

COVID-19

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-3-37-53>

Сопоставление рентгенологической и патоморфологической картины легких у пациентов с COVID-19

© Першина Е.С.^{1*}, Черняев А.Л.², Самсонова М.В.², Варясин В.В.³,
Омарова Ж.Р.⁴, Перешивайлов С.О.⁵, Бережная Э.Э.³, Паршин В.В.³,
Михайличенко К.Ю.², Шилова А.С.¹, Щекочихин Д.Ю.¹, Гиляров М.Ю.¹

¹ ГБУЗ города Москвы “ГКБ №1 имени Н.И. Пирогова ДЗ города Москвы”; 119049 Москва, Ленинский проспект, 8, Российская Федерация

² ФГБУ “НИИ пульмонологии” ФМБА России; 115682 Москва, Ореховый бульвар, д. 28, Российская Федерация

³ ГБУЗ города Москвы “ГКБ № 52 ДЗ города Москвы”; 123182 Москва, ул. Пехотная, д. 3, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова” Минздрава России; 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российская Федерация

⁵ ГБУЗ города Москвы “ГКБ имени С.П. Боткина ДЗ города Москвы”; 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5, Российская Федерация

Цель исследования: сопоставить рентгенологические паттерны COVID-19 с гистологическими изменениями у умерших.

Материал и методы. Проведен анализ последних прижизненных КТ-исследований умерших пациентов с выделением всех имеющихся и ведущего КТ-симптомов, включая “матовое стекло”, “бульжная мостовая”, консолидация, а также симптомокомплекс (паттерн) организующейся пневмонии. На основании выделенных КТ-симптомов были выбраны прицельные точки взятия материала при помощи построения трехмерных реконструкций. На аутопсии фиксированные целиком легкие разрезались фронтально, далее из обозначенных на компьютерной томограмме участков вырезали от 1 до 3 кусочков, которые заливались в парафин и обрабатывались по общепринятой методике с последующей окраской срезов толщиной 3–5 мкм гематоксилином и эозином, пикрофуксин-фукселином. Анализ материала проводили путем выявления всех имеющихся патоморфологических изменений с выделением ведущего из них.

Результаты. Были получены 45 прицельно взятых кусочков ткани легкого от 14 умерших (7 мужчин/7 женщин), средний возраст $77,1 \pm 12,9$ (49–90) года. У умерших пациентов с наличием симптома “матового стекла” при КТ в большинстве случаев (57,1%) были выявлены увеличение числа клеток в просветах альвеол (внутриальвеолярная клеточность), гиалиновые мембраны, десквамация альвеолярного эпителия и инфильтрация лимфоцитами межальвеолярных перегородок, что может соответствовать признакам экссудативной фазы диффузного альвеолярного повреждения (ДАП). Из участков, обозначенных как зоны “бульжной мостовой”, были выявлены мозаичные гистологические изменения с чередованием заполненных альвеол (внутриальвеолярный отек, скопления эритроцитов, макрофагов, лимфоцитов) и воздушных альвеол, местами при наличии интерстициального отека и лимфоидной инфильтрации межальвеолярных перегородок разной степени выраженности без их утолщения. Участки консолидации гистологически были представлены обширными внутриальвеолярными кровоизлияниями и/или типичными зонами геморрагических инфарктов в 45,5% случаев. Перилобулярная консолидация, субплевральные тяжи, симптомы “ободка” и “обратного ободка”, которые мы расценивали в рамках симптомокомплекса организующейся пневмонии, на компьютерной томограмме в 43% случаев морфологически соответствовали организующейся пневмонии (пролиферативная фаза ДАП), а также дистелектазам.

Заключение. При попытке рентгенопатоморфологического сопоставления у пациентов с COVID-19 с поражением легких нами было показано, что различные симптомы и паттерны при КТ соответствуют определенным морфологическим изменениям в различные фазы ДАП.

Ключевые слова: COVID-19, КТ, патоморфология, вирусная пневмония, “матовое стекло”, “бульжная мостовая”, консолидация

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.



Для цитирования: Першина Е.С., Черняев А.Л., Самсонова М.В., Варясин В.В., Омарова Ж.Р., Перешивайлов С.О., Бережная Э.Э., Паршин В.В., Михайличенко К.Ю., Шилова А.С., Щекочихин Д.Ю., Гиляров М.Ю. Сопоставление рентгенологической и патоморфологической картины легких у пациентов с COVID-19. *Медицинская визуализация*. 2020; 24 (3): 37–53. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-3-37-53>

Поступила в редакцию: 16.07.2020. **Принята к печати:** 15.09.2020. **Опубликована online:** 30.09.2020.

Comparison of the CT patterns and pulmonary histology in patients with COVID-19

© Ekaterina S. Pershina^{1*}, Andrey L. Cherniaev², Maria V. Samsonova², Valery V. Varyasin³, Zhanna R. Omarova⁴, Sergei O. Pereshivailov⁵, Elvira E. Berezhnaia³, Vasiliy V. Parshin³, Kirill Yu. Mikhailichenko², Alexandra S. Shilova¹, Dmitry Y. Shchekochikhin¹, Mihail Y. Gilyarov¹

¹N.I. Pirogov First City Clinical Hospital (City Hospital No1); 8, Leninsky prospekt, Moscow, 119049, Russian Federation

²Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; 28, Orekhovy blvd., Moscow, 115682, Russian Federation

³City Clinical Hospital No52; 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation

⁴Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia; house 1, Ostriviyanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

⁵S.P. Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinsky pr., Moscow, 125284, Russian Federation

Aim. Compare radiological patterns of COVID-19 pneumonia with pulmonary histology in deceased patients.

Materials and methods. The analysis of recent lifetime CT studies of deceased patients was performed with the identification of all existing and leading CT symptoms, including “ground glass”, “crazy paving”, consolidation, as well as the symptom complex (pattern) of organizing pneumonia. Based on the CT symptoms, we selected the target points for taking the specimens by 3-D reconstructions. At the autopsy the lungs were entirely fixed into the front and then marked on CT sections cut from 1 to 3 pieces that were placed in paraffin and processed according to the standard technique, stained with hematoxylin and eosin and fuchsin-facelina. The specimens were analyzed by identifying all available histology changes and selecting the leading one.

Results. 45 targeted pieces of lung tissue were obtained from 14 deceased COVID-19 patients (7 men/7 women), with an average age of 77.1 ± 12.9 (49–90 years). In deceased patients with the presence of the “ground glass” symptom, in most cases (57.1%) revealed an increase in intra-alveolar cellularity, hyaline membranes, desquamation of the alveolar epithelium and infiltration of the interalveolar septum by lymphocytes, which corresponds to the exudative phase of diffuse alveolar damage (DAP). Mosaic histological changes with alternation of filled alveoli (intraalveolar edema, clusters of red blood cells, macrophages, lymphocytes) and air alveoli were detected from the areas of “crazy paving” zones. Several cases demonstrated interstitial edema and lymphoid infiltration of interalveolar partitions of different severity without their thickening. Areas of consolidation were histologically represented by extensive intraalveolar hemorrhages and / or typical zones of hemorrhagic infarcts in 45.5% of cases. Perilobular consolidation, subpleural cords, symptoms of “halo” and “reverse halo”, which we considered as part of the symptom complex of organizing pneumonia in 43% of cases, morphologically corresponded to organizing pneumonia (the proliferative phase of DAP), as well as to distelectases.

Conclusion. Comparison of CT patterns and post-mortem pulmonary histology in COVID-19 deceased patients demonstrated that CT symptoms and patterns correspond to certain morphological changes of different phases of DAP.

Keywords: COVID-19, CT, pathomorphology, viral pneumonia, “ground glass”, “crazy paving”, consolidation

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.

For citation: Pershina E.S., Cherniaev A.L., Samsonova M.V., Varyasin V.V., Omarova Z.R., Pereshivailov S.O., Berezhnaia E.E., Parshin V.V., Mikhailichenko K.Yu., Shilova A.S., Shchekochikhin D.Y., Gilyarov M.Y. Comparison of the CT patterns and pulmonary histology in patients with COVID-19. *Medical Visualization*. 2020; 24 (3): 37–53. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-3-37-53>

Received: 16.07.2020.

Accepted for publication: 15.09.2020.

Published online: 30.09.2020.



Введение

В конце 2019 г. произошла вспышка крайне контагиозной вирусной пневмонии в провинции Ухань в Китае, возбудителем которой оказался новый коронавирус, названный ВОЗ SARS-CoV-2 [1–4]. Болезнь распространялась на все провинции Китая, а также зарубежные страны с общей численностью инфицированных более 10 млн человек по данным ВОЗ от 1 июля 2020 г., скончалось более 500 тыс. человек. В России на этот же момент Минздрав РФ сообщает о более 654 тыс. пациентов с подтвержденной COVID-19, из них более чем 9 тыс. умерших.

“Золотым стандартом” диагностики новой коронавирусной инфекции является тестирование на нуклеиновые кислоты путем полимеразной цепной реакции [5]. КТ органов грудной клетки, обладая высокой чувствительностью в отношении выявления вирусной пневмонии, является одним из методов диагностики коронавирусной пневмонии, а также широко применяется для оценки динамики течения процесса и ответа на лечение [1, 6]. По данным текущих публикаций, к основным КТ-признакам, встречающимся при коронавирусной пневмонии, относят: “матовое стекло”, симптом “булыжной мостовой” (англ. – *crazy paving*), консолидацию, формирующую впоследствии, паттерн организующейся пневмонии (в более поздние сроки болезни) [1, 7]. При этом прослеживается некоторая стадийность изменений за счет преобладания одного из перечисленных проявлений в различные фазы течения болезни [8–11].

