

ПОРАЖЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

Б.А. МАГРУПОВ^{1,2}, В.У. УБАЙДУЛЛАЕВА^{1,2,4}, Т.А. ВЕРВЕКИНА^{1,2,4}, Р.И. ИСРАИЛОВ^{3,5},
Б.Р. МАМИРОВ⁴, Э.А. ЭШБАЕВ⁵, Х.З. ТУРСУНОВ⁵

¹Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент, Узбекистан

²Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан

³Республиканский патологоанатомический центр, Ташкент, Узбекистан

⁴Клиническая инфекционная больница Зангиота-1, Ташкентская область, Узбекистан

⁵Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

LESIONS OF INTERNAL ORGANS IN COVID-19 (LITERATURE REVIEW AND OWN DATA)

B.A. MAGRUPOV^{1,2}, V.U. UBAYDULLAEVA^{1,2,4}, T.A. VERVEKINA^{1,2,4}, R.I. ISRAILOV^{3,5},
B.R. MAMIROV⁴, E.A. ESHBAEV⁵, H.Z. TURSUNOV⁵

¹Republican Research Center of Emergency Medicine, Tashkent, Uzbekistan

²Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Tashkent, Uzbekistan

³Republican Center of center of Pathological Anatomy, Tashkent, Uzbekistan

⁴Infectious Diseases Clinical Hospital Zangiota-1, Tashkent region, Uzbekistan

⁵Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

В органах вне дыхательной системы патологические изменения часто неспецифичны, и неясно, в какой степени эти изменения обусловлены прямой инфекцией или непрямыми/вторичными механизмами повреждения органов или их комбинацией. Текущие исследования с использованием вскрытий направлены на то, чтобы ответить на вопросы о механизмах заболевания, например, сосредоточив внимание на вызывающих беспокойство вариантах и будущих проблемах, таких как состояния после COVID. Вскрытие является бесценным инструментом в медицине, и национальные и международные междисциплинарные совместные исследовательские инициативы, основанные на вскрытии, имеют важное значение.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, осложнения, повреждение внутренних органов, патоморфология.

In organs outside the respiratory system, pathological changes are often nonspecific and it is unclear to what extent these changes are due to direct infection or indirect/secondary mechanisms of organ damage, or a combination of both. Ongoing autopsy research aims to answer questions about disease mechanisms, for example by focusing on options of concern and future issues such as post-COVID conditions. Autopsy is an invaluable tool in medicine, and national and international multidisciplinary collaborative research initiatives based on autopsy are essential.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, complications, damage to internal organs, pathomorphology.

DOI: <https://doi.org/10.54185/TBEM/vol16 iss4/a12>

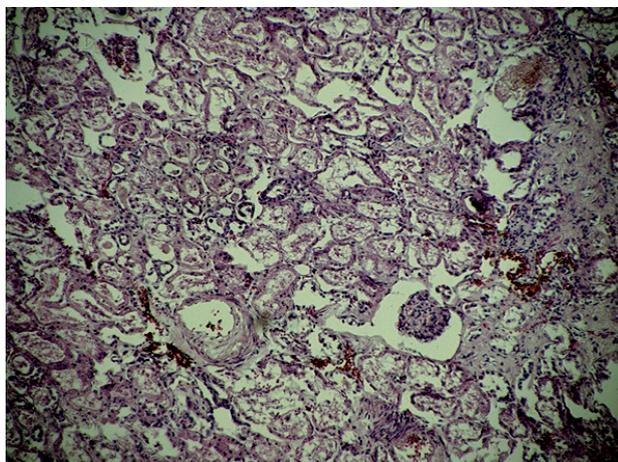
Введение

В нашей предыдущей публикации были представлены литературные данные и результаты собственных исследований легких и сердечно-сосудистой системы, умерших от COVID-19 пациентов. В настоящем сообщении мы даем анализ имеющихся сведений и собственные данные о поражении других органов и систем.

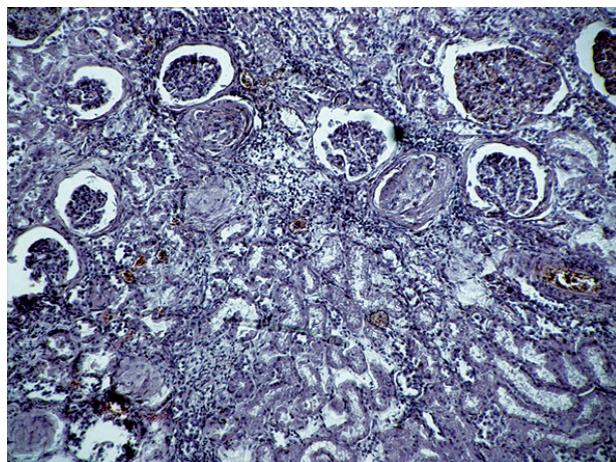
Почки

Поражение почек является одним из наиболее частых и тяжелых органных осложнений при тяжелом течении

COVID-19, в основном проявляясь острым поражением почек и ассоциированным с неблагоприятным исходом [1]. Наряду с диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и хроническими респираторными заболеваниями хронические заболевания почек являются наиболее важным основным заболеванием, связанным с риском тяжелого течения COVID-19 [2]. Кроме того, пациенты с хронической болезнью почек, диализом или трансплантацией почки особенно уязвимы для COVID-19 с высокой заболеваемостью и смертностью [3]. Почечный тропизм SARS-CoV-2 был впервые продемонстрирован при вскрытии [4] и связан с повышенной тяжестью заболевания и острым поврежде-



А



Б

Рис. 1. Изменения в почках у пациентов с COVID-19. Отек, очаговая лимфоцитарная инфильтрация стромы (А), некроз и гиалиноз отдельных клубочков (Б). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 50х

нием почек [1]. Пораженные почки в большинстве случаев обнаруживают острое канальцевое повреждение с последующей коллапсирующей гломерулопатией или, вероятно, неспецифическим или вторичным фокально-сегментарным гломерулосклерозом [5]. Наблюдались микротромбы или тромботическая микроангиопатия, но их трудно отнести непосредственно к инфекции SARS-CoV-2 [6]. Также была описана специфическая дисфункция проксимальных канальцев [7]. До сих пор неясно, в какой степени поражение почек опосредовано прямым вирусным воздействием на клетки почек, вторичными эффектами тяжелого течения болезни с цитокиновым штормом и гипоксией или их комбинацией (рис. 1).

