

## Патология легких при COVID-19 в Москве

© М.В. САМСОНОВА<sup>1</sup>, Л.М. МИХАЛЕВА<sup>2</sup>, О.В. ЗАЙРАТЬЯНЦ<sup>2,3</sup>, В.В. ВАРЯСИН<sup>4</sup>, А.В. БЫКАНОВА<sup>4</sup>,  
О.Д. МИШНЕВ<sup>5</sup>, Ю.С. БЕРЕЗОВСКИЙ<sup>6</sup>, О.А. ТИШКЕВИЧ<sup>7</sup>, Е.А. ГОМЗИКОВА<sup>1,7</sup>, А.Л. ЧЕРНЯЕВ<sup>1,2,5</sup>,  
Т.Н. ХОВАНСКАЯ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ГБУЗ Москвы «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>6</sup>ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия;

<sup>7</sup>ГБУЗ Москвы «Инфекционная клиническая больница №2» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

За период с 6 марта по 30 апреля 2020 г. в разных стационарах Москвы умерли 543 (219 женщин и 324 мужчины), средний возраст которых составил 67,47±14,67 года. Изучены легкие от 23 умерших с прижизненно подтвержденным диагнозом COVID-19 (ПЦР-исследование на материале из носоглотки, у части умерших положительный анализ ПЦР в материале, полученном из трахеи и ткани легких при аутопсии). Средний возраст этих умерших составил 72,27±10,74 года, длительность заболевания колебалась от 5 до 32 сут. При тяжелом течении COVID-19 у больных возникает вирусная интерстициальная пневмония с развитием диффузного альвеолярного повреждения, которое обуславливает тяжелое течение заболевания, гипоксию и дыхательную недостаточность. Обнаружено неполное соответствие между морфологическими изменениями в легких (фазы диффузного альвеолярного повреждения) и длительностью заболевания, что, вероятно, связано с неустановленной продолжительностью бессимптомного течения у многих пациентов. Течение новой коронавирусной инфекции характеризуется преимущественным повреждением легких, повышением концентрации гемоглобина в крови, снижением SpO<sub>2</sub>, лимфопенией с одновременным нарастанием лейкоцитоза, признаков гиперкоагуляции у крайне тяжелых больных. Возникновение вирусно-бактериальной пневмонии возможно прежде всего у лиц при интубации трахеи с трахеостомой и длительной ИВЛ на любом этапе течения заболевания.

**Ключевые слова:** легкие, диффузное альвеолярное повреждение, вирусная интерстициальная пневмония, коронавирусная инфекция, COVID-19.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Самсонова М.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8170-1260>

Михалева Л.М. — <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Зайратьянц О.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3606-3823>

Варясин В.В. — e-mail: pao52@mail.ru

Быканова А.В. — e-mail: rwoman9@mail.ru

Мишнев О.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-5466-9147>

Тишкевич О.А. — e-mail: tishol@mail.ru

Березовский Ю.С. — e-mail: report-q@yandex.ru.

Гомзикова Е.А. — e-mail: dikijveresk@gmail.com

Черняев А.Л. — <https://orcid.org/0000-0003-0973-9250>

Хованская Т.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-5646-2605>

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Самсонова М.В., Михалева Л.М., Зайратьянц О.В., Варясин В.В., Быканова А.В., Мишнев О.Д., Березовский Ю.С., Тишкевич О.А., Гомзикова Е.А., Черняев А.Л., Хованская Т.Н. Патология легких при COVID-19 в Москве. *Архив патологии*. 2020;82(4):32–40.

<https://doi.org/10.17116/patol20208204132>

## Lung Pathology of COVID-19 in Moscow

© M.V. SAMSONOVA<sup>1</sup>, L.M. MIKHALYOVA<sup>2</sup>, O.V. ZAIRATYANTS<sup>2,3</sup>, V.V. VARYASIN<sup>4</sup>, A.V. BYKANOVA<sup>4</sup>,  
O.D. MISHNEV<sup>5</sup>, YU.S. BEREZOVSKY<sup>6</sup>, O.A. TISHKEVITCH<sup>7</sup>, E.A. GOMZIKOVA<sup>1,7</sup>, A.L. CHERNYAYEV<sup>1,2,5</sup>,  
T.N. KHOVANSKAYA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia;

<sup>7</sup>Infectious Clinical Hospital №2, Moscow, Russia

**Автор, ответственный за переписку:** Самсонова М.В. —  
e-mail: samary@mail.ru

**Corresponding author:** Samsonova M.V. — e-mail: samary@mail.ru

**ABSTRACT**

We analyzed lung material from 22 dead obtained on autopsy for the period from March, 6 to April, 30, 2020, in various clinics in Moscow. For this period died 532 patients (219 female, 324 male), with mean age  $67.47 \pm 14.67$  years. In all 22 deceased patients, the diagnosis of COVID-19 was confirmed in vivo (PCR study on material from the nasopharynx, in some patients by a positive PCR analysis in material obtained from trachea and lung tissue during autopsy). The average age of these deceased was  $72.27 \pm 10.74$  years, the duration of the disease ranged from 5 to 32 days. In severe COVID-19, patients develop viral interstitial pneumonia with the development of diffuse alveolar damage, which causes a severe course of the disease, hypoxia, and respiratory failure. An incomplete correspondence was found between morphological changes in the lungs (phases of diffuse alveolar damage) and the duration of the disease, which is most likely due to the unspecified duration of the asymptomatic course in many patients. The course of a new coronavirus infection is characterized by primary damage to the lungs, an increase in hemoglobin concentration in the blood, a decrease in  $SpO_2$ , lymphopenia with a simultaneous increase in leukocytosis, and signs of hypercoagulation in extremely severe patients. Virus-bacterial pneumonia may occur mainly in individuals with tracheal intubation, with tracheostomy and prolonged mechanical ventilation on any stage of the disease.

