

Особенности патологической анатомии легких при COVID-19

М.В.Самсонова^{1,2,✉}, *А.Л.Черняев*^{1,3,4}, *Ж.Р.Омарова*⁴, *Е.А.Першина*⁵, *О.Д.Мишнев*⁴, *О.В.Зайратьянц*⁶, *Л.М.Михалева*³, *Д.В.Калинин*^{7,8}, *В.В.Варясин*⁹, *О.А.Тишкевич*¹⁰, *С.А.Виноградов*¹¹, *К.Ю.Михайличенко*¹, *А.В.Черняк*¹

- 1 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- 2 Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина» Департамента здравоохранения города Москвы: 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, 86
- 3 Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека»: 117418, Россия, Москва, ул. Щюрупы, 3
- 4 Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1
- 5 Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 1 имени Н.И.Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы»: 117049, Россия, Москва, Ленинский просп., 8
- 6 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1
- 7 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В.Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Б. Серпуховская, 27
- 8 Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени И.В.Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы»: 109240, Россия, Москва, Яузская ул., 11
- 9 Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 52» Департамента здравоохранения Москвы: 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, 3
- 10 Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения города Москвы»: 105275, Россия, Москва, 8-я улица Соколиной горы, 15
- 11 Клиническая больница № 1 Акционерного общества Группы компаний «МЕДСИ»: 143442, Россия, Московская область, городской округ Красногорск, пос. Отрадное, вл. 2, стр. 1

Резюме

Целью статьи явилось изучение особенностей морфологических изменений в легких у умерших от COVID-19 в Москве за период 20.03.20–06.06.20. **Материалы и методы.** Проанализирован аутопсийный материал легких умерших от коронавирусной инфекции COVID-19 больных ($n = 123$: 54 женщины, 69 мужчин; средний возраст – 71 (30–94) год; продолжительность заболевания – 14 (3–65) суток), подтвержденной методом полимеразной цепной реакции. Проанализированы медицинские карты всех стационарных больных и все протоколы вскрытий. По данным всех наблюдений оценены макро- и микроскопические изменения в легких. **Результаты.** Патоморфологические изменения в легких соответствовали различным фазам диффузного альвеолярного повреждения (ДАП). Экссудативная фаза ДАП выявлена у 54 (43,9 %), пролиферативная – у 21 (14,63 %), их сочетание – у 51 (41,46 %) умершего. Описаны патогистологические особенности изменений в разные фазы заболевания. **Заключение.** При анализе аутопсийного материала установлено несоответствие между продолжительностью течения заболевания и фазой ДАП. У значительной части умерших обнаружено сочетание экссудативной и пролиферативной фазы заболевания. Описаны гистологические признаки, косвенно указывающие на нарушение системы коагуляции в течении COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, вирусная интерстициальная пневмония, патологическая анатомия, коагулопатия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Самсонова М.В., Черняев А.Л., Омарова Ж.Р., Першина Е.А., Мишнев О.Д., Зайратьянц О.В., Михалева Л.М., Калинин Д.В., Варясин В.В., Тишкевич О.А., Виноградов С.А., Михайличенко К.Ю., Черняк А.В. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 519–532. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532

Features of pathological anatomy of lungs at COVID-19

Mariya V. Samsonova^{1,2,✉}, *Andrey L. Chernyaev*^{1,3,4}, *Zhanna R. Omarova*⁴, *Ekaterina A. Pershina*⁵, *Oleko D. Mishnev*⁴, *Oleg V. Zayratyants*⁶, *Liudmila M. Mikhaleva*³, *Dmitry V. Kalinin*^{7,8}, *Valery V. Varyasin*⁹, *Oleg A. Tishkevich*¹⁰, *Sergey A. Vinogradov*¹¹, *Kirill Yu. Mikhaylichenko*¹, *Aleksandr V. Chernyak*¹

- 1 Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia
- 2 A.S.Loginov Moscow State Clinical and Research Center, Moscow Healthcare Department: Shosse Entuziastov 86, Moscow, 111123, Russia

