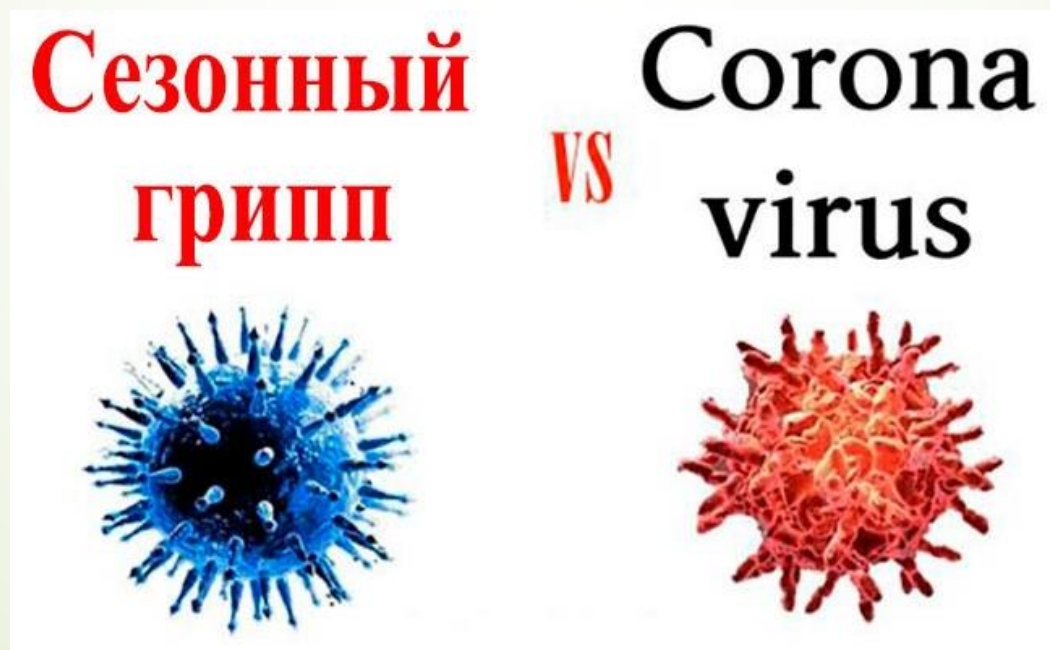


Дифференциальный диагноз морфологических изменений при вирусах гриппа и COVID-19



Ординатор 1 года
Бриль Елена Борисовна

Определение

Грипп

Острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусами гриппа типов А, В и С, которые поражают эпителиальные клетки дыхательных путей, эндотелий сосудов и иммунокомпетентные клетки. Клинически типичная форма средней степени тяжести характеризуется общей инфекционной интоксикацией, острой фебрильной лихорадкой постоянного типа, синдромами поражения респираторного тракта (характерен трахеит) и у части – геморрагическим синдромом.

Неосложненный грипп — заболевание сопровождается лихорадкой, катаральными проявлениями, симптомами общей интоксикации, иногда желудочно-кишечными расстройствами.

Осложненный грипп — заболевание сопровождается развитием вирусассоциированных и/или бактериальных осложнений с поражением нижних отделов дыхательных путей вплоть до развития ОРДС, центральной нервной системы и/или обострением сопутствующих хронических заболеваний и/или других состояний, требующих проведения стационарного лечения.

Коронавирусная инфекция

Зоонозное острое вирусное инфекционное заболевание, клинически характеризующееся интоксикацией, лихорадкой, поражением респираторного тракта и кишечника.

В настоящее время известно о циркуляции среди населения четырех коронавирусов (HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1), которые круглогодично присутствуют в структуре ОРВИ легкой и средней тяжести.

Возбудители

Вирусы гриппа

относятся к группе пневмотропных РНК-содержащих вирусов, принадлежащих семейству Orthomyxoviridae.

1933г. У. Смит, К. Эндрюс и П. Лендлоу открыли вирус гриппа типа А.

1940г. Т.Френсис и Т. Междилл выделили вирус гриппа типа В.

1947г. Р. Тейлор выделил вирус гриппа типа С.

Размер частиц 80-120 нм. Вирус гриппа имеет антигены: внутренний S-антиген (РНК и рибонуклеопротеид RNP), М-антиген (белково-липидная внутренняя мембрана) и поверхностный V-антиген (наружная оболочка, суперкапсид), который содержит гемагглютинин (НА), нейраминидазу (НА) и липидную оболочку

Коронавирусы

это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных.

Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к семейству Coronaviridae, к линии Beta-CoV В. Вирус отнесен ко II группе патогенности.

Эпидемиология

Грипп

Источник: больной человек в остром периоде заболевания (первые 5–7 дней болезни), в т.ч. с легкой или бессимптомной формой, реже — реконвалесцент, выделяющий вирус в течение двух недель от начала заболевания. А также птицы и некоторые млекопитающие (зоонозный грипп).

Механизм передачи: аэрогенный (человек-человек), фекально-оральный (животное-человек)

Путь передачи: воздушно-капельный, воздушно-пылевой, контактно-бытовой.

Факторы передачи: выделения носоглотки при кашле и чихании, предметы обихода; вода, пища.

Covid-19

Источник: больной человек, в т.ч. находящийся в инкубационном периоде заболевания (бессимптомный носитель).

Механизм передачи: аэрогенный, фекально-оральный.

Пути передачи: воздушно-капельный, воздушно-пылевой, контактно-бытовой, алиментарный.

Факторы передачи: выделения носоглотки, рвотные массы, фекалии больного (грязные руки, предметы обихода, пища).

Патогенез гриппа.

Входные ворота – некротизированные участки эпителия дыхательных путей.

Клетки-мишени – реснитчатые клетки бронхиолярного эпителия, пневмоциты типа I, эндотелиоциты капилляров.

- Размножаясь в клетках цилиндрического мерцательного эпителия, вирус вызывает их дегенеративные изменения.
- Массированный выход зрелых вирусных частиц сопровождается гибелью эпителиальных клеток, а некроз эпителия и разрушение естественного защитного барьера приводят к вирусемии.
- Продукты жизнедеятельности вируса вместе с продуктами распада эпителиальных клеток оказывают токсическое действие на организм.
- Гриппозная инфекция приводит к подавлению местного иммунитета и, при внедрении вторичной бактериальной флоры через некротизированную поверхность слизистой оболочки дыхательных путей, вызывает развитие бактериальных осложнений.
- При **тяжелом гриппе** ведущую роль играет тропность вирусов к эндотелию сосудов, что приводит к нарушению тонуса, эластичности и проницаемости, прежде всего, капилляров и циркуляторным расстройствам.
- Повышение проницаемости сосудистой стенки приводит к возникновению геморрагического синдрома.
- Отек интерстиция легких приводит к нарушению перфузии кислорода через аэро-гематический барьер в кровь с одной стороны, и углекислого газа в альвеолы – с другой, что вызывает гипоксемию и гиперкапнию.
- Гемическая гипоксия приводит к тканевой гипоксии и нарушению функции органов и тканей вплоть до полиорганной недостаточности.

Патогенез Covid-19

Входные ворота возбудителя – эпителий верхних дыхательных путей, желудка и кишечника.

Клетки-мишени - альвеолоциты II типа.

- Начальный этап заражения - проникновение SARS-CoV-2 с помощью S-белка шипа в клетки реснитчатого эпителия верхних дыхательных путей, там его РНК транслируется, реплицируется, затем высвобождаются вирусные частицы.
- Происходит их распространение и миграция вниз по дыхательным путям, и запускается более сильный врожденный иммунный ответ. Происходит презентация антигена, распознавание их цитотоксическими Т-лимфоцитами. Активизация гуморального и клеточного иммунитета.
- Вирус размножается в альвеолоцитах типа II, высвобождается большое количество вирусных частиц, клетки подвергаются апоптозу и погибают.
- Цитокиновый шторм - неконтролируемый системный воспалительный ответ, возникающий в результате высвобождения большого количества провоспалительных цитокинов (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF β и др.) И хемокины (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 и др.)
- Сильная атака иммунной системы, развитие ОРДС и полиорганной недостаточности. В тяжелых случаях может привести к смерти.

Клинические особенности

Грипп

Инкубационный период от нескольких часов до 7 дней (ср. 1-4 дня).

Характерные симптомы: внезапное повышение температуры (38,5-40°C, длится 4-5 дней) и кашель, интоксикация, ломота в мышцах и суставах, головная боль в области лба и глазных яблок, катаральные явления, функциональные нарушения вегетативной нервной системы (потливость, лабильность пульса), геморрагические нарушения. В большинстве случаев грипп протекает доброкачественно в течение 3-7 дней, исход благоприятный, хотя кашель и общее недомогание могут сохраняться в течение более 2-х недель. При интерстициальном вирусном поражении легких характерны лейкопения, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом, анемия и тромбоцитопения.

Covid-19

Инкубационный период 1-14 дней.

Характерные симптомы: повышение температуры тела (>90 %); кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты) (80 %); одышка (55 %); утомляемость (44 %); гипоксемия (30%); ощущение заложенности в грудной клетке (>20 %). Могут отмечаться боль в горле, насморк, снижение обоняния и вкуса, признаки конъюнктивита, миалгия (11 %), спутанность сознания (9 %), головные боли (8 %), кровохарканье (5%), диарея (3%), тошнота, рвота, сердцебиение, лейкопения, лимфопения, умеренное повышение АЛТ. Наиболее тяжелая одышка развивается к 6-8-му дню от момента инфицирования.

Клинические особенности

Грипп

При тяжелом течении определяется геморрагическая (петехиальная) экзантема, которая сочетается с другими проявлениями геморрагического синдрома, такими как носовые кровотечения, кровохарканье, кровоизлияние в вещество и оболочки головного мозга, в альвеолы, микрогематурия. Сыпь появляется на фоне тяжелого течения болезни, мелкоточечная, чаще на коже лица, шеи, груди, верхних конечностей, не возвышается над поверхностью кожи, исчезает без следов одновременно с купированием процесса, зуд не характерен.

Covid-19

Из дерматологических симптомов были замечены денге-подобная петехиальная сыпь, эритематозная сыпь, распространенная крапивница, тромбоцитопеническая пурпура. Все эти проявления неспецифические.

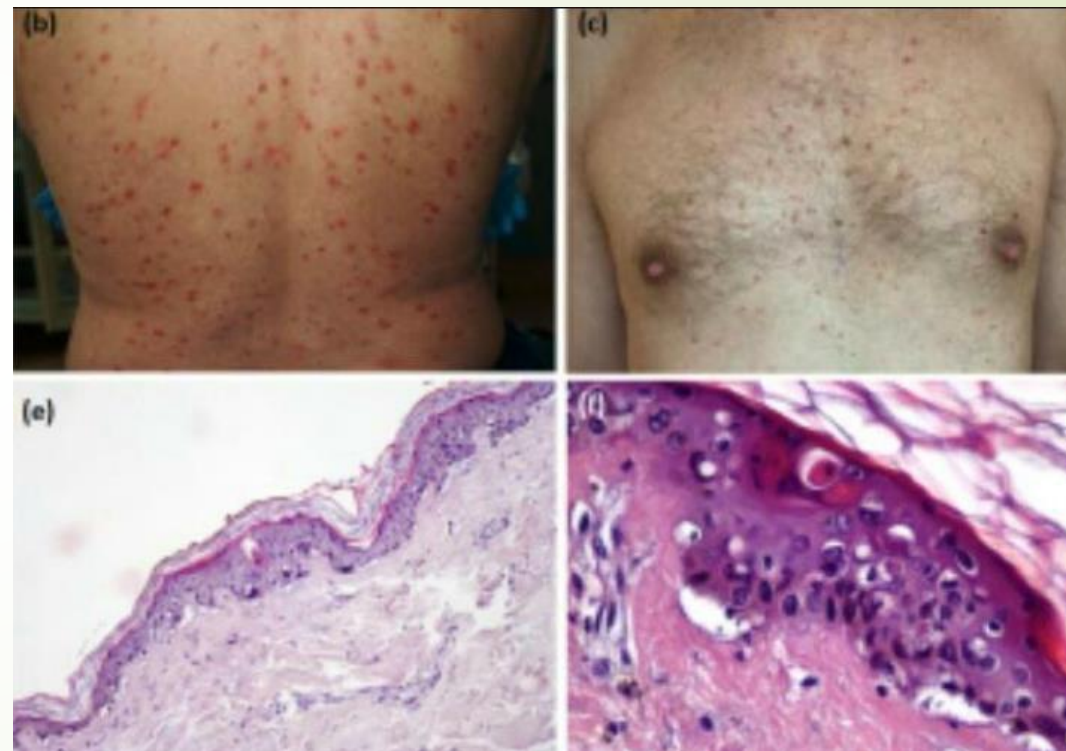
Во время вспышки в Италии были собраны данные о пациентах с положительными результатами ПЦР на SARS-CoV2, которые в предшествующие 15 дней не начинали принимать новые лекарственные препараты и у которых развилась кожная папуловезикулярная сыпь, схожую с наблюдающейся при ветряной оспе.

