

▶ <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>



ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2

Е. А. Коган¹, Ю. С. Березовский², Д. Д. Проценко^{1*}, Т. Р. Багдасарян², Е. М. Грецов², С. А. Демура¹,
Г. А. Демяшкин¹, Д. В. Калинин⁴, А. Д. Куклева¹, Э. В. Курилина³, Т. П. Некрасова¹, Н. Б. Парамонова¹,
А. Б. Пономарев¹, С. Г. Раденска-Лоповок¹, Л. А. Семенова², А. С. Тertychny¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Российская Федерация
³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

* chief@medprint.ru

Аннотация. Материалом для исследования послужили данные 80 аутопсий пациентов, страдавших инфекцией COVID-19. При помощи макро- и микроскопического исследований продемонстрированы особенности патологических процессов в различных органах. Полученные данные в сочетании со сведениями из литературы позволяют сделать выводы о закономерностях поражения внутренних органов и систем организма, а также высказать предположения об отдельных звеньях патогенеза COVID-19. Обсуждается танатогенез при данном заболевании и основные причины смерти, к которым относятся: острая сердечно-легочная недостаточность, острая почечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, шок с полиорганной недостаточностью и сепсис. Подчеркивается чрезвычайная важность проведения аутопсий, которые несут неоценимую информацию о морфологическом субстрате данной инфекции, тесно связанном с возможными клиническими проявлениями.

Ключевые слова: инфекция COVID-19, этиология, патогенез, патологическая анатомия

Для цитирования: Коган Е. А., Березовский Ю. С., Проценко Д. Д., Багдасарян Т. Р., Грецов Е. М., Демура С. А., Демяшкин Г. А., Калинин Д. В., Куклева А. Д., Курилина Э. В., Некрасова Т. П., Парамонова Н. Б., Пономарев А. Б., Раденска-Лоповок С. Г., Семенова Л. А., Тertychny А. С. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2. *Судебная медицина*. 2020;6(2):8–30. <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>

Поступила 08.06.2020

Принята после доработки 15.06.2020

Опубликована 28.06.2020

PATHOLOGICAL ANATOMY OF INFECTION CAUSED BY SARS-COV-2

Evgenia A. Kogan¹, Yuri S. Berezovsky², Dmitry D. Protsenko^{1*}, Tatevik R. Bagdasaryan²,
Evgeny M. Gretsov², Sofya A. Demura¹, Grigory A. Demyashkin¹, Dmitry V. Kalinin⁴, Anna D. Kukleva¹,
Ella V. Kurilina³, Tatyana P. Nekrasova¹, Nina B. Paramonova¹, Andrey B. Ponomarev¹,
Stefka G. Radenska-Lopovok¹, Lyudmila A. Semyonova², Alexander S. Tertychny¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

² Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation

³ National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

⁴ A. V. Vishnevsky National Medical Research Center, Moscow, Russian Federation

* chief@medprint.ru

Abstract. Autopsy data from 80 patients who died of the COVID-19 infection were analysed. Using macro- and microscopic studies, specific features of pathological processes in various organs were identified. The obtained experimental data, along with information from literature sources, allowed conclusions to be drawn about the mechanisms of damaging internal organs and body systems, as well as assumptions to be made about individual links in the pathogenesis of COVID-19. The thanatogenesis of the disease and the main causes of death are discussed, including acute cardiopulmonary failure, acute renal failure, pulmonary thromboembolism, shock involving multiple organ failure and sepsis. The critical importance of autopsy is emphasized, which provides valuable information on the morphological substrate for this infection closely associated with possible clinical manifestations.

Keywords: COVID-19 infection, etiology, pathogenesis, pathological anatomy

For citation: Kogan E. A., Berezovsky Yu. S., Protsenko D. D., Bagdasaryan T. R., Gretsov E. M., Demura S. A., Demyashkin G. A., Kalinin D. V., Kukleva A. D., Kurilina E. V., Nekrasova T. P., Paramonova N. B., Ponomarev A. B., Radenska-Lopovok S. G., Semyonova L. A., Tertychny A. S. Pathological Anatomy of Infection Caused by SARS-CoV-2. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2020;6(2):8–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>

Submitted 08.06.2020

Revised 15.06.2020

Published 28.06.2020

◇ ВВЕДЕНИЕ

11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), вызванного коронавирусом типа 2 (SARS-CoV-2), введя термин «коронавирусная болезнь 2019» (COVID-19) [1]. Источник SARS-CoV-2 пока не удалось точно определить, хотя есть предположения о зоонозном характере инфекции [2]. Передача от человека к человеку происходит при тесном контакте с инфицированным посредством попадания возбудителя воздушно-капельным и пылевым путями в дыхательные пути, описаны также контактный и фекально-оральный пути передачи [3]. Средний возраст пациентов составляет примерно 51 год, наиболее тяжелые формы развивались у пациентов 60 лет и старше. Среди заболевших часто отмечались такие сопутствующие заболевания: сахарный диабет (20%), артериальная гипертензия (15%), другие сердечно-сосудистые заболевания (15%). Клиническая картина характеризуется лихорадкой, сухим кашлем, одышкой, болью в мышцах, кожной сыпью. Клинические варианты COVID-19 классифицируются как:

- ✓ острая респираторная вирусная инфекция (поражение только верхних отделов дыхательных путей);
- ✓ пневмония без дыхательной недостаточности;
- ✓ пневмония с острой дыхательной недостаточностью (ОДН);
- ✓ острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС);
- ✓ сепсис;
- ✓ септический (инфекционно-токсический) шок.

Гипоксемия развивается более чем у 30% заболевших (снижение SpO₂ менее 88%). Различают легкие, средние и тяжелые формы COVID-19. У 80% пациентов заболевание протекает в легкой форме ОРВИ. Для тяжелого течения инфекции характерно развитие пневмонии, респираторного дистресс-синдрома, поражения почек, ЦНС и других органов [4, 5]. В критических случаях различают раннюю, среднюю и позднюю стадии течения болезни в зависимости от индекса оксигенации и работы дыхательной системы.

Результаты лабораторных исследований неспецифичны, но обычно включают лейкоцитоз с лимфопенией, умеренное повышение печеночных трансаминаз, мышечных ферментов, миоглобина и ЛДГ и повышение маркеров острой фазы воспаления. Увеличение концентрации прокальцитонина, тяжелая лимфопения и повышение уровня D-димера являются признаками, которые сопутствуют более тяжелому течению заболевания. В тяжелых случаях заболевание может прогрессировать до дыхательной, сердечно-сосудистой и почечной недостаточности и в конечном счете смерти от полиорганной недостаточности.

◇ БИОЛОГИЯ И МОРФОЛОГИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ (SARS-COV-2)

SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус [6]. Вирус принадлежит к роду *Betacoronavirus* семейства *Coronaviridae*. В настоящее время известно о циркуляции среди населения четырех видов коронавирусов, вызывающих поражение верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести. Вирус отнесен ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства (вирус SARS-CoV, MERS-CoV). Входные ворота возбудителя — эпителий верхних дыхательных путей, конъюнктивы глаза и эпителиоциты желудка и кишечника.

Геном SARS-CoV-2, как и у других коронавирусов, кодирует четыре структурных белка: белки S (шип), E (оболочечный), M (мембранный) и N (нуклеокапсидный). Белок S отвечает за прикрепление и проникновение

SARS-CoV-2 к рецепторам клетки-хозяина, которыми, вероятно, служат рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) [7]. Этот рецептор экспрессируется на клетках целого ряда органов и тканей, включая легочную (бронхиальный эпителий, пневмоциты I и II порядка), миокард, эпителиоциты почек, эндотелий сосудов, кишечник, клетки пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, ЦНС. Появились данные о том, что белок S данного вируса имеет более высокое сродство к ACE2-рецепторам по сравнению с аналогичным белком других родственных возбудителей [8]. SARS-CoV-2 содержит поверхностные вирусные белки, а именно S-гликопротеин, который опосредует взаимодействие с ACE2-рецепторами. M- и E-гликопротеины встроены в липидный бислой, окружающий спиральный нуклеокапсид, который содержит вирусную РНК [9].

Проникновение в клетку и репликация SARS-CoV-2

Проникновение коронавируса в клетку-мишень обусловлено связыванием S-гликопротеина с клеточным рецептором ACE2 [ссылка] и CD147. Исследования показали, что этот белок SARS-CoV-2 проявляет в 10–20 раз более высокое сродство к данному рецептору по сравнению с аналогичным белком вируса SARS-CoV [10]. Связывание S-гликопротеина с ACE2-рецептором вызывает конформационные изменения первого, приводя к слиянию вирусного E-гликопротеина с мембраной клетки-мишени с последующим проникновением в нее вируса через эндосомный механизм [11]. Далее происходит высвобождение вирусной РНК с ее копированием с последующей репликацией вируса. Сборка вириона происходит посредством взаимодействия вирусной РНК и белка в эндоплазматической сети и комплексе Гольджи клетки-мишени. Впоследствии вирионы покидают клетку посредством экзоцитоза.

◇ ПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2

Следует считать, что внедрение коронавируса и взаимодействие его с толл-подобными рецепторами (рис. 1) индуцирует чрезмерную, неконтролируемую реакцию

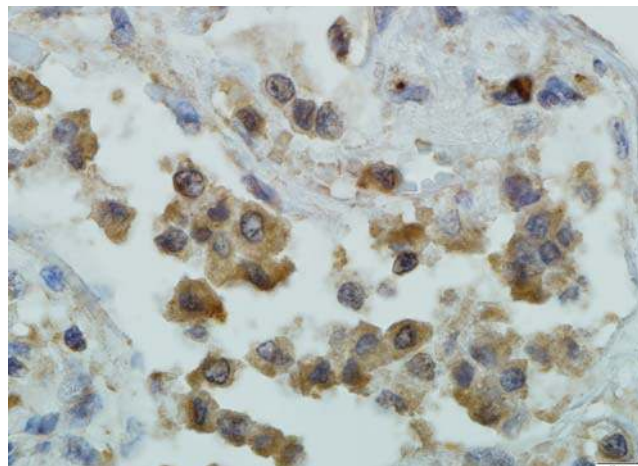


Рис. 1. Толл-подобные рецепторы в альвеолярных и интерстициальных макрофагах, пневмоцитах II порядка, фибробластах и эндотелии сосудов при диффузном альвеолярном повреждении при COVID-19. Иммуногистохимическое окрашивание

Fig. 1. Toll-like receptors in alveolar and interstitial macrophages, type II pneumocytes, fibroblasts and vascular endothelium with diffuse alveolar damage under COVID-19. Immunohistochemical staining

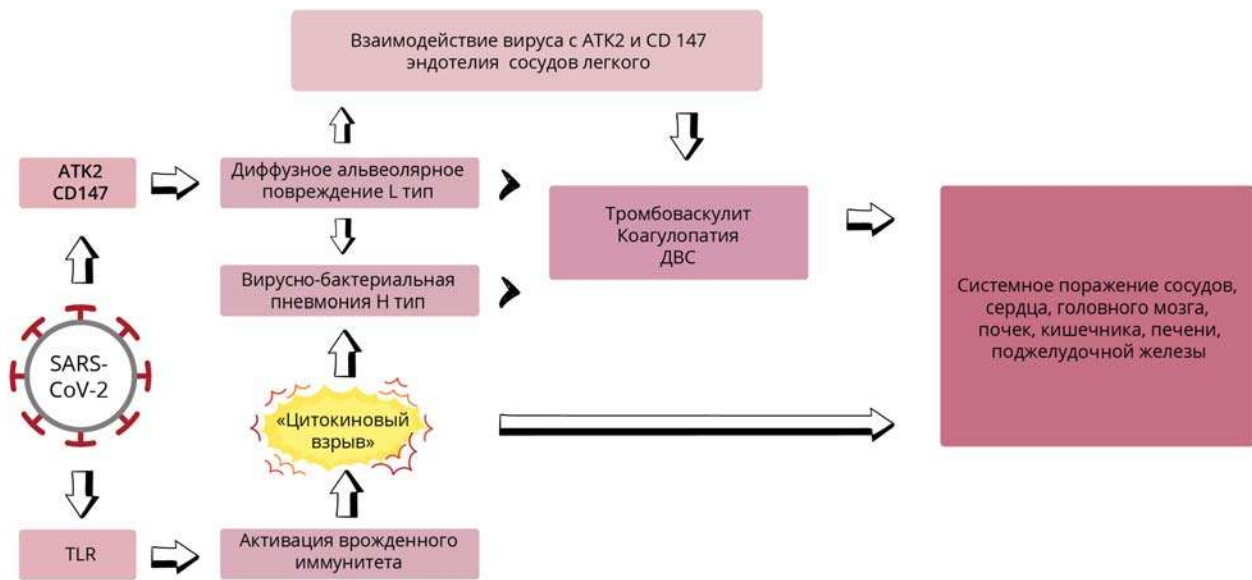


Рис. 2. Патогенез COVID-19 при воздушно-капельном и пылевом пути заражения
Fig. 2. Pathogenesis of COVID-19 in airborne and dustborne infections

врожденного иммунитета с выбросом несбалансированного количества провоспалительных цитокинов, что носит название цитокинового шторма, и вызывает повреждение тканей, включая легкие и сосуды. В сыворотке крови больных было выявлено повышение содержания провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 β , ИЛ-18, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10, которые вырабатываются и регулируются различными клетками, включая CD8 и CD4 T-лимфоциты.

В результате патогенез органных поражений при COVID-19 обусловлен тремя группами взаимосвязанных между собой факторов, образующих порочный патологический круг: первым фактором служит цитопатическое повреждающее действие вируса на трупные клетки; вторым фактором можно назвать цитокиновый шторм, оказывающий повреждающее действие на ткани и сосуды и обеспечивающий воспалительную реакцию и коагулопатию с рекрутированием в очаг повреждения лейкоцитов, макрофагов, лимфоидных элементов; третьим

фактором — нарушения свертывания вследствие повреждения эндотелия сосудов и клеток печени, с развитием тромбозов и кровоизлияний (рис. 2).

♦ ДАННЫЕ АУТОПСИЙ ПРИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2

Патологические изменения в организме, которые вызываются при SARS-CoV-2-инфекции, многообразны и могут затрагивать не только легкие, но также и многие другие органы с возможным развитием системного заболевания [12]. Следует также учитывать, что контингент погибших больных составили люди в основном старше 65 лет, имевшие коморбидную патологию (ожирение, сахарный диабет, гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца и другие хронические заболевания), что также имеет свои морфологические проявления и выявляется при вскрытии. В данной работе мы сделаем акцент на тех морфологических изменениях, которые в большей степени отражают новую коронавирусную болезнь. При изложении материала мы будем придерживаться органо-патологического принципа.

Поражение легких

Морфологические изменения легких при COVID-19 разнообразны и обсуждаются в статьях китайских, итальянских и российских исследователей [13–15]. При макроскопическом исследовании масса легких повышены, они плотноватой консистенции, красного цвета, веточки легочной артерии, как правило, обтурированы тромботическими массами, субплеврально определяются очаги консолидации, фокусы ателектаза и геморрагические инфаркты (рис. 3)

Каждый день изучения препаратов легочной ткани приносит нам новые находки и заставляет задумываться о том, как они могли возникнуть, какими терминами их называть. Эти изменения не могут быть охарактеризованы только термином «диффузное альвеолярное повреждение», или альвеолярный отек, или атипичная пневмония [13, 14]. Правомочен и вопрос — могут ли различные патологические изменения быть формами-фазами многообразного процесса в легких.