По данным имеющихся на сегодняшний день публикаций, остается неясным, какие именно этапы патогенеза отражают те или иные КТ-симптомы, имеет ли значение динамика этих симптомов для оценки прогноза и тактики ведения пациента.

Проявлением вирусной интерстициальной пневмонии, в том числе вызванной SARS-CoV-2, является диффузное альвеолярное повреждение (ДАП), протекающее в две фазы – экссудативную и пролиферативную [2]. По нашему мнению, возможности метода КТ могут позволить увидеть изменения легочной ткани, соответствующие фазам ДАП.

Попытки сопоставления прижизненных КТ-изменений в легких с гистологической картиной у умерших при исследовании аутопсийного материала проводились нами и ранее, однако временной диапазон между вышеописанными исследованиями, а также отсутствие маркировки взятых при аутопсии кусочков с четким указанием локализации не позволило прийти к полному пониманию соответствия рентгенологических и морфологических изменений. Возникла необходимость прицельного взятия аутопсийного материала из участков

легкого, наиболее измененных по данным КТ в короткий промежуток времени между последней прижизненной КТ и смертью.

Цель исследования

Сопоставить рентгенологические паттерны пневмонии COVID-19 с гистологическими изменениями у умерших.

Материал и методы

Разработана методика (описана ниже) прицельного взятия материала ткани легкого из участков, обозначенных при анализе прижизненного КТ-исследования. КТ-исследования проводились с использованием стандартного протокола для органов грудной клетки и алгоритма high-resolution на мультidetекторном компьютерном томографе Toshiba aquilion prime. Были использованы следующие параметры сканирования: коллимация $64 \times 0,625$, реконструкция 1 мм, инкремент 0,5 мм. Исследование проводили в положении больного на вдохе или без синхронизации с дыханием у пациентов на искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Критерием включения пациента в исследование являлось выполнение КТ-исследования в пределах 5 сут до летального исхода.

Был проведен анализ последних прижизненно проведенных КТ-исследований умерших пациентов с выделением всех имеющихся и ведущего КТ-симптомов, включая:

- “матовое стекло”,
- “булыжная мостовая”,
- консолидация,
- симптомокомплекс (паттерн) организующейся пневмонии: зоны консолидации треугольной и полигональной формы, перилобулярная консолидация, субплевральные тяжи консолидации, а также симптом “ободка” и “обратного ободка” (рис. 1).

Градации осуществлялась по трехбалльной системе: 0 – симптом отсутствует, 1 – присутствует, 2 – выражен. На основании выделенных КТ-симптомов были выбраны прицельные точки взятия материала при помощи построения трехмерных реконструкций (рис. 2, 3). В качестве ориентира дополнительно использовалась локализация по сегментам и анатомическим ориентирам (плевра, позвоночник, ребра).

На аутопсии легкие фиксировали целиком, не извлекая из плевральных полостей, путем введения 10% нейтрального формалина через трахею под давлением 18–20 мм вод.ст. до их полного расправления. После этого комплекс сердце-легкие помещали в раствор 10% нейтрального фор-



малина на сутки. Затем каждое легкое разрезали фронтально и получали срезы толщиной 1 см, которые были сфотографированы (рис. 4). Это позволяло установить участки измененной ткани, обозначенные на томограммах рентгенологом. Далее из обозначенных на компьютерной томо-

грамме участков вырезали от 1 до 3 кусочков размерами $2 \times 1 \times 0,5$ см, которые заливали в парафин и обрабатывали по общепринятой методике с последующей окраской срезов толщиной 3–5 мкм гематоксилином и эозином, пикрофуксин-фукселином.

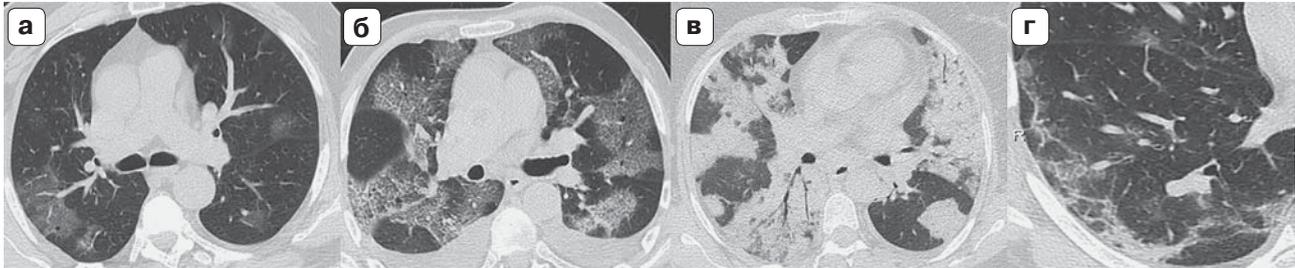


Рис. 1. а – симптом “матового стекла”; б – симптом “бульжной мостовой”; в – симптом консолидации; г – симптомом комплекс организующей пневмонии (перилобулярные уплотнения паренхимы, симптом “обратного ободка”).

Fig. 1. а – ground glass; б – crazy paving; в – consolidation; г – pattern of organizing pneumonia (perilobular consolidation, “reverse halo”).

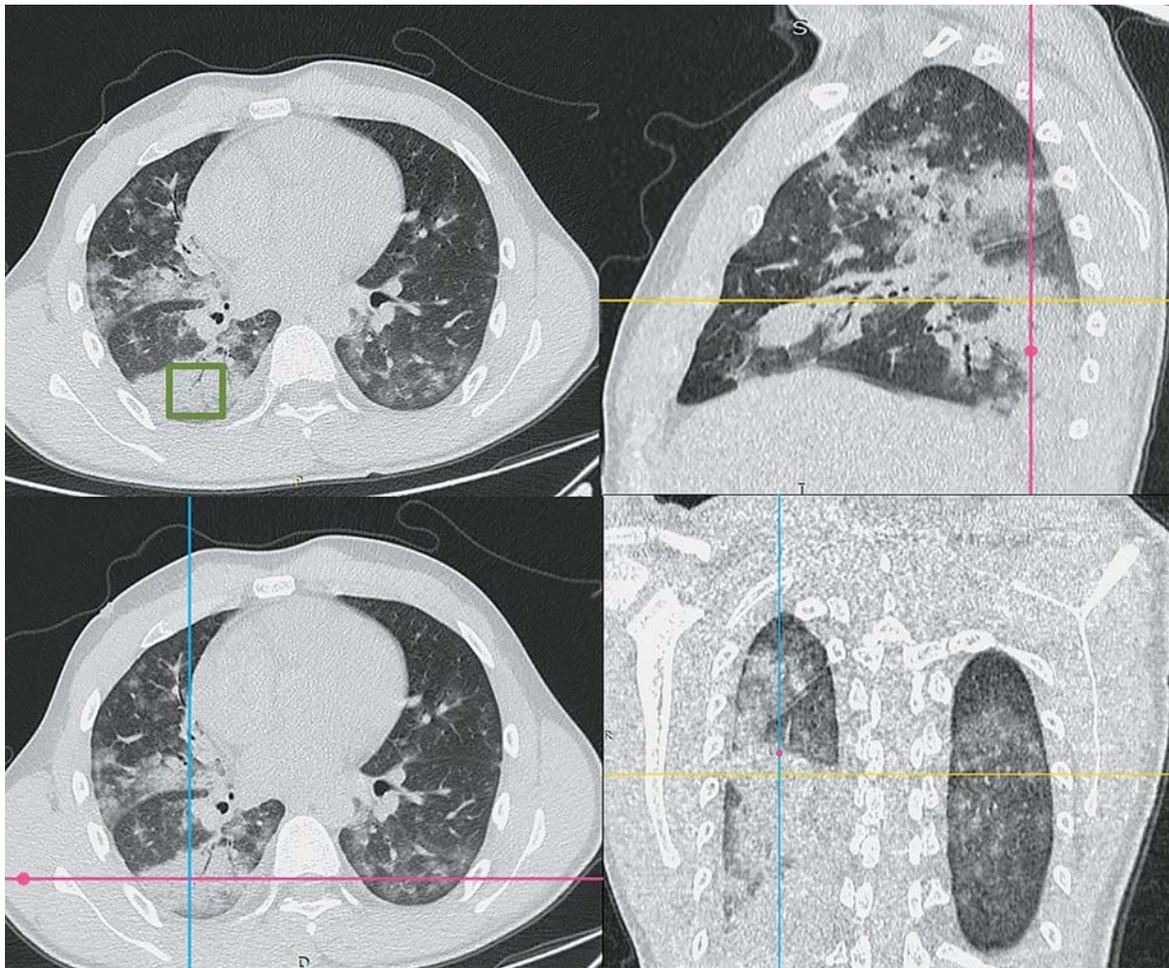


Рис. 2. Разметка КТ-изображений с использованием мультипланарных реконструкций (консолидация).

Fig. 2. Marking of CT-images using multi-planar reconstructions (consolidation).