Медиана времени от момента появления системных симптомов до возникновения сыпи составила 3 дня (интервал от 2 до 12 дней). Медиана длительности сыпи — 8 дней (интервал 4-15 дней), после их исчезновения рубцов не оставалось. Элементы возникали на коже туловища, в некоторых случаях также на коже конечностей (18,2%). Кожа лица и слизистые оболочки были интактны. Легкий зуд был менее, чем у половины пациентов (40,9%).

Грипп



Covid-19



Клинические особенности (продолжение)

Грипп	Covid-19
Клинические варианты: - Типичный - Атипичный (бессимптомный) Степени тяжести: - Легкое течение - Среднетяжелое течение - Тяжелое течение - Молниеносное течение	Клинические варианты: • Острая респираторная вирусная инфекция (поражение только верхних отделов дыхательных путей); • Пневмония без дыхательной недостаточности; • Пневмония с острой дыхательной недостаточностью; • Острый респираторный дистресс синдром; • Сепсис; • Септический (инфекционно-токсический) шок. Степени тяжести: - Легкое течение - Среднетяжелое течение - Тяжелое течение - Крайне тяжелое течение

Диагностически значимые исследования

Грипп

Рентгенография.

Усиление легочного рисунка.

Компьютерная томография.

Двусторонние изменения в легких по типу «матового стекла»

Лабораторная диагностика.

- Методы обнаружения вируса или его антигенов: МФА, ИФА, иммунохроматографический метод, метод оптикоиммунного анализа, ПЦР.
- В качестве материалов используют носоглоточные смывы, мазки-отпечатки, мокроту, бронхоальвеолярный лаваж.

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с ОРВИ другой этиологии (респираторно-синцитиальный вирус, вирусы парагриппа, риновирусы, аденовирусы, человеческие метапневмовирусы, коронавирусы), с острыми респираторными заболеваниями, вызванными бактериями (бак.посев мокроты и крови), микоплазмами и хламидиями (ПЦР).

Covid-19

Компьютерная томография.

Двусторонние изменения в легких по типу «матового стекла» и консолидирующее затенение.

Лабораторная диагностика.

Метод амплификации нуклеиновых кислот.

Исследуемый материал: полученный при заборе мазка из носоглотки и/или ротоглотки, мокрота, промывные воды бронхов, (эндо)трахеальный, назофарингеальный аспират, биопсийный или аутопсийный материал легких, цельная кровь, сыворотка, фекалии.

Для проведения дифференциальной диагностики у всех заболевших проводят исследования с применением методов амплификации нуклеиновых кислот на: вирусы гриппа типа А и В, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы парагриппа, риновирусы, аденовирусы, человеческие метапневмовирусы, MERS-CoV. Обязательно проведение микробиологической диагностики и/или ПЦР-диагностики на *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type B, *Legionella pneumophila*, а также иные возбудители бактериальных респираторных инфекций нижних дыхательных путей.

Патоморфологические изменения при гриппе.

Зависят от типа вируса, степени тяжести и особенностей макроорганизма.

Легкая степень.

В виде острого катарального риноларинготрахеобронхит. Слизистая оболочка становится набухшей, гиперемированной, с избыточным серознослизистым отделяемым.

Гистологические изменения: на фоне полнокровия, отека и лимфоидноклеточной инфильтрации субэпителиального слоя отмечаются гидропическая дистрофия клеток мерцательного эпителия, потеря ими ресничек; усиливается секреторная активность бокаловидных клеток и серозно-слизистых желез, многие клетки эпителия десквамируются. Характерно наличие в цитоплазме эпителиальных клеток базофильных и оксифильных включений. Мелкие базофильные включения - микроколонии вируса гриппа, что подтверждается методом флюоресцирующих антител.

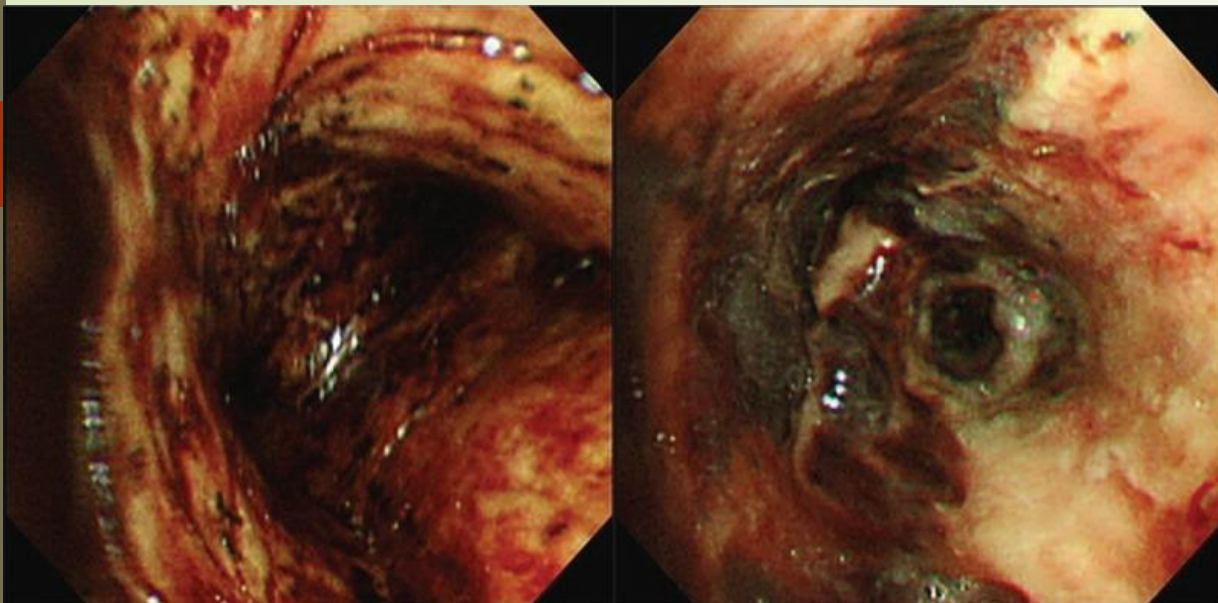
Оксифильные включения - реакция клетки на внедрение вируса, проявляющаяся в следствие очаговой деструкции ее органелл.

Патоморфологические изменения при гриппе.

Средняя степень.

Вовлечены в патологический процесс слизистые оболочки верхних дыхательных путей, мелких бронхов, бронхиол и легочной паренхимы. В трахее и бронхах развивается серозно-геморрагическое воспаление, иногда с очагами некроза слизистой оболочки (некротический трахеит).

Гистологические изменения: эпителиальные клетки слущиваются на значительном протяжении в виде пластов, заполняя просвет бронхов, что ведет к развитию очагов ателектаза и острой эмфиземы легких. На фоне полнокровия, участков ателектаза и острой эмфиземы появляются очаги гриппозной пневмонии: в альвеолах видны серозный экссудат, альвеолярные макрофаги, десквамированные клетки альвеолярного эпителия, эритроциты, единичные нейтрофилы; межальвеолярные перегородки утолщены за счет пролиферации септальных клеток и инфильтрации лимфоидными клетками, иногда обнаруживаются гиалиновые мембраны. В ряде случаев пневмония имеет характер геморрагической. В цитоплазме бронхиального и альвеолярного эпителия имеются включения вируса. Воспалительные, некробиотические и десквамативные процессы в легких сочетаются с регенераторными.

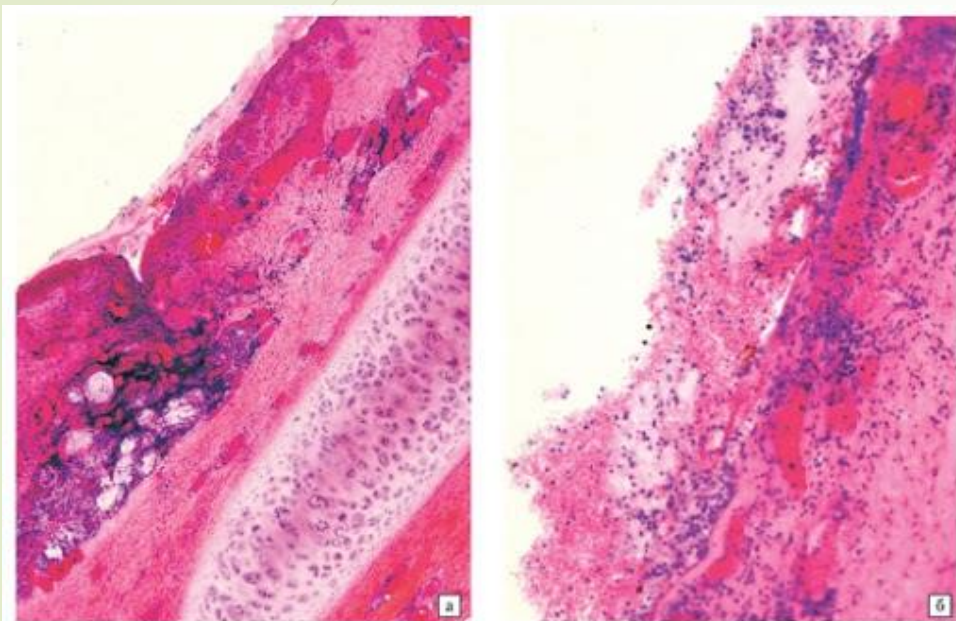


Бронхоскопия.
Некротические изменения слизистой оболочки с геморрагическим пропитыванием и псевдомембранозные изменения в области килля и бронха промежуточного звена.

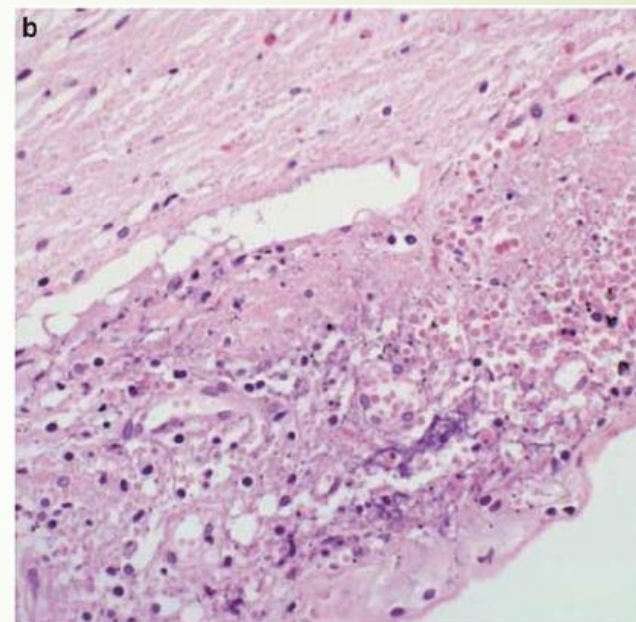


Геморрагический трахеит.
Слизистая оболочка трахеи отечная, с избытком слизи, полнокровная, с множественными петехиальными и сливными кровоизлияниями

Некротизирующий трахеит



Некротизирующий трахеобронхит



Патоморфологические изменения при гриппе.

Тяжелая степень. 1) с выраженной общей интоксикацией; 2) с легочными осложнениями.

1) В трахее и бронхах возникают серозно-геморрагическое воспаление и некроз. В легких на фоне расстройств кровообращения и массивных кровоизлияний имеется множество мелких очагов серозно-геморрагической пневмонии, чередующихся с фокусами острой эмфиземы и ателектаза. В случаях **молниеносного течения** гриппа возможен токсический геморрагический отек легких.

Кровоизлияния за пределами легких: в головном мозге, внутренних органах, серозных и слизистых оболочках, коже. На 4-5-й день заболевания возможны кровоизлияния в жизненно важные центры головного мозга с летальным исходом.