Рис. 3. Макроскопический вид легких при COVID-19
Fig. 3. Macroscopic view of the lungs in COVID-19

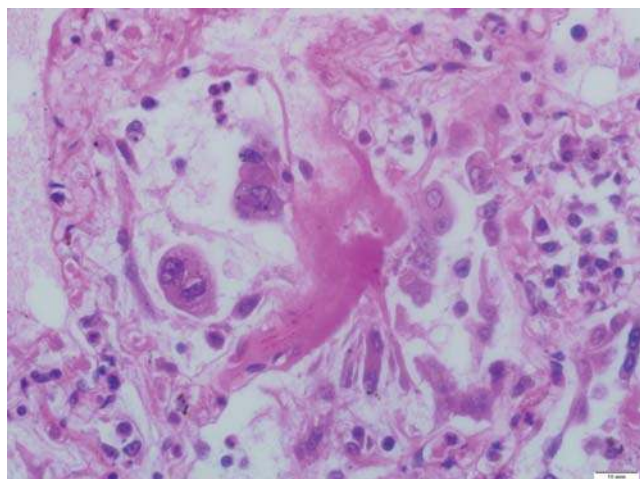


Рис. 4. ДАП при COVID-19, ранняя стадия с многоядерными клетками, гиалиновыми мембранами, отдельными лимфо-макрофагальными элементами в просвете альвеол и слабой воспалительной инфильтрацией альвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином
Fig. 4. DAI in COVID-19, an early stage with multinucleated cells, hyaline membranes, individual lympho-macrophage elements in the lumen of the alveoli and mild inflammatory infiltration of the alveolar septa. Hematoxylin and eosin staining

Диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) — морфологический термин для обозначения повреждения легких, вызванное разнообразными причинами. Основными морфологическими проявлениями являются гиалиновые мембраны, гиперплазия и метаплазия эпителия, нередко с признаками атипии клеток, и тромбоз артерий малого калибра. При COVID-19 в аутопсийном материале можно наблюдать обе стадии ДАП — острую (раннюю или экссудативную) и стадию организации (фибропролиферативную, пролиферативную). Ранняя стадия захватывает первые 5–7 дней и характеризуется повреждением альвеолоцитов, отеком альвеолярной перегородки, накоплением отечной жидкости в просветах альвеол, образованием гиалиновых мембран. Особенностью ДАП при COVID-19 является обнаружение многоядерных симпластов, что также относится к цитопатическому действию вируса. В ответ на повреждение возникает слабо или умеренно выраженная воспалительная реакция (рис. 4). Как отмечают авторы, при распространенных воспалительных инфильтратах в легочной интерстиции и накоплении воспалительного экссудата в просветах альвеол речь идет о развитии острого альвеолита [16–18]. В фибропролиферативную стадию происходит репарация легочной ткани с пролиферацией миофибробластов и фибробластов, гиперплазией пневмоцитов II-типа, аденоматозом, дисплазией плоского эпителия, склерозом легочного интерстиция. При этом могут сохраняться фрагменты гиалиновых мембран.

Васкулиты мелких веточек легочной артерии характерны для COVID-19. Механизм их развития связан с повреждением эндотелия капилляров и мелких артерий в результате прямого цитопатического действия вируса, а также повреждения цитокинами (рис. 5).

Кровоизлияния со скоплением эритроцитов в просветах альвеол (рис. 6), бронхиол, что клинически проявляется кровохарканьем.

Геморрагические инфаркты легкого, к которым приводят тромбы и тромбоемболы в ветвях легочной артерии. Источниками тромбоемболов могут являться не только

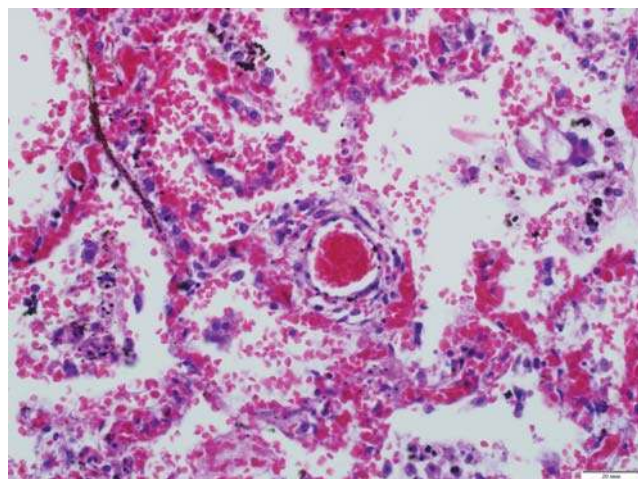


Рис. 5. Васкулит и «сладж-феномен» в мелкой веточке легочной артерии, стазы в альвеолярных капиллярах и кровоизлияния при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином
Fig. 5. Vasculitis and 'sludge' phenomenon in a small branch of the pulmonary artery, stasis in the alveolar capillaries and hemorrhage in COVID-19. Hematoxylin and eosin staining

вены нижних конечностей и малого таза, но и пристеночные тромбы в правом предсердии, а также тромбированные катетеры.

Острые альвеолиты нередко выявляются в виде очаговых и диффузных поражений, часто лимфоцитарных, нередко имеют морфологическое сходство с альвеолита при лobarной пневмонии на стадии красного и серого опеченания (рис. 7). Все описанные изменения в легочной ткани при COVID-19, носят диффузный характер, и по сравнению с другими пневмониями при COVID-19 чаще имеет периферическое распределение, проявляясь при КТ-исследовании затемнениями по типу «матовых стекол» или мелкосетчатым затемнением. Реже встречаются поражения центральных отделов легких, плевральный выпот или лимфаденопатия [26]. Особенностью альвеолитов при COVID-19 можно считать их сочетание с деструктивно-продуктивными тромбоваскулитами мелких веточек легочной артерии. Косвенным подтверждением того, что развитию острого альвеолита предшествует ДАП, является обнаружение фрагментов гиалиновых мембран на фоне активного воспаления (рис. 8), а также более поздние сроки развития острого альвеолита — на 10–14-й день заболевания — по сравнению с ДАП.

Очаги вирусно-бактериальной пневмонии, с некротизирующим бронхолитом и бронхитом и возможным абсцедированием [19]. Ряд авторов полагают, что присоединение бактериальной инфекции является осложнением COVID-19. Однако надо помнить, что данный вирус обладает иммунодепрессивным действием, что приводит к активизации аутофлоры, а также повышает восприимчивость к внутрибольничной инфекции.

Кроме того, могут развиваться очаги вторичного протеиноза, фокусы карнификации альвеолита, интерстициальный фиброз (рис. 9), очаги аденоматоза и дисплазии бронхиолярного и бронхиального эпителия (рис. 10, 11).

Описанная патология в легких может протекать в виде форм-фаз патологического процесса. При этом начинается поражение легких с ДАП, затем на фоне цитокинного

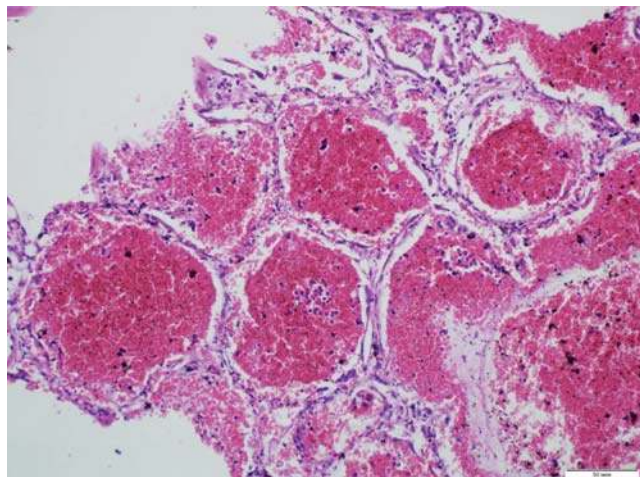


Рис. 6. Кровоизлияния в просветах альвеол при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином
Fig. 6. Hemorrhages in the lumens of the alveoli in COVID-19. Hematoxylin and eosin staining

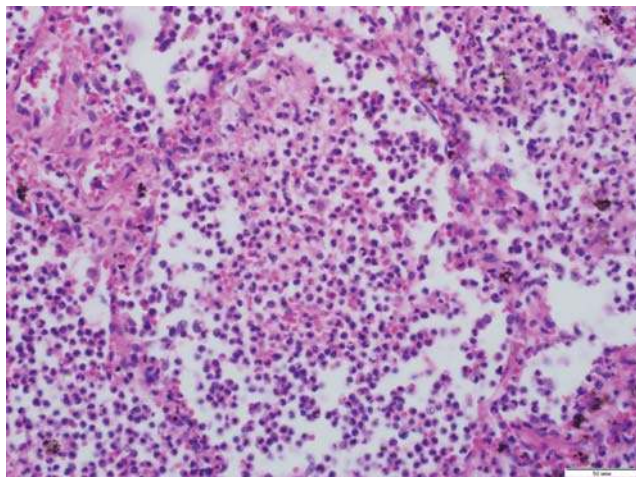


Рис. 7. Острый альвеолит с фибриновым экссудатом в просвете альвеол при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином
Fig. 7. Acute alveolitis with fibrinous exudate in the lumen of the alveoli in COVID-19. Hematoxylin and eosin staining

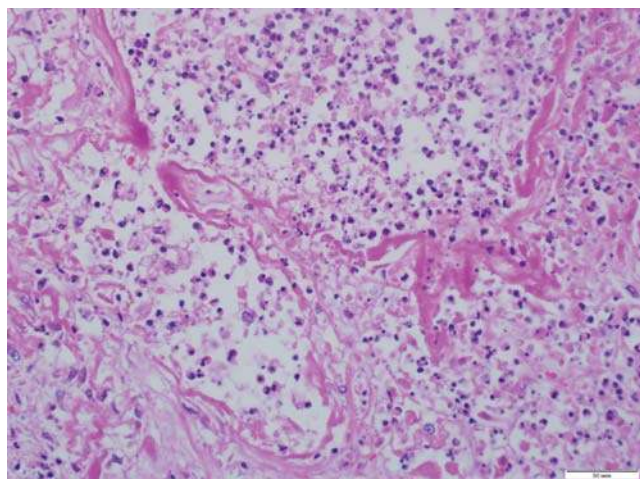


Рис. 8. Острый альвеолит с фибриновым экссудатом в просвете альвеол и остатками фрагментированных гиалиновых мембран при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином
Fig. 8. Acute alveolitis with fibrinous exudate in the lumen of the alveoli and the remains of fragmented hyaline membranes in COVID-19. Hematoxylin and eosin staining

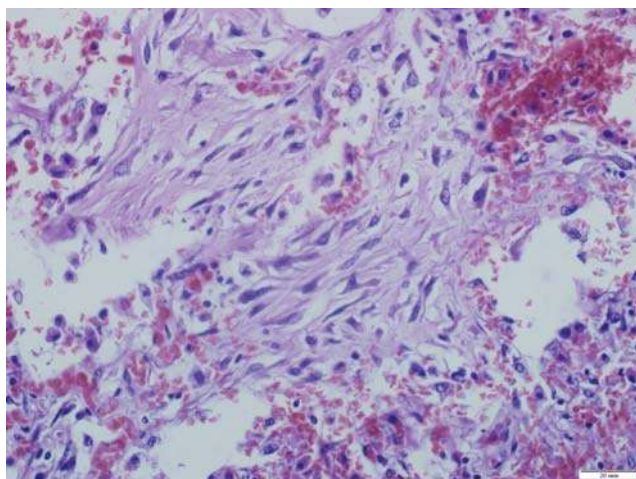


Рис. 9. Очаг карнификации и миофибробластический фокус в легочном интерстиции при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином
Fig. 9. Focus of carnification and myofibroblastic focus in pulmonary interstitium in COVID-19. Hematoxylin and eosin staining

шторма и тромбоваскулитов мелких артерий прогрессировать в острый альвеолит и вирусно-бактериальную пневмонию, впоследствии развиваются фибротические изменения с аденоматозом и дисплазией эпителия.

Поражение сердца

Данных о структурных изменениях миокарда при новой коронавирусной инфекции пока немного. По данным исследователей из Ухани, среди 41 больного повреждение миокарда диагностировано в 5 случаях [20]. По данным общемировой статистики, у 19% пациентов, госпитализируемых с COVID-19, наблюдаются признаки поражения сердца (боли в грудной клетке, гипотензия, аритмия,

признаки сердечной недостаточности). Синусовая тахикардия диагностируется у 16–72% пациентов с COVID-19, кроме того, отмечаются случаи брадиаритмии, острого коронарного синдрома (с повышением уровня тропонина) и характерных изменений на электрокардиограмме) и внезапной сердечной смерти [21–23]. При этом тяжелые пациенты с COVID-19 умирают от сердечной и легочно-сердечной недостаточности.

В литературе описаны разнообразные повреждения миокарда при COVID-19, что происходит по нескольким патогенетическим механизмам [24]:

1) прямое повреждение миокарда, связанное с воздействием вируса на АПФ-2 [22];

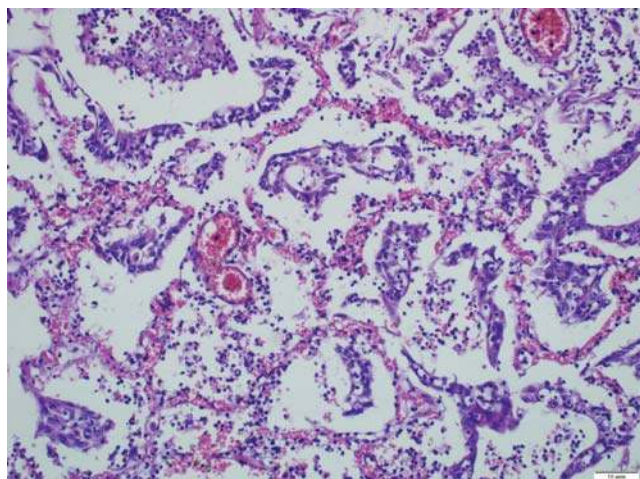


Рис. 10. Очаг аденоматоза при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 10. Focus of adenomatosis in COVID-19. Hematoxylin and eosin staining

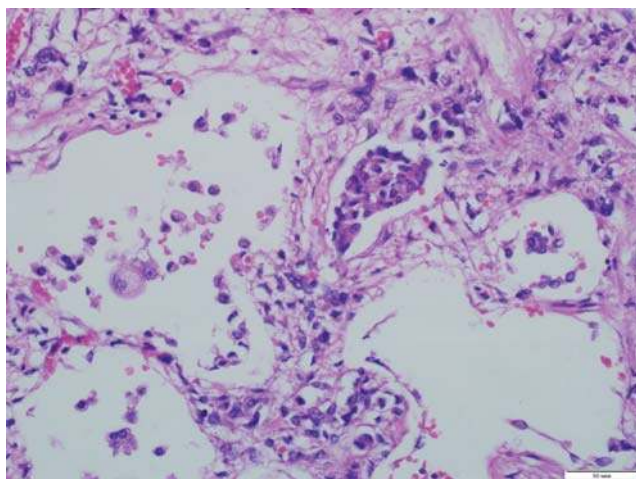


Рис. 11. Плоскоклеточная метоплазия эпителия в бронхоле на фоне интерстициального фиброза и остаточных явления острого альвеолита при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 11. Squamous metaplasia of the epithelium in bronchioles against the background of interstitial fibrosis and residual effects of acute alveolitis in COVID-19. Hematoxylin and eosin staining

2) развитие острого системного воспалительного ответа и цитокинового шторма с высоким уровнем провоспалительных цитокинов в крови;

3) повышение потребления кислорода миокардом из-за системной инфекции в сочетании с нарастающей гипоксией в крови из-за острого респираторного дистресс-синдрома;

4) ишемическое повреждение на фоне атеросклеротических изменений коронарных артерий (либо коронарита) и коагулопатии, ассоциированной с COVID-19;

5) электролитный дисбаланс (в частности, гипокалиемия), который развивается в результате воздействия вируса на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и способствует развитию тахикардий;

6) токсическое воздействие на миокард противомалярийных и противовирусных препаратов.

Сердечно-сосудистая манифестация при COVID-19 разнообразна: острый инфаркт миокарда, миокардит, стрессовая кардиомиопатия, неишемическая кардиомиопатия, коронарный спазм [25]. При этом для описания симптомов и лабораторных изменений в литературе часто используется довольно нечеткое понятие — «острое повреждение миокарда» [26]. Согласно европейскому консенсусу 2018 года [27], острое повреждение миокарда диагностируется на основании возрастания уровня биомаркеров (тропонина) в отсутствие ишемии, морфологическим доказательством которой является гибель кардиомиоцитов. Однако тропонин может быть повышен как при патологии миокарда, так и при респираторной дисфункции и нарушенной функции почек, которая присутствует у абсолютного большинства больных и ведет к аккумуляции тропонина, что вызывает определенные трудности в диагностике повреждения миокарда [28].

Инфаркт миокарда развивается как результат прямого воздействия SARS-CoV-2, цитокинового шторма либо нарастающей гипоксии (вследствие тромбоза/тромбоэмболии коронарной артерии). При этом следует также учитывать наличие коморбидной патологии — атеросклероза, гипертонической болезни и сахарного диабета, которые в ряде случаев могут быть основными, а в ряде

случаев — сочетанными заболеваниями, ведущими к развитию инфаркта миокарда. Тяжелое системное воспаление также повышает риск разрыва атеросклеротической бляшки и развития инфаркта миокарда [29]. Гистологически определяется участок некроза миокарда с лизисом и фрагментацией кардиомиоцитов, отсутствием ядер, массивной лейкоцитарной инфильтрацией и сосудистым полнокровием. Группы относительно сохранных кардиомиоцитов с явлениями атрофии и гипертрофии, скоплением гранул липофузина в цитоплазме.