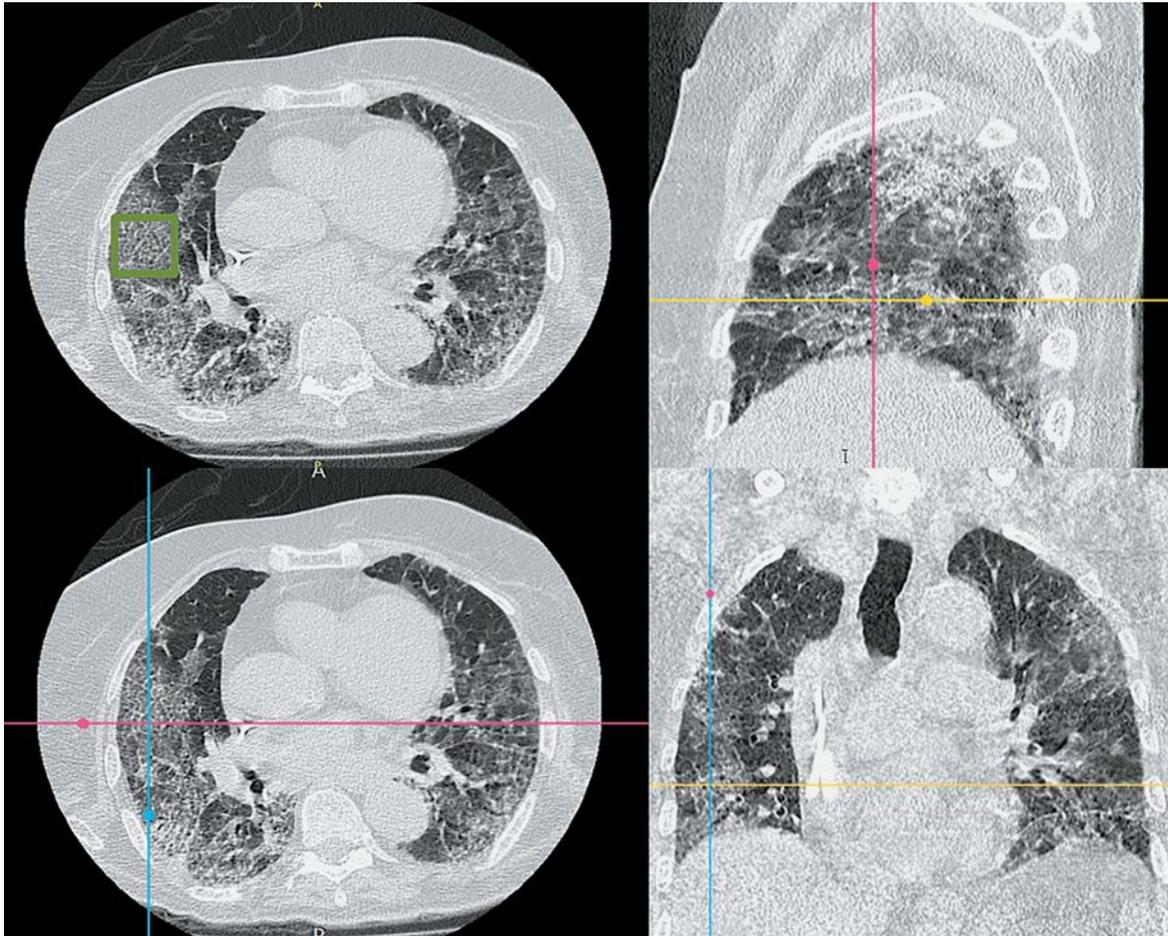


Рис. 3. Разметка КТ-изображений с использованием мультипланарных реконструкций (“булыжная мостовая”).

Fig. 3. Marking of CT-images using multi-planar reconstructions (“crazy paving”).

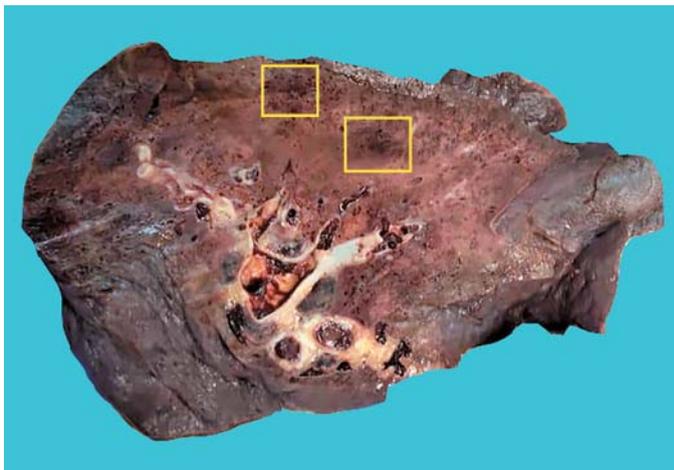


Рис. 4. Макропрепарат фиксированного легкого. Фронтальный разрез с выделением участков измененной ткани, согласно КТ-навигации: верхний квадрат – чередование участков плотной и воздушной ткани легкого, нижний – фокус кровоизлияния.

Fig. 4. Preparation of a fixed lung. A frontal incision with the selection of altered tissue, according to CT navigation: the upper square-alternating sections of dense and airy lung tissue, the lower-the focus of hemorrhage.



Анализ материала проводили путем выявления всех имеющихся изменений и выделения ведущего из них по трехбалльной шкале: 0 – изменение отсутствует, 1 – присутствует, 2 – выражено. В числе выявляемых изменений были следующие:

- 1) внутриальвеолярный отек;
- 2) наличие в просветах полостей альвеол различных клеток/гиалиновых мембран;
- 3) внутриклеточный фибрин;
- 4) наличие внутриальвеолярной грануляционной (фибробластической) ткани, что соответствует организующейся пневмонии;
- 5) интерстициальное воспаление в виде лимфоидной инфильтрации, отека, отложения коллагена в межальвеолярных перегородках – неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП);
- 6) диффузные и/или очаговые внутриальвеолярные кровоизлияния;
- 7) выраженное альвеолярное кровоизлияние/геморрагический инфаркт;
- 8) острое вздутие;
- 9) аэрированные альвеолы;
- 10) дистелектаз/фиброателектаз.

Таким образом, для каждого препарата была выявлена комбинация перечисленных изменений с выделением (при его наличии) ведущего.

Результаты

Были получены 45 прицельно взятых кусочков ткани легкого от 14 умерших (7 мужчин/7 женщин), средний возраст умерших составил $77,1 \pm 12,9$ (49–90) года. Среди них 9 пациентов скончались в отделении реанимации и интенсивной терапии, из них 8 (58%) перед наступлением смерти находились на ИВЛ. Смертельный исход наступил на 1–5-е сутки после последней КТ (медиана 2,0 дня [0–3,5]).

При анализе объема поражения степень КТ1 (поражение 0–25% объема паренхимы легких) была выявлена у 1 пациента, КТ2 (25–50%) у 1 пациента, КТ3 (50–75%) у 8 пациентов и КТ4 (более 75%) у 4 пациентов. Комбинация анализируемых КТ-симптомов в выбранных для биопсии участках была обнаружена в 36% наблюдений. Во всех наблюдениях при комбинации симптомов удалось выделить ведущий. В 64% наблюдений был выявлен один из анализируемых КТ-признаков. При

Таблица 1. Встречаемость КТ-симптомов

Table 1. Prevalence of CT symptoms

Симптом	Встречаемость, %	Ведущий симптом, %
“Матовое стекло”	44,4	28,9
“Бульжная мостовая”	40,0	28,9
Организующаяся пневмония	24,4	15,6
Консолидация	31,1	24,4

Таблица 2. Встречаемость морфологических изменений

Table 2. Prevalence of pulmonary histology changes

Морфологические изменения	Встречаемость, %
Внутриальвеолярный отек	33,3
Внутриальвеолярная клеточность/гиалиновые мембраны	44,4
Организующаяся пневмония	53,4
Бактериальная пневмония	6,7
Интерстициальное воспаление/НСИП	24,5
Диффузные/очаговые кровоизлияния	24,5
Массивные кровоизлияния/инфаркт	11,1
Кровоизлияния всего	35,6
Острое вздутие	40,0
Нормальная воздушность	6,7
Дистелектаз/фиброателектаз	13,3

этом в большинстве случаев был определен симптом “матового стекла”. Частота встречаемости КТ-симптомов в исследуемых участках легкого представлена в табл. 1.

Во всех случаях встречалась комбинация указанных выше морфологических изменений. При этом в большинстве случаев выявлены изменения, соответствующие организующейся пневмонии, характерной для пролиферативной фазы ДАП, а также внутриальвеолярная клеточность/гиалиновые мембраны (что соответствует ранней экссудативной фазе ДАП). Встречаемость изменений представлена в табл. 2.

На рис. 5–8 представлена встречаемость различных морфологических изменений при изучаемых нами КТ-симптомах.

На рис. 9–15 представлены данные рентгеноморфологического сопоставления изучаемого аутопсийного материала.

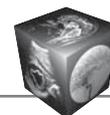


Рис. 5. Встречаемость различных морфологических изменений при симптоме "матового стекла".

Fig. 5. Prevalence of different histology changes in the "ground glass" symptom.



Рис. 6. Встречаемость различных морфологических изменений при симптоме "булыжной мостовой".

Fig. 6. Prevalence of different histology changes in the "crazy paving" symptom.