Иммунная, лимфатическая и кроветворная системы

Воспалительная реакция при COVID-19 имеет некоторые отличия от других вирусных заболеваний легких, таких как грипп. Начальная воспалительная реакция возникает раньше у больных гриппом, при этом интенсивность воспаления в целом сопоставима. В отличие от гриппа, одним из отличительных признаков COVID-19 является отсутствие или отсроченное ограничение иммунного ответа из-за длительной персистенции вируса или нарушения функции эндотелия и микроциркуляции, что приводит к повышенному риску вторичных осложнений и фиброзного ремоделирования [8]. Нарушение иммунного ответа при тяжелом течении COVID-19, по-видимому, является результатом незрелых, дисфункциональных нейтрофилов и моноцитов [9]. Высокая доля бессимптомного или легкого течения заболевания при COVID-19, а также быстрый иммунный ответ и выработка антител после вакцинации могут быть объяснены перекрестно-реактивным иммунитетом с другими штаммами коронавируса [10, 11].

Распространенным явлением в лимфатических тканях после вирусных инфекций является расширение паракортикальных областей с экстрафолликулярной активацией В-клеток, вызванной антиген-специфически активированными Т-клетками. Эта экстрафолликулярная активация В-клеток является морфологическим коррелятом быстрых ответов В-клеток и сопровождается довольно маленькими неактивными зародышевыми центрами [12, 13]. При распознавании антигена В-клетки дифференцируются в короткоживущие антителообразующие клетки, активны

как передовые протекторы, не участвуют в переключении классов и не способны дифференцироваться в В-клетки памяти [12, 14]. Лимфатические узлы пациентов с COVID-19 проявляют эти особенности и характеризуются экстрафолликулярным накоплением плазмобластов [15, 16] и уменьшением В-клеток памяти [17, 18].

Периферическая лимфопения с потерей В-клеток памяти является типичным признаком тяжелого течения COVID-19, частично из-за перераспределения лимфоцитов из лимфатических органов в легкие [19, 20, 21]. Лимфатическое истощение также может наблюдаться в лимфатических узлах и селезенке из-за прямого цитопатического действия вируса [22]. У этих пациентов отсутствие реакции зародышевого центра сопровождается поразительным снижением В-клеток зародышевого центра, положительных по белку В-клеточной лимфомы 6 (BCL6), а также ранним специфическим блоком дифференцировки BCL6-положительных Т-хелперов вместе с увеличением TH1 клеток, продуцирующих цитокины, и aberrантное экстрафолликулярное накопление TNF- α [23]. Также были описаны доминирующая популяция CD8-позитивных Т-клеток и диффузное увеличение M2-поляризованных макрофагов [17, 24].

У пациентов с тяжелым течением COVID-19 наблюдается системная воспалительная реакция с измененным паттерном воспалительных хемокинов, цитокинов, высоким уровнем ферритина и нарушением регуляции пути IL-1/IL-6. Хотя эти особенности не являются специфическими для COVID-19 [25, 26, 27], нарушение регуляции цитокинов играет важную роль в прогрессировании тяжелого течения COVID-19. В контексте цитокинового шторма гемофагоцитоз в лимфатических узлах, селезенке и костном мозге был выдвинут в качестве возможных гистоморфологических признаков, хотя он не наблюдается повсеместно [28, 29].

Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром высвобождения цитокинов и синдром активации макрофагов представляют собой перекрывающиеся синдромы, характеризующиеся активацией лимфоцитов и макрофагов с последующим избыточным иммунным ответом, что приводит к полиорганному поражению. Кроме того, в большинстве сообщений описывается увеличение клеточности костного мозга со смещением влево. Увеличение общего числа макрофагов может быть связано с выраженным системным воспалением, тогда как увеличение количества CD8+ Т-клеток считается прямым следствием вирусной инфекции [30, 31, 32, 33]. Однако гистиоцитарная гиперплазия

со вторичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом в первую очередь наблюдалась при аутопсиях, указывающих на терминальную дисфункцию, но не у пациентов, выживших после инфекции, у которых наблюдалось снижение уровня IL-6 [24, 27]. Концепция формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек с последующей активацией каскада коагуляции – процесс, называемый «иммунотромбоз», – была признана стратегией эрадикации патогенов, которая может играть центральную роль в индукции или обострении аутоиммунных или сосудистых патологий при COVID-19 и других воспалительных состояниях [34, 35].

Печень, панкреатобилиарная и желудочно-кишечная система

Морфологические изменения печени довольно часто встречаются у живых и умерших пациентов с COVID-19; однако они в основном неспецифичны. Стеатоз, в основном макровезикулярный, встречается часто и с распространенностью 30–70%, вероятно, представляет собой предсуществующую находку и/или возможный результат гипоксии и побочных эффектов, связанных с лекарствами, а не вызванную вирусом патологию [36, 37]. Другие изменения, такие как легкий лобулярный гепатит, центрилобулярный застой и некроз, тромбоцитарно-фибриновые микротромбы (15–70% случаев) и холестаза, вероятно, связаны с цитокиновым штормом, общей гипоксией у пациентов с COVID-19 и септическими осложнениями [36, 38, 39]. Хотя в некоторых исследованиях вирусная РНК могла быть обнаружена в значительном количестве образцов печени [40], этот результат не мог быть подтвержден другими [41]. Мы отметили в печени расширение пространств Диссе, очаговую лимфоидную инфильтрацию, вакуольную дистрофию гепатоцитов (рис. 2, 3).

Повышение ферментов поджелудочной железы и острый панкреатит были описаны у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, особенно при тяжелых и критических проявлениях COVID-19 [42]. Хотя потенциальная причинно-следственная связь между вирусной инфекцией и повреждением панкреатобилиарных органов до сих пор полностью не изучена [43], было показано, что SARS-CoV-2 может инфицировать и реплицироваться *in ex vivo* в культивируемых островках поджелудочной железы человека, что было связано с морфологическими, транскрипционными и функциональными изменениями [44, 45]. В исследованиях

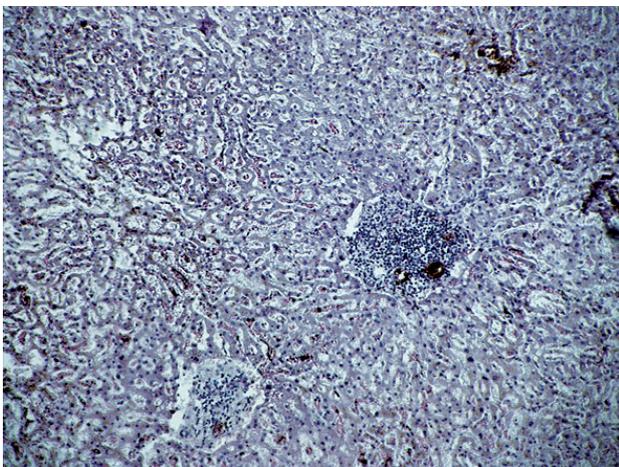


Рис. 2. Печень. Расширение пространств Диссе, очаговая лимфоидная инфильтрация вокруг портальных трактов. Окраска гематоксилином и эозином. x100