**Keywords:** lungs, diffuse alveolar damage, viral interstitial pneumonia, coronavirus infection, COVID-19.

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

Samsonova M.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8170-1260>  
Mikhaleva L.M. — <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>  
Zayratyants O.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3606-3823>  
Varyasin V.V. — e-mail: pao52@mail.ru  
Bykanova A.V. — e-mail: rwoman9@mail.ru  
Mishnev O.D. — <https://orcid.org/0000-0002-5466-9147>  
Tishkevich O.A. — e-mail: tishol@mail.ru  
Gomzikova E.A. — e-mail: dikijveresk@gmail.com  
Berezovsky Y.S. — e-mail: report-q@yandex.ru  
Cherniaev A.L. — <https://orcid.org/0000-0003-0973-9250>  
Khovanskaya T.N. — <https://orcid.org/0000-0002-5646-2605>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Samsonova MV, Mikhaleva LM, Zairatyants OV, Varyasin VV, Bykanova AV, Mishnev OD, Berezovsky YuS, Tishkevich OA, Gomzikova EA, Chernyaev AL, Khovanskaya TN. Lung pathology of COVID-19 in Moscow. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2020;82(4):32–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20208204132>

Пандемия коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19) быстро распространяется. Причиной развития болезни является новый коронавирус SARS-CoV-2, обладающий высокой инфекционностью в условиях отсутствия эффективных противовирусных препаратов и вакцин.

SARS-CoV-2 — одноцепочечный РНК-содержащий вирус, принадлежащий к семейству Coronaviridae. Согласно секвенированию генома, было показано, что существует генетическое родство нового вируса с ранее известными коронавирусами SARS-CoV (сходство ~79%) и MERS-CoV (сходство ~50%) [1–3]. S-белок вируса SARS-CoV-2 имеет родство к рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), причем его аффинность в отношении этого рецептора в 10–20 раз выше, чем у SARS-CoV, что и обеспечивает высокую контагиозность. Рецептор к АПФ2 экспрессируется в эндотелии сосудов, эпителии респираторных путей, альвеолоцитах, альвеолярных моноцитах и макрофагах [1–3]. Основным путем передачи является прямое или не прямое воздействие на дыхательные пути. Следует отметить, что SARS-CoV-2 способен к активной репликации в верхних дыхательных путях [1, 4], что продемонстрировала успешная изоляция живого вируса из мазков из зева и обнаружение вирусного субгеномного РНК-мессенджера (sgRNA) в клетках верхних дыхательных путей. Тропность вируса к эпителию верхних дыхательных путей, вероятно, объясняет непрерывное выделение вируса из глотки и более эффективную передачу SARS-CoV-2, чем SARS-CoV. Течение и прогрессирование болезни COVID-19 напоминает SARS по репликации вируса в нижних дыхательных путях с развитием вторичной вiremии, приводящей к поражению органов-мишеней: легких,

сердца, почек, желудочно-кишечного тракта и периферической сосудистой сети, которые экспрессируют рецептор к АПФ2, приводя к клиническому ухудшению на второй неделе после начала заболевания [4].

Персистирующий воспалительный статус у пациентов с тяжелой и критической степенью тяжести COVID-19 действует как важный триггер для каскада коагуляции. В частности, IL-6 может активировать систему свертывания и подавлять фибринолитическую систему. Вследствие прямого воздействия вируса происходит повреждение эндотелия сосудов легких и периферических сосудов, что также является важным индуктором гиперкоагуляции как и агрессивный иммунный ответ. Появление антифосфолипидных антител может усиливать коагулопатию [5].

Такое явление у пациентов с тяжелым и критическим состоянием редко встречалось при других коронавирусных инфекциях, но обнаруживалось при тяжелом гриппе [6]. Клиническое течение COVID-19 характеризуется гиперкоагуляцией с увеличением протромбинового времени, повышением уровня D-димера и фибриногена при почти нормальном активированном частичном тромбопластиновом времени, что приводит к развитию диссеминированной внутрисосудистой коагуляции (ДВС-синдрома), которая наблюдалась у 71,4% умерших и 0,6% оставшихся в живых больных с COVID-19 [7, 8]. Прогрессирование COVID-19 также связывают с постоянным снижением уровня лимфоцитов и значительным повышением доли нейтрофилов [9]. Помимо этого, происходит повышение концентрации маркеров воспаления: С-реактивного белка, ферритина, интерлейкина (IL) 6, IP-10, MCP1, MIP1A и TNF $\alpha$ . Показано, что снижение количества лимфоцитов,

повышение уровня ферритина, IL-6 и D-димера являются прогностическими факторами смертности при COVID-19 [9, 10]. Однако механизмы, лежащие в основе прогрессирующей лимфопении у тяжелых и критических пациентов с COVID-19, остаются неясными. Предполагают, что это может быть связано с функциональным истощением лимфоцитов и/или гибелью части лимфоцитов посредством апоптоза или пироптоза [11, 12].

Клиническое течение инфекции SARS-CoV-2 можно разделить на три следующие фазы: вирусемия, обострение (фаза пневмонии) и прогрессирование или выздоровление [13]. Пациенты с сохраненным иммунным статусом и адекватным иммунным ответом без факторов риска (пожилой или старческий возраст, наличие коморбидных заболеваний) подавляют действие вируса на первом или втором этапе без формирования чрезмерной иммунной реакции. Напротив, пациенты с иммунной дисфункцией имеют высокий риск сбоя начальной фазы иммунного ответа, что является причиной тяжелого или крайне тяжелого течения болезни и высокого риска смерти. Исходя из этого, лечение COVID-19 должно быть более адекватным в этом окне возможностей между первой и второй фазой, когда наблюдается клиническое ухудшение с признаками резкого воспаления и гиперкоагуляционного синдрома.

Инкубационный период при COVID-19 составляет от 2 до 14 сут, в среднем 5–7 сут. Для сравнения: инкубационный период для сезонного гриппа составляет около двух дней.