2) Обусловлен присоединением вторичной бактериальной инфекции. Выражается всеми вышеописанными изменениями слизистых оболочек, степень которых нарастает от трахеи к легким. В дополнение, в гортани и трахее образуются фибринозно-геморрагическое воспаление с обширными участками некроза в слизистой оболочке и язвы. Развивается деструктивный панбронхит, что ведет к формированию острых бронхоэктазов, очагов ателектаза и острой эмфиземы. Характерна бронхопневмония с склонностью к абсцедированию, некрозу, кровоизлияниям. Легкие увеличены в объеме, на разрезе пестрого вида - «большое пестрое гриппозное легкое». Нередко возможно развитие серозного или фибринозного плеврита, развитие эмпиемы плевры.

Гистологические изменения: в клетках эпителия определяются цитоплазматические включения и антиген вируса, в срезах легких - колонии микробов.

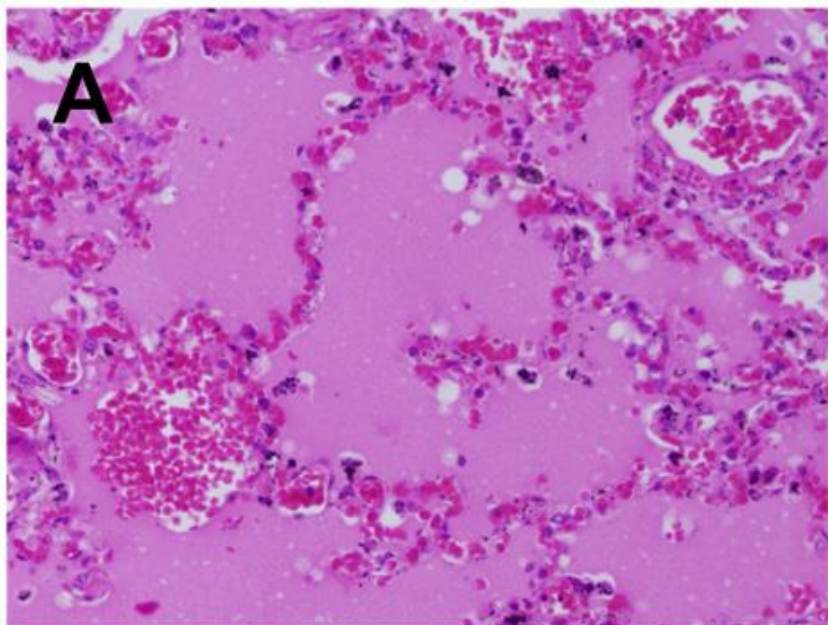
Патоморфологические изменения при гриппе.

У умерших от гриппа больных при **макроскопическом исследовании** в серозных полостях находят избыточное количество жидкости. В верхних дыхательных путях распространенный катаральный или катарально-геморрагический ларинготрахеобронхит. Легкие увеличены, отечные, ткань их «печеночной» консистенции, на разрезе красного цвета, сниженной воздушности, пестрая с участками кровоизлияний, ателектазов и уплотнений (*геморрагическая пневмония*), а при бактериальной суперинфекции – с мелкими милиарными абсцессами и гнойным отделяемым.

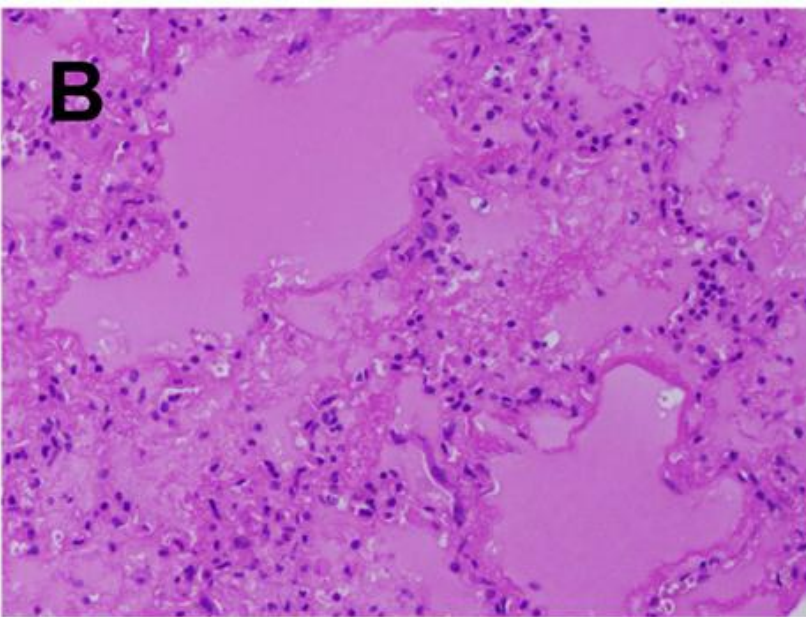
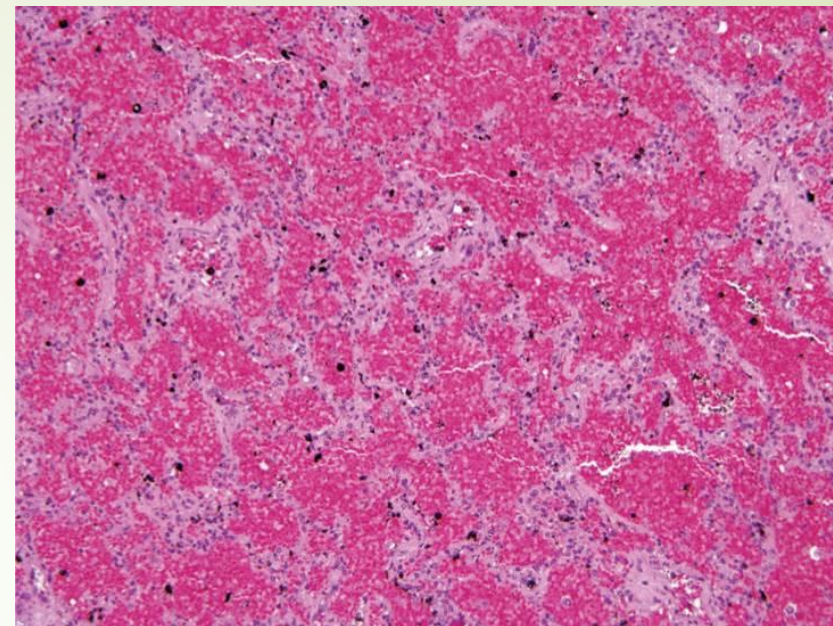
При **гистологическом исследовании** при ранней пневмонии, вызванной вирусом гриппа, наблюдаются три характерных альвеолярных изменения: тромбоз капилляров, очаговый некроз альвеолярной стенки и развитие гиалиновых мембран; также отмечается выраженное полнокровие, очаговые кровоизлияния в межальвеолярные перегородки и просвет альвеол, межальвеолярные перегородки утолщены. Часть альвеол спавшиеся, часть заполнены фибринозным выпотом со смещенными альвеолоцитами (*десквамативный некротизирующий альвеолит*) и распавшимися нейтрофилами, очаги ателектазов и острой эмфиземы.

В динамике гистологической картины поражения легкого при гриппе выделяют три фазы:

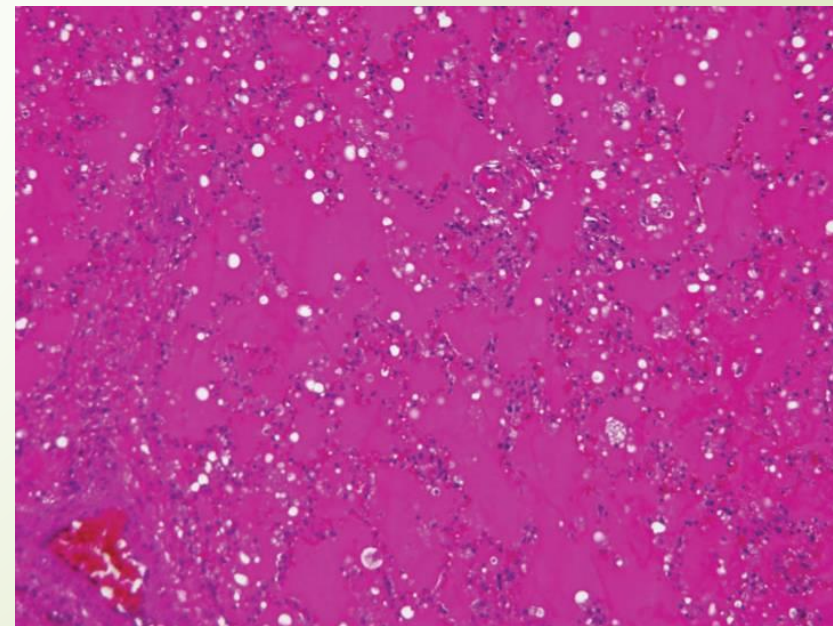
- **экссудативную** (до 3-х суток болезни) – интерстициальный и альвеолярный отек, блокада капиллярного русла, разрушение альвеолоцитов I типа, образование гиалиновых мембран;
- **пролиферативную** (3-10 дней) – пролиферация альвеолоцитов II типа с гигантоклеточным метаморфозом, клеточная инфильтрация альвеолярных перегородок, выход в полость альвеол фибробластов, синтез коллагена, организация гиалиновых мембран);
- **фиброзную** (более 10 дней) – фиброз гиалиновых мембран, альвеолярных перегородок и протоков, образование кист в паренхиме легкого с формированием «сотового легкого»



