

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОИНФЕКЦИИ ТУБЕРКУЛЕЗ/COVID-19

Ю.Р. Зюзя

ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы»,
централизованный патологоанатомический отдел

PATHOLOGICAL FEATURES CO-INFECTION TUBERCULOSIS/COVID-19

Yu.R. Zuzya

Изучен аутопсийный материал от 20 умерших с клиническим диагнозом «коинфекция туберкулез и COVID-19», а также от 5 умерших от COVID-19, не страдавших туберкулезом. При коинфекции в легких выявлены признаки, характерные для каждого из заболеваний. Изменения были как мозаичными (с чередованием очагов туберкулезного воспаления и вирусной пневмонии), так и располагались в разных сегментах и долях легкого. Морфологические проявления COVID-19 идентичны в обеих исследуемых группах. COVID-19 усугубляет тяжесть состояния больных с распространенными и деструктивными формами туберкулеза за счет увеличения объема поражения легких вследствие развития вирусной и вирусно-бактериальной пневмонии, диффузного альвеолярного повреждения легких. При сочетанном поражении бактериальная пневмония развивалась в 1,5 раза чаще, возможной причиной этого являются предсуществующая компрометация легких при длительном течении туберкулеза, дисбаланс иммунного ответа у больных туберкулезом. Выявлены случаи клинической гипердиагностики новой коронавирусной инфекции, при аутопсии были установлены заболевания с интерстициальным компонентом и сходной с COVID-19 клинической симптоматикой.

Ключевые слова: COVID-19, туберкулез, коинфекция туберкулез/COVID-19, сочетанное поражение легких, морфология, патологическая анатомия COVID-19

Актуальность проблемы

Инфекция COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*), вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2 и принявшая характер пандемии, является серьезнейшей медицинской, эпидемиологической и социальной проблемой. К осени 2020 года в мире выявлено более 53 млн случаев заболевания, количество умерших превысило 1,3 млн. В России эти показатели соответственно составили 1,88 млн и 32,5 тыс., в городе Москве ежесуточный прирост заболевших превысил 6 тыс. Учитывая различные позиции по отношению к вопросам оценки заболеваемости, распространенности, летальности и смертности при COVID-19, статистические данные из различных стран мо-

Autopsy material from 20 dead patients with co-infection tuberculosis/COVID-19 and 5 dead om COVID-19, without TB, studied. In co-infected patients the lungs showed signs, specific for each of the diseases. The changes were like a mosaic (with alternation of zones of TB-inflammation and viral pneumonia), or they were located in different segments and lobes of the lung. Pathological manifestations of COVID-19 were identical in both study groups. COVID-19 aggravates the severity of the condition in patients with advanced and destructive TB by the volume of lung damage increase due to the viral and viral-bacterial pneumonia, diffuse alveolar lung damage. In co-infected patients bacterial pneumonia developed 1.5 times more often, a possible reason for this is – pre-existing lung compromise due to a long course of tuberculosis, immunological disbalance in TB-patients. Some cases clinical hyperdiagnostic of the new coronaviral infection identified, the autopsy revealed the diseases with interstitial lesions and similar with COVID-19 clinical symptoms.

Key words: COVID-19, tuberculosis, co-infection tuberculosis/COVID-19, combined lesions of the lungs, pathology, pathology of COVID-19

гут значительно отличаться друг от друга. Однако, несмотря на некоторые разногласия в аналитических данных, все статистические исследования подтверждают увеличение этих показателей [3, 36, 37, 38].

Циркулирующие в человеческой популяции сезонные штаммы коронавируса, присутствующие в структуре ОРВИ, вызывают обычно поражение верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести, в то время как при новой коронавирусной инфекции отмечается тяжелое двустороннее поражение легких, которое все большим количеством исследователей расценивается как вирусный пневмонит, вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией,

развивается гиперкоагуляционный синдром с тромбозами/тромбоземболиями, поражением других органов и систем, возможным развитием вирусно-бактериальной пневмонии, сепсиса и инфекционно-токсического шока, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) [14, 15, 16, 22, 25, 26, 42, 43].

Входными воротами возбудителя является эпителий верхних дыхательных путей и желудка, кишечника. Клетками-мишенями для SARS-CoV-2 являются клетки с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2, англ. – ACE2). Этот фермент при участии клеточной трансмембранной сериновой протеазы 2-го типа (ТСП2), посредством активации S-протеина, обеспечивает проникновение SARS-CoV-2 в клетку. Ферменты АПФ2 и ТСП2 экспрессированы на поверхности различных клеток многих органов (органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга и пр.), а также клеток эндотелия и макрофагов, что подтверждается морфологическим выявлением генерализованных форм новой коронавирусной инфекции, и мнение исследователей о наличии полиорганного тропизма SARS-CoV-2 является вполне обоснованным. Однако основными клетками-мишенями для возбудителя являются альвеолоциты (преимущественно II типа), чем и обусловлено развитие диффузного альвеолярного повреждения. В совокупности с поражением эндотелиоцитов это приводит к нарушению функционирования аэрогематического барьера и сурфактантного альвеолярного комплекса [6, 15, 16, 22, 25, 28, 29, 31, 33, 39, 41].

Полиорганное поражение, вызванное новым коронавирусом SARS-CoV-2, предполагает наличие и других рецепторов и корецепторов вируса помимо АПФ2. Так, изучается роль NRP1 (нейропилин-1), CD147 в инвазии клеток коронавирусом. Кроме того, исследуется роль программируемой гибели клеток – пироптоза, а также апоптоза лимфоцитов, макрофагов, клеток эндотелия в патогенезе COVID-19 [6, 13, 15, 16, 22, 34, 35, 41].

Развивающаяся при COVID-19 тяжелая иммунная дисфункция, в основе которой лежит синдром активации макрофагов, ассоциируется с гипериммунным ответом, стимулирующим моноцитарно-макрофагальную систему легких с массивным выбросом цитокинов и развитием «цитокинового шторма», острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности. Исследуется возможность инфицирования SARS-CoV-2 клеток иммунной системы, особенно макрофагов, что может быть одним из факторов распространения и персистенции возбудителя. В ряде исследований показано преобладание реакции Т-клеточного иммунитета, обсуждаются механизмы аутоиммунного поражения, что можно предположить на основании выявленного при иммуногистохимическом исследовании превалирования CD8⁺ Т-лимфоцитов супрессоров над CD4⁺ Т-лимфоцитами-хелперами. Активация

нейтрофилов способствует повреждению эндотелия, ухудшению реологических свойств крови, активации тромбоцитов, что обуславливает агрегацию и секвестрацию тромбоцитов; синтезу фактора роста тромбоцитов, что приводит к тяжелым нарушениям микроциркуляции, наиболее проявляющимся при критическом течении заболевания. Развиваются васкулярная эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, тромбозы с наличием антител к фосфолипидам, что клинически сходно с антифосфолипидным синдромом. Клинические и патологические изменения трудно дифференцировать с полиорганным тромбозом, развивающимся при ДВС и тромботической микроангиопатии (ТМА) [6, 22, 25, 15, 16, 28, 29, 39, 43].

В исходе тяжелое течение коронавирусной инфекции с развитием интерстициальной вирусной пневмонии (пневмонита) с обширным поражением легких приводит к развитию интерстициального фиброза. В очагах интраальвеолярного и интерстициального воспаления активированные макрофаги секретируют ростовые факторы, запускающие процесс репарации и активирующие фибробласты. Активированные нейтрофилы выделяют фактор активации тромбоцитов, синтез фактора роста тромбоцитов, стимулирующего процессы фиброобразования. Эти и другие факторы провоцируют патологические процессы репарации с дисрегуляторными метапластическими и диспластическими изменениями, фибротическим ремоделированием легочной паренхимы. Предполагается возможность обнаружения у больных COVID-19 такого довольно редкого паттерна поражения легких, как острая фибринозная и организуемая пневмония (ОФОР) [2, 6, 15, 16, 26, 32, 40].

Серьезной проблемой является сочетанное поражение с развитием коронавирусной инфекции у пациентов, страдающих другими тяжелыми заболеваниями различной этиологии, как остро протекающими, так и хроническими. Это усугубляет тяжесть поражения, затрудняет клиническую и морфологическую диагностику, требует применения более широкого спектра лекарственных препаратов (хотя лечение тяжелых форм COVID-19 уже само по себе нередко сопровождается полипрагмазией, вынужденной и обоснованной), значительно чаще приводит к летальным исходам, способствует развитию тяжелых последствий [7, 11, 17, 22, 25].

Цель исследования

Изучить морфологическую картину COVID-19, выявить патоморфологические особенности сочетанного поражения туберкулез/COVID-19.

Материалы и методы исследования

Изучен аутопсийный материал от 20 умерших с клиническим диагнозом «коинфекция туберкулез и COVID-19» (группа «Туберкулез/COVID-19»), из них три пациента –

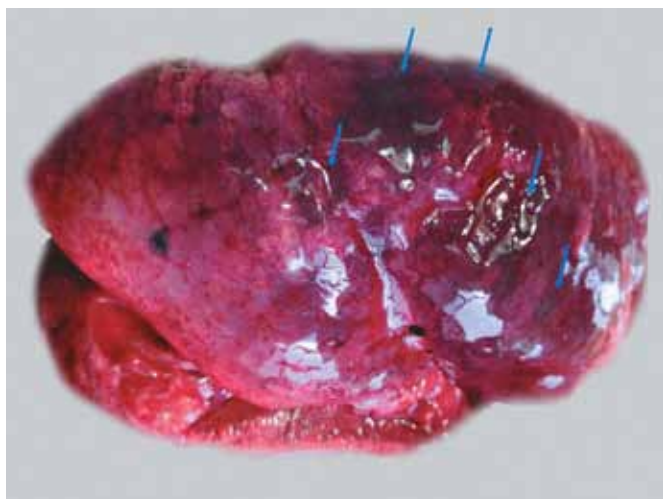


Рис. 1. Легкое при COVID-19. Субплевральные кровоизлияния; нефиксированный макропрепарат

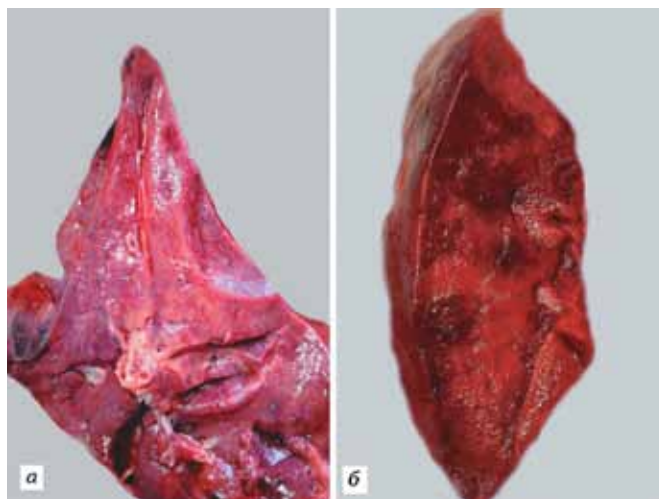


Рис. 2. Легкое при COVID-19. а) Гладкая блестящая поверхность разреза легкого; б) кровоизлияния и геморрагические инфаркты; нефиксированный макропрепарат

с ВИЧ-инфекцией стадии 4В. Средний возраст составил 55,4 года, мужчин и женщин – соответственно 17 и три человека (соотношение составило 5,6). Группой контроля (группа «COVID-19») послужил материал аутопсий от 5 умерших от коронавирусной инфекции COVID-19, не страдавших туберкулезом. Возрастно-половое соотношение в контрольной группе было сопоставимо с этими показателями в группе с сочетанной патологией (четверо мужчин и одна женщина); средний возраст умерших составил 60 лет.

Наличие возбудителя COVID-19 подтверждали прижизненно и/или посмертно с помощью молекулярно-биологического исследования (метод полимеразной цепной реакции, ПЦР). В контрольной группе вирус во всех случаях был идентифицирован прижизненно методом ПЦР с выявлением РНК SARS-CoV-2 в материале мазка из носоглотки и зева, а впоследствии и в секционном материале (легкие, трахея, селезенка) (Код МКБ-10 U07.1). В исследуемой группе с коинфекцией наличие вируса было подтверждено у 14 человек, идентификация вируса была как прижизненной, так и посмертной: РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР выявляли в материале мазков из носоглотки и зева прижизненно и/или в аутопсийном материале трахеи, легких, селезенки (U07.1 – подгруппа 1). У шести человек РНК вируса не была обнаружена ни при клиническом обследовании, ни при молекулярно-биологическом исследовании посмертно взятых кусочков органов (U07.2 – подгруппа 2) [9, 17, 24, 25, 27].

Во всех случаях кусочки легкого забирали для бактериологического исследования (бактериологический посев) для выявления микробной флоры.

