоколы патолого-анатомических исследований умерших пациентов в ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск) во время 1-й (май – июнь 2020 г.) (1-я группа) и 2-й (октябрь – декабрь 2020 г.) (2-я группа) волн пандемии. В 1-ю группу включены 30 случаев, из них 14 женщин (46.7 %) и 16 мужчин (53.3 %), во 2-ю — 110 наблюдений, из них 43 женщины (39.1 %) и 67 мужчин (60.9 %). Во всех случаях у пациентов было подтверждено наличие РНК вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР в назофарингеальных мазках.

Результаты. Новую коронавирусную инфекцию (Uo7.1) как основное заболевание и в 1-ю, и во 2-ю волну регистрировали в более чем 66 % наблюдений. Среди коморбидной патологии преобладали заболевания органов кровообращения, эндокринных органов (прежде всего сахарный диабет и ожирение), почек и мочевыводящих путей, в основном хронический пиелонефрит. COVID-пневмония носила преимущественно двусторонний полисегментарный серозно-геморрагический характер, однако в 1-ю волну пандемии частота субтотальных и серозно-гнойных пневмоний была большей, чем у пациентов, госпитализированных во 2-ю волну. Диффузное альвеолярное повреждение легких в 1-ю волну эпидемии характеризовалось преобладанием ранней (экссудативной) фазы, в отличие от 2-й волны, для которой было характерно преобладание у пациентов поздней (продуктивной) фазы. Среди гистологических признаков в легких у пациентов 1-й волны преобладали признаки экссудативного воспаления и геморрагических расстройств (нейтрофилы в альвеолах, инфаркты, обусловленные тромбозом и тромбоэмболией легочных артерий, наличием гиалиновых мембран). Во 2-ю волну в легких чаще встречались признаки продуктивного воспаления (преобладание макрофагов в альвеолах, организуемая пневмония (пневмофиброз), плоскоклеточная метapлазия).

Заключение. Различия течения новой коронавирусной инфекции в 1-ю и 2-ю волну эпидемии 2020 г. касались прежде всего частоты и структуры коморбидной патологии и уровня полиморбидности, которые были выше у пациентов, заболевших во 2-ю волну. Тяжесть поражения легких у пациентов 2-й волны была выражена в меньшей степени: реже встречались субтотальные двусторонние пневмонии, более часто — нижнедолевые серозно-гнойные пневмонии. Диффузное альвеолярное повреждение легких в 1-ю волну эпидемии характеризовалось преобладанием ранней (экссудативной) фазы, в отличие от 2-й волны, для которой было характерно преобладание у пациентов поздней (продуктивной) фазы.

Ключевые слова: COVID-19, аутопсия, патологическая анатомия, пневмония, диффузное альвеолярное повреждение легких.

Образец цитирования: Надеев А.П., Морозов Д.В., Травин М.А., Низовцев К.А., Марзан К.Н., Слободина О.Н., Игнякова М.С., Кошлич К.А., Селякова М.С., Киселева Т.В., Овсянко Е.В. Морфологическая характеристика коронавирусной инфекции первой и второй волн пандемии // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 4. С. 53–66. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-53-66

Поступила в редакцию 01.10.2021
Прошла рецензирование 15.11.2021
Принята к публикации 29.11.2021

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 01.10.2021
Revised 15.11.2021
Accepted 29.11.2021

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

Morphological characteristic of coronavirus infection of the first and second waves of the pandemic

A.P. Nadeev¹, D.V. Morozov², M.A. Travin¹, K.A. Nizovtsev¹, K.N. Marzan², O.N. Slobodina², M.S. Igniyakova², K.A. Koshlich¹, M.S. Selyakova^{1, 2}, T.V. Kiseleva¹, E.V. Ovsyanko¹

¹*Novosibirsk State Medical University*

²*City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk)*

ABSTRACT

Introduction. A peculiarity of the first two waves of the epidemic of a novel coronavirus infection was that during their development only diagnostic methods, treatment regimens and anti-epidemic measures were only being developed, there were no vaccines and no mass vaccination was carried out. In this regard, the pandemic of the novel coronavirus infection of the first two waves is characterized by spontaneous progression of the disease.

Aim of the research. Comparative study of morphological and clinical features of the novel coronavirus infection in the 1st and 2nd waves of the pandemic in 2020.

Materials and methods. The autopsy protocols of deceased patients at the City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk) during the 1st (May – June 2020) (1st group) and 2nd (October – December 2020) (2nd group) waves of the epidemic were analyzed. The 1st group included 30 cases, that is 14 women (46.7%) and 16 men (53.3%), in the 2nd – 110 cases, of which 43 were women (39.1%) and 67 – men (60.9%). In all cases, the presence of SARS-CoV-2 RNA in nasopharyngeal swabs from the patients was confirmed by polymerase chain reaction.

Results. The novel coronavirus infection (coronavirus disease 2019 (COVID-19), ICD-10 code: U07.1) as the principal diagnosis in both the 1st and 2nd waves was recorded in more than 66% of observations. Among the comorbidities, the circulatory and endocrine disorders (primarily diabetes mellitus and obesity), kidneys and urinary tract diseases, mainly chronic pyelonephritis, prevailed. The COVID-19 pneumonia was predominantly bilateral polysegmental serohemorrhagic in nature, however, in the 1st wave of the pandemic, the frequency of subtotal and seropurulent pneumonias was higher than in patients hospitalized during the 2nd wave. Diffuse alveolar damage in the 1st wave of the epidemic was characterized by the predominance of the early (exudative) phase of inflammation, in contrast to the 2nd wave, which was characterized by the predominance of the late (productive) phase in patients. Histologically, in patients of the 1st wave, the signs of exudative inflammation and hemorrhagic phenomena (with neutrophils and hyaline membranes in the alveoli, infarctions caused by thrombosis and pulmonary thromboembolism) prevailed. In the 2nd wave, signs of productive inflammation were more common in the lungs (predominance of macrophages in the alveoli, organizing pneumonia (pneumofibrosis), squamous cell metaplasia).

Conclusion. The differences in the course of the novel coronavirus infection in the 1st and 2nd waves of the 2020 epidemic concerned primarily the frequency and structure of comorbidities and the level of polymorbidity, which were higher in patients during the 2nd wave. The severity of lung damage in patients of the 2nd wave was less pronounced: subtotal bilateral pneumonias were less common, lower lobe seropurulent pneumonias were more common. Diffuse alveolar damage in the 1st wave of the epidemic was characterized by the predominance of the early (exudative) phase, in contrast to the 2nd wave, which was characterized by the predominance of the late, productive phase of inflammation.

Keywords: COVID-19, autopsy, pathological anatomy, pneumonia, diffuse alveolar damage.

