

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ COVID-19 (LONG-COVID)

¹Гюева З.В. ORCID: 0000-0002-5456-8692. SPIN-код: 9210-9726,
^{1,2}Конторщикова А.С. ORCID:0000-0002-1032-0353. SPIN-код: 3667-0750,
¹Зенцова Е.О. ORCID:0009-0004-5961-8355,
^{1,2}Васюкова О.А. ORCID:0000-0001-6068-7009. SPIN-код: 2242-0958,
¹Мхитаров В.А. ORCID:0000-0002-4427-1991. SPIN-код: 3998-2748,
¹Кактурский Л.В. ORCID:0000-0001-7896-2080. SPIN-код:8472-0440,
^{1,2,3}Михалёва Л.М. ORCID:0000-0003-2052-914X

¹Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», Москва, e-mail: morfolhum@mail.ru;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 имени академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, e-mail: gkb31@zdrav.mos.ru;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: rmapo@rmapo.ru

В данной статье представлено клиническое наблюдение пациента женского пола, умершего через 63 дня после диагностированной новой коронавирусной инфекции, методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Описаны основные и дополнительные гистохимические и иммуногистохимические методы окраски для подтверждения патологических изменений в органах и тканях. Проанализированы данные истории болезни – данные клинико-лабораторной диагностики, заключительный клинический диагноз, протокол патолого-анатомического исследования. При проведении комплексного патоморфологического исследования аутопсийного материала было подтверждено хроническое течение новой коронавирусной инфекции со специфическими патоморфологическими изменениями в легких: внутриклеточные вирусные частицы (положительная реакция на вирусный антиген) в альвеолярных макрофагах, экссудативно-пролиферативная фаза диффузного альвеолярного повреждения, очаговый фиброз межальвеолярных перегородок, мукоидное набухание стенок артерий. Помимо этого, обнаружены мелкие очаги амилоидных отложений в стенках кровеносных сосудов внутренних органов, что более характерно для ранних этапов развития системного АА-амилоидоза, который, вероятно, развился на фоне длительного течения COVID-19. Таким образом, хроническое течение новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, является актуальной проблемой системы здравоохранения, в связи с чем необходимо продолжить работу над дальнейшим наблюдением и лечением данной группы пациентов.

Ключевые слова: Long-Covid, АА-амилоидоз, иммуногистохимия, патоморфология.

Исследование выполнено в рамках государственного задания, регистрационный номер ЕГИСУ 123030700032-9.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF INTERNAL ORGANS FOR CHRONIC COVID-19 (LONG-COVID)

¹Gioeva Z.V., ^{1,2}Kontorshchikov A.S., ¹Zentsova E.O., ^{1,2}Vasyukova O.A.,
¹Mkhitarov V.A., ¹Kaktursky L.V., ^{1,2,3}Mikhaleva L.M.

¹Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific institution «Petrovsky National Research Centre of Surgery», Moscow, e-mail: morfolhum@mail.ru;

²City Budget Institution «City Clinical Hospital № 31 named after academician G.M. Savelyeva of the Moscow Health Department», Moscow, e-mail: gkb31@zdrav.mos.ru;

³Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, e-mail: rmapo@rmapo.ru

This article presents a clinical observation of a deceased patient, 63 days after a new coronavirus infection was diagnosed using real-time polymerase chain reaction. Basic and additional histochemical and immunohistochemical staining methods for confirming pathological changes in organs and tissues are described.

The data of the medical history were analyzed - data from clinical and laboratory diagnostics, the final clinical diagnosis, and the protocol of pathological and anatomical examination. When conducting a comprehensive pathomorphological study of autopsy material, the chronic course of a new coronavirus infection with specific pathomorphological changes in the lungs was confirmed: intracellular viral particles in alveolar macrophages, the exudative-proliferative phase of diffuse alveolar damage, focal fibrosis of the interalveolar septa, mucoid swelling of the arterial walls. In addition, small foci of amyloid deposits were found in the walls of blood vessels of internal organs, which is more typical for the early stages of the development of systemic AA amyloidosis, which probably developed against the background of a long course of COVID-19. Thus, the chronic course of the new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus is an urgent problem for the healthcare system, and therefore it is necessary to continue work on further observation and treatment of this group of patients.

Keywords: Long-Covid, AA - amyloidosis, immunohistochemistry, pathomorphology.

The study was carried out within the framework of a state assignment, registration number EGISU 123030700032-9.

Введение

Long-Covid – одно из клинических течений новой коронавирусной инфекции. Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE) характеризует Long-Covid как симптоматический COVID-19 в период от 4 до 12 недель после заражения с сохраняющимися симптомами, которые продолжают или развиваются после острого течения COVID-19 и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [1, с. 6–12]. Одновременно национальный институт здравоохранения (NIH) и центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) используют определение длительного COVID-19 как период симптоматических проявлений от 4 недель и более, развившегося после острого течения инфекционного процесса [2, 3]. Однако некоторые авторы трактуют Long-Covid как результат хронической персистенции вируса в организме [4].

На сегодняшний день доказано, что острое течение COVID-19 не только вызывает поражение легких, но и характеризуется развитием синдрома системного воспалительного ответа [5]. После первичной острой инфекции, как и при других вирусных заболеваниях, было описано множество длительных симптомов – постоянные симптомы и потенциальные последствия более четырех недель с момента начала заболевания, основными признаками которых являются одышка, когнитивные нарушения, усталость, беспокойство и депрессия, нарушения со стороны сердечно-сосудистой, легочной систем и выделительной функции [5, 6, 7].

Современные методы исследования позволили достаточно полно изучить геном и патогенез новой коронавирусной инфекции в остром периоде заболевания [8, 9, 10]. В то же время в литературе появляются данные об описании амилоидных масс во внутренних органах у пациентов, не только в остром периоде заболевания, но и у ранее перенесших новую коронавирусную инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2 [11, 12, 13]. Описанные ранее изменения легких и кровеносных сосудов в рамках течения новой коронавирусной инфекции

также встречаются у умерших пациентов, ранее перенесших новую коронавирусную инфекцию [14, 15, 16].

АА-амилоидоз – это заболевание, обусловленное внеклеточным отложением нерастворимых β -складчатых листов, состоящих из амилоидных фибрилл и амино(N)-терминального фрагмента SAA (сывороточный амилоид А) [17]. Отложения амилоидных масс нарушают структуру тканей и в последующем приводят к дисфункции самого органа. Классический и хорошо изученный патогенез АА-амилоидоза обусловлен хроническим воспалением, в то же время в исследовании авторы описали посттрансляционную модификацию (PTM) образования амилоидных фибрилл, включающую в себя карбамилрование, ацетилирование и окисление, выявленные на N-концевых пептидах SAA, помимо этого, высокая концентрация сывороточного амилоида А после достижения критического порога приводит к его агрегации и отложению амилоида в тканях [18, 19].