При отсутствии прижизненного микробиологического или молекулярно-биологического подтверждения туберкулеза на вскрытии выполняли мазки-отпечатки с поверхности разреза легких в очагах, имеющих вид фокусов туберкулезного поражения. Кроме того, исследование мазков-отпечатков исполь-

зовали для дифференциальной диагностики пневмонического фокуса и туберкулезных инфильтративных изменений. Цитологические препараты окрашивали по Цилю-Нельсену и изучали на наличие кислотоустойчивых бактерий.

При аутопсии забирали фрагменты различных органов. Особое внимание уделяли верхним дыхательным путям и легким, из которых брали для исследования несколько фрагментов из каждой доли. Кусочки органов обрабатывали по стандартной методике, приготавливали срезы толщиной 3–5 микрон. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином для проведения обзорной микроскопии, по Ван Гизону – с целью определения процессов организации, по Цилю-Нельсену для выявления кислотоустойчивых бактерий.

Вскрытия проводили на базе централизованного патолого-анатомического отдела ПАО «ГБУЗ Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы» (и.о. заведующего ПАО О.А. Тишкевич). Аутопсии выполнены врачами Ю.Р. Зюзя, А.В. Скибиной, И.В. Шершневой.

Результаты исследования

Изучение секционного материала контрольной группы (группа «COVID-19») показало выраженные изменения в легких, которые могут соответствовать такому встречающемуся в литературе термину, как «шоковое легкое». Отмечено, что легкие увеличены, их консистенция тестоватая или плотная, может быть неравномерной выраженности, с преимущественным уплотнением в нижних долях (особенно в задне-базальных отделах). Воздушность легких пониженная, вплоть до обширных безвоздушных участков, хотя в передних отделах легких имеются участки повышенной воздушности. Субплевально просвечивают темно-красные участки кровоизлияний (рис. 1). Поверхность разреза легких гладкая, так называемая «лаковая», темно-красного или вишневого цвета, особенно в

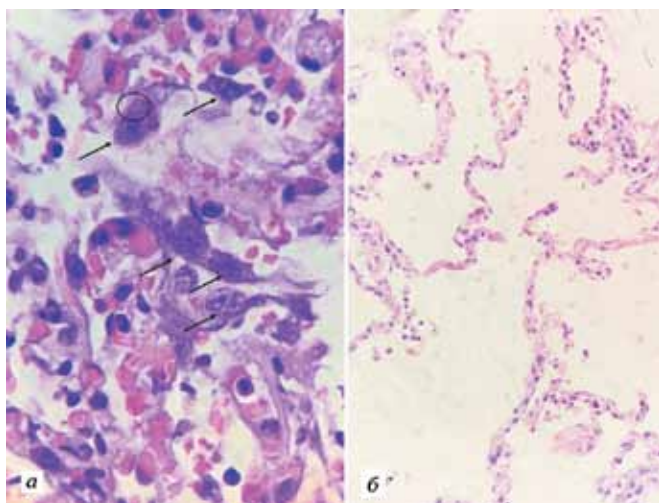


Рис. 3. COVID-19. а) Вирусиндуцированная трансформация альвеолярного эпителия; клетки альвеолярного эпителия с цитопатическим эффектом указаны стрелками, в одной из пораженных клеток круглой рамкой обведено вирусное включение; $\times 400$; б) легкое нормального строения (для сравнения); $\times 100$; окраска гематоксилином и эозином

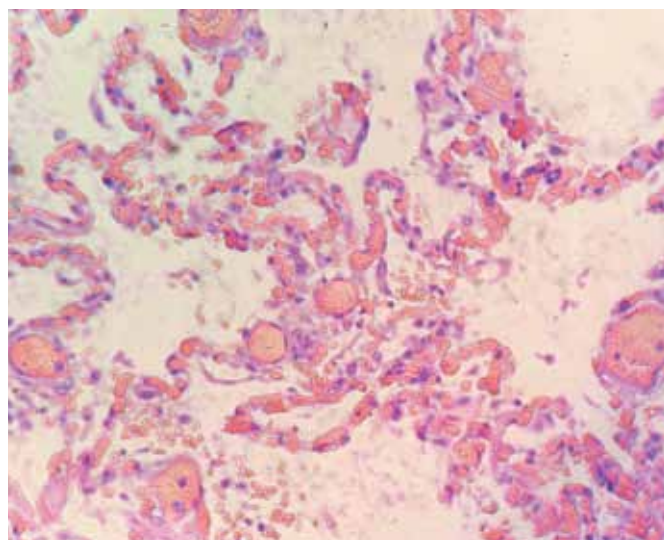


Рис. 4. COVID-19. Диффузное альвеолярное повреждение легких (ДАПЛ), экссудативная фаза, резкое полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок; $\times 100$; окраска гематоксилином и эозином

задне-базальных отделах (рис. 2а, б). Встречаются кровоизлияния, участки геморрагических инфарктов, пристеночный и обтурирующий тромбоз ветвей легочных артерий и вен с поражением сосудов различной генерации. При присоединении бактериальной пневмонии в легких имеются тусклые серовато-желтоватые участки с мелкозернистой поверхностью, в том числе и с кровоизлияниями, с выделением при надавливании на поверхности разреза ткани легкого или в просвете мелких бронхов желтоватого гнойного экссудата.

Слизистая оболочка трахеи и главных бронхов умеренно или неравномерно гиперемирована, тускловатая, местами с шероховатой поверхностью.

Помимо легких и верхних дыхательных путей патологические изменения обнаружены в миокарде, печени, почках, селезенке, кишечнике. Сердце дряблое, миокард красновато-коричневатый с участками неравномерного кровенаполнения. Печень дрябловатая, увеличена в размерах, коричневатожелтоватого цвета, местами с участками кровоизлияний. Селезенка с признаками гиперплазии различной степени выраженности, красная пульпа полнокровная, с умеренным или выраженным соскобом. Слизистая оболочка кишечника с дисциркуляторными расстройствами, участками кровоизлияний. Описанных в литературе [7, 8, 22] вторичных инфарктов миокарда как проявления COVID-19 вследствие тромбоза коронарных артерий при отсутствии нестабильных бляшек или признаков атеросклероза, а также COVID-ассоциированных инфарктов кишечника при тромбозе ветвей мезентериальных артерий в наших исследованиях не встречалось.

При микроскопическом исследовании легких во всех случаях во фрагментах из различных отделов легких обнаружен вирусассоциированный цитопатический эффект с поражением прежде всего клеток альвеолярного эпителия. Альвеолоциты с вирусиндуцированным цитопатическим эффектом представляли собой крупные полиморфные клетки уродливой формы с увеличенным гиперхромным ядром, вокруг ядер можно было обнаружить просветление (так называемое перинуклеарное гало) (рис. 3а, б). В цитоплазме и в ядрах отдельных пораженных клеток выявляли округлые мелкие эозинофильные или базофильные структуры – «вирусные» включения или «вирусные» тельца. Отмечены пролиферация и десквамация альвеолоцитов, формирование симпластов и многоядерных клеток. По данным ряда авторов, при иммуногистохимическом исследовании с антителами к коронавирусу последние были выявлены в альвеолярном эпителии, интраальвеолярных макрофагах и в гиалиновых мембранах, хотя имеются публикации и выступления с более осторожной оценкой результатов иммуногистохимического метода [16, 26, 28, 29, 41]. Имеются электронно-микроскопические исследования, подтверждающие наличие вируса в клетках альвеолярного эпителия при ультраструктурном изучении [33, 43].

У всех умерших констатированы признаки диффузного альвеолярного повреждения легких (ДАПЛ), которое является морфологическим субстратом такого клинического патологического состояния, как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [30]. Морфологическими проявлениями острой стадии (экссудативной фазы) ДАПЛ являются внутриальвеолярный отек, дилатация и резкое полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, стаз эритроцитов в мелких сосудах, наличие фибриново-эритроцитарных тромбов. В легких развиваются множественные микро- и макрокровоизлияния, от интраальвеолярных и диапедезных кровоизлияний вокруг мелких сосудов до кровоизлияний, определяющихся

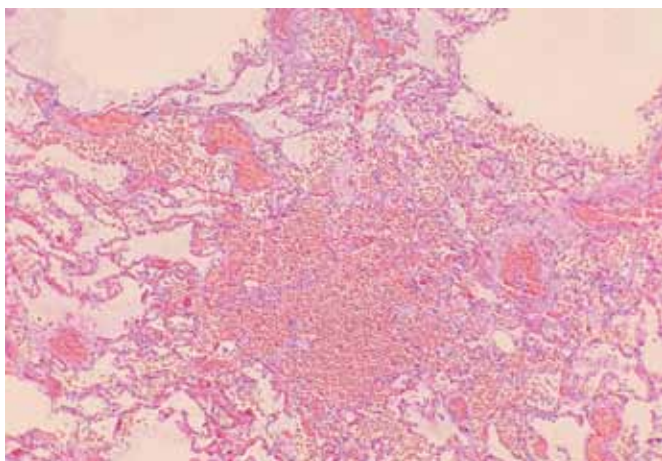


Рис. 5. COVID-19. Диффузное альвеолярное повреждение легких (ДАПЛ), экссудативная фаза, кровоизлияние; $\times 100$; окраска гематоксилином и эозином

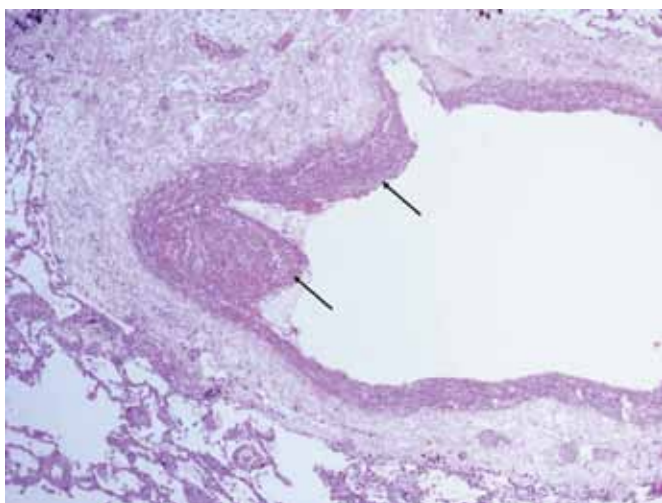


Рис. 6. COVID-19. Диффузное альвеолярное повреждение легких (ДАПЛ), экссудативная фаза; пристеночный тромбоз ветви легочной артерии (тромботические массы указаны стрелками); $\times 100$; окраска гематоксилином и эозином

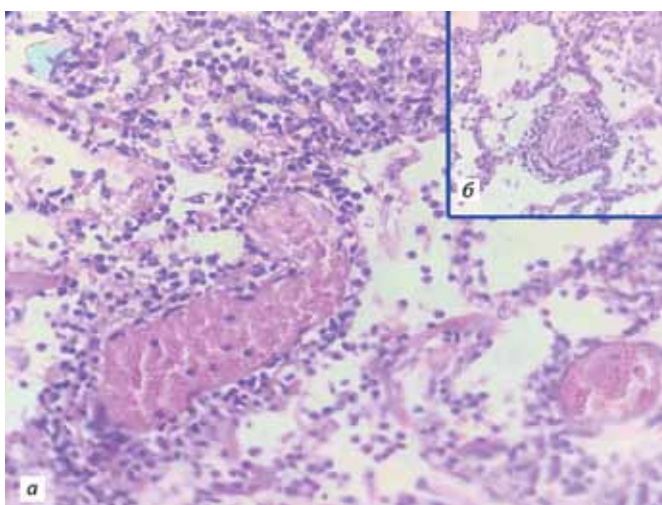


Рис. 7. COVID-19. Диффузное альвеолярное повреждение легких (ДАПЛ), экссудативная фаза; продуктивный и подострый васкулит мелких сосудов легкого; $\times 200$; окраска гематоксилином и эозином

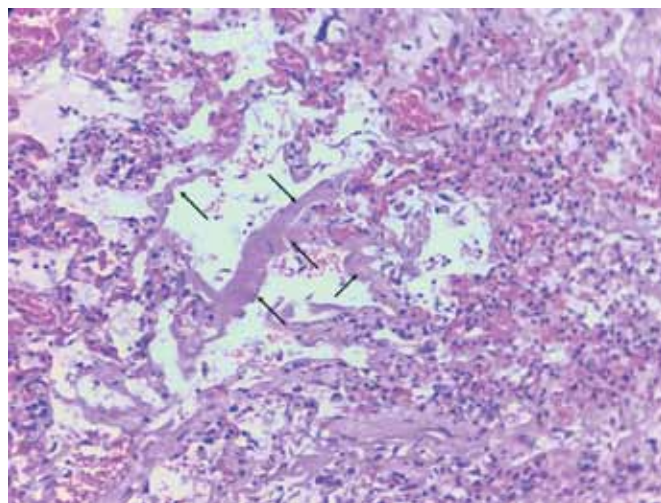


Рис. 8. COVID-19. Диффузное альвеолярное повреждение легких (ДАПЛ), экссудативная фаза; гиалиновые мембраны в просвете альвеол (указаны стрелками); $\times 200$; окраска гематоксилином и эозином

