

**Ю. Г. Пархоменко**<sup>3</sup>, **А. В. Смирнов**<sup>1, 5</sup>, **Л. С. Быхалов**<sup>1</sup>,  
**Н. В. Мозгалева**<sup>4</sup>, **Н. В. Григорьева**<sup>1, 2</sup>, **В. В. Ермилов**<sup>1, 2</sup>, **А. Э. Поплавский**<sup>2</sup>,  
**О. В. Чернецкий**<sup>2</sup>, **Н. В. Чернышев**<sup>2</sup>, **Ю. Н. Горячев**<sup>2</sup>, **Д. Ю. Гуров**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВО «Волгоградский Государственный медицинский университет»,  
кафедра патологической анатомии,  
кафедра судебной медицины,  
кафедра хирургических болезней № 2 ИНМФО;

<sup>2</sup> ГБУЗ «Волгоградское областное патологоанатомическое бюро»;

<sup>3</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»;

<sup>4</sup> ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2» Департамента здравоохранения города Москвы»;

<sup>5</sup> ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр»,  
лаборатория морфологии, иммуногистохимии и канцерогенеза

## **ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2**

УДК 616-091.5

Проведено исследование и анализ аутопсийного материала умерших лиц с COVID-19-инфекцией (22 случая). Выявлены различия в структуре патолого-анатомического диагноза. В 86,4 % случаев в качестве основного заболевания в патолого-анатомическом диагнозе выступала коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19, тяжелая форма, подтвержденная вирусологическим исследованием аутопсийного материала. В секционном материале отмечено преобладание патологии со стороны органов дыхания, острой двусторонней пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома взрослых, а также высокая частота встречаемости среди изученных летальных исходов сердечно-сосудистой и эндокринной патологии, особенно у лиц пожилого и старческого возрастов.

*Ключевые слова:* SARS-COV-2, патоморфология легких, коронавирусная инфекция.

**Yu. G. Parkhomenko, A. V. Smirnov, L. S. Bykhalov,  
N. V. Mozgaleva, N. V. Grigoryeva, V. V. Ermilov, A. E. Poplavsky,  
O. V. Chernetsky, N. V. Chernyshev, Yu. N. Goryachev, D. Yu. Gurov**

## **PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES OF INJURY IN ORGAN DUE TO CORONAVIRUS DISEASE (SARS-COV-2)**

A study and analysis of autopsy material of patients with COVID-19 infection (22 cases) was carried out. Differences in the structure of the pathological-anatomical diagnosis were revealed. In 86,4 % of cases a severe form coronavirus infection caused by COVID-19, confirmed by virological examination of autopsy material, was the main disease in the pathological-anatomical diagnosis. In the sectional material, the prevalence of respiratory pathology, acute bilateral pneumonia, acute respiratory distress syndrome of adults, as well as the high incidence among the studied lethal outcomes of cardiovascular and endocrine pathology, especially in elderly patients.

*Key words:* SARS-COV-2, pathomorphology, lung, infection, COVID-19.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (Coronavirus Disease 2019) или инфекционного заболевания COVID-19, вызываемого коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) стала серьезным испытанием для систем здравоохранения в различных странах [1]. Глобальная экспансия коронавируса SARS-COV-2, начавшаяся с Китая в конце 2019 г., с развитием тяжелой острой респираторной инфекции COVID-19 по всему миру, 11 марта 2020 г. признана ВОЗ пандемией [1, 5]. Коронавирусы подтипов

HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-NKU1 довольно часто регистрируются в структуре сезонных ОРВИ, но редко вызывают вирусные пневмонии и обычно поражают только верхние дыхательные пути, вызывая инфекции легкой и средней тяжести [5]. Ранее вызванные вспышки коронавирусов SARS-COV в Китае в 2002 г., MERS-COV на ближнем востоке в 2012 г. сопровождалась инфекционными поражениями легких с тяжелым острым респираторным синдромом, которые до настоящего времени удавалось локализовать, при этом

