

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

УДК 616.345:616-076:578.834.1-089-07

DOI 10.59598/ME-2305-6053-2026-118-1-134-151

К. Төлеген¹, И. Л. Пак², М. С. Аскар², Д. А. Ключев¹, Э. Р. Ташметов², Е. К. Камышанский³

ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БИОПСИЙ И ТКАНЕЙ ХИРУРГИЧЕСКИХ РЕЗЕКЦИЙ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 (SARS-COV-2)

¹Институт наук о жизни НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Кафедра хирургических болезней НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

³Патологоанатомический блок клиники НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: kamyshanskiy@qmu.kz)

***Камила Төлеген** – Институт наук о жизни НАО «Карагандинский медицинский университет»; 100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: tolegenk7997@mail.ru

Цель. Гистопатологическая оценка биопсий и тканей хирургических резекций толстого кишечника у пациентов с COVID-19 (SARS-CoV-2).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ биопсий/резекций толстого кишечника 116 пациентов с положительным результатом ПЦР-теста назофарингеального мазка на SARS-CoV-2, полученным в течение 12 недель до проведения биопсии/резекции без установленного диагноза заболевания ЖКТ в анамнезе. Срезы тканей оценивали с помощью стандартной световой микроскопии, ткани биопсии/резекции окрашивали гематоксилином и эозином по стандартному протоколу. При оценке гистоморфологии срезов были оценены пять категорий, отражающих тяжесть гистопатологического повреждения: 1) гистоархитектоника слизистой оболочки, 2) эпителиальные изменения, 3) состав и размер воспалительных клеточных инфильтратов, 4) количество эозинофилов, 5) микрососудистые изменения. Для каждого гистологического признака дополнительно отмечались наличие или отсутствие признака или степень выраженности повреждения. Случаи были сгруппированы по совокупности гистологических признаков принадлежности к морфологическим паттернам: 1) острый воспалительный паттерн, 2) ишемический паттерн, 3) ВЗК-подобный паттерн.

Результаты и обсуждение. В 10 (8.6%) случаях был выявлен паттерн острого воспалительного повреждения: эрозии и язвы, крипт-абсцессы, гиперплазия эпителия, очаговые и диффузные скопления полиморфноядерных гранулоцитов. В 62 (53.4%) случаях были выявлены гистологические признаки ишемического паттерна: искажения гистоархитектоники, атрофия крипт и поверхностный некроз/регенерация слизистой оболочки с формированием грануляционной ткани, микрососудистые изменения. В 17 (14.7%) случаях был обнаружен паттерн повреждения, ассоциирующийся со спектром ВЗК, характеризующийся изменениями/деформацией гистоархитектоники, метаплазией/гиперплазией клеток Панета, деструктивным повреждением эпителия со смешанной полиморфноядерной гранулоцитарной и трансмуральной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией с лимфоидными скоплениями в толще всей стенки кишечника и базальным плазмозитозом.

Заключение. Исследование выявило высокую частоту встречаемости ишемического паттерна повреждения толстой кишки у пациентов в течение 12 недель после перенесенного COVID-19 и ряд случаев ВЗК-подобным паттерном повреждения кишечника. Полученные данные могут помочь в стратификации групп пациентов с гистопатологическими признаками повреждения кишечника после COVID-19 и показывают актуальность проведения расширенных перспективных исследований.

Ключевые слова: гистопатология; SARS-CoV-2; COVID-19, ишемический колит; ВЗК-подобный паттерн

ВВЕДЕНИЕ

COVID-19 – заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2, описанным в декабре 2019 г. в Ухане (Китай) и переросшим в пандемию, повлекшую более 500 миллионов случаев заболевания и более 6 млн смертей

[1]. Клинический спектр COVID-19 включает в себя многогранные проявления, варьирующиеся от бессимптомных до синдрома полиорганной недостаточности, так как инфекция вызывает воспалительную реакцию во многих органах, чем объясняется крайняя вариабельность

клинических проявлений [2]. Желудочно-кишечные симптомы (боль в животе, тошнота, рвота, диарея и другие) описываются как важная часть спектра повреждений, вызванных SARS-CoV-2 [3, 4, 5]. Частота этих симптомов, по данным научных исследований, составляет от 2 до 70% [6, 7, 8]. Даже после выписки из стационара у части пациентов сохраняются долгосрочные последствия. На сегодняшний день не установлено, вызваны ли эти симптомы прямым заражением SARS-CoV-2 соответствующих тканей [9], косвенным повреждением за счет избыточного выброса цитокинов [10], повреждением за счет тромбозомболических эффектов, нарушающих микроциркуляцию [11], или развиваются за счет комбинации всех упомянутых факторов. Понимание гистопатологических особенностей повреждений кишечника при COVID-19 поможет клиницистам улучшить лечение последствий заболевания.

Цель работы – гистопатологическая оценка биопсий и тканей хирургических резекций толстого кишечника у пациентов с COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии отбора пациентов и получение тканей. В ретроспективное когортное исследование были включены образцы ткани толстого кишечника (биопсии/резекции) пациентов с положительным результатом ПЦР-теста назофарингеального мазка на SARS-CoV-2, полученным в течение 12 недель до проведения биопсии/резекции. В исследование были включены все пациенты в период с марта 2020 г. по март 2022 г. без установленного диагноза заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе (до перенесенного COVID-19), если у них была хотя бы одна биопсия/резекция толстого кишечника с достаточным количеством ткани для гистопатологического анализа. Все участвовавшие в исследовании пациенты подписали информированное согласие, позволяющее исследователям запрашивать из архива образцы тканей.

На основании первоначальных гистологических заключений были сформированы три отдельные группы: 1) острый воспалительный паттерн, 2) ишемический паттерн и 3) ВЗК-подобный паттерн (воспалительные заболевания кишечника).

Сбор клинических данных. Клинические данные были получены из медицинских записей в комплексной медицинской информационной системе. Степень тяжести заболевания COVID-19 была определена в соответствии с действующими клиническими протоколами.

Гистологическое исследование. Ткани биопсии/резекции фиксировали в 10% забуфе-

ренном формалине, проводили по стандартному протоколу, делали срезы толщиной 5 мм и окрашивали гематоксилином и эозином по стандартному протоколу.

Гистоморфометрическая оценка. Окрашенные гематоксилином и эозином препараты тканей толстого кишечника были повторно изучены двумя патологоанатомами, не знавшими истории болезни пациентов и клинических данных. Были оценены следующие гистологические особенности: 1) изменения гистоархитектоники слизистой оболочки: искажения, крипт, атрофия крипт и грануляционная ткань; 2) изменения эпителия: эрозии/язвы, крипт-абсцессы, гиперплазия эпителия, потеря бокаловидных клеток, метаплазия клеток Панета, апоптоз; 3) острый и хронический воспалительный клеточный инфильтрат: полиморфноядерные гранулоциты, лимфоциты, плазматические клетки; 4) количество эозинофилов; 5) изменения микрососудов: артериальные/венозные микротромбы и васкулиты.

Для каждого гистологического признака дополнительно отмечались наличие/отсутствие признака или степень выраженности повреждения.

После обзора и классификации отдельных гистологических признаков признаки были классифицированы по одному из трех общих морфологических паттернов: острый воспалительный паттерн, ишемический паттерн и воспалительные заболевания кишечника. Паттерны классифицировались на основе наиболее близкого характера повреждения по совокупности гистологических признаков принадлежности к паттернам: 1) острого воспалительного повреждения, 2) ишемического повреждения, 3) ВЗК-подобный паттерн, 4) гетерогенный паттерн.

Определения. *Острый воспалительный паттерн* – паттерн острого повреждения, включающий эпителиальные изменения (эрозии/язвы, крипт-абсцессы, гиперплазию эпителия), острый воспалительный клеточный инфильтрат (очаговые (фокальные)/диффузные скопления полиморфноядерных гранулоцитов) [12, 13].

Ишемический паттерн – паттерн хронического/острого повреждения, включающий искажения гистоархитектоники («увядающие» крипты, атрофия крипт, гиалинизация собственной пластинки), поверхностный некроз/регенерацию слизистой оболочки и микрососудистые изменения (артериальные/венозные микротромбы) [14, 15].

ВЗК-подобный паттерн – паттерн повреждения, ассоциирующийся с хроническим активным энтероколитом, с признаками отражающими как активность, так и хронический характер воспаления слизистой оболочки, включая изменения желез, вторичные по отношению к эпителиальному повреждению, с

изменениями/деформацией гистоархитектоники (включая неорганизованное расположение, различную форму и размер, укорочение/выпадение и разветвление крипт, атрофию крипт), а также метаплазию и/или гиперплазию клеток Панета, деструктивное повреждение эпителия со смешанной полиморфноядерной гранулоцитарной и лимфоплазмоцитарной инфильтрацией в собственной пластинке и персистирующим базальным плазмоцитозом [16, 17, 18].

Искажения гистоархитектоники – деформации слизистой вследствие длительного повреждения крипт (искажения крипт, включающие ветвление, потерю параллельности, неправильность, извилистость, дилатацию и вариабельность формы и размера крипт), атрофии крипт и замещения слизистой ткани грануляционной тканью.

Искажения крипт оценивали, как [19, 20]: 1) отсутствие искажений; 2) поверхностные искажения – деформации поверхностной части, определяющиеся как присутствующие, если в области верхней части крипт имелся хотя бы один из следующих признаков: разветвление крипт (крипты аберрантной формы (ветвящиеся, растущие в стороны), укорочение крипт, неравномерное распределение крипт, кистозная дилатация или неправильная ориентация); 3) базальные искажения – деформации слизистой, выраженные во всей ее толще, в том числе в базальной части, определяющиеся как присутствующие, если в базальной части имелся хотя бы один из следующих признаков: выраженно разветвленные и укороченные крипты, обширные участки выпадения желез с криптами аберрантной формы и выраженной деформацией крипт.

Атрофия крипт – укорочение крипт, приводящее к увеличению промежутков между основанием крипты и мышечной оболочкой [19].

Грануляционная ткань – восстановленная соединительная ткань с новыми капиллярами, окруженными веретенообразными фибробластами, миофибробластами, макрофагами, нейтрофилами и мононуклеарными клетками [12].