Citation example: Nadeev A.P., Morozov D.V., Travin M.A., Nizovtsev K.A., Marzan K.N., Slobodina O.N., Igniyakova M.S., Koshlich K.A., Selyakova M.S., Kiseleva T.V., Ovsyanko E.V. (2021). Morphological characteristic of coronavirus infection of the first and second waves of the pandemic. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 53–66. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-53-66

ВВЕДЕНИЕ

Борьба с новой коронавирусной инфекцией в современном мире стала основополагающим аспектом как клинической медицины, так и фундаментальных дисциплин. За период 2019–2021 гг. в мире зафиксировано четыре волны пандемии коронавирусной инфекции. Несмотря на осведомленность и приобретенный за время пандемии клинический опыт, количество заболевших и умерших от новой коронавирусной инфек-

INTRODUCTION

The fight against a novel coronavirus infection (coronavirus disease 2019 (COVID-2019)) in the modern world has become a fundamental aspect of both clinical medicine and fundamental disciplines. During the period 2019–2021, four waves of the coronavirus pandemic were recorded in the world. Despite the awareness and clinical experience gained during the pandemic, the incidence and mortality from the novel coronavirus infection remain at a

ции остается на достаточно высоком уровне. Так, число заболевших в России по данным ресурса «стопкоронавирус.рф» за весь период пандемии на конец сентября 2021 г. составило 7 464 708 чел., а количество умерших — 205 531 чел.

С момента начала пандемии коронавирусной инфекции накоплено достаточное количество сведений как о самом возбудителе, так и о морфологических изменениях в различных органах и системах организма, обусловленных данной патологией. Однако с точки зрения структуры нозологии в рамках длительного периода ее развития, двух волн эпидемии, каждая из которых характеризовалась своими особенностями течения заболевания, а также вариативностью морфологической картины, уровень научных исследований остается недостаточным.

SARS-CoV-2 является РНК-содержащим вирусом семейства *Coronaviridae*. Вирус проникает в клетки через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), находящийся на поверхности клеток, и рецептор-связывающего домена шипового белка (spike protein) вирусного агента [1–3]. Также в процессе проникновения в клетку принимает участие мембранный белок TMPRSS2 — сериновая протеаза [4, 5].

Большое количество вирусных частиц SARS-CoV-2 было обнаружено в эндоплазматическом ретикулуме альвеолоцитов II типа с помощью просвечивающей электронной микроскопии. Кроме того, методами иммуногистохимии и гибридизации *in situ* были обнаружены белки и РНК SARS-CoV-2 в эпителии пищеварительного тракта и почках. Белок нуклеокапсида и РНК-полимераза SARS-CoV-2 имели положительную экспрессию в эпителии протоков и клетках потовых желез кожи, что указывает на возможные пути передачи SARS-CoV-2 (контактный путь). Кроме того, было обнаружено, что клетки эндокринных желез (паращитовидные железы и гипофиз, клетки коры надпочечников, париетальные клетки желудка) и экзокринных желез (потовые железы кожи, трахея и ее железы, ацинарные клетки поджелудочной железы) экспрессируют SARS-CoV-2 [2].

Легкие являются основным органом-мишенью для COVID-19, причем у пациентов наблюдаются симптомы, варьирующие от легких гриппоподобных симптомов до фульминантной пневмонии и потенциально смертельного респираторного дистресс-синдрома [6, 7].

В развитии атипичной пневмонии при COVID-19 выделяют две стадии диффузного альвеолярного повреждения: раннюю (до 7–8 дней) экссу-

fairly high level. So, according to the *stopcoronavirus.rf* the number of cases in Russia for the entire period of the pandemic by the end of September 2021 was 7 464 708 people, and the number of the deceased was 205 531 people.

Since the beginning of the coronavirus pandemic, a sufficient amount of information has been accumulated both concerning the pathogen itself and morphological changes in various organs and body systems caused by this pathology. However, from the nosology structure point of view, within a long period of its development, and the two waves of the pandemic, each characterized by its own features of the course of the disease, as well as by variability of the morphological picture, the achieved level of scientific research remains insufficient.

SARS-CoV-2 is an RNA virus of the *Coronaviridae* family. The virus penetrates the cell through the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptor located on the cell surface, and the spike protein receptor-binding domain of the viral agent [1–3]. Also, the transmembrane serine protease TMPRSS2 participates in the process of its entry into the cell [4, 5].

A large number of SARS-CoV-2 particles were detected in the endoplasmic reticulum of type II alveolocytes using transmission electron microscopy. In addition, SARS-CoV-2 proteins and RNA were detected by immunohistochemistry and *in situ* hybridization in the epithelium of the digestive tract and kidneys. The nucleocapsid protein and RNA polymerase of SARS-CoV-2 had positive expression in the epithelium of the ducts and cells of the sweat glands of the skin, which indicates possible SARS-CoV-2 transmission (contact routes). In addition, it was found that the cells of the endocrine glands (parathyroid glands and pituitary gland, adrenal cortex cells, parietal cells of the stomach) and the exocrine glands (sweat glands of the skin, trachea and its glands, acinar cells of the pancreas) express SARS-CoV-2 [2].

The lungs are the main target for COVID-19, and patients have symptoms varying from mild flu-like conditions to fulminant pneumonia and potentially fatal respiratory distress syndrome [6, 7].

In the development of atypical pneumonia in COVID-19, two stages of diffuse alveolar damage are distinguished: early (up to 7–8 days), exudative and late (from 8 days to a month), productive. The early, exudative stage is characterized by changes associated with cytopathic action of the virus; circulatory disorders caused by the viral damage to endothelial cells; inflammatory changes — perivascular and peribronchial lymphoplasmocytic and macrophage

дативную и позднюю (от 8 дней и до месяца) продуктивную. Для ранней экссудативной стадии характерны изменения, обусловленные: цитопатическим действием вируса; расстройствами кровообращения, связанными с повреждением вирусами эндотелиоцитов; воспалительными изменениями — периваскулярная и перибронхиальная лимфоплазмноклеточная и макрофагальная инфильтрация, а также инфильтрация межальвеолярных перегородок [6, 8]. Для поздней (8–14 дней и более) продуктивной стадии диффузного альвеолярного повреждения легких характерны последовательное формирование и развитие фиброза, связанного в том числе с длительным нахождением пациентов с COVID-19 на ИВЛ, сливные поля облитерирующего бронхолита и организуемой 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 [4, 6, 9].

Во внутренних органах изменения 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 [6, 10–12]) или, учитывая, что вирусные частицы и белки были выявлены в клетках многих органов и тканей, свидетельствовать о генерализованном характере инфекционного заболевания и, возможно, ее клинкоморфологических формах.

Особенностью первых двух волн явилось то, что в период их развития только разрабатывались методы диагностики, схемы лечения и противоэпидемические меры в отношении коронавирусной инфекции, отсутствовали вакцины и не проводилась массовая вакцинация населения. В этой связи для пандемии новой коронавирусной инфекции первых двух волн характерно спонтанное развитие заболевания. Кроме того, остаточные проявления после перенесенной COVID-инфекции сохраняются в течение длительного

infiltration, as well as infiltration of the interalveolar septa [6, 8]. The late (8–14 days or more), productive stage of diffuse alveolar damage is characterized by the consistent formation and development of fibrosis associated, among other things, with prolonged invasive mechanical ventilation in patients with COVID-19, coalesced fields of bronchiolitis obliterans and organizing pneumonia, or areas of loose fibrous tissue with slit-like structures lined with metaplastic squamous epithelium.