летальность от атипичных вирусных пневмоний составляла от 10 до 34 % в зависимости от возраста пациентов и сопутствующих заболеваний [11]. Вызывающий тяжелое инфекционное заболевание COVID-19 вирус SARS-CoV-2 является одноцепочным, несегментированным, липидно-оболочечным, позитивным (имеет фермент РНК-зависимую РНК-полимеразу) РНК-вирусом и относится к роду бета-коронавирусов. Геном SARS-CoV-2 более чем на 96 % сопоставим с геномом коронавируса летучей мыши RaTG13, другие исследователи нашли сходство с геномом вируса у чешуйчатого муравьяда. Основными способами передачи SARS-CoV-2, как и в случаях с другими респираторными коронавирусами, являются аэрогенный путь который реализуется через воздушно-капельный и воздушно-пылевой механизмы передачи, кроме того рассматриваются контактный и фекально-оральный пути передачи. Новый коронавирус SARS-CoV-2 почти на 80 % гомологичен РНК SARS-CoV и таргетным рецептором для обоих вирусов для внедрения в клетку хозяина является ACE2-рецептор – белок, ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (АПФ2), который является важным компонентом ренин-ангиотензиновой системы, регулирующей артериальное давление и водно-солевой баланс в организме. Наиболее высокая экспрессия АПФ2 отмечается на альвеолах 2-го типа в легких, а также на эндотелиальных и гладкомышечных клетках, в эпителии желудочно-кишечного тракта. Кроме того, АПФ2 рецептор экспрессируют клетки базального слоя кожи, слизистой оболочки полости рта, носовой полости, клетки коры головного мозга, гипоталамуса, ствола головного мозга, что проявляется различной клинической симптоматикой, от признаков ОРВИ с потерей обоняния до развития тяжелых пневмоний [9]. Имеются данные о связывании спайкового белка (SP) SARS-CoV-2 с молекулой CD147 на клетке хозяина, тем самым обеспечивая ещё один вид вирусной инвазии.

Установлено, что белок CD147 относится к суперсемейству иммуноглобулинов, которые играют важную роль в связывании антигенов, кроме того CD147 регулирует продукцию матриксных металлопротеиназ, а aberrантная его экспрессия связана с развитием отёка головного мозга при различных патологиях [2]. Заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2, протекает с синдромом гиперкоагуляции, что, по мнению ряда исследователей, связано с эндотелиальной дисфункцией в результате цитопатического вирусного эффекта при COVID-19, а также вследствие «цитокинового шторма» [9].

При анализе литературных данных о результатах клинических исследований пациентов с подтвержденным SARS-CoV-2 проявлением нового варианта коронавирусной инфекции является двусторонняя пневмония, у 3–4 % пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома взрослых (ОРДС), диффузного альвеолярного поражения, а также развитие или прогрессия экстрапульмональной патологии, в первую очередь сердечно-сосудистой патологии в виде миокардитов, поражения крупных сосудов с развитием васкулитов, тромбозов, тромбоэмболий, однако патогенетические механизмы и патоморфологические изменения в легких и кровеносных сосудах остаются малоизученными и до настоящего времени не уточненными, кроме того, остаются не изученными варианты коморбидной патологии при анализе летальных исходов у лиц с коронавирусной инфекцией COVID-19.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

На аутопсийном материале лиц с коронавирусной инфекцией COVID-19 охарактеризовать патоморфологические изменения в различных органах и коморбидную патологию в структуре патолого-анатомического диагноза.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами исследовано 22 аутопсийных случая умерших с инфекцией SARS-CoV-2, подтвержденной методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), проведен анализ медицинской документации, медицинских карт, протоколов патологоанатомического вскрытия (19 умерших), у которых в рубрике основного заболевания была указана коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная лабораторными исследованиями аутопсийного материала). Патологоанатомическое исследование производилось на базе ГБУЗ «Волгоградское областное патологоанатомическое бюро», г. Волгоград, все результаты морфологического блока были занесены в программу Statmedcorp. Кроме того, проанализированы данные медицинской документации, медицинских карт, протоколов патологоанатомического вскрытия трех умерших с основным заболеванием: коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная лабораторными исследованиями аутопсийного материала), посмертное патологоанатомическое исследование которых производилось на базе патологоанатомического отделения ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2» Де-

партамента здравоохранения города Москвы». Произведен анализ данных клинко-патолого-анатомического эпикриза с учетом течения заболевания, лабораторных и инструментальных исследований, а также проводимого лечения. После вырезки аутопсийного материала были изготовлены парафиновые срезы, окрашенные гематоксилином-эозином.