Рис. 7. Встречаемость различных морфологических изменений при симптомокомплексе организирующейся пневмонии.

Fig. 7. Prevalence of different histology changes in the organizing pneumonia pattern.



Рис. 8. Встречаемость различных морфологических изменений при симптоме консолидации.

Fig. 8. Prevalence of different histology changes in the consolidation symptom.

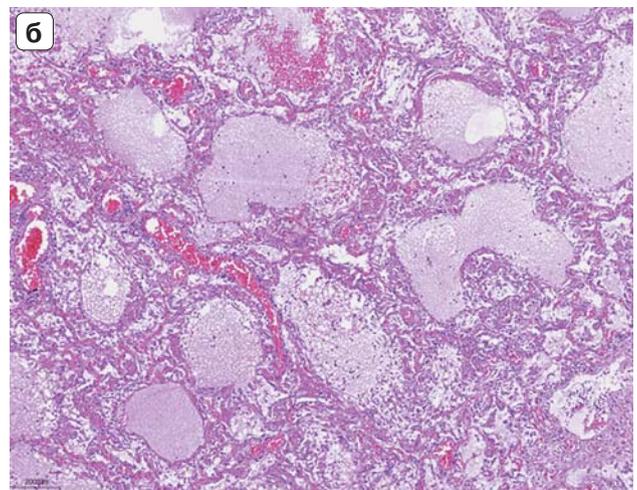
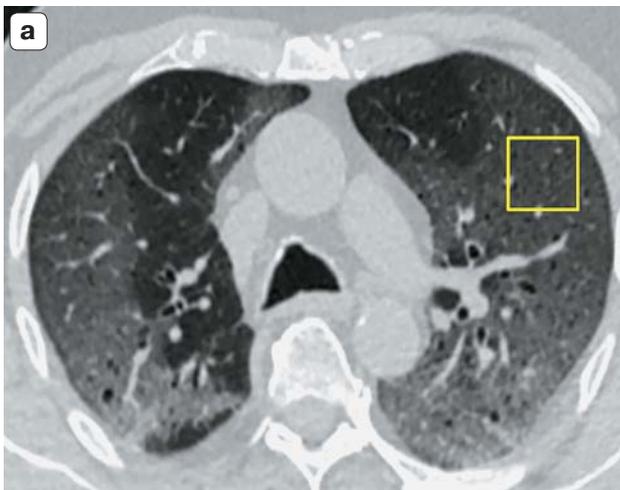


Рис. 9. а – аксиальное КТ-изображение с меткой: симптом “матового стекла”; **б** – микропрепарат: внутриальвеолярный отек и гиалиновые мембраны. Окраска гематоксилиом и эозином. $\times 30$.

Fig. 9. a – axial CT image with a label: “ground glass” symptom; **b** – micropreparation: intraalveolar edema and hyaline membranes. Staining with hematoxylin and eosin. $\times 30$.

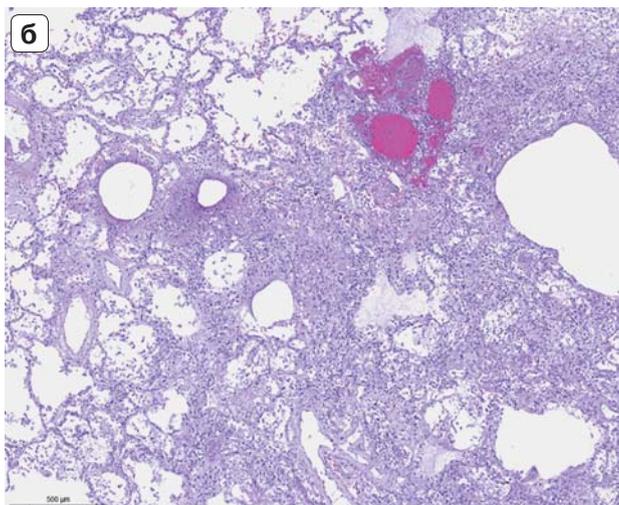
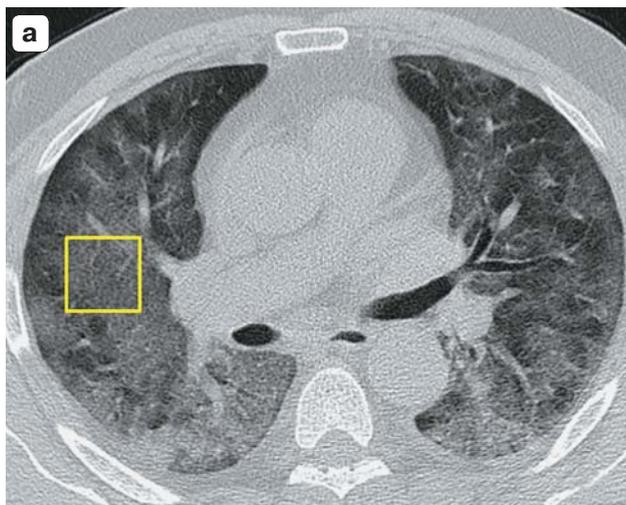


Рис. 10. а – аксиальное КТ-изображение с меткой: симптом “бульжной мостовой”; **б** – микропрепарат: чередование аэрированных альвеол и альвеол, внутриальвеолярная грануляционная ткань, десквамированные альвеолоциты, очаговое внутриальвеолярное кровоизлияние. Окраска гематоксилиом и эозином. $\times 30$.

Fig. 10. a – axial CT image with a label: “crazy paving” symptom; **б** – micropreparation: alternation of aerated alveoli and alveoli, intraalveolar granulation tissue, desquamated alveolocytes, focal intraalveolar hemorrhage. Staining with hematoxylin and eosin. $\times 30$.

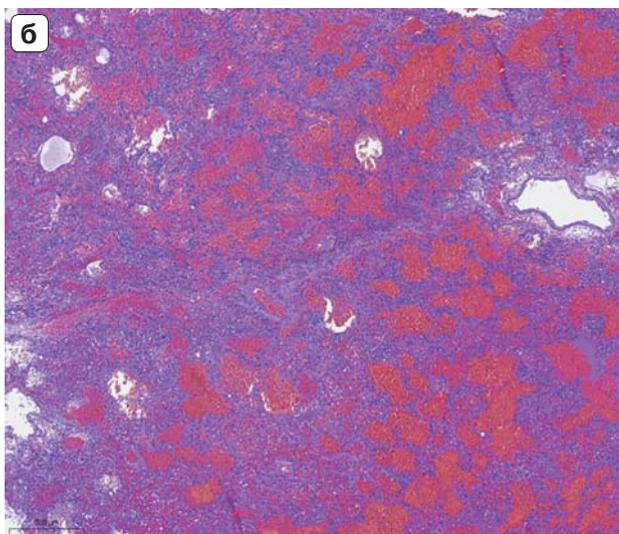
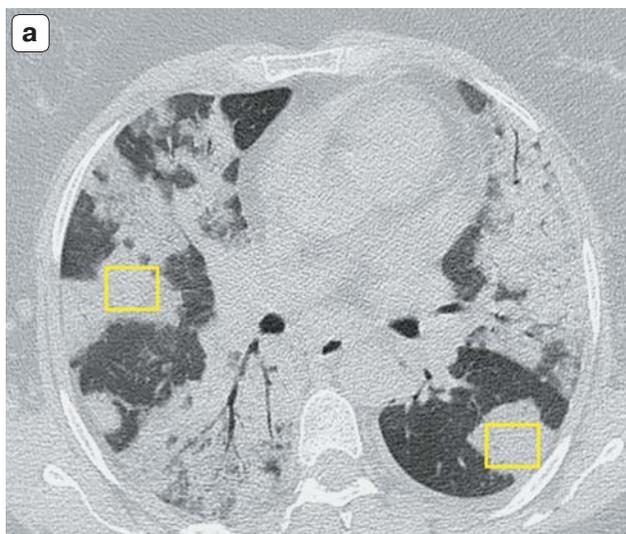


Рис. 11. а – аксиальное КТ-изображение с метками: участки консолидации; **б** – микропрепарат: массивное внутриальвеолярное кровоизлияние. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 40$.

Fig. 11. a – axial CT image with labels: areas of consolidation; **б** – micropreparation: massive intraalveolar hemorrhage. Stained with hematoxylin and eosin. $\times 40$.