Эрозия – потеря поверхностного эпителия [19].

Язва – эпителиальный дефект, выходящий за пределы мышечной оболочки слизистой оболочки [19].

Атрофия крипт, грануляционная ткань, эрозии/язвы оценивались дихотомически как присутствующие или отсутствующие.

Крипт-абсцесс – поврежденная крипта с острым воспалением в собственной перикрипальной пластинке, в поврежденном эпителии крипты и в просвете крипты [21]. Крипт-абсцессы оценивали как: 1) отсутствие повреждения (0 на 100 крипт), 2) легкое повреждение ($\leq 50\%$ крипт), 3) умеренное повреждение ($> 50\%$ крипт) [22, 23, 24].

Гиперплазия эпителия – увеличение количества эпителиальных клеток в продольных криптах по сравнению с исходным количеством эпителиальных клеток на крипту, визуально определяющееся как удлинение крипты. Степень гиперплазии эпителия оценивалась по трем уровням: 1) легкая, с вовлечением $< 25\%$ крипт; 2) умеренная, с вовлечением 25-50% крипт; 3) выраженная, с вовлечением $> 50\%$ крипт [25].

Потеря бокаловидных клеток – уменьшение количества бокаловидных клеток по сравнению с базовым количеством бокаловидных клеток на крипту. Потерю бокаловидных клеток оценивали как: 1) отсутствие (0 на 100 крипт), (2) легкую степень ($\leq 50\%$ крипт), (3) умеренную степень ($> 50\%$ крипт) [19, 26].

Клетки Панета – клетки треугольной формы с эозинофильными гранулами в цитоплазме и базально расположенными ядрами. Количество клеток Панета определяли подсчетом клеток Панета в десяти криптах каждого среза [27].

Апоптоз оценивали количественным подсчетом апоптотических клеток (одиночных клеток с небольшим пикнотическим ядром и гиперэозинофильной цитоплазмой) и апоптотических телец (пикнотических фрагментов ядра с прилегающей цитоплазмой). Апоптоз оценивали как отсутствующий (0 на 100 крипт), умеренный (1-10 на 100 крипт), выраженный (> 10 на 100 крипт) [28, 29].

Острый воспалительный инфильтрат определяли как наличие полиморфноядерных гранулоцитов и оценивали как: 1) отсутствие воспалительных клеток, 2) очаговая (фокальная) инфильтрация – единичные полиморфноядерные гранулоциты, расположенные небольшими локализованными группами, 3) диффузная инфильтрация – большое количество полиморфноядерных гранулоцитов, образующих сплошные поля.

Хронический воспалительный инфильтрат определяли как увеличение количества плазматических клеток слизистой оболочки или лимфоидных агрегатов и оценивали как: 1) отсутствие воспалительных клеток, 2) очаговая (фокальная) инфильтрация, 3) диффузная инфильтрация – многочисленные лимфоидные агрегаты [13, 30].

Базальный плазмоцитоз – плотный инфильтрат плазматических клеток в глубокой части собственной пластинки у основания крипт, между дном крипты и мышечной оболочкой слизистой оболочки [19, 31]. Локализованный инфильтрат указывал на очаговый базальный плазмоцитоз, тогда как многоочаговое распределение представляло собой диффузный паттерн. Для целей анализа очаговый и диффузный базальный плазмоцитоз были сгруппированы вместе.

Эозинофилы определяли как интактные клетки, имеющие не менее одного из следующих признаков: 1) двудольное ядро; 2) парциальное ядро; или 3) дискретное скопление эозинофильных гранул, частично ограниченное мембраной, даже при отсутствии четко различимого ядра [32]. Плотность эозинофилов оценивали количественным подсчетом среднего количества эозинофилов HPF: 1) 0 – 24 клетки [33], 2) 25 – 60 клеток [13, 34], 3) более 60 клеток [35, 36, 37, 38].

Изменения микрососудов оценивались дихотомически и считались присутствующими при наличии хотя бы одного артериального/венозного микротромба или васкулита в гистологическом срезе [39].

Статистический анализ. Данные представлены как mean±SD для количественных непрерывных переменных и частота ±процент для категориальных переменных. Для сравнения независимых выборок использовали U-критерий Манна – Уитни и критерий хи-квадрат для непрерывных и категориальных переменных соответственно. Данные были собраны в базу данных Microsoft Excel и статистически проанализированы с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 22. Уровень статистической значимости был принят p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов составлял 50.38±10.05 г.; 46 (39,7%) пациентов были мужского

пола, 70 (60,3%) – женского (табл. 1). Течение COVID-19 в 13 (11,2%) и 46 (39,7%) случаях было бессимптомным и легким, в 24 (20,7%) и 33 (28,4%) случаях – среднетяжелым и тяжелым. Госпитализированные пациенты в среднем провели в стационаре 13 койко- дней, 5 пациентов (4,3%) скончались. 18 (15,5%) пациентам была проведена хирургическая резекция толстого кишечника. Часть пациентов имели сопутствующие заболевания: у 19 (16,4%) пациентов в анамнезе регистрировалась ишемическая болезнь сердца, у 10 (8,6%) и 14 (12,1%) – инсульт и диабет, у 7 (6,0%) и 11 (9,5%) – хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая болезнь почек соответственно.

Проанализированы результаты гистоморфологической оценки паттернов в операционном и биопсийном материале толстого кишечника исследуемых групп (табл. 2).

Острый воспалительный паттерн

В 10 (8,6%) случаях совокупность гистологических признаков соответствовала острому воспалительному паттерну повреждения: эрозии и язвы, крипт-абсцессы, очаговые и диффузные скопления полиморфноядерных гранулоцитов.

Изменения гистоархитектоники слизистой оболочки толстого кишечника, обусловленные хроническим повреждением (искажение и атрофия крипт) во всех исследуемых образцах отсутствовали. В 5 (50%) образцах наблюдалась грануляционная ткань с новообразованными ка-

Таблица 1 – Демографические и клинические характеристики пациентов

Показатель	Значение
Возраст, лет (mean ± S.D)	50.38 ± 10.05
Пол, n (%)	
мужской	46 (39.7)
женский	70 (60.3)
Течение COVID-19, n (%)	
бессимптомное	13 (11.2)
легкое	46 (39.7)
среднетяжелое	24 (20.7)
тяжелое	33 (28.4)
Продолжительность пребывания в стационаре, дни (медиана (диапазон))	13 (0; 27)
Летальный исход, n (%)	5 (4.3)
Хирургическое вмешательство, n (%)	18 (15.5)
Сопутствующие заболевания, n (%)	
ишемическая болезнь сердца	19 (16.4)
инсульт	10 (8.6)
Сахарный диабет	14 (12.1)
Хроническая обструктивная болезнь легких	7 (6.0)
Хроническая болезнь почек (стадия IV – V)	11 (9.5)

Таблица 2 – Гистоморфологическая оценка паттернов

Критерии (n=116)	абс.	%	Острый воспалительный паттерн (n=10 (8.6%))		Ишемический паттерн (n=62 (53.4%))		ВЗК-подобный паттерн (n=17 (14.7%))		Гетерогенный паттерн (n=27 (23.3%))		p
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Изменения гистоархитектоники слизистой оболочки											
Искажения крипт											
нет	35	30.2	10	100.0	-	-	-	-	25	92.6	
поверхностные	54	46.6	-	-	51	82.3	1	5.9	2	7.4	p<0.01
базальные	27	23.3	-	-	11	17.7	16	94.1	-	-	
Атрофия крипт											
нет	36	31.0	10	100.0	-	-	3	17.6	23	85.2	p<0.01
да	80	69.0	-	-	62	100.0	14	82.4	4	14.8	
Грануляционная ткань											
нет	90	77.6	5	50.0	48	77.4	10	58.8	27	100.0	p<0.01
да	26	22.4	5	50.0	14	22.6	7	41.2	-	-	
Эпителиальные изменения											
Эрозии/язвы											
нет	81	69.8	3	30.0	43	69.4	13	76.5	22	81.5	p=0.023
да	35	30.2	7	70.0	19	30.6	4	23.5	5	18.5	
Крипт-абсцессы											
нет	102	87.9	-	-	60	96.8	15	70.6	27	100.0	
≤ 50% крипт	4	3.5	-	-	2	3.2	2	29.4	-	-	p<0.01
> 50% крипт	10	8.6	10	100.0	-	-	-	-	-	-	
Гиперплазия эпителия											
< 25% крипт	85	73.3	-	-	55	88.7	9	52.9	21	77.8	
25-50% крипт	25	21.6	4	40.0	7	11.3	8	47.1	6	22.2	p<0.01
> 50% крипт	6	7.7	6	60.0	-	-	-	-	-	-	
Потеря бокаловидных клеток											
нет	44	37.9	-	-	29	46.8	-	-	15	55.6	
≤ 50% крипт	39	33.6	7	70.0	13	21.0	10	58.8	9	33.3	p=0.002
> 50% крипт	33	28.4	3	30.0	20	32.2	7	41.2	3	11.1	

Таблица 2 – Гистоморфологическая оценка паттернов (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Количество клеток Панета											
< 10 клеток	73	62.9	10	100.0	38	61.3	4	23.5	21	77.8	p<0.01
> 10 клеток	43	37.1	-	-	24	38.7	13	76.5	6	22.2	
Апоптоз											
0 на 100 крипт	55	47.4	8	80.0	22	35.5	3	17.6	22	81.5	p<0.01
1-10 на 100 крипт	56	48.3	2	20.0	38	61.3	12	70.6	4	14.8	
> 10 на 100 крипт	5	4.3	-	-	2	3.2	2	11.8	1	3.7	
Острый и хронический воспалительный клеточный инфильтрат											
Полиморфноядерные гранулоциты											
отсутствуют	77	66.4	-	-	51	82.3	2	11.8	24	88.9	p<0.01
очаговая (фокальная) инфильтрация	29	25.0	-	-	11	17.7	15	88.2	3	11.9	
диффузная инфильтрация	10	8.6	10	100.0	-	-	-	-	-	-	
Лимфоциты											
отсутствуют	26	59.5	-	-	9	14.5	-	-	17	63.0	p<0.01
очаговая (фокальная) инфильтрация	71	61.2	10	100.0	48	77.4	5	29.4	8	29.6	
диффузная инфильтрация	19	16.4	-	-	5	8.1	12	70.6	2	7.4	
Базальный плазмцитоз											
нет	98	84.5	10	100.0	62	100.0	-	-	26	96.3	p<0.01
да	18	15.5	-	-	-	-	17	100.0	1	3.7	
Количество эозинофилов											
Эозинофилы											
0-24 клеток	17	14.7	1	10.0	11	17.7	2	11.8	3	11.1	p=0.898
25-60 клеток	90	77.6	8	80.0	46	74.2	14	82.4	22	81.5	
> 60 клеток	9	7.8	1	10.0	5	8.1	1	5.9	2	7.4	
Изменения микрососудов											
Артериальные/венозные микротромбы											
нет	87	75.0	9	90.0	35	56.5	17	100.0	26	96.3	p<0.01
да	29	25.0	1	10.0	27	43.5	-	-	1	3.7	
Васкулиты											
нет	96	82.8	7	70.0	48	77.4	16	94.1	25	92.6	p=0.127
да	20	17.2	3	30.0	14	22.6	1	5.9	2	7.4	

пиллярами, окруженными веретенообразными фибробластами, миофибробластами и макрофагами.