Среди первых симптомов COVID-19 зарегистрированы: повышение температуры тела — в 90% наблюдений, кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты) — 80%, одышка — 55%, миалгия и утомляемость — 44%, ощущение сдавленности (заложенности) и/или боли в грудной клетке — 20%, продукция мокроты — 8%, а также головные боли — 8%, кровохарканье — 5%, диарея — 3%, тошнота, насморк, утрата обоняния и вкусовых ощущений, разнообразные кожные высыпания. Такие симптомы в дебюте инфекции могут наблюдаться и при отсутствии повышения температуры тела. Кроме того, указывают на то, что до 70% пациентов имеют бессимптомное течение заболевания, при этом при проведении КТ легких примерно у 50% таких больных выявляются признаки пневмонии [14].

Летальность при COVID-19 в Южной Корее на 15.03.20 составила 3,7% (из 156 400 заболевших умерли 5833) [15]. По данным N. Petrosillo и соавт. (2020), летальность при COVID-19 составила 2,3%, при SARS — 9,5%, при MERS — 34,4% [16].

При аутопсии умерших от COVID-19 описаны макроскопические изменения легких. Авторы указывают на уплотнение одного или обоих легких (увеличение массы), отек, серо-розовый цвет слизистой оболочки трахеи и крупных бронхов, иногда встречается небольшое количество жидкого буроватого секрета, описывают перикардит, сегментарный стеноз и расширение тонкой кишки [17].

При гистологическом исследовании материала, полученного при обычной или минимальной инвазивной аутопсии, наблюдали десквамацию бронхиального и бронхиолярного эпителия, внутриальвеолярный отек, гиалиновые мембраны в части альвеол, в просветах альвеол были видны скопления макрофагов и моноцитов, гигантские многоядерные уродливые клетки альвеолярного эпителия. Выявлены инфильтрация стенок альвеол лимфоцитами (преимущественно CD4+ Т-лимфоцитами), пролиферация альвеолоцитов II типа и десквамация аль-

веолярного эпителия (альвеолоцитов I и II типа), расширение капилляров межальвеолярных перегородок с лимфоидно-моноцитарной инфильтрацией стенок. Наличие фибриновых (гиалиновых) обтурирующих тромбов в просветах капилляров артериол и венул сочеталось с очаговыми внутриальвеолярными кровоизлияниями. Были отмечены также участки организующейся пневмонии и интерстициального фиброза. Вирусные частицы обнаружены в эпителии бронхов и цитоплазме альвеолоцитов II типа. В почках выявлены участки фибринозного некроза капилляров клубочков, периваскулярные лимфоидные инфильтраты; в селезенке — некроз и дегенерация клеток. Вирусные частицы в других органах не обнаружены [18].

Данные о заболеваемости и смертности, клиническом течении заболевания, рентгенологических особенностях, о макро- и микроскопических изменениях в легких при COVID-19 продолжают накапливаться и обобщаться, однако остается множество нерешенных вопросов и проблем.

**Цель исследования** — изучить морфологические изменения в легких у умерших от COVID-19 в Москве за период с 6 марта по 30 апреля 2020 г.

За указанный период (с 20 марта по 28 апреля 2020 г.) в разных стационарах Москвы умерли от COVID-19 543 пациента (219 женщин и 324 мужчины), средний возраст умерших составил  $67,47 \pm 14,67$  года ( $71,27 \pm 13,64$  и  $64,93 \pm 14,83$  года для женщин и мужчин соответственно).

Изучен материал, полученный от 23 умерших пациентов с прижизненно подтвержденным COVID-19 (ПЦР-исследование материала из носоглотки, у части умерших положительный анализ ПЦР в образцах из трахеи и ткани легких при аутопсии). Средний возраст умерших составил 65 лет, длительность заболевания колебалась от 5 до 32 сут. Аутопсия была проведена в соответствии с рекомендациями Департамента здравоохранения г. Москвы [14].

На аутопсии выявлено резко выраженное острое общее венозное полнокровие, наибольшие изменения наблюдали в легких, у части пациентов множественные мелкоочаговые кровоизлияния в париетальной и висцеральной плевре, шоковые почки, тромбы в кровеносных сосудах разной локализации.

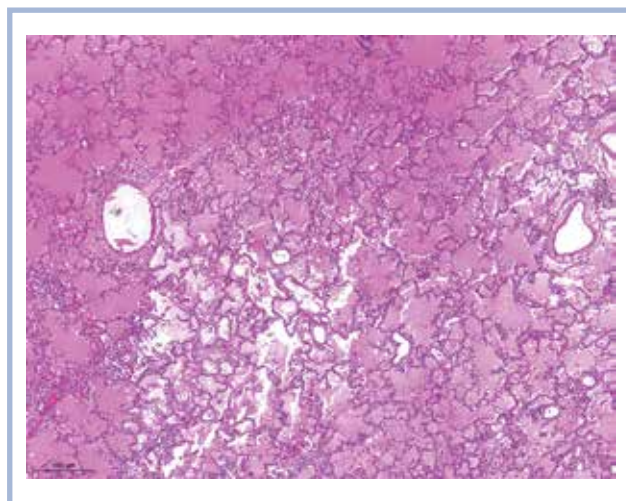
Легкие, как правило, заполняли весь объем грудной полости; наблюдали типичную картину «шоковых легких»: резиновая плотность ткани и ее безвоздушность, лаковый вид темно-вишневой поверхности, на разрезе легкие темно-красного или коричневатого-красного цвета, встречались участки ателектазов (дистелектазов), геморрагические инфаркты различных размеров, обтурирующие тромбы в ветвях легочных артерий и вен, что соответствует диффузному альвеолярному повреждению с элементами ДВС-синдрома (**рис. 1**).