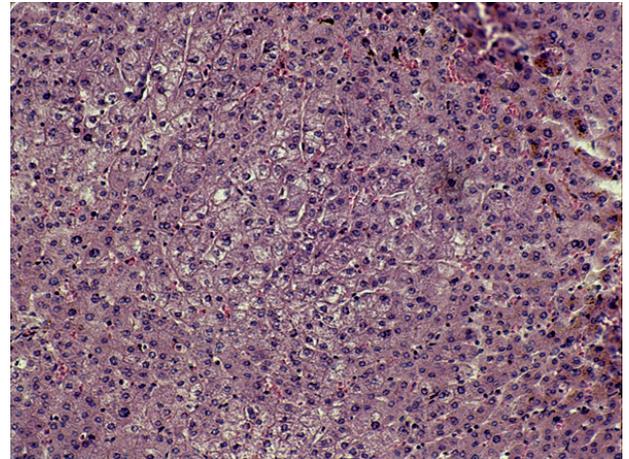


Рис. 3. Печень. Вакуольная дистрофия гепатоцитов, гиперемия синусоидных капилляров. Окраска гематоксилином и эозином. x200

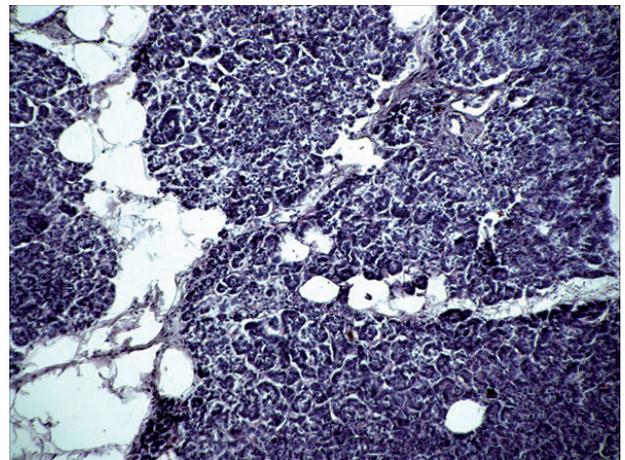


Рис. 4. Выраженный липоматоз ПЖ. Отек. Окраска гематоксилином и эозином. x100

вскрытия до сих пор не сообщалось о тяжелых повреждениях или ремоделировании поджелудочной железы во время COVID-19 [38]. Детальное исследование, особенно поджелудочной железы, часто затруднено характерным для нее быстрым посмертным аутолизом. Недавно описанное тяжелое проявление холангиопатии, настолько тяжелое, что может привести к трансплантации печени, скорее всего, представляет собой вариант вторичного склерозирующего холангита у пациентов в критическом состоянии [46, 47]. В наших наблюдениях преимущественно имели место выраженный липоматоз и отек ткани поджелудочной железы, что рассматривалось нами как проявление сахарного диабета, имевшего места у значительной части умерших пациентов (рис. 4).

Желудочно-кишечные симптомы, такие как анорексия, диарея, тошнота и рвота, были зарегистрированы примерно у 15% пациентов с COVID-19, и наблюдались некоторые случаи с изолированными желудочно-кишечными проявлениями [48]. Вирусная РНК может быть обнаружена в образцах фекалий пациентов с COVID-19, и положительный результат на вирусную РНК может сохраняться даже после того, как образцы мокроты становятся отрицательными при определении при помощи ПЦР [49]. Фекальная передача возможна в лабораторной системе, о чем свидетельствует инфицирование клеточных линий карциномы толстой кишки (Caco) и органоидов кишечника [50]. Истинный риск и

актуальность передачи SARS-CoV-2 фекально-оральным путем остаются неясными и, по-видимому, имеют довольно ограниченное значение. Иммуногистохимия и данные одноклеточного транскриптома выявили экспрессию ACE2 и TMPRSS2 в энтероцитах тонкой и толстой кишки, наиболее распространенную в подвздошной кишке [51, 52]. Данные об исследовании эндоскопических или операционных образцов немногочисленны и до сих пор состоят только из небольших серий случаев или отчетов о случаях. У пациентов с COVID-19 с желудочно-кишечными симптомами структурные повреждения были вариабельными и варьировали от ограниченного и очагового воспаления с интерстициальным отеком, сопровождающимся плазмноклеточными и лимфоцитарными инфильтратами, до значительного изъязвления и некроза слизистой оболочки. Примечательно, что различные исследования подтвердили наличие вирусной РНК и антигенов в эпителиальных клетках кишечника, а также в макрофагах и лимфоцитах, что свидетельствует об активной репликации SARS-CoV-2 в кишечнике.

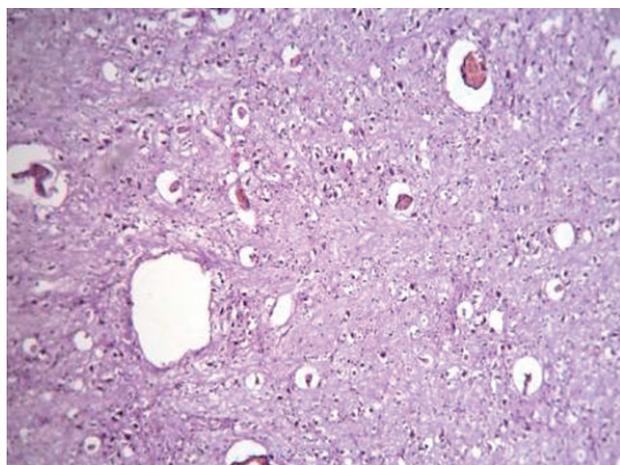
Нервная система и скелетные мышцы

Инвазия SARS-CoV-2 в центральную нервную систему (ЦНС) происходит через кровь или нервы. Гематогенный путь подтверждается тем фактом, что COVID-19 приводит к виремии, а SARS-CoV-2 нацелен на эндотелиальные клетки головного мозга [53, 54, 55]. Кроме того, SARS-CoV-2 не только транспортируется через эндотелиальные клетки головного мозга, но и реплицируется в них [56]. Обонятельный путь и транспорт по блуждающим нервам были предложены в качестве входа в ЦНС. Дисфункция обонятельной системы является ключевым симптомом COVID-19, а SARS-CoV-2 колонизирует носовую полость. SARS-CoV-2 дополнительно проходит в ЦНС через обонятельные и чувствительные нервные окончания в обонятельной слизистой оболочке, что обсуждается с данными в пользу и против этой концепции [54, 57]. При COVID-19 наблюдается дисфункция блуждающего нерва, а вирусные белки SARS-CoV-2 могут быть обнаружены у пациентов с COVID-19, поэтому необходимо учитывать вагусный путь проникновения SARS-CoV-2 в ЦНС [58, 59]. При рассмотрении более крупных невропатологических исследований [53, 54, 55, 60, 61] очаговые церебральные инфаркты обнаруживаются примерно в 13% аутопсий. Однако церебральная гипоксия при COVID-19 до сих пор однозначно не определена. Гло-