Амилоидогенные свойства белков вируса SARS-CoV-2, а именно S-белка, N- и E-протеина, были подтверждены биохимическим и биофизическим исследованиями. Отмечено, что два из них, N-протеин и S-белок, наиболее распространены в клетках человека, инфицированных вирусом SARS-CoV-2 [13, 19, 20].

Существует гипотеза, что тяжесть новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, приводит к увеличению агрегации белков и образованию амилоида. Доказано, что сывороточный амилоид А (SAA) является специфическим острофазным маркером и возникает в сочетании с воспалением и цитокиновым штормом, которые наблюдались в остром периоде заболевания COVID-19, поэтому тяжесть течения инфекционного процесса напрямую связана с достаточно высокой концентрацией SAA, что согласуется с гипотезой развития АА-амилоидоза [21, 22, 23].

Выделяют следующие варианты амилоидных отложений легких: узловой легочный амилоидоз, диффузный альвеолярно-септальный амилоидоз (DASA), трахеобронхиальный амилоидоз, амилоидоз медиастинального лимфатического узла и плевральный амилоидоз [24, 25]. В данном клиническом наблюдении диагностирован альвеолярно-септальный АА-амилоидоз.

В своем ретроспективном исследовании авторы оценили концентрацию SAA у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в зависимости от тяжести течения инфекционного процесса и летальных исходов. При анализе 5617 пациентов они выявили увеличение концентрации SAA при корреляции с тяжелым течением COVID-19 (летальные исходы и ОРДС), тем не менее, еще предстоит исследовать долгосрочный риск развития амилоидоза [26].

Сосудистый АА-амилоидоз представляет собой проявление системного АА-амилоидоза с отложениями амилоидных фибрилл в стенках кровеносных сосудов селезенки, печени (в основном вокруг центральной вены), почках (сосудистая нефропатия), легких и сердца [27]. Выявленный авторами вариант «сосудистого» поражения почек отличается от «клубочкового» тем, что отложения амилоида в стенках кровеносных сосудов мозгового вещества не оказывают влияния на фильтрационную функцию клубочков [28]. Обнаруженные авторами отложения АА-амилоида в стенках кровеносных сосудов и описанная очаговая дезорганизация их стенок свидетельствуют об эндотелиальной дисфункции, что в последующем может привести к тромбозу кровеносных сосудов [29, с. 12–13].

Цель исследования: изучить постмортальные патоморфологические особенности легких и кровеносных сосудов паренхиматозных органов у пациента женского пола с хроническим течением COVID-19 (Long-Covid).

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации и протокола патолого-анатомического исследования пациента женского пола, умершего через 63 дня после диагностированной новой коронавирусной инфекции. Аутопсийный материал фиксировали в 10%-ном нейтральном забуференном растворе формалина в течение 72 часов с дальнейшей гистологической проводкой материала в автоматическом гистопроцессоре Leica ASP 300 (Leica Microsystems, Германия), заливали в парафин на станции Leica EG 1160 (Германия), изготавливали гистологические срезы толщиной 3–4 микрометра с помощью микротомы LeicaRM 2125 RTS (Германия). Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, гистохимическими окрасками по Зербино (MSB по Лёндруму) и конго красным, комбинированной гистохимической окраской по Ван Гизону в автоматической станции Leica ST 5010 (Leica Microsystems, Германия). Для ИГХ-исследования использовали гистологические парафиновые срезы толщиной 3–4 мкм, которые наносили на высокоадгезивные стекла и высушивали в термостате при температуре 70°C в течение 2 часов. Окраску проводили с использованием двухэтапного стрептавидин-биотин-пероксидазного метода с демаскировкой антигена и применением наборов моноклональных и поликлональных антител. Иммуногистохимическое окрашивание производили в иммуностейнерах Ventana BenchMark ULTRA IHC/ISH (США) и Leica Bond-MAX (Германия) на парафиновых срезах по стандартной методике. В исследовании использовали следующие антитела: к цитокератину 5/6, к Р-компоненту амилоида, АА-амилоиду, AL-каппа, AL-лямбда и транстирретиновому амилоиду. Микроскопическое исследование осуществляли на триокулярном микроскопе Leica DMLB (Германия) с использованием цифровой камеры Leica DFC 420 (Германия). Микроскопическое исследование амилоида осуществляли на поляризационном световом

микроскопе Leica DM2500 (Германия), оснащенном набором люминесцентных фильтров 340–560 нм. Анализ полученных изображений выполнен с помощью программного обеспечения ImageScore Color M, калибровка измерений производилась с помощью объекта-микрометра для микроскопа с ценой деления 0,01 мм.

Клинический случай. У пациента женского пола, 70 лет, в марте 2021 года была диагностирована новая коронавирусная инфекция. После выписки из инфекционного стационара больная не вставала с постели. Через 2 месяца, в мае 2021 года, поступила в тяжелом состоянии по СМП в стационар с подозрением на острый коронарный синдром. На момент госпитализации ЧДД 18 в минуту, ЧСС 116 в минуту. В общем анализе крови – тромбоцитоз (тромбоциты крови $476 \times 10^9/\text{л}$), в биохимическом анализе крови – повышение С-реактивного белка (23,42 мг/л), Д-димера (3246 нгФЭЕ/мл). При анализе гуморального иммунитета отмечены повышенные фракции иммуноглобулинов: IgG 634,05 ЕД/мл, IgM – 5,00 ОСЕ. В анамнезе: гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, риск ССО 4, нарушения ритма сердца: постоянная форма фибрилляции предсердий. Несмотря на проводимую терапию, состояние пациента женского пола оставалось тяжелым, на 4-е сутки госпитализации констатирована биологическая смерть.

Был сформулирован заключительный клинический диагноз.

Основное заболевание. Ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии неизвестной давности, кардиоэмболический патогенетический вариант.

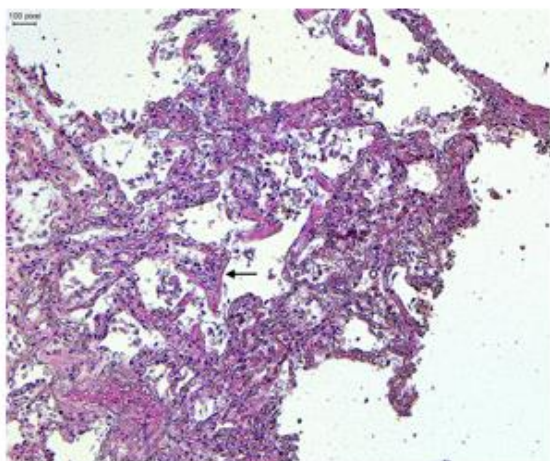
Фоновые заболевания. Гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, риск ССО 4. Нарушение ритма сердца: постоянная форма фибрилляции предсердий, риск CHA₂DS₂-VASc – 8 баллов.