При гистологическом исследовании в легочной ткани изменения соответствовали различным фазам диффузного альвеолярного повреждения. В раннюю экссудативную фазу (у 17 из 23 умерших) выявляли внутриальвеолярный отек (**рис. 2**), гиалиновые мембраны (**рис. 3, 4**), выстилающие контуры альвеол, десквамацию бронхиолярного и альвеолярного эпителия, в последнем — в виде разрозненных клеток и пластов (**рис. 5**). В стенках и просветах альвеол обнаруживали альвеолоциты с измененной формой клеток (крупные, местами отростчатые клетки), с укрупненными ядрами с грубозернистым хроматином и отчетливыми ядрышками, иногда вокруг ядра присутствовало гало, а в цитоплазме клеток были округлые включения



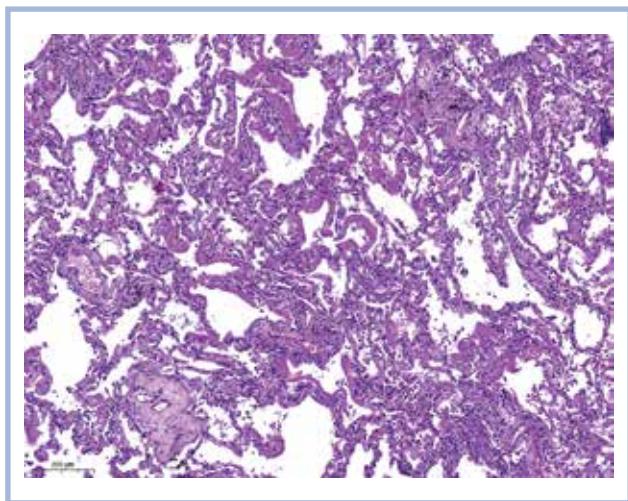
**Рис. 1.** Макропрепарат. Уплотнение ткани легкого, очаговые кровоизлияния (инфаркты в 6-м и 10-м сегментах легкого).

**Fig. 1.** Gross cross section of the lung. Consolidation of the lung, focal hemorrhage (infarction in the 6 and 10 segment of the lung).



**Рис. 2.** Внутриальвеолярный выраженный отек. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 25$ .

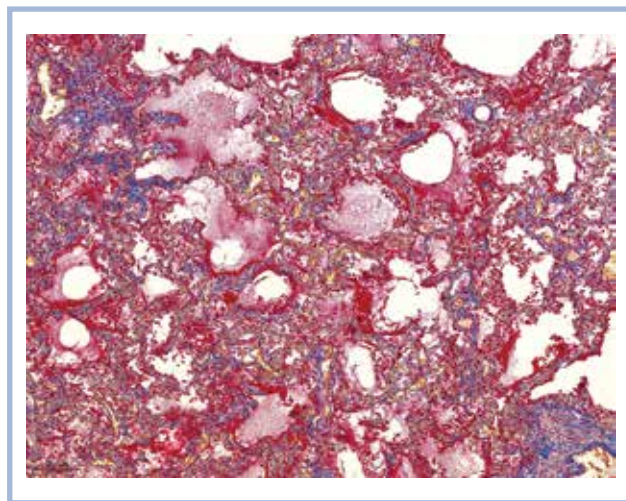
**Fig. 2.** Intraalveolar pronounced edema. H&E,  $\times 25$ .



**Рис. 3.** Гиалиновые мембраны, выстилающие контуры альвеол.

Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 70$ .

**Fig. 3.** Hyaline membranes lining the contours of the alveoli. H&E,  $\times 70$ .



**Рис. 4.** Многочисленные внутриальвеолярные гиалиновые мембраны (окрашенные красным).

Окраска MSB по Лендруму,  $\times 50$ .

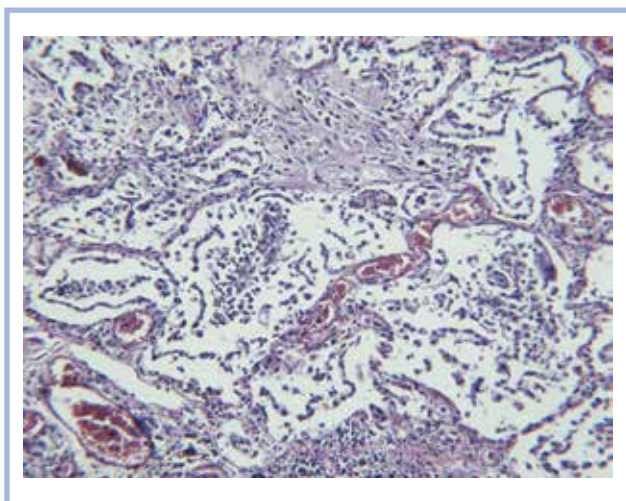
**Fig. 4.** Numerous intraalveolar hyaline membranes (colored in red).

MSB staining by Lendrum,  $\times 50$ .

(рис. 6). Такие изменения следует трактовать как цитопатический эффект, что является косвенным подтверждением вирусного повреждения. Иногда встречались единичные симпласты десквамированных альвеолоцитов. Помимо этого в экссудативную фазу наблюдалось полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, а также ветвей легочных артерий и вен, в большинстве случаев со сладжами эритроцитов, фибриновыми или организующимися тромбами, очагами периваскулярных кровоизлияний (рис. 7, 8).

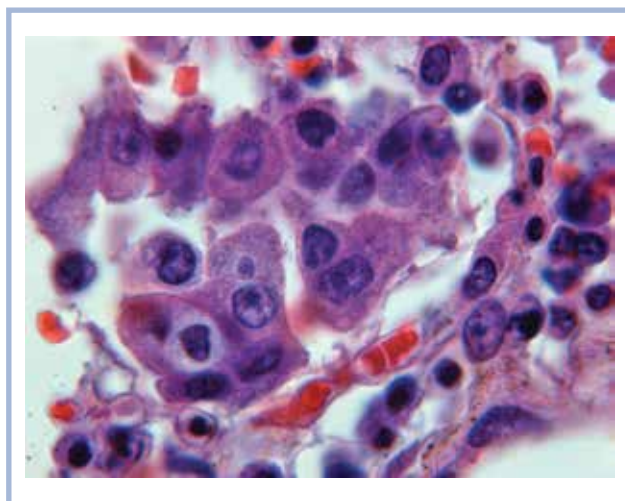
Внутриальвеолярное скопление эритроцитов выявляли практически во всех наблюдениях, однако выраженность его в разных случаях и в различных участках легкого неодинакова — от небольших скоплений до практиче-