- ³ Federal Research Institute of Human Morphology: ul. Tsyurupy 3, Moscow, 117418, Russia
- ⁴ N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia
- ⁵ N.I.Pirogov City Hospital No.1 Moscow Health Department: Leninskiy prosp. 8, 119049, Moscow, Russia
- ⁶ A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia: Moscow, ul. Delegatskaya 20, build. 1, Moscow, 127473, Russia
- ⁷ A.V.Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, Healthcare Ministry of Russia: ul. B. Serpukhovskaya, 27, Moscow, 117997, Russia
- ⁸ I.V.Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow Health Department: Yauzskaya ul. 11, Moscow, 109240, Russia
- ⁹ State Institution "City Hospital No.52", Moscow Health Department: Pekhotnaya ul. 3, Moscow, 123182, Russia
- ¹⁰ Infectious Clinical Hospital No.2, Moscow Health Department: 8-ya ul. Sokolinoy gory 15, Moscow, 105275, Russia
- ¹¹ «MEDSI group» Joint Stock Company: vill. Otradnoe, 2, build. 1, Krasnogorsk, Moscow region, 143442, Russia

Abstract

The research aim is to study the morphological features of COVID-19 in the lungs of patients who died in Moscow from March 20 to June 6, 2020. **Methods.** Autopsy material of the lungs from 123 deceased (54 women, 69 men) with COVID-19 coronavirus infection (confirmed by PCR) was analyzed, the median age was 71 (30 – 94) years, and the duration of the disease was 14 (3 – 65) days. In all cases, the patient's medical records and autopsy reports were analyzed. Macro- and microscopic changes in the lungs were evaluated in all the observations. **Results.** The pathology of the lungs in COVID-19 corresponds to various phases of diffuse alveolar damage (DAD). The exudative phase of DAD was detected in 54 (43.9%), the proliferative phase – in 21 (14.63%), and their combination – in 51 (41.46%) of the deceased. Histological features of different phases of DAD are described. **Conclusion.** An analysis of autopsy material revealed a mismatch between the duration of the course of the disease and the phase of diffuse alveolar damage. A significant portion of the dead found a combination of exudative and proliferative phases of the disease. Histological signs that indirectly indicate a violation of the coagulation system during COVID-19 are described.

Key words: COVID-19, viral interstitial pneumonia, pathology, coagulopathy.

Conflict of interest. The authors declare the absence of conflict of interests.

For citation: Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Omarova Zh.R., Pershina E.A., Mishnev O.D., Zayratyants O.V., Mikhaleva L.M., Kalinin D.V., Varyasin V.V., Tishkevich O.A., Vinogradov S.A., Mikhaylichenko K.Yu., Chernyak A.V. Features of pathological anatomy of lungs at COVID-19. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 519–532 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532

В декабре 2019 г. в Ухане (провинция Хубэй, Китай) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции, возбудителем которой явился вирус SARS-CoV-2, стремительно распространившейся по миру; 11.03.20 Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) объявлена пандемия [1]. Заболевание получило наименование COronaVIrus Disease-2019 (COVID-19). Сведения об эпидемиологии, клинических особенностях, профилактике и лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19 пока ограничены и пополняются практически ежедневно.

Предотвращение распространения COVID-19 явилось чрезвычайно сложной задачей, обусловленной высокой контагиозностью коронавируса SARS-CoV-2, отсутствием эффективных противовирусных препаратов и вакцин и потенциально большим числом пациентов с бессимптомным течением заболевания. К сожалению, тяжелое течение COVID-19 наблюдается примерно у 20 % инфицированных. По данным ВОЗ на 02.07.20, летальность от COVID-19 в мире составила 4,86 % [2].

Известно, что наиболее тяжелым клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции является вирусная интерстициальная пневмония в виде диффузного альвеолярного повреждения (ДАП) (клинически – острый респираторный дистресс-синдром – ОРДС), реже – с развитием тромбогеморрагического синдрома и септического шока. Респираторный дистресс-синдром, развивающийся у пациентов с тяжелым течением COVID-19, может отличаться от классического ОРДС. При наличии выраженной гипоксемии от-

мечается относительно сохранная механика легких, характеризующаяся высокими респираторным комплаенсом и фракцией шунта. Следовательно, патология и патофизиология COVID-19 может отличаться от известного ОРДС [3]. Дизрегуляция иммунного ответа при COVID-19 характеризуется провоспалительной фазой с развитием последующей иммунной супрессии [4]. Кроме того, предполагается, что фундаментальным патогенетическим аспектом, приводящим к смерти при наиболее тяжелом течении заболевания, являются микрососудистые нарушения [5].

Таким образом, несмотря на значительный объем накопленных данных, в настоящее время число публикаций о патоморфологических особенностях COVID-19 ограничено, при этом патофизиология заболевания остается недостаточно изученной.