Осложнения. ХСН IIБ степени (по Стражеско–Василенко). Пролежни спины, крестца.

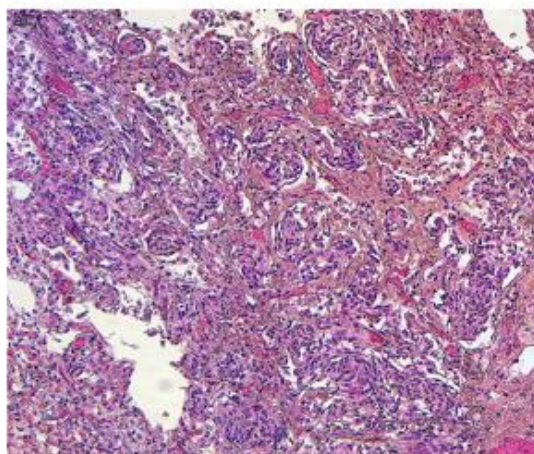
Сопутствующие заболевания. Ишемическая болезнь сердца: перенесенный в прошлом острый инфаркт миокарда. Перенесенная новая коронавирусная инфекция (от марта 2021 г.).

Протокол патолого-анатомического исследования:

Легкие массой 1300 г, тестоватой консистенции, с поверхности серовато-красного цвета, на разрезе темно-красные, с поверхности разрезов стекает большое количество розовой пенистой жидкости и небольшое количество жидкой крови. Сегментарные и субсегментарные бронхи с гладкими сероватыми стенками, не выступают над поверхностью разрезов, просветы пусты. Микроскопически: альвеолы местами эмфизематозно расширены, просветы с единичными альвеолярными макрофагами, плазмócитами и десквамированным эпителием (рис. 1А), местами плоскоклеточная метаплазия альвеолярного эпителия (рис. 1Б).



А

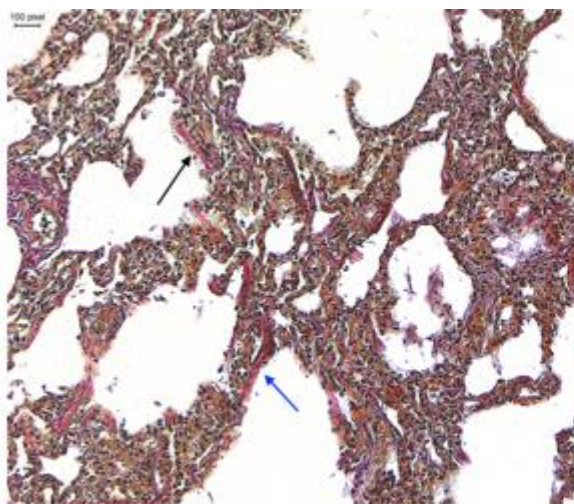


Б

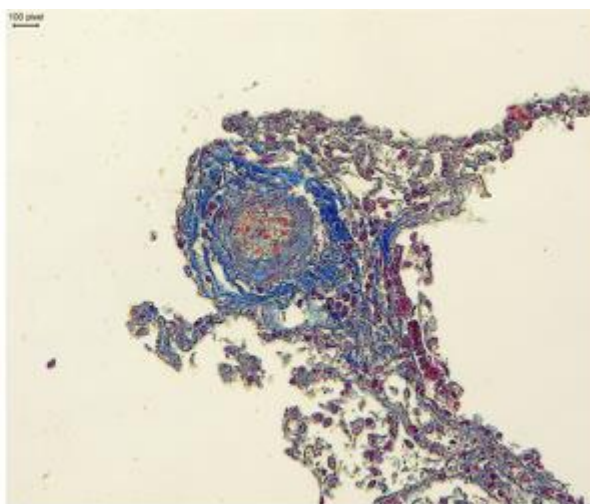
Рисунок 1. Патоморфологические изменения легких пациента женского пола, 70 лет, умершего от хронического течения COVID-19. Увеличение $\times 100$.

А – единичные гиалиновые мембраны по контурам альвеол (стрелка), десквамированный альвеолярный эпителий; Б – Множественные очаги плоскоклеточной метаплазии альвеолярного эпителия. Окраска гематоксилином и эозином

Очаги фиброзной ткани с наличием фибробластоподобной реакции, единичные гиалиновые мембраны были дифференцированы гистохимической окраской по Ван Гизону (рис. 2А). Эндотелиальная выстилка кровеносных сосудов местами была нарушена. При гистохимической окраске по Зербино отмечено мукоидное набухание стенок кровеносных сосудов (рис. 2Б).



А



Б

Рисунок 2. Патоморфологические изменения легких пациента женского пола, 70 лет, умершего от хронического течения COVID-19. Увеличение А $\times 100$, Б $\times 200$.

А – гиалиновые мембраны по контурам альвеол (черная стрелка), очаговый фиброз межальвеолярных перегородок (синяя стрелка) (гистохимическая окраска по Ван Гизону); Б – Мукоидное набухание стенки кровеносного сосуда (гистохимическая окраска по Зербино)

В среднем слое кровеносных сосудов, по контурам альвеол авторами выявлены бесструктурные гомогенные эозинофильные отложения, которые при гистохимической окраске конго красным и исследовании в поляризованном свете имели характерное для амилоида яблочно-зеленое свечение (рис. 3, 4).