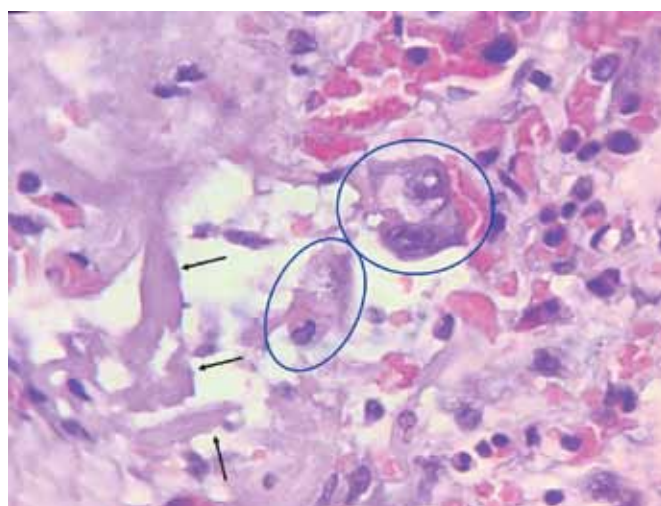


Рис. 9. COVID-19. Вирусный пневмонит; вирусиндуцированная трансформация альвеолярного эпителия (пораженные клетки эпителия указаны круглыми рамками); диффузное альвеолярное повреждение легких (ДАПЛ), экссудативная фаза с формированием гиалиновых мембран (указаны стрелками); $\times 400$; окраска гематоксилином и эозином

макроскопически (рис. 4, рис. 5). Таким образом, имело место развитие альвеолярно-геморрагического синдрома. Обращало на себя внимание развитие тромбоза сосудов легких с поражением не только микроциркуляторного русла, но и ветвей легочных артерий, что приводило к формированию геморрагических инфарктов легких, порой обширных. Помимо этого, отмечали сосуды, преимущественно мелкого калибра, с признаками васкулита и тромбоваскулита (рис. 6, рис. 7а, б). Наиболее типичным и общеизвестным морфологическим признаком экссудативной фазы ДАПЛ является формирование гиалиновых мембран в альвеолах, имеющих вид гомогенных эозинофильных пристеночно расположенных масс (рис. 8, рис. 9). Гиалиновые мембраны в различных случаях выявляли как

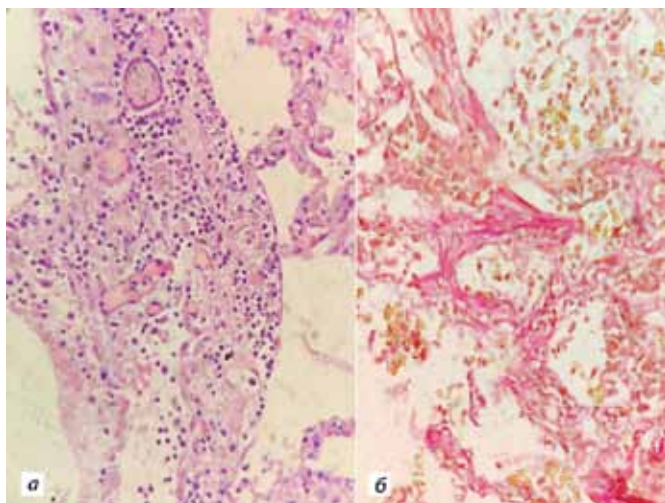


Рис. 10. COVID-19. Диффузное альвеолярное повреждение легких (ДАПЛ), продуктивная фаза: а) продуктивное воспаление интерстиция; $\times 200$; окраска гематоксилином и эозином; б) фиброз межалвеолярных перегородок; $\times 200$; окраска по Ван Гизону

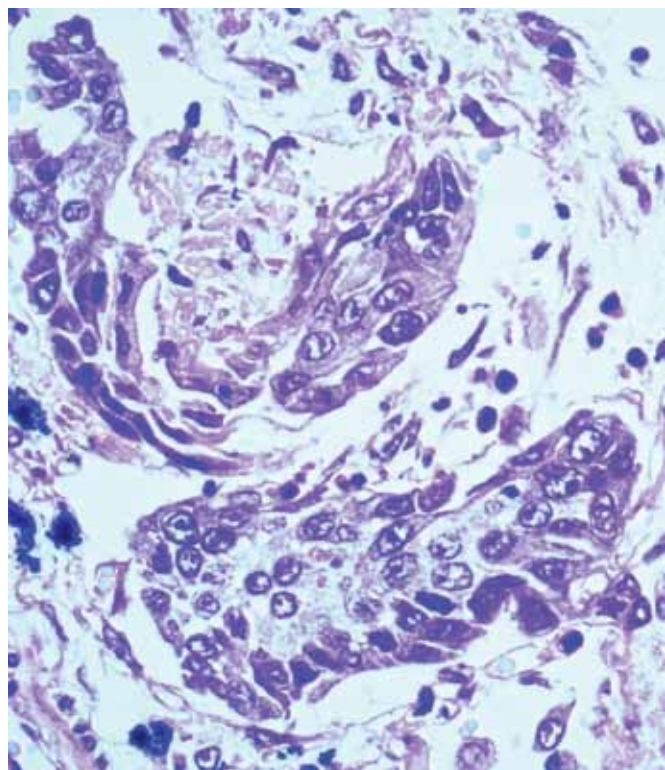


Рис. 11. COVID-19. Диффузное альвеолярное повреждение легких (ДАПЛ), продуктивная фаза; плоскоклеточная метаплазия респираторного эпителия мелких бронхов; $\times 400$; окраска гематоксилином и эозином

диффузно, практически во всех исследованных фрагментах легких, так и очагово, в отдельных участках.

При поздней стадии (пролиферативной фазе) ДАПЛ отмечается утолщение межалвеолярных перегородок за счет отеков и воспалительной инфильтрации, формирования грануляционной ткани (рис. 10а), в дальнейшем может развиваться фиброз

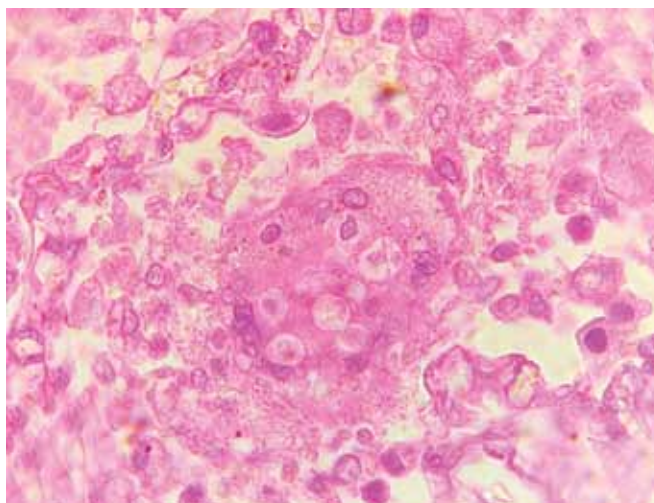


Рис. 12. COVID-19. Диффузное альвеолярное повреждение легких (ДАПЛ), продуктивная фаза; интраальвеолярный макрофаг с фагоцитозом элементов крови (аутоцитофагия); $\times 1000$; окраска гематоксилином и эозином

интерстиция (рис.10б). Наблюдаются пролиферация альвеолоцитов II типа, пролиферация фибробластов в просвете альвеол, организация фибрина. Респираторный эпителий мелких бронхов подвергается плоскоклеточной метаплазии (рис. 11). В пролиферативную фазу происходит организация тромботических масс в тромбированных сосудах, а также наблюдается развитие аутоцитофагии с фагоцитозом интраальвеолярными макрофагами элементов крови (вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз), что совпадает с данными других исследователей [22] (рис. 12).

Необходимо отметить, что не во всех случаях стадийность ДАПЛ четко определяема, можно было выявить одновременно признаки и экссудативной и пролиферативной фазы. Таким образом, на основании морфологического исследования складывалось впечатление о непрерывно протекающем волнообразном течении диффузного альвеолярного повреждения легких, с вовлечением в патологический процесс все новых и новых участков легкого.

При гистологическом исследовании трахеи и крупных бронхов выявляли резкое полнокровие сосудов, кровоизлияния, диффузную преимущественно слабо- или умеренно выраженную полиморфноклеточную инфильтрацию стенки, эрозивно-язвенные повреждения. Респираторный эпителий был с выраженными дистрофическими изменениями, десквамацией, а в ряде случаев – с вирусиндуцированной трансформацией и определением в цитоплазме эпителиоцитов единичных «вирусных» телец (рис. 13а, б, рис. 14).

Во внутригрудных (бифуркационных) лимфатических узлах наблюдали стертость фолликулярной структуры вплоть до полного ее исчезновения, снижение количества лимфоцитов в ткани лимфоузлов, выявление крупных клеток с умеренным полиморфизмом ядер, которые, по данным литературы [7, 8,

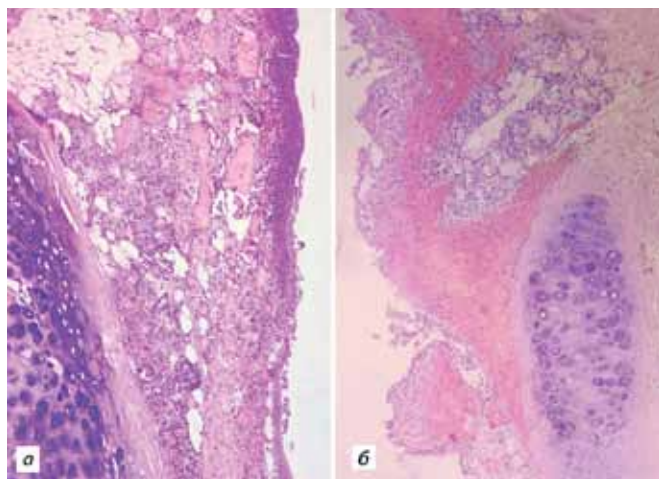


Рис. 13. COVID-19. а) Острый язвенный трахеит; б) поражение долевого бронха; десквамация эпителия, массивное кровоизлияние в стенке бронха; $\times 200$; окраска гематоксилином и эозином

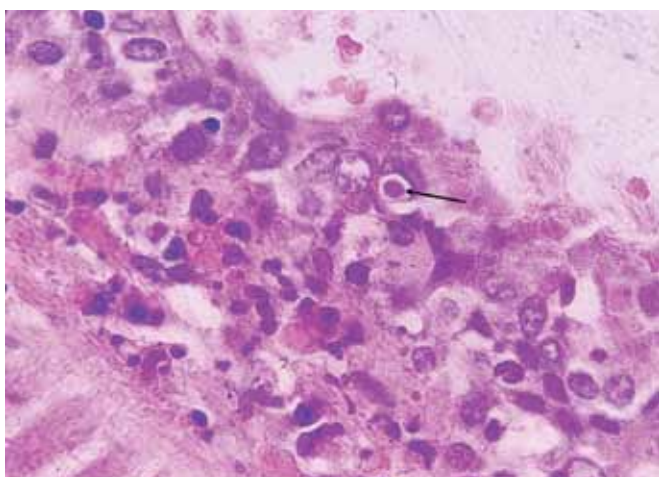


Рис. 14. COVID-19. Вирусный трахеит; вирусиндуцированная трансформация клеток эпителия (стрелкой указано вирусное включение в эпителиоците), клеточная инфильтрация, десквамация эпителия; $\times 1000$; окраска гематоксилином и эозином

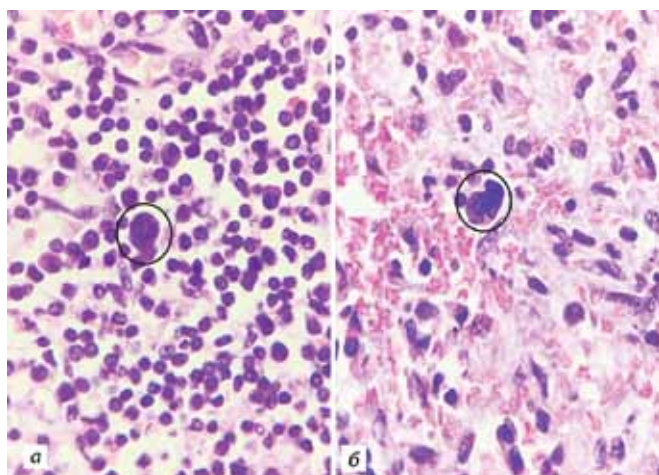


Рис. 15. COVID-19. Вирусное поражение иммунных органов; крупные полиморфные клетки с увеличенными полиморфными ядрами, снижение количества лимфоцитов: а) лимфатический узел; б) селезенка; $\times 400$; окраска гематоксилином и эозином