At the same time, the inflammatory process can continue, which creates a “mosaic” picture in the lungs with the pronounced interstitial inflammation with thickening and edema of the interalveolar septa, edema and myxomatous degeneration of the perivascular stroma; often with the progression of microangiopathy and thrombosis of the microcirculatory bed, branches of the pulmonary arteries and veins of different caliber [4, 6, 9].

As for visceral organs, the changes in the novel coronavirus infection with the corresponding clinical manifestations allow us to talk about COVID-19 “masks” (cardiac, cerebral, intestinal, renal, hepatic, diabetic, thromboembolic (in pulmonary embolism), septic (in the absence of bacterial or mycotic sepsis), microangiopathic (with systemic microangiopathy), cutaneous [6, 10–12]) or, given that viral particles and proteins were detected in the cells of many organs and tissues, indicate the generalized character and, possibly, clinical and morphological forms of the infectious disease.

The peculiarity of the first two waves was that during their development, diagnostic methods, treatment regimens and anti-epidemic measures against coronavirus infection were only being developed, there were no vaccines and mass vaccination. In this regard, the pandemic of the novel coronavirus infection of the first two waves is characterized by spontaneous development of the disease. In addition, residual manifestations after COVID-19 infection persist for a long time (post-COVID-19 syndrome) and can affect the clinical picture and morphological changes during repeated infection, or favor the development of comorbid disease.

At the same time, the results of autopsy of deceased patients with the novel coronavirus infection are still few, which makes it difficult to study the pathogenesis, therapeutic tactics and preventive measures of this disease [13, 14].

AIM OF THE RESEARCH

Comparative study of morphological and clinical features of the novel coronavirus infection in the 1st and 2nd waves of the pandemic in 2020.

времени («постковидный синдром») и могут влиять на клиническую картину и морфологические изменения при повторном инфицировании или на развитие коморбидных состояний.

Вместе с тем результаты патолого-анатомического исследования умерших больных при новой коронавирусной инфекции остаются до сих пор немногочисленными, что затрудняет изучение патогенеза, лечебной тактики и мер профилактики этого заболевания [13, 14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительное изучение морфологических и клинических особенностей новой коронавирусной инфекции в 1-ю и 2-ю волну пандемии в 2020 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проанализированы 140 протоколов патолого-анатомических исследований умерших пациентов в ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (г. Новосибирск) во время 1-й (май – июнь 2020 г.) (1-я группа) и 2-й (октябрь – декабрь 2020 г.) (2-я группа) волн пандемии. В 1-ю группу включены 30 случаев, из них 14 женщин (46.7 %) и 16 мужчин (53.3 %). Во 2-ю группу вошли 110 наблюдений, из них 43 женщины (39.1 %) и 67 мужчин (60.9 %). Во всех случаях у пациентов было подтверждено наличие РНК вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР в назофарингеальных мазках [2, 6].

Устанавливали средний возраст пациентов, количество койко-дней, проведенных в стационаре, время нахождения на ИВЛ (суток), данные кодирования (новая коронавирусная инфекция как основное, сопутствующее заболевания или коморбидное состояние), нозологическую структуру коморбидной патологии. Анализировали результаты морфологического макро- и микроскопического исследования легких, отдельно – гистологические признаки диффузного альвеолярного повреждения и пневмонии, характер и локализацию пневмонии, частоту и виды осложнений при коронавирусной инфекции. Рассчитывали полиморбидность, т.е. среднее количество заболеваний, приходившихся на одного пациента ($M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст пациентов из 1-й группы у женщин составил 70.4 ± 2.74 года, у мужчин – 64.9 ± 4.71 года; во 2-й группе у женщин – 74.7 ± 1.75 года, у мужчин – 69.4 ± 1.61 года. Таким образом, средний возраст пациентов у женщин и мужчин сравниваемых групп не различался.

MATERIALS AND METHODS

We analyzed 140 autopsy protocols of deceased patients at the City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk) during the 1st (May – June 2020) (1st group) and 2nd (October – December 2020) (2nd group) waves of the pandemic. Group 1 included 30 cases, i.e. 14 women (46.7%) and 16 men (53.3%). The 2nd group included 110 observations, of which 43 were women (39.1%) and 67 were men (60.9%). In all cases, the presence of SARS-CoV-2 virus RNA in nasopharyngeal swabs was confirmed by polymerase chain reaction [2, 6].

The mean age of patients, the number of inpatient days, the time spent on a ventilator (days), the coding data (novel coronavirus infection as the principal, concomitant disease or comorbid condition), the nosological structure of comorbid diseases were established. We analyzed the results of morphological macro- and microscopic examination of the lungs, separately, histological signs of diffuse alveolar damage and pneumonia, the nature and localization of pneumonia, the frequency and types of complications in coronavirus infection. The polymorbidity was estimated, i.e. the mean number of diseases per patient ($M \pm m$).

RESULTS AND DISCUSSION

The age of patients in group 1 was 70.4 ± 2.74 years for women, and 64.9 ± 4.71 years for men; in group 2 – 74.7 ± 1.75 and 69.4 ± 1.61 years respectively. Thus, the mean age of patients in women and men of the compared groups did not differ.

The number of bed days by gender had differences in group 1: women had more bed days (16.14 ± 2.22) compared to men (9.75 ± 2.52); in group 2, the number of bed days in women (13.27 ± 1.44) and men (12.31 ± 1.01), as well as in comparison with those of group 1, did not differ.

In group 1 66.7% ($n = 20$) of patients were put on a ventilator, 20% ($n = 22$) in group 2, which indicated a more frequent transfer of patients on mechanical ventilation during the 1st wave of the pandemic, possibly due to their more severe condition.

The novel coronavirus infection (ICD-10 code: U07.1) was registered as the principal diagnosis in 20 people (66.7%) in group 1, and 78 people (70.9%) in group 2; as a comorbid condition (concomitant, competitive and pre-existing diseases) in group 1 in 6 cases (20%), in group 2 – in 28 cases (25.5%); as a comorbid disease (SARS-CoV-2 infection, without pneumonias) in group 1 it occurred in 4 cases (13.3%), and in group 2 in 4 cases (3.64%) as well.

Количество проведенных в стационаре койко-дней по гендерному признаку имело различие в 1-й группе: женщины провели больше койко-дней (16.14 ± 2.22 сут) в сравнении с мужчинами (9.75 ± 2.52 сут), во 2-й группе количество проведенных койко-дней у женщин (13.27 ± 1.44 сут) и мужчин (12.31 ± 1.01 суток), а также в сравнении с 1-й группой не различалось.