Целью исследования явилось изучение морфологических изменений в легких у больных, умерших от COVID-19 в Москве в период 20.03.20–06.06.20.

Материалы и методы

Проведен анализ аутопсийного материала легких, полученного от умерших больных ($n = 123$: 54 женщины, 69 мужчин; средний возраст – 71 (30 – 94) год), медицинских карт стационарных больных и протоколов вскрытий. По результатам прижизненного исследования назофарингеальных мазков методом полимеразной цепной реакции у всех умерших подтверждена новая коронавирусная ин-

Таблица 1
Основные клинические и лабораторные показатели
Table 1
Basic clinical and laboratory findings

Характеристика	Показатель
Пол, n:	
• женский	54
• мужской	69
Возраст*, годы	71 (30–94)
Диагноз COVID-19 (исследование назо-, орофарингеального мазка методом полимеразной цепной реакции в реальном времени)**; n (%)	123 (100)
Время от появления симптомов до наступления смерти, сутки*	14 (3–65)
Продолжительность госпитализации, сутки*	6 (1–62)
Продолжительность искусственной вентиляции легких, сутки*	4 (1–30)
Коморбидные заболевания**; n (%):	
• сахарный диабет 2-го типа	39 (32,5)
• ожирение	19 (15,83)
• артериальная гипертензия	61 (49,59)
• хроническая ишемическая болезнь сердца	30 (24,39)
• хроническая ишемия головного мозга, острое нарушение мозгового кровообращения	4 (3,25)
• инфаркт миокарда	3 (2,5)
• лейкозы, лимфомы	9 (7,5)
• злокачественные новообразования	5 (4,16)
• болезни органов дыхания	15 (12,5)
• вирус иммунодефицита человека	4 (3,33)
• трансплантация почек	1 (0,83)
• туберкулез легких	1 (0,83)
• парапроктит	1 (0,83)
Лабораторные показатели:	
Общее количество лейкоцитов ($\times 10^9 / л$)***	11,24 \pm 7,29 (1,4–31,4)
Абсолютное число лимфоцитов ($\times 10^9 / л$)*	0,6 (0–9)
С-реактивный белок (мг / л)*	170 (15–431)

Примечание: * – медиана (минимум-максимум) для количественных переменных с нормальным распределением; ** – абсолютные значения (%); *** – средние значения \pm стандартное отклонение (минимум-максимум); референсные значения: для общего числа лейкоцитов – $(4,0-11,0) \times 10^9 / л$, для абсолютного числа лимфоцитов – $(1,5-4,5) \times 10^9 / л$, для концентрации С-реактивного белка – $< 5 мг / л$.

Note: *, median (minimum-maximum) for normal distribution quantitative variables; **, absolute values (%); ***, mean values \pm standard deviation (minimum / maximum); reference values: for total number of leukocytes – $(4.0 - 11.0) \times 10^9/l$, for absolute number of lymphocytes – $(1.5 - 4.5) \times 10^9/l$, and for C-reactive protein concentration- $< 5 mg/l$.

фекция COVID-19. Продолжительность заболевания (от момента появления симптомов до наступления смерти) составила 14 (3–65) суток, продолжительность госпитализации – 6 (1–65) суток. У части пациентов проводилась искусственная вентиляция легких (медиана продолжительности – 4 (1–30) суток). Изучены патологоанатомические диагнозы всех умерших, зафиксировано наличие основного и коморбидных заболеваний. Среди коморбидных заболеваний наиболее часто встречались артериальная гипертензия (49,59 %), хроническая ишемическая болезнь сердца (24,39 %), сахарный диабет 2-го типа (32,5 %) и ожирение (15,83 %). Основные клинические и лабораторные данные приведены в табл. 1.