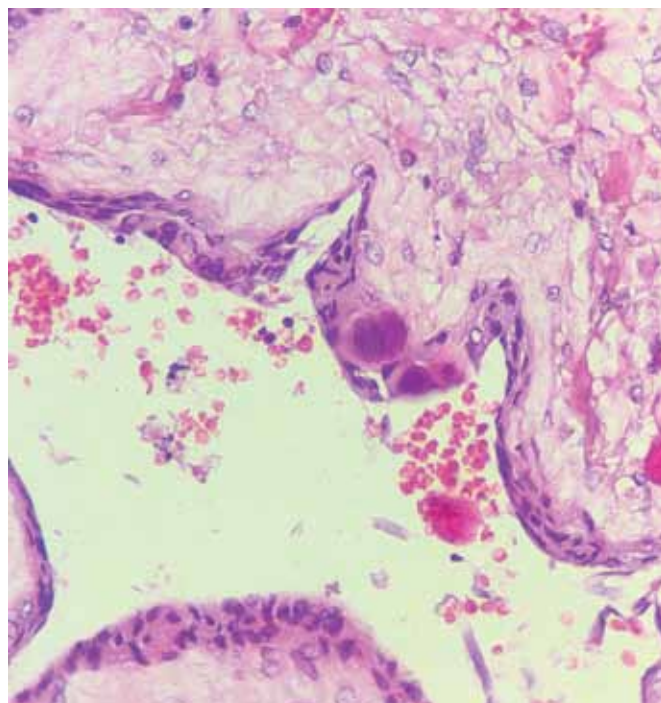


Рис. 16. COVID-19. Вирусиндуцированная трансформация арахноэндотелия мягкой мозговой оболочки; $\times 400$; окраска гематоксилином и эозином

15, 16, 22, 28, 29, 42, 43], расцениваются как клетки с вирусным цитопатическим повреждением. Подобные клетки находили и в селезенке, в которой также отмечалась редукция белой пульпы, а также признаки реактивной гиперплазии (рис. 15а, б).

В одном случае при изучении мягкой мозговой оболочки были выявлены изменения арахноэндотелия, расцененные нами как вирусиндуцированные (рис. 16), что в совокупности с поражением легких, селезенки, внутригрудных лимфатических узлов свидетельствовало о генерализованной форме коронавирусной инфекции. Описанные в литературе признаки вирусного энцефалита и васкулита сосудов головного мозга в контрольной группе нами не найдены, имелись выраженные дистрофические изменения нейронов и участки скоплений в веществе головного мозга округлых базофильных структур (т. н. «синие шары», «парапластическая субстанция»), также являющихся проявлением дистрофии. Фибриново-эритроцитарные тромбы и периваскулярные микрокровоизлияния были расценены как проявления ДВС-синдрома.

В двух случаях были исследованы обонятельные нервы и слизистая оболочка носа. В нервах были выявлены обширные скопления «синих шаров», что свидетельствует о тяжелых дистрофических изменениях (рис. 17а, б), а в слизистой оболочке носа – отек и диффузная умеренно выраженная полиморфно-клеточная инфильтрация, клеток эпителия с вирусиндуцированными изменениями не найдено. Упоминание о поражении слизистой оболочки носа встречается в литературных источниках [7, 8, 22].

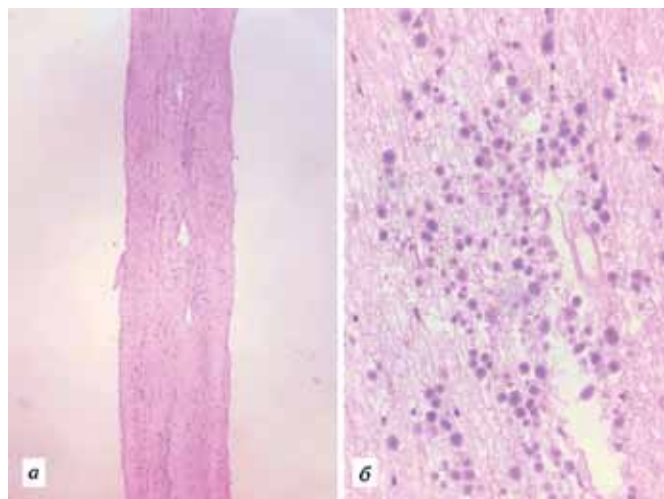


Рис. 17. COVID-19. Выраженные дистрофические изменения обонятельного нерва (*N. olfactorius*): а) $\times 40$; б) $\times 400$; окраска гематоксилином и эозином

При исследовании кишечника микроскопических признаков цитопатического эффекта в эпителии найдено не было, хотя случаи генерализации COVID-19 с вовлечением в процесс кишечника в литературе описаны [7, 8, 28, 29].

Изменения в печени характеризовались очаговой дискомплексацией балок, формированием очаговой жировой дистрофии гепатоцитов, развитием централобулярных некрозов, неравномерным кровенаполнением синусоидов, микрокровоизлияниями, мелкоочаговой лимфоидной инфильтрацией портальных трактов, наличием в отдельных гепатоцитах включений билирубина (рис. 18а).

При гистологическом исследовании миокарда определяли выраженные дистрофические изменения кардиомиоцитов в виде вакуолизации цитоплазмы, перинуклеарных зерен липофусцина, утраты поперечной исчерченности и некроза отдельных кардиомиоцитов, фрагментации мышечных волокон, участков их избыточной извитости, что было расценено как проявление дисметаболического характера (рис. 18б). В одном случае выявлена мелкоочаговая слабо выраженная лимфоидная интерстициальная инфильтрация, что, по литературным данным, не позволяет исключить вирусную этиологию миокардита [7, 8, 14, 22, 43]. У лиц пожилого возраста помимо вышеописанных изменений имелись признаки ишемической кардиомиопатии в виде мелкоочагового, диффузного кардиосклероза, атеросклеротических изменений ветвей коронарных артерий, периваскулярного мелкоочагового липоматоза.

Во всех органах в той или иной степени наблюдали признаки ДВС-синдрома – фибриново-эритроцитарные тромбы в микроциркуляторном русле, микронекрозы (например, микронекрозы коркового слоя надпочечников, некроз эпителия канальцев почек, микронекрозы в поджелудочной железе), микрокровоизлияния в почках, корковом слое надпочечни-

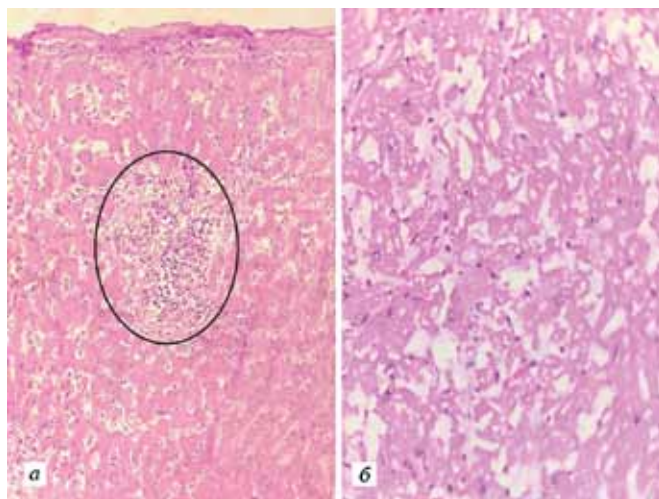


Рис. 18. COVID-19. а) Продуктивный гепатит (участок инфильтрации указан круглой рамкой); $\times 100$; б) выраженная гидропическая дистрофия кардиомиоцитов; $\times 400$; окраска гематоксилином и эозином

ков, веществе головного мозга, слизистой оболочке желудка и кишечника, мочевого пузыря и пр.

В исследуемой группе с коморбидным поражением (группа «Туберкулез/COVID-19») макроскопическая картина легких была характерна для COVID-19, однако помимо описанных выше изменений выявлены и признаки туберкулеза. Макроскопические признаки туберкулезного процесса были различны в зависимости от формы и активности туберкулеза. Так, например, при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких в легких выявляли хронические каверны с широкой грубоволокнистой фиброзной капсулой и пристеночными творожистого вида желтовато-белесоватыми массами. При поликавернозном поражении помимо хронической полости распада находили и острые, и подострые туберкулезные каверны. Перикавитарно и во всех долях легких имела диссеминация туберкулезных очагов различных размеров, преимущественно без признаков инкапсуляции. Определяли плевропневмосклероз, фиброз междолевой плевры, перисцистит, кальцинаты.

Легочная ткань, располагающаяся вне казеозно-некротических очагов и полостей распада, имела гладкую поверхность разреза темно-красного или вишневого цвета с участками кровоизлияний, геморрагических инфарктов. Эти изменения, типичные для поражения при COVID-19, были более выражены в нижних долях. Однако необходимо отметить, что при туберкулезе, для которого довольно характерна гиперкоагуляция, на аутопсии не так уж редко встречали признаки тромбоза ветвей легочной артерии и развитие геморрагических инфарктов легкого, и макроскопическая картина поражений сосудистого характера в этом случае идентична изменениям при COVID-19.

В легких также встречались участки пониженной воздушности с изменениями инфильтративного характера, без четких границ, с серовато-желтоватой мелкозернистой поверхностью разреза и выделением на поверхности разреза при



Рис. 19. Коинфекция туберкулез/COVID-19, сочетание COVID-19 и милиарного туберкулеза легких. Уплотненное безвоздушное легкое с гладкой блестящей (т. н. «лаковой») поверхностью разреза с кровоизлияниями и множественными туберкулезными милиарными очажками; нефиксированный макропрепарат

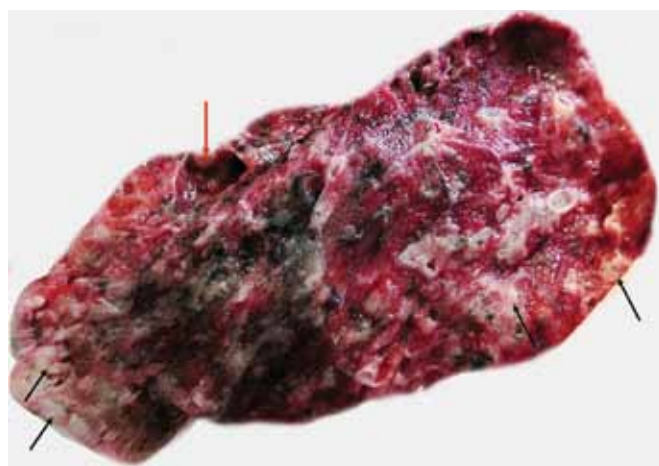


Рис. 20. Коинфекция туберкулез/COVID-19, сочетание COVID-19 и милиарного туберкулеза легких. Уплотненное безвоздушное легкое с гладкой блестящей поверхностью разреза с кровоизлияниями, участком пневмосклероза с антракозом, очагами туберкулезной диссеминации (указаны черными стрелками), подострой туберкулезной каверной (указан красной стрелкой); нефиксированный макропрепарат

надавливании желтоватого мутного экссудата. Эти участки могли соответствовать как участкам туберкулезного воспаления по типу инфильтративного туберкулеза при прогрессировании процесса (в том числе перифокальная «параспецифическая» реакция), так и фокусам бактериальной пневмонии, осложнившей течение COVID-19. Подобные макроскопические изменения характерны также и для бактериальной пневмонии, развившейся при хронической деструктивной форме туберкулеза (сочетанное поражение или гипостатическая пневмония в качестве осложнения туберкулеза).

Макроскопические проявления прочих форм туберкулеза имели свои, характерные для каждой из них, признаки, на которых мы не будем останавливаться подробно, поскольку они хорошо известны.

Участки легких с признаками COVID-19 как мозаично чередовались с изменениями, характерными для туберкулеза (рис. 19, рис. 20), так и располагались в различных долях и

сегментах. Полиморфная мозаичная картина при коинфекции отмечена при обширном прогрессирующем туберкулезном процессе с поражением практически всех отделов легких (фиброзно-кавернозный, диссеминированный, милиарный туберкулез легких). При ограниченных процессах или малых формах туберкулеза (туберкулемы, очаговый туберкулез), остаточных туберкулезных изменениях очаги туберкулезного поражения могли быть локализованы как в участках COVID-ассоциированного поражения легких, так и вне их, даже в разных сегментах и долях.

Макроскопические изменения в паренхиматозных и иммунных органах в группе «Туберкулез/COVID-19» были идентичны контрольной группе, за исключением случаев выявления признаков хронического легочного сердца у умерших с фиброзно-кавернозным и цирротическим туберкулезом легких.