Острые эпителиальные изменения (эрозии/язвы) наблюдались у 7 (70%) пациентов. Во всех 10 случаях (100%) определялись крипт-абсцессы, вовлекающие более 50% крипт. Основные изменения эпителиальных клеток включали в себя гиперплазию эпителиальных клеток крипт и потерю бокаловидных клеток. Прлиферация эпителиальных клеток как признак повышенной регенерации была общим признаком воспаления кишечника во всех наблюдаемых случаях. Умеренная гиперплазия, проявляющаяся небольшим и умеренным увеличением количества клеток в эпителиальной выстилке, выявлена в 4 (40%) случаях. Выраженная гиперплазия с митозами в участках, удаленных от основания крипты, выявлена в 6 (60%) случаях. Потеря бокаловидных клеток из слоев эпителиальных клеток, указывающая на тяжесть воспаления кишечника в различной степени, была выявлена во всех случаях: в 7 (70%) случаях с вовлечением менее 50% крипт и в 3 (30%) – с вовлечением более 50% крипт. Умеренный апоптоз был зарегистрирован в 2 (20%) образцах.

Острый и хронический воспалительный клеточный инфильтрат характеризовался скоплением полиморфноядерных гранулоцитов, инфильтрирующих собственную пластинку, и иногда распространяющихся на нижележащие слои, которые были общим гистологическим признаком во всех случаях с выраженной гранулоцитарной инфильтрацией, вовлекающей подслизистую оболочку и распространяющуюся на мышечный слой с формированием трансмуральных инфильтратов (рис. 1А). Помимо гранулоцитов, инфильтраты включали в себя фокальные скопления лимфоцитов (в 10 (100%) случаях). Образцов ткани со скоплениями плазматических клеток в базальной пластинке в данной группе не было выявлено.

Малое количество (до 24 клеток) эозинофилов было обнаружено в 1 (10.0%) случае. Умеренное количество эозинофилов (25-60 клеток) в собственной пластинке наблюдалось в 8 (80.0%) случаях. В 1 (10.0%) случае выявлено повышенное количество эозинофилов (>60 клеток), что интерпретировалось как неспецифические изменения. Гистопатологические признаки тромбов и васкулитов выявлены в 1 (10.0%) и 3 (30.0%) случаев.

Ишемический паттерн

В 62 (53.4%) случаях гистопатологические данные операционного и биопсийного материала толстого кишечника продемонстрировали ишемический паттерн повреждения. Слизистая оболочка толстой кишки характеризовалась

умеренными и выраженными искажениями гистоархитектоники, искажением и атрофией крипт, формированием грануляционной ткани и микрососудистыми изменениями, включая микротромбы и васкулиты.

Искажения гистоархитектоники включали в себя искажения и атрофию крипт в 62 (100%) случаях. В 51 (82.3%) случае были выявлены поверхностные искажения крипт: в верхней части собственной пластинки отмечались непараллельные крипты, крипты различного диаметра с кистозно расширенным просветом, ветвление крипт (> 2 разветвленных крипт), укорочение крипт, снижение плотности крипт и значительные неровности поверхности слизистой оболочки (рис. 1D). В 11 (17.7%) случаях наблюдались базальные искажения крипт. Грануляционная ткань регистрировалась в 14 (22.6%) случаях.

Эпителиальные изменения включали в себя эрозии/язвы в 19 (30.6) случаях и крипт-абсцессы, вовлекающие менее 50% крипт, в 2 (3.2%) случаях. В 7 (11.3%) случаях соответственно имела место умеренная гиперплазия эпителия крипт, характеризующаяся пролиферацией клеток в крипах над базальной мембраной. Потеря бокаловидных клеток была зарегистрирована в 33 (53.2%) случаях. Апоптоз от умеренного до выраженного отмечался в 38 (61.3%) и 2 (3.2%) образцах соответственно.

Очаговая (фокальная) инфильтрация гранулоцитами и лимфоцитами была отмечена в собственной пластинке толстой кишки пациентов в 11 (17.7%) и 48 (77.4%) случаев соответственно. Случаев с диффузной инфильтрацией гранулоцитами не выявлено, диффузная инфильтрация лимфоцитов с образованием многочисленных лимфоидных агрегатов выявлена в 5 (8.1%) случаях. Скоплений плазматических клеток в собственной пластинке толстой кишки не было выявлено ни одном случае.

Гистопатологические признаки эозинофильного колита отсутствовали в 57 (91.9%) случаях. Повышенные эозинофилы в собственной пластинке в 5 (8.1%) случаях интерпретировались как неспецифические. Так как ишемическое поражение кишечника гистопатологически проявляется очаговыми изменениями, вероятно, что биопсии тех случаев, в которых был обнаружен слабоактивный неспецифический колит с реактивными изменениями с умеренным неспецифическим увеличением эозинофилов собственной пластинки могли быть взяты из участка слизистой оболочки толстой кишки при переходе к выраженной ишемии.

Гистопатологические данные, указывающие на диффузное эндотелиальное воспаление в подслизистых сосудах толстой кишки или

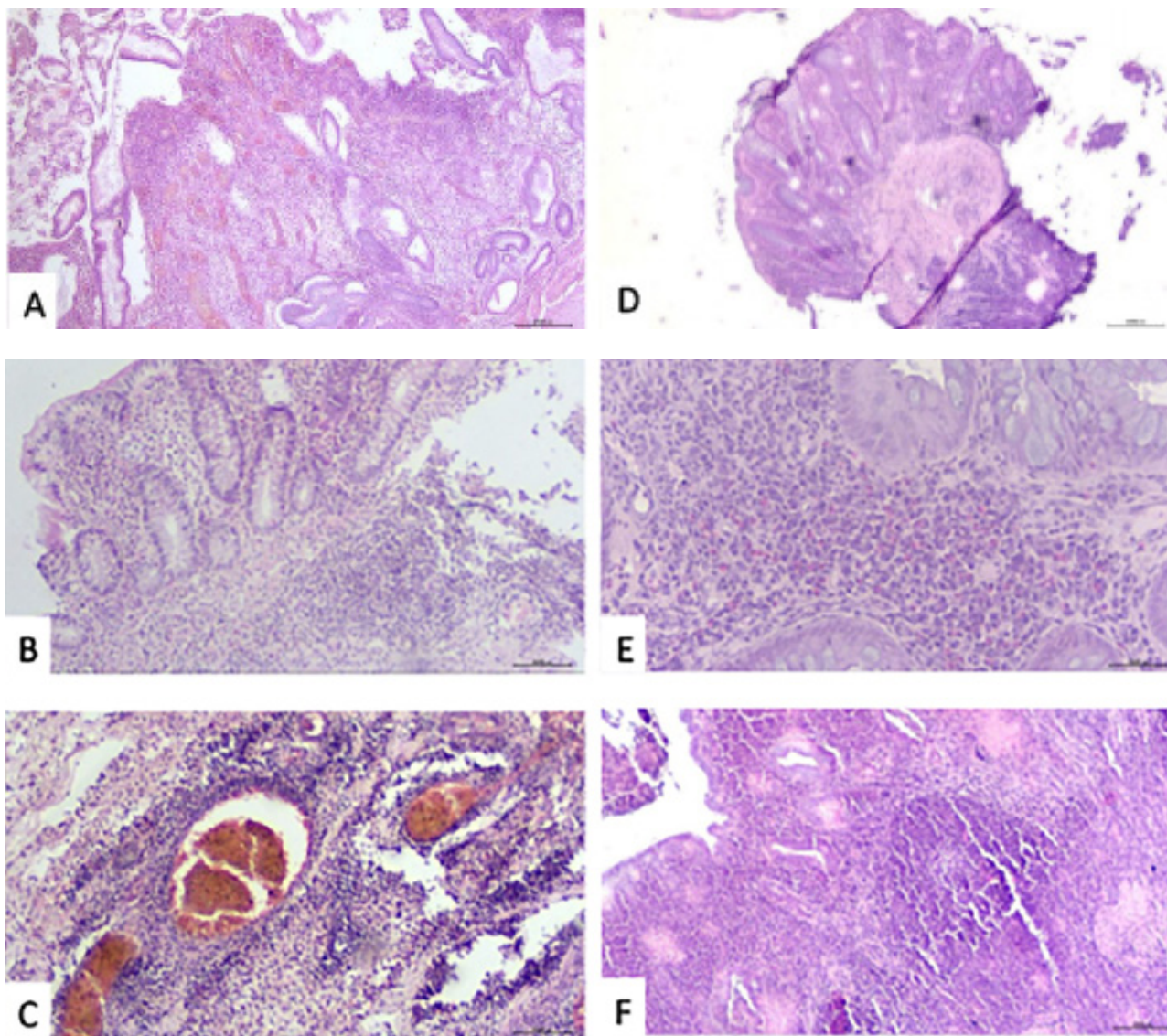


Рисунок 1 – Гистопатологическая характеристика биоптатов слизистой кишечника в группах исследования. А: острый воспалительный паттерн – замещение слизистой ткани грануляционной тканью с новообразованными сосудами, выраженный отек, очаговая инфильтрация полиморфноядерными гранулоцитами и лимфоцитами; В: ишемический паттерн – легкие поверхностные искажения гистоархитектоники слизистой оболочки, «увядающие» крипты, фокальная лимфоцитарная инфильтрация; С: васкулиты микрососудов – выраженный периваскулярный гранулоцитарный и лимфогистиоцитарный инфильтрат; D: ишемический паттерн – умеренные искажения гистоархитектоники: искажения ветвления крипт, потеря параллельности крипт, неправильность формы, извилистость, дилатация и вариабельность формы и размера крипт; E: ВЗК-подобный паттерн – диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с примесью эозинофилов в собственной пластинке; F: ВЗК-подобный паттерн – выраженные искажения гистоархитектоники с деформациями крипт базальной части слизистой, обширными участками выпадения желез, диффузной инфильтрацией лимфоцитами с фокальной персистенцией лимфоидных агрегатов. Окр.: гематоксилином и эозином

коагулопатическое состояние у пациентов с COVID-19 выявлены у 27 (43.5%) пациентов, васкулиты – у 14 (22.6%) пациентов. Эти данные подчеркивают микрососудистые повреждения толстой кишки, которые, вероятно, способствуют прогрессированию заболевания (рис. 1С).