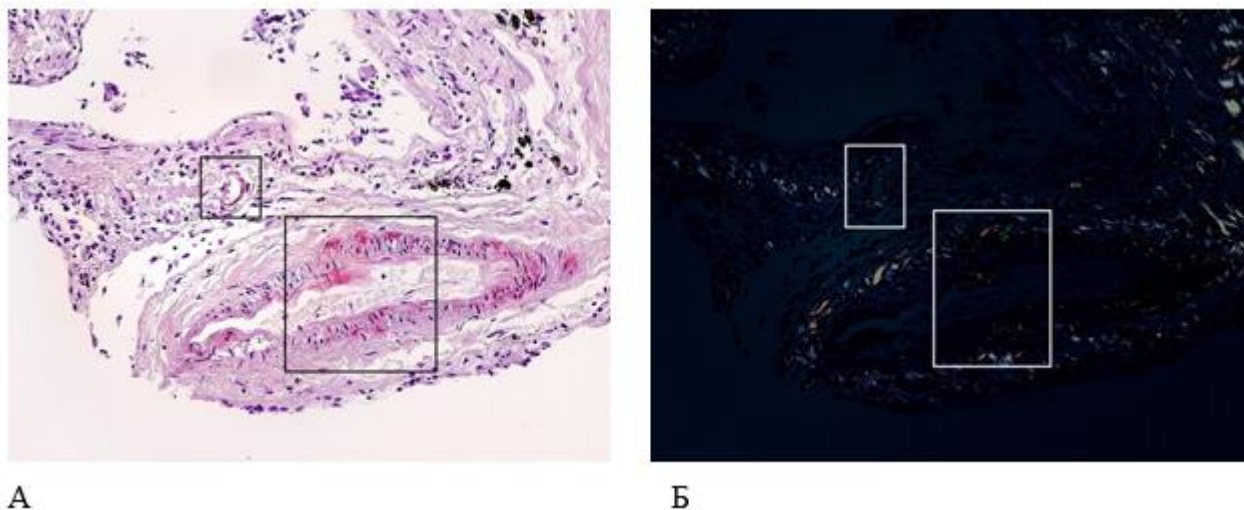


Рисунок 3. Патоморфологические изменения легких пациента женского пола, 70 лет, умершего от хронического течения COVID-19. Увеличение $\times 200$.

А – Отложения амилоидоподобных масс в стенках кровеносных сосудов (гистохимическая окраска конго красным); Б – яблочно-зеленое свечение амилоида при поляризованном свете (поляризационная микроскопия)

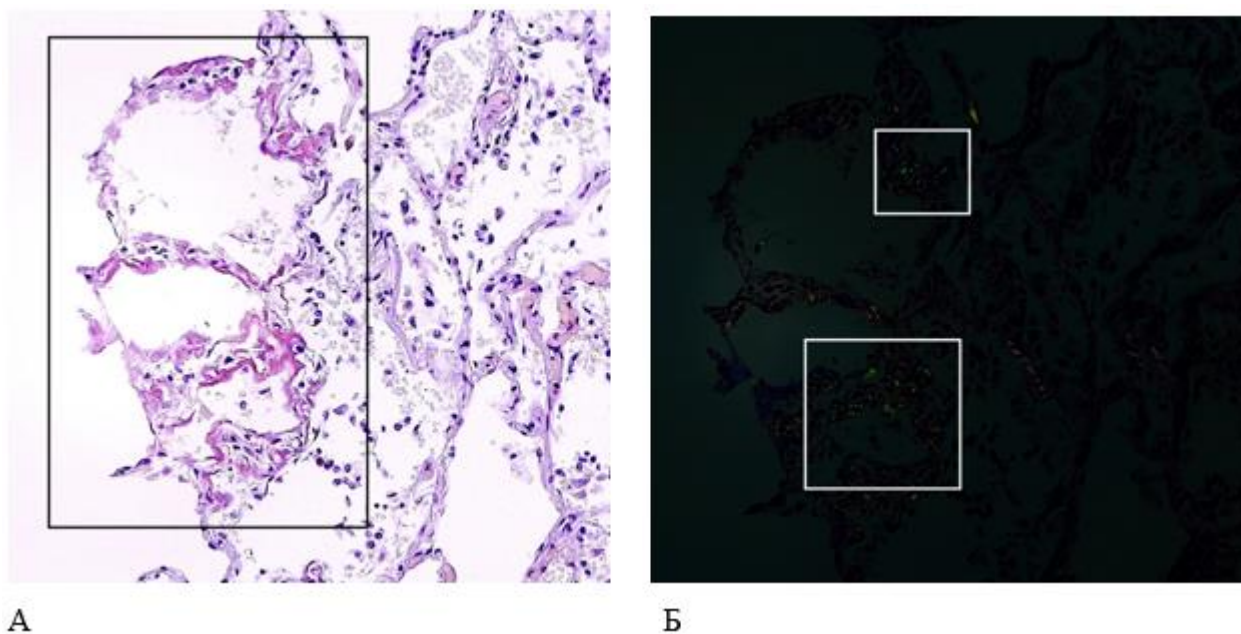


Рисунок 4. Патоморфологические изменения легких пациента женского пола, 70 лет, умершего от хронического течения COVID-19. Увеличение ×200.

А – Отложения амилоидоподобных масс по контурам альвеол (гистохимическая окраска конго красным); Б – яблочно-зеленое свечение амилоида при поляризованном свете (поляризационная микроскопия)

Иммуногистохимическое исследование с использованием антитела к цитокератину 5/6 подтвердило плоскоклеточную метаплазию альвеолярного эпителия (рис. 5А), а при применении антитела к S-белку SARS-CoV-2 были идентифицированы фрагменты S-белка вируса в альвеолярных макрофагах (рис. 5Б).

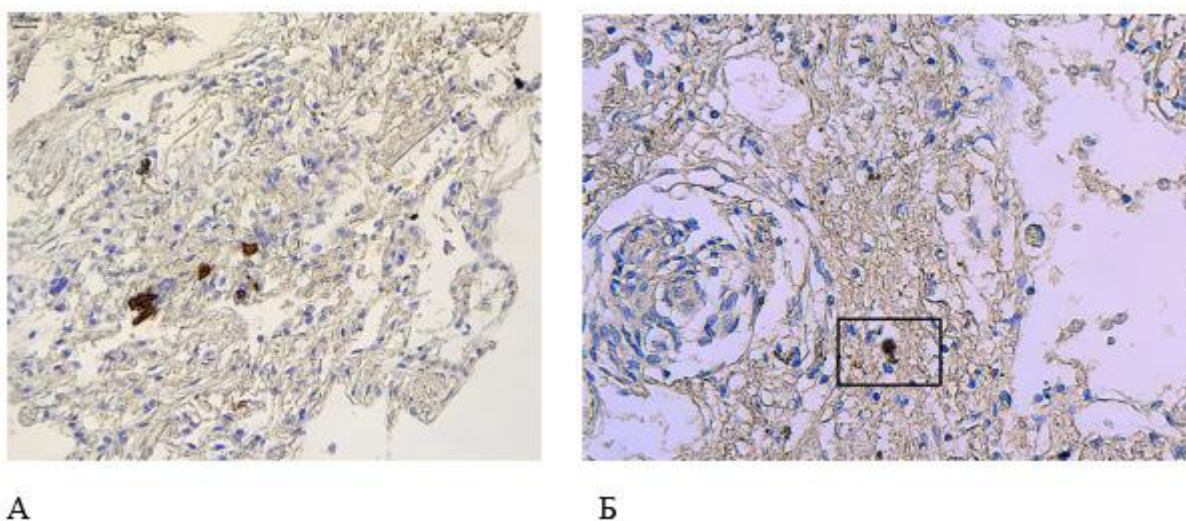
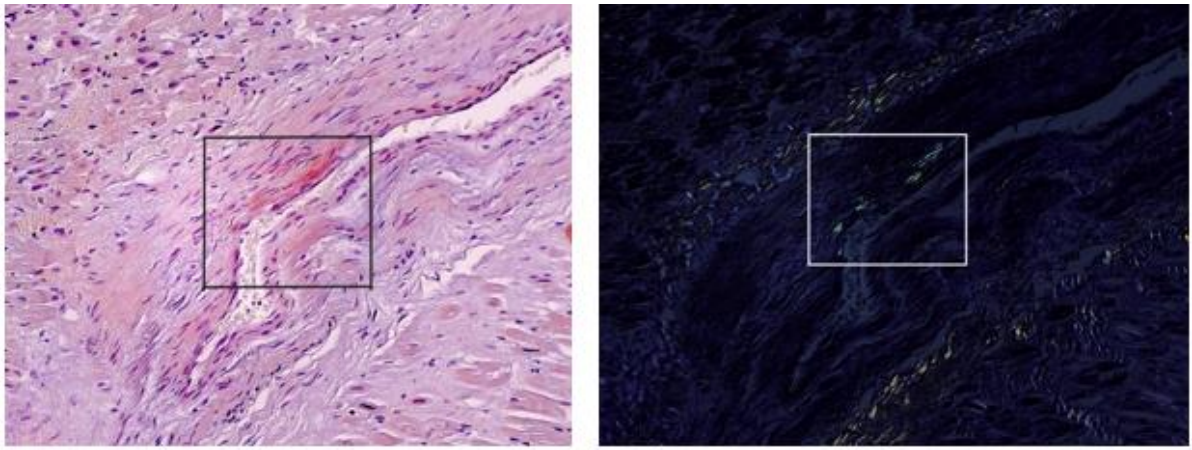