ски полного заполнения просвета альвеол эритроцитами с формированием инфаркта. Сидерофаги и/или отложения гемосидерина (периваскулярно и в стенках ветвей легочной артерии) выявлены лишь у трех умерших. В одном наблюдении найдены периваскулярные кровоизлияния. В капиллярах межальвеолярных перегородок во всех случаях обнаружены мегакариоциты (рис. 9). В просветах альвеол наблюдали скопление лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов, единичных нейтрофилов, выраженность клеточной реакции была различной. В эту же фазу заболевания в просветах альвеол у части умерших обнаружены макрофаги, содержащие в цитоплазме фрагменты клеток (рис. 10). В части альвеол выявлена пролиферация альвеолоцитов II типа, наряду с этим также наблюдали



**Рис. 5. Десквамация альвеолоцитов I типа.**  
Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ .

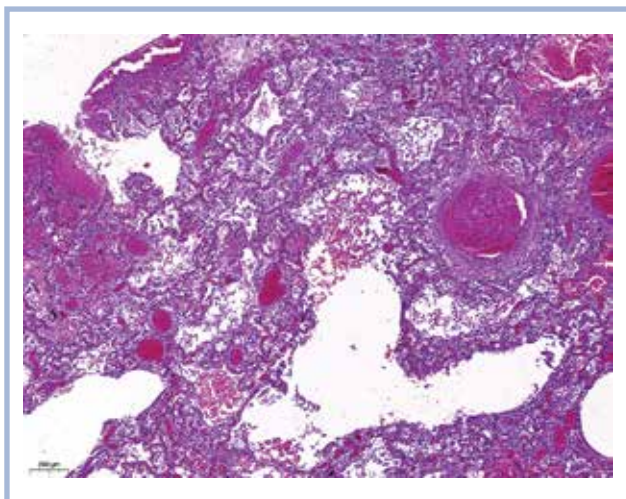
**Fig. 5. Desquamation of type I pneumocytes.**  
H&E,  $\times 100$ .



**Рис. 6. Цитопатический эффект: уродливые альвеолоциты, просветление в виде гало вокруг ядра, внутрицитоплазматическое включение.**

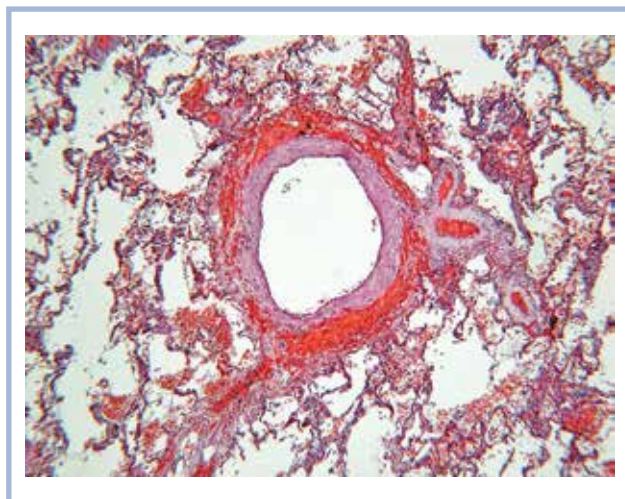
Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 1000$ .

**Fig. 6. Cytopathic effect: atypical pneumocytes, perinuclear halo, intracytoplasmic inclusion.**  
H&E,  $\times 1000$ .



**Рис. 7. Внутриальвеолярные скопления эритроцитов, фибриновый тромб в мелкой ветви легочной вены.**  
Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 70$ .

**Fig. 7. Intraalveolar accumulation of the red blood cells, fibrinous thrombus in small pulmonary vein.**  
H&E,  $\times 70$ .



**Рис. 8. Периваскулярное кровоизлияние.**  
Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ .

**Fig. 8. Perivascular hemorrhage.**  
H&E,  $\times 100$ .

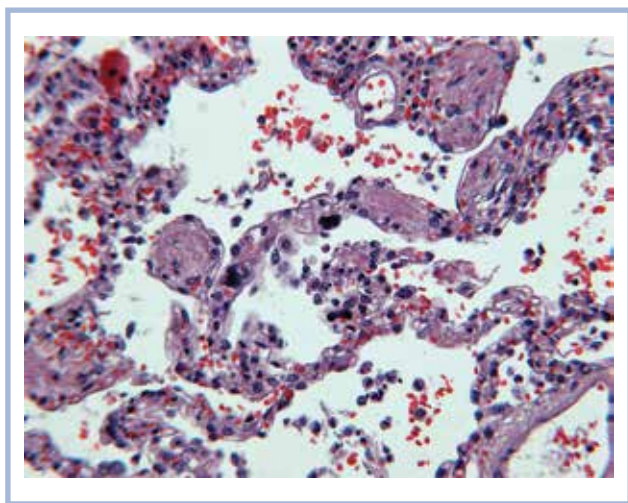
десквамацию их в виде пластов. Имелась инфильтрация межальвеолярных перегородок лимфоцитами (**рис. 11**).

У 6 умерших в фазу пролиферации диффузного альвеолярного повреждения в просветах альвеол обнаруживали фибрин разной степени зрелости, полиповидную грануляционную ткань в виде мелких фрагментов (**рис. 12**), поля организующейся пневмонии или участки рыхлого фиброза с щелевидными структурами, выстланными кубическим или метаплазированным плоским эпителием (**рис. 13**). В то же время у части умерших определяли интестинциальное воспаление с утолщением и отеком межальвеолярных

перегородок в последних и периваскулярно обнаруживали отечную миксоидную строму (**рис. 14**).

Замечено, что фаза диффузного альвеолярного повреждения не коррелировала с продолжительностью заболевания, указанного в медицинских документах.

В двух наблюдениях наряду с признаками вирусной пневмонии выявлена бактериальная пневмония. В одном случае бактериальная пневмония в фазе организации сочеталась с диффузным альвеолярным повреждением в фазе организации. Вероятнее всего, присоединилась бактериальная суперинфекция, осложнившая течение вирусной пневмонии.