Микроскопическое исследование аутопсийного материала проведено с помощью световой микроскопии с использованием световых микроскопов Leica и «Axio Lab. A1» (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Germany), фотодокументирование осуществляли камерой «AxioCam 105 color» (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Germany).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из исследованных 22 случаев было 13 умерших лиц мужского пола, 9 умерших лиц женского пола. Наблюдалось следующее распределение умерших по возрасту: старше 80 лет – 3 человека, 70–79 лет – 4 человека, 60–69 лет – 6 человек, 50–59 лет – 6 человек, моложе 50 лет – 3 человека. Возраст самого пожилого умершего пациента – 86 лет, самого молодого – 39 лет.

При морфологическом исследовании в трахее обнаруживалась десквамация эпителия, отек, эритроциты в сосудах, умеренная инфильтрация лимфоцитами, макрофагами, нейтрофилами собственной пластинки слизистой оболочки, в просвете пристеночное скопление слизи с примесью нейтрофилов, эритроцитов.

В стенках бронхов отмечалась десквамация эпителия, отек слизистой, рассеянная моно-, полиморфно-нуклеарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, эритроциты в сосудах, в просвете пристеночное скопление слизи с обилием нейтрофильных лейкоцитов, кровоизлияния, очаговая плоскоклеточная метаплазия.

Макроскопическая картина изменений в легких характеризовалась сниженной воздушностью с обеих сторон, неравномерной уплотненной консистенцией легочной ткани, преимущественно в нижних долях определялось наличие участков тестоватой консистенции с изменением цвета легких от темно-красного до багрово-синюшного. Висцеральные листки плевры, как правило, были гладкими, имели блестяще-лаковый вид. На разрезе ткань легких имела, как правило, серо-красный цвет, чередовались участки розовато-красноватого цвета и темно-красного цвета. Отмечено резко выраженное полнокровие, поверхность разреза, как правило, была темно-красного цвета,

влажная, с «блестяще-лаковой» поверхностью разреза, с нее стекала свободно и при легком сжатии в значительных количествах мутная, слегка пенящаяся, темновато-красная жидкость, из сосудов выступали посмертные свертки крови темно-красного цвета. Кусочки легких, взятые с различных участков, преимущественно тонули в воде.

Практически во всех исследуемых случаях в просвете трахеи и бронхов отмечались наложения вязких желтовато-зеленоватых масс.

При микроскопическом исследовании в легких обнаруживались дистелектазы, интерстициальный и альвеолярный отек; дилатация, гиперемия сосудов, эритроциты, красные тромбы в отдельных сосудах, кровоизлияния, диффузно-очаговые скопления гемосидерофагов; в просвете альвеол большое количество эозинофильного преципитата с наличием альвеолярных макрофагов, фибрин, диффузно-очаговые обильные внутриальвеолярные скопления нейтрофильных гранулоцитов, на внутренних поверхностях альвеол гомогенные эозинофильные преципитаты с формированием гиалиновых мембран (рис. 1); в просвете бронхиол – слизь с лейкоцитами и эритроцитами.

В более редких случаях наблюдали наряду с выраженным утолщением межальвеолярных перегородок за счет экссудации и гиперемии неравномерную лимфо-плазмочитарную инфильтрацию стенок сосудов и тромбоз паретически расширенных сосудов. В просветах большинства альвеол в таких случаях обнаруживался эозинофильный экссудат, богатый фибрином, слущенные (десквамированные) клетки альвеолярного эпителия, альвеолярные макрофаги, местами встречались крупные клетки неправильной формы с гиперхромными крупными ядрами, в части альвеол – явления организации фибрина, гиалиновые мембраны различной толщины. Описанные выше практически безвоздушные участки чередовались с очагами компенсаторной острой эмфиземы. Отмечались явления васкулита в виде периваскулярных плотных лимфоидных муфтообразных инфильтратов; участки кровоизлияний (рис. 2). Выявление в нескольких случаях видоизмененных гиперхромных альвеолоцитов, нередко с образованием симпластов с уродливыми клетками, по-видимому, ассоциируется с цитопатическим эффектом SARS-CoV-2 [12].