Рисунок 5. Патоморфологические изменения легких пациента женского пола, 70 лет, умершего от хронического течения COVID-19. Увеличение ×200. А – Плоскоклеточная метаплазия альвеолярного эпителия, положительная иммуногистохимическая реакция с использованием антител к цитокератину 5/6, Б – Положительная иммуногистохимическая реакция с использованием антител к S-белку SARS-CoV-2 в альвеолярном макрофаге

Сердце массой 610 г, размеры – 12х16х5 см, толщина стенки правого желудочка 0,2 см, левого 1,8 см. Полости сердца расширены, миокард на разрезе буро-коричневого цвета, дряблый, в верхней трети межжелудочковой перегородки интрамуральный участок плотной белесоватой ткани размером 1х0,7х0,2 см. При микроскопическом исследовании обнаружены дистрофия и гипертрофия кардиомиоцитов с их диссоциацией, перинуклеарные отложения гранул липофусцина, помимо этого – обширные поля разрастания грубоволокнистой соединительной ткани. При окраске конго красным выявлены амилоидные структуры в стенках кровеносных сосудов, которые имели яблочно-зеленое свечение в поляризованном свете (рис. 6).



А

Б

Рисунок 6. Патоморфологические изменения миокарда пациента женского пола, 70 лет, умершего от хронического течения COVID-19. Увеличение $\times 200$.

А – Отложения амилоидоподобных масс в стенке кровеносного сосуда (гистохимическая окраска конго красным); Б – яблочно-зеленое свечение амилоида при поляризованном свете (поляризационная микроскопия)

Последующее ИГХ-типирование амилоида выявило иммунопозитивное окрашивание с использованием антител к Р-компоненту амилоида и АА-амилоиду. Иммунонегативная реакция отмечена с использованием антител к AL-каппа, AL-лямбда и транстирретиновому амилоиду (рис. 7).

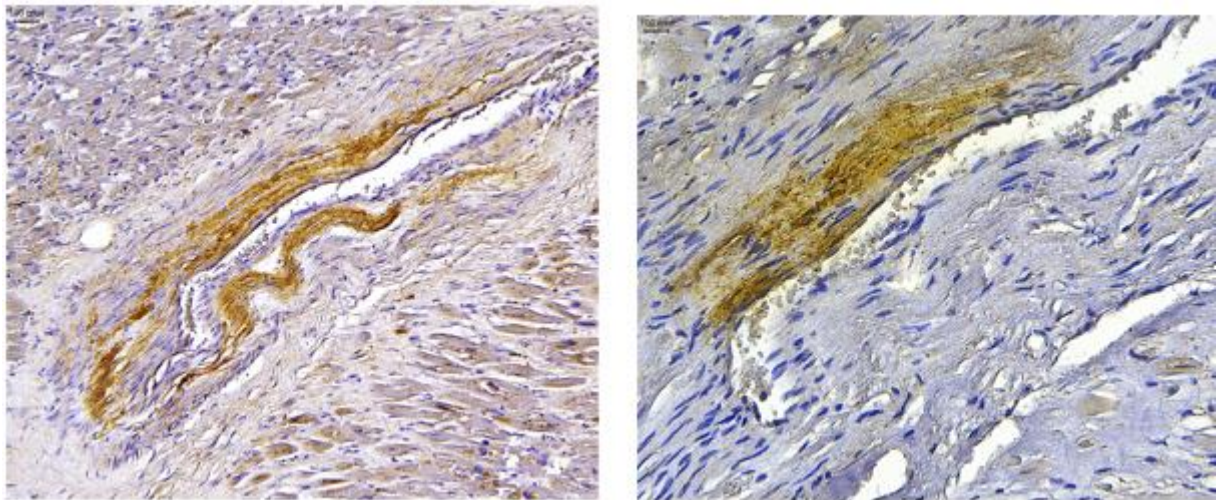
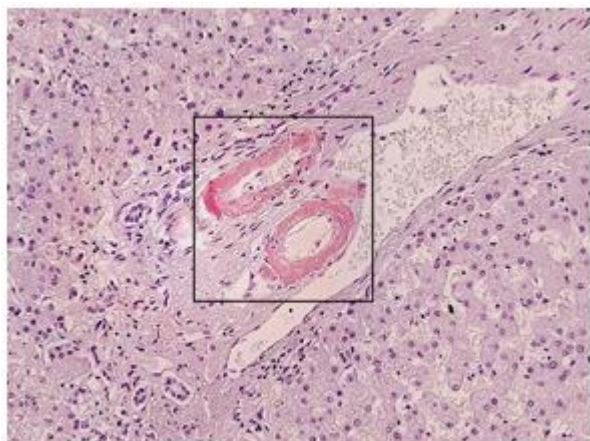


Рисунок 7. Патоморфологические изменения легких пациента женского пола, 70 лет, умершего от хронического течения COVID-19. Увеличение А $\times 100$, Б $\times 200$.