Таблица 2
Частота встречаемости гистологических признаков;
n (%)
Table 2
The frequency of occurrence of histological signs; n (%)

Показатель	Число случаев
Отек	104 (84,55)
Крахмальные тельца	9 (7,32)
Гиалиновые мембраны	99 (80,49)
Цитотоксический эффект	63 (51,22)
Десквамация бронхов	92 (74,80)
Метаплазия эпителия бронхов	35 (28,45)
Десквамация эпителия альвеол	91 (73,98)
Метаплазия эпителия альвеол	60 (48,78)
Мегакариоциты	37 (30,08)
Макрофаги в альвеолах	89 (72,36)
Плазматические клетки в альвеолах	73 (53,35)
Нейтрофилы	40 (32,52)
Эритроциты в альвеолах	93 (75,6)
Эритроциты в бронхах	15 (12,2)
Сидерофаги и гемосидерин в альвеолах	46 (37,36)
Инфаркты / кровоизлияния	51 (41,46)
Тромбы в артериях	60 (42,78)
Тромбы в венах	31 (25,20)
Микротромбы (в капиллярах, артериолах, венах)	12 (9,76)
Отечная миксоидная строма	11 (8,94)
Интерстициальное воспаление	69 (56,1)
Фибрин в альвеолах	80 (65,04)
Фибрин в бронхах	6 (4,9)
Фибробластическая ткань	61 (49,59)
Фиброз межальвеолярных перегородок	16 (13,01)
Полнокровие межальвеолярных перегородок	17 (13,82)
Острое вздутие	15 (12,20)
Аспирация	3 (2,44)
Костные балки в альвеолах	7 (5,69)
Васкулит / микроваскулит	10 (8,13)
Бактериальная пневмония	30 (24,39)

Макро- и микроскопические изменения в легких оценивались во всех 123 (100 %) случаях. В каждом наблюдении проанализировано 3–10 препаратов (кусочков из разных отделов правого и левого легкого). Гистологические препараты легких окрашивались гематоксилином и эозином, проведена окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Выполнено иммуногистохимическое исследование с антителами к FVIII, депарафинирование, регидратация, демаскировка антигенов, окраска производилась при помощи специализированной автоматизированной системы BenchMark® ULTRA (Ventana, США).

Оценка микроскопических изменений в легких проводилась по модифицированной схеме T.Mauad et al. [6], учитывались признаки, приведенные в табл. 2.

Показатели с нормальным распределением представлены в виде средних значений \pm стандартное отклонение, показатели без нормального распределения – как медиана (разброс). Качественные пере-



Рис. 1. Макропрепарат легкого. «Шоковое» легкое: на разрезе – ткань с чередованием участков красного и темного-красного цвета (кровоизлияния) под висцеральной плеврой
Figure 1. Gross cross section of the lung. “Shock lung”: red surface with focal dark red areas (hemorrhage) under the visceral pleura



Рис. 2. Макропрепарат легкого. Организующаяся пневмония: обширные участки серо-желтого цвета
Figure 2. Gross cross section of the lung. Organizing pneumonia: large areas of gray-yellow color

менные представлены в виде частоты и процентного распределения. Для анализа использовался пакет статистических программ *Statistica 13*.

Результаты

На аутопсии выявлено резко выраженное полнокровие внутренних органов, особенно легких, в некоторых случаях наблюдались множественные мелкоточечные кровоизлияния в париетальной и висцеральной плевре, шоковые почки. Легкие, как правило, заполняли весь объем грудной полости. Масса легких составляла 1 450 (700–3 200) г. Макроскопически наблюдалась типичная картина «шоковых легких» («лаковая» темно-вишневая

поверхность легких, «резиновая» плотность ткани, цвет на разрезе – от темно-вишневого до коричнево-красного, маловоздушность) (рис. 1). С поверхностей разрезов стекала малиновая непрозрачная густая жидкость, с трудом выдавливаемая из ткани. Как правило, в передних отделах в нескольких случаях наблюдались участки острого вздутия, встречались ателектазы (дистелектазы), геморрагические инфаркты, а также кровоизлияния, местами сливающиеся между собой, разных размеров, иногда с захватом целых долей. В некоторых случаях в ветвях легочных артерий и вен обнаружены обтурирующие тромбы. На поздних сроках заболевания легкие были уплотнены, цвет ткани на разрезе в этих зонах – сероватый или серовато-желтый (рис. 2).