ВЗК-подобный паттерн

В 17 (14.7%) случаях совокупность гистологических признаков соответствовала ВЗК-подобному паттерну воспалительных заболеваний кишечника. Морфологические признаки искажений гистоархитектоники слизистой обо-

лочки кишечника наблюдались во всех случаях, включая базальные искажения крипт в 16 (94.1%) случаях, атрофию крипт в 14 (82.4%) случаях и образование грануляционной ткани в 7 (41.2%) случаях. Крипты в толще всей собственной пластинки, в том числе ее базальной части, располагались неравномерно, расширялись, разветвлялись и/или укорачивались, что могло быть признаком продолжающегося воспаления или процесса регенерации (рис. 1F).

Изменения эпителия включали в себя эрозии/язвы, наблюдающиеся в 4 (23.5%) случаях, в 2 (29.4%) образцах нейтрофилы проникали в поверхностный эпителий крипт и в просвет крипт, образуя крипт-абсцессы, а также наблюдалось истощение муцина, метапластические изменения и повреждение поверхностного эпителия. Истощение муцина во всех случаях проявлялось как уменьшение количества бокаловидных клеток, вовлекающим менее 50% крипт в 10 (58.8%) случаях и более 50% крипт в 7 (41.2%) случаях. В 13 (76.5%) образцах наблюдались метапластические изменения клеток Панета. Апоптотические клетки и апоптотические тельца были выявлены в 14 (82.4%) случаях.

Очаговая гранулоцитарная инфильтрация в собственной пластинке была обнаружена в 15 (88.2%) случаях. Диффузной инфильтрации полиморфноядерными гранулоцитами не наблюдалось ни в одном случае. Инфильтраты включали в себя фокальные и диффузные скопления лимфоцитов в 5 (29.4%) и 12 (70.6%) случаях соответственно. Во всех гистологических срезах в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника определялись скопления плазматических клеток (рис. 1E).

Гистопатологические признаки эозинофильного колита (> 60 клеток в 10 полях зрения) были выявлены в 1 (5.9%) случае, количество эозинофилов варьировало от минимального – в 2 (11.8%) случаях, до умеренного – в 14 (82.4%) случаях.

Гистопатологических признаков, указывающих на формирование в подслизистых сосудах тромбов, во всех образцах тканей не было выявлено. В 1 (5.9%) случае наблюдались гистопатологические признаки васкулита.

Гетерогенный паттерн

27 (23.3%) образцов по совокупности гистопатологических признаков нельзя было отнести к одному из морфологических паттернов. В 2 (7.4%) и 4 (14.8%) случаях соответственно наблюдались поверхностные искажения и атрофия крипт. Эпителиальные изменения включали в себя в 5 (18.5%) случаях эрозии/язвы, в 6 (22.2%) случаях – гиперплазию эпителия, в 11 (40.7%) случаях – потерю бокаловидных клеток, в 6 (22.2%) случаях – более 10 клеток Панета и в

5 (18.5%) случаях – признаки апоптоза. Случаев с диффузным воспалительным инфильтратом, образованным полиморфноядерными гранулоцитами в данной группе выявлено не было. В 2 (7.4%) случаях отмечалась диффузная лимфоцитарная инфильтрация. Очаговые скопления гранулоцитов наблюдались в 3 (11.9%) случаях, лимфоцитов – в 8 (29.6%) случаях. В 1 (3.7%) случае были выявлены признаки очагового базального плазмоцитоза. Гистопатологические признаки тромбов и васкулитов были зарегистрированы в 1 (3.7%) и 2 (7.4%) случаях.

ОБСУЖДЕНИЕ

Была проведена гистопатологическая оценка биопсий и тканей хирургических резекций толстого кишечника у пациентов с COVID-19.

Во-первых, было обнаружено, что наиболее часто встречаемые гистопатологические признаки в тканях биопсий и резекций толстого кишечника в исследуемых группах ассоциировались с ишемическим паттерном. Это согласуется с опубликованными результатами научных исследований, в которых ишемическое повреждение кишечника SARS-CoV-2 было задокументировано в ряде сообщений о клинических случаях [40, 41, 42, 43, 44, 45]. Этиопатогенез ишемического повреждения у наших пациентов, вероятно, является многофакторным: мы полагаем, что одна из возможных причин может быть связана с прямым повреждением энтероцитов SARS-CoV-2. Ишемический паттерн, ассоциирующийся с прямым вирусным повреждением, вовлекающим желудочно-кишечный тракт и не обязательно являющийся признаком надвигающегося некроза кишечника, встречается у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией [46], также об ишемическом повреждении толстой кишки сообщается при цитомегаловирусной инфекции [47, 48].

Еще одна возможная причина развития у данных пациентов ишемического колита – это состояние гиперкоагуляции, возникающее в результате недостатка артериального кровоснабжения толстой кишки [49]. Коагулопатия с повышенным уровнем Д-димера и фибриногена, часто встречающаяся у пациентов с COVID-19 [50], предрасполагает к высокому риску микро- и макроциркуляторного тромбоза [51]. Тромбоз *in situ* также можно объяснить тем фактом, что при тяжелом течении COVID-19 наблюдается повышение уровня фактора фон Виллебранда, что приводит к эндотелиальному повреждению и тромбозу. Кроме того, целевым вирусным рецептором SARS-CoV-2 является ACE-2, который экспрессируется в желудочно-кишечном тракте, что может объяснить эндотелиальный тропизм с развитием эндотелиальной дисфункции, повреждения и тромбоза [52, 53].

В проведенном исследовании у части пациентов имелись основные факторы риска ишемического колита – ишемическая болезнь сердца и почечная недостаточность. В этих условиях трудно доказать причинно-следственную связь между развитием ишемического колита и заражением SARS-CoV-2, но тот факт, что у пациентов наблюдалось воспалительное и гиперкоагуляционное состояние, требует проведения дополнительных исследований для изучения этой связи. Дополнительными факторами, которые могли способствовать ишемическому повреждению, являются применение антикоагулянтов и полипрагмазия.

Можно сделать вывод о том, что высокая частота встречаемости ишемического паттерна повреждения толстой кишки у пациентов в течение 12 недель после перенесенного COVID-19 свидетельствует о значительной патогенной роли SARS-CoV-2 в желудочно-кишечном тракте. Причины ишемического повреждения могут быть многофакторными, вторичными по отношению ко многим состояниям, которые могут сосуществовать с тяжелой формой COVID-19, включая гипоксемию из-за гипоксической дыхательной недостаточности, гипоперфузии органов/нарушения микроциркуляции вследствие гиперкоагуляции, диффузного эндотелита. Индуцированная гипоксией активация экспрессии ACE2 в энтероцитах может также усугубить повреждение кишечника SARS-CoV-2. Таким образом, SARS-CoV-2 может привести к повреждению кишечника, для разрешения которого потребуется несколько месяцев [54].

Во-вторых, было обнаружено, что у 14.7% пациентов с COVID-19 наблюдались гистопатологические признаки, сходные с паттерном воспалительных заболеваний кишечника. Вероятно, это обусловлено тем, что вирус SARS-CoV-2 может являться одним из триггеров, приводящих к утрате аутопереносимости [55, 56, 57, 58]. Это согласуется с данными научных исследований, сообщающими о развитии аутоиммунных заболеваний во время или после перенесенного COVID-19 [59, 60, 61]. ВЗК представляют идиопатическое воспалительное заболевание кишечника, характеризующееся нерегулируемым иммунным ответом, приводящим к переизбытку воспалительных цитокинов [58, 59]. Рецепторы ACE-2 присутствуют в терминальном отделе подвздошной кишки и толстой кишке и концентрация в тканях рецептора ACE-2 увеличивается при ВЗК [64, 65]. SARS-CoV-2 теоретически может вызывать прямое воспаление кишечника, ассоциированное с вирусом и нарушением иммунной регуляции, что может создать среду для интенсивного воспаления кишечника у восприимчивых людей и спровоцировать начало ВЗК. Однако данное

предположение является спекулятивным, так как, чтобы установить причинно-следственную связь, необходимо изучить большее количество пациентов с COVID-19, у которых развиваются ВЗК и провести дополнительные исследования основного механизма. Поэтому целесообразно наблюдать за этими пациентами после выздоровления от COVID-19.

Сильные стороны проведенного исследования включают размер выборки и гистологическую оценку тканей желудочно-кишечного тракта при COVID-19. Ограничения включают ретроспективный дизайн исследования.

Таким образом, перенесенный COVID-19 может прямо или косвенно вызывать ишемические желудочно-кишечные осложнения с повреждением толстого кишечника. Осведомленность о морфологических изменениях требует от патологов включать потенциальную инфекцию SARS-CoV-2 в дифференциальный диагноз, когда этиология ишемического колита неясна. Клиницисты должны проявлять бдительность в отношении возможности ВЗК у пациентов после инфекции COVID-19. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять может ли COVID-19 вызвать вспышки ВЗК или изменить последующее течение заболевания.