А – положительная иммуногистохимическая реакция с использованием антитела к Р-компоненту амилоида, Б – положительная иммуногистохимическая реакция с использованием антитела к сывороточному АА-амилоиду

Печень массой 2440 г, плотная, поверхность гладкая, на разрезе красно-коричневая с нежным мускатным рисунком строения. Микроскопически – гепатоциты в состоянии зернистой дистрофии. Печеночные триады с лимфоцитарной инфильтрацией, не выходящей за ее пределы. Стенки сосудов гиалинизированы с очаговой дезорганизацией и отложениями амилоидных масс, которые имели яблочно-зеленое свечение в поляризованном свете при гистохимической окраске конго красным (рис. 8).



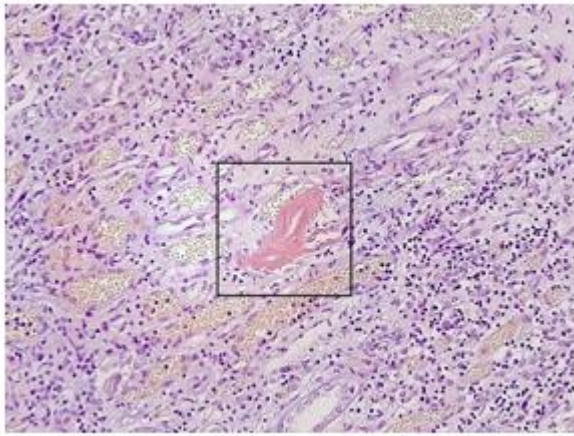
А



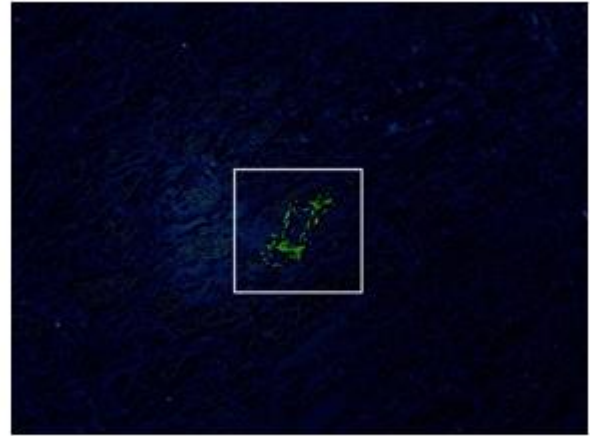
Б

Рисунок 8. Патоморфологические изменения печени пациента женского пола, 70 лет, умершего от хронического течения COVID-19. Увеличение $\times 200$. А – Дезорганизация и отложения амилоидоподобных масс в стенках кровеносных сосудов портального тракта (гистохимическая окраска конго красным); Б – яблочно-зеленое свечение амилоида при поляризованном свете (поляризационная микроскопия)

Почки массой 270 г, капсула с почек снимается легко, обнажая синюшно-коричневую мелкозернистую поверхность, на разрезе граница коры и пирамид нечеткая. Микроскопически – эпителий извитых канальцев с признаками баллонной дистрофии, в состоянии аутолиза, местами слущен в просветы. Клубочки местами склерозированы, часть клубочков гиалинизированы. В стенках единичных кровеносных сосудов отложения амилоидоподобных масс, которые имели яблочно-зеленое свечение в поляризованном свете при окраске конго красным (рис. 9). В клубочковом аппарате амилоидных отложений не обнаружено.



А

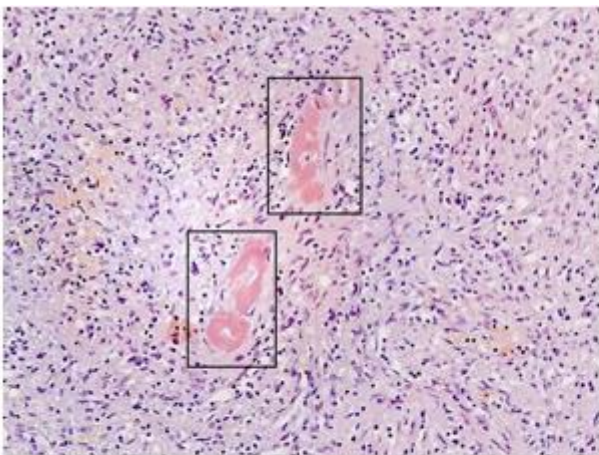


Б

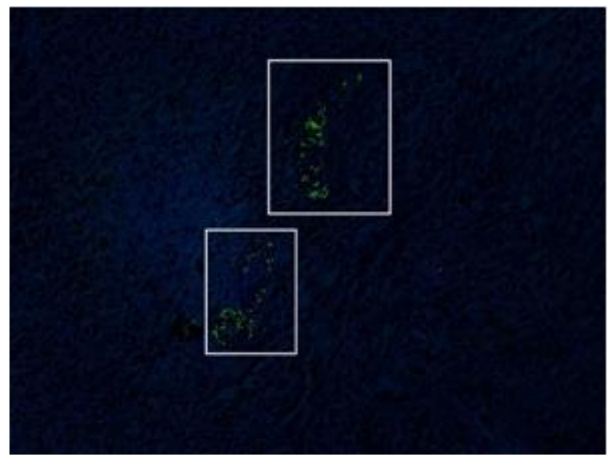
Рисунок 9. Патоморфологические изменения почек пациента женского пола, 70 лет, умершего от хронического течения COVID-19. Увеличение $\times 200$.

А – Отложения амилоидоподобных масс в стенках кровеносных сосудов почки (гистохимическая окраска конго красным); Б – яблочно-зеленое свечение амилоида при поляризованном свете (поляризационная микроскопия)

Селезенка массой 120 г, плотная, поверхность гладкая, на разрезе темно-вишневого цвета, без соскоба пульпы. Микроскопически – фрагмент ткани селезенки, покрытый фиброзной капсулой с отходящими от нее трабекулами. Реактивные зоны мальпигиевых телец представлены оскудненными лимфоцитами разной степени дифференцировки и единичными плазматическими клетками, по периферии телец расположены центральные артерии. Красная пульпа отечна, полнокровна. Стенки пульпарных артерий гиалинизированы, в стенках кровеносных сосудов отложения амилоидных масс, которые имели яблочно-зеленое свечение в поляризованном свете при гистохимической окраске конго красным (рис. 10).



А



Б

Рисунок 10. Патоморфологические изменения селезенки пациента женского пола, 70 лет, умершего от хронического течения COVID-19. Увеличение ×200.