Лимфоцитарный миокардит описан в литературе крайне скудно. Это связано с определенной приверженностью европейских патологов к обязательной морфологической и иммуногистохимической верификации миокардита [30]. Сообщается всего о 2 случаях миокардита [31, 32]. Наше собственное гистологическое и иммуноги-

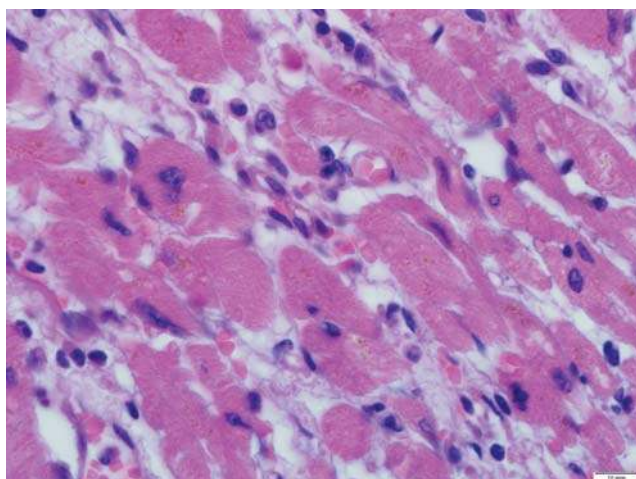


Рис. 12. Лимфоцитарный миокардит при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 12. Lymphocytic myocarditis in COVID-19. Hematoxylin and eosin staining

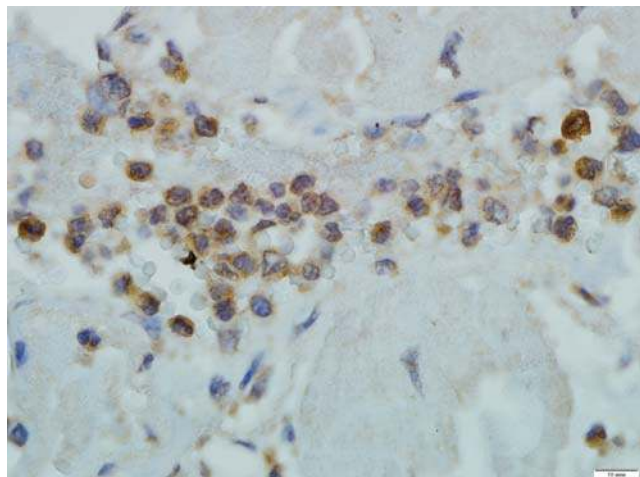


Рис. 13. CD3-лимфоциты в инфильтрате интерстиция при COVID-19 ассоциированном лимфоцитарном миокардите. Иммунопероксидазная реакция

Fig. 13. CD3 lymphocytes in interstitial infiltrate in the COVID-19 associated lymphocytic myocarditis. Immunoperoxidase reaction

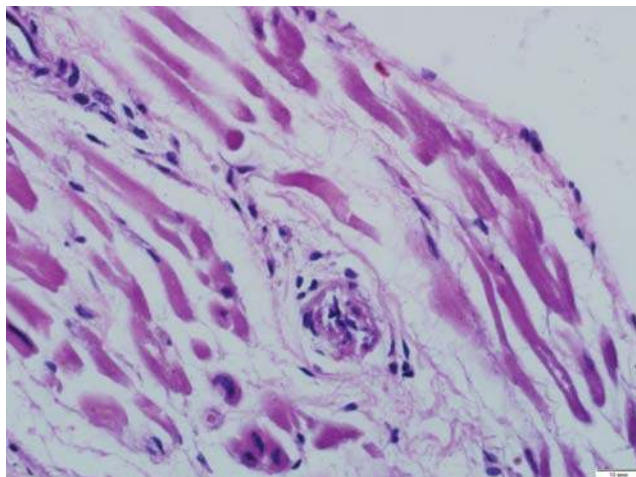


Рис. 14. Деструктивно-продуктивный коронарит мелкой веточки коронарной артерии при COVID-19-ассоциированном лимфоцитарном миокардите. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 14. Destructive and productive coronary arteries of a small branch of the coronary artery in the COVID-19-associated lymphocytic myocarditis. Hematoxylin and eosin staining

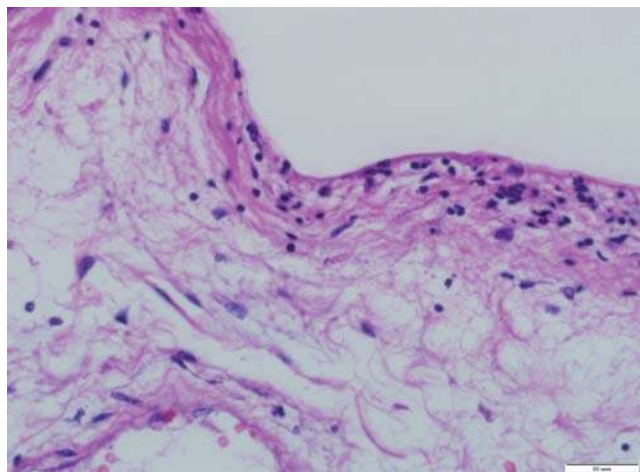


Рис. 15. Лимфоцитарный перикардит в сочетании с COVID-19-ассоциированным лимфоцитарным миокардитом. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 15. Lymphocytic pericarditis combined with the COVID-19-associated lymphocytic myocarditis. Hematoxylin and eosin staining

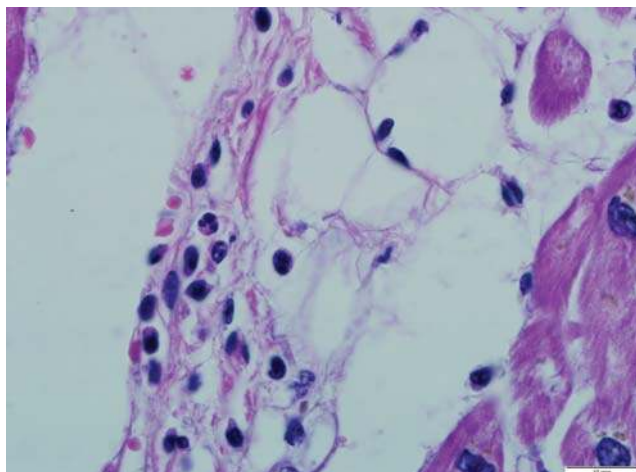


Рис. 16. Лимфоцитарный эндокардит в сочетании с COVID-19-ассоциированным лимфоцитарным миокардитом. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 16. Lymphocytic endocarditis combined with the COVID-19-associated lymphocytic myocarditis. Hematoxylin and eosin staining

стохимическое исследование препаратов миокарда пациентов с коронавирусной инфекцией позволяет говорить о вовлечении в воспалительный процесс не только миокарда, но и *эндо- и перикарда* (рис. 12–16). В интерстициальной ткани миокарда обнаруживаются лимфоидные инфильтраты (в количестве более 14 лимфоцитов в поле зрения и более 7 CD3 Т-лимфоцитов на 1 мм² согласно международным критериям Далласа) (рис. 13). При этом кардиомиоциты неравномерно гипертрофированы, с гранулами липофусцина, ядра сохранены. В отдельных кардиомиоцитах наблюдается лизис ядер. Особенностью коронавирусного миокардита является присутствие эндотелиита и *деструктивно-продуктивного васкулита мел-*

ких веточек коронарных артерий (рис. 14). Практически у всех больных отмечается диффузное разрастание зрелой соединительной ткани, в том числе периваскулярно.

В сочетании с COVID-19-ассоциированным лимфоцитарным миокардитом могут развиваться лимфоцитарный перикардит (рис. 15) и эндокардит (рис. 16). Эндокард чаще всего утолщен, склерозирован, с остаточными явлениями эндокардита (лимфоидные инфильтраты).

Характерные для COVID-19 изменения системы гемостаза, такие как повышение уровня D-димера, увеличение протромбинового времени и АЧТВ, приводят к развитию распространенного тромбоза [9]. Так, в большинстве случаев наблюдаются *пристеночные тромбы в просвете*

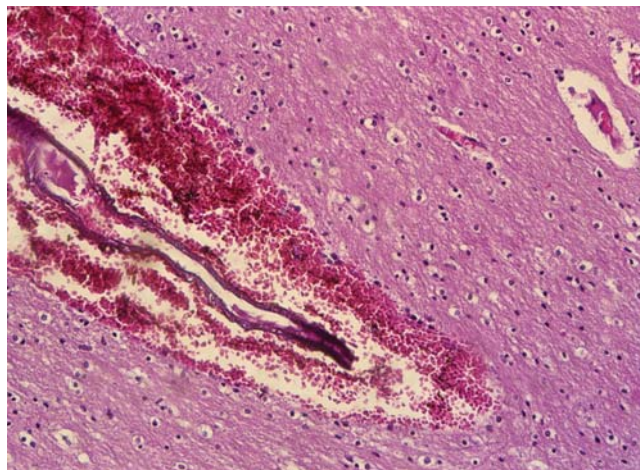


Рис. 17. Диapedезное кровоизлияние в ткани мозга, выражен периваскулярный и перичеллюлярный отек, дистрофия нейронов. Окраска гематоксилином и эозином
Fig. 17. Diapedetic hemorrhage in the brain tissue, expressed perivascular and pericellular edema, degeneration of neurons. Hematoxylin and eosin staining

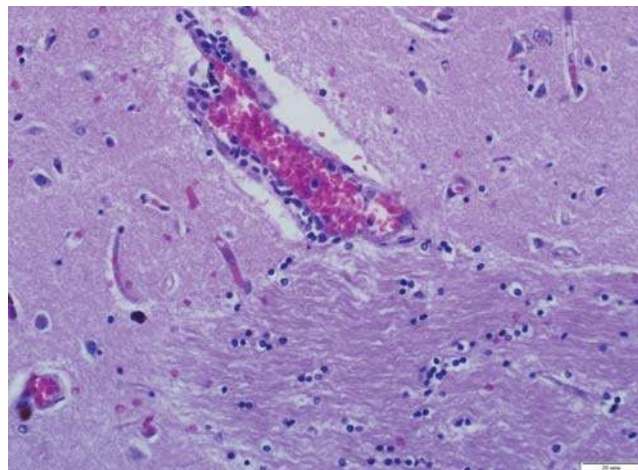


Рис. 18. Лимфоцитарный инфильтрат в стенках мелкой вены при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином
Fig. 18. Lymphocytic infiltrate in the walls of the small venule with COVID-19. Hematoxylin and eosin staining

камер сердца (чаще всего в правом предсердии и левом желудочке) и свежие тромботические массы в веточках коронарных артерий. Однако до сих пор остается неясным, являются ли изменения гемостаза специфической реакцией на SARS-CoV-2 или осложнением цитокинового шторма и системного воспалительного ответа.

Кардиомиопатия при COVID-19 описана в ограниченном количестве работ и, по данным литературы, встречается в 33% случаев [33, 34], однако данные выборки трудно назвать репрезентативными. Обращает на себя внимание то, что у большинства больных на вскрытии обнаруживают увеличение размеров и массы сердца (400 г и выше), что клинически проявляется нарастающей сердечной недостаточностью, которая и приводит к гибели пациента.

COVID-19 ассоциирован с многочисленными сердечно-сосудистыми патологиями, включая миокардит, острый инфаркт миокарда, эндо- и перикардит, мелкоочаговый кардиосклероз, кардиомиопатию. Грамотная медикаментозная поддержка поможет таким больным снизить риск развития фатальных аритмий и внезапной сердечной смерти.

Поражение головного мозга

Вряде исследований недавно показано, что наряду с системными и респираторными проявлениями COVID-19 у 36% пациентов появляется неврологическая симптоматика: головная боль, парестезии, нарушения восприятия запаха и вкуса, нарушения сознания [35]. Чем тяжелее протекает основное заболевание, тем чаще проявляются неврологические симптомы. Коронавирус может попадать в головной мозг периневрально (по обонятельным нервам) и гематогенно, оказывая на структуры мозга прямое повреждающее действие. Также к патогенным факторам следует отнести гипоксическое (с развитием ацидоза) и иммунное повреждение с развитием нарушений свертывания (проявляющейся тромбозами и кровоизлияниями) (рис. 17) на фоне синдрома цитокинового шторма и васкулита (рис. 18). В результате нами был обнаружен в одном случае вирусный энцефалит (рис. 19) инфекционной токсической энцефалопатии или острой цереброваскулярной болезни. По результатам аутопсий

сообщают о признаках отека ткани мозга и выраженной дистрофии нейронов. В единичном случае описан вирусный энцефалит (подтвержден выделением вирусной РНК из цереброспинальной жидкости).

Поражение почек

Одним из важнейших органов-мишеней COVID-19 могут быть почки, что, вероятно, связано с широким представительством ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) в организме человека и который является точкой входа SARS-CoV-2 [36, 37].

В почке АПФ-2 присутствует в подоцитах, мезангиальных клетках, париетальном эпителии капсулы Боумена, нефронцах проксимальных канальцев и клетках собирательных трубочек [38–41]. Несколько моделей нефропатии показали, что АПФ-2 участвует в уменьшении повреждения клубочков и канальцев, а также фиброза [41–44]. В связи с этим у самцов мышей развился возрастной гломерулосклероз

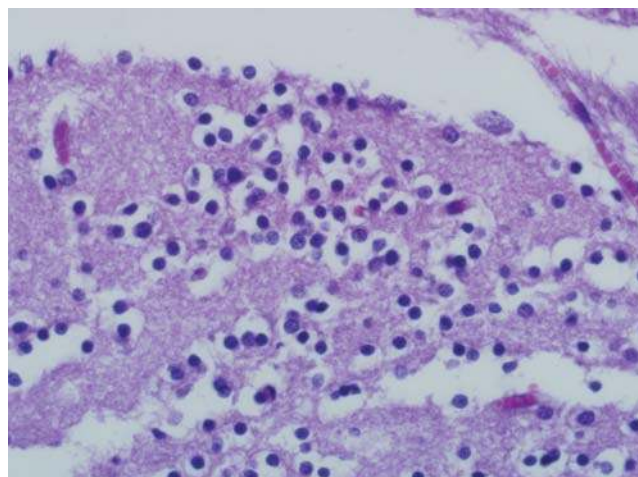


Рис. 19. Энцефалит с лимфоцитарной инфильтрацией при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином
Fig. 19. Encephalitis with lymphocytic infiltration in COVID-19. Hematoxylin and eosin staining

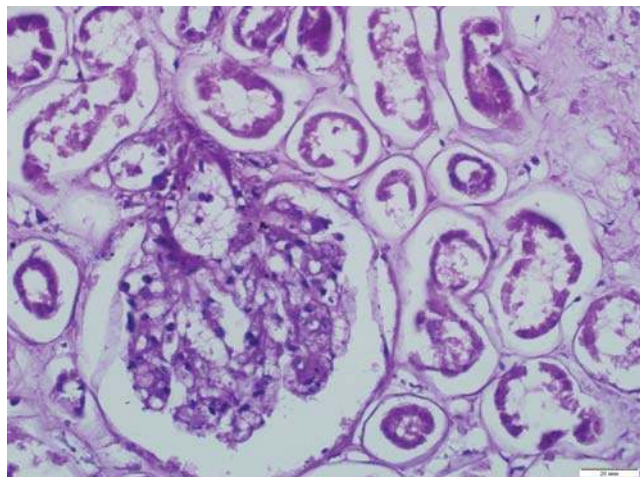


Рис. 20. Коллаптоидная гломерулопатия с коллапсом капиллярных петель клубочка при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 20. Collaptoid glomerulopathy with collapsed glomerular capillary loops in COVID-19. Hematoxylin and eosin staining

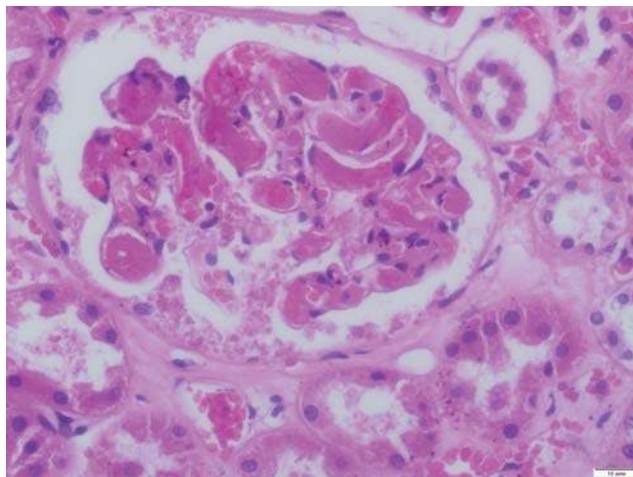


Рис. 21. Гиалиновые тромбы в капиллярных петлях клубочка при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином
Fig. 21. Hyaline thrombi in glomerular capillary loops in COVID-19. Hematoxylin and eosin staining

и альбуминурия в отсутствие гена *Ace2*, который эффективно восстанавливался с помощью блокаторов рецепторов ангиотензина II типа 1, поддерживая роль АПФ-2 в равновесии ангиотензина II [45]. Следует отметить, что фармакологическая блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) повышает как сердечную, так и почечную активность АПФ-2 [46]. Известно, что АПФ-2 необходим для инактивации дез-Arg⁹ брадикинина — лиганда рецептора брадикинина типа 1 на эндотелиальных клетках, способного активироваться провоспалительными цитокинами. Предполагается, что инфекция SARS-CoV-2 может, подавляя АПФ-2, приводить к токсически избыточному накоплению ангиотензина II и брадикинина [47], что вызывает острый респираторный дистресс-синдром, отек легких и миокардит [48].