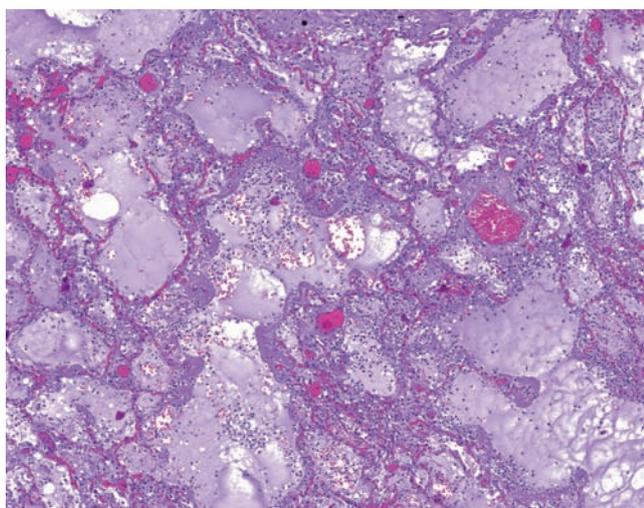


Рис. 3. Внутриальвеолярный отек и гиалиновые мембраны по контуру альвеол. Окраска гематоксилином и эозином, × 100
Figure 3. Intraalveolar edema with hyaline membranes lining the alveoli. H&E, × 100

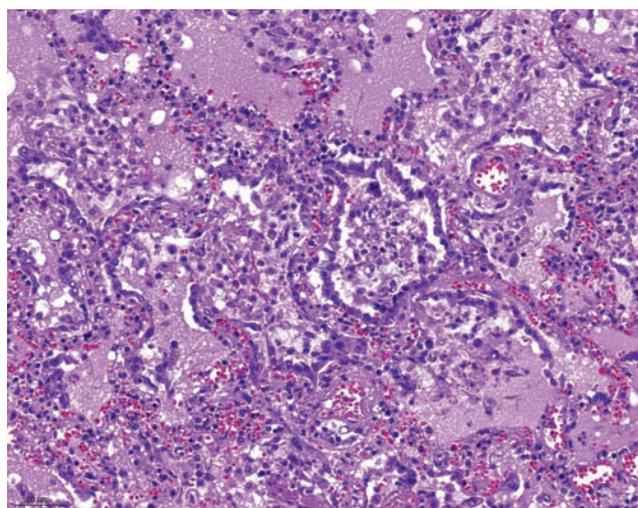


Рис. 4. Внутриальвеолярный отек, пласты десквамированного альвеолярного эпителия и макрофаги в просветах альвеол. Окраска гематоксилином и эозином, × 200
Figure 4. Intraalveolar edema, macrophages, desquamation of pneumocytes. H&E, × 200

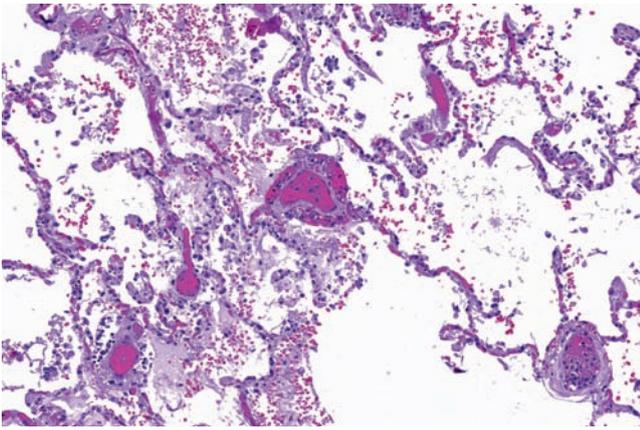


Рис. 5. Небольшой внутриальвеолярный отек, макрофаги, лимфоциты в просветах альвеол, организующийся тромб в артериоле, полнокровие артериол. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$
Figure 5. Mild intraalveolar edema, macrophages, lymphocytes, organizing thrombus in the arterioli, congestion of the arterioles. H&E, $\times 100$

При гистологическом исследовании в легких выявлены признаки вирусной интерстициальной пневмонии в виде ДАП в различные фазы.

Экссудативная фаза ДАП установлена у 54 (43,9 %) умерших, медиана длительности заболевания у них составила 11 (4–37) суток. При гистологическом исследовании в легочной ткани обнаружены выраженный внутриальвеолярный отек, гиалиновые мембраны, выстилающие контуры респираторных бронхиол, альвеолярных ходов и мешочков, альвеол в виде полосок разной толщины (рис. 3). Отмечено повреждение эпителия, связанное с вирусным воздействием, — деск-