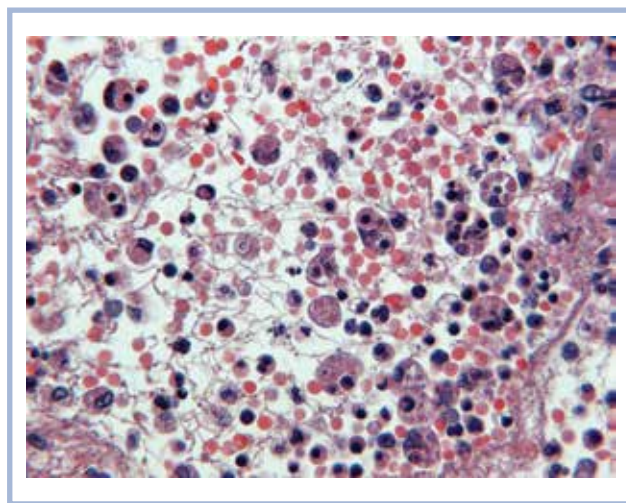


**Рис. 9.** Мегакариоциты в капиллярах межальвеолярных перегородок.

Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ .

**Fig. 9.** Megakaryocytes in the capillaries of intraalveolar septa.

H&E,  $\times 200$ .

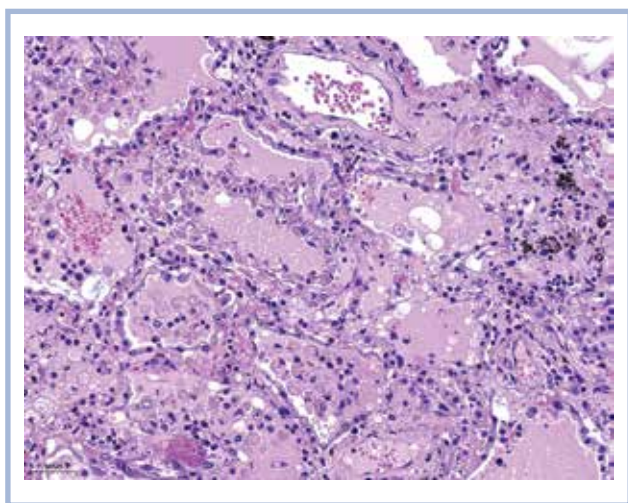


**Рис. 10.** Внутриальвеолярное скопление макрофагов, в цитоплазме макрофагов клеточные фрагменты.

Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ .

**Fig. 10.** Intraalveolar accumulation of macrophages, cell fragments in the cytoplasm of macrophages.

H&E,  $\times 200$ .

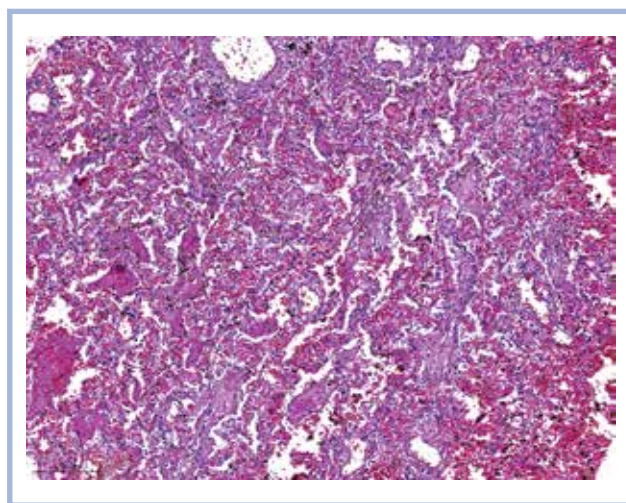


**Рис. 11.** Внутриальвеолярный отек, макрофаги в просветах альвеол, десквамация альвеолоцитов II типа.

Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 20$ .

**Fig. 11.** Intraalveolar edema, macrophages in the lumens of alveoli, desquamation of type II alveolocytes.

H&E,  $\times 20$ .



**Рис. 12.** Полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, внутриальвеолярное скопление фибрина (слева), разрастание в просветах альвеол грануляционной ткани (справа).

Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ .

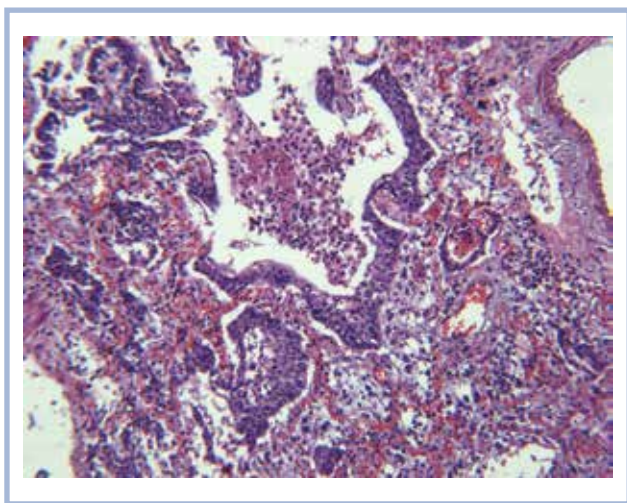
**Fig. 12.** Capillary congestion in intraalveolar septa, intraalveolar accumulation of fibrin (left), proliferation of granulation tissue in the lumens of alveoli (right).

H&E,  $\times 100$ .

Во втором наблюдении у умершего выявлены признаки аспирационной пневмонии при наличии пищевых фрагментов в просветах альвеол, бронхиол и бронхов. При этом в других участках легкого обнаружены отек и гиалиновые мембраны.