В части случаев наблюдали также плоскоклеточную метаплазию альвеолярного эпителия, которая, по мнению ряда авторов, проявляется на поздней пролиферативной стадии диффузного альвеолярного повреждения [3].

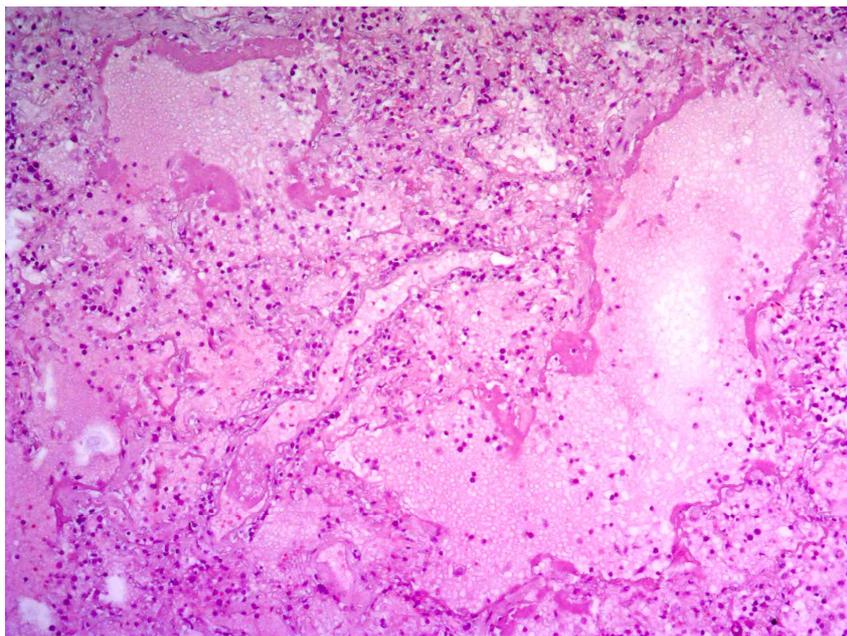


Рис. 1. Патогистологические изменения в легком умершего пациента М., 65 лет, с основным заболеванием: коронавирусная инфекция COVID-19, фоновое заболевание: сахарный диабет 2-го типа. Альвеолярный отек, на внутренних поверхностях альвеол гомогенные эозинофильные преципитаты с формированием гиалиновых мембран. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. x100