Формы туберкулеза, установленные клинически, были различными – от обширных деструктивных процессов до малых

Таблица. Формы туберкулеза у умерших из группы «Туберкулез/COVID-19» по клиническим данным и по результатам аутопсии

Форма туберкулеза	Клинический диагноз		Патологоанатомический диагноз	
	абс.	%	абс.	%
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких	5	25,0	4	20,0
Цирротический туберкулез легких	1	5,0	1	5,0
Диссеминированный туберкулез легких	3	15,0	1	5,0
Казеозная пневмония	1	5,0	–	–
Инфильтративный туберкулез легких	2	10,0	–	–
Генерализованный туберкулез	4	20,0	8	40,0
Туберкулема легкого	–	–	1	5,0
Очаговый туберкулез легкого	1	5,0	1	5,0
Остаточные туберкулезные изменения	3	15,0	2	10,0
Туберкулез не выявлен	–	–	2	10,0
Итого	20	100	20	100

форм и остаточных посттуберкулезных изменений (таблица). На вскрытии были констатированы практически все диагностированные прижизненно формы туберкулеза, за некоторыми исключениями, существенно не повлиявшими на результаты данного исследования. Например, посмертное исследование выявило вдвое большее количество случаев с генерализованным туберкулезом, а в двух случаях имела место клиническая гипердиагностика туберкулеза.

Микроскопическое исследование случаев из группы коинфекции «Туберкулез/COVID-19» выявило признаки, характерные как для туберкулеза, так и для вирусного поражения, обусловленного воздействием вируса SARS-CoV-2, соотношение этих изменений было различным.

Микроскопическая картина туберкулеза так же, как и макроскопическая, зависела от формы туберкулеза и его активности, то есть фазы течения процесса. Во всех случаях фиброзно-кавернозного, диссеминированного туберкулеза легких, генерализованного туберкулеза констатирована фаза прогрессирования, что морфологически проявлялось такими признаками, как лейкоцитарная инфильтрация некротических масс, распространение ее на капсулу очагов диссеминации, стенку хронической каверны, на прилежащую легочную ткань. Кроме того, развивалась перифокальная экссудативная тканевая реакция с выявлением в просвете альвеол серозного, серозно-фибринозного или фибринозно-гнояного экссудата, а также экссудативно-гранулематозная реакция с наличием помимо вышеописанного экссудата и признаков гранулематозного воспаления. Отмечали развитие реактивного продуктивного или подострого васкулита как вблизи очагов туберкулезной диссеминации, так и в участках перифокального воспаления (рис. 21).

Проявления коронавирусной инфекции были идентичны описанным выше, в контрольной группе (группа «COVID-19»). Так, были выявлены вирусиндуцированные изменения альвеолярного эпителия и респираторного эпителия трахеи и бронхов. Отмечены проявления диффузного альвеолярного повреждения легких ранней и поздней стадии (в т.ч. и одновременное выявление признаков экссудативной и пролиферативной фазы ДАПЛ, о чем было сказано выше), с тяжелыми дисциркуляторными расстройствами, кровоизлияниями, тромбозом, васкулитом, тромбоваскулитом, геморрагическими инфарктами в легких, формированием гиалиновых мембран (преимущественно очаговым), инфильтрацией интерстиция, плоскоклеточной метаплазией респираторного эпителия мелких бронхов и т.д.

Участки вирусной пневмонии (ряд исследователей считает более корректным термин «вирусный пневмонит» [6, 7, 26]) и фокусы ДАПЛ были как обширными, с поражением различных долей легких, с локализацией процесса не только симметрично в задне-базальных отделах нижних долей, но и в других

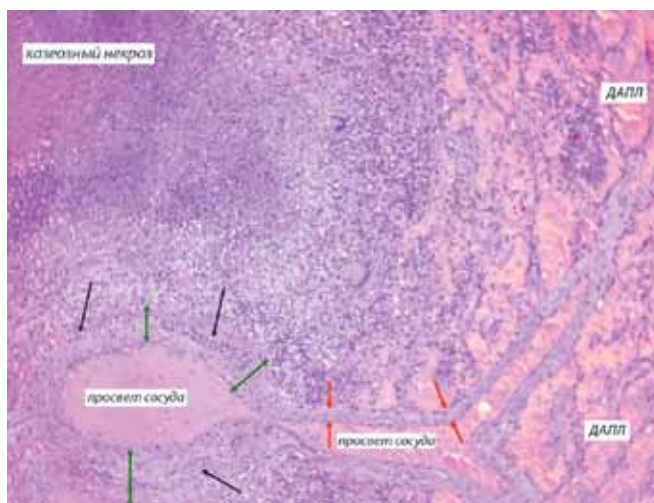


Рис. 21. Коинфекция туберкулез/COVID-19. Очаг туберкулезной диссеминации (активный процесс), диффузное альвеолярное повреждение легких (ДАПЛ) – кровоизлияния, продуктивный васкулит (сосуд с признаками продуктивного васкулита указан черными стрелками, толщина стенки сосуда вне воспаления указана красными стрелками, толщина стенки сосуда в участке воспаления указана зелеными стрелками); $\times 100$; окраска гематоксилином и эозином

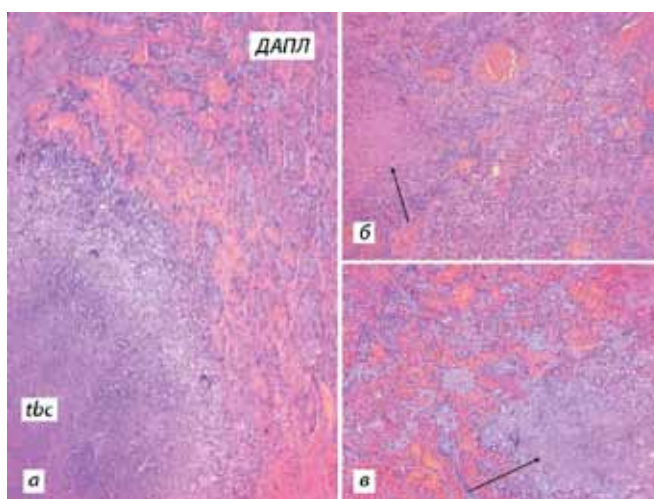


Рис. 22. Коинфекция туберкулез/COVID-19. «Мозаичное» поражение легких, очаги туберкулезной диссеминации чередуются с участками легких с признаками диффузного альвеолярного повреждения (ДАПЛ): а) $\times 200$; б) и в) милиарные туберкулезные очажки указаны стрелками; $\times 100$; окраска гематоксилином и эозином

участках легких, так и очаговыми, с небольшим объемом поражения (очаговые поражения, обусловленные COVID-19, отмечены в подгруппе 2 – у умерших с не подтвержденным молекулярно-генетическими методами заболеванием, шифр по МКБ-10 U07.2).

Кроме того, необходимо отметить, что при коинфекции и сочетании морфологических проявлений туберкулеза и изменений, вызванных COVID-19, в большинстве случаев встречалось мозаичное поражение легких – чередование фокусов туберкулезного и вирусного поражения, в т.ч. не только

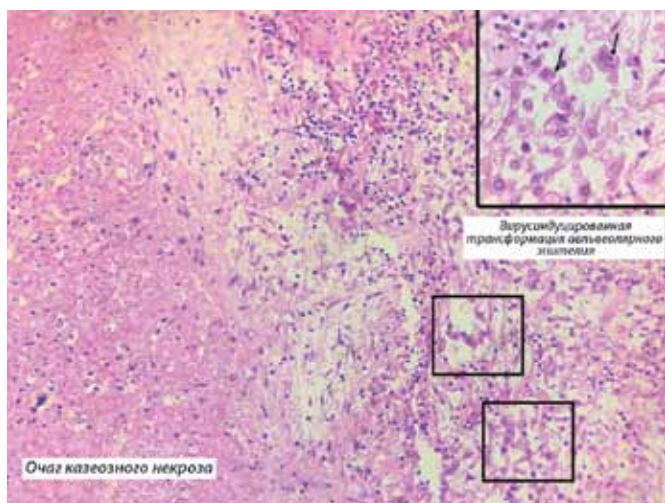


Рис. 23. Коинфекция туберкулез/COVID-19. Край очага казеозного некроза, перифокально альвеолярный эпителий с признаками вирусиндуцированной трансформации (в квадратных рамках и вставке, вирусные включения в пораженных клетках указаны стрелками); $\times 200$, вставка – $\times 400$; окраска гематоксилином и эозином

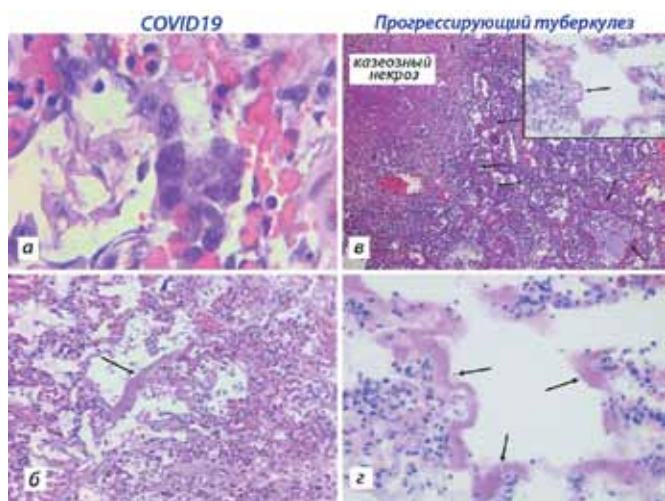


Рис. 24. Коинфекция туберкулез/COVID-19. Проявления COVID-19: а) вирусиндуцированные изменения альвеолярного эпителия; $\times 400$, б) острая стадия диффузного альвеолярного повреждения легких (ДАПЛ) с формированием гиалиновых мембран (указаны стрелкой); $\times 100$; проявления туберкулеза: в) край очага казеозного некроза, признаки диффузного альвеолярного повреждения легких (ДАПЛ), острой стадии, с формированием гиалиновых мембран (указаны стрелками); $\times 40$; г) фрагмент предыдущего рисунка; $\times 200$; окраска гематоксилином и эозином

в пределах одной доли или сегмента, но даже и в одном поле зрения микроскопа (рис. 22а, б, в). Большей частью такие изменения наблюдали при распространенном прогрессирующем туберкулезном процессе и тяжелом течении коронавирусной инфекции, хотя и при малых формах туберкулеза такие микроскопические изменения с рядом расположенными очагами туберкулезного и вирусного поражения были отмечены (рис. 23).

Сочетанное поражение легких, но с выявлением проявлений различных инфекционных процессов (туберкулез и COVID-19) в разных участках легких также встречалось, но это было больше характерно для случаев с локализацией туберкулеза в верхних долях и для ограниченных, малых процессов.

При мозаичном расположении туберкулезных очагов и участков коронавирусного поражения легких возникает необходимость дифференцировать причину возникновения таких процессов, как ДАПЛ, подострый и продуктивный васкулит, тромбоз ветвей легочной артерии с развитием геморрагических инфарктов, кровоизлияния, экссудативная реакция, поскольку подобные изменения возникают не только при COVID-19, но и при прогрессирующем течении тяжелых распространенных и деструктивных форм легочного туберкулеза.

Из литературных источников известно, что диффузное альвеолярное повреждение легких с формированием гиалиновых мембран при прогрессирующем течении туберкулеза выявляют в 7–42% случаев, достигая при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе 62,6% [1, 4, 12, 18, 19, 20] (рис. 24а, б, в, г).

Кровоизлияния в легких и тромбоз мелких и более крупных ветвей легочной артерии, в том числе с развитием геморрагических инфарктов легких, могут быть и проявлением ДВС-синдрома, являющегося осложнением и при прогрессирующем туберкулезе. Гиперкоагуляция у больных с туберкулезом, а также марантические тромбы в венах нижних конечностей и малого таза с последующим тромбозом или тромбоэмболией ветвей легочной артерии приводят к формированию геморрагических инфарктов в легких, макро- и микроскопически неотличимых от таковых при COVID-19.

Фибринозно-гнойный экссудат в просвете альвеол в перифокальных участках (вокруг очагов туберкулезного воспаления) и перикавитарно (вокруг туберкулезных полостей распада) в одних случаях отражает развитие экссудативной тканевой реакции при туберкулезе, но также может быть и морфологическим субстратом бактериальной фибринозно-гнойной пневмонии. Бактериальная пневмония развивается как осложнение туберкулезного процесса (в том числе и гипостатическая у ослабленных, истощенных, «лежачих» больных), однако, как известно, при коронавирусной инфекции к вирусному поражению легких в ряде случаев присоединяется бактериальная пневмония, особенно при проведении искусственной вентиляции легких. Наличие в участках с описанными изменениями вирусиндуцированных изменений клеток или выявление РНК SARS-CoV-2 свидетельствуют в пользу COVID-19 (рис. 25а, б, рис. 26). Однако, учитывая, что необходимость дифференциальной диагностики возникает и в процессе гистологического исследования микропрепаратов, когда нет возможности применить бактериологический или молекулярно-генетический методы выявления вируса, возможно проведение иммуногистохимической реакции с антителами к коронавирусу.