А – Отложения амилоидоподобных масс в стенках кровеносных сосудов селезенки (гистохимическая окраска конго красным); Б – яблочно-зеленое свечение амилоида при поляризованном свете (поляризационная микроскопия)

На основании макро- и микроскопического исследования был сформулирован заключительный патолого-анатомический диагноз:

Основное заболевание. Ишемический инфаркт с геморрагическим пропитыванием в коре и белом веществе теменной доли левого полушария головного мозга, атеросклероз артерий основания (II стадия, 3-я степень, стеноз просветов артерий основания головного мозга до 25%).

Сочетанное заболевание. Постинфарктный кардиосклероз в верхней трети межжелудочковой перегородки, атеросклероз венечных артерий сердца (IV стадия, 3-я степень, стеноз передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии до точечного).

Фоновые заболевания. Артериальная гипертензия (масса сердца 320 г, толщина миокарда левого желудочка 1,6 см, артериолонефросклероз). Нарушения ритма сердца: постоянная форма фибрилляции предсердий. Хроническое течение новой коронавирусной инфекции, COVID-ассоциированной с АА-амилоидозом.

Осложнения. Пролежни ягодиц, крестца, спины. Хроническое венозное полнокровие и дистрофия внутренних органов: отеки голеней и стоп, двусторонний гидроторакс (по 300 мл), цианотическая индурация почек и селезенки, «мускатная» печень. Отек легких. Отек головного мозга с вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие.

Сопутствующее заболевание. Атеросклероз аорты (IV стадия, 3-я степень).

Непосредственная причина смерти – отек головного мозга с вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие при явлениях недостаточности кровообращения.

Таким образом, анализируя клинические данные, протокол патолого-анатомического исследования с комплексным патоморфологическим анализом аутопсийного материала, можно сделать вывод, что выявленные патогистологические изменения в легких свидетельствуют об экссудативно-пролиферативной фазе диффузного альвеолярного повреждения, при этом характер поражения легочной стромы носил мозаичный характер во всех долях легких. Применение дополнительных гистохимических и иммуногистохимических методов окраски подтвердило наличие гиалиновых мембран, очаговый фиброз межальвеолярных перегородок, а также дифференцирована плоскоклеточная метаплазия альвеолярного эпителия иммуногистохимической реакцией с использованием антитела к

цитокератину 5/6 и впервые подтверждено хроническое течение COVID-19 в легких путем выявления фрагментов S-белка вируса SARS-CoV-2 в альвеолярных макрофагах при применении соответствующего антитела. Помимо этого, в стенках кровеносных сосудов легких, печени, селезенки, почек, сердца и по контурам альвеол выявлены отложения амилоидных масс, которые имели яблочно-зеленое свечение в поляризованном свете при гистохимической окраске конго красным. Последующее ИГХ-исследование с использованием антител к Р-компоненту амилоида и АА-амилоида дифференцировало АА-амилоидоз.

Выявленные авторами конгофильные отложения в стенках кровеносных сосудов паренхиматозных органов (сердца, печени, почек, селезенки, легких) и по контурам альвеол могли либо образоваться в остром периоде инфекционного процесса COVID-19, либо стать причиной хронической персистенции вируса (Long-Covid) с продолжительным хроническим воспалением легких.

Заключение. Клинический случай, представленный в данной работе, ярко демонстрирует хроническое течение новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, со специфическими патоморфологическими особенностями: внутриклеточные вирусные частицы (положительная реакция на вирусный антиген) в макрофагах, мозаичное диффузное альвеолярное повреждение легких, очаговый фиброз межальвеолярных перегородок, мукоидное набухание стенок артерий и системный АА-амилоидоз с эндотелиальной дисфункцией. В описанном клиническом наблюдении сделано предположение о развитии COVID-19-ассоциированного системного АА-амилоидоза с поражением кровеносных сосудов внутренних органов (легких, сердца, почек, печени, селезенки) и диффузного альвеолярно-септального амилоидоза легких. Вышеописанные изменения в дальнейшем помогут врачам-клиницистам более тщательно проводить обследование данной группы пациентов, скорректировать и предотвратить развитие осложнений в отдаленные сроки течения COVID-19.

Список литературы

1. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effect of COVID-19 // NICE guideline [NG188]. 2020. 50 P. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (дата обращения: 10.09.2024).
2. Anaya J.M., Rojas M., Salinas M.L., Rodríguez Y., Roa G., Lozano M., Rodríguez-Jiménez M., Montoya N., Zapata E. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review // *Autoimmun Rev.* 2021. Vol. 20. Is. 11. P. 102947. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102947.

3. Datta S.D., Talwar A., Lee J.T. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications // *JAMA*. 2020. Vol. 324. Is. 22. P. 2251-2252. DOI: 10.1001/jama.2020.22717.
4. Stein S.R., Ramelli S.C., Grazioli A., Chung J.Y., Singh M., Yinda C.K., Winkler C.W., Sun J., Dickey J.M., Ylaya K., Ko S.H., Platt A.P., Burbelo P.D., Quezado M., Pittaluga S., Purcell M., Munster V.J., Belinky F., Ramos-Benitez M.J., Boritz E.A., Lach I.A., Herr D.L., Rabin J., Saharia K.K., Madathil R.J., Tabatabai A., Soherwardi S., McCurdy M.T.; NIH COVID-19 Autopsy Consortium; Peterson K.E., Cohen J.I., de Wit E., Vannella K.M., Hewitt S.M., Kleiner D.E., Chertow D.S. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy // *Nature*. 2022. Vol. 612. Is. 7941. P. 758-763. DOI: 10.1038/s41586-022-05542-y.
5. Ramakrishnan R.K., Kashour T., Hamid Q., Halwani R., Tleyjeh I.M. Unraveling the Mystery Surrounding Post-Acute Sequelae of COVID-19 // *Front Immunol*. 2021. Vol. 30. Is. 12. P. 686029. DOI: 10.3389/fimmu.2021.686029.
6. Kinkulkina M., Brovko M., Tikhonova Y., Volkov A., Sysoeva V., Avdeeva T., Golovkina D. Mental Disorders Among Hospitalized Patients With Covid-19 In Moscow, Russia: A Prospective Cohort Study // *Migration Letters*. 2024/ Vol. 21. Is. 6. P. 1706-1714.
7. Shin J.Y. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments // *Infect Dis (Lond)*. 2021. Vol. 53. Is. 10. P. 737-754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397.
8. Конторщиков А.С., Кунижева М.А., Батракова Е.П., Джафарова З.Б., Васюкова О.А., Карпушов С.А., Варясин В.В., Бережная Э.Э., Кактурский Л.В., Михалева Л.М. Клинико-морфологические особенности патологии миокарда и тромботической микроангиопатии у пациентов с COVID-19 // *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2024. Т. 13. № 1. С. 49-58. DOI: 10.31088/CEM2024.13.1.14-23.
9. Тодоров С.С., Казьмин А.С., Дерibas В.Ю., Тодоров С.С. (мл.). Патологическая анатомия поражения сосудов легких при COVID-19 // *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2022. Т. 11. № 2. С. 6–12. DOI:10.31088/CEM2022.11.2.6-12.
10. Baltimore D. Expression of Animal Virus Genomes // *Bacteriol Rev*. 1971. Vol. 35. Is. 3. P. 235-241.
11. Hammarström P., Nyström S. Viruses and amyloids - a vicious liaison // *Prion*. 2023. Vol. 17. Is. 1. P. 82-104. DOI: 10.1080/19336896.2023.2194212.
12. Mikhaleva L., Gioeva Z., Varyasin V., Berezhnaja E., Vandysheva R., Gutyrchik N., Pechnikova V., Kontorshchikov A., Midiber K., Kakturskij L. Pathomorphological Features of the Novel Coronavirus Disease in Patients with Systemic Amyloidosis // *Biomedicines*. 2023. Vol. 11. Is. 10. P. 2811. DOI: 10.3390/biomedicines11102811.