На ИВЛ в 1-й группе находились 66.7 % ($n = 20$) пациентов, во 2-й группе — 20 % ($n = 22$), что свидетельствовало о более частом переводе пациентов на ИВЛ во время 1-й волны пандемии, возможно, в связи с их более тяжелым состоянием.

Новая коронавирусная инфекция (код по МКБ-10 — U07.1) как основное заболевание зарегистрирована у 20 чел. (66.7 %) в 1-й группе и у 78 чел. (70.9 %) — во 2-й группе; как коморбидное состояние (сочетанное, конкурирующее и фоновое заболевания) в 1-й группе — в 6 случаях (20 %), во 2-й группе — в 28 случаях (25.5 %); как сопутствующее заболевание (инфицирование вирусом SARS-CoV-2, без развития пневмонии) в 1-й группе встречалось в 4 случаях (13.3 %) и во 2-й группе также в 4 случаях (3.64 %). Таким образом, кодирование новой коронавирусной инфекции как основного заболевания и коморбидного состояния в 1-ю и 2-ю волну практически не различалось, с незначительным преобладанием его регистрации как основного заболевания. В исследовании C. Edler et al., основанном на результатах патолого-анатомического исследования 80 умерших от коронавирусной инфекции, последняя как основное заболевание фиксировалась в 95 % случаев [15].

Нозологическая структура коморбидной патологии при новой коронавирусной инфекции представлена в табл. 1. Ведущей коморбидной патологией явились заболевания органов кровообращения, которые включали ИБС, в том числе инфаркты миокарда, геморрагические и ишемические инсульты, приобретенные пороки сердца и др. Количество заболеваний органов кровообращения было большим в 3 раза у пациентов 2-й группы в сравнении с пациентами 1-й группы. На втором месте среди коморбидных состояний оказались заболевания эндокринных органов, прежде всего сахарный диабет и ожирение, которые встречались во 2-й группе в 3 раза чаще в сравнении с 1-й группой. На третьем месте среди коморбидных состояний вышли заболевания почек и мочевыводящих путей, большую часть из которых составил хронический пиелонефрит (в том числе и в стадии обострения), также с преобладанием этой группы коморбидных состояний у пациентов 2-й группы. К остальным коморбид-

Thus, the coding of the novel coronavirus infection as the principal diagnosis and the comorbid condition in the 1st and 2nd waves practically did not differ, with a slight predominance of its registration as the principal diagnosis. In a study by C. Edler et al., based on the results of postmortem examination of 80 people who died from coronavirus infection, the latter as the main disease was recorded in 95% of cases [15].

The nosological structure of comorbidities in the novel coronavirus infection is presented in Table 1. The leading comorbid pathology was diseases of the circulatory system, which included coronary heart disease, among others myocardial infarctions, hemorrhagic and ischemic strokes, acquired valvular heart disease, etc. The number of diseases of the circulatory system was 3 times higher in patients of the 2nd group, than of the 1st one. In the second place among comorbid conditions were diseases of endocrine organs, primarily diabetes mellitus and obesity, which occurred in the 2nd group 3 times more often than in the 1st group. Kidney and urinary tract diseases took the third place among the comorbid conditions, most of which were chronic pyelonephritis (including the acute stage), also with the predominance of this type of comorbidities in patients of group 2. The rest comorbid conditions include malignant neoplasms, diseases of the respiratory system, gastrointestinal tract, liver and bile ducts, central nervous system (CNS), diseases of hematopoietic and lymphatic organs (leukemia, lymphoma, anemia), infectious diseases, for which no differences were noted between the groups. In general, for patients of group 2, the number of comorbid conditions per one patient was 2 times higher compared to the same indicator in patients of group 1. The studies of a number of authors have also shown the prevalence of cardiovascular system pathology (coronary heart disease), chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma among the comorbid conditions [9, 11, 15].

COVID-19 pneumonia was mainly bilateral and polysegmental: 21 cases in group 1 (70%) and 72 cases (65.5%) in group 2; subtotal pneumonia was more often noted in group 1 — 4 cases (13.3%) than in group 2 — 3 cases (2.7%). In the rest of observations, the lower lobe polysegmental pneumonias were noted frequently: in group 1 — 5 cases (16.7%), in group 2 — 33 cases (30%). At the same time, the morphological picture of the lungs was characteristic of coronavirus infection: the lungs were solid, of cherry-red color, the surface was smooth, shiny, and as if varnished on the section.

Таблица 1. Нозологическая структура коморбидной патологии (n) и полиморбидность ($M \pm m$) при новой коронавирусной инфекции
Table 1. Nosological structure of comorbid pathology (n) and polymorbidity ($M \pm m$) in the novel coronavirus infection

Коморбидные состояния Comorbidities	Группа 1 / Group 1		Группа 2 / Group 2	
	n	$M \pm m$	n	$M \pm m$
Заболевания органов кровообращения Diseases of the circulatory system	38	1.88 ± 0.54	175	7.36 ± 2.43
Заболевания эндокринных органов Endocrine diseases	12	1.0 ± 0.63	34	2.83 ± 1.64
Заболевания почек и мочевыводящих путей Diseases of the kidneys and urinary tract	17	0.77 ± 0.27	60	2.86 ± 1.92
Инфекционные заболевания Infectious diseases	1	—	1	—
Злокачественные новообразования Malignant neoplasms	2	0.17 ± 0.09	10	1.07 ± 0.61
Заболевания печени и желчевыводящих путей Diseases of the liver and bile ducts	6	—	7	—
Заболевания органов дыхания Respiratory diseases	2	—	8	—
Заболевания органов пищеварения Diseases of the digestive system	10	—	3	—
Заболевания ЦНС Diseases of the central nervous system	0	—	8	—
Заболевания кроветворных и лимфатических органов Diseases of hematopoietic and lymphatic organs	8	—	8	—
Другие / Others	0	—	5	—
Итого / Total	96	0.71 ± 0.13	319	2.38 ± 0.61

ным состояниям отнесены злокачественные новообразования, заболевания органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, печени и желчевыводящих путей, центральной нервной системы (ЦНС), заболевания кроветворных и лимфатических органов (лейкозы, лимфомы, анемии), инфекционные заболевания, по которым различий между группами не отмечали. В целом для пациентов 2-й группы количество коморбидных состояний на 1-го пациента было большим в 2 раза в сравнении с аналогичным показателем у пациентов 1-й группы. В исследованиях ряда авторов также показано преобладание среди коморбидных состояний заболеваний сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца), хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы [9, 11, 15].

По распространенности COVID-пневмония носила преимущественно двусторонний полисегментарный характер: 21 наблюдение в 1-й группе (70 %) и 72 наблюдения (65.5 %) во 2-й группе; субтотальная пневмония чаще отмечена в 1-й группе — 4 случая (13.3 %), чем во 2-й группе — 3 случая (2.7 %). В остальных наблюдениях отмечали частые случаи нижнедолевых полисегмен-

Serohemorrhagic pneumonia prevailed in both groups: in group 1 — 20 observations (66.7%), in group 2 — 85 (77.2%); the second most frequent was seropurulent pneumonia — 1 observation in group 1 (0.03%), 10 observations in group 2 (9.01%). There were also purulent, serofibrinous, desquamative interstitial pneumonia.