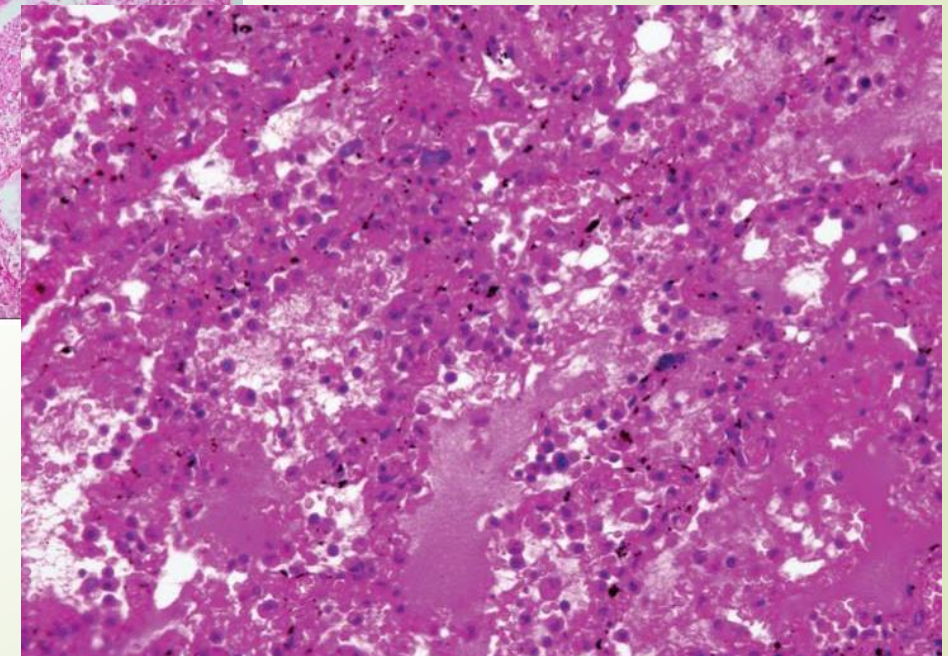
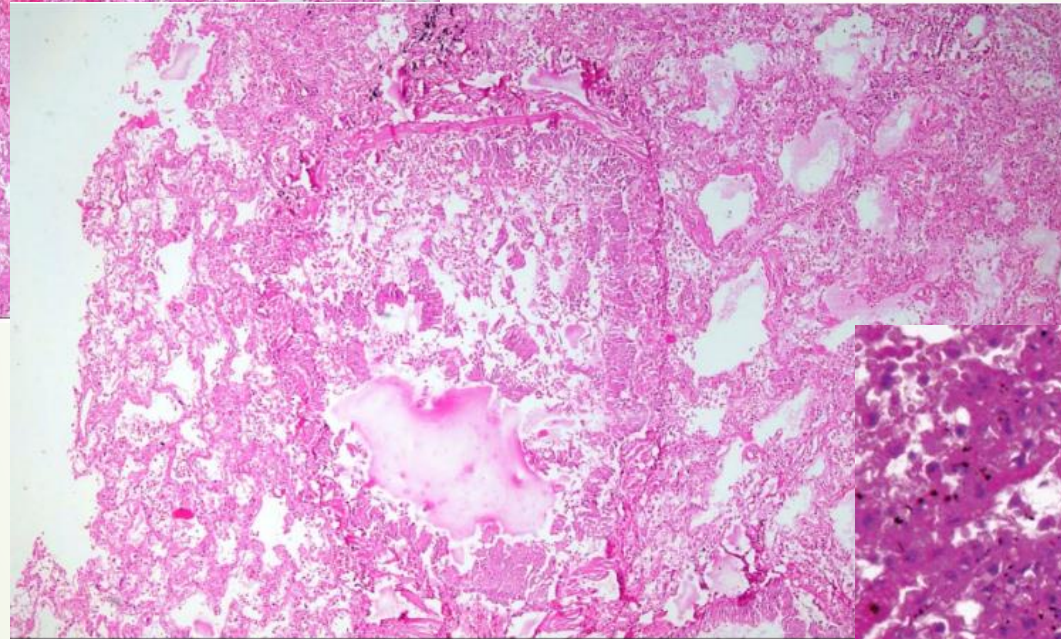
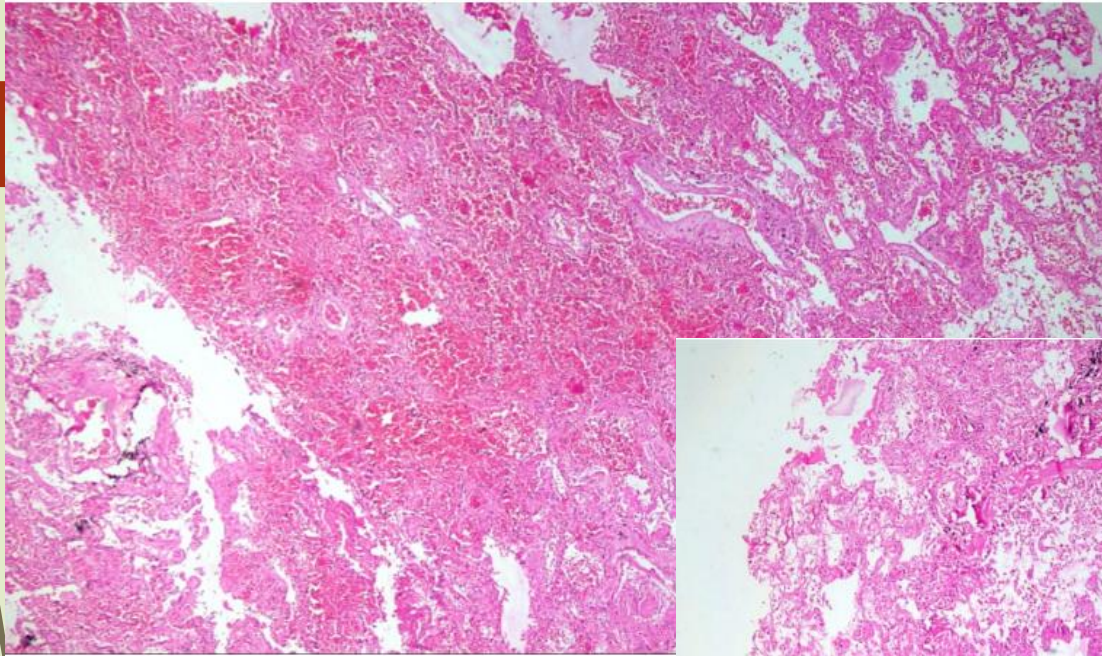
Внутриальвеолярное кровоизлияние (Альвеолярный просвет заполняется отечной жидкостью с различной примесью фибрина и эритроцитов)



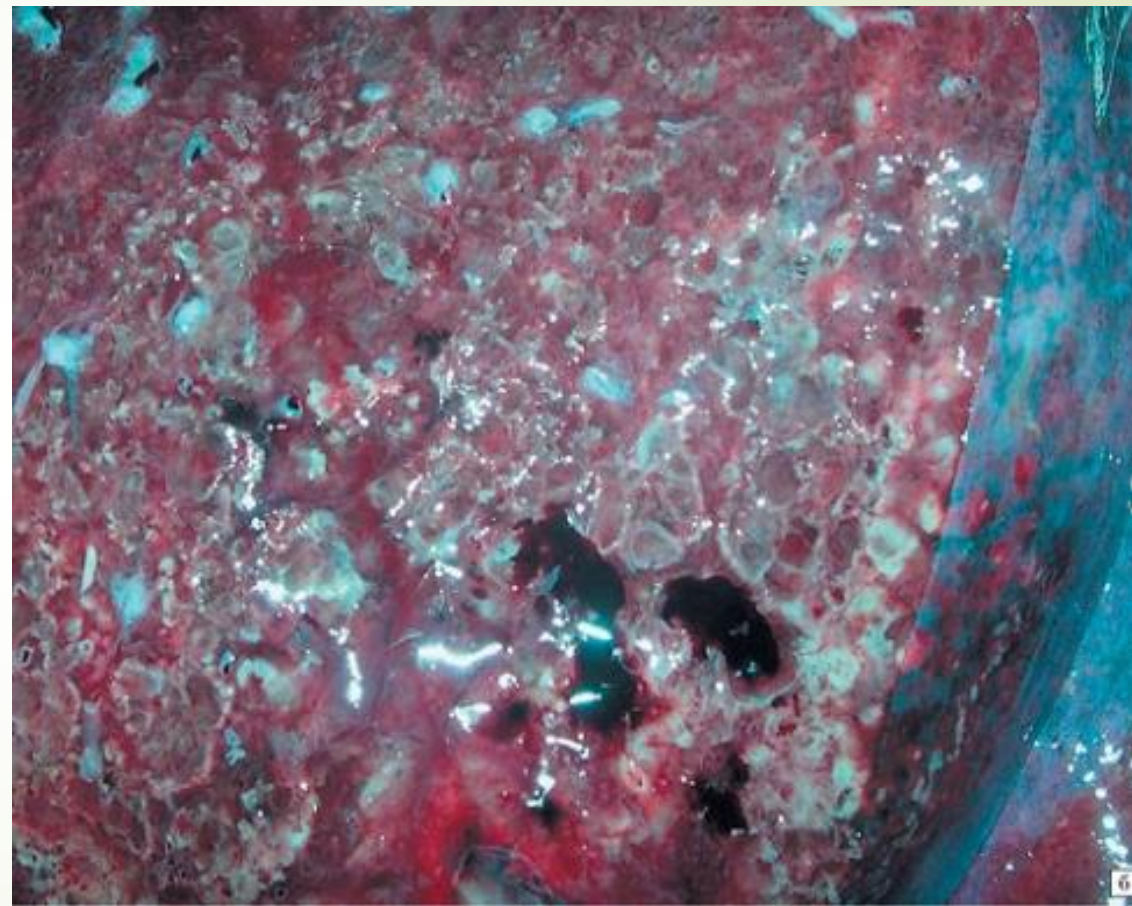
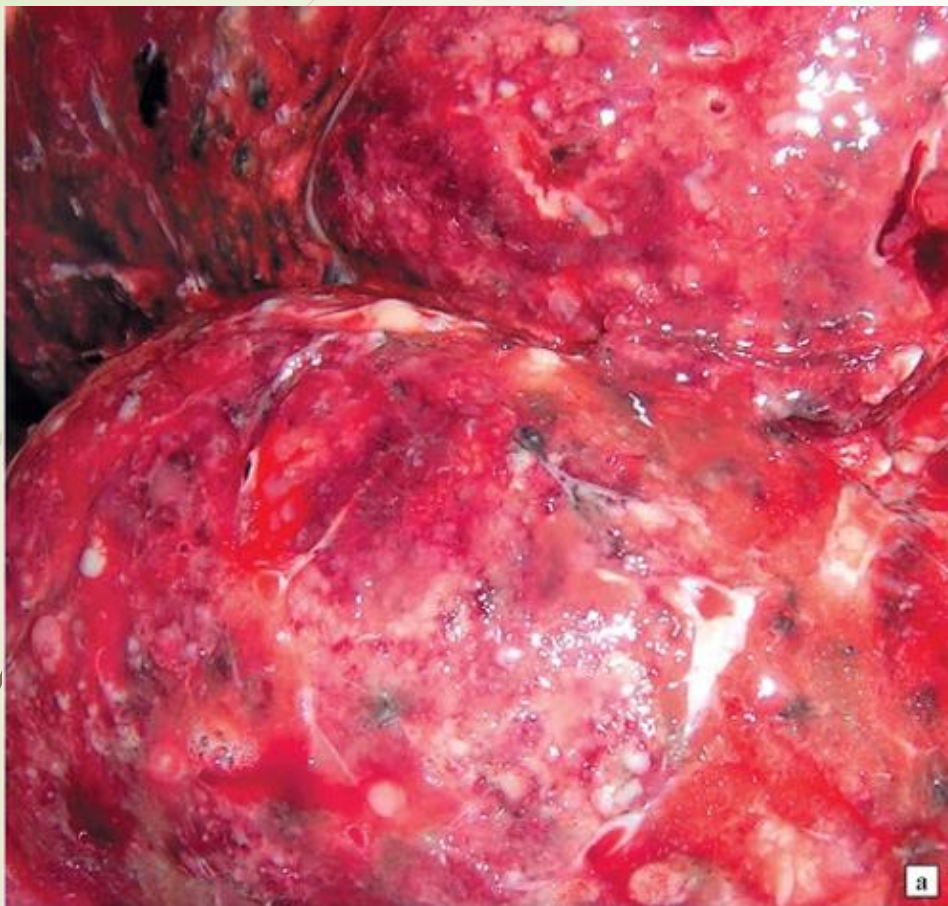
Альвеолы и альвеолярные ходы выстланы гиалиновыми мембранами, состоящими из богатой фибрином отечной жидкости, смешанной с цитоплазматическими и липидными остатками некротических эпителиальных клеток.