Diao et al. [49] исследовали вирусный нуклеокапсидный белок в почках умерших пациентов и обнаружили, что антигены SARS-CoV-2 накапливались в эпителиальных клетках



Рис. 22. Макроскопические изменения почки при COVID-19 (шоковая почка)

Fig. 22. Macroscopic changes in the kidney in COVID-19 (shock kidney)

канальцев почек, что позволяет предположить, что SARS-CoV-2 непосредственно поражает почки, что приводит к их дисфункции и способствует вирусному распространению в организме. Разница между более высоким почечным тропизмом SARS-CoV-2 и SARS-CoV может быть объяснена повышением сродства SARS-CoV-2 к АПФ-2, что увеличивает вирусную нагрузку в нескольких органах, особенно в почках, превращая их в вирусный резервуар [50]. Электронно-микроскопическое исследование 26 вскрытий обнаружило вирусные частицы, характерные для SARS-CoV-2, в эпителии проксимальных канальцев и подоцитах [51]. При этом отметили утрату малых ножек подоцитов с вакуолизацией цитоплазмы клеток и даже отрыв подоцитов от базальной мембраны капилляров клубочков.

В двух отдельных случаях также была описана *коллаптоидная гломерулопатия* среди чернокожих пациентов с тяжелым острым повреждением почек и нефротическим синдромом. Коллаптоидная гломерулопатия (КГ) — агрессивный вариант фокального сегментарного гломерулосклероза — характеризуется сегментарным или глобальным коллапсом капилляров клубочка (рис. 20) с гипертрофией и гиперплазией подоцитов [52]. На основании экспериментальной модели было предположено, что экстракапиллярные клетки, характерные для КГ, могут включать дедифференцированные подоциты [53] или париетальные эпителиальные клетки.

Поражение клубочков сочеталось с коагулопатией и развитием гиалиновых тромбов в капиллярных петлях клубочков (рис. 21), некрозом эпителия канальцев, дилатацией просвета канальцев с образованием микрокиста и интерстициальным воспалением. КГ может быть первичным или ассоциированным с широким спектром инфекционных агентов, в частности вирусами (ВИЧ-1, цитомегаловирусом, парвовирусом В19, вирусом Эпштейна — Барр), системными воспалительными заболеваниями (например, системной красной волчанкой), злокачественными новообразованиями, клубочковыми ишемическими повреждениями (тромботической микроангиопатией, эмболизацией холестерина или на фоне серповидноклеточной анемии), генетическими мутациями и лекарственными средствами (такими, как памидронат и интерферон). КГ у пациентов с COVID-19

может иметь как воспалительную природу при наличии генетической предрасположенности [54, 55], так и следствием непосредственного действия вируса [56].

Острое повреждение почек (ОПП) (рис. 22) встречается нечасто в связи с легкой и умеренной инфекцией SARS-CoV-2 (5%); у этих пациентов наиболее распространенные нарушения почек являются субклиническими. Интересно, что недавнее проспективное исследование, включающее 701 пациента со среднетяжелым или тяжелым заболеванием, показало, что у 43,9% наблюдалась протеинурия и у 26,7% — гематурия при госпитализации, в то время как около 13% имели повышенный уровень сывороточного креатинина, азота мочевины крови или обоих показателей [57].

Вообще связь между ОПП и тяжестью поражения легких достаточно противоречива. Так, по данным одних исследователей, ОПП возникала вне связи с тяжестью респираторных нарушений [58]. Другие исследователи указывают на корреляцию между дыхательной недостаточностью и ОПП [59]. Морфологически при ОПП выявляли потерю щеточной каемки эпителиальными клетками канальцев, гибель нефроцитов извитых канальцев. Развитие острой почечной недостаточности вызывали также инфаркты почек [60]. Патофизиологические механизмы, приводящие к острому повреждению почек при COVID-19, неясны, но могут включать как прямое цитопатическое действие вируса на эпителиальные клетки канальцев почек и эндотелиальные клетки сосудов, так и косвенное повреждение, вызванное вирусом цитокиновым штормом, локальным нарушением гомеостаза РААС и гипоперфузией почек из-за лечебной тактики ограничения перфузии жидкости.

Поражение печени

В клинических исследованиях по COVID-19 сообщается, что у 14–53% заболевших выявлялись признаки слабого и умеренного повреждения печени: повышение уровня aminotрансфераз, гипопроteinемия, увеличение протромбинового времени. Чем более тяжелое течение заболевания было отмечено, тем чаще выявлялись признаки поражения печени [61].

О причинах и механизмах поражения печени при COVID-19 известно крайне мало. Можно предположить разные механизмы повреждения печени в результате:

прямого цитопатического действия вируса; токсических эффектов комплексной терапии COVID-19-инфекции; чрезмерной активации иммунной системы (цитокиновый шторм) или гипоксии на фоне поражения легких и миокарда [62]. Кроме этого, представляется важным преморбидный фон, а именно алкогольная или неалкогольная жировая болезнь печени, хронические гепатиты разной этиологии, токсическое (в том числе лекарственное) и аутоиммунное повреждение, а также цирроз печени. Возможное обострение предсуществовавшей болезни печени приводит к более тяжелому течению COVID-19-инфекции [63].

Если проводить параллели с другими коронавирусами, то при SARS установлено непосредственное поражение органа — в ткани печени больных обнаружены вирусные нуклеиновые кислоты SARS. При этом в функциональных биоптатах печени описано увеличение количества митозов гепатоцитов, апоптозных телец, признаки баллонизации (гидропической дистрофии) гепатоцитов и лобулярный компонент (Jinyang Gu). Удивительные результаты получены при секвенировании РНК в двух независимых горгах больных COVID-19-инфекцией. Было выявлено значительное усиление экспрессии ACE2 в холангиоцитах (59,7%) по сравнению с гепатоцитами (2,6%). Это позволяет предположить, что у некоторых пациентов мишенью для COVID-19 являются холангиоциты внутрипеченочных желчных протоков, что может привести к их прямому повреждению в ходе заболевания или после него [64].

В одном из исследований описаны морфологические изменения в ткани печени у двух пациентов, умерших от COVID-19-инфекции: в цитоплазме гепатоцитов выявлены типичные для коронавирусов шиповидные структуры. Также в инфицированных гепатоцитах выявлен выраженный отек митохондрий, расширение цистерн эндоплазматического ретикулума, уменьшение количества гранул гликогена. При анализе аутопсийного материала нами, как правило, обнаруживалась увеличенная в размерах печень, с гладкой поверхностью, на разрезе глинистого вида (рис. 23)

Гистологически отмечено большое количество апоптозных телец, увеличение числа двухъядерных гепатоцитов и признаки жировой дистрофии гепатоцитов (рис. 24).



Рис. 23. Макроскопические изменения печени при COVID-19
Fig. 23. Macroscopic changes in the liver in COVID-19

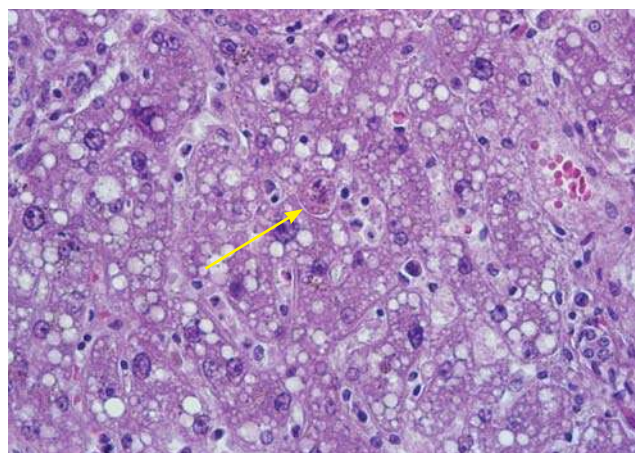


Рис. 24. Диффузная, преимущественно мелкокапельная, жировая дистрофия гепатоцитов, апоптозное тельце (стрелка), единичные лимфоциты в просветах синусоидов. Окраска гематоксилином и эозином
Fig. 24. Diffuse, mainly small-droplet, fatty degeneration of hepatocytes, apoptotic body (arrow), single lymphocytes in the lumens of sinusoids. Hematoxylin and eosin staining

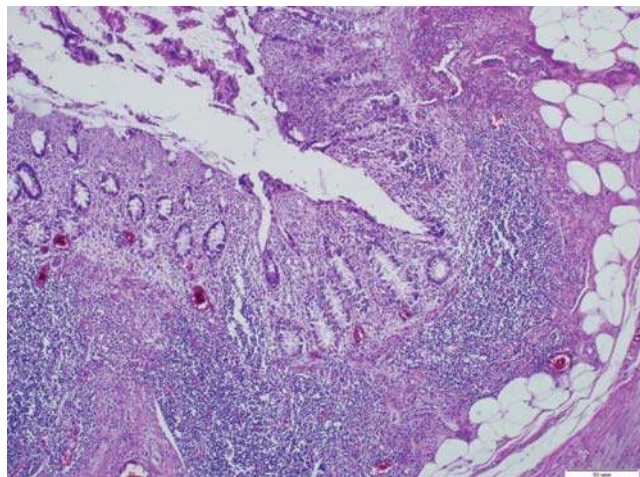


Рис. 25. Секционное наблюдение 31. Катаральный колит. Повышение плотности лимфоплазматического клеточного инфильтрата собственной пластинки слизистой, десквамация эпителия, формирование лимфоидных скоплений. В подслизистой основе обнаруживаются полнокровные сосуды со сгустками. Окраска гематоксилином и эозином
Fig. 25. Sectional observation 31. Catarrhal colitis. Increased density of lymphoplasmacytic cell infiltrate of the own plate of the mucosa, desquamation of the epithelium, formation of lymphoid accumulations. In the submucosa, plethora of vessels with sludge is found. Hematoxylin and eosin staining

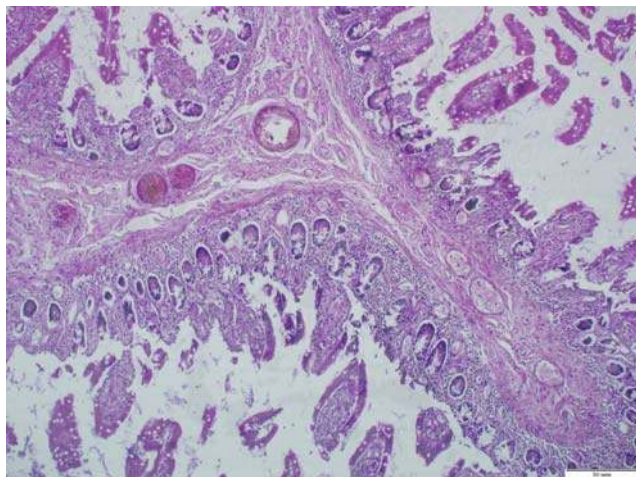


Рис. 26. Секционное наблюдение 31. Катаральный энтерит. Тромбы в просвете сосудов подслизистой основы. Окраска гематоксилином и эозином
Fig. 26. Sectional observation 31. Catarrhal enteritis. Blood clots in the lumen of the vessels of the submucosa. Hematoxylin and eosin staining

При иммуногистохимическом исследовании выявлено небольшое количество CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов [65]. Таким образом, в печени выявляют признаки, характерные для вирусного поражения (апоптоз и регенерацию гепатоцитов) и дистрофию (жировую и баллонную) гепатоцитов. Признаков гепатита (ни в портальной строме, ни перипортально, ни в ацинусах) или тяжелого фиброза описано не было. Следует отметить небольшое количество морфологически описанных наблюдений.

Поражение желудочно-кишечного тракта

Клинические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта при COVID-19 сильно варьируют и включают анорексию (39,9–50,2%), понос (2–49,5%), рвоту (3,6–66,7%), тошноту (1–29,4%), боль в животе (2,2–6,0%) и желудочно-кишечные кровотечения (4–13,7%). Понос была наиболее распространенным желудочно-кишечным симптомом у детей и взрослых со средней продолжительностью $4,1 \pm 2,5$ дня и наблюдался до и после диагностики COVID-19. В 36–53% ПЦР в каловых массах оставалась положительной на 2–5 дней позже положительной ПЦР-пробы в мазке из верхних дыхательных путей [66].

Морфологические изменения в ЖКТ при COVID-19 укладываются в проявления вирусного гастроэнтерита и заключаются в повышении плотности лимфоплазматического клеточного инфильтрата и отеке в собственной пластинке слизистой оболочки (рис. 25).

Характерные для системных проявлений COVID-19 расстройства кровообращения могут быть представлены в стенке ЖКТ (рис. 25 и 26) и в наиболее тяжелых случаях могут приводить к некрозу и развитию гангрены кишки.

При диагностике фибринозного колита у больных с COVID-19 (рис. 27) необходимо помнить о возможном

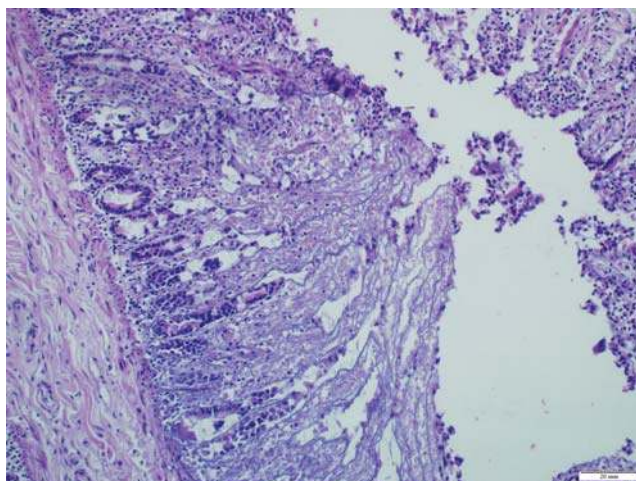


Рис. 27. Секционное наблюдение 8. Фибринозный колит. Скопление фибринозного экссудата на поверхности слизистой оболочки толстой кишки. Окраска гематоксилином и эозином
Fig. 27. Section monitoring 8. Fibrinous colitis. Accumulation of fibrinous exudate on the surface of the mucous membrane of the colon. Hematoxylin and eosin staining

развитии у пациентов лекарственных, в частности антибиотик-ассоциированных, форм колита.

Важно отметить, что рецептор ACE2 в норме хорошо представлен в цитоплазме эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта. Вирус определялся в цитоплазме эпителиальных клеток желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки, но не был обнаружен в эпителии пищевода [67].

Следует учитывать последствия, которые COVID-19 может иметь у пациентов с ранее существовавшими заболеваниями ЖКТ. В группе из 79 пациентов с ВЗК, у которых был диагностирован COVID-19, у 36 (46%) была диагностирована пневмония, 7 (9%) нуждались в искусственной вентиляции легких и 6 (8%) умерли [68].

Поражение органов эндокринной системы

В условиях продолжающейся пандемии связь эндокринной системы с COVID-19 остается в значительной степени неисследованной. Имеющиеся данные, относящиеся к COVID-19 и эндокринной системе, получены в результате маломасштабных исследований и в настоящее время являются в основном гипотетическими. Однако эти данные дают достаточно широкие возможности для будущих исследований.

В ряде работ сообщается об эндокринных и метаболических нарушениях, которые могут рассматриваться как факторы риска для возникновения новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) [69]. При этом отсутствуют исследования, посвященные изучению того, может ли SARS-CoV-2 непосредственно воздействовать на эндокринные железы, вызывая нарушения, ухудшающие прогноз у пациентов.

Известно, что ряд эндокринных органов могут стать мишенью для коронавируса, а именно поджелудочная железа, щитовидная железа, яички, яичники, надпочечники и гипофиз, поскольку их эпителий экспрессирует ACE2 [70].