The morphological picture of diffuse alveolar damage, despite its nonspecific nature [16], had differences in patients of the studied groups. Thus, in group 1, the exudative phase of diffuse alveolar damage was observed in 23 cases (76.7%), in group 2 — in 58 cases (52.7%); the productive phase of diffuse alveolar damage was represented in group 1 by 6 observations (20.0%), in group 2 — by 49 observations (44.5%). A mixed (exudative and productive) form of diffuse alveolar damage in group 1 was noted in 1 case (3.3%), in group 2 — in 5 cases (4.5%). Thus, the exudative phase prevailed in group 1, while, on the contrary, the productive phase prevailed in group 2, which is probably due to the severity and the duration of the disease.

Microscopic examination of the lungs with diffuse alveolar damage in the exudative phase revealed: congestion of the interalveolar septal cap-

тарных пневмоний: в 1-й группе — 5 случаев (16.7 %), во 2-й группе — 33 случая (30 %). При этом морфологическая картина легких была характерной для коронавирусной инфекции: легкие плотные, вишневого цвета, на разрезе поверхность гладкая, блестящая, лакового вида. В обеих группах преобладала серозно-геморрагическая пневмония: в 1-й группе — 20 наблюдений (66.7 %), во 2-й группе — 85 наблюдений (77.2 %); второй по частоте была серозно-гнойная пневмония — в 1-й группе 1 наблюдение (0.03 %), во 2-й группе — 10 наблюдений (9.01 %). Встречались также гнойная, серозно-фибринозная, интерстициально-десквамативная пневмония.

Морфологическая картина диффузного альвеолярного повреждения легких, несмотря на ее неспецифичный характер [16], имела различия у пациентов исследуемых групп. Так, в 1-й группе экссудативная фаза диффузного альвеолярного повреждения легких наблюдалась в 23 случаях (76.7 %), во 2-й группе — в 58 наблюдениях (52.7 %); продуктивная фаза диффузного альвеолярного повреждения представлена в 1-й группе 6 наблюдениями (20.0 %), во 2-й группе — 49 наблюдениями (44.5 %). Смешанная (экссудативно-продуктивная) форма диффузного альвеолярного повреждения в 1-й группе была выявлена в 1 случае (3.3 %), во 2-й группе — в 5 случаях (4.5 %) (табл. 2). Таким образом, у пациентов 1-й группы преобладала экссудативная фаза, в то время как у пациентов 2-й группы, наоборот, продуктивная фаза, что обусловлено, вероятно, тяжестью состояния и длительностью заболевания.

При микроскопическом исследовании легких при диффузном альвеолярном повреждении в экссудативную фазу выявлено: 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 десквамированным альвеолярным эпителием, с наличием симпластов, в части альвеол — нежного фибрина и нейтрофильных лейкоцитов

illaries and interstitial vessels; thickening of the interalveolar septa due to infiltration with lymphocytes, macrophages and a number of neutrophils; in the lumina of some alveoli — pink homogeneous fluid with desquamated alveolar epithelium and symplasts, in other alveoli — delicate fibrin fibers with neutrophils (Fig. 1), blood clots in small vessels. Microscopic examination of the lungs with diffuse alveolar damage in the productive phase revealed: alternation of sites of atelectasis with sites of emphysema, foci of extensive hemorrhages, perivascular and peribronchial sclerosis, desquamated epithelium in the bronchial lumina, macrophages, lymphocytes in the lumina of the alveoli, hyaline membranes in part of them, pulmonary vascular thrombosis (Fig. 2).

Histologically, in diffuse alveolar damage (Table 3) in deceased during the 1st wave of the pandemic (group 1), pulmonary infarctions due to thrombosis and pulmonary thromboembolism prevailed, desquamation of mainly bronchiolar epithelium, hyaline membranes formed more often in the alveoli, neutrophils prevailed in the lumina of alveoli, which is consistent with the more frequent development of the exudative phase of diffuse alveolar damage in this category of patients and a large number of patients put on invasive mechanical ventilation. In patients of group 2 (the 2nd wave of the pandemic), macrophages prevailed in the lumina of the alveoli, desquamation of alveolocytes, organization of pneumonia with the development of fibrosis, presence of erythrocytes in the alveoli, and squamous metaplasia in them were more often noted, which indicated the predominance of productive pulmonary inflammation and pronounced hemorrhagic disorders in COVID-19.

There were no differences in the frequency and localization of complications in the novel coronavirus infection between the groups (Table 4). The most common complications developed were associated with the kidneys (acute renal necrosis), liver (centrolobular necrosis), brain (edema and swelling). Lesion of the pancreas (necrosis) was detected only in group 1 patients. Multiple organ failure syndrome

Таблица 2. Структура диффузного альвеолярного повреждения легких при новой коронавирусной инфекции
Table 2. Structure of diffuse alveolar damage in the novel coronavirus infection

Фаза повреждения / Phase	Группа 1 / Group 1		Группа 2 / Group 2	
	n	%	n	%
Экссудативная / Exudative	23	76.7	58	52.7
Продуктивная / Productive	6	20.0	49	44.5
Экссудативно-продуктивная / Exudative and productive	1	3.3	5	4.5

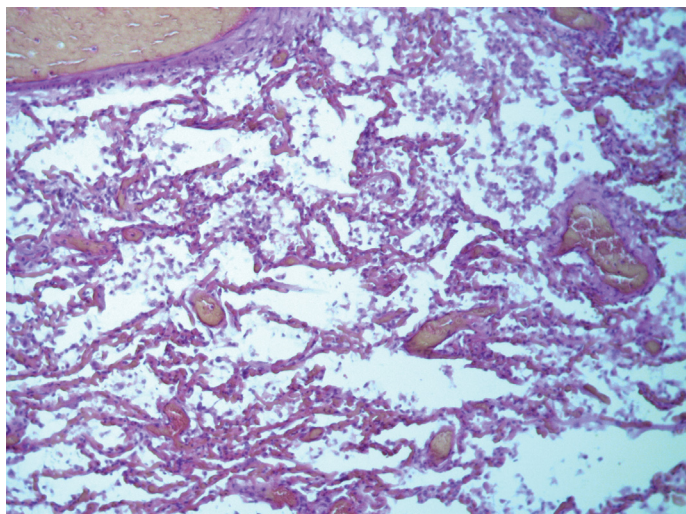


Рис. 1. Диффузное альвеолярное повреждение легких при COVID-19, экссудативная фаза: в просвете альвеол фибрин, десквамация альвеолоцитов, нейтрофилы, полнокровные сосуды.