13. Nyström S., Hammarström P. Amyloidogenesis of SARS-CoV-2 Spike Protein // *J. Am Chem. Soc.* 2022. Vol. 144. Is. 20. P. 8945-8950. DOI:10.1021/jacs.2c03925.
14. Баймаканова Г.Е., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Конторщиков А.С., Белевский А.С. Клинико-морфологические особенности поражения легких в отдаленные сроки после перенесенного SARS-CoV-2 // *Терапевтический архив.* 2024. Т. 96. №3. С. 218-227. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202647.
15. Конторщиков А.С., Михалева Л.М., Шарафетдинова М.А., Васюкова О.А., Козлов И.С., Вандышева Р.А., Кактурский Л.В. Клинико-лабораторные показатели и патоморфологические особенности легких у пациентов, перенесших вирусной пневмонии COVID-19 // *Архив патологии.* 2024. Т. 86. № 1. С. 27-35. DOI: 10.17116/patol20248601127.
16. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Омарова Ж.Р., Першина Е.А., Мишнев О.Д., Зайратьянц О.В., Михалева Л.М., Калинин Д.В., Варясин В.В., Тишкевич О.А., Виноградов С.А., Михайличенко К.Ю., Черняк А.В. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19 // *Пульмонология.* 2020. Т. 30. № 5. С. 519-532. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532.
17. Lu J., Yu Y., Zhu I., Cheng Y., Sun P.D. Structural mechanism of serum amyloid A-mediated inflammatory amyloidosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014. Vol. 111. Is. 14. P. 5189–5194. DOI:10.1073/pnas.1322357111.
18. Kluge-Beckerman B., Smith J.T., Ivancic C., Benson M.D. Post-translational modification of amyloid a protein in patients with AA amyloidosis // *Amyloid.* 2022. Vol. 29. Is. 1. P. 50-57. DOI:10.1080/13506129.2021.1997985.
19. Mir T.H., Zargar P.A., Sharma A., Jabeen B., Sharma S., Parvaiz M.O., Bashir S., Javeed R. Post COVID-19 AA amyloidosis of the kidneys with rapidly progressive renal failure // *Prion.* 2023. Vol. 17. Is. 1. P. 111-115. DOI:10.1080/19336896.2023.2201151.
20. Seth P., Sarkar N. A comprehensive mini-review on amyloidogenesis of different SARS-CoV-2 proteins and its effect on amyloid formation in various host proteins // *3 Biotech.* 2022. Vol. 12. Is. 11. P. 322. DOI: 10.1007/s13205-022-03390-1.
21. Chen M., Wu Y., Jia W., Yin M., Hu Z., Wang R., Li W., Wang G. The predictive value of serum amyloid A and C-reactive protein levels for the severity of coronavirus disease 2019 // *Am J. Transl. Res.* 2020. Vol. 12. Is. 8. P. 4569-4575.
22. Haroun R.A., Osman W.H., Eessa A.M. Interferon- γ -induced protein 10 (IP-10) and serum amyloid A (SAA) are excellent biomarkers for the prediction of COVID-19 progression and severity // *Life Sci.* 2021. Vol. 269. P. 119019. DOI:10.1016/j.lfs.2021.119019

23. Leung W.-Y., Wu H.H.L., Floyd L., Ponnusamy A., Chinnadurai R. COVID-19 Infection and Vaccination and Its Relation to Amyloidosis: What Do We Know Currently? // *Vaccines*. 2023. Vol. 11. Is. 7. P. 1139. DOI: 10.3390/vaccines11071139.
24. Khan N.A., Bhandari B.S., Jyothula S., Ocazonez D., Buryanek J., Jani P.P. Pulmonary manifestations of amyloidosis // *Respir Med*. 2023. Vol. 219. P. 107426. DOI:10.1016/j.rmed.2023.107426.
25. Yamada M., Takayanagi N., Yamakawa H. Ishiguro T., Baba T., Shimizu Y., Okudela K., Takemura T., Ogura T. Amyloidosis of the respiratory system: 16 patients with amyloidosis initially diagnosed ante mortem by pulmonologists // *ERJ Open Res*. 2020. Vol. 6. Is. 3. P. 00313-2019. DOI:10.1183/23120541.00313-2019.
26. Zinellu A., Paliogiannis P., Carru C., Mangoni A.A. Serum amyloid A concentrations, COVID-19 severity and mortality: An updated systematic review and meta-analysis // *Int. J. Infect Dis*. 2021. Vol. 105. P. 668-674. DOI:10.1016/j.ijid.2021.03.025.
27. Garcia-Garcia M., Mourad G., Durfort M., Garcia-Valero J., Argiles A. Vascular involvement and cell damage in experimental AA and clinical beta(2)-microglobulin amyloidosis // *Nephrol Dial Transplant*. 2002. Vol. 17. Is. 8. P. 1450-1456. DOI:10.1093/ndt/17.8.1450.
28. Banerjee S., Baur J., Daniel C., Pfeiffer P.B., Hitzenberger M., Kuhn L., Wiese S., Bijzet J., Haupt C., Amann K.U., Zacharias M., Hazenberg B.P.C., Westermark G.T., Schmidt M., Fändrich M. Amyloid fibril structure from the vascular variant of systemic AA amyloidosis // *Nat. Commun*. 2022. Vol. 13. Is. 1. P. 7261. DOI:10.1038/s41467-022-34636-4..
29. Эндотелий – мишень, которую выбирает коронавирус. Анализ молекулярных и патофизиологических механизмов COVID-19 / под ред. О.А. Гомазкова. М.: Издательство Икар. 2020. 62 с.