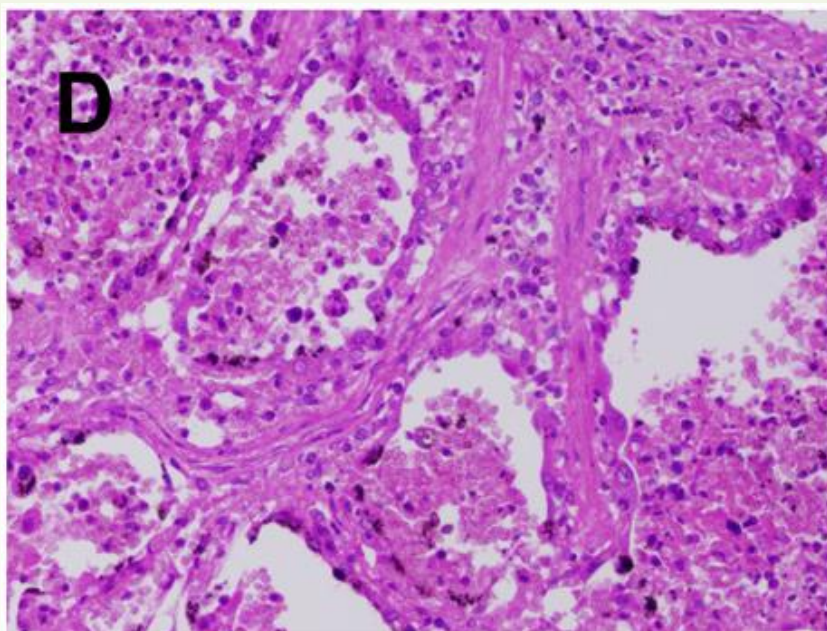


Некротизирующий альвеолит

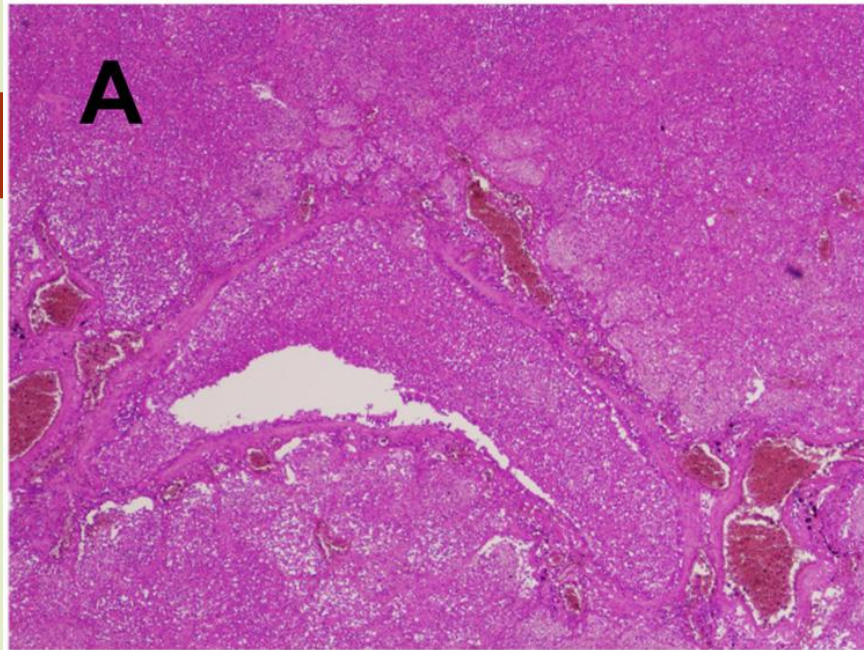


Большое пестрое гриппозное легкое



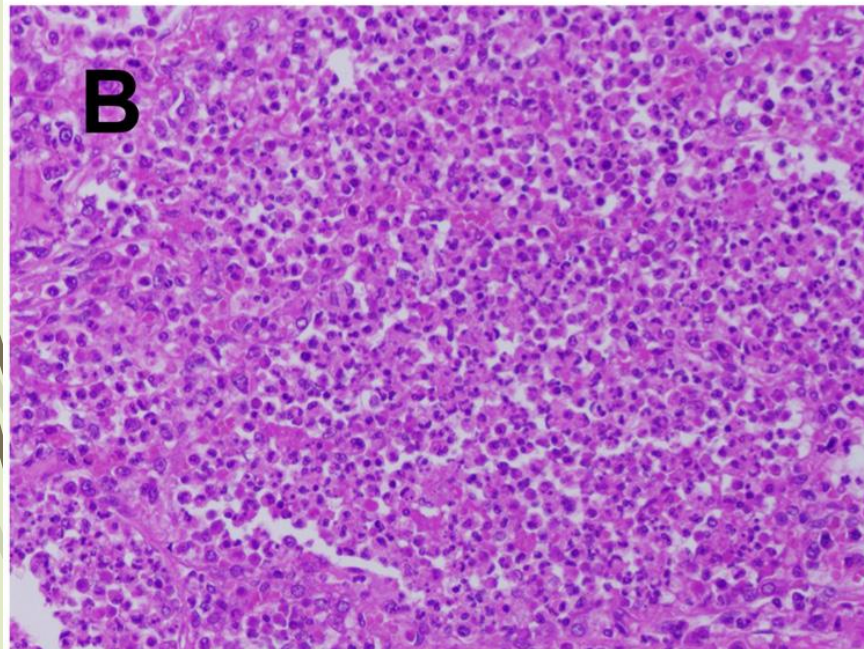


Поздняя стадия вирусной пневмонии гриппа характеризуется реэпителизацией альвеол пневмоцитами II типа (гиперплазия пневмоцитов II типа), интерстициальный фиброз альвеолярных перегородок и инфильтрация мононуклеарными лейкоцитами, преимущественно лимфоцитами и плазматическими клетками.



Поражения вторичной бактериальной инфекции при смертельных случаях гриппа человека. (случай пандемического вскрытия 1918 года, оригинальное увеличение 40X).

(А) Вторичная бактериальная бронхопневмония с нейтрофилами в просвете бронхиолы с трансмуральной инфильтрацией стенки и в окружающую ткань легкого



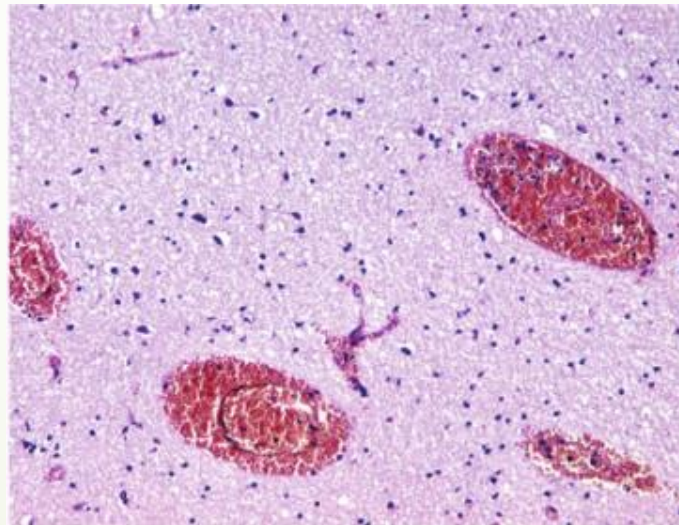
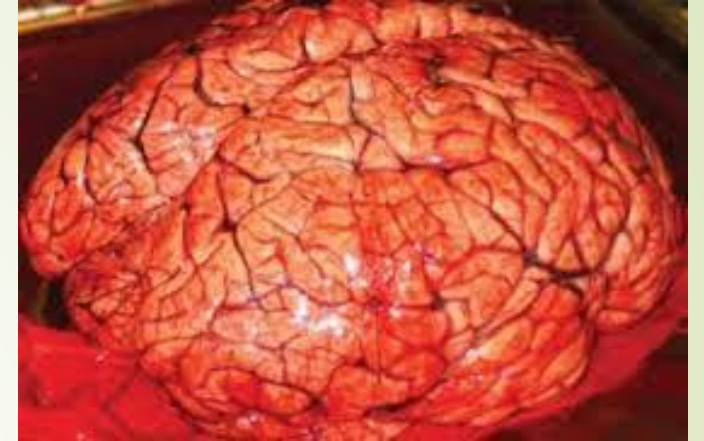
(В) Вторичная бактериальная бронхопневмония с нейтрофилами, заполняющими просвет альвеолы

Экстрареспираторные осложнения гриппа

Нервная система - дисфункция центральной нервной системы, которая может принимать различные формы, включая острую энцефалопатию (вирусная инфекция ЦНС, гиперцитокинемия, дисфункция почек и печени). Циркуляторные расстройства ведут к острому набуханию его вещества. Могут присутствовать сосудистые изменения, такие как гиалинизация стенки кровеносных сосудов и тромбоз. Иногда встречается серозный менингит, который может сочетаться с энцефалитом. Для последнего характерны периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты, нейроглиальные узелки, дистрофические изменения нервных клеток, множество мелких кровоизлияний. Дистрофические и воспалительные изменения наблюдаются также в узлах блуждающего и симпатического нервов, а также в стволах периферических нервов.

Сердце – миокардит (сочетанием прямого цитолитического эффекта вирусной инфекции и иммунного ответа хозяина) в виде некроза кардиомиоцитов, связанного с вариабельной инфильтрацией преимущественно моноклеарных воспалительных клеток; могут быть интерстициальные кровоизлияния и отеки.

Мышцы – миопатия (прямая вирусная инвазия в мышцу, иммуноопосредованный процесс) в виде мышечной дегенерации, некроза и регенерации, в некоторых случаях связанные с воспалительными клетками, но в большинстве случаев воспалительная инфильтрация не определяется. Крайне редко возникает повреждение мышц, приводящее к миоглобулинемии и острой почечной недостаточности.



Выраженные множественные диапедезные кровоизлияния в ткани головного мозга, эритроцитарно-фибриновые тромбы в сосудах, перичеселлюлярный отек, пролиферация глии.



Патоморфологические изменения при новой коронавирусной инфекции Covid-19.

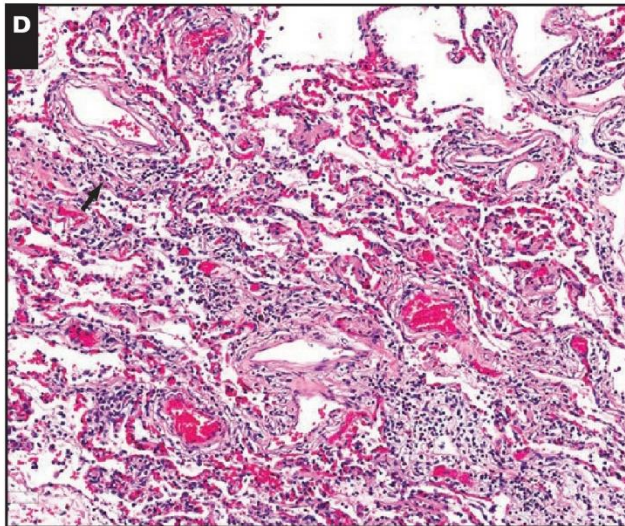
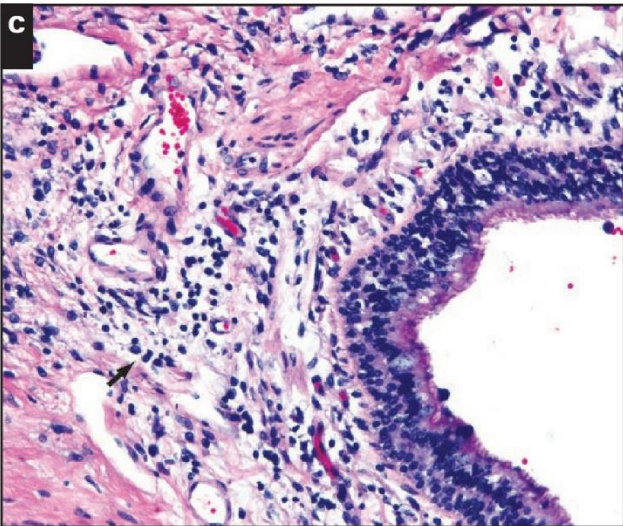
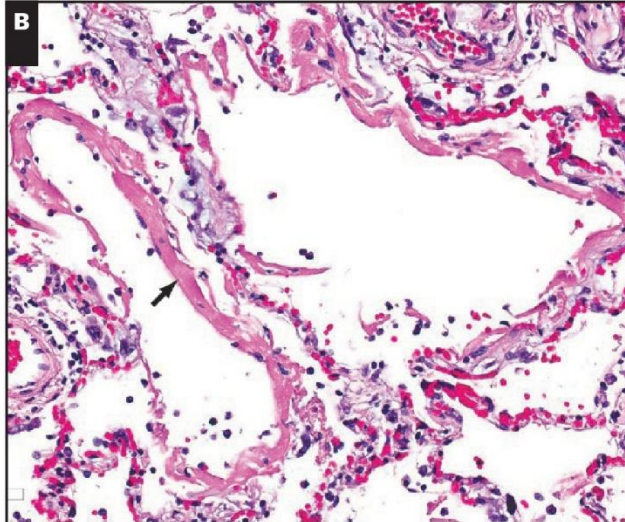
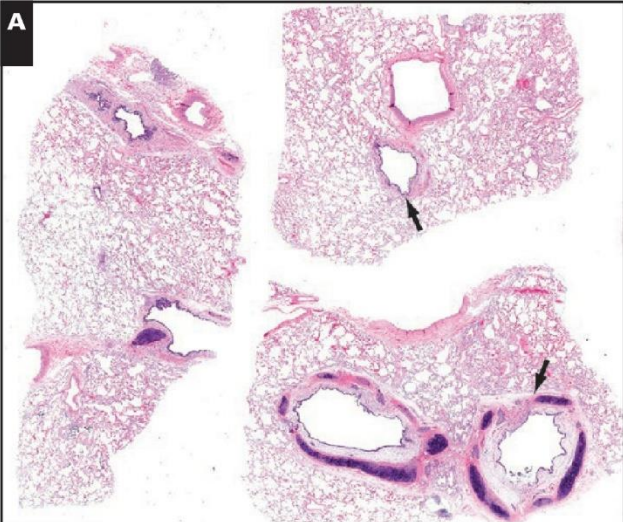
Анализ тяжелых случаев течения новой
коронавирусной инфекции.

Случай 1.

Погибший мужчина 77 лет, страдавший артериальной гипертензией, тромбозом глубоких вен, имевший спленэктомию в анамнезе и некое неуточненное генетическое заболевание.