вамация бронхиального и бронхиолярного эпителия, альвеолоцитов 1-го и 2-го типа, пролиферация альвеолоцитов 2-го типа (рис. 4). У большинства умерших обнаружены признаки цитопатического повреждения эпителия с появлением уродливых альвеолоцитов разнообразных форм, характеризующихся изменением ядра с появлением ядрышек, атипических митозов, в некоторых случаях в клетках выявлены просветления вокруг ядра в виде гало, а также округлые частицы в цитоплазме. В просветах альвеол нередко встречались небольшие симпласты, у части умерших — многоядерные альвеолоциты. Наряду с изменениями альвеолярного эпителия среди десквамированного бронхиального эпителия наблюдались эпителиоциты с укрупненными ядрами. В единичных наблюдениях ($n = 6$) в просветах бронхов и бронхиол обнаружен фибрин. В некоторых случаях отмечено полнокровие сосудов (ветвей легочных артерий и вен, капилляров межальвеолярных перегородок) с повреждением и десквамацией эндотелиоцитов, сладжами эритроцитов, организующимися и фибриновыми тромбами (рис. 5), очагами периваскулярных кровоизлияний, внутрибронхиальными и внутриальвеолярными скоплениями эритроцитов. У $\frac{1}{3}$ умерших выявлены очаговые кровоизлияния и / или геморрагические инфаркты. В эндотелии сосудов у пациентов с COVID-19 обнаружена выраженная экспрессия FVIII (рис. 6). Интерстициальное воспаление в эту фазу представлено лимфоидной инфильтрацией межальвеолярных перегородок. Наблюдалось также довольно выраженное внутриальвеолярное скопление лимфоцитов и макрофагов. В редких случаях в цитоплазме альвеолярных макрофагов наблюдались

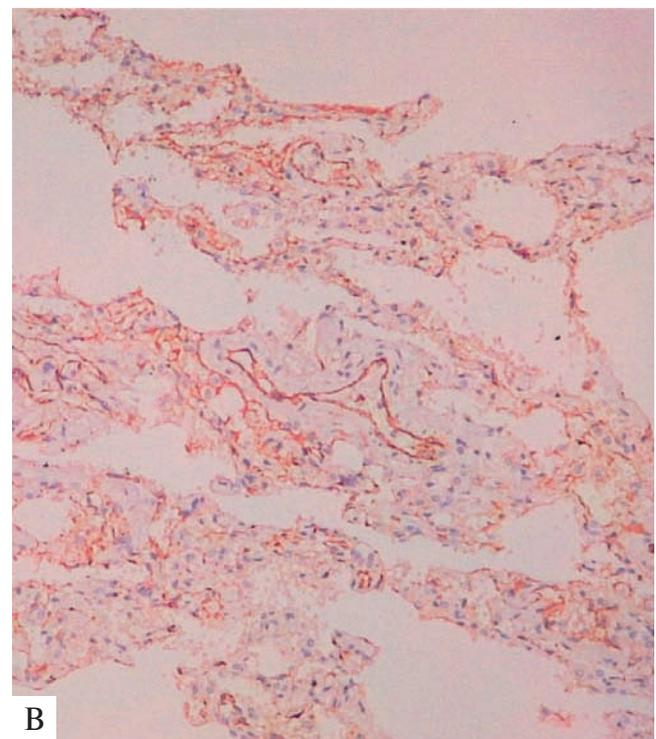
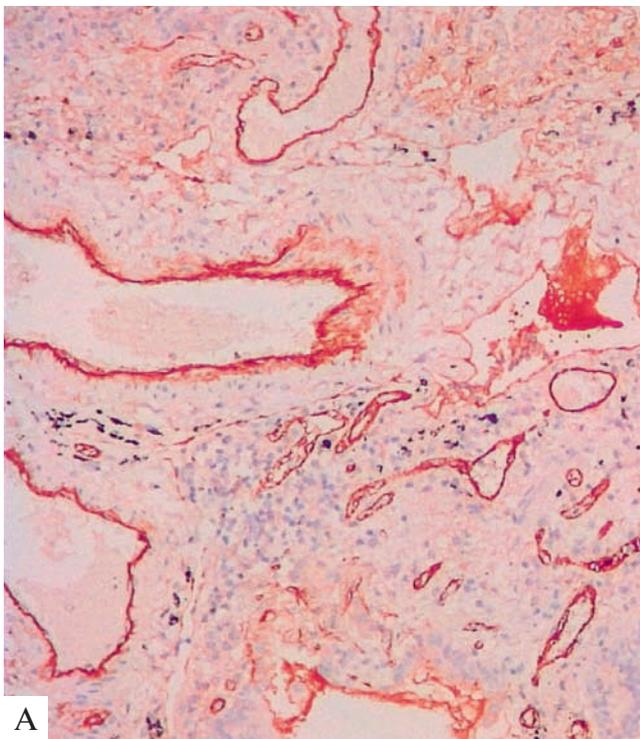