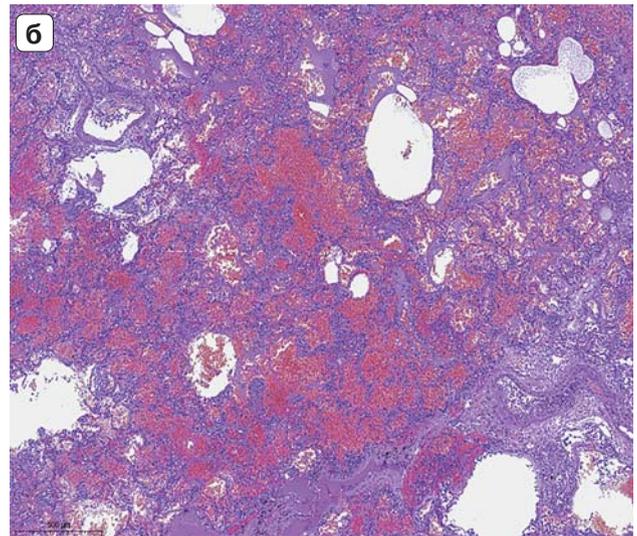
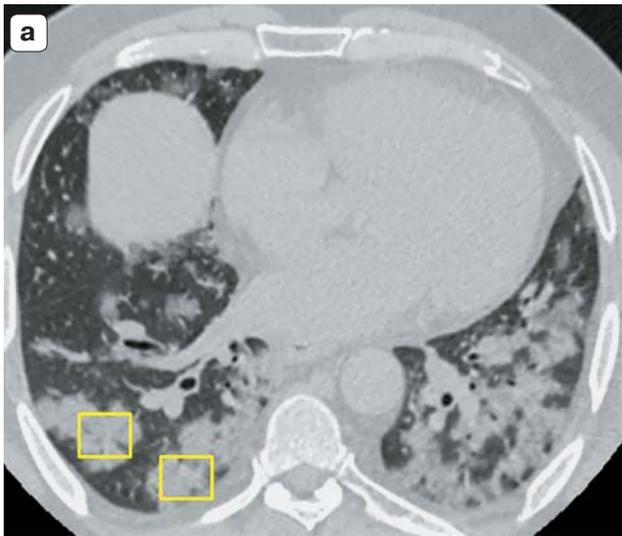


Рис. 12. а – аксиальное КТ-изображение с метками: участки консолидации; **б** – микропрепарат: Массивное внутри-альвеолярное кровоизлияние. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 40$.

Fig. 12. a – axial CT image with labels: areas of consolidation; **b** – micropreparation: massive intraalveolar hemorrhage. Staining with hematoxylin and eosin. $\times 40$.

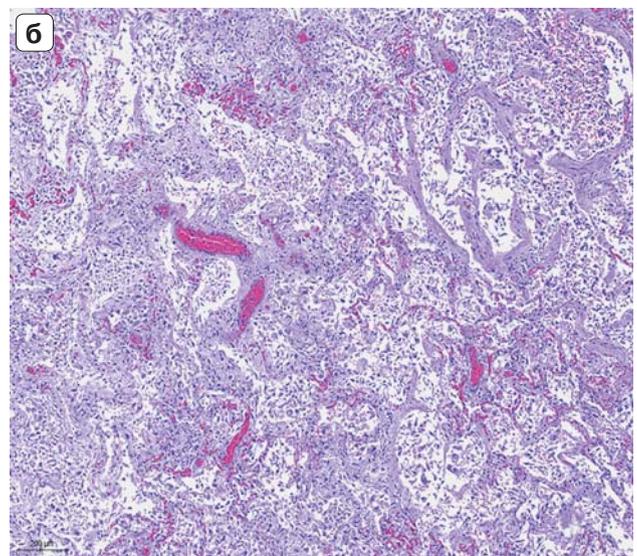
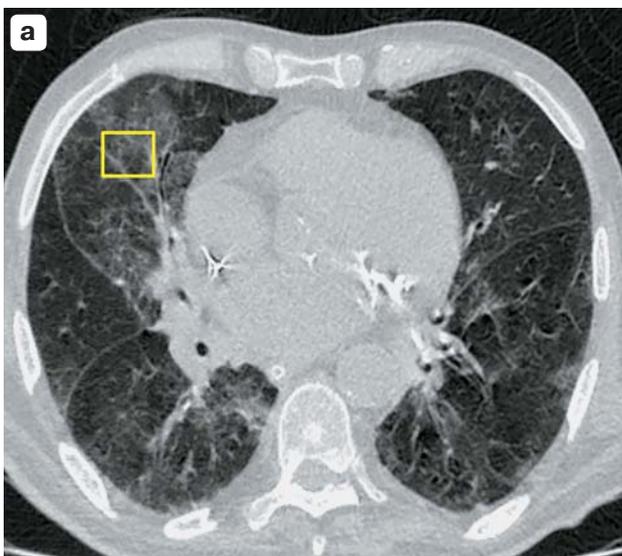


Рис. 13. а – аксиальное КТ-изображение с меткой: симптом “матового стекла”; **б** – микропрепарат: фибробластическая ткань и десквамированный альвеолярный эпителий, макрофаги и эритроциты в просветах альвеол. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

Fig. 13. a – axial CT image with a label: “ground glass” symptom; **b** – micropreparation: fibroblastic tissue and desquamated alveolar epithelium, macrophages and red blood cells in the lumen of the alveoli. Staining with hematoxylin and eosin. $\times 100$.

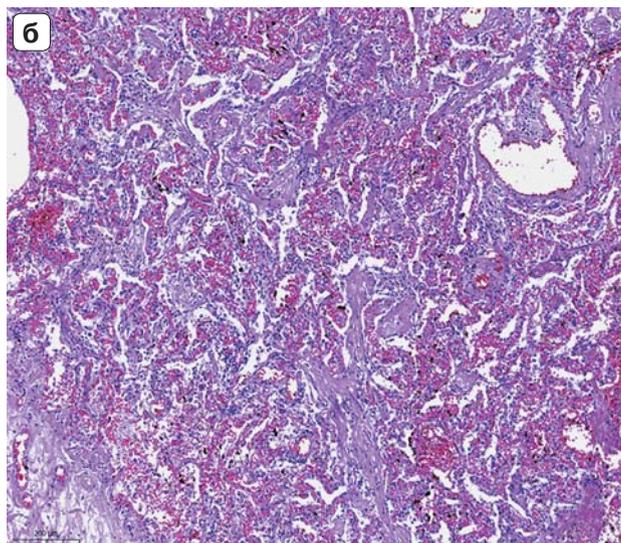
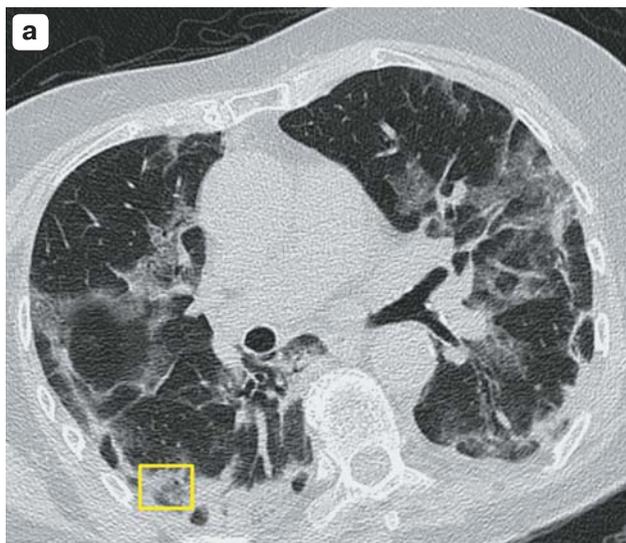


Рис. 14. а – аксиальное КТ-изображение с меткой: перилобулярная консолидация, симптом “обратного ободка” (симптомокомплекс организующейся пневмонии); **б** – микропрепарат: скопление эритроцитов и полиповидная фибробластическая ткань в части альвеол (организующаяся пневмония). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

Fig. 14. a – axial CT image with a label: perilobular consolidation, “reverse halo” symptom (complex of organizing pneumonia); **б** – micropreparation: accumulation of red blood cells and polypoid fibroblastic tissue in the part of the alveoli (organizing pneumonia). Stained with hematoxylin and eosin. $\times 100$.

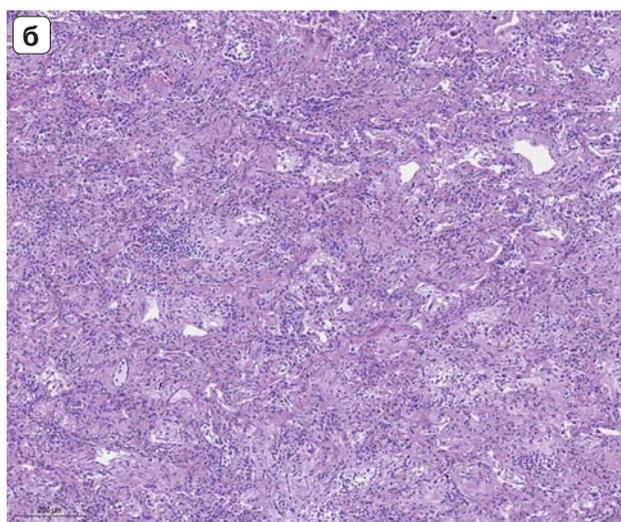
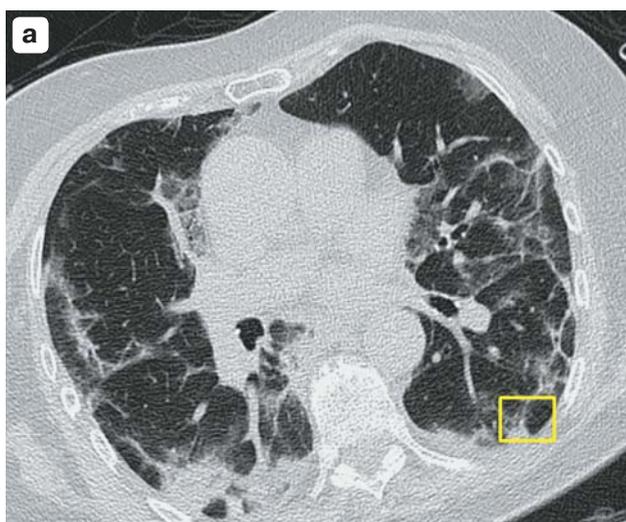


Рис. 15. а – аксиальное КТ-изображение с меткой: перилобулярная консолидация, субплевральная консолидация треугольной формы, субплевральные тяжи консолидации (симптомокомплекс в рамках организующейся пневмонии); **б** – микропрепарат: скопление эритроцитов и полиповидная фибробластическая ткань в части альвеол (организующаяся пневмония). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

Fig. 15. a – axial CT image with a label: perilobular consolidation, triangular subpleural consolidation, subpleural strands of consolidation (complex of organizing pneumonia); **б** – micropreparation: accumulation of red blood cells and polypoid fibroblastic tissue in the part of the alveoli (organizing pneumonia). Stained with hematoxylin and eosin. $\times 100$.