Поджелудочная железа

ACE2 экспрессируется в поджелудочной железе, причем уровень мРНК в поджелудочной железе выше, чем в легких. Экспрессия ACE2 наблюдается как в клетках экзокринной части поджелудочной железы, так и эндокринных клетках островков. Повреждение экзокринной части поджелудочной железы проявляется повышением уровня сывороточной амилазы и/или липазы у 1–2 и 17% больных с нетяжелым и тяжелым течением соответственно [70]. Иммуногистохимия и гибридизация *in situ* выявили SARS-CoV в поджелудочной железе пациентов, умерших от SARS [71].

Хотя любое серьезное заболевание может быть ассоциировано с гипергликемией, связанной со стрессом, Yang et al. ранее описали, что пациенты с SARS (вызванным SARS-CoV, «двоюродным братом» SARS-CoV-2), которые никогда не получали глюкокортикоиды, имели значительно более высокий уровень глюкозы в плазме крови натошак по сравнению с пациентами с пневмонией без SARS [72].

В другом исследовании в качестве вероятного механизма развития «острого диабета» у пациентов с SARS было предложено опосредованное разрушение β -клеток поджелудочной железы [73].

Таким образом, хотя коронавирус не фигурирует в списке вирусов, вовлеченных в этиопатогенез сахарного диабета 1-го типа (Т1 ДМ), SARS-CoV (и, возможно, SARS-CoV-2) могут быть потенциальными экологическими триггерами для развития Т1 ДМ. Мы наблюдали в одном случае тяжелое повреждение островкового аппарата вплоть до некроза эндокринных клеток (рис. 28).

Помимо прямого повреждения β -клеток, могут быть вовлечены изменения в аутоантигенах и последующее иммуноопосредованное разрушение β -клеток. Кроме того, инфицирование окружающей экзокринной поджелудочной железы SARS-CoV и SARS-CoV-2 может вызвать случайную гибель β -клеток путем высвобождения таких медиаторов, как фактор некроза опухоли- α (TNF α) и интерферон- γ [74]. Системная провоспалительная реакция, о чем свидетельствуют высокие количества интерлейкина-1 β , моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) и индуцибельного белка-10 даже у пациентов с легкой формой COVID-19, может играть дополнительную роль для акцентирования этого процесса.

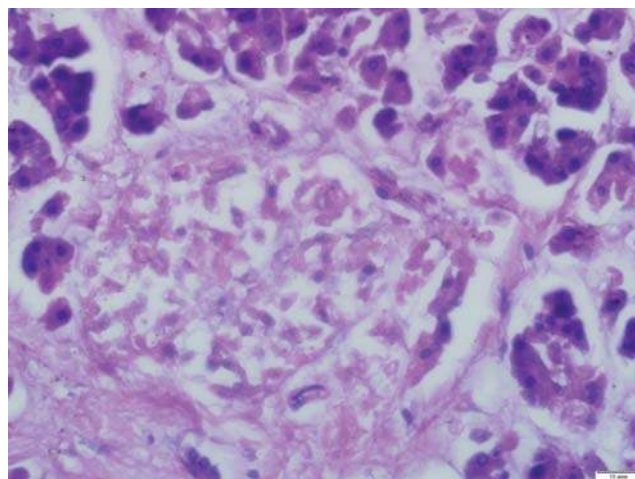


Рис. 28. Некроз клеток островка поджелудочной железы с перифокальным фиброзом при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 28. Necrosis of pancreatic islet cells with perifocal fibrosis in COVID-19. Hematoxylin and eosin staining

Надпочечники

Одна из основных иммуноинвазивных стратегий, используемых SARS-CoV, подобно вирусу гриппа, заключается в подавлении стрессовой реакции организма на кортизол. Очень интересная гипотеза, которая была предложена, заключается в экспрессии определенных аминокислотных последовательностей SARS-CoV, являющихся молекулярными имитаторами аденокортикотропного гормона хозяина (АКТГ). Эта форма молекулярной мимикрии действительно может притупить вызванное стрессом повышение уровня кортизола, поскольку антитела, продуцируемые против вирусных частиц, непреднамеренно разрушают циркулирующий АКТГ [75].

Тот факт, что большинство белков SARS-CoV-2 высокоомологичны (95–100%) белкам исходного SARS-CoV, заставляет нас задаться вопросом, может ли SARS-CoV-2 также использовать ту же стратегию молекулярной мимикрии [76].

Таким образом, пациенты с тяжелым COVID-19 могут быть более склонны к развитию критической недостаточности кортикостероидов, связанной с болезнью (CIRCI). Однако данные о динамике кортизола у пациентов с COVID-19 пока отсутствуют. Тем не менее клиницисты должны быть бдительны в отношении возможности возникновения основного относительного дефицита кортизола у пациентов с COVID-19.

Опубликованные до сих пор данные не учитывают возможности прямой агрессии этого вируса в отношении надпочечников у ранее здоровых людей [77, 78]. В исследованных нами аутопсиях людей, погибших от тяжелых форм инфекции с признаками острой надпочечниковой недостаточности, нередко выявлялись кровоизлияния в надпочечниках (рис. 29), а в одном случае нами был обнаружен лимфоцитарный адrenalит (рис. 30).

Вирусный, бактериальный и грибковый сепсис может вызвать кровотечение, некроз или тромбоз сосудов надпочечников с последующим острым гипoadrenalизмом. Кроме того, последние данные указывают на возможность венозной тромбоземболии у пациентов COVID-19 и ее благоприятное лечение гепарином у некоторых из них [79].

Таким образом, следует учитывать, что острая надпочечниковая недостаточность также может быть обусловлена тромботическим событием на уровне надпочечников

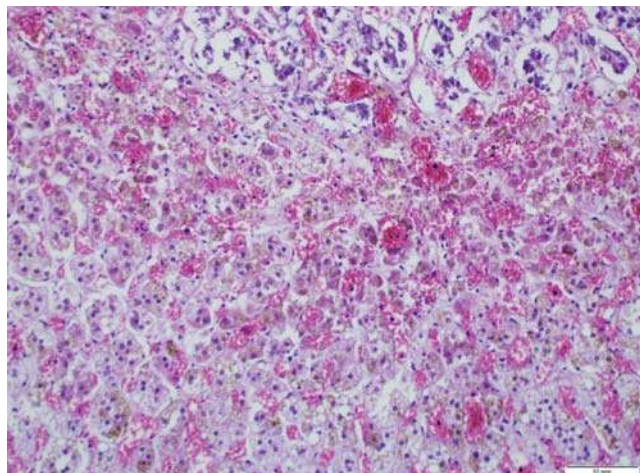


Рис. 29. Кровоизлияние в надпочечник при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 29. Adrenal hemorrhage in COVID-19. Hematoxylin and eosin staining

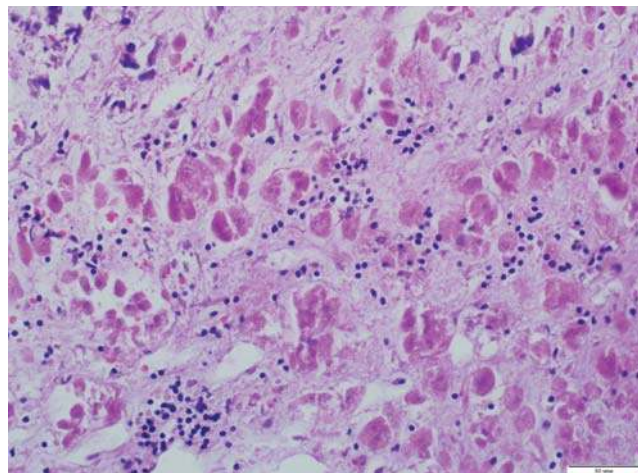


Рис. 30. Некроз эпителия и лимфоцитарные инфильтраты в корковом веществе надпочечника при COVID-19. Лимфоцитарный адреналит. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 30. Epithelial necrosis and lymphocytic infiltrates in the adrenal cortex in COVID-19. Lymphocytic adrenalitis. Hematoxylin and eosin staining

у пациентов COVID-19. Это может привести к острой надпочечниковой недостаточности с нарушением выработки гормонов с последующим шоком и ухудшением возможности реагирования на тяжелый респираторный дистресс.

Щитовидная железа

Данные о поражении щитовидной железы коронавирусом крайне скудны. Исследование, проведенное во время вспышки SARS в 2003 году, показало, что уровень сывороточных Т3 и Т4 у пациентов с SARS был ниже по сравнению с контролем как в острой, так и в выздоравливающей фазе. Аутопсийное исследование у пяти пациентов с SARS показало выраженное разрушение фолликулярных и парафолликулярных клеток щитовидной железы [80].

Разрушение фолликулярных клеток будет проявляться как низкий уровень Т3 и Т4; повреждение парафолликулярных клеток теоретически приведет к низкому уровню сывороточного кальцитонина, что может являться веро-

ятным механизмом остеонекроза головки бедренной кости, наблюдаемого у выздоровевших пациентов с SARS; дефицит кальцитонина приводит к растремаживанию остеокластов, что приводит к остеонекрозу [81].

Данные о функции щитовидной железы или патологии щитовидной железы при COVID-19 еще не доступны.

Общеизвестно, что ряд вирусов могут вызывать *подострый тиреоидит* (тиреоидит де Кервена), и кластеры этого заболевания были зарегистрированы во время вспышек вирусной инфекции [82].

Считается, что тиреоидит де Кервена имеет вирусное происхождение, с возможными патогенами, включая вирус эпидемического паротита, цитомегаловирус, энтеровирус и вирус Коксаки [82]. Клинически это состояние характеризуется тиреотоксикозом с сильными болями в передней части шеи.

Возможность локализации SARS-CoV-2 в щитовидной железе не может быть исключена, учитывая, что предыдущие исследования показали наличие некоторых вирусоподобных частиц в фолликулярном эпителии больных подострым тиреоидитом [82].

Кроме того, щитовидная железа тесно примыкает к структурам верхних дыхательных путей, которые поражаются этим вирусом в первую очередь. Тиреотоксикоз может ухудшать состояние сердечно-сосудистой системы, приводя в некоторых случаях к тахикардии. В одном из аутопсийных наблюдений мы наблюдали тиреоидит де Кервена (рис. 31), с выраженным преобладанием лимфоидных элементов в воспалительном инфильтрате.

На сегодня мы знаем, что некоторые пациенты COVID-19 страдают от болей в ушах (которая может быть симптомом подострого тиреоидита) и одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых осложнений у этих пациентов является тахикардия. Таким образом, своевременная оценка свободных гормонов щитовидной железы и ТТГ позволит провести раннюю диагностику и соответствующую терапию, а также поможет избежать более тяжелых осложнений.

Учитывая, что подострый тиреоидит часто возникает через несколько недель после вирусной инфекции верхних дыхательных путей, следует предположить, что он может быть поздним осложнением инфекции SARS-CoV-2 [83].

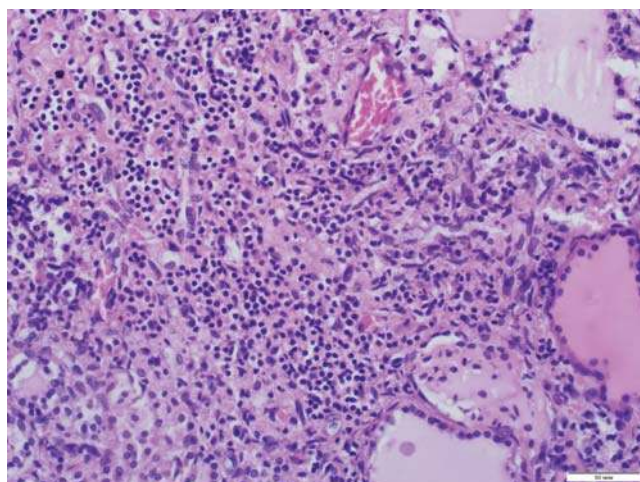


Рис. 31. Тиреоидит де Кервена при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 31. Thyroiditis de Quervain in COVID-19. Hematoxylin and eosin staining

Поражение органов иммунной системы

В норме первым шагом эффективного клиренса любых вирусных частиц является обнаружение фрагментов вирусных нуклеиновых кислот. Это осуществляется через паттерн-распознающие рецепторы клеток, которые активируются чужеродными патогенами. Толл-подобные рецепторы-3 (TLR-3) распознают двухспиральную РНК, полученную путем вирусной репликации, тогда как TLR-7, TLR-8 и TLR-9 распознают односпиральную РНК и ДНК.

Активация толл-подобных рецепторов приводит к синтезу интерферона-I и других провоспалительных цитокинов. Таким образом, инфицированные клетки становятся стойкими к дальнейшему проникновению вирусных частиц. Адаптивный иммунитет включается на следующем этапе противовирусной защиты через антигенпрезентирующие клетки — лимфоциты, макрофаги, дендритические клетки и др. Происходит активация этих клеток, появление клеток памяти, созревание В-лимфоцитов в плазматические клетки и синтез антител.

COVID-19 относится к высокопатогенным корона-вирусам, вызывающим иммунопатологические процессы в организме. Патогенез болезни включает ответ как врожденного, так и приобретенного иммунитета человека. Патоген-ассоциированные молекулы вируса через вирусную РНК и двухспиральную РНК распознаются внутриклеточными рецепторами. COVID-19 препятствует сложному каскаду молекулярных и внутриклеточных взаимодействий для синтеза интерферонов и защиты клеток. В результате несостоятельности врожденного иммунитета у пациентов с тяжелым течением болезни возникает так называемый цитокиновый шторм, когда в сыворотке появляется большое количество провоспалительных цитокинов [84].

Т-лимфоциты адаптивного иммунитета играют важную роль защиты от коронавируса. При попадании в легкие вирус повреждает не только альвеолоциты, но и приводит к инфильтрации лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами [85]. В воспалительном клеточном инфильтрате присутствуют Т- и В-лимфоциты. Показано, что снижение CD4⁺- и CD8⁺-клеток ассоциируется с повышенным риском летального исхода заболевания [86, 87]. Часть Т-лимфоцитов синтезируют интерферон-γ.

У этих больных имеет место лимфопения. Прямое воздействие на лимфоциты было показано при SARS-CoV [88].

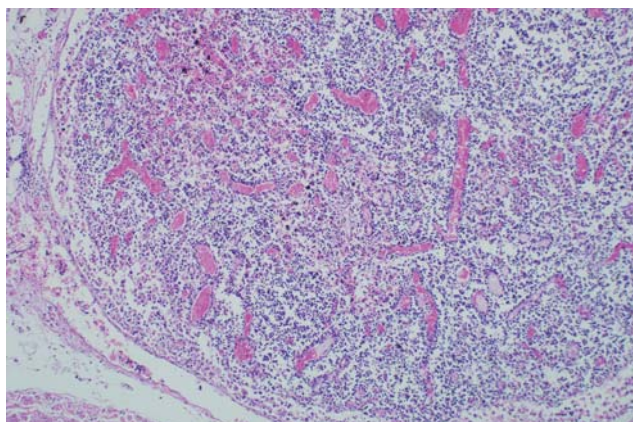
При макроскопическом исследовании отмечалось увеличение в размерах лимфатических узлов, прежде всего перибронхиальных, паратрахеальных и средостения. Селезенка полнокровна, увеличена в размерах темно-красного цвета, нередко с очагами инфарктирования (рис. 32).

У больных, скончавшихся от тяжелой формы COVID-19, морфологически отмечалось истощение лимфоидной ткани. В парабронхиальных лимфатических узлах имело место стирание рисунка и исчезновение лимфоидных фолликулов (рис. 33). Сосуды были полнокровные, встречались тромбы и кровоизлияния. Аналогичные изменения имели место и в селезенке.

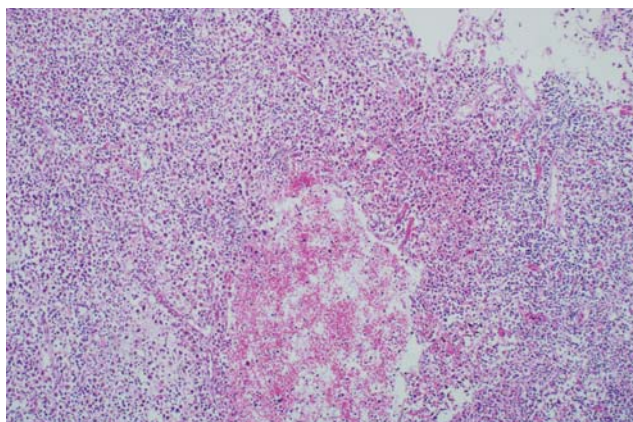
Однако COVID-19 не реплицируется в лимфоцитах, поэтому пока неизвестно, является ли снижение количества лимфоцитов результатом прямого действия вируса. Лимфопения может быть как результатом апоптоза, так и часть панцитопении, вызванной цитокиновым штормом. Нарушение апоптоза и аутофагия, вероятно, являются проявлениями прямого повреждающего действия вируса [89]. Наряду с этим указанные изменения могут являться проявлением синдрома активации макрофагов (гемофагического лимфогистиоцитоза) [90–92].