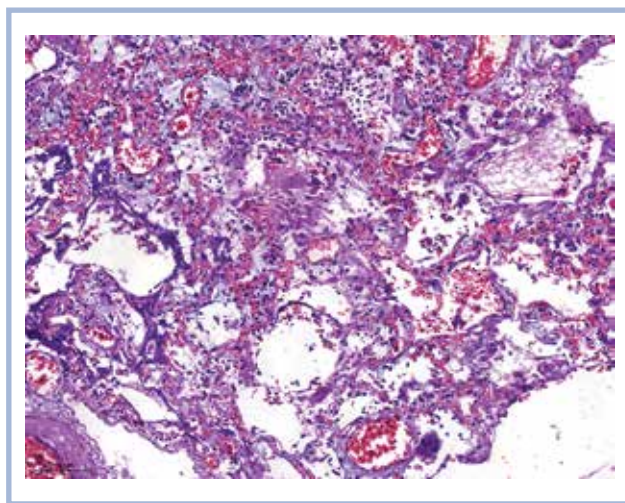
У трети умерших обнаружена гиперплазия селезенки (масса от 200 до 450 г) с умеренно выраженным соскобом пульпы. При гистологическом исследовании определялось опустошение Т- и В-зависимых зон лимфоидной

ткани, в двух наблюдениях — геморрагический инфаркт, в одном — обтурирующий фибриновый тромб в артериоле. В почках в  $2/3$  наблюдений обнаружен некроз эпителия части канальцев, иногда со скоплением в просветах эозинофильных гомогенных масс. В одном наблюдении наряду с некрозом эпителия выявлялись также признаки пролиферации эпителия канальцев. В 10 наблюдениях присутствовали очаговые некрозы кардиомиоцитов, в 2 — участки



**Рис. 13.** Плоскоклеточная метаплазия эпителия альвеол. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ .

**Fig. 13.** Squamous metaplasia of alveolar epithelium. H&E,  $\times 200$ .



**Рис. 14.** Интерстициальное воспаление: отечная миксоидная строма в интерстиции межальвеолярных перегородок и периваскулярно.

Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 130$ .

**Fig. 14.** Interstitial inflammation: edematous myxoid stroma in perivascular and intraalveolar interstitium. H&E,  $\times 130$ .

некроза (ишемии) миокарда, в 3 установлены диапедезные кровоизлияния в миокарде и головном мозге, в 1 — признаки миокардита.

В других органах и тканях наблюдали признаки очаговых повреждений тканевых структур вплоть до некроза паренхиматозных клеток, а также изменения, связанные с коморбидными хроническими заболеваниями, ранее имевшимися у умерших.

## Обсуждение

В легких при COVID-19 во всех наблюдениях определялось диффузное альвеолярное повреждение с разной степенью выраженности ДВС-синдрома как и при других вирусных поражениях легких (вызванных SARS-nCoV, MERS-CoV, гриппе A/H1N1) [6, 16].

Однако мы установили, что в отличие от вирусной пневмонии, вызванной вирусом гриппа A/H1N1, где фаза диффузного альвеолярного повреждения достаточно четко коррелировала с длительностью заболевания, при новой коронавирусной инфекции нет четкой связи между продолжительностью течения болезни и выявленными морфологическими изменениями. Вероятнее всего, это можно объяснить стертым началом заболевания и наличием периода бессимптомного течения болезни у части пациентов [2]. Установлено, что в так называемом терапевтическом окне (7—10-е сутки заболевания) описанные признаки соответствуют экссудативной стадии диффузного альвеолярного повреждения, следовательно, использование терапии, направленной на улучшение функции дыхания, и коррекция гиперкоагуляции могут дать положительный эффект [13]. При прогрессировании заболевания у пациентов, находящихся в крайне тяжелом состоянии, развиваются организуемая пневмония и очаговый фиброз, что наблюдалось и при гриппе A/H1N1 [2, 19]. Данные о системной гиперкоагуляции при новой коронавирусной инфекции, активно обсуждающиеся в литературе, подтверждаются в нашем ис-

следовании наличием диапедезных кровоизлияний в различных органах. В основном они проявляются в легких в виде очаговых кровоизлияний и инфарктов при наличии тромбов преимущественно в мелких ветвях легочных артерий и вен. При вирусной пневмонии, вызванной вирусом гриппа A/H1N1, ранее мы наблюдали образование тромбов в основном в ветвях легочных вен [6]. Кроме того, отличием от гриппозной пневмонии является обнаружение преимущественно свежих кровоизлияний. Однако эти данные предварительные и требуют анализа более обширного материала. Выявленные мегакарициты в капиллярах межальвеолярных перегородок описаны ранее при остром респираторном дистресс-синдроме, вызванном различными факторами, в том числе вирусной этиологии. По данным авторов, мегакарициты могут участвовать в тромбоцитогенезе, а также способствовать тромбообразованию в различных органах [20]. Однако делать вывод о том, что коагуляционные нарушения наблюдаются преимущественно в легких, мы считаем преждевременным, хотя легкие, несомненно, являются основным органом-мишенью при коронавирусной инфекции [5].

Обсуждается вопрос о доминирующем повреждении коронавирусом SARS-CoV-2 альвеолоцитов II типа. Так, ранее в экспериментальном исследовании продемонстрировано, что вирус SARS-CoV в основном поражает альвеолоциты II типа, а не I [21]. Эти данные, однако, требуют подтверждения для COVID-19, поскольку в раннюю фазу диффузного альвеолярного повреждения мы наблюдали десквамацию альвеолоцитов I типа. В связи с этим предполагаем, что скорее всего имеется повреждение и тех, и других клеток. Обсуждается в литературе вопрос относительно вирусного повреждения лимфоцитов, преимущественно CD4+ Т-клеток. Несмотря на то что на лимфоцитах отсутствуют рецепторы к АПФ2, есть предположение, что вирус может проникать в клетку путем слияния мембран и эндоцитоза, в результате чего часть лимфоцитов может погибать, как предполагается, путем апоптоза или пироптоза [13]. Обнаруженные фрагменты клеток в цитоплазме макрофагов могут являть-

ся косвенным свидетельством апоптоза лимфоцитов, однако это требует дальнейшего изучения.

Появление кровоизлияний и тромбов в мелких кровеносных сосудах в других органах, вероятно, связаны с вирусемией у тяжелых пациентов, что приводит к прямому вирусному повреждению эндотелиоцитов с развитием в последующем инфекционно-токсического шока (геморрагического шока), усугубляющего течение COVID-19 [21].

В представленных наблюдениях только у двух умерших была выявлена бактериальная пневмония, при этом в одном из них возникшая, вероятнее всего, как осложнение вирусной. В другом наблюдении имела место аспирационная пневмония, осложнившаяся впоследствии вирусной пневмонией. Бактериальные осложнения скорее всего не являются частым осложнением COVID-19, однако могут развиваться у лиц, находящихся на инвазивной вентиляции. В то же время следует помнить, что высокие титры бактериальных возбудителей не всегда свидетельствуют о развитии вирусно-бактериального поражения [22].