Вклад авторов:

К. Төлеген – поиск литературы, сбор данных, статистическая обработка, написание драфт-версии.

И. Л. Пак – внесение замечаний в драфт-версию, утверждение итоговой версии.

М. С. Аскараров – научное руководство, утверждение итоговой версии.

Д. А. Клюев – научное руководство, формальный анализ.

Э. Р. Ташметов – внесение замечаний в драфт-версию, утверждение итоговой версии.

Е. К. Камышанский – научное руководство, систематизация ретроспективных данных, утверждение итоговой версии.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>
2. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004; 203 (2): 631-637. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
3. Pan L., Mu M., Yang P., Sun Y., Wang R., Yan J., Li P., Hu B., Wang J., Hu C., Jin Y., Niu X., Ping R., Du Y., Li T., Xu G., Hu Q., Tu L. Clinical

- Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 115 (5): 766-773. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000620>.
4. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323 (11): 1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
 5. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
 6. Dong Z.Y., Xiang B.J., Jiang M., Sun M.J., Dai C. The Prevalence of Gastrointestinal Symptoms, Abnormal Liver Function, Digestive System Disease and Liver Disease in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2021; 55 (1): 67-76. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001424>
 7. Cheung K.S., Hung I.F.N., Chan P.P.Y., Lung K.C., Tso E., Liu R., Ng Y.Y., Chu M.Y., Chung T.W.H., Tam A.R., Yip C.C.Y., Leung K.H., Fung A.Y., Zhang R.R., Lin Y., Cheng H.M., Zhang A.J.X., To K.K.W., Chan K.H., Yuen K.Y., Leung W.K. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020; 159 (1): 81-95. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>
 8. Hunt R.H., East J.E., Lanasa A., Malfertheiner P., Satsangi J., Scarpignato C., Webb G.J. COVID-19 and Gastrointestinal Disease: Implications for the Gastroenterologist. *Dig. Dis.* 2021; 39 (2): 119-139. <https://doi.org/10.1159/000512152>
 9. Cao W., Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res.* 2020; 30 (5): 367-369. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0327-4>
 10. Coperchini F., Chiovato L., Croce L., Magri F., Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; 53: 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.003>
 11. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K., Nair N., Mahajan S., Sehrawat T.S., Bikdeli B., Ahluwalia N., Ausiello J.C., Wan E.Y., Freedberg D.E., Kirtane A.J., Parikh S.A., Maurer M.S., Nordvig A.S., Accili D., Bathon J.M., Mohan S., Bauer K.A., Leon M.B., Krumholz H.M., Uriel N., Mehra M.R., Elkind M.S.V., Stone G.W., Schwartz A., Ho D.D., Bilezikian J.P., Landry D.W. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26 (7): 1017-1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
 12. Montgomery E.A., Voltaggio L. *Biopsy Interpretation Series Biopsy Interpretation of the Gastrointestinal Tract Mucosa: Volume 1: Non-Neoplastic*, 3e. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2018. Accessed April 22, 2026. <https://pathology.lwwhealthlibrary.com/book.aspx?bookid=2635§ionid=0>
 13. Greenson J.K. *Diagnostic Pathology: Gastrointestinal E-Book*. <https://books.google.kz/books?id=HyZACgAAQBAJ>
 14. Brandt L.J., Feuerstadt P., Blaszkia M.C. Anatomic patterns, patient characteristics, and clinical outcomes in ischemic colitis: a study of 313 cases supported by histology. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105 (10): 2245-2252. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.217>
 15. Longstreth G.F. Ischemic colitis: important differences between kaiser and montefiore reports. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106 (2): 365.
 16. Matsuoka K., Kobayashi T., Ueno F., Matsui T., Hirai F., Inoue N., Kato J., Kobayashi K., Kobayashi K., Koganei K., Kunisaki R., Motoya S., Nagahori M., Nakase H., Omata F., Saruta M., Watanabe T., Tanaka T., Kanai T., Noguchi Y., Takahashi K.I., Watanabe K., Hibi T., Suzuki Y., Watanabe M., Sugano K., Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol.* 2018; 53 (3): 305-353. <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1439-1>
 17. Gui X., Li J., Ueno A., Iacucci M., Qian J., Ghosh S. Histopathological Features of Inflammatory Bowel Disease are Associated With Different CD4+ T Cell Subsets in Colonic Mucosal Lamina Propria. *J. Crohns. Colitis.* 2018; 12 (12): 1448-1458. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy116>
 18. Vespa E., D'Amico F., Sollai M., Allocca M., Furfaro F., Zilli A., Dal Buono A., Gabbiadini R., Danese S., Fiorino G. Histological Scores in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: The State of the Art. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (4): 939. <https://doi.org/10.3390/jcm11040939>
 19. Magro F., Doherty G., Peyrin-Biroulet L., Svrcek M., Borralho P., Walsh A., Carneiro F., Rosini F., de Hertogh G., Biedermann L., Pouillon L., Scharl M., Tripathi M., Danese S., Villanacci V., Feakins R. ECCO Position Paper: Harmonization of the Approach to Ulcerative Colitis Histopathology. *J. Crohns. Colitis.* 2020; 14 (11): 1503-1511. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa110>
 20. Villanacci V., Antonelli E., Geboes K., Casella G., Bassotti G. Histological healing in inflammatory bowel disease: a still unfulfilled promise. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (7): 968-978. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i7.968>
 21. Boyle B., Collins M.H., Wang Z., Mack D., Griffiths A., Sauer C., Markowitz J., LeLeiko N., Keljo D., Rosh J., Baker S.S., Pfefferkorn M., Heyman M.,

- Patel A., Baldassano R., Noe J., Rufo P., Kugathasan S., Walters T., Denson L., Hyams J.; PROTECT Study Group. Histologic Correlates of Clinical and Endoscopic Severity in Children Newly Diagnosed With Ulcerative Colitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2017; 41 (11): 1491-1498. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000939>
22. Louie C.Y., DiMaio M.A., Matsukuma K.E., Coutre S.E., Berry G.J., Longacre T.A. Idelalisib-associated Enterocolitis: Clinicopathologic Features and Distinction From Other Enterocolitides. *Am. J. Surg. Pathol.* 2015; 39 (12): 1653-1660. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000525>
23. DeRoche T.C., Xiao S.Y., Liu X. Histological evaluation in ulcerative colitis. *Gastroenterol. Rep (Oxf)*. 2014; 2 (3): 178-192. <https://doi.org/10.1093/gastro/gou031>
24. Colman R.J., Rubin D.T. Histological inflammation increases the risk of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a systematic review. *Intest. Res.* 2016; 14 (3): 202-210. <https://doi.org/10.5217/ir.2016.14.3.202>
25. Sulegaon R., Shete S., Kulkarni D. Histological Spectrum of Large Intestinal Lesions with Clinicopathological Correlation. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015; 9 (11): EC30-4. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/14247.6842>
26. Ozaki R., Kobayashi T., Okabayashi S., Nakano M., Morinaga S., Hara A., Ohbu M., Matsuoka K., Toyonaga T., Saito E., Hisamatsu T., Hibi T. Histological Risk Factors to Predict Clinical Relapse in Ulcerative Colitis With Endoscopically Normal Mucosa. *J. Crohns Colitis.* 2018; 12 (11): 1288-1294. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy092>
27. Kelly P., Feakins R., Domizio P., Murphy J., Bevins C., Wilson J., McPhail G., Poulson R., Dhaliwal W. Paneth cell granule depletion in the human small intestine under infective and nutritional stress. *Clin. Exp. Immunol.* 2004; 135 (2): 303-309. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02374.x>
28. MohanKumar K., Killingsworth C.R., McIlwain R.B., Timpa J.G., Jagadeeswaran R., Namachivayam K., Kurundkar A.R., Kelly D.R., Garzon S.A., Maheshwari A. Intestinal epithelial apoptosis initiates gut mucosal injury during extracorporeal membrane oxygenation in the newborn piglet. *Lab Invest.* 2014; 94 (2): 150-160. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2013.149>
29. Vyas D., Robertson C.M., Stromberg P.E., Martin J.R., Dunne W.M., Houchen C.W., Barrett T.A., Ayala A., Perl M., Buchman T.G., Coopersmith C.M. Epithelial apoptosis in mechanistically distinct methods of injury in the murine small intestine. *Histol. Histopathol.* 2007; 22 (6): 623-630. <https://doi.org/10.14670/HH-22.623>
30. ГОСТ ISO 10993-1-2011 «Межгосударственный стандарт. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий». https://prg.kz/document/?doc_id=31564057
31. Pai R.K., Lauwers G.Y., Pai R.K. Measuring Histologic Activity in Inflammatory Bowel Disease: Why and How. *Adv. Anat. Pathol.* 2022; 29 (1): 37-47. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000326>
32. Turner K.O., Collins M.H., Walker M.M., Genta R.M. Quantification of Mucosal Eosinophils for the Histopathologic Diagnosis of Eosinophilic Gastritis and Duodenitis: A Primer for Practicing Pathologists. *Am. J. Surg. Pathol.* 2022; 46 (4): 557-566. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001843>
33. Gaertner W.B., Macdonald J.E., Kwaan M.R., Shepela C., Madoff R., Jessurun J., Melton G.B. Eosinophilic colitis: university of Minnesota experience and literature review. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2011; 2011: 857508. <https://doi.org/10.1155/2011/857508>
34. Collins M.H. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2014; 43 (2): 257-68. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2014.02.007>
35. Polydorides A.D., Banner B.F., Hannaway P.J., Yantiss R.K. Evaluation of site-specific and seasonal variation in colonic mucosal eosinophils. *Hum. Pathol.* 2008; 39 (6): 832-836. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2007.10.012>
36. Conner J.R., Kirsch R. The pathology and causes of tissue eosinophilia in the gastrointestinal tract. *Histopathology.* 2017; 71 (2): 177-199. <https://doi.org/10.1111/his.13228>
37. Yantiss R.K. Eosinophils in the GI tract: how many is too many and what do they mean? *Mod. Pathol.* 2015; 28: 7-21. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2014.132>
38. Silva J., Canão P., Espinheira M.C., Trindade E., Carneiro F., Dias J.A. Eosinophils in the gastrointestinal tract: how much is normal? *Virchows Arch.* 2018; 473 (3): 313-320. <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2405-2>
39. Zhang L., Chandan V.S., Wu T.T. *Surgical Pathology of Non-neoplastic Gastrointestinal Diseases*. Springer International Publishing; 2019: 572. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-15573-5>
40. Chan K.H., Lim S.L., Damati A., Maruboyina S.P., Bondili L., Abu Hanoud A., Slim J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and ischemic colitis: An under-recognized complication. *Am. J. Emerg. Med.* 2020; 38 (12): 2758.e1-2758.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.072>
41. Almeida Vargas A., Valentí V., Sánchez Justicia C., Martínez Regueira F., Martí Cruchaga P., Luján Colás J., Aliseda Jover D., Esteban Gordillo S., Cienfuegos J.A., Rotellar Sastre F. Severe colon ischemia in patients with severe coronavirus-19 (COVID-19). *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2020; 112 (10): 784-787. <https://doi.org/10.17235/reed.2020.7329/2020>