Рис. 32. Макроскопические изменения селезенки при COVID-19. В верхней части органа виден ишемический инфаркт
Fig. 32. Macroscopic changes in the spleen in COVID-19. Ischemic infarction is visible in the upper part of the organ

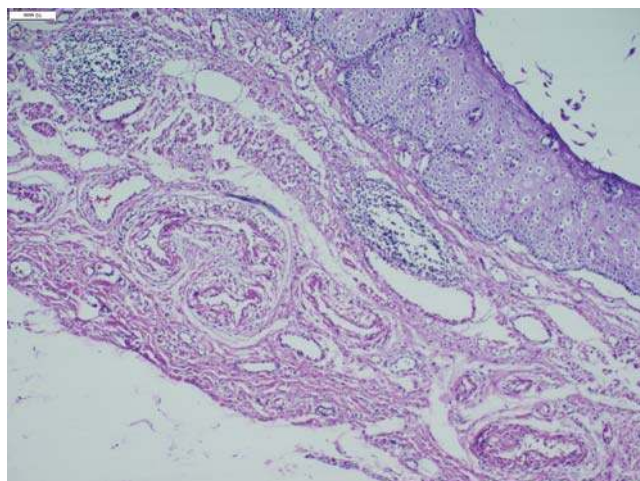


А

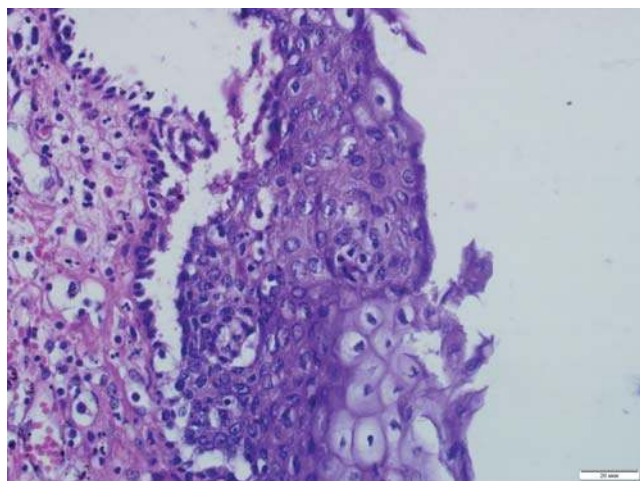


В

Рис. 33. Парабронхиальный лимфатический узел: А — стирание рисунка узла, полнокровные сосуды; В — кровоизлияние. Окраска гематоксилином и эозином
Fig. 33. Parabranchial lymph node: А — erasing the picture of the node, plethora of blood vessels; В — hemorrhage. Hematoxylin and eosin staining



A



B

Рис. 34. Кожа: А — нарушение рядности эпидермиса. Паракератоз. Отек дермы, расширение сосудов. Очаговое воспаление периваскулярных пространств; В — выраженная баллонная дистрофия всех слоев. Отслойка парабазального слоя с формированием пустулы. Вазодилатация. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 34. Skin: A — violation of the epidermis row. Parakeratosis. Edema of the dermis, vasodilation. Focal inflammation of perivascular spaces; B — pyrotic ballooning dystrophy of all layers. Detachment of the parabasal layer with the formation of pustules. Vasodilation. Hematoxylin and eosin staining

Поражение кожи

Хотя у пациентов с COVID-19 имеются общие клинические проявления в виде лихорадки, сухого кашля, нарушения дыхания, миалгии, лабораторных показателей, но дерматологические проявления могут быть разнообразными.

S. Recalcati и соавт. описали 88 больных с подтвержденным диагнозом, из которых у 18 пациентов имелись кожные проявления. Авторы отметили, что высыпания были эритематозными в 77,8% случаев, папулезными в 16,7% и пустулезными в 5,6% [93]. Так как кожные изменения могут встречаться при различных инфекци-

онных заболеваниях, а COVID-19 способен протекать 14 дней бессимптомно, дерматологические изменения могут рассматриваться как индикатор указанного заболевания [94].

Пока не уточнены механизмы кожных и мышечных повреждений. Однако можно предположить, что вирусные частицы, циркулирующие в крови, иммунные комплексы и цитокины являются причиной возникновения васкулитов. R. Gianotti предполагает, что сам коронавирус не повреждает эпидермальные клетки, но активирует клетки Лангерганса [95]. Именно они приводят к спонгиозу и вазодилатации в дерме.

Наши данные также указывают на различный характер морфологических изменений в коже. В одних случаях имелись выраженные повреждения как эпидермиса, так и дермы. Были отмечены активная пролиферация клеток базального слоя, нарушение стратификации слоев эпидермиса, баллонная дистрофия клеток всех его слоев с отслойкой парабазального слоя и формированием интраэпителиальной пустулы. Отмечались отек сосочкового слоя дермы, вазодилатация и полнокровные сосуды. Имелись очаговые, а также скудные диффузные лимфогистиоцитарные элементы и апоптотные тельца (рис. 34). Такие изменения ассоциируются в клинике с формированием кожных везикул и пустул.

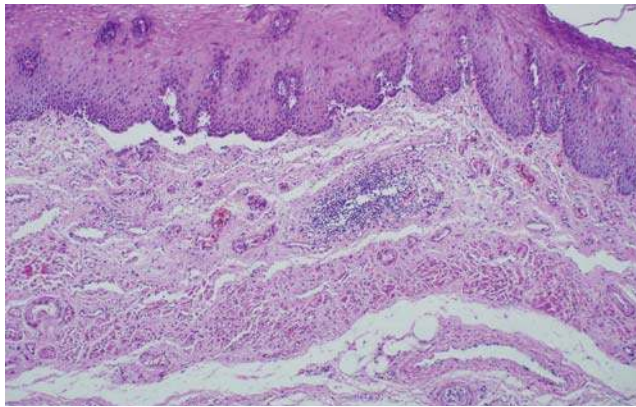
У других больных наряду с эпидермальными изменениями были отмечены диффузные и диффузно-очаговые лимфогистиоцитарные инфильтраты всех слоев дермы (рис. 35). Местами намечалось формирование светлых герминативных центров (рис. 35 В). Сосуды были полнокровными с микротромбами и выраженным периваскулярным склерозом. Эти изменения ассоциируются с эритематозными высыпаниями.

В третьей группе больных могут развиваться кожный васкулит и ливедо-васкулит. Эти изменения могут быть результатом микротромбозов. Умеренно выраженная внутрисосудистая микрокоагуляция и гипоксия тканей в результате венозного застоя может быть объяснением клинических проявлений не только кожной патологии, но и изменений в других органах [96]. Кроме этого, С. Magro и соавт. предположили вероятность развития комплементарной микротромбоангиопатии в результате отложения C5b-9 и C4d в стенке сосудов [97].

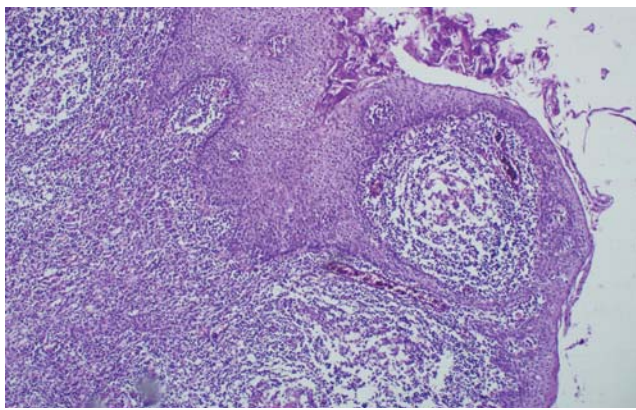
Поражение скелетных мышц

Поперечнополосатые мышцы также поражаются при коронавирусной болезни. Клинически эти изменения проявляются не только миалгиями, но и развивается миоглобинурия, приводящая к острой почечной недостаточности. В случае поражения межреберных мышц усугубляется дыхательная недостаточность. Таким образом, миопатию можно рассматривать как потенциально угрожающий жизни симптом.

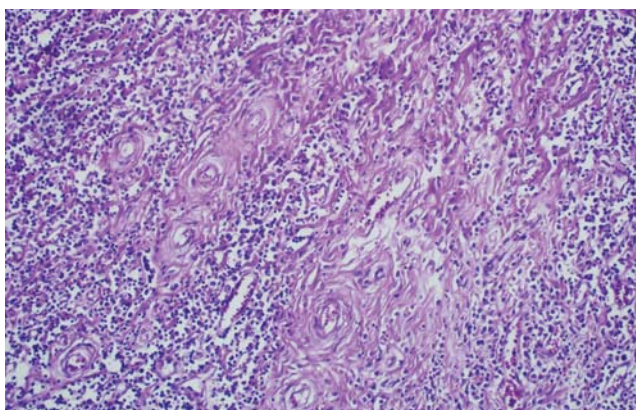
Например, инициирующим фактором может являться вирус при гриппе, которая приводит к рабдомиолизу [98]. M. Jin и Q. Tong описали рабдомиолиз у больных COVID-19 в Ухани [99]. Авторы отмечают, что общая миопатия является классическим симптомом вирусной инфекции. Однако необходимо обращать внимание на очаговую миалгию с нарастающими показателями креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы и миоглобина в крови. Патологию скелетной мышцы связывают также с поражением коронавирусом периферических нервов. Эта связь имеет место прежде всего у тяжелых больных. Механизм повреждения скелетной мускулатуры и периферической нервной системы пока не известен. Обсуждается возможность прямого внедрения вируса



A



B



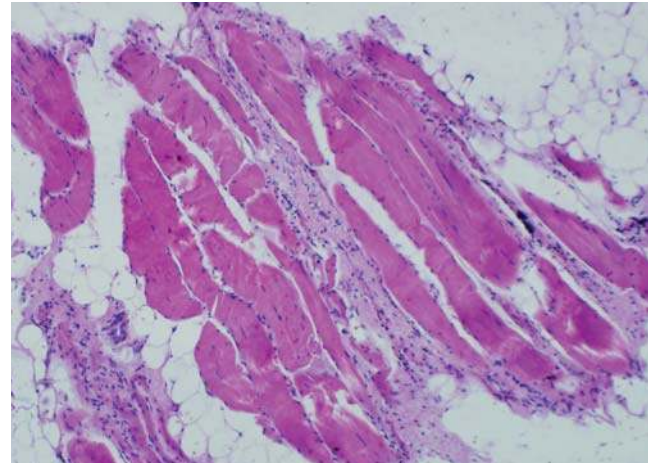
C

Рис. 35. Диффузные изменения кожи: А — очаговое периваскулярное лимфогистиоцитарное воспаление. Сосуды полнокровные; В — диффузно-очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация сосочкового слоя и глубоких отделов дермы. Стаз крови и тромбы в сосудах микроциркуляторного русла; С — выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация дермы. Васкулиты и периваскулярный склероз. Окраска гематоксилином и эозином

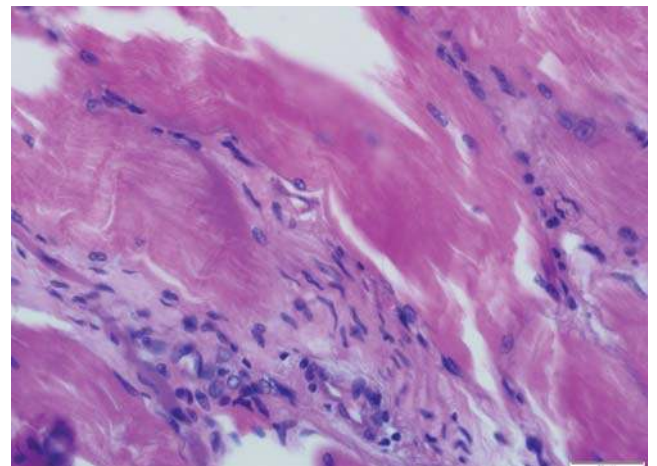
Fig. 35. Diffuse skin changes: A — focal perivascular lymphohistiocytic inflammation. Full-blood vessels; B — diffuse focal lymphohistiocytic infiltration of the papillary layer and deep sections of the dermis. Blood stasis and blood clots in the vessels of the microvasculature; C — severe lymphohistiocytic infiltration of the dermis. Vasculitis and perivascular sclerosis. Hematoxylin and eosin staining

в клетку, а также иммунокомплексное повреждение мышечных волокон [100].

В нашем материале скелетные мышцы изучались в единичных случаях. Мы отметили набухание, исчезновение поперечной исчерченности рабдомиоцитов и очаговый некроз цитоплазмы (рис. 36). Имелась слабовыраженная пролиферация клеток-сателлитов. В эндомизии и перимизии фибробласты были в повышенном количестве. Отмечался фиброз, вероятно, в связи с возрастом умерших пациентов. Наряду с этим были выявлены сосудистые изменения. Эндотелий был набухшим, а базальная мембрана капилляров отечная, гомогенизированная.



A



B

Рис. 36. Рабдомиолиз скелетной мышцы: А — исчезновение поперечной исчерченности. Слабая пролиферация клеток-сателлитов. Фиброз эндомизия; В — очаговая коагуляция цитоплазмы. Набухание эндотелия, отек базальной мембраны капилляров. Большое количество фибробластов в периваскулярном пространстве и эндомизии. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 36. Rhabdomyolysis of skeletal muscle: A — the disappearance of transverse striation. Weak proliferation of satellite cells. Fibrosis endomysia; B — focal coagulation of the cytoplasm. Endothelial swelling, edema of the basement membrane of capillaries. A large number of fibroblasts in the perivascular space and endomysium. Hematoxylin and eosin staining

В периваскулярных пространствах присутствовали единичные лимфоциты и гистиоциты.

Таким образом, при COVID-19 описаны разнообразные морфологические проявления кожи с развитием в клинике эритематозных высыпаний, папулезно-пустулезных и везикулезных элементов, а также ливедоидная васкулопатия. В скелетной мускулатуре выявляется рабдомиолиз, который коррелирует с биохимическими показателями и клиническими симптомами. Механизмы развития этих изменений предстоит изучать. В литературе обсуждается прямое воздействие вируса, иммунокомплексный механизм, а также цитокиновый шторм как повреждающий фактор.

Поражение органов репродуктивной системы

Мужская репродуктивная система

Серия исследований показала, что вирус SARS, имеющий 78 %-ную генетическую гомологию с вирусом SARS-CoV-2 и принадлежащий к тому же роду *Coronavirus*, вызывает вирусный орхит, характеризующийся широко распространенным разрушением половых клеток, небольшим количеством сперматозоидов в семенных канальцах или их отсутствием, утолщенной базальной мембраной и инфильтрацией лейкоцитов. Осаждение IgG в семенных канатиках отражает иммунный ответ [101, 102].

Рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) играют ключевую роль в патогенезе COVID-19. Следовательно, клетки с повышенной экспрессией АПФ-2 являются потенциальной мишенью вирусной инвазии. Среди разных тканей организма семенники показывают почти самый высокий уровень мРНК АПФ-2 [103]. Если вирус вызывает повреждение этих клеток, это может повлиять на процесс сперматогенеза, который может представлять риск для мужской фертильности.

Интересно, что в яичке экспрессия АПФ-2 связана с возрастом. Наибольшая экспрессия отмечена у пациентов в возрасте 30 лет, тогда как у пациентов в возрасте 60 лет зафиксирован самый низкий уровень экспрессии [104]. Это может указывать на то, что молодые пациенты мужского пола подвержены более высокому риску повреждения яичка вследствие перенесенного заболевания COVID-19, чем пациенты старшего возраста.

В одном из исследований образцы вскрытия яичка шести пациентов, умерших от инфекции SARS, показали наличие *орхита*. Гистопатологическое исследование выявило воспалительные инфильтраты, преимущественно в семенных канальцах. Иммуногистохимические исследования продемонстрировали отложение IgG в основном в клетках семенного канатика, интерстиции и клетках Сертоли [101]. Это клетки, в которых демонстрируется высокий уровень экспрессии АПФ-2 [4, 5]. С помощью ПЦР-теста в сперме, как и в биоптате яичек умерших пациентов, обнаружить вирус не удалось. Так как исследование проводилось на небольшом количестве людей, нельзя исключать возможные ложноотрицательные результаты ПЦР-теста [105].

На этом основании можно предположить, что существует возможность повреждения яичка, вызванное либо прямой вирусной инвазией через связывание вируса SARS-CoV2 с рецепторами АПФ-2, либо вторичной по отношению к иммунологической и воспалительной реакции. Повреждение яичка, в свою очередь, может вызывать снижение фертильности и приводить к бесплодию. Чтобы в этом удостовериться, необходимы последующие исследования репродуктивной функции пациентов, перенесших COVID-19.