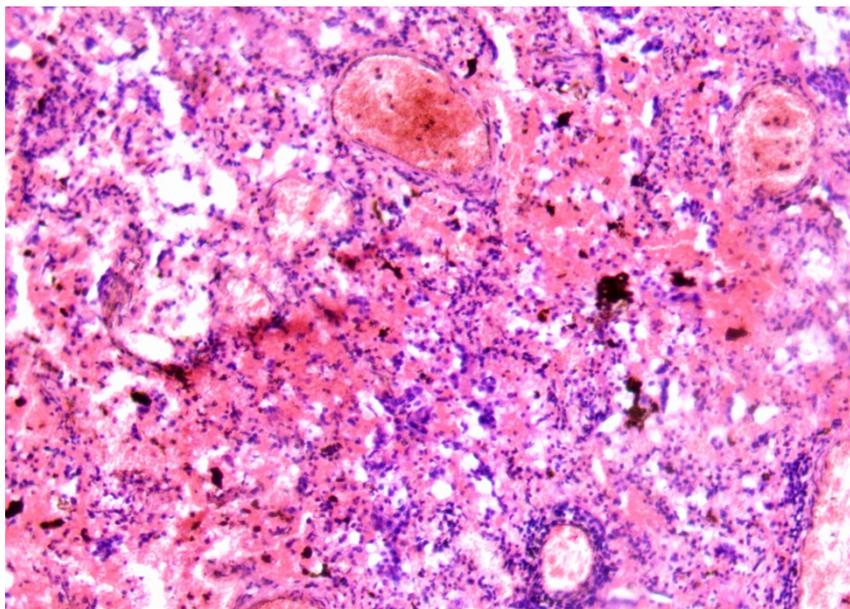


Рис. 2. Патогистологические изменения в легком умершей пациентки Б., 47 лет, с основным заболеванием: коронавирусная инфекция COVID-19. Выраженное утолщение межальвеолярных перегородок, гиперемия паретически расширенных капилляров, явления васкулита в виде периваскулярных плотных лимфоидных муфтообразных инфильтратов. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. x100

Кроме того, часто были обнаружены признаки обратимых повреждений – некрозы в миокарде, паренхиме печени и почек.

В 86,4 % случаев в качестве основного заболевания в патолого-анатомическом диагнозе выступала коронавирусная инфекция COVID-19, тяжелая форма, подтвержденная вирусологическим исследованием аутопсийного матери-

ала на наличие РНК коронавируса SARS-COV-2 в аутопсийном материале. Диффузное альвеолярное повреждение (клинически – острый респираторный дистресс-синдром взрослых) с наличием в просвете альвеол фибрина, альвеолярных макрофагов, гиалиновых мембран.

В качестве фоновых заболеваний выступали: в 27,3 % случаев – сахарный диабет II типа,

а также – ожирение, гипертоническая болезнь, хроническая железодефицитная анемия. При этом наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы (заболеваний органов кровообращения, гипертонической болезни, ИБС), указанных в различных рубриках в патолого-анатомическом диагнозе, наблюдалось в 90,9 % случаев.

Осложнениями и проявлениями основного заболевания стали: эрозивно-десквамативный трахеобронхит, очаговая сливная пневмония, острая дыхательная недостаточность, а также очаговые (метаболические) повреждения (некрозы) в миокарде левого желудочка – в 50 % случаев, некрозы в корковом веществе почек (острое почечное повреждение) – в 72,3 % случаев, центрлобулярные некрозы в печени – в 31,8 % случаев. Кроме того, в 18,2 % случаев клинически была обнаружена лимфопения.

В одном случае в качестве основного заболевания выступала коморбидная патология: основное комбинированное заболевание из двух конкурирующих заболеваний: 1) инфаркт мозга в правых лобной и височной долях (размером 5,0 x 4,0 x 4,0 см, давностью 2 недели), атеросклероз сосудов головного мозга (3-я степень, II стадия, стеноз до 60 %), остаточные явления после перенесенного ранее острого нарушения мозгового кровообращения (киста в правой височной доле диаметром 1,5 см); 2) повторный трансмуральный инфаркт миокарда (1-й тип) передней стенки левого желудочка, верхушки (размером 5,0 x 4,0 x 2,0 см, давностью 2–3 суток), с пристеночным тромбированием. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (3-я степень, IV стадия, окклюзия проксимального сегмента передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии). Крупноочаговый кардиосклероз (рубец в области передней стенки левого желудочка размером 3,5 x 1,0 x 1,0 см). Фоновые заболевания: коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19, подтвержденная ПЦР тестом (прижизненные мазки из ротоглотки и носоглотки), гипертоническая болезнь: эксцентрическая гипертрофия миокарда (масса сердца 460 г, толщина стенки левого желудочка – 2,0 см, правого желудочка – 0,4 см), артериолосклеротический нефросклероз.

В изученном материале течение коронавирусной инфекции в 90,9 % случаев (20 человек) сочеталось с наличием патологии сердечно-сосудистой системы и/или ангиопатией при сахарном диабете, что может свидетельствовать о значимом вкладе в механизмы пато- и танатогенеза повреждений сосудистого русла и

миокарда при наличии коморбидной патологии у пожилых пациентов. Только в двух случаях у умерших больных 39 и 44 лет не было выявлено заболеваний органов кровообращения.