42. Singh B., Mechineni A., Kaur P., Ajdir N., Maroules M., Shamon F., Bikkina M. Acute Intestinal Ischemia in a Patient with COVID-19 Infection. *Korean J. Gastroenterol.* 2020; 76 (3): 164-166. <https://doi.org/10.4166/kjg.2020.76.3.164>
43. Paul T., Joy A.R., Alsoub H.A.R.S., Parambil J.V. Case Report: Ischemic Colitis in Severe COVID-19 Pneumonia: An Unforeseen Gastrointestinal Complication. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2021; 104 (1): 63-65. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-1262>
44. González Lázaro P., Lomas Meneses A., Del Val Zaballos F., Morandeira Rivas A. Ischemic colitis and short bowel disease due to coronavirus disease 2019 (COVID 19). *Clin. Nutr. ESPEN.* 2020; 40: 406-407. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.08.009>
45. A Beccara L., Pacioni C., Ponton S., Francavilla S., Cuzzoli A. Arterial Mesenteric Thrombosis as a Complication of SARS-CoV-2 Infection. *Eur. J. Case. Rep. Intern. Med.* 2020; 7 (5): 001690. https://doi.org/10.12890/2020_001690
46. Wood B.J., Kumar P.N., Cooper C., Silverman P.M., Zeman R.K. Pneumatosis intestinalis in adults with AIDS: clinical significance and imaging findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1995; 165 (6): 1387-1390. <https://doi.org/10.2214/ajr.165.6.7484571>
47. Wyatt S.H., Fishman E.K. The acute abdomen in individuals with AIDS. *Radiol. Clin. North Am.* 1994; 32 (5): 1023-1043.
48. Hasegawa T., Aomatsu K., Nakamura M., Aomatsu N., Aomatsu K. Cytomegalovirus colitis followed by ischemic colitis in a non-immunocompromised adult: a case report. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (12): 3750-3754. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i12.3750>
49. Tsimperidis A.G., Kapsoritakis A.N., Linardou I.A. The role of hypercoagulability in ischemic colitis. *Scand J. Gastroenterol.* 2015; 50 (7): 848-855. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1010568>
50. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., Cerruti L., Tiberio I., Campello E., Navalesi P., Simioni P. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost.* 2020; 120 (6): 998-1000. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710018>
51. Sun M.Y., Maykel J.A. Ischemic colitis. *Clin. Colon. Rectal. Surg.* 2007; 20 (1): 5-12. <https://doi.org/10.1055/s-2007-970194>
52. Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020; 158 (6): 1831-1833.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
53. Escher R., Breakey N., Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020; 190: 62. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.014>
54. Brandt L.J., Feuerstadt P., Longstreth G.F., Boley S.J.; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: epidemiology, risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and management of colon ischemia (CI). *Am. J. Gastroenterol.* 2015; 110 (1): 18-44; quiz 45. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.395>
55. Noris M., Benigni A., Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney Int.* 2020; 98 (2): 314-322. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.013>
56. Roncati L., Ligabue G., Fabbiani L., Malagoli C., Gallo G., Lusenti B., Nasillo V., Manenti A., Maiorana A. Type 3 hypersensitivity in COVID-19 vasculitis. *Clin. Immunol.* 2020; 217: 108487. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108487>
57. Kichloo A., Aljadah M., Albosta M., Wani F., Singh J., Solanki S. COVID-19 and Acute Lupus Pneumonitis: Diagnostic and Treatment Dilemma. *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* 2020; 8: 2324709620933438. <https://doi.org/10.1177/2324709620933438>
58. Mantovani Cardoso E., Hundal J., Feterman D., Magaldi J. Concomitant new diagnosis of systemic lupus erythematosus and COVID-19 with possible antiphospholipid syndrome. Just a coincidence? A case report and review of intertwining pathophysiology. *Clin. Rheumatol.* 2020; 39 (9): 2811-2815. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05310-1>
59. Viner R.M., Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020; 395 (10239): 1741-1743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31129-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31129-6)
60. Carfi A., Bernabei R., Landi F.; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020; 324 (6): 603-605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
61. Galeotti C., Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020; 16 (8): 413-414. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0448-7>
62. Panaccione R., Löfberg R., Rutgeerts P., Sandborn W.J., Schreiber S., Berg S., Maa J.F., Petersson J., Robinson A.M., Colombel J.F. Efficacy and Safety of Adalimumab by Disease Duration: Analysis of Pooled Data From Crohn's Disease Studies. *J. Crohns Colitis.* 2019; 13 (6): 725-734. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy223>
63. Macdonald T.T., Monteleone G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut. *Science.* 2005; 307 (5717): 1920-1925. <https://doi.org/10.1126/science.1106442>
64. Garg M., Royce S.G., Tikellis C., Shallue C., Batu D., Velkoska E., Burrell L.M., Patel S.K., Beswick L., Jackson A., Britto K., Lukies M., Sluka P., Wardan H., Hirokawa Y., Tan C.W., Faux M., Burgess A.W., Hosking P., Monagle S., Thomas M., Gibson P.R., Lubel J. Imbalance of the renin-angiotensin system may contribute to inflammation and fibrosis

in IBD: a novel therapeutic target? *Gut*. 2020; 69 (5): 841-851. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318512>

65. Jablaoui A., Kriaa A., Mkaouar H., Akermi N., Soussou S., Wysocka M., Wołoszyn D., Amouri A., Gargouri A., Maguin E., Lesner A., Rhimi M. Fecal Serine Protease Profiling in Inflammatory Bowel Diseases. *Front Cell Infect. Microbiol.* 2020; 10: 21. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00021>

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>

2. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004; 203 (2): 631-637. <https://doi.org/10.1002/path.1570>

3. Pan L., Mu M., Yang P., Sun Y., Wang R., Yan J., Li P., Hu B., Wang J., Hu C., Jin Y., Niu X., Ping R., Du Y., Li T., Xu G., Hu Q., Tu L. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 115 (5): 766-773. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000620>

4. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323 (11): 1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

5. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

6. Dong Z.Y., Xiang B.J., Jiang M., Sun M.J., Dai C. The Prevalence of Gastrointestinal Symptoms, Abnormal Liver Function, Digestive System Disease and Liver Disease in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2021; 55 (1): 67-76. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001424>

7. Cheung K.S., Hung I.F.N., Chan P.P.Y., Lung K.C., Tso E., Liu R., Ng Y.Y., Chu M.Y., Chung T.W.H., Tam A.R., Yip C.C.Y., Leung K.H., Fung A.Y., Zhang R.R., Lin Y., Cheng H.M., Zhang A.J.X., To K.K.W., Chan K.H., Yuen K.Y., Leung W.K. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020; 159 (1): 81-95. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>

8. Hunt R.H., East J.E., Lanasa A., Malfertheiner P., Satsangi J., Scarpignato C., Webb G.J. COVID-19 and Gastrointestinal Disease: Implications for the Gastroenterologist. *Dig. Dis.* 2021; 39 (2): 119-139. <https://doi.org/10.1159/000512152>

9. Cao W., Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res.* 2020; 30 (5): 367-369. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0327-4>

10. Coperchini F., Chiovato L., Croce L., Magri F., Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; 53: 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.003>

11. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K., Nair N., Mahajan S., Sehrawat T.S., Bikdeli B., Ahluwalia N., Ausiello J.C., Wan E.Y., Freedberg D.E., Kirtane A.J., Parikh S.A., Maurer M.S., Nordvig A.S., Accili D., Bathon J.M., Mohan S., Bauer K.A., Leon M.B., Krumholz H.M., Uriel N., Mehra M.R., Elkind M.S.V., Stone G.W., Schwartz A., Ho D.D., Bilezikian J.P., Landry D.W. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26 (7): 1017-1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>

12. Montgomery E.A., Voltaggio L. *Biopsy Interpretation Series Biopsy Interpretation of the Gastrointestinal Tract Mucosa: Volume 1: Non-Neoplastic*, 3e. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2018. Accessed April 22, 2026. <https://pathology.lwwhealthlibrary.com/book.aspx?bookid=2635§ionid=0>

13. Greenson J.K. *Diagnostic Pathology: Gastrointestinal E-Book*. <https://books.google.kz/books?id=HyZACgAAQBAJ>

14. Brandt L.J., Feuerstadt P., Blaszcak M.C. Anatomic patterns, patient characteristics, and clinical outcomes in ischemic colitis: a study of 313 cases supported by histology. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105 (10): 2245-2252. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.217>

15. Longstreth G.F. Ischemic colitis: important differences between kaiser and montefiore reports. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106 (2): 365.