Обсуждение

В рекомендациях консенсуса Североамериканского общества радиологов к основным находкам при КТ относят такие симптомы, как “матовое стекло”, консолидация, “бульжная мостовая”, симптом “обратного ободка” и другие изменения, характерные для организуемой пневмонии [7]. При этом было выявлено, что первичным КТ-симптомом в подавляющем большинстве случаев является “матовое стекло”, а все остальные описанные в литературе легочные симптомы в определенной последовательности являются следствием его развития [1, 8–11]. J. Kappe и соавт. отметили, что разрешение происходит через изменения по типу организуемой пневмонии [9] с последующим сохранением остаточных изменений в виде участков “матового стекла”.

Согласно нашим данным, у умерших пациентов с наличием симптома “матового стекла” при КТ в большинстве случаев (57,1%) были выявлены увеличение числа клеток в просветах альвеол (внутриальвеолярная клеточность), гиалиновые мембраны, десквамация альвеолярного эпителия в виде пластов и инфильтрация лимфоцитами межальвеолярных перегородок, что соответствует экссудативной фазе ДАП. Из имеющихся публикаций известно, что симптом “матового стекла” соответствует внутриальвеолярному отеку за счет серозного и фибринозного экссудата [12]. Однако внутриальвеолярный отек как более раннее проявление экссудативной фазы ДАП нами был выявлен только в 28,6% наблюдений. Очевидно, что в нашей выборке это связано с тем, что мы исследовали материал умерших с тяжелым течением вирусной пневмонии, т.е. не в самую раннюю фазу болезни. Кроме того, “матовое стекло” в 42,9% случаев соответствовало интерстициальному воспалению за счет лимфоидной инфильтрации межальвеолярных перегородок или отложения в них коллагена (интерстициальная клеточность/НСИП), что определяется в позднюю экссудативную или раннюю пролиферативную фазу ДАП.

Симптом “бульжной мостовой” наиболее сложен для интерпретации, в том числе при исследовании легких у пациентов с COVID-19. Традиционно принято считать, что этот симптом отражает утолщение внутри- и междолькового интерстиция и встречается при ряде заболеваний, в том числе легочном альвеолярном протеинозе, альвеолярном гемосидерозе, эозинофильной пневмонии и др. Однако при гистологическом исследовании при описанных выше заболеваниях, как правило, не выявляют выраженного изменения межальвеолярных перегородок и междольковой соединительной ткани. Мы не наблюдаем этого и при ви-

русной пневмонии COVID-19. При прицельном посмертном взятии материала из участков, обозначенных как зоны “бульжной мостовой”, были выявлены мозаичные гистологические изменения с чередованием заполненных альвеол (внутриальвеолярный отек, скопления эритроцитов, макрофагов, лимфоцитов, реже нейтрофилов) и воздушных альвеол (острое вздутие или азирированные альвеолы), местами при наличии интерстициального отека и лимфоидной инфильтрации межальвеолярных перегородок разной степени выраженности без их утолщения. Такая мозаичность изменений дает картину “матового стекла” с ретикулярными изменениями, т.е. симптом “бульжной мостовой”.

Участки консолидации гистологически были представлены обширными внутриальвеолярными кровоизлияниями и/или типичными зонами геморрагических инфарктов в 45,5% случаев. По данным исследования группы из Нового Орлеана, доминирующими процессами в легких, кроме ДАП, были тромбозы мелких сосудов и ассоциированные с ними кровоизлияния (у 9 из 10 умерших) [13]. Кроме того, в 18,2% наблюдений зоны консолидации на компьютерной томограмме представлены участками с внутриальвеолярным скоплением фибрина и разрастанием фибробластической ткани, что соответствует морфологическим признакам организуемой пневмонии. По нашему мнению, это может объясняться сложностью оценки симптома консолидации. Важно отметить, что в большинстве публикаций симптом консолидации не дифференцируется. Однако мы отметили, что зоны сливной лобулярной консолидации, по нашим данным, в 100% случаев соответствовала массивному альвеолярному кровоизлиянию (см. рис. 7, 8), тогда как консолидация линейного и перилобулярного типа (которую мы расценивали в рамках паттерна организуемой пневмонии) в большинстве случаев соответствовала морфологическим изменениям, характерным для организуемой пневмонии. Тем не менее во многих случаях рентгенологически разграничить консолидацию как самостоятельный КТ-симптом (морфологически, вероятно, соответствующий выраженному альвеолярному кровоизлиянию/геморрагическому инфаркту) или в рамках паттерна организуемой пневмонии (морфологически – организуемая пневмония) крайне сложно. Однако сопоставление сроков заболевания с анализом динамики рентгенологических изменений, а также клинко-лабораторных данных (клиническое ухудшение, повышение в сыворотке крови концентрации Д-димера и ЛДГ, свидетельствующих в пользу синдрома внутрилегочной коагуло-



патии и кровоизлияний [14, 15]) помогает в дальнейшей тактике выбора терапевтического подхода.

Кроме того, наличие в участках консолидации организующейся пневмонии по данным гистологического исследования связано с тем, что в зонах геморрагического инфаркта при его разрешении образуется грануляционная ткань – т.е. организующаяся пневмония.

Перилобулярная консолидация, субплевральные тяжи, симптомы “ободка” и “обратного ободка”, которые мы расценивали в рамках симптомокомплекса организующейся пневмонии на компьютерной томограмме, по результатам гистологического исследования были обусловлены заполнением просветов альвеол фибробластической тканью в виде “пробок” (43%), дистелектазами (безвоздушные участки легкого с нежной соединительной тканью), что характерно для пролиферативной фазы ДАП. Однако в 43% наблюдений также встречалось увеличение числа клеток в просветах альвеол, в части случаев с наличием гиалиновых мембран. Группой исследователей Стэнфордского университета описан случай прижизненной трансбронхиальной биопсии, проведенной у пациентки с инфекцией COVID-19 и изменениями на компьютерной томограмме в виде перилобулярной консолидации, который морфологически соответствовал организующейся пневмонии [16], что соответствует нашим данным.

Важно отметить, что в большинстве проанализированных нами образцов было выявлено сочетание изменений, которые характерны как для экссудативной, так и пролиферативной фазы ДАП. Так, внутриальвеолярный отек, гиалиновые мембраны и внутриальвеолярное скопление макрофагов, лимфоцитов и лейкоцитов в ряде случаев сочетались с организацией фибрина, скоплением фибробластов и фибробластической ткани. Сочетание фаз ДАП подтверждено рядом исследований [17]. Нельзя исключить, что это может быть связано с длительной персистенцией вируса, который может быть обнаружен в ткани легкого в течение многих дней и является триггером для повторного повреждения легких и прогрессии заболевания [18].

Однако остаются некоторые сложные вопросы. Например, трактовка таких симптомов, как “бульжная мостовая”, для которого характерны как частичное разрешение изменений за счет освобождения альвеол от экссудата, так и признаки течения экссудативной фазы ДАП за счет присоединения очаговых кровоизлияний.

Не до конца ясна возможность оценки симптома консолидации, так как, по нашим данным, пре-

имущественно он представлен выраженным альвеолярным кровоизлиянием, но также в ряде случаев патоморфологическими изменениями, соответствующими организующейся пневмонии. Вероятно, вопрос специфичности КТ-изменений требует дальнейших исследований.

Кроме того, безусловно, при анализе полученных нами данных необходимо принимать во внимание разницу во времени между последней прижизненной КТ и днем смерти (медиана 2,0 дня [0; 3,5]), что также может повлиять на точность наших данных.

Мы предполагаем, что наши результаты могут иметь ценность в определении прогноза и тактики ведения пациентов с COVID-19.

В настоящий момент наиболее широко обсуждаются как минимум два основных патогенетических механизма течения болезни: “цитокиновый шторм”, развивающийся на 7–14-й день болезни и являющийся первичной причиной развития дыхательной недостаточности, и выходящая на передний план несколько позже коагулопатия, которая напоминает несколько известных синдромов, таких как тромботическая микроангиопатия и диссеминированное внутрисосудистое свертывание [14, 15, 19, 20]. Основными проявлениями пневмонии COVID-19 при тяжелых формах заболевания являются ДАП с развитием в экссудативную фазу “цитокинового шторма” и синдром легочной внутрисосудистой коагулопатии, требующие, вероятно, различных терапевтических подходов в разные периоды течения болезни. По нашим данным, КТ-картина этих двух состояний различна. “Цитокиновый шторм” в рамках экссудативной фазы ДАП проявляется преимущественно изменениями по типу “матового стекла” или “бульжной мостовой”, синдром внутрисосудистой коагулопатии, вероятнее всего, может соответствовать кровоизлияниям, определяемым на компьютерной томограмме как участки консолидации, в том числе зоны сливной лобулярной консолидации. Безусловно, возможно их сочетание. Однако в ситуациях, когда удастся выделить ведущий паттерн изменений в легких на различных этапах течения заболевания, метод КТ в сочетании с клинико-лабораторными данными может стать перспективным методом в определении выбора терапевтического подхода.