Считается, что механизм острого повреждения миокарда, вызванного инфекцией SARS-CoV-2, может быть связан с АПФ2 рецептором, который широко экспрессируется не только в легких, но и в сердечно-сосудистой системе, и, следовательно, сигнальные пути, связанные с АПФ2, также могут играть роль в повреждении сердца. Другие предполагаемые механизмы повреждения миокарда включают цитокиновый шторм, вызванный дисбалансом ответа Т-хелперами 1-го и 2-го типов [5, 10], а также респираторную дисфункцию и гипоксемию, вызванную SARS-CoV-2, что приводит к повреждению клеток миокарда. Хотя в клинических проявлениях COVID-19 преобладают респираторные симптомы, у некоторых пациентов наблюдается тяжелое сердечно-сосудистое повреждение, также отмечено повышение риска смерти у некоторых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [5, 6].

Наблюдение и последующее обследование 25 пациентов, которые излечились от инфекции SARS-CoV, выявило, что 68 % имели гиперлипидемию, 44 % – нарушения сердечно-сосудистой системы и 60 % – нарушения метаболизма глюкозы. Метаболический анализ показал, что липидный обмен был нерегулируемым у пациентов с инфекцией SARS-CoV в анамнезе.

У этих пациентов сывороточные концентрации свободных жирных кислот, лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилэтаноламина и фосфатидилглицерина были значительно увеличены по сравнению с пациентами, у которых в анамнезе не было инфекции SARS-CoV [4].

Таким образом, коронавирусная инфекция во всех изученных случаях была указана в рубрике основного заболевания, в т. ч. в одном случае (4,5 %) в качестве фонового заболевания, и в двух случаях (9,09 %) одного из конкурирующих заболеваний. Течение основного заболевания осложнялось во всех летальных случаях острой двусторонней пневмонией, острым респираторным дистресс-синдромом взрослого.

Следует отметить высокую частоту встречаемости среди изученных летальных случаев коронавирусной инфекции сердечно-сосудистой и эндокринной патологии (сахарный диабет II типа), которая играет важнейшую роль в танатогенезе у лиц пожилого и старческого возрастов.

## ЛИТЕРАТУРА

---

1. Голубев, А. Г. Теория и практика старения в условиях пандемии COVID-19 [Текст] / А. Г. Голубев, А. В. Сидоренко // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33, № 2. – С. 397–408.
2. Полифункциональность CD147 и новые возможности для диагностики и терапии [Текст] / Ю. А. Успенская [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 4. – С. 22–30.
3. Тяжелая форма гриппа А (H1N1) – патологическая анатомия легких [Текст] / А. Л. Черняев [и др.] // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 23–28.
4. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection [Text] / Q. Wu [et al.] // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7 (1). – P. 9110.
5. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [Text] / C. Huang [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395 (10223). – P. 497–506.
6. COVID-19 and the cardiovascular system [Text] / Ying-Ying Zheng [et al.] // Nat Rev Cardiol. – 2020. – Vol. 5. – P. 1–2.
7. Epidemiology and Clinical Presentations of the Four Human Coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 Detected Over 3 Years Using a Novel Multiplex Real-Time PCR Method [Text] / E. R. Gaunt [et al.] // J Clin Microbiol. – 2010. – Vol. 48 (8). – P. 2940–2947.
8. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis [Text] / M. Panigada [et al.] // Journal of Thrombosis and Hemostasis. – 2020. – Epub 17 April.
9. Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia [Text] / M. L. Sun [et al.] // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. – 2020. – Vol. 12, № 43 (3). – P. 219–222.
10. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome [Text] / C. K. Wong [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2004. – Vol. 136. – P. 95–103.
11. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A Comparative Overview [Text] / Ali A Rabaan [et al.] // Infez Med. – 2020. – Vol. 1, № 28 (2). – P. 174–184.
12. The Epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia and Insights for Emerging Infectious Diseases in the Future [Text] / Jin-Yan Li [et al.] // Microbes Infect. – 2020. – Vol. 22 (2). – P. 80–85.