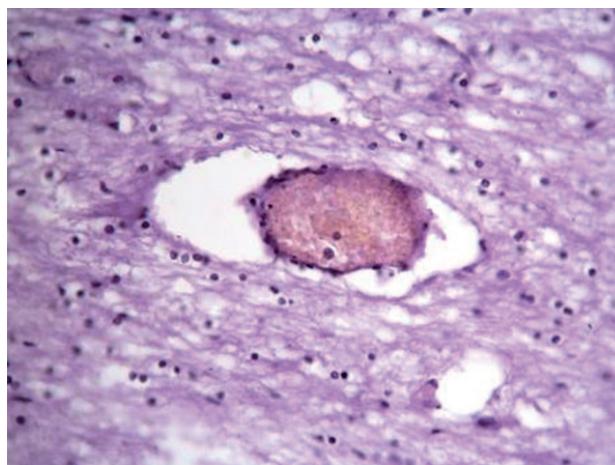
бальные гипоксически-ишемические состояния, возможно, возникающие в результате дыхательной недостаточности при COVID-19, необходимо отличать от очаговых церебральных тромбоэмболических событий и пациентов с синдромом системной гиперкоагуляции. Цитокиновый шторм приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера. В отличие от активации микроглии, о которой сообщалось во многих исследованиях, было описано лишь несколько случаев энцефалита или менингита [62].

Субпопуляции микроглии и астроцитов, связанные с COVID-19, имеют общие черты с теми, что обнаруживаются при нейродегенеративных заболеваниях [63, 64], а синоптическая передача сигналов возбуждающих нейронов верхнего слоя, связанная с когнитивной функцией, преимущественно затрагивается при COVID-19 [64]. Поскольку пациенты с COVID-19 часто умирают от бактериальной суперинфекции, сепсиса, ИВЛ и полифармакотерапии, а также длительного пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ) с изолирующей средой/деафферентацией, для выявления COVID-19 потребуются сравнительные исследования со сходной клинической картиной специфических энцефалопатических изменений. До сих пор нет доказательств наличия в ЦНС резервуара жизнеспособного вируса SARS-CoV-2 [58], даже несмотря на то, что вирусная РНК или белок могут быть обнаружены на барьерах ЦНС. Будущей задачей является определение того, как ЦНС способствует возникновению симптомов пост-COVID-синдрома, таких как усталость, головные боли, аносмия, мышечная слабость и когнитивная дисфункция. Хотя уже существуют крупные исследования пост-COVID-синдрома с тысячами участников [65], временной промежуток недостаточен, чтобы можно было сказать, как будут развиваться долгосрочные последствия. Пациенты с неврологическими признаками пост-COVID-синдрома, вероятно, представляют собой гетерогенную группу: у одних наблюдается дисрегуляция микробиома, у других – изменения сосудистой системы или дисфункция передачи сигналов в стволе мозга, а у третьих наблюдается продолжающееся низкоуровневое воспаление или аутоиммунные реакции, проявляющиеся у восприимчивых лиц [66].

COVID-19 может поражать периферическую нервную систему, соответствующую диагностическим критериям острой полирадикулоневропатии. В начале пандемии предполагалось, что, как и другие вирусы, SARS-CoV-2 мо-



А



Б

Рис. 5. Выраженный перинуклеарный отек, стазы в капиллярах головного мозга. Окраска гематоксилином и эозином. А – x 100; Б – x 400.

жет напрямую заражать периферические нейроны или вызывать синдром Гийена–Барре (СГБ) [67, 68]. Однако более поздние эпидемиологические исследования не обнаружили связи СГБ и SARS-CoV-2 [69].

Обнаруженные нами изменения в виде перинуклеарного и периваскулярного отека, стазы в микроциркуляторном русле, не могут быть расценены как характерные проявления коронавирусной инфекции (рис. 5).

Точно так же предполагается, что прямая инфекция волокон скелетных мышц или аутоиммунная миопатия/миозит, вызванные SARS-CoV-2, вызывают миалгию, мышечную слабость и повышенный уровень креатинкиназы (КК), которые часто наблюдаются у пациентов с COVID-19 [67] и были более выражены у пациентов в критическом состоянии по сравнению с людьми с легким поражением [70]. Посмертное исследование случай-контроль не смогло выявить признаков инфекции скелетных мышц, но выявило миозиты с разной степенью тяжести при COVID-19. Воспаление мышц коррелировало с длительностью заболевания, поддерживая постинфекционную, иммуноопосредованную патологию [71].

Эндокринные органы

Дисфункция щитовидной железы при COVID-19 встречается часто, начиная от тиреотоксикоза, наблюдаемого у 15–20% пациентов, и заканчивая синдромом гипотиреоза и нетиреоидных заболеваний [72, 73]. Причины поражения щитовидной железы остаются неясными, и было рассмотрено множество предполагаемых объяснений. Прямая инфекция фолликулярного эпителия щитовидной железы представляется предполагаемым патогенным процессом, учитывая высокую экспрессию ACE2 по сравнению, например, с легкими [74]. Однако исследования, анализирующие РНК или белок SARS-CoV-2, дали противоречивые результаты: в некоторых исследованиях сообщалось о наличии вирусных компонентов [75], а в других — нет [29, 39]. Гистологические анализы тканей, полученных при аутопсии, дали противоречивые результаты, а щитовидная железа, как и другие эндокринные органы, еще недостаточно изучена в большинстве аутопсийных исследований [74, 76]. Наличие интерстициальных лимфоидных инфильтратов в щитовидной железе, о которых обычно сообщается при COVID-19, трудно отличить от ранее существовавшего тиреоидита, и поэтому его значение неясно [74]. Независимо от основного патогенеза, степень дисфункции щитовидной железы прямо коррелирует с прогнозом пациентов. Современные знания о влиянии SARS-CoV-2 на другие эндокринные органы, такие как гипофиз, паращитовидная железа, надпочечники, гонады, эндокринная поджелудочная железа и диффузная нейроэндокринная система, остаются в зачаточном состоянии [76].