Заключение

При попытке рентгенопатоморфологического сопоставления у пациентов с COVID-19 с поражением легких нами было показано, что симптомы “матового стекла” и “бульжной мостовой” более вероятно соответствуют ранним изменениям и



экссудативной фазе ДАП с наличием внутриальвеолярного отека, клеточности и гиалиновых мембран, а также интерстициальному воспалению, или мозаичному распределению указанных изменений или присоединению очаговых кровоизлияний. Изменения в рамках паттерна организующейся пневмонии, по нашим данным, соответствовали более поздней пролиферативной фазе ДАП с наличием внутриальвеолярной грануляционной (фибробластической) ткани и/или фибрина, что соответствует патоморфологическим признакам организующейся пневмонии. Консолидация при КТ в большинстве случаев соответствовала участкам выраженного альвеолярного кровоизлияния, но также морфологическим изменениям, соответствующим организующейся пневмонии. Таким образом, определенные КТ-изменения у пациентов с COVID-19 позволяют предположить ту или иную фазу ДАП.

Участие авторов

Першина Е.С. – анализ и интерпретация полученных данных, проведение исследования, написание текста.

Черняев А.Л. – концепция и дизайн исследования, ответственность за целостность всех частей.

Самсонова М.В. – концепция и дизайн исследования.

Варясин В.В. – сбор и обработка данных, участие в научном дизайне.

Омарова Ж.Р. – сбор и обработка данных.

Перешивайлов С.О. – сбор и обработка данных.

Бережная Э.Э. – сбор и обработка данных.

Паршин В.В. – сбор и обработка данных.

Михайличенко К.Ю. – сбор и обработка данных.

Шилова А.С. – участие в научном дизайне, подготовка, создание опубликованной работы.

Щекочихин Д.Ю. – подготовка, создание опубликованной работы, написание текста.

Гиларов М.Ю. – подготовка, создание опубликованной работы, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' participation

Pershina E.S. – analysis and interpretation of the obtained data, conducting research, writing text.

Cherniaev A.L. – concept and design of the study, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Samsonova M.V. – concept and design of the study

Varyasin V.V. – collection and analysis of data, participation in scientific design.

Omarova Zh.R. – collection and analysis of data.

Pereshivailov S.O. – collection and analysis of data.

Berezhnaia E.E. – collection and analysis of data.

Parshin V.V. – collection and analysis of data.

Mikhailichenko K.Yu. – collection and analysis of data.

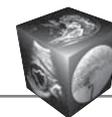
Shilova A.S. – participation in scientific design, preparation and creation of the published work.

Shchekochikhin D.Y. – preparation and creation of the published work, writing text.

Gilyarov M.Y. – approval of the final version of the article.

Список литературы

1. Кармазановский Г.Г., Замятина К.А., Сташкв В.И., Шантаревич М.Ю., Кондратьев Е.В., Семенов Ф.М., Кузнецова С.Ю., Козлова А.В., Плотников Г.П., Попов В.А., Чупин А.В., Грицкевич А.А., Чилилов А.М., Печетов А.А., Курочкина А.И., Хохлов В.А., Калинин Д.В. Компьютерно-томографическая диагностика и мониторинг течения вирусной пневмонии, обусловленной вирусом SARS-CoV-2, при работе "Госпиталя COVID-19" на базе Федерального специализированного медицинского научного центра. *Медицинская визуализация*. 2020; 24 (2): 11–36. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-11-36>
2. Патологическая анатомия COVID-19. Атлас / Под общей ред. Зайратьянца О.В. М.: ДЗМ, 2020. 116 с.
3. Юдин А.Л., Абович Ю.А., Юматова Е.А., Броннов О.Ю. COVID-19. Вопросы диагностики и лечения поражения легких. *Медицинская визуализация*. 2020; 24 (2): 37–49. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-37-49>
4. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S., Tan Y.Y., Chen S.D., Jin H.J., Tan K.S., Wang D.Y., Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil. Med. Res.* 2020; 7 (1): 11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
5. Fang Y., Zhang H., Xie J., Lin M., Ying L., Pang P., Ji W. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RTPCR. *Radiology*. 2020 Feb 19:200432. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>. Epub ahead of print.
6. Zu Z.Y., Jiang M.D., Xu P.P., Chen W., Ni Q.Q., Lu G.M., Zhang L.J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China. *Radiology*. 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200490>
7. Simpson S., Kay F.U., Abbara S., Bhalla S., Chung J.H., Chung M., Henry T.S., Kanne J.P., Kligerman S., Ko J.P., Litt H. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiology: Cardiothoracic imaging*. 2020. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200152>
8. Shi H., Han X., Zheng C. Evolution of CT manifestations in a patient recovered from 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia in Wuhan, China. *Radiology*. 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200269>.
9. Kanne J.P. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist. *Radiology*. 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200241>
10. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, Shi H, Zhou M. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study. *Radiology*. 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200843>
11. Pan F., Ye T., Sun P., Gui S., Liang B., Li L., Zheng D., Wang J., Hesketh R.L., Yang L. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel



- coronavirus (COVID19) pneumonia. *Radiology*. 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>
12. Yang Q., Liu Q., Xu H., Lu H., Liu S., Lif H. Imaging of coronavirus disease 2019: A Chinese expert consensus statement. *Eur. J. Radiol.* 2020 Jun; 127: 109008
 13. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L., Li G., Brown J.Q., Vander Heide R.S. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. *Lancet*. 2020; 8 (7), 681–686. <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>
 14. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020 Apr; 18 (4): 844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
 15. McGonagle D., O'Donnell J.S., Sharif K., Emery P., Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2: e437–45 Published Online May 7, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30121-1)
 16. Pogatchnik B.P., Swenson K.E., Sharifi H., Bedi H., Berry G.J., Guo H.H. Radiology–Pathology Correlation Demonstrating Organizing Pneumonia in a Patient Who Recovered from COVID-19. *Am. J. Respiratory Crit. Care Med.* 2020. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1278IM>
 17. Duarte-Neto A.N., Aparecida de Almeida Monteiro R., Ferraz da Silva L.F., Costa Malheiros D.M. A., de Oliveira E.P., Filho J.Th., Pinho J.R.R., Gomes-Gouvêa M.S., Moreira Salles A.P., de Oliveira I.R.S., Mauad T., do Nascimento Saldiva P.H., Dolhnikoff M. Pulmonary and systemic involvement of COVID-19 assessed by ultrasound-guided minimally invasive autopsy. <https://doi.org/10.1111/his.14160>
 18. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., Rossi R.S., Pellegrinelli A., Zerbi P., Rech R., Colombo R., Antinori S., Corbellino M., Galli M., Catena E., Tosoni A., Gianatti A., Nebuloni M. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2020. Published Online June 8, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30434-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5)
 19. Josea R.J., Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir. Med.* 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2)
 20. Shimizu M., Mizuta M., Okamoto N., Yasumi T., Iwata N., Umebayashi H., Okura Y., Kinjo N., Kubota T., Nakagishi Y., Nishimura K., Mohri M., Yashiro M., Yasumura J., Wakiguchi H., Mori M. Tocilizumab modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2020; 18 (1): 2. <https://doi.org/10.1186/s12969-020-0399-1>
- ## References
1. Karmazanovsky G.G., Zamyatina K.A., Stashkiv V.I., Shantarevich M. Yu., Kondratyev E.V., Semenov F.M., Kuznetsova S.Yu., Kozlova A.V., Plotnikov G.P., Popov V.A., Chupin A.V., Gritskovich A.A., Chililov A.M., Pechetov A.A., Kurochkina A.I., Khokhlov V.A., Kalinin D.V. CT diagnostics and monitoring of the course of viral pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus during the work of the “COVID-19 Hospital”, based on the Federal Specialized Medical Scientific Center. *Medical Visualization*. 2020; 24 (2): 11–36. (In Russian) <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-11-36>
 2. Pathological anatomy of COVID-19. Atlas / Under the general ed. Zairatyantsa O.V. M.: Moscow Department of Health, 2020. 116 p. (In Russian)
 3. Yudin A.L., Abovich Yu.A., Yumatova E.A., Bronov O.Yu. COVID-19. Diagnosis and treatment of lung damage. *Medical Visualization*. 2020; 24 (2): 37–49. (In Russian) <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-37-49>
 4. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S., Tan Y.Y., Chen S.D., Jin H.J., Tan K.S., Wang D.Y., Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil. Med. Res.* 2020; 7 (1): 11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
 5. Fang Y., Zhang H., Xie J., Lin M., Ying L., Pang P., Ji W. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RTPCR. *Radiology*. 2020 Feb 19:200432. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>. Epub ahead of print.
 6. Zu Z.Y., Jiang M.D., Xu P.P., Chen W., Ni Q.Q., Lu G.M., Zhang L.J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China. *Radiology*. 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200490>
 7. Simpson S., Kay F.U., Abbata S., Bhalla S., Chung J.H., Chung M., Henry T.S., Kanne J.P., Kligerman S., Ko J.P., Litt H. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiology: Cardiothoracic imaging*. 2020. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200152>
 8. Shi H., Han X., Zheng C. Evolution of CT manifestations in a patient recovered from 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia in Wuhan, China. *Radiology*. 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200269>.
 9. Kanne J.P. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist. *Radiology*. 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200241>
 10. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, Shi H, Zhou M. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study. *Radiology*. 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200843>
 11. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, Zheng D., Wang J., Hesketh R.L., Yang L. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology*. 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>
 12. Yang Q., Liu Q., Xu H., Lu H., Liu S., Lif H. Imaging of coronavirus disease 2019: A Chinese expert consensus statement. *Eur. J. Radiol.* 2020 Jun; 127: 109008
 13. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L., Li G., Brown J.Q., Vander Heide R.S. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. *Lancet*. 2020; 8 (7), 681–686. <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>
 14. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020 Apr; 18 (4): 844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
 15. McGonagle D., O'Donnell J.S., Sharif K., Emery P., Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet*