Женская репродуктивная система

На сегодняшний день информации о повреждающем действии SARS-CoV-2 на женскую репродуктивную систему крайне мало. Рецепторы АПФ2 определяются на всех стадиях овофолликулогенеза, что подтверждено результатами ПЦР-метода. По этой причине они являются потенциальными вирусными мишенями при наличии вiremии после таких органов-мишеней, как миокард или надпочечник. По сравнению с АПФ-2 и TMPRSS-2 экспрессия фурин-протеазы гораздо менее специфична как на уровне мРНК, так и при использовании иммуногистохимических реакций. В то же время, по данным секвенирования РНК (Single-cell RNA sequencing) с детальным изучением 27857 их клеток 5 яичников взрослых женщин, включая текациты, фолликулоциты, эндотелиоциты и иммунные клетки, экспрессии генов АПФ-2 и Фурин наблюдали только в клетках стромы яичника.

В эпителии эндометрия их концентрация изменяется в зависимости от фазы менструального цикла: высокие значения наблюдаются в секреторной фазе, что может нарушать местный гомеостаз ангиотензина II и регенерацию эндометрия. В экспериментах на животных было показано, что уровень продукции АПФ-2 в фолликулярных клетках регулируется гонадотропинами [106].

Таким образом, можно предположить, что SARS-CoV-2 поражает стромальный компонент яичника и клетки гранулезной оболочки фолликулов, тем самым снижая репродуктивную функцию или приводя к выкидышу. Повреждающее действие на эпителий эндометрия может препятствовать нормальной имплантации эмбриона.

Беременность. Согласно данным RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) и RANZCOG (The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists), беременные могут быть подвержены коронавирусной инфекции. При этом не существует доказательств влияния SARS-CoV-2 на ранних сроках беременности или вертикальной передачи SARS-CoV-2 в третьем триместре [106–108]. В то же время не следует забывать о высоких рисках неблагоприятных осложнений ОРВИ при беременности со стороны матери и новорожденного. В одном исследовании сообщалось о высоких уровнях белка АПФ2 в плаценте в первом триместре беременности, который локализовался в синцитиотрофобласте, децедуальных клетках (особенно в периваскулярных зонах) и строме ворсинок. АПФ2 регулирует высвобождение ангиотензинов I–VII, что приводит к положительному вазодилатационному эффекту в системе мать — плод, но в то же время способствует распространению SARS-CoV-2 [106, 109]. Таким образом, на основании морфологической картины можно сказать, что риск заражения плода на ранних сроках беременности очень низкий, но в то же время увеличение концентрации АПФ2 при SARS-CoV-2 может привести к невынашиванию.

SARS-CoV-2 и вспомогательные репродуктивные технологии. Обнаруженные патоморфологические изменения гистоархитектоники яичка и сперматогенеза не исключает, что SARS-CoV-2 может передаваться со спермой, несмотря на бессимптомное течение COVID-19. Нельзя исключать этот потенциальный путь передачи, который когда-то был также предложен для других вирусных инфекций, ранее считавшийся маловероятным, например вирусы Эбола и Зика [110–112].

В эксперименте на животных при использовании ПЦР в режиме реального времени выявлена экспрессия мРНК АПФ-2 в яичнике [107, 108]. Однако нет достоверных данных, какое влияние может потенциально оказать SARS-CoV-2 на гаметогенез, качество ооцитов, развитие эмбрионов и последующую беременность. В Европейском

обществе репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) предполагают, что ооциты и эмбрионы не содержат рецепторов для SARS-CoV-2, а также что zona pellucida обеспечивает ооциты третичной и преовуляторных фолликулов и морулу высокой защитой [107–109].

Американское общество репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) и Общество вспомогательных репродуктивных технологий (Society for Assisted reproductive Technology, SART) выпустили Регламент, где рекомендуют потенциальным родителям, пациентам с АРТ, донорам гамет и суррогатным матерям запретить участие в любых программах фертильности с переболевшими и/или носителями SARS-CoV-2, так как отсутствуют достоверные данные о жизнеспособности указанного вируса в грудном молоке или сперме. Кроме того, согласно рекомендациям ASRM, необходимо приостановить инициацию новых циклов лечения, включая индукцию овуляции, внутриматочную инсеминацию, экстракорпоральное оплодотворение, включая криоперенос эмбрионов, а также в несрочных случаях отменить и криоконсервацию гамет.

Тропизм SARS-CoV-2-инфекции в молочной железе. Относительно высокие уровни коэкспрессии мРНК TMPRSS-2 и АПФ-2 наблюдали в молочной железе, что не исключает ее в качестве органа-мишени для вируса SARS-CoV-2 [106, 109].

♦ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ COVID-19 У ДЕТЕЙ

Заражение SARS-CoV-2 может происходить у детей всех возрастов, но случаи заболевания отмечаются реже чем у взрослых [113]. Большинство случаев COVID-19 зарегистрировано в возрасте 10–17 лет [114, 115]. Стадийность и симптоматика COVID-19 у детей в первую очередь зависит от возраста, соматического и психоэмоционального состояния, наличия хронических и онкологических заболеваний, а также патоморфологических изменений под действием SARS-CoV-2 на органы и системы организма ребенка. Бессимптомное или легкое течение COVID-19 у детей можно объяснить слабым иммунным ответом на SARS-CoV-2 без развития цитокинового шторма или снижением вирусной нагрузки при клеточной инвазии, а также вариативностью экспрессии рецепторов АПФ-2, MPRSS-2, фурина-протеазы и других.

Среди тяжелых состояний, обусловленных COVID-19, следует выделить мультисистемный воспалительный синдром у детей (MBC; multisystem inflammatory syndrome in children), клинические проявления которого схожи с таковыми при болезни Kawasaki, шокового синдрома при болезни Kawasaki и проявлениями инфекционно-токсического шока. Роль SARS-CoV-2 в патогенезе MBC ещё недостаточно изучена, однако многие морфологические признаки соответствуют системному постинфекционному воспалению, обусловленному циркулирующей антител и/или иммунных комплексов (нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения, увеличение уровней ИЛ-6, ИЛ-2R, ИЛ-18, CXCL, ИЛ-8, Т-тропонина NT-про-BNP в сыворотке). В интерстициальной ткани большинства органов определяется воспалительная инфильтрация (острый илеоколит, гнойный конъюнктивит, альвеолит, эритема и др.). Особо следует отметить обнаруженные макро- и микроскопические изменения сердца: артериит коронарных артерий, выраженный лимфоцитарный миокардит и эндокардит (при ПЦП-анализе и иммуногистохимическом исследовании выявили высокую экспрессию АПФ-2 и фурина в кардиомиоцитах); тромбозы или аневризмы венечных артерий и тампонада сердца, которые могут привести к летальному исходу [116].

♦ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня мир столкнулся с новым инфекционным заболеванием, вызванным новым, ранее неизвестным в природе рекомбинантным коронавирусом типа 2 (SARS-CoV-2). Уникальность этого вируса заключается в том, что рецепторами для него служат АПФ-2 и CD147, которые присутствуют на громадном количестве типов клеток (вплоть до стволовых) и тканей. Это может приводить к полиорганной патологии. Особое свойство вируса — это тропность к эндотелию сосудов с развитием системных васкулитов и нарушений свертывания. Последние, в свою очередь, вызывают повреждение тканей сосудистого генеза, а также приводят к развитию системного заболевания. Взаимодействие вируса с толл-подобными рецепторами приводит к активации реакций врожденного иммунитета, которые, по сути, являются реакциями неспецифического воспаления. Однако при COVID-19 разыгрывается цитокиновый шторм с чрезмерно выраженной воспалительной реакцией.

В нашей работе мы проанализировали данные 80 аутопсий, что позволило показать особенности патологических процессов в разных органах, некоторые из них косвенно указывают на цитопатическое действие вируса (лимфоцитарный пневмонит, лимфоцитарный миокардит, острый инсулит, тиреоидит де Кервена, лимфоцитарный адреналит). Однако описанные патологические процессы развиваются также не без участия цитокинового шторма, нарушений свертывания и, возможно, под влиянием лекарственной терапии.

Особенностью новой вирусной инфекции является также и то, что наиболее тяжелые формы развиваются у лиц старше 65, как правило, имеющих другие хронические заболевания. Что это — результат более высокой рецептивности к вирусу, повышенной готовности к цитокиновому шторму и нарушениям свертывания? Все это в настоящее время подлежит дальнейшему изучению.

Отдельно следует остановиться на танатогенезе при данном заболевании и назвать основные причины смерти: острая сердечно-легочная недостаточность, острая почечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, шок и полиорганная недостаточность, а также сепсис. Мы полагаем, что в результате комплексного клинко-морфологического анализа с участием не только патологоанатомов, но и клиницистов в ближайшее время удастся более детально выяснить особенности танатогенеза при COVID-19.

Следует также подчеркнуть чрезвычайную важность проведения и изучения аутопсий, которые, с одной стороны, связаны с риском заражения, но с другой — несут неоценимую информацию о морфологическом субстрате и возможных клинических проявлениях данной инфекции.

Конфликт интересов: конфликт интересов отсутствует.
Conflict of interest: the authors declare no apparent or potential conflicts of interest.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding: the study had no sponsorship.

♦ ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report—51. World Health Organization, 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsnjlba62e57_10
2. Chan J. F., Yuan S., Kok K. H., To K. K., Chu H., Yang J., et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*.

- 2020;395(10223):514–523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
3. Ghinai I., McPherson T. D., Hunter J. C., Kirking H. L., Christiansen D., et al. Illinois COVID-19 Investigation Team. First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA. *Lancet*. 2020;S0140-6736(20):30607–3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30607-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30607-3)
 4. Zhao D., Yao F., Wang L., Zheng L., Gao Y., Ye J., et al. A comparative study on the clinical features of COVID-19 pneumonia to other pneumonias. *Clin. Infect. Dis.* 2020;ciaa247. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa247>
 5. Xiong Y., Sun D., Liu Y., Fan Y., Zhao L., Li X., Zhu W. Clinical and high-resolution CT features of the COVID-19 infection: comparison of the initial and follow-up changes. *Investig. Radiol.* 2020. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000674>
 6. Park W. B., Kwon N. J., Choi S. J., Kang C. K., Choe P. G., Kim J. Y., et al. Virus isolation from the first patient with SARS-CoV-2 in Korea. *J. Korean Med. Sci.* 2020;35(7):e84. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e84>
 7. Walls A. C., Park Y. J., Tortorici M. A., Wall A., McGuire A. T., Velesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;180:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
 8. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
 9. Finlay B. B., See R. H., Brunham R. C. Rapid response research to emerging infectious diseases: lessons from SARS. *Nat. Rev. Microbiol.* 2004;2(7):602–607.
 10. Wrapp D., Wang N., Corbett K. S., Goldsmith J. A., Hsieh C. L., Abiona O. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260–1263. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>
 11. Coutard B., Valle C., de Lamballerie X., Canard B., Seidah N. G., Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antivir. Res.* 2020;176:104742. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>
 12. Perrella A., Trama U., Bernardi F. F., Russo G., Monastera L., Franganza F., et al. Editorial — COVID-19, more than a viral pneumonia. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020;24:5183–5185.
 13. Aguiar D., Löbrinus J. A., Schibler M., Fracasso T., Lardil C. Inside the lungs of COVID-19 disease. *International Journal of Legal Medicine*. 2020;(134):1271–1274. <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02318-9>
 14. Pomara C., Volti G. L., Cappello F. COVID-19 Deaths: Are We Sure It Is Pneumonia? Please, Autopsy, Autopsy, Autopsy! *J. Clin. Med.* 2020;9:1259. <https://doi.org/10.3390/jcm9051259>
 15. Самсонова М. В., Михалева Л. М., Черняев А. Л., Мишнев О. Д., Крупнов Н. М. *Патологическая анатомия легких при COVID-19: Атлас; под ред. О. В. Зайратьянца. М.—Рязань: Издательство ГУП РО «Рязанская областная типография», 2020. [Samsonova M. V., Mikhaleva L. M., Chernyaev A. L., Mishnev O. D., Krupnov N. M. *Patologicheskaya anatomiya legkih pri COVID-19 [Pathological anatomy of the lungs in COVID-19]: Atlas. Ed. by O. V. Zayratyants. Moscow—Ryazan: Ryazanskaya oblastnaya tipografiya, 2020. (In Russ.)]**
 16. Katzenstein F.-L. *Diagnostic atlas of non-neoplastic lung disease. A practical guide for surgical pathologist.* New York, NY: Demos Medical Publishing, 2016.
 17. Costabel U., du Bois R. M., Egan J. J. (eds.) Diffuse Parenchymal Lung Disease. *Prog. Respir. Res.* 2007;36:1–10. <https://doi.org/10.1159/000102577>
 18. Wallace A. H., Simpson J., Hirani N. *Spencer's pathology of the lung.* Vol. 1. Ed. Ph. Hasleton, D. B. Frieder. Acute lung injury. Cambridge: Cambridge University Press. 2013;1:342–365.
 19. Jain A. COVID-19 and lung pathology. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2020;63:171–172.
 20. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. 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)
 21. Guzik T. J., et al. COVID-19 and the cardiovascular system implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular Research*. 2020. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>
 22. Xiong T. Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *European Heart Journal*. 2020;0:1–3. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231>
 23. Kochi A. N., Tagliari A. P., Forleo G. B., Fassini G. M., Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31:1003–1008. <https://doi.org/10.1111/jce.14479>
 24. Manish Bansal. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14:247–250. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>
 25. Mahmud E., Dauerman H. L., Welt F. G., Messenger J. C., Rao S. V., Grines C., et al. Management of Acute Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.039>
 26. Zheng Y.-Y., Yi M.-T., Zhang J.-Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature reviews*. 2020;17:259–260.
 27. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Chaitman B. R., Bax J. J., Morrow D. A., et al. ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237–269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>
 28. Bikdeli B., Madhavan M. V., Jimenez D., Chuich T., Dreyfus I., Driggin E., et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
 29. Long B., Brady W. J., Koifman A., et al. Cardiovascular complications in COVID-19. *American Journal of Emergency Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>
 30. Craver R., Huber S., Sandomirsky M., McKenna D., Schiefelin J., Finger L. Fatal Eosinophilic Myocarditis in a Healthy 17-Year-Old Male with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2c). = *Fetal Pediatr. Pathol.* 2020:1–6. <https://doi.org/10.1080/15513815.2020.1761491>. [Epub ahead of print].
 31. Sala S., Peretto G., Gramegna M., Palmisano A., Villatore A., Vignale D., et al. Acute Myocarditis Presenting as a Reverse Tako-Tsubo Syndrome in a Patient With SARS-CoV-2 Respiratory Infection. *Eur. Heart J*. 2020;41(19):1861–1862. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa286>
 32. Liu P. P., Blet A., Smyth D., Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*. 2020 Apr 15. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>. [Epub ahead of print].
 33. Arentz M., Yim E., Klaff L., et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020 [Epub ahead of print].