Анализ 80 аутопсий [77] позволил выявить особенности патологических процессов в разных органах, некоторые из них косвенно указывают на цитопатическое действие вируса (лимфоцитарный пневмонит, лимфоцитарный миокардит, острый инсулит, тиреоидит де Кервена, лимфоцитарный адреналит).

Суперинфекции

SARS-CoV-2 индуцирует повреждение эпителия, что приводит к нарушению барьерной функции эпителия и последующему вторжению вторичных патогенов [78]. В клиническом контексте инвазивная вентиляция легких и другие осложнения (например, сепсис и полиорганная недостаточность) могут еще больше усугубить эти изменения. В целом, однако, суперинфекции не увеличиваются на

ранней стадии заболевания COVID-19, возникают с той же частотой, что и при других системных вирусных инфекциях (например, гриппе), и обычно передаются через дыхательную систему [79]. Сочетание подавления белков, играющих ключевую роль в системе врожденного иммунитета, например, толл-подобных рецепторов, и лечения кортикостероидами при тяжелом течении COVID-19, может способствовать повышенной восприимчивости к опасным для жизни микозам и бактериальным суперинфекциям с сепсисом, особенно у пациентов с длительной интенсивной терапией по поводу инфекции SARS-CoV-2 [17, 38, 80, 81, 82].

Что осталось неясным, ограничения и выводы

С начала пандемии наше понимание COVID-19 значительно расширилось. Помимо огромных усилий в клинических и вирусологических исследованиях, данные, полученные в результате клинических и судебно-медицинских вскрытий, представляют собой важную опору для быстрого роста знаний. Большинство результатов аутопсии предоставляют информацию о тяжелых и более поздних стадиях заболевания и помогают очертить расхождения между клинической картиной и фактическим поражением органов, выступая в качестве ключевых движущих сил для разработки новых диагностических и терапевтических подходов, а также обратной связи.

Ценность и важность вскрытий значительно возросла во время пандемии COVID-19. Это омолодило область клинических вскрытий, которая постепенно становилась всё уменьшающейся отраслью патологии. Это также привело к значительному увеличению признания широкой применимости большинства новых технологий биомедицинских исследований, даже в посмертных и аутопсийных тканях, что привело к получению данных, выходящих далеко за рамки классического гистопатологического анализа. Использование этих методов предсказывает очень четкое будущее для дальнейшего развития аутопсии после COVID-19. Однако также стало очевидным, что для многих биоматериалов и данных в настоящее время нам не хватает сопоставимых или согласованных контрольных или эталонных когорт аутопсии. Увеличение количества клинических вскрытий является обязательной ступенькой в качестве подготовки к следующей пандемии — и к промежуточному периоду — для сбора эталонных значений и биоматериалов и обеспечения оптимальной подготовки патологоанатомов и судебно-медицинских экспертов.

Нынешние огромные знания о COVID-19 стали возможными только благодаря междисциплинарному, систематическому и целостному анализу результатов клинических наблюдений, визуализации, лабораторной диагностики и вскрытий. Однако существует значительный риск чрезмерной интерпретации (неспецифических) результатов. До сих пор ни одна другая болезнь не изучалась так широко, за столь короткий период времени и с такой интенсивностью десятками специалистов. Неудивительно, что многие современные исследования, не только по вскрытиям, имеют ограничения, о которых следует помнить. К ним относятся одноцентровые схемы, часто с ограниченным числом случаев и, что важно, с отсутствием контрольной популяции. Объединение национальных и международных совместных инициатив кажется неизбежным для эффективной борьбы с пандемией COVID-19 и создания инфраструктуры готовности к будущему. Немецкие инициативы, Сеть вскрытий в условиях пандемии (DEFEAT PANDEMics) и Реестр вскрытий COVID-19 (DeRegCOVID) являются национальными примерами, демонстрирующими, что совместные подходы осуществимы, эффективны и могут служить образцом для других стран. Эти примеры должны послужить инициатором международных инициатив, которые проводятся в

клинической медицине, таких как исследование «Солидарность» ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения), но еще не в патологии. Кроме того, сеть работает на комплексной, совместной и междисциплинарной основе, включая вирусологов, биологов и клиницистов, и открыта для любого нового сотрудничества и дополнительного опыта.

Важные открытые вопросы для будущих исследований включают (долгосрочные) последствия COVID-19, особенно состояния после COVID («длительный COVID») [83]. Вскрытие и молекулярные методы, вероятно, помогут разгадать механизмы этих состояний в конкретных системах органов. Это может включать персистенцию вируса в тканях, аберрантные иммунные фенотипы резидентных клеток или даже аутоиммунные процессы. Дополнительные открытые вопросы также включают (иммунную) патологическую роль вариантов вируса. Консорциум DEFEAT PANDEMics недавно начал подробное посмертное секвенирование вируса в смертельных случаях. Первые отчеты о вскрытии указывают на отсутствие различий в вирусной нагрузке и органотропизме между диким типом и первым релевантным вариантом вируса V.1.1.7 [84].

Вместе с тем остается неясным, в какой степени инвазия или репликация вируса может способствовать повреждению внелегочных органов, например, почек. Такая патология, как гиперкоагуляция, может представлять собой косвенное последствие тяжелого течения заболевания и полиорганной недостаточности или сочетание прямых и косвенных эффектов. Будущие совместные исследования, объединяющие знания и материалы, полученные при вскрытии, вместе с клиническими исследованиями и доклиническими моделями необходимы для анализа этих возникающих вопросов.