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение (ув.) ×100

Fig. 1. Diffuse alveolar damage in COVID-19, exudative phase: fibrin in the lumina of alveoli, desquamation of alveolar epithelial cells, neutrophils, vascular congestion. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification (magn.) ×100

(рис. 1), тромбы в мелких сосудах. При микроскопическом исследовании легких при диффузном альвеолярном повреждении в продуктивную фазу обнаружено: чередование участков ателектазов с участками эмфиземы, очаги обширных кровоизлияний, периваскулярный и перибронхиальный склероз, в просвете бронхов — десквамированный эпителий, в просвете альвеол — макрофаги, лимфоциты, в части альвеол — гиалиновые мембраны, тромбоз сосудов легких (рис. 2).

and shock were noted only in patients of group 2, which can be associated with the length of inpatient period, the predominance of the late (productive) phase of diffuse alveolar damage, viral multiple organ lesion [17, 18]. The predominance of kidney damage is probably due to both the direct cytotoxic effect of SARS-CoV-2 on the epithelial cells of the renal tubules [19], and the fact that the most common comorbid pathology in our study was kidney disease, chronic pyelonephritis in particular.

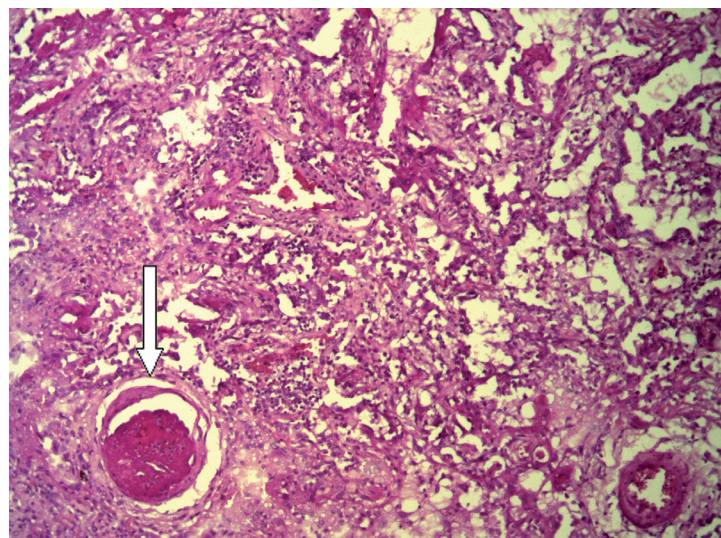


Рис. 2. Диффузное альвеолярное повреждение легких при COVID-19, продуктивная фаза: гиалиновые мембраны, выраженный пневмофиброз, десквамация альвеолоцитов, макрофаги, лимфоциты, тромбоз сосуда (показано стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×100

Fig. 2. Diffuse alveolar damage in COVID-19, productive phase: hyaline membranes, pronounced pneumofibrosis, desquamation of alveolar epithelial cells, macrophages, lymphocytes, thrombosis of the vessel (shown by the arrow). Stained with hematoxylin and eosin. Magn. ×100

При исследовании частоты гистологических признаков при диффузном альвеолярном повреждении легких (табл. 3) у умерших во время 1-й волны пандемии (1-я группа) преобладали инфаркты легких, обусловленные тромбозом и тромбоэмболией легочных артерий, десквамация преимущественно бронхиолярного эпителия, чаще формировались гиалиновые мембраны в альвеолах, преобладали нейтрофилы в просвете альвеол, что согласуется с более частым развитием у этой категории пациентов экссудативной фазы диффузного альвеолярного повреждения легких и большим количеством пациентов, находившихся на ИВЛ. У пациентов 2-й группы (2-я волна пандемии) в просвете альвеол преобладали макрофаги, чаще отмечали десквамацию альвеолоцитов, организацию пневмонии с развитием фиброза, наличие эритроцитов в альвеолах, плоскоклеточной метаплазии в альвеолах, что свидетельствовало о преобладании продуктивного воспаления легких, выраженных геморрагических расстройствах при COVID-19.

Различий по частоте и органному распределению осложнений при новой коронавирусной инфекции между группами не отмечалось (табл. 4). Наиболее часто развивались осложнения со стороны почек (острый некронефроз), печени (центролобулярные некрозы), головного

Thus, the results of the study show that the differences in the course of the novel coronavirus infection in the 1st and 2nd waves of the 2020 pandemic concerned primarily the frequency and structure of comorbid pathology, which was more often detected in patients of the 2nd wave. Diseases of the circulatory system, including myocardial infarctions and strokes, as well as endocrine and kidneys diseases prevailed in the structure of comorbidities. It is known that diabetes mellitus and obesity, the most common disorders among endocrinopathies, are the risk factors for the novel coronavirus infection. At the same time, a significant proportion of kidney diseases in the structure of comorbid pathology should be considered a novel feature identified during our study, which should be taken into account when managing the COVID-19 patients. COVID-19 can often manifest through clinical symptoms of renal pathology, given that the virus damages the epithelial cells of the renal tubules. In addition, the severity of lung damage in patients of the 2nd wave was less pronounced: subtotal bilateral pneumonias were less common, and lower lobe seropurulent pneumonias were more common. Despite the fact that, in general, the morphological picture of diffuse alveolar damage did not differ between the two groups, the productive phase and the corresponding histological signs were

Таблица 3. Частота гистологических признаков в легких при новой коронавирусной инфекции
Table 3. Frequency of histological signs in the lungs with novel coronavirus infection

Признаки / Signs	Группа 1 / Group 1		Группа 2 / Group 2	
	n	%	n	%
Фибрин в альвеолах / Fibrin in the alveoli	6	20.0	23	20.9
Интерстициальное воспаление / Interstitial inflammation	23	76.7	76	69.1
Инфаркты / Infarctions	16	53.3	48	43.6
Макрофаги в альвеолах / Macrophages in the alveoli	4	13.3	46	41.8
Метаплазия эпителия альвеол Metaplasia of the alveolar epithelium	—	0.0	2	1.8
Десквамация эпителия альвеол Desquamation of the alveolar epithelium	6	20.0	64	58.2
Десквамация эпителия бронхов Desquamation of the bronchial epithelium	22	73.3	55	50.0
Организирующаяся пневмония / Organizing pneumonia	5	16.7	48	43.6
Сидерофаги в альвеолах / Siderophages in the alveoli	5	16.7	16	14.5
Эритроциты в альвеолах / Red blood cells in the alveoli	5	16.7	46	41.8
Нейтрофилы в альвеолах / Neutrophils in the alveoli	10	33.3	24	21.8
Гиалиновые мембраны / Hyaline membranes	21	70.0	51	46.4
Отек / Edema	28	93.3	92	83.6
Тромбоз сосудов / Vascular thrombosis	8	26.7	25	22.7

Таблица 4. Частота осложнений при новой коронавирусной инфекции
Table 4. Frequency of complications in the novel coronavirus infection