34. Chen T., Wu D., Chen H., et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. Mar 26 2020;368:m1091.
35. Das G., Mukherjee N., Ghosh S. Neurological Insights of COVID-19 Pandemic. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(9):1206–1209. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00201>
36. Naicker S., Yang C.-W., Hwang S.-J., Liu B.-C., Chen J.-H., Jha V. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int*. 2020;97:824–828. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.001>
37. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
38. Aragão D.S., Cunha T.S., Arita D.Y., Andrade M.C.C., Fernandes A.B., Watanabe I.K.M., et al. Purification and characterization of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) from murine model of mesangial cell in culture. *Int. J. Biol. Macromol*. 2011;49:79–84. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2011.03.018>
39. Hamming I., Timens W., Bulthuis M. L. C., 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;203:631–637. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
40. Li N., Zimpelmann J., Cheng K., Wilkins J.A., Burns K. D. The role of angiotensin converting enzyme 2 in the generation of angiotensin 1₇ by rat proximal tubules. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol*. 2005;288:F353–F362. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00144.2004>
41. Ye M., Wysocki J., William J., Soler M. J., Cokic I., Batlle D. Glomerular localization and expression of Angiotensin-converting enzyme 2 and Angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2006;17:3067–3075. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006050423>
42. Liu H., Jiang Y., Li M., Yu X., Sui D., Fu L. Ginsenoside Rg3 attenuates angiotensin II-mediated renal injury in rats and mice by upregulating angiotensin-converting enzyme 2 in the renal tissue. *Evid. Based Complement. Alternat Med*. 2019;6741057. <https://doi.org/10.1155/2019/6741057>
43. Mizuiri S., Ohashi Y. ACE and ACE2 in kidney disease. *World J. Nephrol*. 2015;4:74–82. <https://doi.org/10.5527/wjn.v4.i1.74>
44. Sharma N., Malek V., Mulay S. R., Gaikwad A. B. Angiotensin II type 2 receptor and angiotensin-converting enzyme 2 mediate ischemic renal injury in diabetic and non-diabetic rats. *Life Sci*. 2019;235:116796. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116796>
45. Oudit G. Y., Herzenberg A. M., Kassiri Z., Wong D., Reich H., Khokha R., et al. Loss of angiotensin-converting enzyme-2 leads to the late development of angiotensin II-dependent glomerulosclerosis. *Am. J. Pathol*. 2006;168:1808–1820. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.051091>
46. Jessup J. A., Gallagher P. E., Averill D. B., Brosnihan K. B., Tallant E. A., Chappell M. C., Ferrario C. M. Effect of angiotensin II blockade on a new congenic model of hypertension derived from transgenic Ren-2 rats. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2006;291:H2166–H2172. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00061.2006>
47. van de Veerdonk F., Netea M. G., van Deuren M., van der Meer J. W., de Mast Q., Bruggemann R. J., van der Hoeven H. Kinins and Cytokines in COVID-19: *A Comprehensive Pathophysiological Approach*. Preprints. 2020:2020040023. <https://doi.org/10.20944/preprints202004.0023.v1>
48. Cheng H., Wang, Y., & Wang, G. Q. Organ-protective Effect of Angiotensin-converting Enzyme 2 and its Effect on the Prognosis of COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2020. PMID 32221983. <https://doi.org/10.1002/jmv.25785>
49. Diao B., Feng Z., Wang C., Wang H., Liu L., Wang C., et al. *Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection*. Preprint. *medRxiv*: 2020.03.04:20031120. <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120>
50. Perico L., Benigni A., Remuzzi G. Should COVID-19 concern nephrologists? Why and to what extent? The emerging impasse of angiotensin blockade. *Nephron*. In press. <https://doi.org/10.1159/000507305>
51. Su H., Yang M., Wan C., Yi L. X., Tang F., Zhu H. Y., et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. In press. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
52. D'Agati V. D., Kaskel F. J., Falk R. J. Focal segmental glomerulosclerosis. *N. Engl. J. Med*. 2011;365:2398–2411.
53. Shkreli M., Sarin K. Y., Pech M. F., et al. Reversible cell-cycle entry in adult kidney podocytes through regulated control of telomerase and Wnt signaling. *Nat Med*. 2011;18:111–119.
54. Larsen C. P., Bourne T. D., Wilson J. D., et al. Collapsing Glomerulopathy in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Kidney Int Rep*. 2020.
55. Peleg Y., Kudose S., D'Agati V., et al. Acute Kidney Injury Due to Collapsing Glomerulopathy Following COVID-19 Infection. *Kidney Int Rep*. 2020.
56. Kissling S., Rotman S., Gerber C., et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney Int*. 2020.
57. Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Z., Dong L., et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97:829–838. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
58. Nasr S. H., Kopp J. B. COVID-19-Associated Collapsing Glomerulopathy. *Kidney Int. Rep*. 2020;5:759–761. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.030>
59. Hirsch J. S., Ng J. H., Ross D. W., Sharma P., Shah H. H., Barnett R. L., et al. Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 May 16;S0085–2538(20):30532–30539. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006> Online ahead of print. *Kidney Int*. 2020. PMID: 32416116
60. Post A., den Deurwaarder E. S. G., Bakker S. J. L., de Haas R. J., van Meurs M., Gansevoort R. T., Berger S. P. Kidney Infarction in Patients With COVID-19 *American Journal of Kidney Diseases*. 2020. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2020.05.004>
61. Zhang C., Shi L., Wang F.-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. www.thelancet.com/gastrohep Vol 5 May 2020, Published Online March 4, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1)
62. Ye Z., Song B. COVID-19 related liver injury: call for international consensus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.013>
63. Zheng K.I., Gao F., Wang X.-B., Sun Q.-F., Pan K.-H., Wang T.-Y., et al. Letter to the Editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154244>

64. Jinyang Gu, Bing Han, Jian Wang, COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020;158:1518–1519. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>
65. Wang Y., Liu S., Liu H., Li W., Lin F., Jiang L., et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *Journal of Hepatology*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.002>
66. Tian Y., Rong L., Nian W., He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2020;51(9):843–851. <https://doi.org/10.1111/apt.15731>
67. 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>
68. Bezzio C., Saibeni S., Variola A., Allocca M., Massari A., Gerardi V., et al. Outcomes of COVID-19 in 79 patients with IBD in Italy: An IG-IBD study. *Gut*. 2020:1213–1217. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321411>
69. Pal R., Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J. Endocrinol. Invest.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01276-8>
70. Liu F., Long X., Zou W., Fang M., Wu W., Li W., et al. Highly ACE2 expression in pancreas may cause pancreas damage after SARS-CoV-2 infection [Internet] [cited 2020 Apr 1].
71. Ding Y., He L., Zhang Q., Huang Z., Che X., Hou J., et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J. Pathol.* 2004;203:622–630. <https://doi.org/10.1002/path.1560>
72. Yang J. K., Feng Y., Yuan M. Y., Yuan S. Y., Fu H. J., Wu B. Y., et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med.* 2006;23:623–628. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01861>
73. Yang J.-K., Lin S.-S., Ji X.-J., Guo L.-M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47:193–199. <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4.x>
74. Jaeckel E., Manns M., Herrath M. Viruses and diabetes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006;958:7–25. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02943.x>
75. Wheatland R. Molecular mimicry of ACTH in SARS — implications for corticosteroid treatment and prophylaxis. *Med. Hypotheses*. 2004;63:855–862. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.04.009>
76. Xu J., Zhao S., Teng T., Abdalla A.E., Zhu W., Xie L., et al. Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses*. 2020;12:244. <https://doi.org/10.3390/v12020244>
77. Isidori A. M., Arnaldi G., Boscaro M., Falorni A., Giordano C., Giordano R., et al. COVID-19 infection and glucocorticoids: update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency. *J. Endocrinol. Invest.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01266-w>
78. Scaroni C., Armigliato M., Cannavò S. COVID-19 outbreak and steroids administration: are patients treated for Sars-Cov-2 at risk of adrenal insufficiency? *J. Endocrinol. Invest.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01253-1>
79. Porfidia A., Pola R., Porfidia A., et al. Venous thromboembolism in COVID-19 patients. *J. Throm. Haemost.* 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14842>
80. Wei L., Sun S., Xu C., Zhang J., Xu Y., Zhu H., et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum. Pathol.* 2007;38:95–102. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.06.011..P>
81. Wei L., Sun S., Xu C., Zhang J., Xu Y., Zhu H., et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum. Pathol.* 2007;38:95–102. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.06.011>
82. Desailly R., Hober D. Virus and thyroiditis: an update. *Virolog. J.* 2009;6:5. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-6-5>
83. Bellastella G., Maiorino M. I., Esposito K. Endocrine complications of COVID-19: what happens to the thyroid and adrenal glands? *Endocrinol. Invest.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01311-8>
84. Liang Y.-P., Wang M.-L., Chien C.-S., Yarmishyn A. A., Yang Y.-P., Lai W.-Y., et al. Highlight of Immune Pathogenic Response and Hematopathologic Effect in SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-Cov-2 Infection. *Front. Immunol.* 2020;11:1022.
85. Lega S., Naviglio S., Volpi S., Tommasini A. Recent Insight into SARS-CoV2 Immunopathology and Rationale for Potential Treatment and Preventive Strategies in COVID-19. *Vaccines*. 2020;8:224–254. <https://doi.org/10.3390/vaccines8020224>
86. Zheng M., Gao Y., Wang G., Song G., Liu S., Sun D., et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol. Immunol.* 2020;17:533–5. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2>
87. Zeng Q., Li Y., Huang G., Wu W., Dong S., Xu Y. Mortality of COVID-19 is associated with cellular immune function compared to immune function in Chinese Han population. *Medrxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.08.20031229>
88. Zheng J. SARS-CoV-2: An Emerging Coronavirus that Causes a Global Threat. *Int. J. Biol. Sci.* 2020;16:1678–1685. [CrossRef]
89. Wang X., Xu W., Hu G., Xia S., Sun Z., Liu Z., et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol. Immunol.* 2020;1–3. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0424-9>
90. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507–513. [CrossRef]
91. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061–1069. [CrossRef]
92. Wang X., Xu W., Hu G., Xia S., Sun Z., Liu Z., et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell. Mol. Immunol.* 2020;1–3. [CrossRef]
93. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020. <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16387> [Epub ahead of print].
94. Sachdeva M., Gianottibc R., Shhaha M., Lucia B., Tosi D., Veraldic S., et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J. Dermatol. Sci.* 2020). <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2020.04.011>
95. Gianotti R. COVID 19 and the skin-heuristic review, *Dermo Sprint.* 2020. April 06. In press.
96. Manalo I. F., Smith M. K., Cheeley J., Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: transient livedo

- reticularis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.018> [Epub ahead of print].
97. Magro C., Mulvey J., Berlin D., Nuovo G., Salvatore S., Harp J., et al. Complementary associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases, *Transl. Res.* 2020. In press.
98. Ayala E., Kagawa F. T., Wehner J. H., Tam J., Upadhyay D. Rhabdomyolysis associated with 2009 influenza A(H1N1). *JAMA.* 2009;302:1863–1864. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1582>
99. Jin Min & Tong Qiaoxia. Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19. *Emerging infectious diseases.* 2020. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200445>
100. Lahiri D., Ardila A. COVID-19 Pandemic: A Neurological Perspective. *Cureus.* 2020;12(4):e7889. <https://doi.org/10.7759/cureus.7889>
101. Xu J., Qi L., Chi X. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol. Reprod.* 2006;74:410–416. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
102. Ding Y., He L., Zhang Q. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J. Pathol.* 2004;203:622–630. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
103. Fan C., Li K., Ding Y., Lu W., Wang JACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. *medRxiv.* 2020.
104. Shen Q., Xiao X., Aierken A., Liao M., Hua J. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. *medRxiv.* 2020
105. Song C., Wang Y., Li W., Hu B., Chen G., Xia P., et al. <https://doi.org/10.1101/2020.03.31.20042333>
106. Li R., Yin T., Fang F., Li Q., Chen J., Wang Y., et al. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. *ReproductiveBioMedicine.* 2020 (Online <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.04.018>)
107. di Mascio D., Khalil A., Saccone G., Nappi L., Scambia G., Berghella V., D'Antonio F. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1–19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. [Published online ahead of print, 2020 Mar 25]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology. MFM.* 2020;100107. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>
108. Schwartz D. A., Graham A. L. Potential maternal and infant outcomes from Coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: Lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses.* 2020;12(2):194. <https://doi.org/10.3390/v12020194>
109. Ferrazzi E. M., Frigerio L., Cetin I., Vergani P., Spinillo A., Prefumo F., et al. COVID-19 Obstetrics Task Force, Lombardy, Italy: executive management summary and short report of outcome. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2020. [Published online ahead of print, 2020 Apr 8]. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13162>
110. Conaldi P. G., et al. Distinct pathogenic effects of group B coxsackieviruses on human glomerular and tubular kidney cells. *J. Virol.* 1997;71(12):9180–9187.
111. Nowakowski T. J., et al. Expression Analysis Highlights AXL as a Candidate Zika Virus Entry Receptor in Neural Stem Cells. *Cell Stem. Cell.* 2016;18(5):591–596.
112. Jayawardena N., et al. Virus-Receptor Interactions: Structural Insights for Oncolytic Virus Development. *Oncolytic Virother.* 2019;8:39–56.
113. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12 — April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:422.
114. Dong Y., Mo X., Hu Y., et al. Epidemiology of COVID-19 among Children in China. *Pediatrics* 2020; 145.
115. Zimmermann P., Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39:355.
116. McCrindle B. W., Rowley A. H., Newburger J. W., et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(17):e927–e999. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484>

Об авторах • Authors

КОГАН Евгения Алтаровна — д.м.н., проф., член-корр. РАЕН, зав. кафедрой патологической анатомии им. А. И. Струкова ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России [Evgenia A. Kogan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences (RANS), Head of the A. I. Strukov Department of Pathological Anatomy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University] • {ORCID: 0000-0002-1107-3753}

БЕРЕЗОВСКИЙ Юрий Сергеевич — зав. отделением патологической анатомии ФГБНУ «ЦНИИТ» [Yuri S. Berzovskiy, Head of the Pathology Department, Central Tuberculosis Research Institute] • report-q@yandex.ru • {ORCID: 0000-0001-5904-0021}

ПРОЦЕНКО Дмитрий Дмитриевич* — к.м.н., доц. кафедры патологической анатомии им. А. И. Струкова ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России [Dmitry D. Protsenko, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the A. I. Strukov Department of Pathological Anatomy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University] • chief@medprint.ru • {ORCID: 0000-0002-5851-2768}

БАГДАСАРЯН Татевик Рафиковна — к.м.н., главный врач ФГБНУ «ЦНИИТ» [Tatevik R. Bagdasaryan, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Central Tuberculosis Research Institute] • cniit@ctri.ru • {ORCID: 0000-0001-9910-1570}

ГРЕЦОВ Евгений Михайлович — врач-патологоанатом ФГБНУ «ЦНИИТ» [Evgeny M. Gretsov, Pathologist, Central Tuberculosis Research Institute] • gem2505@yandex.ru • {ORCID: 0000-0002-2337-4692}

ДЕМУРА Софья Александровна — к.м.н., доц. кафедры патологической анатомии им. А. И. Струкова ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России [Sofya A. Demura, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the A. I. Strukov Department of Pathological Anatomy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University] • {ORCID: 0000-0001-9717-5496}

ДЕМЯШКИН Григорий Александрович — к.м.н., доц. кафедры патологической анатомии им. А. И. Струкова ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России [Grigory A. Demyashkin, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the A. I. Strukov Department of Pathological Anatomy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University] • {ORCID: 0000-0001-8447-2600}

КАЛИНИН Дмитрий Валерьевич — к.м.н., зав. патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России [**Dmitry V. Kalinin**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Pathology Department, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center] • dmitry.v.kalinin@gmail.com • {ORCID: 0000-0001-6247-9481}

КУКЛЕВА Анна Дмитриевна — аспирант кафедры патологической анатомии им. А. И. Струкова ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России [**Anna D. Kukleva**, Postgraduate Student of the A. I. Strukov Department of Pathological Anatomy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University] • {ORCID: 0000-0002-6690-3347}

КУРИЛИНА Элла Владимировна — зав. отделением патологической анатомии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России [**Ellа V. Kurilina**, Head of the Pathology Department, National Medical Research Center of Cardiology] • ellakurilina@yandex.ru • {ORCID: 0000-0002-3208-534X}

НЕКРАСОВА Татьяна Петровна — к.м.н., доц. кафедры патологической анатомии им. А. И. Струкова ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России [**Tatyana P. Nekrasova**, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the A. I. Strukov Department of Pathological Anatomy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University] • {ORCID: 0000-0001-6376-9392}

ПАРАМОНОВА Нина Борисовна — к.м.н., доц. кафедры патологической анатомии им. А. И. Струкова ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России [**Nina B. Paramonova**, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the A. I. Strukov Department of Pathological Anatomy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University] • {ORCID: 0000-0001-5380-7113}

ПОНОМАРЕВ Андрей Борисович — к.м.н., доц. кафедры патологической анатомии им. А. И. Струкова ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России [**Andrey B. Ponomarev**, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the A. I. Strukov Department of Pathological Anatomy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University] • {ORCID: 0000-0002-4242-5723}

РАДЕНСКА-ЛОПОВОК Стефка Господиновна — д.м.н., проф. кафедры патологической анатомии им. А. И. Струкова ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России [**Stefka G. Radenska-Lopovok**, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the A. I. Strukov Department of Pathological Anatomy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University] • {ORCID: 0000-0002-4669-260X}

СЕМЕНОВА Людмила Алексеевна — к.м.н., старший научный сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «ЦНИИТ» [**Lyudmila A. Semyonova**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry, Central Tuberculosis Research Institute] • lu.kk@yandex.ru • {ORCID: 0000-0002-1782-7763}

ТЕРТЫЧНЫЙ Александр Семенович — д.м.н., проф. кафедры патологической анатомии им. А. И. Струкова ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России [**Alexander S. Tertychny**, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the A. I. Strukov Department of Pathological Anatomy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University] • {ORCID: 0000-0001-5635-6100}

► **Вклад авторов.** Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы благодарны анонимным рецензентам за полезные замечания.

► **Contributions.** Authors are solely responsible for submitting the final manuscript to print. All authors participated in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors. The authors are grateful to anonymous reviewers for helpful comments.