Литература

- Braun F., Lutgehetmann M., Pfefferle S., Wong M.N., Carsten A., Lindenmeyer M.T., et al. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. *Lancet*. 2020;396(10251):597-598. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31759-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31759-1)
- Clark A., Jit M., Warren-Gash C., Guthrie B., Wang H.H.X., Mercer S.W., et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(8):1003-1017. [https://doi.org/10.1016/S2214-109x\(20\)30264-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109x(20)30264-3)
- Jager K.J., Kramer A., Chesnaye N.C., Couchoud C., Sanchez-Alvarez J.E., Garneata L., et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int*. 2020;98(6):1540-1548. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.09.006>
- Puelles V.G., Lutgehetmann M., Lindenmeyer M.T., Spermhake J.P., Wong M.N., Allweiss L., et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;383:590-592. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>
- Ferlicot S., Jamme M., Gaillard F., Oniszczuk J., Couturier A., May O., et al. The spectrum of kidney biopsies in hospitalized patients with COVID-19, acute kidney injury, and/or proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(7):1253-1262. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab042>
- Tiwari N.R., Phatak S., Sharma V.R., Agarwal S.K. COVID-19 and thrombotic microangiopathies. *Thromb Res*. 2021;202:191-198. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.04.012>
- Werion A., Belkhir L., Perrot M., Schmit G., Aydin S., Chen Z., et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney Int*. 2020;98(5):1296-1307. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.019>
- Budinger G.R.S., Misharin A.V., Ridge K.M., Singer B.D., Wunderink R.G. Distinctive features of severe SARS-CoV-2 pneumonia. *J Clin Invest*. 2021;131(14):e149412. <https://doi.org/10.1172/JCI149412>
- Schulte-Schrepping J., Reusch N., Paclik D., Bassler K., Schlickeiser S., Zhang B., et al. Severe COVID-19 is marked by a dysregulated myeloid cell compartment. *Cell*. 2020;182:1419-1440 e1423. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.001>
- Braun J., Loyal L., Frentsch M., Wendisch D., Georg P., Kurth F., et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature*. 2020;587:270-274. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2598-9>
- Loyal L., Braun J., Henze L., Kruse B., Dingeldey M., Reimer U., et al. Cross-reactive CD4(+) T cells enhance SARS-CoV-2 immune responses upon infection and vaccination. *Science*. 2021;374:eabh1823. <https://doi.org/10.1126/science.abh1823>
- Brighenti A., Andrulis M., Geissinger E., Roth S., Muller-Hermelink H.K., Rudiger T. Extrafollicular proliferation of B cells in the absence of follicular hyperplasia: a distinct reaction pattern in lymph nodes correlated with primary or recall type responses. *Histopathology*. 2005;47:90-100. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2005.02173.x>
- Haslbauer J.D., Zinner C., Stalder A.K., Schneeberger J., Menter T., Bassetti S., et al. Vascular damage, Thromboinflammation, Plasmablast activation, T-cell dysregulation and pathological histiocytic response in pulmonary draining lymph nodes of COVID-19. *Front Immunol*. 2021;12:763098. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.763098>
- Chappell C.P., Draves K.E., Giltiy N.V., Clark E.A. Extrafollicular B cell activation by marginal zone dendritic cells drives T cell-dependent antibody responses. *J Exp Med*. 2012;209:1825-1840. <https://doi.org/10.1084/jem.20120774>
- Wildner N.H., Ahmadi P., Schulte S., Brauneck F., Kohsar M., Lutgehetmann M., et al. B cell analysis in SARS-CoV-2 versus malaria: increased frequencies of plasmablasts and atypical memory B cells in COVID-19. *J Leukoc Biol*. 2021;109:77-90. <https://doi.org/10.1002/JLB.5COVA0620-370RR>
- Zhang Q., Bastard P., Liu Z., Le Pen J., Moncada-Velez M., Chen J., et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515): eabd4570. <https://doi.org/10.1126/science.abd4570>
- Haslbauer J.D., Matter M.S., Stalder A.K., Tzankov A. Histomorphological patterns of regional lymph nodes in COVID-19 lungs. *Pathologie*. 2021;42(1):89-97. <https://doi.org/10.1007/s00292-021-00945-6>
- Newell K.L., Clemmer D.C., Cox J.B., Kayode Y.I., Zoccoli-Rodriguez V., Taylor H.E., et al. Switched and unswitched memory B cells detected during SARS-CoV-2 convalescence correlate with limited symptom duration. *PLoS One*. 2021;16:e0244855. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244855>
- De Biasi S., Lo Tartaro D., Meschiari M., Gibellini L., Bellinazzi C., Borella R., et al. Expansion of plasmablasts and loss of memory B cells in peripheral blood from