Осложнения / Complications	Группа 1 / Group 1		Группа 2 / Group 2	
	n	%	n	%
В отдельных органах / In separate organs:				
почки / kidneys	7	23.3	28	25.5
печень / liver	3	10.0	15	13.6
головной мозг / brain	4	13.3	11	10.0
брюшина / peritoneum	1	3.33	1	0.9
сердце / heart	1	3.33	1	0.9
плевра / pleura	1	3.33	3	2.7
тонкая кишка / small intestine	0	—	2	1.8
поджелудочная железа / pancreatic gland	4	13.3	0	0.0
Системные / Systemic:				
тромбоэмболия легочной артерии pulmonary thromboembolism	0	0	1	1.8
тромбоз сосудов конечностей thrombosis of extremities	0	0	1	1.8
синдром полиорганной недостаточности multiple organ failure syndrome	0	0	3	2.7
шок / shock	0	0	4	3.63

мозга (отек и набухание). Поражение поджелудочной железы (панкреонекроз) выявлены только у пациентов 1-й группы. Синдром полиорганной недостаточности и шоковое состояние отмечены только у пациентов 2-й группы, что можно связать с длительностью пребывания пациентов в стационаре, преобладанием поздней (продуктивной) фазы диффузного альвеолярного повреждения легких, вирусным мультиорганным поражением [17, 18]. Преобладание поражения почек обусловлено, вероятно, как прямым цитотоксическим действием вируса SARS-CoV-2 на эпителиоциты канальцев почек [19], так и тем, что наиболее частой коморбидной патологией в нашем исследовании явились заболевания почек, в частности, хронический пиелонефрит.

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что различия в течении новой коронавирусной инфекции в 1-ю и 2-ю волну пандемии 2020 г. касались прежде всего частоты и структуры сопутствующей патологии, которая чаще выявлялась у пациентов, заболевших во 2-ю волну. В структуре коморбидной патологии преобладали заболевания сердца и сосудов, в том числе инфаркты миокарда и инсульты, а также заболевания эндокринных органов и почек. Известно, что сахарный диабет и ожирение, наиболее распространенные заболевания среди эндокринопатий, являются факторами риска для новой коронави

more common in patients of the 2nd wave, which may be due to the severity of the coronavirus infection course, possible previous SARS-CoV-2 infection, and duration of the stay of patients on mechanical ventilation.

CONCLUSION

The conducted study allows us to draw the following conclusions:

1. The novel coronavirus infection (ICD-10 code: U07.1) as the principal diagnosis in both the 1st and 2nd waves was recorded in more than 66% of observations. Among the comorbidities, circulatory and endocrine diseases (primarily diabetes mellitus and obesity) and kidney and urinary tract diseases, in particular chronic pyelonephritis, prevailed.

2. COVID-19 pneumonia was predominantly bilateral polysegmental and serohemorrhagic, however, in the 1st wave of the pandemic, the frequency of subtotal seropurulent pneumonias was higher than in patients hospitalized during the 2nd wave.

3. Diffuse alveolar damage in the 1st wave of the epidemic was characterized by the predominance of the early (exudative) phase, in contrast to the 2nd wave, which was characterized by the predominance of the late (productive) phase.

4. Among the histological signs in the lungs of patients of the 1st wave, signs of exudative inflammation and hemorrhagic disorders (neutrophils in the alveoli, infarctions caused by pulmonary thrombo-

русной инфекции. В то же время значительную долю заболеваний почек в структуре коморбидной патологии следует считать новой особенностью, выявленной в ходе проведенного исследования, что необходимо учитывать при ведении больных COVID-19. Нередко COVID-19 может манифестировать клиническими симптомами почечной патологии, учитывая, что вирус поражает эпителиоциты канальцев почек. Кроме того, тяжесть поражения легких у пациентов 2-й волны была выражена в меньшей степени: реже встречались субтотальные двусторонние пневмонии, более часто — нижнедолевые серозно-гнойные пневмонии. Несмотря на то, что в целом морфологическая картина диффузного альвеолярного повреждения легких не имела различий между двумя группами, у пациентов 2-й волны чаще встречались продуктивная фаза и соответствующие ей гистологические признаки, что может быть связано с тяжестью течения коронавирусной инфекции, возможным предшествующим инфицированием вирусом SARS-CoV-2, длительностью нахождения пациентов на ИВЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Новую коронавирусную инфекцию (Uo7.1) как основное заболевание и в 1-ю, и во 2-ю волну пандемии регистрировали в более чем 66 % наблюдений. Среди коморбидной патологии преобладали заболевания органов кровообращения, эндокринных органов (прежде всего сахарный диабет и ожирение), а также почек и мочевыводящих путей, в частности хронический пиелонефрит.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
- Бегова 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. doi: 10.17116/molgen20203802151.
- Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature*. 2020. Vol. 579 (7798). P. 270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- Menter T., Haslbauer J.D., Nienhold R. et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse

embolism, the presence of hyaline membranes) prevailed. In the 2nd wave, signs of productive inflammation of the lungs were more common (the predominance of macrophages in the alveoli, organizing pneumonia (pneumofibrosis), squamous cell metaplasia).

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

2. COVID-пневмония носила преимущественно двусторонний полисегментарный серозно-геморрагический характер, однако в 1-ю волну пандемии частота субтотальных серозно-гнойных пневмоний была большей, чем у пациентов, госпитализированных во 2-ю волну.

3. Диффузное альвеолярное повреждение легких в 1-ю волну пандемии характеризовалось преобладанием ранней (экссудативной) фазы, в отличие от 2-й волны, для которой было характерно преобладание у пациентов поздней (продуктивной) фазы.

4. Из числа гистологических признаков в легких у пациентов 1-й волны преобладали признаки экссудативного воспаления и геморрагических расстройств (нейтрофилы в альвеолах, инфаркты, обусловленные тромбозом и тромбоэмболией легочных артерий, наличием гиалиновых мембран). Во 2-ю волну в легких чаще встречались признаки продуктивного воспаления (преобладание макрофагов в альвеолах, организующаяся пневмония (пневмофиброз), плоскоклеточная метаплазия).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

- 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. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
- Bevova M.R., Netesov S.V., Aulchenko Yu.S. (2020). The new coronavirus COVID-19 infection. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*, 38, 2, 51–58. doi: 10.17116/molgen20203802151.
- Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579 (7798), 270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- Menter T., Haslbauer J.D., Nienhold R. et al. (2020). Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary conges-

- alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction // *Histopathology*. 2020. Vol. 77 (2). P. 198–209. doi: 10.1111/his.14134.
5. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell*. 2020. Vol. 181 (2). P. 271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
 6. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас / О.В. Зайратьянц, М.В. Самсонова, Л.М. Михалева и др.; под общей ред. О.В. Зайратьянца. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. 140 с.
 7. 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.
 8. Konopka K.E., Nguyen T., Jentzen J.M. et al. Diffuse alveolar damage (DAD) resulting from coronavirus disease 2019 infection is morphologically indistinguishable from other causes of DAD // *Histopathology*. 2020. Vol. 77 (4). P. 570–578. doi: 10.1111/his.14180.
 9. Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study // *Ann. Intern. Med.* 2020. Vol. 173 (4). P. 268–277. doi: 10.7326/M20-2003.
 10. Коган Е.А., Куклева А.Д., Березовский Ю.С. и др. Клинико-морфологическая характеристика SARS-CoV-2-ассоциированного миокардита, подтвержденного наличием РНК и белков вируса в ткани миокарда // *Арх. патологии*. 2021. Т. 83, № 4. С. 5–13. doi: 1017116/ptol2021830415.
 11. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H. et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases // *JAMA Cardiol.* 2020. Vol. 5 (11). P. 1281–1285. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3551.
 12. Хрянин А.А., Стуров В.Г., Надеев А.П., Бочарова В.К. Дерматологические проявления при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // *Тромбоз. Гемостаз и реология*. 2021. № 2. С. 30–37. doi: 10/25555/THR.2021.2.0971.
 13. Надеев А.П., Алексеев А.Ю., Морозов Д.В. и др. Клинико-анатомическое наблюдение первого летального исхода от коронавирусной инфекции в Новосибирской области // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020. № 4. С. 99–109.
 14. Pomara C., Volti G.L., Cappello F. COVID-19 deaths: are we sure it is pneumonia? Please, autopsy, autopsy, autopsy! // *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9 (5): 1259. doi: 10.3390/jcm9051259.
 15. Edler C., Schröder A.S., Aepfelbacher M. et al. Dying with SARS-CoV-2 infection — an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany // *Int. J. Legal. Med.* 2020. Vol. 134 (4). P. 1275–1284. doi: 10.1007/s00414-020-02317-w.
 16. Remmelink M., De Mendonça R., D’Haene N. et al. Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients // *Crit. Care*. 2020. Vol. 24 (1): 495. doi: 10.1186/s13054-020-03218-5.
 17. Ojo A.S., Balogun S.A., Williams O.T., Ojo O.S. Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: predictive factors and risk reduction strategies. *Pulm. Med.*, 2020, 6175964. doi: 10.1155/2020/6175964.
 - tion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*, 77 (2), 198–209. doi: 10.1111/his.14134.
 5. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181 (2), 271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
 6. Zairatians O.V., Samsonova M.V., Mikhaleva L.M. et al. (2020). *COVID-19 Pathological Anatomy: Atlas*. Moscow, 140 p. (In Russ.)
 7. 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.
 8. Konopka K.E., Nguyen T., Jentzen J.M. et al. (2020). Diffuse alveolar damage (DAD) resulting from coronavirus disease 2019 infection is morphologically indistinguishable from other causes of DAD. *Histopathology*, 77 (4), 570–578. doi: 10.1111/his.14180.
 9. Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M. et al. (2020). Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann. Intern. Med.*, 173 (4), 268–277. doi: 10.7326/M20-2003.
 10. Kogan E.A., Kukleva A.D., Berезovskiy Yu.S. et al. (2021). Clinical and morphological characteristics of SARS-CoV-2-related myocarditis proven by the presence of viral RNA and proteins in myocardial tissue. *Archive of Pathology*, 83, 4, 5–13. doi: 1017116/ptol2021830415.
 11. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H. et al. (2020). Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol.*, 5 (11), 1281–1285. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3551.
 12. Khryanin A.A., Sturov V.G., Nadeev A.P., Bocharova V.K. (2021). Dermatological manifestations in novel coronavirus infection COVID-19. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*, 2, 30–37. doi: 10/25555/THR.2021.2.0971.
 13. Nadeev A.P., Alekseev A.Yu., Morozov D.V. et al. (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.
 14. Pomara C., Volti G.L., 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.
 15. Edler C., Schröder A.S., Aepfelbacher M. et al. (2020). Dying with SARS-CoV-2 infection — an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int. J. Legal. Med.*, 134 (4), 1275–1284. doi: 10.1007/s00414-020-02317-w.
 16. Remmelink M., De Mendonça R., D’Haene N. et al. (2020). Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients. *Crit. Care*, 24 (1), 495. doi: 10.1186/s13054-020-03218-5.
 17. Ojo A.S., Balogun S.A., Williams O.T., Ojo O.S. (2020). Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: predictive factors and risk reduction strategies. *Pulm. Med.*, 2020, 6175964. doi: 10.1155/2020/6175964.

- tors and risk reduction strategies // *Pulm. Med.* 2020. Vol. 2020: 6175964. doi: 10.1155/2020/6175964.
18. Li H., Liu L., Zhang D. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses // *Lancet.* 2020. Vol. 395 (10235). P. 1517–1520. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
 19. Farkash E.A., Wilson A.M., Jentzen J.M.J. Ultrastructural evidence for direct renal infection with SARS-CoV-2 // *Am. Soc. Nephrol.* 2020. Vol. 31 (8). P. 1683–1687. doi: 10.1681/ASN.2020040432.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Надеев Александр Петрович** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.
- 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.
- Низовцев Кирилл Алексеевич** — студент 4-го курса ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.
- Марзан Кирилл Николаевич** — врач-патологоанатом ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск).
- Слободина Ольга Николаевна** — канд. мед. наук, врач-патологоанатом ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск).
- Игнякова Мария Сергеевна** — врач-патологоанатом ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск).
- Кошлич Ксения Александровна** — аспирант кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.
- Селякова Мария Сергеевна** — канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-патологоанатом ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск).
- Киселева Татьяна Вячеславовна** — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.
- Овсянко Елена Владимировна** — д-р мед. наук, доцент кафедры анатомии человека им. Ю.И. Бородина ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

18. Li H., Liu L., Zhang D. et al. (2020). SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*, 395 (10235), 1517–1520. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
19. Farkash E.A., Wilson A.M., Jentzen J.M.J. (2020). Ultrastructural evidence for direct renal infection with SARS-CoV-2. *Am. Soc. Nephrol.*, 31 (8), 1683–1687. doi: 10.1681/ASN.2020040432.

ABOUT THE AUTHORS

- Alexandr P. Nadeev** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University.
- Dmitry V. Morozov** — Cand. Sci. (Med.), Head, Pathological and Anatomical Unit, City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk).
- Mikhail A. Travin** — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University.
- Kirill A. Nizovtsev** — Four-year Student, Novosibirsk State Medical University.
- Kirill N. Marzan** — Pathologist, City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk).
- Olga N. Slobodina** — Cand. Sci. (Med.), Pathologist, City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk).
- Maria S. Ignyakova** — Pathologist, City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk).
- Kseniya A. Koshlich** — Post-graduate Student, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University.
- Mariya S. Selyakova** — Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University; Pathologist, City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk).
- Tatiana V. Kiseleva** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University.
- Elena V. Ovsyanko** — Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Human Anatomy named after Yu.I. Borodin, Novosibirsk State Medical University.