Во время его текущей болезни в течение шести дней у пациента отмечались озноб и интермиттирующая лихорадка, но кашля не было. До появления этих симптомов умерший не соблюдал каких-либо известных мер предосторожности с целью предотвращения заболевания и неоднократно подвергался воздействию многочисленных потенциальных источников инфекции. У мужчины не было недавно совершенных путешествий или известных контактов с верифицированными больными. Службы скорой медицинской помощи ответили на его звонок 20 марта 2020 года, зафиксировав, что у умершего была слабость, лихорадка и одышка. В машине скорой помощи у мужчины остановилось сердце и он скончался сразу после прибытия в больницу.

Посмертное рентгенологическое исследование показало двусторонние затемнения в легких. На вскрытии легкие были тяжелые (вес правого составил 1,183 г, вес левого составил 1,269 г), красного (вплоть до темно-бордового) цвета и с отежной паренхимой, которая имела плотную консистенцию без очаговых поражений. Верхние и нижние дыхательные пути - без особенностей, слизистая гладкая, блестящая, кремового цвета. Закупорки слизью отмечено не было.



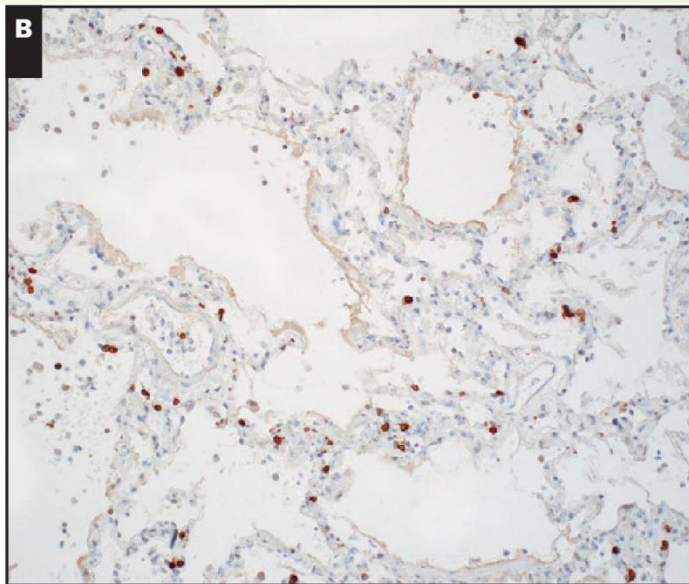
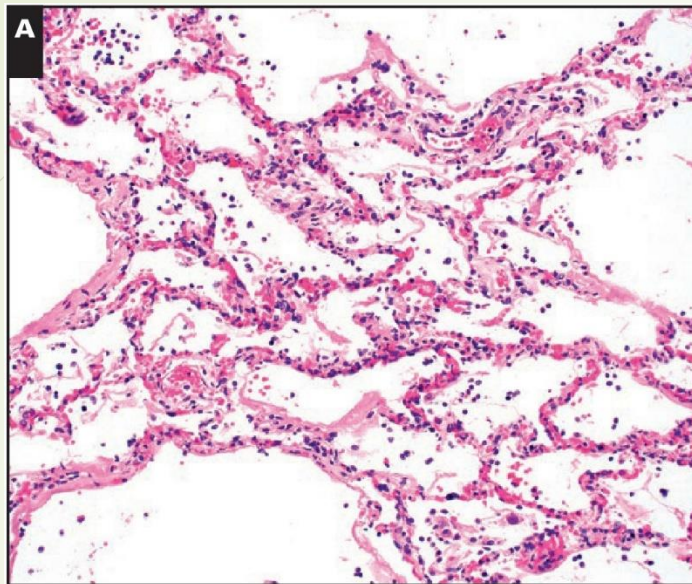
A: Дыхательные пути без особенностей, признаков закупорки слизью нет. Верхняя стрелка – бронхиола. Нижняя стрелка – бронх. Бледные прослойки на стенках бронхов – проявление отека слизистой оболочки.

B: Диффузное альвеолярное повреждение в острой стадии. Стрелка – гиалиновые мембраны.

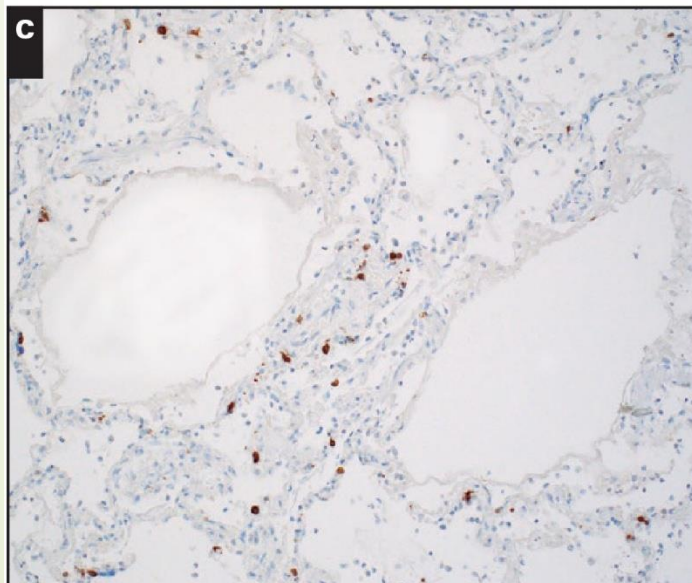
C: Хроническое воспаление слизистой оболочки дыхательных путей. Воспалительные клетки — в основном лимфоциты.

D: Хроническое воспаление. Изображение взято из одной из немногих областей, где воспаление было очевидным даже при небольшом увеличении. В большинстве областей воспалительный инфильтрат был очень редким или отсутствовал.

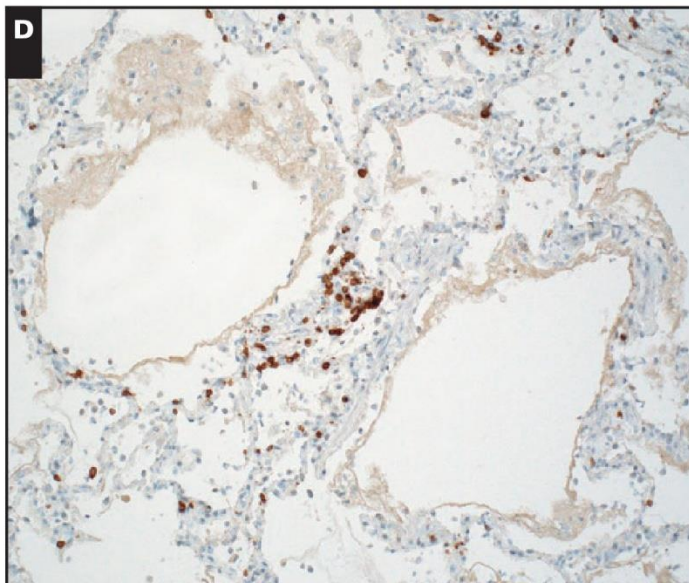
Диффузное
альвеолярное
повреждение с
минимальным
хроническим
воспалением
(гематоксилин-
эозин, x200)



CD3



CD4



CD8

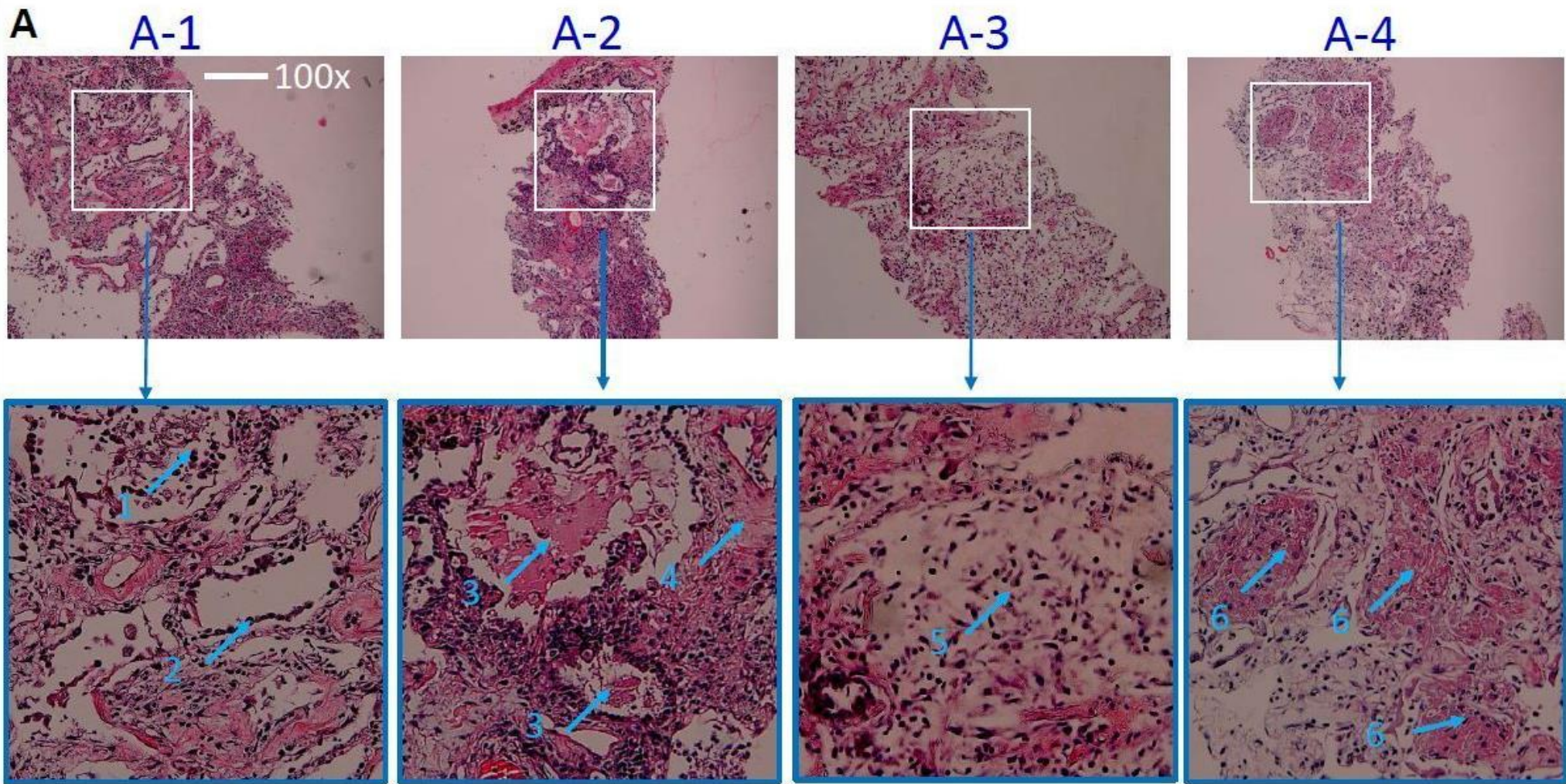
Случай 2.

Мужчина 72 лет, страдавший диабетом и гипертонической болезнью в анамнезе, с лихорадкой и кашлем. Его мазки из горла и глотки - положительными на SARS-CoV-2 к 6 дню после появления первых симптомов. Быстро прогрессирующая дыхательная недостаточность требовала эндотрахеальной интубации и искусственной вентиляции легких.