## Заключение

При COVID-19 у тяжелых больных возникает вирусная интерстициальная пневмония с развитием диффуз-

ного альвеолярного повреждения, нередко с выраженным альвеолярно-геморрагическим синдромом и распространенным тромбозом микроциркуляторного русла, реже — крупных сосудов легких, которое обуславливает тяжелое течение заболевания, гипоксию и дыхательную недостаточность.

Неполное соответствие морфологических изменений в легких (фаз диффузного альвеолярного повреждения) длительности заболевания, вероятно, связано с неустановленной продолжительностью бессимптомного течения у многих пациентов. Течение новой коронавирусной инфекции характеризуется преимущественным поражением легких, снижением  $SpO_2$ , лимфопенией с одновременным нарастанием лейкоцитоза, признаков гиперкоагуляции с риском развития тромбозов артерий и вен разных органов и, как следствие, инфарктов легких, миокарда, головного мозга у крайне тяжелых и коморбидных больных.

Предполагаем, что возникновение вирусно-бактериальной пневмонии возможно преимущественно у лиц при интубации трахеи с трахеостомой и длительным проведением ИВЛ.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Roujian Lu, Xiang Zhao, Juan Li, Peihua Niu, Bo Yang, Honglong Wu, Wenling Wang, Hao Song, Baoying Huang, Na Zhu, Yuhai Bi, Xuejun Ma, Faxian Zhan, Liang Wang, Tao Hu, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Wei Cao, Taisheng Li. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res*. 2020;30(5):367-369. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0327-4>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, Niemeyer D, Jones TC, Vollmar P, Rothe C, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
- Yan Zhang, Meng Xiao, Shulan Zhang, Peng Xia, Wei Cao, Wei Jiang, Huan Chen, Xin Ding, Hua Zhao, Hongmin Zhang, Chunyao Wang, Jing Zhao., Xuefeng Sun, Ran Tian, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>
- Цинзерлинг А.В. *Этиология и патологическая анатомия острых респираторных инфекций*. Л.: Медицина; 1977. Tsinzerling AV. *Etiologiya i patologicheskaya anatomiya ostrykh respiratornykh infektsii*. L.: Meditsina; 1977. (In Russ.).
- Ning Tang, Dengju Li, Xiong Wang, Ziyong Sun. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
- Meijuan Zheng, Yong Gao, Gang Wang, Guobin Song, Siyu Liu, Dandan Sun, Yuanhong Xu, Zhigang Tian. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):533-535. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2>
- Chuan Qin, Luoqi Zhou, Ziwei Hu, Shuoqi Zhang, Sheng Yang, Yu Tao, Cuihong Xie, Ke Ma, Ke Shang, Wei Wang, Dai-Shi Tian. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa248. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
- Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, Yeming Wang, Bin Song, Xiaoying Gu, Lulu Guan, Yuan Wei, Hui Li, Xudong Wu, Jiuyang Xu, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Taisheng Li, Zhifeng Qiu, Linqi Zhang, Yang Han, Wei He, Zhengyin Liu, Xiaojun Ma, Hongwei Fan, Wei Lu, Jing Xie, Huanling Wang, Guohua Deng, Aixia Wang. Significant changes of peripheral T lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis*. 2004;189(4):648-651. <https://doi.org/10.1086/381535>
- O'Donnell R, Tasker RC, Roe MF. SARS: understanding the coronavirus. *BMJ*. 2003; 327:620.
- Ling Lin, Lianfeng Lu, Wei Cao, Taisheng Li. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection — a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):727-732. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>
- Зайратьянц О.В., ред. *Правила работы патологоанатомических отделений при подозрении на новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) патологическая анатомия COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 2*. М. 2020. Zairat'yants OV, ed. *Pravila raboty patologoanatomicheskikh otdeleniy pri podozrenii na novuyu koronavirusnyuyu infektsiyu (COVID-19)*



- patologicheskaya anatomiya COVID-19. Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 2. M. 2020. (In Russ.).*
15. Liu Q, Wang RS, Qu GQ, et al. Gross examination report of a COVID-19 death autopsy. *Fa Yi Xue Za Zhi.* 2020;36(1):21-23. <https://doi.org/10.12116/j.issn.1004-5619.2020.01.005>
  16. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect.* 2020. pii: S1198-743X(20)30171-3. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.026>
  17. Qun Li, XuhuaGuan, Peng Wu, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus — infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
  18. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, Mou HM, Wang LH, Zhang HR, Fu WJ, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(5):411-417. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>
  19. Черняев А.Л., Зайратьянц О.В., Полянко Н.И., Келли Е.И., Рогов К.А., Михалева Л.М., Чарторижская Н.Н., Трусов А.Е., Самсонова М.В., Чучалин А.Г. Патологическая анатомия гриппа А/Н1N1. *Архив патологии.* 2010;72(3):3-6.
  20. Кунгурова В.В., Хасанянова С.В. К вопросу о мегакариоцитозе в сосудах микроциркуляции при различных видах наступления смерти (по данным судебно-гистологических исследований). *Проблемы экспертизы в медицине.* 2015;5(57-58):15-17.  
Kungurova VV, Khasanyanova SV. K voprosu o megakariotsitoze v sosudakh mikrotsirkulyatsii pri razlichnykh vidakh nastupleniya smerti (po dannym sudebno-gistologicheskikh issledovaniy). *Problemy ekspertizy v meditsine.* 2015;5(57-58):15-17. (In Russ.).
  21. Qian Z, Travanty EA, Oko L, et al. Innate immune response of human alveolar type II cells infected with severe acute respiratory syndrome-coronavirus. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013;48:742-748.
  22. Xu Zhe, Shi Lei, Yijin Wang, Jiyuan Zhang, Lei Huang, Chao Zhang, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)

Поступила 11.04.2020

Received 11.04.2020

Принята в печать 20.04.2020

Accepted 20.04.2020