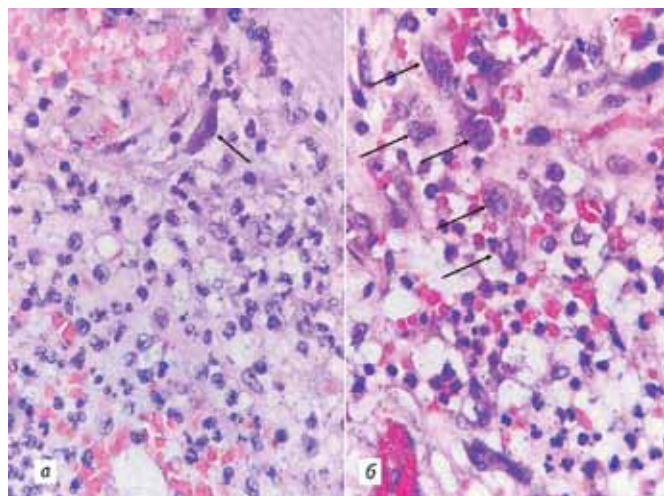


Рис. 25. COVID-19, осложненная развитием бактериальной фибринозно-гнойной пневмонии. В просвете альвеол фибринозно-гнойный экссудат с обилием нейтрофильных лейкоцитов, клетки альвеолярного эпителия с цитопатическим вирусиндуцированным эффектом (указаны стрелками); $\times 400$; окраска гематоксилином и эозином

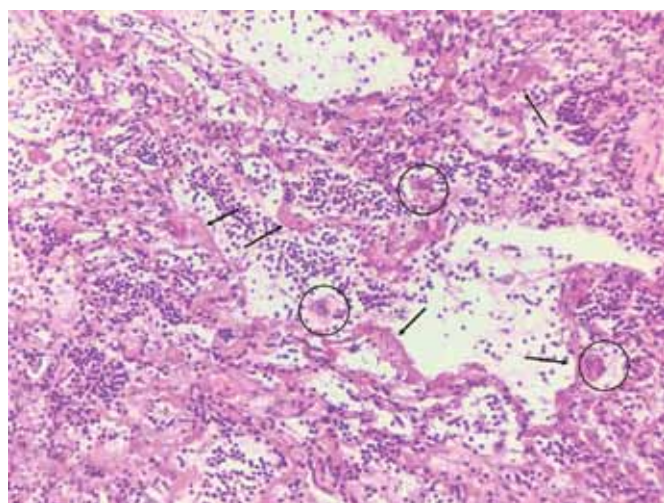


Рис. 26. COVID-19, осложненная развитием бактериальной фибринозно-гнойной пневмонии. В просвете альвеол фибринозно-гнойный экссудат с обилием нейтрофильных лейкоцитов, клетки альвеолярного эпителия с цитопатическим вирусиндуцированным эффектом (обведены круглыми рамками), признаки острой стадии диффузного альвеолярного повреждения легких (гиалиновые мембраны указаны стрелками); $\times 200$; окраска гематоксилином и эозином

Морфологическое изучение материала контрольной группы («COVID-19») с типичной картиной вирусной пневмонии не выявило присоединения бактериальной пневмонии (группа контроля составила пять человек, в которую были включены умершие с типичной морфологической картиной вирусной пневмонии COVID-19), хотя, по литературным данным, смешанная вирусно-бактериальная пневмония встречается довольно часто. В частности, О.В. Зайратьянц с соавт. [8] указывает, что «в 37% наблюдений выявлена, наряду с признаками вирусной пневмонии (причем как в экссудативную, так и пролифератив-

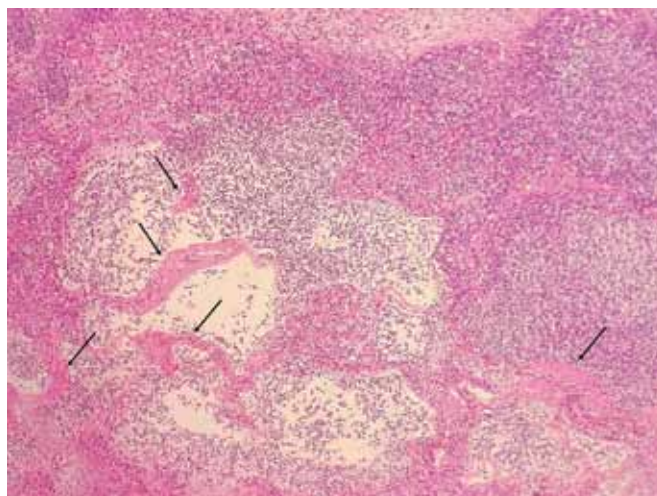


Рис. 27. Коинфекция туберкулез/COVID-19. Участок вирусно-бактериальной пневмонии; в просвете расширенных альвеол фибринозно-гнойный экссудат, признаки острой стадии диффузного альвеолярного повреждения легких (гиалиновые мембраны указаны стрелками); $\times 100$; окраска гематоксилином и эозином

ную фазы ДАПЛ), бактериальная очаговая, сливная или доле-вая пневмония». Также имеются данные о частоте бактериальной пневмонии при COVID-19 – 24–30% [22, 23, 26]. SARS-CoV-2 обладает иммунодепрессивным действием, что способствует активизации аутофлоры и повышает восприимчивость к внутрибольничной инфекции [15]. Микроскопическое исследование аутопсийных препаратов умерших с коинфекцией и прижизненным молекулярно-биологическим подтверждением РНК SARS-CoV-2 (группа «Туберкулез/COVID-19», подгруппа 1 – U07.1) выявило вирусно-бактериальную пневмонию в 57,1% случаев (рис. 27). В 75% случаев при бактериологическом посеве ткани легкого дала рост *Kl. pneumoniae*, кроме этого микроорганизма при бактериологическом исследовании участков легкого из фокусов пневмонии обнаружили *Ps. aeruginosae*, *Pr. mirabilis*, *S. aureus*, *Str. viridians*, *Candida spp.*, в 37,5% случаев – микст микроорганизмов. Молекулярно-биологическое исследование фрагментов из этих же участков легкого обнаружило РНК SARS-CoV-2, что подтверждает развитие вирусно-бактериальной (в одном случае – вирусно-бактериально-микотической) пневмонии.

Анализ случаев с кодом U07.2, с неидентифицированным прижизненно или посмертно вирусом (группа «Туберкулез/COVID-19», подгруппа 2) показал, что клинический диагноз «коронавирусная инфекция» был установлен на основании клинических данных. Так, у пациентов при компьютерной томографии легких выявляли мелкие участки с изменениями по типу «матового стекла», отмечали повышенный уровень иммуноглобулинов, наличие анамнестических данных о контакте с больным COVID-19.

При морфологическом исследовании у этих пациентов установлено наличие локальных форм – мелкоочагового

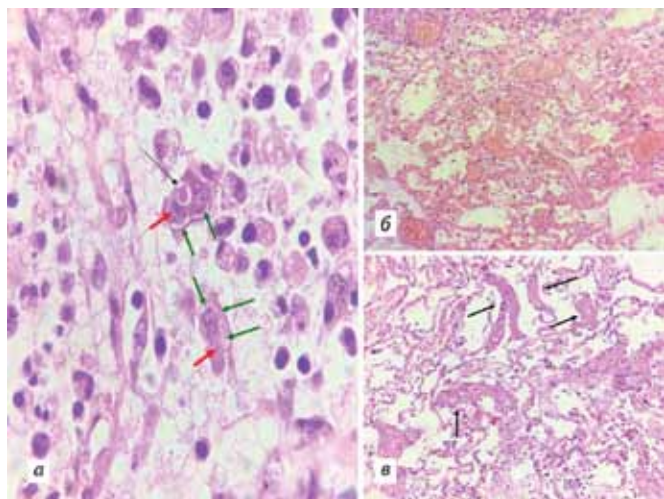


Рис. 28. Коинфекция туберкулез/COVID-19 (подгруппа пациентов с неидентифицированным прижизненно или посмертно вирусом, U07.2). Умерший от туберкулеза находился в контакте с больным COVID-19. Локальное мелкоочаговое поражение легкого вирусного характера: а) вирусиндуцированная трансформация альвеолярного эпителия с формированием вирусных включений в пораженных клетках (ядра клеток указаны красными стрелками, одно из «вирусных телец» – черной стрелкой, перинуклеарное просветление (гало) – зелеными стрелками); $\times 1000$; б) острая стадия диффузного альвеолярного повреждения легких, парез и резкое полнокровие сосудов межальвеолярных перегородок, негемолизированные эритроциты в просвете альвеол; $\times 100$; в) острая стадия диффузного альвеолярного повреждения легких (гиалиновые мембраны указаны стрелками); $\times 100$; окраска гематоксилином и эозином

поражения легких с изменениями, характерными для COVID-19 (вирусиндуцированная трансформация альвеолярного эпителия, проявления ДАПЛ с наличием в части альвеол гиалиновых мембран) (рис. 28).

В одном случае было отмечено поражение верхних отделов дыхательных путей (эрозивно-геморрагический трахеобронхит). Макроскопически в трахее и главных бронхах выявлены участки слизистой оболочки с умеренной неравномерно выраженной гиперемией, местами шероховатость поверхности слизистой оболочки. При гистологическом изучении фрагментов трахеи и крупных бронхов обнаружено полнокровие сосудов, участки кровоизлияний, диффузная умеренно выраженная полиморфноклеточная инфильтрация, острые эрозии, особо обращала на себя внимание вирусассоциированная трансформация респираторного эпителия трахеи и бронхов. Отмечали пролиферацию и десквамацию эпителия, эпителиоциты крупные, полиморфные, с признаками дистрофии, ядра клеток также увеличены в размерах, с явлениями полиморфизма, неравномерным распределением хроматина. В измененных клетках респираторного эпителия находили «вирусные тельца» (рис. 29а, б, в).

В этих случаях новая коронавирусная инфекция была расценена как сопутствующая патология.

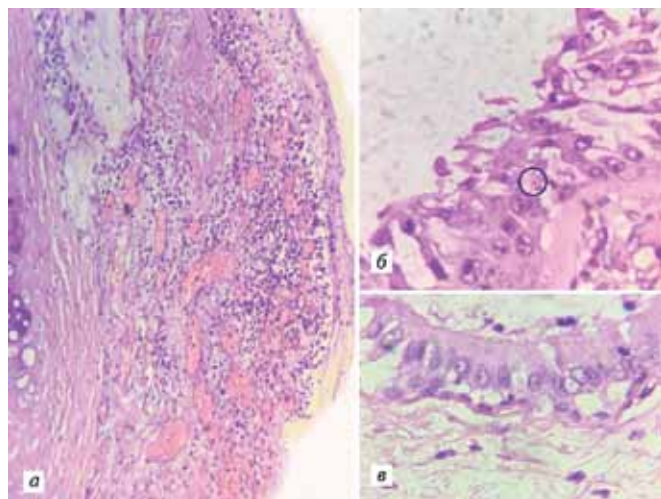


Рис. 29. Коинфекция туберкулез/COVID-19 (подгруппа пациентов с неидентифицированным прижизненно или посмертно вирусом, U07.2). Умерший от туберкулеза, прижизненно при ПЦП-исследовании мазка из носо- и ротоглотки РНК SARS-CoV-2 не обнаружена, при ИФА крови на коронавирусную инфекцию – выявлен высокий уровень IgM и IgG. Локальное поражение, коронавирусный трахеобронхит: а) эрозивно-геморрагический бронхит (долевой бронх); $\times 200$; б) клетки респираторного эпителия трахеи с цитопатическим вирусиндуцированным эффектом, круглой рамкой указано вирусное включение в пораженной клетке; $\times 1000$; в) для сравнения – респираторный эпителий без цитопатических изменений; $\times 1000$; окраска гематоксилином и эозином

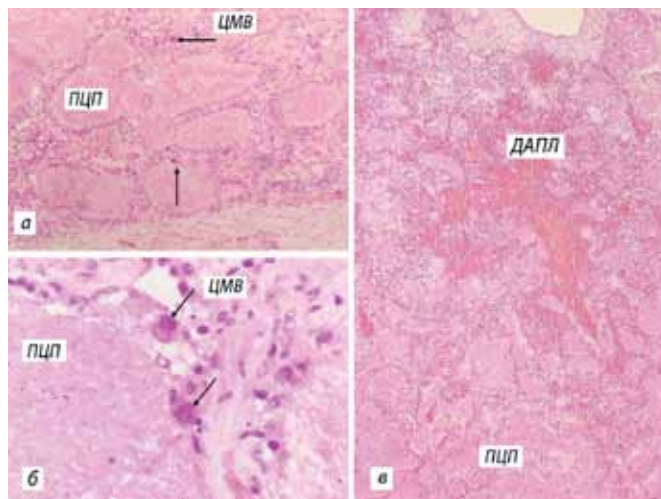


Рис. 30. Клиническая гипердиагностика COVID-19 (подгруппа пациентов с неидентифицированным прижизненно или посмертно вирусом, U07.2). У умершего с ВИЧ-инфекцией 4В ст. при микроскопическом исследовании выявлено сочетанное поражение легкого – пневмоцистная пневмония (ПЦП) и цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ). Клетки с цитомегалической трансформацией указаны стрелками: а) $\times 200$; б) $\times 400$; в) помимо признаков ПЦП имеются изменения, характерные для острой стадии диффузного альвеолярного повреждения легких; $\times 100$; окраска гематоксилином и эозином