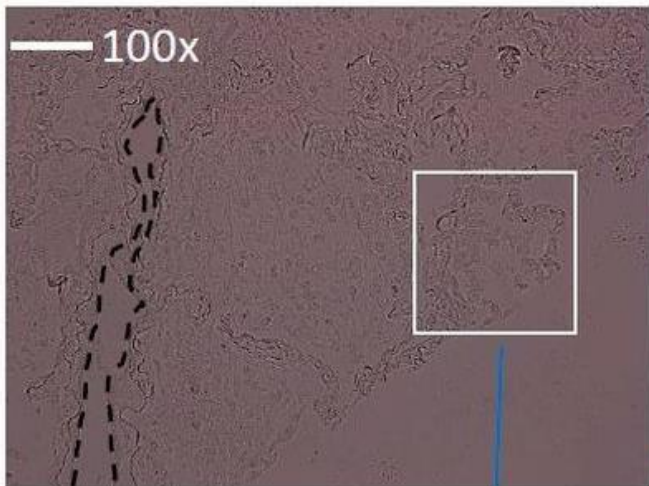
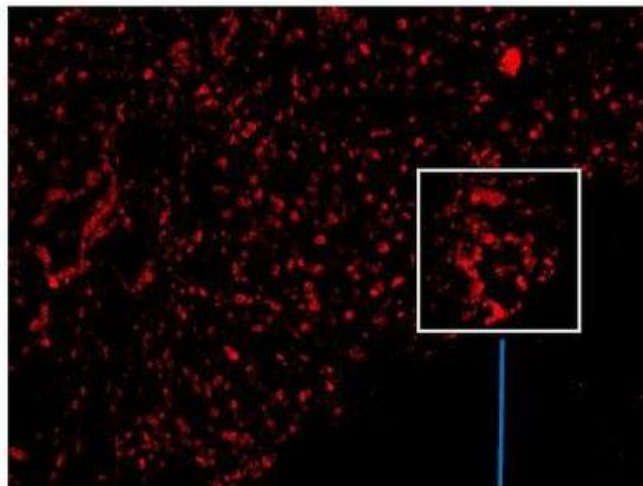
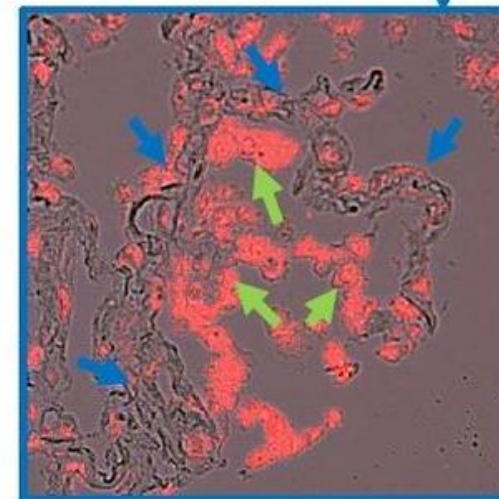
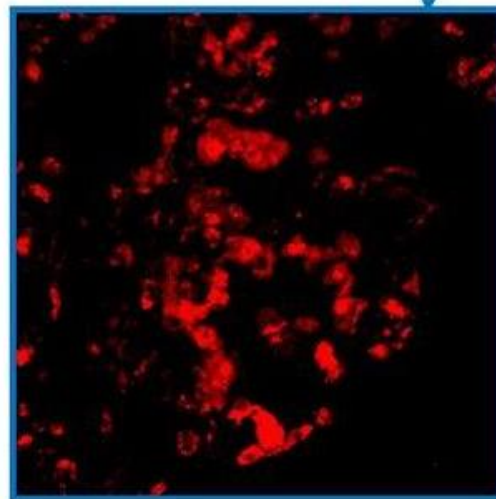
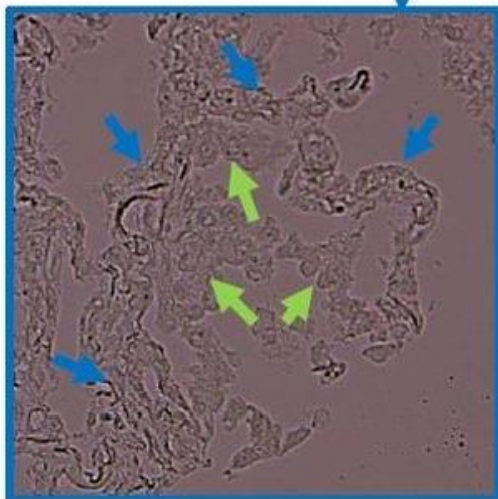
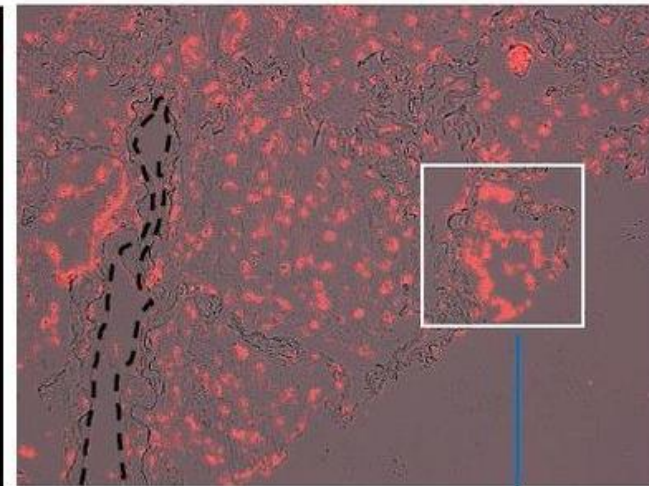
При КТ выявлены двусторонние очаговые изменения по типу «матового стекла».

Несмотря на противовирусную терапию, продолжалась нестабильность дыхания и гемодинамики, и пациент умер через 3 недели после постановки диагноза.

Проведена посмертная биопсия легкого и иммуноокрашивание SARS – CoV-2 в срезах легких с использованием кроличьего поликлонального антитела (1: 100) **против белка Rp3 NP**, который является высококонсервативным между SARS-CoV и SARS-CoV-2, с последующим зондированием с помощью Cy3-конъюгированного козьего антирабитного IgG (1:50, Abcam, ab6939).



Диффузное альвеолярное повреждение стадия организации **(A-1)**;
 денудация альвеолярных слизистых клеток (стрелка 1) с наличием реактивной гиперплазии пневмоцитов типа II (стрелка 2) **(A-2)**;
 внутриальвеолярные фибриновые экссудаты (стрелка 3) и интерстициальный рыхлый фиброз с хроническими воспалительными инфильтратами (стрелка 4) **(A-3)** ;
 внутриальвеолярные рыхлые волокнистые пробки (стрелка 5) **(A-4)**.
 В большинстве очагов наблюдается внутриальвеолярная организация фибрина (стрелка 6).

B**Light****Red Fluorescence****Merged**

Синие стрелки указывают на интерстициальные области между альвеолами, а зеленые стрелки указывают на поврежденные эпителиальные клетки, дескваматированные в альвеолярные пространства. Пунктирные черные линии обозначают кровеносный сосуд.

Случай 3.

Мужчина 50 лет. Умер от тяжелой короновиральной инфекции COVID-19

На рентгенограмме грудной клетки были отмечены многочисленные помутнения по типу «матового стекла».

Микроскопические данные включали диффузное альвеолярное повреждение с экссудатами. Воспаление было преимущественно лимфоцитарным. Рядом с крупными атипичными пневмоцитами определялись многоядерные гигантские клетки. Вирусные включения не были обнаружены.

Случай 4.

Женщина 84 лет, проходила лечение опухоли размером 1,5 см в средней доле правого легкого. В анамнезе гипертоническая болезнь в течение 30 лет и сахарный диабет II типа.

На 6-й день госпитализации проведена расширенная КТ грудной клетки: обнаружено плотное образование неправильной формы в средней доле правого легкого и двусторонние изменения по типу «матового стекла». Ее общее состояние было удовлетворительным, без лихорадки или респираторных симптомов.

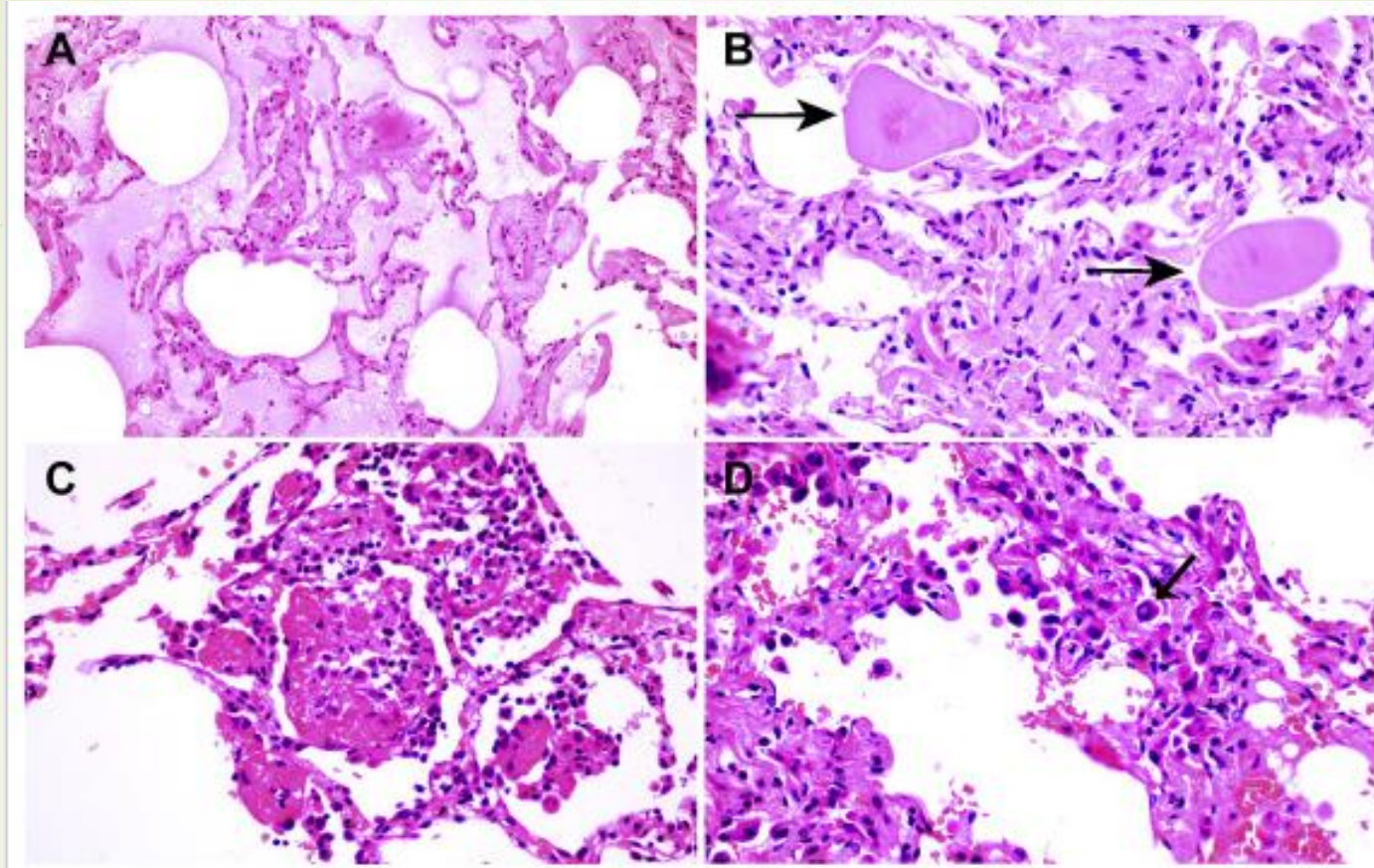
На 12-й день госпитализации, после необходимой подготовки, проведена торакоскопическая резекция средней доли правого легкого. На следующий день при аускультации с правой стороны определялись хрипы.

На 16-й день - стеснение в груди, одышка и сухой кашель, SpO₂ 72% - 88%.

На 24-й день – получены положительные результаты теста на Covid-19 (отделяемое верхних дыхательных путей).

На 27-й день пациентка впала в кому, а на 29-й день умерла.

Во время пребывания в больнице у нее не было температуры. В последствие стало известно, что пациентка контактировала с другим пациентом, инфицированным Covid-19.



Гистологические изменения в легких вдали от опухоли.

(А) Белковый экссудат в альвеолярных пространствах с гранулами;

(В) большие белковые глобулы (стрелки);

(С) внутриальвеолярный фибрин с ранней организацией, мононуклеарными воспалительными клетками и многоядерными гигантскими клетками;

(D) гиперпластические пневмоциты, некоторые с подозрением на вирусные включения (стрелка).

Случай 5.

Мужчина, 73 года был представлен для плановой операции по поводу верифицированной аденокарциномы в нижней доле правого легкого. Из анамнеза известно, что в течение 20 лет страдал гипертонической болезнью.