- Rheumatol.* 2020; 2: e437–45 Published Online May 7, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30121-1)
16. Pogatchnik B.P., Swenson K.E., Sharifi H., Bedi H., Berry G.J., Guo H.H. Radiology–Pathology Correlation Demonstrating Organizing Pneumonia in a Patient Who Recovered from COVID-19. *Am. J. Respiratory Crit. Care Med.* 2020. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1278IM>
 17. Duarte-Neto A.N., Aparecida de Almeida Monteiro R., Ferraz da Silva L.F., Costa Malheiros D.M. A., de Oliveira E.P., Filho J.Th., Pinho J.R.R., Gomes-Gouvêa M.S., Moreira Salles A.P., de Oliveira I.R.S., Mauad T., do Nascimento Saldiva P.H., Dolhnikoff M. Pulmonary and systemic involvement of COVID-19 assessed by ultrasound-guided minimally invasive autopsy. <https://doi.org/10.1111/his.14160>
 18. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., Rossi R.S., Pellegrinelli A., Zerbi P., Rech R., Colombo R., Antinori S., Corbellino M., Galli M., Catena E., Tosoni A., Gianatti A., Nebuloni M. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2020. Published Online June 8, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30434-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5)
 19. Josea R.J., Manuelc A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir. Med.* 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2)
 20. Shimizu M., Mizuta M., Okamoto N., Yasumi T., Iwata N., Umebayashi H., Okura Y., Kinjo N., Kubota T., Nakagishi Y., Nishimura K., Mohri M., Yashiro M., Yasumura J., Wakiguchi H., Mori M. Tocilizumab modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2020; 18 (1): 2. <https://doi.org/10.1186/s12969-020-0399-1>.

Для корреспонденции*: Першина Екатерина Сергеевна – 119049 Москва, Ленинский проспект, 8, Российская Федерация. ГКБ №1 имени Н.И. Пирогова ДЗ города Москвы. Тел.: +7-926-173-12-34. E-mail: pershina86@mail.ru

Першина Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, заведующая Центром лучевой диагностики ГБУЗ “ГКБ № 1 имени Н.И. Пирогова ДЗ города Москвы”, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-3952-6865>. E-mail: pershina86@mail.ru

Черняев Андрей Львович – доктор мед. наук, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии ФГБУ “НИИ пульмонологии” ФМБА России; ведущий научный сотрудник ФГБУ “НИИ морфологии человека”; профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета ФГАОУ ВО “РНИМУ имени Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-0158-7056>. E-mail: cheral12@gmail.com

Самсонова Мария Викторовна – доктор мед. наук, заведующая лабораторией патологической анатомии ФГБУ “НИИ пульмонологии” ФМБА России; старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии ГБУЗ города Москвы “МКНЦ имени А.С. Логинава ДЗ города Москвы”, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8170-1260>. E-mail: samary@mail.ru

Варьясин Валерий Викторович – врач-патологоанатом, заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ “ГКБ №52 ДЗ города Москвы”. <https://orcid.org/0000-0003-1136-6203>. E-mail: varyasin@inbox.ru

Омарова Жанна Рубеновна – ассистент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета ФГАОУ ВО “РНИМУ имени Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-9035-0511>. E-mail: ganu82@mail.ru

Перешивайлов Сергей Олегович – врач-патологоанатом ГБУЗ “ГКБ имени С.П. Боткина ДЗ города Москвы”, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-7999-2246>. E-mail: pereshivailov.job@mail.ru

Бережная Эльвира Элчиновна – врач-патологоанатом ГБУЗ “ГКБ № 52 ДЗ города Москвы”, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-1407-0408>. E-mail: dr.berezhnaia@gmail.com

Паршин Василий Владимирович – врач-рентгенолог, заведующий рентгеновским отделением ГБУЗ “ГКБ № 52 ДЗ города Москвы”, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-3783-3412>. E-mail: vasilii_parshin@mail.ru

Михайличенко Кирилл Юрьевич – научный сотрудник лаборатории патологической анатомии ФГБУ “НИИ пульмонологии” ФМБА России; врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ГБУЗ “ГКБ имени М.П. Кончаловского ДЗ города Москвы”, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-9795-7022>. E-mail: kirr.mih@gmail.com

Шилова Александра Сергеевна – заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии для больных инфарктом миокарда, доцент кафедры интервенционной кардиологии и кардиореабилитации ФГАОУ ВО “РНИМУ имени Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-4092-5222>. E-mail: a.s.shilova@gmail.com

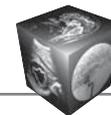
Щекочихин Дмитрий Юрьевич – врач-кардиолог ГБУЗ “ГКБ № 1 имени Н.И. Пирогова ДЗ города Москвы”; доцент кафедры кардиологии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГАОУ ВО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова” Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва. <https://orcid.org/0000-0002-8209-2791>. E-mail: agishm@list.ru

Гиляров Михаил Юрьевич – доктор мед. наук, профессор, заместитель главного врача по терапии “ГКБ № 1 имени Н.И. Пирогова ДЗ города Москвы”; профессор кафедры кардиологии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГАОУ ВО “Первый МГМУ имени И.М. Сеченова” Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва. <https://orcid.org/0000-0002-2870-3301>. E-mail: gilarov@gmail.com

Contact*: Ekaterina S. Pershina – 8, Leninsky prospekt, Moscow, 119049, Russian Federation. N.I. Pirogov First City Clinical Hospital (City Hospital No1). Phone: +7-926-173-12-34. E-mail: pershina86@mail.ru

Ekaterina S. Pershina – Cand. of Sci. (Med.), head of radiology department. First City Hospital n.a. N.I. Pirogov of the Moscow Health Department, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-3952-6865>. E-mail: pershina86@mail.ru

Andrey L. Cherniaev – Doct. of Sci. (Med.), Head of the Division of Fundamental Medicine of Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation”, Moscow, Professor of Pathology Department of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-0158-7056>. E-mail: cheral12@gmail.com.



Maria V. Samsonova – Doct. of Sci. (Med.), Head of the Pathology department of Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation”, Moscow, Senior Scientist of Pathomorphology Department of Moscow Clinical Scientific Center. <https://orcid.org/0000-0001-8170-1260>. E-mail: samary@mail.ru

Valery V. Varyasin – pathologist, Head of the pathology department of the City Clinical Hospital No. 52 of the Moscow Health Department, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-1136-6203>. E-mail: varyasin@inbox.ru

Zhanna R. Omarova – assistant of Pathology Department of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-9035-0511>. E-mail: ganu82@mail.ru.

Sergei O. Pereshivailov – pathologist of the pathology department of the S.P.Botkin Clinical Hospital of the Moscow Health Department, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-7999-2246>. E-mail: pereshivailov.job@mail.ru

Elvira E. Berezhnaia – pathologist of the pathology department of the City Clinical Hospital No. 52 of the Moscow Health Department, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-1407-0408>. E-mail: dr.berezhnaia@gmail.com

Vasily V. Parshin – MD, radiologist, Head of radiology department of the City Clinical Hospital No. 52 of the Moscow Health Department, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-3783-3412>. E-mail: vasilii_parshin@mail.ru

Kirill Yu. Mikhailichenko – MD. Researcher of the pathology laboratory, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation, Moscow. Radiologist of the department of radiology, City Clinical Hospital named after M.P. Konchalovskii of Moscow Department of Health, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-9795-7022>. E-mail: kirr.mih@gmail.com

Alexandra S. Shilova – MD, PhD. Chief of Intensive coronary care unit First City Hospital n.a. N.I. Pirogov of the Moscow Health Department. Assistant professor interventional cardiology and cardio rehabilitation department Pirogov Russian National Medical University, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-4092-5222>. E-mail: a.s.shilova@gmail.com

Dmitry Y. Shchekochikhin – MD, PhD, cardiologist, First City Hospital n.a. N.I. Pirogov of the Moscow Health Department. Assistant professor interventional cardiology and cardio rehabilitation department Pirogov Russian National Medical University, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-8209-2791>. E-mail: agishm@list.ru

Mihail Y. Gilyarov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of department, interventional cardiology and cardio rehabilitation department Pirogov Russian National Medical University, Moscow; Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; deputy chief of N.I. Pirogov First City Clinical Hospital (City Hospital No1), Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-2870-3301>. E-mail: gilarov@gmail.com