16. Matsuoka K., Kobayashi T., Ueno F., Matsui T., Hirai F., Inoue N., Kato J., Kobayashi K., Kobayashi K., Koganei K., Kunisaki R., Motoya S., Nagahori M., Nakase H., Omata F., Saruta M., Watanabe T., Tanaka T., Kanai T., Noguchi Y., Takahashi K.I., Watanabe K., Hibi T., Suzuki Y., Watanabe M., Sugano K., Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol.* 2018; 53 (3): 305-353. <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1439-1>

17. Gui X., Li J., Ueno A., Iacucci M., Qian J., Ghosh S. Histopathological Features of Inflammatory Bowel Disease are Associated With Different CD4+ T Cell Subsets in Colonic Mucosal Lamina Propria. *J.*

- Crohns. Colitis.* 2018; 12 (12): 1448-1458. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy116>
18. Vespa E., D'Amico F., Sollai M., Allocca M., Furfaro F., Zilli A., Dal Buono A., Gabbiadini R., Danese S., Fiorino G. Histological Scores in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: The State of the Art. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (4): 939. <https://doi.org/10.3390/jcm11040939>
 19. Magro F., Doherty G., Peyrin-Biroulet L., Svrcek M., Borralho P., Walsh A., Carneiro F., Rosini F., de Hertogh G., Biedermann L., Pouillon L., Scharl M., Tripathi M., Danese S., Villanacci V., Feakins R. ECCO Position Paper: Harmonization of the Approach to Ulcerative Colitis Histopathology. *J. Crohns. Colitis.* 2020; 14 (11): 1503-1511. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa110>
 20. Villanacci V., Antonelli E., Geboes K., Casella G., Bassotti G. Histological healing in inflammatory bowel disease: a still unfulfilled promise. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (7): 968-978. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i7.968>
 21. Boyle B., Collins M.H., Wang Z., Mack D., Griffiths A., Sauer C., Markowitz J., LeLeiko N., Keljo D., Rosh J., Baker S.S., Pfefferkorn M., Heyman M., Patel A., Baldassano R., Noe J., Rufo P., Kugathasan S., Walters T., Denson L., Hyams J.; PROTECT Study Group. Histologic Correlates of Clinical and Endoscopic Severity in Children Newly Diagnosed With Ulcerative Colitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2017; 41 (11): 1491-1498. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000939>
 22. Louie C.Y., DiMaio M.A., Matsukuma K.E., Coutre S.E., Berry G.J., Longacre T.A. Idelalisib-associated Enterocolitis: Clinicopathologic Features and Distinction From Other Enterocolitides. *Am. J. Surg. Pathol.* 2015; 39 (12): 1653-1660. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000525>
 23. DeRoche T.C., Xiao S.Y., Liu X. Histological evaluation in ulcerative colitis. *Gastroenterol. Rep (Oxf).* 2014; 2 (3): 178-192. <https://doi.org/10.1093/gastro/gou031>
 24. Colman R.J., Rubin D.T. Histological inflammation increases the risk of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a systematic review. *Intest. Res.* 2016; 14 (3): 202-210. <https://doi.org/10.5217/ir.2016.14.3.202>
 25. Sulegaon R., Shete S., Kulkarni D. Histological Spectrum of Large Intestinal Lesions with Clinicopathological Correlation. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015; 9 (11): EC30-4. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/14247.6842>
 26. Ozaki R., Kobayashi T., Okabayashi S., Nakano M., Morinaga S., Hara A., Ohbu M., Matsuoka K., Toyonaga T., Saito E., Hisamatsu T., Hibi T. Histological Risk Factors to Predict Clinical Relapse in Ulcerative Colitis With Endoscopically Normal Mucosa. *J. Crohns Colitis.* 2018; 12 (11): 1288-1294. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy092>
 27. Kelly P., Feakins R., Domizio P., Murphy J., Bevins C., Wilson J., McPhail G., Poulson R., Dhaliwal W. Paneth cell granule depletion in the human small intestine under infective and nutritional stress. *Clin. Exp. Immunol.* 2004; 135 (2): 303-309. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02374.x>
 28. MohanKumar K., Killingsworth C.R., McIlwain R.B., Timpa J.G., Jagadeeswaran R., Namachivayam K., Kurundkar A.R., Kelly D.R., Garzon S.A., Maheshwari A. Intestinal epithelial apoptosis initiates gut mucosal injury during extracorporeal membrane oxygenation in the newborn piglet. *Lab Invest.* 2014; 94 (2): 150-160. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2013.149>
 29. Vyas D., Robertson C.M., Stromberg P.E., Martin J.R., Dunne W.M., Houchen C.W., Barrett T.A., Ayala A., Perl M., Buchman T.G., Coopersmith C.M. Epithelial apoptosis in mechanistically distinct methods of injury in the murine small intestine. *Histol. Histopathol.* 2007; 22 (6): 623-630. <https://doi.org/10.14670/HH-22.623>
 30. GOST ISO 10993-1-2011 «Mezhgosudarstvennyj standart. Izdelija medicinskie. Ocenka biologicheskogo dejstvija medicinskih izdelij» // https://prg.kz/document/?doc_id=31564057
 31. Pai R.K., Lauwers G.Y., Pai R.K. Measuring Histologic Activity in Inflammatory Bowel Disease: Why and How. *Adv. Anat. Pathol.* 2022; 29 (1): 37-47. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000326>
 32. Turner K.O., Collins M.H., Walker M.M., Genta R.M. Quantification of Mucosal Eosinophils for the Histopathologic Diagnosis of Eosinophilic Gastritis and Duodenitis: A Primer for Practicing Pathologists. *Am. J. Surg. Pathol.* 2022; 46 (4): 557-566. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001843>
 33. Gaertner W.B., Macdonald J.E., Kwaan M.R., Shepela C., Madoff R., Jessurun J., Melton G.B. Eosinophilic colitis: university of Minnesota experience and literature review. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2011; 2011: 857508. <https://doi.org/10.1155/2011/857508>
 34. Collins M.H. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2014; 43 (2): 257-68. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2014.02.007>
 35. Polydorides A.D., Banner B.F., Hannaway P.J., Yantiss R.K. Evaluation of site-specific and seasonal variation in colonic mucosal eosinophils. *Hum. Pathol.* 2008; 39 (6): 832-836. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2007.10.012>
 36. Conner J.R., Kirsch R. The pathology and causes of tissue eosinophilia in the gastrointestinal tract. *Histopathology.* 2017; 71 (2): 177-199. <https://doi.org/10.1111/his.13228>
 37. Yantiss R.K. Eosinophils in the GI tract: how many is too many and what do they mean? *Mod. Pathol.* 2015; 28: 7-21. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2014.132>

38. Silva J., Canão P., Espinheira M.C., Trindade E., Carneiro F., Dias J.A. Eosinophils in the gastrointestinal tract: how much is normal? *Virchows Arch.* 2018; 473 (3): 313-320. <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2405-2>
39. Zhang L., Chandan V.S., Wu T.T. *Surgical Pathology of Non-neoplastic Gastrointestinal Diseases*. Springer International Publishing; 2019: 572. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-15573-5>
40. Chan K.H., Lim S.L., Damati A., Maruboyina S.P., Bondili L., Abu Hanoud A., Slim J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and ischemic colitis: An under-recognized complication. *Am. J. Emerg. Med.* 2020; 38 (12): 2758.e1-2758.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.072>
41. Almeida Vargas A., Valentí V., Sánchez Justicia C., Martínez Rigueira F., Martí Cruchaga P., Luján Colás J., Aliseda Jover D., Esteban Gordillo S., Cienfuegos J.A., Rotellar Sastre F. Severe colon ischemia in patients with severe coronavirus-19 (COVID-19). *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2020; 112 (10): 784-787. <https://doi.org/10.17235/reed.2020.7329/2020>
42. Singh B., Mechineni A., Kaur P., Ajdir N., Maroules M., Shamoon F., Bikkina M. Acute Intestinal Ischemia in a Patient with COVID-19 Infection. *Korean J. Gastroenterol.* 2020; 76 (3): 164-166. <https://doi.org/10.4166/kjg.2020.76.3.164>
43. Paul T., Joy A.R., Alsoub H.A.R.S., Parambil J.V. Case Report: Ischemic Colitis in Severe COVID-19 Pneumonia: An Unforeseen Gastrointestinal Complication. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2021; 104 (1): 63-65. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-1262>
44. González Lázaro P., Lomas Meneses A., Del Val Zaballos F., Morandeira Rivas A. Ischemic colitis and short bowel disease due to coronavirus disease 2019 (COVID 19). *Clin. Nutr. ESPEN.* 2020; 40: 406-407. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.08.009>
45. A Beccara L., Pacioni C., Ponton S., Francavilla S., Cuzzoli A. Arterial Mesenteric Thrombosis as a Complication of SARS-CoV-2 Infection. *Eur. J. Case. Rep. Intern. Med.* 2020; 7 (5): 001690. https://doi.org/10.12890/2020_001690
46. Wood B.J., Kumar P.N., Cooper C., Silverman P.M., Zeman R.K. Pneumatosis intestinalis in adults with AIDS: clinical significance and imaging findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1995; 165 (6): 1387-1390. <https://doi.org/10.2214/ajr.165.6.7484571>
47. Wyatt S.H., Fishman E.K. The acute abdomen in individuals with AIDS. *Radiol. Clin. North Am.* 1994; 32 (5): 1023-1043.
48. Hasegawa T., Aomatsu K., Nakamura M., Aomatsu N., Aomatsu K. Cytomegalovirus colitis followed by ischemic colitis in a non-immunocompromised adult: a case report. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (12): 3750-3754. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i12.3750>
49. Tsimperidis A.G., Kapsoritakis A.N., Linardou I.A. The role of hypercoagulability in ischemic colitis. *Scand J. Gastroenterol.* 2015; 50 (7): 848-855. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1010568>
50. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., Cerruti L., Tiberio I., Campello E., Navalesi P., Simioni P. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost.* 2020; 120 (6): 998-1000. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710018>
51. Sun M.Y., Maykel J.A. Ischemic colitis. *Clin. Colon. Rectal. Surg.* 2007; 20 (1): 5-12. <https://doi.org/10.1055/s-2007-970194>
52. Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020; 158 (6): 1831-1833. e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
53. Escher R., Breakey N., Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020; 190: 62. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.014>
54. Brandt L.J., Feuerstadt P., Longstreth G.F., Boley S.J.; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: epidemiology, risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and management of colon ischemia (CI). *Am. J. Gastroenterol.* 2015; 110 (1): 18-44; quiz 45. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.395>
55. Noris M., Benigni A., Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney Int.* 2020; 98 (2): 314-322. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.013>
56. Roncati L., Ligabue G., Fabbiani L., Malagoli C., Gallo G., Lusenti B., Nasillo V., Manenti A., Maiorana A. Type 3 hypersensitivity in COVID-19 vasculitis. *Clin. Immunol.* 2020; 217: 108487. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108487>
57. Kichloo A., Aljadah M., Albosta M., Wani F., Singh J., Solanki S. COVID-19 and Acute Lupus Pneumonitis: Diagnostic and Treatment Dilemma. *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* 2020; 8: 2324709620933438. <https://doi.org/10.1177/2324709620933438>
58. Mantovani Cardoso E., Hundal J., Feterman D., Magaldi J. Concomitant new diagnosis of systemic lupus erythematosus and COVID-19 with possible antiphospholipid syndrome. Just a coincidence? A case report and review of intertwining pathophysiology. *Clin. Rheumatol.* 2020; 39 (9): 2811-2815. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05310-1>
59. Viner R.M., Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020; 395 (10239): 1741-1743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31129-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31129-6)
60. Carfi A., Bernabei R., Landi F.; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020; 324 (6): 603-605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>