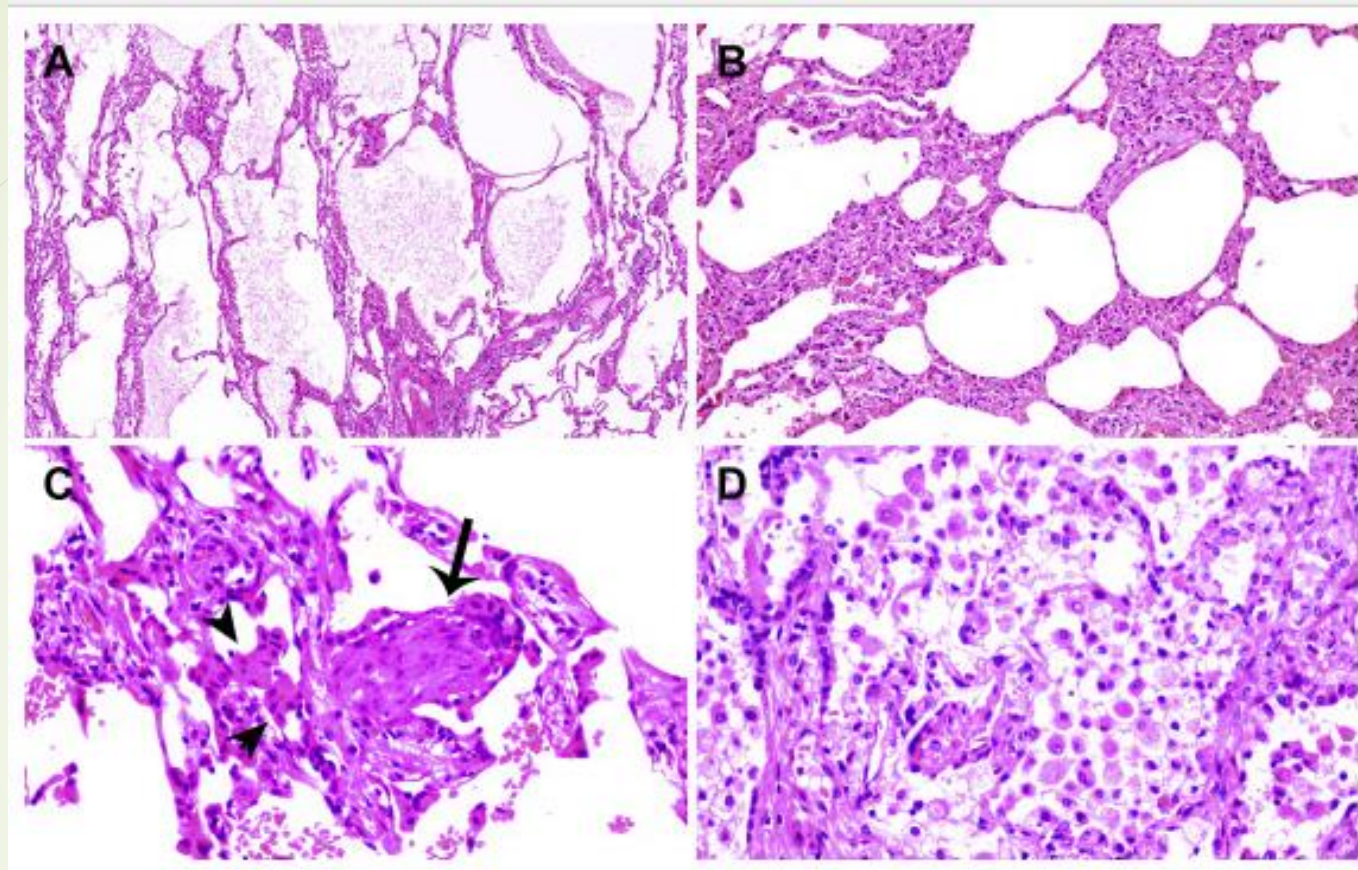
Пациент был госпитализирован через 1 неделю после биопсии в отделение торакальной онкологии, где ему была проведена резекция нижней доли правого легкого через 3 дня после поступления.

На 2й день после операции выполнена КТ грудной клетки - выявлены послеоперационные изменения и очаги по типу «матового стекла» в верхней доле правого легкого.

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 6 день после операции.

На 9-й день после операции у пациента поднялась температура до 38,2 °С, появился сухой кашель, стеснение в груди и мышечная боль. При ретроспективном повторном исследовании изображений пациенту был поставлен диагноз «подозрение на атипичную вирусную пневмонию». Тест на Covid-19 оказался положительным. Повторная КТ грудной клетки выявила дополнительные очаги по типу «матового стекла» в верхних долях обоих легких. Тесты на вирус гриппа и другие инфекционные агенты были отрицательными.

Пациент прошел курс лечения от новой коронавирусной пневмонии в инфекционном отделении. Выписан через 20 дней.



Гистологические изменения в легких вдали от опухоли:

(А) Белковый и фибриновый экссудат;

(В) диффузное утолщение альвеолярных перегородок вследствие пролиферации фибробластов и гиперплазии пневмоцитов II типа;

(С) пробки пролиферирующих фибробластов или «шариков фибробластов» в интерстиции (стрелка);

(D) макрофаги, проникающие в воздушное пространство и гиперплазия пневмоцитов II типа.

Анализ ткани легких 38 пациентов, которые умерли от COVID-19 в двух больницах Северной Италии.

Обнаружены особенности экссудативной и пролиферативной фаз диффузного альвеолярного заболевания: застой капилляров, некроз пневмоцитов, гиалиновые мембраны, интерстициальный отек, гиперплазия пневмоцитов II типа и реактивная атипия, тромбоцитарно-фибриновый тромб. Воспалительный инфильтрат представлен макрофагами в просветах альвеол и лимфоцитами в основном в интерстиции.

Электронная микроскопия выявила вирусные частицы в цитоплазматических вакуолях пневмоцитов.

Выводы и актуальность. Преобладающим паттерном поражений легких у пациентов с COVID-19 является диффузное альвеолярное заболевание. Часто встречаются образование гиалиновых мембран и атипичная гиперплазия пневмоцитов II типа. Основным релевантным открытием является наличие тромбоцитарных фибриновых тромбов в мелких артериальных сосудах; это важное наблюдение вписывается в клинический контекст коагулопатии, которая доминирует у этих пациентов.

Патоморфологические изменения при Covid-19 (обобщение)

Макроскопические изменения в респираторном тракте:

Трахея и бронхи без видимых признаков воспаления, просветы их свободны. Легкие тяжелые, пестрые, красного – темно-бордового цвета, паренхима отечная, плотной консистенции без очаговых поражений («большое пестрое легкое»).

Гистологические изменения в респираторном тракте:

- Острый респираторный дистресс-синдром:

острая стадия - диффузное альвеолярное повреждение с образованием гиалиновых мембран в альвеолах;

Стадия организации - расширение интерстициальных клеток, гиперплазия пневмоцитов II типа, отек и пролиферация фибробластов, внутриальвеолярные фибриновые экссудаты, преимущественно лимфоцитарная инфильтрация, обнаруживаются макрофаги, гигантские многоядерные клетки и вирусные включения в пневмоцитах II типа.

- Нарушение коагуляции: тромбоцитарные фибриновые тромбы в мелких артериальных сосудах.

Таким образом, для дифференциальной диагностики гриппа и Covid-19 необходимо учитывать:

- Данные эпиданамнеза (прибывание из соответствующих эпидочагов, контакт с пациентами с подтвержденными соответствующими вирусными заболеваниями, работа в медицинских учреждениях и т.д.);
- Время с последнего возможного контакта с инфицированным пациентом (**грипп** – 1-5 дней, **новая коронавирусная инфекция** – 1-14 дней);
- Течение болезни. Для **гриппа**, в первую очередь, характерен трахеит, для тяжелого течения **коронавирусной инфекции** характерно поражение легких без явлений трахеита, в остальном клинические проявления могут быть очень схожи.
- Сыпь при **гриппе** геморрагическая, при **Covid-19** сыпь может иметь вид распространенной крапивницы или как при тромбоцитопенической пурпуре; может быть петехиальная, эритематозная в том числе и папуловезикулярная экзантема.
- В обоих случаях при общих лабораторных и лучевых методах исследования характерны признаки вирусного заболевания, без патогномнических признаков. (В гемограмме - лимфоцитоз, нейтропения в неосложненных случаях; на КТ ОГК – двусторонние диффузные затенения по типу «матового стекла»).

Продолжение.

- При патоморфологическом исследовании при **гриппе** обнаруживается некротический трахеит с геморрагическим пропитыванием, сочетающийся с проявлениями геморрагического синдрома в других органах. В обоих случаях определяется «большое пестрое легкое».
- Гистологическая картина в обоих заболеваниях во многом схожа: отек межальвеолярных перегородок, выход жидкости в просветы альвеол, образование гиалиновых мембран, некроз альвеолоцитов, явления дистелектаза, геморрагические проявления (при **гриппе**) и образование тромбов (в обоих заболеваниях), мононуклеарная инфильтрация; в исходе – фиброз гиалиновых мембран и формирование «сотового легкого».
- При **гриппе** нарушения коагуляции проявляются в виде геморрагического синдрома. При **коронавирусной инфекции** – по типу гиперкоагуляции.
- Таким образом, можно сказать, что ключевым в диагностике гриппа и Covid-19 является метод ПЦР и ИГХ с использованием SARS-CoV спайк белковых антител, SARS-CoV нуклеокапсидных белковых антител, белковых антител в оболочке SARS-CoV, SARS-CoV мембранных белковых антител, поликлональных антител к NSP3, NSP5, NSP12, NSP13 (Папаин-подобная протеаза-антитела, антитело к 3-химотрипсин-подобной протеазе, РНК-зависимые антитела РНК-полимеразы, антитело к геликазе, соответственно).

A microscopic image showing several spherical, pinkish-red coronavirus particles with prominent, spike-like protrusions on their surface. The particles are set against a dark blue background with some lighter, out-of-focus areas. The text "Благодарю за внимание" is overlaid in the center.

Благодарю
за внимание

Используемая литература

- 1) «Инфекционные болезни» Е.П. Шувалова, Е.С. Белозеров, Т.В. Беляева, Е.И. Змушко. Учебник для студентов медицинских вузов. 8-е издание. 2016.
- 2) Инфекционные болезни: Учебник для курсантов и слушателей 4 и 5 курсов факультетов подготовки врачей / Под ред. К.В. Жданова. – 665 с.
- 3) Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции Covid-19. Версия 5 (08.04.2020).
- 4) Клинические рекомендации МЗ РФ «Грипп у взрослых» (пересмотр 2017г).
- 5) WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses. WHO, 2010
- 6) Thijs Kuiken, Jeffery Taubenberger «PATHOLOGY OF HUMAN INFLUENZA REVISITED» 2009
- 7) Патологическая анатомия : учебник / А. И. Струков, В. В. Серов. - 5-е изд., стер. - М.: Литтерра, 2010. - 880 с. : ил.
- 8) Анализ материалов аутопсий больных с Covid-19, Оклахома, США. Перевод из American journal of clinical pathology. 04.04.2020.
- 9) Histopathologic Changes and SARS–CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. 12.03.2020
- 10) Journal of Pharmaceutical Analysis. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19 Xiaowei Li, Manman Geng, YizhaoPeng, Liesu Meng, Shemin Lu. 05.03.2020.
- 11) Journal of Clinical Pathology Autopsy in suspected COVID-19 cases Brian Hanley, Sebastian B Lucas, Esther Youd, Benjamin Swift, Michael Osborn.
- 12) «Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy» Luca Carsana, Aurelio Sonzogni, Ahmed Nasr, Roberta Rossi, Alessandro Pellegrinelli, Pietro Zerbi, Roberto Rech, Riccardo Colombo, Spinello Antinori, Mario Corbellino, Massimo Galli, Emanuele Catena, Antonella Tosoni, Andrea Gianatti, Manuela Nebuloni
- 13) Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, Pigatto P, Monfrecola G, Piraccini BM, Veraldi S, Rubegni P, Cusini M, Caputo V, Rongioletti F, Berti E, Calzavara-Pinton P, Varicellalike exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients, Journal of the American Academy of Dermatology (2020) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.044>
- 14) Necrotizing tracheobronchitis causing airway obstruction complicated by pandemic 2009 H1N1 influenza: A case report. Chang J, Kim TO, Yoon JY, Kho BG, Shin HJ, Kwon YS, Kim YI, Lim SC
- 15) The Pathology of Influenza Virus Infections Jeffery K. Taubenberger and David M. Morens
- 16) Патологическая анатомия : атлас : учеб. пособие для студентов медицинских вузов и последипломного образования / (Зайратьянц О.В. И др.) ; под ред. О.В. Зайратьянца. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2012. – 960 с. : ил.
- 17) <https://www.antibodies-online.com/resources/18/5394/coronavirus-2019-ncov-research-antibodies-proteins-and-kits/>