В трех случаях из 2-й подгруппы (с клинически выставленным кодом МКБ U07.2) при микроскопическом исследовании

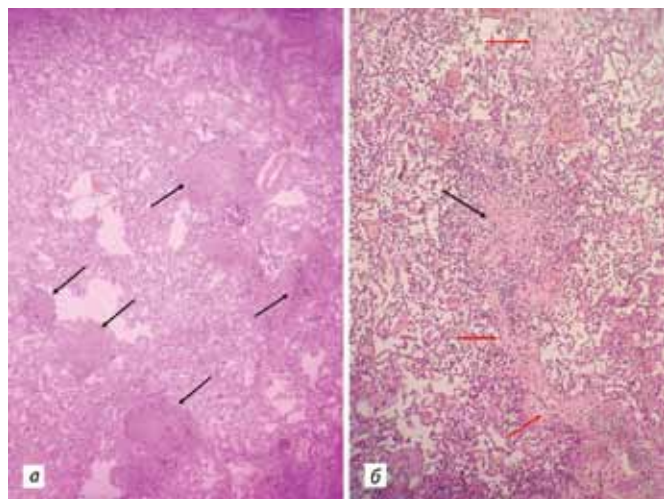


Рис. 31. Клиническая гипердиагностика COVID-19 (подгруппа пациентов с неидентифицированным прижизненно или посмертно вирусом, U07.2). У умершего с ВИЧ-инфекцией 4В ст. при микроскопическом исследовании выявлена милиарная и субмилиарная туберкулезная диссеминация (указано черными стрелками): а) $\times 40$; б) красными стрелками указана междольковая перегородка с отеком и умеренным фиброзом; $\times 100$; окраска гематоксилином и эозином

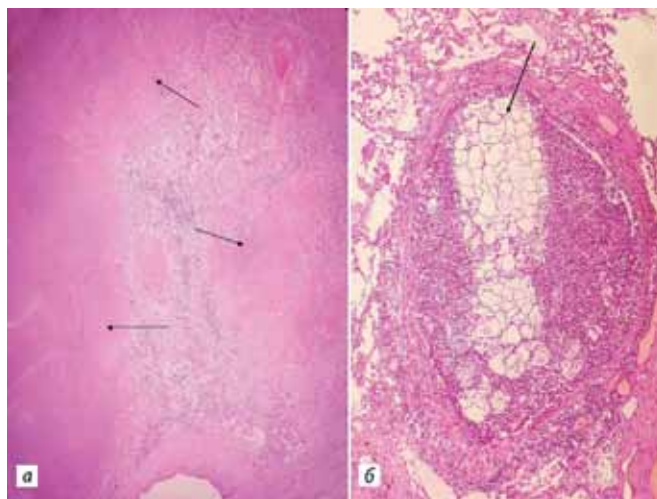


Рис. 32. Клиническая гипердиагностика COVID-19 (подгруппа пациентов с неидентифицированным прижизненно или посмертно вирусом, U07.2). Диссеминированный туберкулез легких, с аспирационной пневмонией в качестве осложнения: а) очаги туберкулезной диссеминации в легком (указаны стрелками); $\times 40$; б) аспирационная бронхопневмония, в просвете мелкого бронха в гнойном экссудате аспирированная пищевая частица (жировая клетчатка, указана стрелкой); $\times 100$; окраска гематоксилином и эозином

установлена прижизненная гипердиагностика новой корона-вирусной инфекции.

В одном случае у пациента с ВИЧ-инфекцией в стадии 4В и прижизненно диагностированной на основании клинических данных COVID-19 при отсутствии лабораторного подтверждения (одышка, при компьютерной томографии легких обширные изменения по типу «матового стекла») при гистологическом изучении микропрепаратов обнаружена полисегментарная пневмоцистная пневмония и цитомегаловирусная инфекция с поражением легких. В просвете расширенных альвеол располагался эозинофильный пенистого вида экссудат с положительной PAS-реакцией и точечными слабо базофильными включениями пневмоцист. Клетки альвеолярного эпителия увеличены в размерах, с крупными ядрами, с перинуклеарным просветлением, так называемым «гало». Эти клетки имели характерный вид «совиного глаза», что является микроскопическим признаком цитомегаловирусной инфекции (рис. 30а, б, в).

Во втором случае у умершего подтверждена ВИЧ-инфекция в стадии 4В, гистологически диагностирован генерализованный милиарный туберкулез, в том числе с вовлечением в патологический процесс легких. В легких выявлены милиарные и субмилиарные некротические ареактивные некротические очажки, наличие кислотоустойчивых бактерий в которых подтверждено гистобактериоскопически (рис. 31а, б).

В обоих этих случаях при микроскопии выявлены признаки острой фазы диффузного альвеолярного повреждения легких (ДАПЛ) в виде кровоизлияний, резкого полнокровия капил-

ляров межалвеолярных перегородок, формирования гиалиновых мембран в просвете альвеол (рис. 24, в, г; рис. 30 в). По данным из литературных источников, при морфологическом исследовании случаев с ВИЧ-ассоциированными инфекциями (пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусная инфекция, туберкулез) описано развитие ДАПЛ [1, 4, 5, 10, 12, 18, 19, 20, 21].

В третьем случае у умершего с прижизненно подтвержденным диссеминированным туберкулезом легких при микроскопии гистологических препаратов установлено наличие мелкоочаговой аспирационной пневмонии. В просвете бронхов мелкой генерации выявлены пищевые частицы (жировая клетчатка), десквамированный респираторный эпителий, обилие нейтрофильных лейкоцитов, а в прилежащих альвеолах – фибрин и лейкоциты (рис. 32а, б). Возможно, именно участки легких с аспирационной пневмонией при КТ имели вид характерного для вирусной пневмонии «матового стекла».

Таким образом, рентгенологическая и КТ-картина интерстициальной пневмонии с наличием участков по типу «матового стекла», а также ряд клинических признаков (одышка, снижение уровня сатурации кислорода, острая респираторная недостаточность, ОРДС) могут быть выявлены при некоторых ВИЧ-ассоциированных инфекциях, например, при пневмоцистной пневмонии, цитомегаловирусной инфекции, милиарном туберкулезе легких. В период пандемии клинически это может быть ошибочно расценено как тяжелое течение COVID-19 при отрицательных результатах лабораторных исследований (U07.2), что подтверждает целесообразность патологоанатомических вскрытий для уточнения причины смерти больного.

По мнению некоторых авторов [22], туберкулез в структуре патологоанатомического диагноза рекомендуется рассматривать как основное заболевание при коинфекции туберкулез/COVID-19, то есть расценивать как «случаи смерти, когда COVID-19 не стал основной их причиной и, являясь коморбидным или сопутствующим заболеванием, не оказал существенного влияния на течение основного заболевания и развитие его смертельных осложнений». Однако даже при распространенном и деструктивном прогрессирующем туберкулезном процессе в случае коинфекции с COVID-19 при тяжелом ее течении и обширном вирусном поражении легких (с массивным повреждением альвеолярного эпителия, с формированием ДАПЛ, ДВС-синдрома, изменений по типу геморрагического альвеолярного синдрома, при развитии инфекционно-токсического шока, присоединении к вирусному процессу бактериальной пневмонии), вероятно, именно коронавирусная инфекция имеет приоритет в процессе танатогенеза. Это может быть обусловлено стремительным развитием вирусной инфекции с быстрым вовлечением в патологический процесс обширных участков легких (уже ранее скомпрометированных туберкулезным поражением с соответствующими как «специфическими», так и «параспецифическими» изменениями), а также тяжелейшими дисциркуляторными, токсическими, дисметаболическими проявлениями COVID-19 в различных органах.

Оба заболевания – и туберкулез, и новая коронавирусная инфекция – являются эпидемически опасными, социально значимыми инфекциями, но вирус SARS-CoV-2 относится к более опасной II группе патогенности, в отличие от микобактерии туберкулеза (III группа патогенности), и контагиозность SARS-CoV-2 и *M. tuberculosis* различна, о чем свидетельствует развитие пандемии COVID-19, несмотря на все масштабные эпидемические мероприятия, административные меры и финансовые затраты на ограничение ее распространения.

Перечисленные соображения могут позволить расценивать в вышеуказанных ситуациях коронавирусную инфекцию как приоритетную при коинфекции с туберкулезом и при формулировке патологоанатомического диагноза указывать ее в качестве основного заболевания, в то время как туберкулез рассматривать в качестве сочетанной или конкурирующей патологии. Ограниченные и малые формы туберкулеза, независимо от активности процесса и наличия или отсутствия бактериовыделения, а также остаточные туберкулезные изменения, конечно, следует рассматривать как сопутствующую патологию.

Выводы

1. При коинфекции туберкулез/COVID-19 в легких макро- и микроскопически выявлены признаки, характерные для каждого из заболеваний. Изменения были как мозаичными, то есть с чередованием и близким расположением очагов тубер-

кулезного поражения и фокусов с изменениями, обусловленными воздействием вируса SARS-CoV-2, так и располагались в разных сегментах и долях легкого.

2. Морфологические проявления COVID-19 идентичны в обеих исследуемых группах и характеризовались вирусиндуцированными изменениями альвеолярного и респираторного эпителия, развитием диффузного альвеолярного повреждения легких, являющегося морфологическим субстратом острого респираторного дистресс-синдрома, а также выраженными циркуляторными расстройствами, тромбозом, тромбоваскулитом сосудов легкого и других органов с формированием инфарктов, ДВС-синдромом, тяжелым дистрофическим повреждением различных органов. Поскольку при прогрессирующем туберкулезе могут развиваться изменения аналогичного характера (ДАПЛ, ДВС-синдром, продуктивный или подострый реактивный васкулит, тромбоз ветвей легочной артерии и формирование геморрагических инфарктов легкого), в ряде случаев дифференцировать причину возникновения изменений вышеописанного характера (туберкулез или COVID-19) при рутинном микроскопическом исследовании не представляется возможным.

3. COVID-19 усугубляет тяжесть состояния больных с распространенными и деструктивными формами туберкулеза за счет увеличения объема поражения легких вследствие развития вирусного пневмонита и вирусно-бактериальной пневмонии, диффузного альвеолярного повреждения легких, поражения сосудистого русла с развитием тромбоза сосудов и инфарктов легких, что приводит к острой респираторной недостаточности. Следствием токсического воздействия вируса являются тяжелые дисметаболические расстройства внутренних органов, в первую очередь печени и миокарда, которые уже вовлечены в патологический процесс при туберкулезе или при его терапии (лекарственный гепатит и миокардит, хроническое легочное сердце и т.д.).

4. В группе с коинфекцией туберкулез/COVID-19 бактериальная пневмония развивалась в 1,5 раза чаще, чем у умерших от новой коронавирусной инфекции (соответственно 57,1% и, по литературным данным, 37%). При бактериологическом посеве в 75% случаев выделена *Kl. pneumoniae*, в 37,5% – обнаружена бактериальная или бактериально-микотическая ассоциация.

5. Можно предположить, что причиной более частого развития бактериальной пневмонии в группе коинфекции «Туберкулез/COVID-19», по сравнению с моноинфекцией COVID-19, явилась предрасполагающая компрометация легких при длительном течении хронических, деструктивных, рецидивирующих форм туберкулеза, с хроническим воспалением в бронхах, нарушением мукоцилиарного клиренса, воспалительными и фиброзными изменениями в легком. Также необходимо учитывать поражение респираторного эпителия, опосредованное вирусом (в том числе при пролиферативной

стадии ДАПЛ). Кроме того, у лиц, страдающих туберкулезом, имеется дисбаланс иммунного ответа – как гуморального, так и клеточного, что повышает восприимчивость к собственной микрофлоре дыхательных путей и внешней микрофлоре.

6. При тяжелом течении новой коронавирусной инфекции с обширным поражением легких и дыхательных путей, выраженными проявлениями вирусной пневмонии, с присоединением бактериальной пневмонии, развернутой картиной ДАПЛ, ДВС-синдрома, инфекционно-токсического шока, целесообразнее считать первоначальной причиной смерти (основным заболеванием) COVID-19, даже несмотря на наличие распространенных деструктивных форм туберкулеза с прогрессирующим течением.