61. Galeotti C., Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020; 16 (8): 413-414. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0448-7>

62. Panaccione R., Löfberg R., Rutgeerts P., Sandborn W.J., Schreiber S., Berg S., Maa J.F., Petersson J., Robinson A.M., Colombel J.F. Efficacy and Safety of Adalimumab by Disease Duration: Analysis of Pooled Data From Crohn's Disease Studies. *J. Crohns Colitis.* 2019; 13 (6): 725-734. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy223>

63. Macdonald T.T., Monteleone G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut. *Science.* 2005; 307 (5717): 1920-1925. <https://doi.org/10.1126/science.1106442>

64. Garg M., Royce S.G., Tikellis C., Shallue C., Batu D., Velkoska E., Burrell L.M., Patel S.K.,

Beswick L., Jackson A., Britto K., Lukies M., Sluka P., Wardan H., Hirokawa Y., Tan C.W., Faux M., Burgess A.W., Hosking P., Monagle S., Thomas M., Gibson P.R., Lubel J. Imbalance of the renin-angiotensin system may contribute to inflammation and fibrosis in IBD: a novel therapeutic target? *Gut.* 2020; 69 (5): 841-851. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318512>

65. Jablaoui A., Kriaa A., Mkaouar H., Akermi N., Soussou S., Wysocka M., Wołoszyn D., Amouri A., Gargouri A., Maguin E., Lesner A., Rhimi M. Fecal Serine Protease Profiling in Inflammatory Bowel Diseases. *Front Cell Infect. Microbiol.* 2020; 10: 21. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00021>

Поступила 06.09.2025

Направлена на доработку 11.10.2025

Принята 19.11.2025

Опубликована online 30.03.2026

K. Tolegen¹, I. L. Pak², M. S. Askarov², D. A. Klyuyev¹, E. R. Tashmetov², Ye. K. Kamyshanskiy³

HISTOPATHOLOGICAL ASSESSMENT OF BIOPSIES AND SURGICAL RESECTIONS OF THE COLON IN PATIENTS WITH COVID-19 (SARS-COV-2)

¹Institute of Life Sciences of Karaganda Medical University NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Department of Surgical Diseases of Karaganda Medical University NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

³Pathological Anatomy Unit of the Clinic of Karaganda Medical University NC JSC (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail: kamyshanskiy@qmu.kz)

***Kamila Tolegen** – Institute of Life Sciences of Karaganda Medical University NC JSC; 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogolya str., 40; e-mail: tolegenk7997@mail.ru

Aim. Histopathological evaluation of biopsies and surgical resections of the large intestine in patients with COVID-19 (SARS-CoV-2). We conducted a retrospective analysis of colon biopsies/resections of 116 patients with a positive nasopharyngeal smear PCR test for SARS-CoV-2, obtained within 12 weeks prior to the biopsy/resection without a history of gastrointestinal disease.

Methods. Tissue sections were evaluated using standard light microscopy, and biopsy/resection tissues were stained with hematoxylin and eosin according to a standard protocol. When assessing the histomorphology of sections, five categories were evaluated reflecting the severity of histopathological damage: 1) histoarchitectonics of the mucous membrane, 2) epithelial changes, 3) composition and size of inflammatory cell infiltrates, 4) number of eosinophils, 5) microvascular changes. For each histological feature, the presence or absence of a feature or the severity of damage was additionally noted. The cases were grouped according to the totality of histological signs belonging to morphological patterns: 1) acute inflammatory pattern, 2) ischemic pattern, 3) IBD-like pattern.

Results and discussion. Of the 116 patients, 10 (8.6%) revealed a pattern of acute inflammatory damage: erosions and ulcers, crypt abscesses, epithelial hyperplasia, focal and diffuse clusters of polymorphonuclear granulocytes. In 62 (53.4%) cases, histological signs of an ischemic pattern were revealed: histoarchitectonic distortions, crypt atrophy and superficial necrosis/regeneration of the mucous membrane with the formation of granulation tissue, microvascular changes. In 17 (14.7%) cases, a pattern of damage associated with the IBD spectrum was found, characterized by changes/deformations of histoarchitectonics, metaplasia/hyperplasia of Paneth cells, destructive epithelial damage with mixed polymorphonuclear granulocytic and transmural lymphoplasmocytic infiltration with lymphoid clusters in the thickness of the entire intestinal wall and basal plasmocytosis.

Conclusion. This study revealed a high incidence of ischemic pattern of colon damage in patients within 12 weeks of COVID-19 and a number of cases of IBD-like pattern of intestinal damage. The data obtained

can help in stratifying groups of patients with histopathological signs of intestinal damage after COVID-19 and show the relevance of conducting expanded prospective studies.

Key words: histopathology; SARS-CoV-2; COVID-19; ischemic colitis; IBD-like pattern

К. Төлеген¹, И. Л. Пак², М. С. Аскароев², Д. А. Ключев¹, Э. Р. Ташметов², Е. К. Камышанский³

COVID-19 (SARS-COV-2) БАР НАУҚАСТАРДЫҢ БИОПСИЯЛАРЫ МЕН ТОҚ ІШЕК ХИРУРГИЯЛЫҚ РЕЗЕКЦИЯЛАРЫНЫҢ ТІНДЕРІН ГИСТОПАТОЛОГИЯЛЫҚ ТАЛДАУЫ

¹«Қарағанды медициналық университеті» КеАҚ өмір туралы ғылымдар институты (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²«Қарағанды медициналық университеті» КеАҚ хирургиялық аурулар кафедрасы (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

³«Қарағанды медициналық университеті» КеАҚ клиникасының патологиялық-анатомиялық блогы (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: kamyshanskiy@qmu.kz)

***Камила Төлеген** – «Қарағанды медициналық университеті» КеАҚ өмір туралы ғылымдар институты; 100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: tolegenk7997@mail.ru

Мақсаты. COVID-19 (SARS-CoV-2) бар науқастардың тоқ ішектің хирургиялық резекцияларының биопсиялары мен тіндерін гистопатологиялық талдау. Біз SARS-CoV-2-де назофарингеальды жағынды ПТР сынағы оң нәтиже берген 116 пациенттің тоқ ішек биопсияларына/резекцияларына ретроспективті талдау жүргіздік, биопсия/резекция жүргізілгенге дейін 12 апта ішінде анамнезінде асқазан-ішек ауруы диагнозы қойылмаған.

Әдістері. Тіндердің тілімдері стандартты жарық микроскопиясы арқылы бағаланды, биопсия/резекция тіндері стандартты хаттама бойынша гематоксилин мен эозинмен боялды. Бөлімдердің гистоморфологиясын бағалау кезінде гистопатологиялық зақымданудың ауырлығын көрсететін бес санат бағаланды: 1) шырышты қабықтың гистоархитектоникасы, 2) эпителий өзгерістері, 3) қабыну жасушаларының инфильтраттарының құрамы мен мөлшері, 4) эозинофилдер саны, 5) микроваскулярлық өзгерістер. Әрбір гистологиялық белгі үшін зақымдану белгілерінің болуы немесе болмауы немесе ауырлық дәрежесі қосымша белгіленді. Жағдайлар морфологиялық заңдылықтарға жататын гистологиялық белгілердің жиынтығы бойынша топтастырылды: 1) жедел қабыну үлгісі, 2) ишемиялық үлгі, 3) ішек қабыну аурулар- тәрізді үлгі.

Нәтижелер. 116 науқастың 10-жағдайында (8.6%) жедел қабыну зақымдануының үлгісі анықталды: эрозия және жаралар, крипт-абсцесстер, эпителий гиперплазиясы, полиморфонуклеарлы гранулоциттердің ошақты және диффузды жиналуы. 62 (53.4%) жағдайда ишемиялық үлгінің гистологиялық белгілері анықталды: гистоархитектониканың бұрмалануы, крипт атрофиясы және түйіршіктеу тінінің пайда болуымен шырышты қабықтың беткі некрозы/регенерациясы, микроваскулярлық өзгерістер. 17 (14.7%) жағдайда гистоархитектониканың өзгеруімен/деформациясымен, Панет жасушаларының метаплазиясымен/гиперплазиясымен, аралас полиморфонуклеарлы гранулоцитарлы және трансмуральды лимфоплазмозитарлы инфильтрациямен эпителийдің деструктивті зақымдануымен сипатталатын ішек қабыну аурулар спектрімен байланысты зақымдану үлгісі табылды, бүкіл ішек қабырғасының қалыңдығында лимфоидты кластерлермен және базальды инфильтрациямен плазмозитоз.

Қорытынды. Бұл зерттеу COVID-19-дан кейін 12 апта ішінде пациенттерде тоқ ішектің зақымдануының ишемиялық үлгісінің жоғары жиілігін және ішектің зақымдану үлгісіне ұқсас ішек қабыну аурулар жағдайларының ауқымын анықтады. Нәтижелер COVID-19-дан кейін ішектің зақымдануының гистопатологиялық белгілері бар науқастар тобын стратификациялауға көмектеседі және кеңейтілген перспективалық зерттеулердің өзектілігін көрсетеді.

Кілт сөздер: гистопатология; SARS-CoV-2; COVID-19; ишемиялық колит; ішек қабыну аурулар-тәрізді үлгі