- COVID-19 patients with pneumonia. *Eur J Immunol.* 2020;50:1283–1294.
<https://doi.org/10.1002/eji.202048838>
20. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708–1720.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
 21. Malik P., Patel U., Mehta D., Patel N., Kelkar R., Akrmah M., et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med.* 2021;26:107–108.
<https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111536>
 22. Abdullaev A., Odilov A., Ershler M., Volkov A., Lipina T., Gasanova T., et al. Viral Load and Patterns of SARS-CoV-2 Dissemination to the Lungs, Mediastinal Lymph Nodes, and Spleen of Patients with COVID-19 Associated Lymphopenia. *Viruses.* 2021;13:1410.
<https://doi.org/10.3390/v13071410>
 23. Kaneko N., Kuo H.H., Boucau J., Farmer J.R., Allard-Chamard H., Mahajan V.S. Loss of Bcl-6-expressing T follicular helper cells and Germinal centers in COVID-19. *Cell.* 2020;183:143–157 e113.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.025>
 24. Nunez-Torron C., Ferrer-Gomez A., Moreno Moreno E., Perez-Mies B., Villarrubia J., Chamorro S., et al. Secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis in COVID-19: correlation of the autopsy findings of bone marrow haemophagocytosis with HScore. *J Clin Pathol.* 2021;75:383–389.
<https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-207337>
 25. Feld J., Tremblay D., Thibaud S., Kessler A., Naymagon L. Ferritin levels in patients with COVID-19: A poor predictor of mortality and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Lab Hematol.* 2020;42:773–779.
<https://doi.org/10.1111/ijlh.13309>
 26. Loscoco G.G., Malandrino D., Barchiesi S., Berni A., Poggesi L., Guglielmelli P., Vannucchi A.M. The HScore for secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, calculated without a marrow biopsy, is consistently low in patients with COVID-19. *Int J Lab Hematol.* 2020;42:e270–e273.
<https://doi.org/10.1111/ijlh.13310>
 27. Prieto-Perez L., Fortes J., Soto C., Vidal-Gonzalez A., Alonso-Riano M., Lafarga M., et al. Histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis and acute alveolar damage in COVID-19 infection. *Mod Pathol.* 2020;33(11):2139–2146.
<https://doi.org/10.1038/s41379-020-0613-1>
 28. Liu B., Li M., Zhou Z., Guan X., Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun.* 2020;111:102452.
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102452>
 29. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
 30. Dewaele K., Claeys R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020;135(25):2323.
<https://doi.org/10.1182/blood.202006505>
 31. Gupta A., Weitzman S., Abdelhaleem M. The role of hemophagocytosis in bone marrow aspirates in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(2):192–194.
<https://doi.org/10.1002/pbc.21441>
 32. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J., Across Speciality Collaboration UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–1034.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
 33. Prilutskiy A., Kritselis M., Shevtsov A., Yambayev I., Vadlamudi C., Zhao Q., et al. SARS-CoV-2 infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Clin Pathol.* 2020;154(4):466–474.
<https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa124>
 34. Nicolai L., Leunig A., Brambs S., Kaiser R., Joppich M., Hoffknecht M.L., et al. Vascular neutrophilic inflammation and immunothrombosis distinguish severe COVID-19 from influenza pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2021;19(2):574–581.
<https://doi.org/10.1111/jth.15179>
 35. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H., Gockman K., Zuo M., Madison J.A., et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020;55(11):e138999.
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.138999>
 36. Fassin M., Mescoli C., Sbaraglia M., Guzzardo V., Russo F.P., Fabris R., et al. Liver histopathology in COVID-19 patients: a mono-Institutional series of liver biopsies and autopsy specimens. *Pathol Res Pract.* 2021;221:153451.
<https://doi.org/10.1016/j.prp.2021.153451>
 37. Nardo A.D., Schneeweiss-Gleixner M., Bakail M., Dixon E.D., Lax S.F., Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int.* 2021;41:20–32.
<https://doi.org/10.1111/liv.14730>
 38. Evert K., Dienemann T., Brochhausen C., Lunz D., Lubnow M., Ritzka M., et al. Autopsy findings after long-term treatment of COVID-19 patients with microbiological correlation. *Virchows Arch.* 2021;479:97–108.
<https://doi.org/10.1007/s00428-020-03014-0>
 39. Zhao C.L., Rapkiewicz A., Maghsoodi-Deerwester M., Gupta M., Cao W., Palaia T., et al. Pathological findings in the postmortem liver of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Hum Pathol.* 2021;109:59–68.
<https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.11.015>
 40. Lagana S.M., Kudose S., Iuga A.C., Lee M.J., Fazlollahi L., Remotti H.E., et al. Hepatic pathology in patients dying of COVID-19: a series of 40 cases including clinical, histologic, and virologic data. *Mod Pathol.* 2020;33:2147–2155.
<https://doi.org/10.1038/s41379-020-00649-x>
 41. Massoth L.R., Desai N., Szabolcs A., Harris C.K., Neyaz A., Crotty R., et al. Comparison of RNA in situ hybridization and immunohistochemistry techniques for the detection and localization of SARS-CoV-2 in human tissues. *Am J Surg Pathol.* 2021;45(1):14–24.
<https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001563>
 42. Zippi M., Hong W., Traversa G., Maccioni F., De Biase D., Gallo C., Fiorino S. Involvement of the exocrine pancreas during COVID-19 infection and possible pathogenetic hypothesis: a concise review. *Infez Med.* 2020;28:507–515.
 43. De Madaria E., Capurso G. COVID-19 and acute pancreatitis: examining the causality. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18:3–4.
<https://doi.org/10.1038/s41575-020-00389-y>
 44. Muller J.A., Gross R., Conzelmann C., Kruger J., Merle U., Steinhart J., et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab.* 2021;3:149–165.

- <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00347-1>
45. Wu C.T., Lidsky P.V., Xiao Y., Lee I.T., Cheng R., Nakayama T., et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic beta cells and elicits beta cell impairment. *Cell Metab.* 2021;33(1565–1576):e1565. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.05.013>
 46. Faruqi S., Okoli F.C., Olsen S.K., Feldman D.M., Kalia H.S., Park J.S., et al. Cholangiopathy after severe COVID-19: clinical features and prognostic implications. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(7):1414–1425. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001264>
 47. Klindt C., Jensen B.E., Brandenburger T., Feldt T., Killer A., Schimmoller L., et al. Secondary sclerosing cholangitis as a complication of severe COVID-19: a case report and review of the literature. *Clin Case Rep.* 2021;9(5):e04068. <https://doi.org/10.1002/ccr3.4068>
 48. Guo M., Tao W., Flavell R.A., Zhu S. Potential intestinal infection and faecal-oral transmission of SARS-CoV-2. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18:269–283. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00416-6>
 49. Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R., Han K., Wu G., Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different types of clinical specimens. *JAMA.* 2020;323(18):1843–1844. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
 50. Lamers M.M., Beumer J., van der Vaart J., Knoops K., Puschhof J., Breugem T.I., et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science.* 2020;369(6499):50–54. <https://doi.org/10.1126/science.abc1669>
 51. Wang M.Y., Zhao R., Gao L.J., Gao X.F., Wang D.P., Cao J.M. SARS-CoV-2: Structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:587269. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.587269>
 52. Zhang H., Kang Z.J., Gong H.Y., Xu D., Wang J., Li Z.X., et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut.* 2020;69:1010–1018. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320953>
 53. Matschke J., Lutgehetmann M., Hagel C., Sperhake J.P., Schroder A.S., Edler C., et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol.* 2020;19(11):919–929. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30308-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30308-2)
 54. Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C., Franz J., Thomas C., Mothes R., et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021;24:168–175. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5>
 55. Solomon I.H., Normandin E., Bhattacharyya S., Mukerji S.S., Keller K., Ali A.S., et al. Neuropathological features of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:989–992. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2019373>
 56. Krasemann S., Haferkamp U., Pfefferle S., Woo M.S., Heinrich F., Schweizer M., et al. The blood-brain barrier is dysregulated in COVID-19 and serves as a CNS entry route for SARS-CoV-2. *Stem. Cell Rep.* 2022;17:307–320. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.12.011>
 57. Khan M., Yoo S.J., Clijsters M., Backaert W., Vanstapel A., Speleman K., et al. Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb. *Cell.* 2021;184(5932–5949):e5915. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.10.027>
 58. Bulfamante G., Bocci T., Falleni M., Campiglio L., Coppola S., Tosi D. et al. Brainstem neuropathology in two cases of COVID-19: SARS-CoV-2 trafficking between brain and lung. *J Neurol.* 2021;268:4486–4491. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10604-8>
 59. Glatzel M., Hagel C., Matschke J., Sperhake J., Deigendesch N., Tzankov A., Frank S. Neuropathology associated with SARS-CoV-2 infection. *Lancet.* 2021;397(10271):276. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00098-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00098-2)
 60. Deigendesch N., Sironi L., Kutza M., Wischniewski S., Fuchs V., Hench J., et al. Correlates of critical illness-related encephalopathy predominate postmortem COVID-19 neuropathology. *Acta Neuropathol.* 2020;140:583–586. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02213-y>
 61. Rimmelink M., De Mendonca R., D’Haene N., De Clercq S., Verocq C., Lebrun L., et al. Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020;24:495. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03218-5>
 62. Chou S.H., Beghi E., Helbok R., Moro E., Sampson J., Altamirano V., et al. Global incidence of neurological manifestations among patients hospitalized with COVID-19-A report for the GCS-Neuro COVID consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5):e2112131. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.12131>
 63. Schwabenland M., Salie H., Tanevski J., Killmer S., Lago M.S., Schlaak A.E., et al. Deep spatial profiling of human COVID-19 brains reveals neuroinflammation with distinct microanatomical microglia-T-cell interactions. *Immunity.* 2021;54(1594–1610):e1511. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.06.002>
 64. Yang A.C., Kern F., Losada P.M., Agam M.R., Maat C.A., Schmartz G.P., et al. Dysregulation of brain and choroid plexus cell types in severe COVID-19. *Nature.* 2021;595:565–571. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03710-0>
 65. Taquet M., Geddes J.R., Husain M., Luciano S., Harrison P.J. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021;8(5):416–427. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5)
 66. Proal A.D., VanElzakker M.B. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. *Front Microbiol.* 2021;12:698169. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.698169>
 67. Guidon A.C., Amato A.A. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology.* 2020;94:959–969. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009566>
 68. Studart-Neto A., Guedes B.F., Tuma R.L.E., Camelo Filho A.E., Kubota G.T., Iepsen B.D., et al. Neurological consultations and diagnoses in a large, dedicated COVID-19 university hospital. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020;78:494–500. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20200089>
 69. Keddie S., Pakpoor J., Mousele C., Pipis M., Machado P.M., Foster M., et al. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barre syndrome. *Brain.* 2021;144(2):682–693. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa433>
 70. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>