7. Выявлены случаи клинической гипердиагностики COVID-19 при наличии КТ-картины интерстициальной пневмонии с наличием участков по типу «матового стекла», клинических признаков острой респираторной недостаточности, ОРДС. При патологоанатомическом вскрытии диагностирована пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусное поражение легких, милиарный туберкулез легких, то есть заболевания с интерстициальным компонентом и сходной с COVID-19 клинической симптоматикой.

Заключение

В данном исследовании были изучены лишь некоторые общие морфологические аспекты сочетанной патологии туберкулез/COVID-19. Необходимо дальнейшее изучение этого вопроса, в частности, оценка локализации микобактерий туберкулеза и вируса SARS-CoV-2 в легких; морфологическая дифференциальная диагностика идентичных патологических процессов, развивающихся как при туберкулезе, так и при коронавирусной инфекции; дифференциальная диагностика вирусиндуцированного поражения органов (прямое воздействие вируса) и изменений, возникших вследствие токсического действия вируса, дисметаболических изменений, циркуляторных расстройств, развития шока и т.д. Важен анализ особенностей тканевых клеточных реакций для оценки местного иммунитета; изучение состояния и изменений иммунных органов. Решение этих и многих других вопросов помимо традиционного морфологического исследования требует применения современных иммунологических, иммуногистохимических, молекулярно-биологических методов и совместной работы патологов, фтизиатров, инфекционистов, пульмонологов, реаниматологов, рентгенологов, медицинских биологов.

Литература

1. Быхалов Л.С. Клинико-морфологические закономерности при ВИЧ/туберкулез коинфекции: Автореф. дисс. ... доктора мед. наук. – Волгоград, 2017. – 42 с.
2. Винокуров А.С., Зюзя Ю.Р., Юдин А.Л. Эволюция изменений в легких по данным КТ при динамическом наблюдении пациентов с COVID-19 в ранние сроки // Лучевая диагностика и терапия. – 2020. – № 2 (11). – С. 76-88.
3. Драпкина О.М., Самородская И.В., Сивцева М.Г., Какорина Е.П., Брико Н.И., Черкасов С.Н., Цинзерлинг В.А., Мальков П.Г. COVID-19: неотложные вопросы оценки заболеваемости, распространенности, летальности и смертности // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23. – № 1. – С. 7-13.
4. Ерохин В.В. Функциональная морфология легких. – М.: Медицина, 1987. – 272 с.
5. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н. Сурфактант и инфекция. – М.: ЦНИИТ РАМН. – 2004. – 131 с.
6. Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Летуновский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11. – № 2. – С. 61-76.
7. Зайратьянц О.В. Коронавирусная инфекция с позиции патологоанатома // Научно-просветительская ONLINE-конференция «COVID-19 – многоликая проблема». Клинические портреты коронавирусной инфекции под рук. Н.А. Дайхеса, Л.В. Адамян. [Электронный ресурс] URL: https://www.youtube.com/channel/UCY4ok41pvY29LD8W3_pBbAA. (Дата обращения 24.10.2020).
8. Зайратьянц О.В., Михалева Л.М., Черняев А.Л., Самсонова М.В., Мишнев О.Д., Кактурский Л.В., Ковригина А.М., Крупнов Н.М., Калинин Д.В. Патологическая анатомия COVID-19. Всероссийская научная конференция с международным участием «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии». 12-13 ноября 2020 г. [Электронный ресурс] URL: <https://nop2030.ru/event/vserossijskaya-nauchnaya-konferentsiya-s-mezhdunarodnym-uchastiem-aktualnye-voprosy-morfogeneza-v-norme-i-patologii/> (Дата обращения 12.11.2020).
9. Зайратьянц О.В., Полянко Н.И. Правила работы патологоанатомических отделений при подозрении на новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Временные методические рекомендации. – М., 2020. – 38 с.
10. Зюзя Ю.Р., Пархоменко Ю.Г., Зимица В.Н., Тишкевич О.А. Морфологические особенности пневмоцистной пневмонии при ВИЧ-инфекции // Пульмонология. – 2012. – № 5. – С. 56-62.
11. Зюзя Ю.Р. Патоморфологические особенности коинфекции туберкулез/COVID-19 // Ежегодная конференция московских фтизиатров с международным участием «Туберкулез и COVID-19 в мегаполисе» RUMEDO.RU, медицинский образовательный портал. [Электронный ресурс] URL: rumedo.ru/ab/webinar. (Дата обращения 02.10.2020).
12. Клеточная биология легких в норме и при патологии. Руководство для врачей / Под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. – М.: Медицина, 2000. – 496 с.

13. Ковылина М.В., Астахова О.И., Гасанов М.З. Патологическая анатомия мочеполовой системы при COVID-19. Круглый стол «Диалоги о COVID-19. Патоморфолог и клиницист. Часть 2» // 15 Национальный конгресс терапевтов. 18-20 ноября 2020 г. [Электронный ресурс] URL: <https://congress.rnmot.ru/rnmot-congress.html>. (Дата обращения 19.11.2020).
14. Коган Е.А., Адашева Т.В. Патологическая анатомия сердечно-сосудистой системы при COVID-19. Круглый стол «Диалоги о COVID-19. Патоморфолог и клиницист. Часть 2» // 15 Национальный конгресс терапевтов. 18-20 ноября 2020 г. [Электронный ресурс] URL: <https://congress.rnmot.ru/rnmot-congress.html>. (Дата обращения 19.11.2020).
15. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., Багдасарян Т.Р., Грецов Е.М., Демура С.А. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // Судебная медицина. – 2020. – Т. 6. – № 2. – С. 8-30.
16. Коган Е.А. «Coronavirus disease 2019» – информация с передовой. Механизмы развития, варианты течения, осложнения и причины смерти. Окончательный диагноз патологоанатома // Вебинар «Coronavirus disease 2019» – окончательный диагноз патологоанатома + Стратегии, сберегающие легкие – ТехМедЭКСПО. [Электронный ресурс] URL: <https://tmexpo.ru/webinar/coronavirus-disease-2019-informatsiya-s-peredovoj-mehanizmu-razvitiya-varianty-techeniya-oslozhneniya-i-prichiny-smerti-okonchatelnyj-diagnoz-patologoanatoma>. (Дата обращения 20.08.2020).
17. Методические рекомендации по кодированию и выбору основного состояния в статистике заболеваемости и первоначальной причины в статистике смертности, связанных с COVID-19. – М., 2020. – 24 с.
18. Михайловский А.М. Морфологические проявления диффузного альвеолярного повреждения у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией // Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / Под общей ред. О.П. Фроловой. – Бюллетень № 11. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада»». – 2011. – С. 47-49.
19. Михайловский А.М., Лепеха Л.Н., Сазыкин В.Л. Частота выявления и признаки диффузного альвеолярного повреждения при остро прогрессирующем туберкулезе легких и его сочетании с ВИЧ-инфекцией // Пробл. туберкулеза. – 2013. – № 2. – С. 56-61.
20. Михайловский А.М., Лепеха Л.Н., Ерохин В.Н. Морфология туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией (по данным патологоанатомического исследования) // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 10. – С. 65-70.
21. Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р., Мазус А.И. Морфологические аспекты ВИЧ-инфекции. – М.: Литерра, 2016. – 168 с.
22. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас / Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М., Калинин Д.В. Под общей ред. О.В. Зайратьянца. – М.: ГБУ «НИИОЗММ», 2020. – 142 с.
23. Патологическая анатомия COVID-19. Общие вопросы. Патология легких, центральной нервной системы, печени. Круглый стол «Диалоги о COVID-19. Патоморфолог и клиницист. Часть 1». Зайратьянц О.В., Черняев А.Л., Самсонова М.В., Малявин А.Г.) // 15-й Национальный конгресс терапевтов. 18-20 ноября 2020 г. [Электронный ресурс] URL: <https://congress.rnmot.ru/rnmot-congress.html>. (Дата обращения 19.11.2020).
24. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации // Пульмонология. – 2019. – Т. 29. – № 6. – С. 655-673.
25. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия № 9 (26.10.2020 г.). [Электронный ресурс] URL: <https://base.garant.ru/74810808/> (Дата обращения 10.12.2020).
26. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Омарова Ж.Р. Патологическая анатомия легких при COVID-19. Сходства и различия COVID-19 с гриппом А (H1N1) // Вебинар «Клинико-рентгеноморфологические особенности легких при COVID-19». Симпозиум № 30. [Электронный ресурс] URL: <https://events.webinar.ru/XXXcongress/6705665/c01b7d8f05e1c8f40e50666d6e7a9da7>. (Дата обращения 14.10.2020).
27. Франк Г.А., Ковалев А.В., Грибунов Ю.П., Заславский Г.И., Кильдюшов Е.М., Язмуров О.Д., Тучик Е.С., Тимурзянов М.И., Путинцев В.А., Минаева П.В. Исследование умерших с подозрением на коронавирусную инфекцию (COVID-19): Временные методические рекомендации. – М., 2020. – 256 с.
28. Цинзерлинг В.А., Вашукова М.А., Васильева М.В., Исаков А.Н., Луговская Н.А., Наркевич Т.А., Суханова Ю.В., Семенова Н.Ю., Гусев Д.А. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12. – № 2. – С. 5-12.
29. Цинзерлинг В.А. Патоморфология и танатогенез при COVID-19 // 7-ая Всероссийская междисциплинарная научно-практич. конф. с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания», 28-30.10.2020 г. [Электронный ресурс] URL: <https://sochi.vim3dexpro.com/> (Дата обращения 29.10.2020).
30. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патогенез и патологическая анатомия диффузного альвеолярного повреждения // Общая реаниматология. – 2005. – Т. 1. – № 5. – С. 13-16.
31. Barton L.M., Duval E.J., Stroberg E., Ghosh S., Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA // Am. J. Clin. Pathol. – 2020; Vol. 153. – N. 6. – P. 725-733. doi: 10.1093/ajcp/aqaa062.
32. Beasley M.B., Franks T.J., Galvin J.R., Gochuico B., Travis D.W. Acute fibrinous and organizing pneumonia: a histological pattern of lung injury and possible variant of diffuse alveolar damage // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2002. – Vol. 126. – N. 9. – P. 1064-1070. doi: 10.1043/0003-9985(2002)126<1064:AFAOP>2.0.CO;2.
33. Calabrese F., Pezzuto F., Fortarezza F., Hofman P., Kern I., Panizo A., von der Thüsen J., Timofeev S., Gorkiewicz G., Lunardi F. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists // Virchows Archiv. – 2020. – Vol. 477. – N. 3. – P. 359-372. doi: 10.1007/s00428-020-02886-6.
34. Cantuti-Castelvetri L., Ojha R., Pedro L.D., Djannatian M., Franz J. et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity // Science 10.1126/science.abd2985 (2020). [Электронный ресурс] URL: <http://science.sciencemag.org/> on October 21, 2020. (Дата обращения 01.11.2020).

35. Daly J.L., Simonetti B., Klein K., Chen K.-E., Williamson M.K. et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection // *Science* 10.1126/science.abd3072 (2020). [Электронный ресурс] URL: <http://science.sciencemag.org/> on October 21, 2020. (Дата обращения 01.11.2020).
36. [Электронный ресурс] URL: <https://who.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d/> (Дата обращения 14.11.2020).
37. [Электронный ресурс] URL: https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/ai/html/3/attach/2020-11-13_coronavirus_government_report_fin.pdf. (Дата обращения 14.11.2020).
38. [Электронный ресурс] URL: <https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/> (смониторинг коронавируса.рф). (Дата обращения 14.11.2020).
39. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages // *Nat. Rev. Immunol.* – 2020. – Vol. 20. – N. 6. – P. 355–362. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4.
40. Santos C., Olivera C. R., Serra P., Baptista J.P., Sousa E., Casanova P., Pimentel J., Carvalho L. Pathophysiology of acute fibrinous and organizing pneumonia – clinical and morphological spectra // *Pathophysiology.* – 2019. – Vol. 26. – N. 3-4. – P. :213-217. doi: 10.1016/j.pathophys.2019.04.001.
41. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *www.thelancet.com* Published online April 17, 2020. [Электронный ресурс] URL: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5). (Дата обращения 01.11.2020).
42. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome *www.thelancet.com/respiratory* Published online February 17, 2020 doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X. [Электронный ресурс] URL: https://vk.com/doc90351985_539145613?hash=cdebfd81ae9dbb26e. (Дата обращения 14.11.2020).
43. Yoshikawa A., Munkhdelger J., Bychkov A. Lung infectious COVID-19. [Электронный ресурс] URL: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lungnontumorcovid.html>. (Дата обращения 14.11.2020).

Сведения об авторе

Зюзя Юлия Рашидовна – врач-патологоанатом централизованного патологоанатомического отдела ПАО ГБУЗ города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук
 Адрес: 105275, г. Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, д. 15
 Тел. +7 (916) 550 28 95
 e-mail: zuzaju@mail.ru