71. Aschman T., Schneider J., Greuel S., Meinhardt J., Streit S., Goebel H.H., et al. Association between SARS-CoV-2 infection and immune-mediated myopathy in patients who have died. *JAMA Neurol.* 2021;78(8):948-960. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.2004>
72. Chen W., Tian Y., Li Z., Zhu J., Wei T., Lei J. Potential interaction between SARS-CoV-2 and thyroid: a review. *Endocrinology.* 2021;162(3):bqab004. <https://doi.org/10.1210/endo/bqab004>
73. Khoo B., Tan T., Clarke S.A., Mills E.G., Patel B., Modi M., et al. Thyroid function before, during, and after COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:e803-e811. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa830>
74. Scappaticcio L., Pitoia F., Esposito K., Piccardo A., Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;22:803-815. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09615-z>
75. Bradley B.T., Maioli H., Johnston R., Chaudhry I., Fink S.L., Xu H., et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet.* 2020;396(10247):320-332. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31305-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31305-2)
76. Parolin M., Parisotto M., Zanchetta F., Sartorato P., De Menis E. Coronaviruses and endocrine system: a systematic review on evidence and shadows. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2021;21(7):1242-1251. <https://doi.org/10.2174/1871530320666200905123332>
77. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., Багдасарян Т.Р., Грецов Е.М., Демура С.А. и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Судебная медицина. 2020;6(2):8-30 [Kogan Ye.A., Berezovskiy Yu.S., Prosenko D.D., Bagdasaryan T.R., Gresov Ye.M., Demura S.A. i dr. Patologicheskaya anatomiya infektsii, vizvannoy SARS-CoV-2. Sudebnaya medisina. 2020;6(2):8-30. In Russian]. <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>
78. Polak S.B., Van Gool I.C., Cohen D., von der Thusen J.H., van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol.* 2020;33:2128-2138. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0603-3>
79. Hughes S., Troise O., Donaldson H., Mughal N., Moore L.S.P. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:1395-1399. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.025>
80. Alanio A., Delliere S., Fodil S., Bretagne S., Megarbane B. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8:e48-e49. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30237-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30237-X)
81. Koehler P., Bassetti M., Chakrabarti A., Chen S.C.A., Colombo A.L., Hoenigl M., et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(6):e149-e162. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30847-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30847-1)
82. Park A., Iwasaki A. Type I and type III interferons – induction, signaling, evasion, and application to combat COVID-19 cell host. *Microbe.* 2020;27:870-878. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.008>
83. Ackermann M., Wagner W.L., Rellecke P., Akhyari P., Boeken U., Reinecke P. Parvovirus B19-induced angiogenesis in fulminant myocarditis. *Eur Heart J.* 2020;41:1309. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa092>
84. Heinrich F., Meissner K., Langenwalder F., Puschel K., Norz D., Hoffmann A., et al. Postmortem stability of SARS-CoV-2 in nasopharyngeal mucosa. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(1):329-331. <https://doi.org/10.3201/eid2701.203112>

COVID-19 ОҚИБАТИДА ИЧКИ АЪЗОЛАРНИНГ ШИКАСТЛАНИШИ (АДАБИЁТ ШАРҲИ ВА ЎЗ КУЗАТУВЛАРИМИЗ)

Б.А. МАГРУПОВ^{1,2}, В.У. УБАЙДУЛЛАЕВА^{1,2,4}, Т.А. ВЕРВЕКИНА^{1,2,4}, Р.И. ИСРОИЛОВ^{3,5}, Б.Р. МАМИРОВ⁴,
Э.А. ЭШБАЕВ⁵, Х.З. ТУРСУНОВ⁵

¹Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази, Тошкент, Ўзбекистон

²Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази, Тошкент, Ўзбекистон

³Республика патологик анатомия маркази, Тошкент, Ўзбекистон

⁴Зангиота 1-сон юқумли касалликлар шифохонаси, Тошкент вилояти, Ўзбекистон

⁵Тошкент тиббиёт академияси, Тошкент, Ўзбекистон

Нафас олиш тизимидан ташқари аъзоларда патологик ўзгаришлар кўпинча ўзига хос эмас ва бу ўзгаришлар тўғридан-тўғри инфекция ёки аъзо шикастланишининг билвосита/иккиламчи механизмлари ёки иккаласининг комбинацияси билан боғлиқлиги аниқ эмас. Давом этаётган аутопсия тадқиқотлари касалликнинг механизмлари ҳақидаги саволларга жавоб беришга қаратилган, масалан, ташвишланиш вариантлари ва COVID-19 дан кейинги ҳолатлар каби келажақдаги муаммоларга эътибор қаратиш. Аутопсия тиббиётда бебаҳо восита бўлиб, аутопсияга асосланган миллий ва халқаро мультидисциплинар ҳамкорликдаги тадқиқот ташаббуслари муҳим аҳамиятга эга.

Калит сўзлар: COVID-19, SARS-CoV-2, асоратлар, ички аъзоларнинг шикастланиши, патоморфология.