Рис. 6. Экспрессия FVIII в эндотелии сосудов: А — при вирусной пневмонии COVID-19; В — в контрольном наблюдении (операционный материал пациента, оперированного по поводу рака легкого, неизмененный участок ткани). Иммуногистохимическое окрашивание, $\times 200$
Figure 6. FVIII expression in endothelium: A, COVID-19 viral pneumonia; B, Control surgical material from the patient operated for lung cancer, unaffected area). IHC, $\times 200$

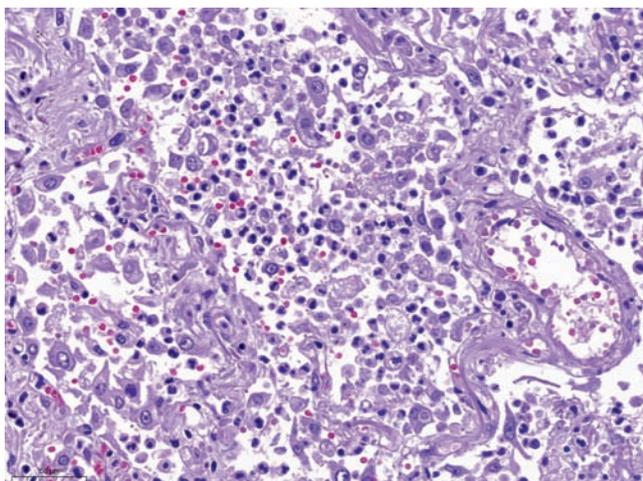


Рис. 7. Скопления в просветах альвеол десквамированных альвеолоцитов с цитопатическими изменениями, макрофагов, аутофагия: клеточные фрагменты в цитоплазме макрофагов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$
 Figure 7. Intraalveolar accumulation of desquamation of pneumocytes with cytopathic changes, macrophages, autophagy: cell fragments in the cytoplasm of macrophages. H&E, $\times 250$

фагоцитированные фрагменты клеток и эритроциты (рис. 7).

Пролиферативная фаза ДАП, характеризующаяся наряду с описанными изменениями появлением внутриальвеолярных скоплений фибрина разной степени зрелости, отеком межальвеолярных перегородок разной степени выраженности с инфильтрацией их лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами, единичными нейтрофилами, выявлена у 21 (14,63 %) умершего пациента (продолжительность заболевания — 17 (9–23) суток). В эту фазу заболевания у части пациентов обнаружился миксидный отек межальвеолярных перегородок и периваскулярной соединительной ткани, выявлена проли-

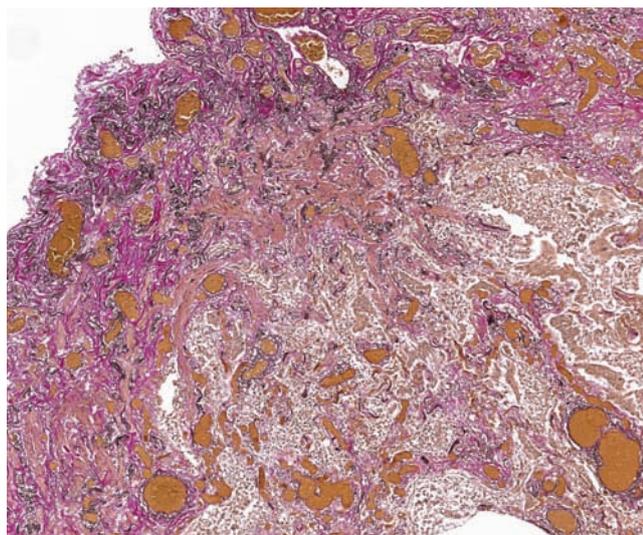


Рис. 9. Подплевральный участок фиброза: соединительная ткань с наибольшим числом коллагеновых и эластических волокон, пролиферацией гладких мышц, ангиоматоз. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону, $\times 50$
 Figure 9. Subpleural fibrosis: connective tissue with a small number of collagen and elastic fibers, smooth muscle proliferation, angiomatosis. Stained with picrofuchsin by Van Gieson, $\times 50$

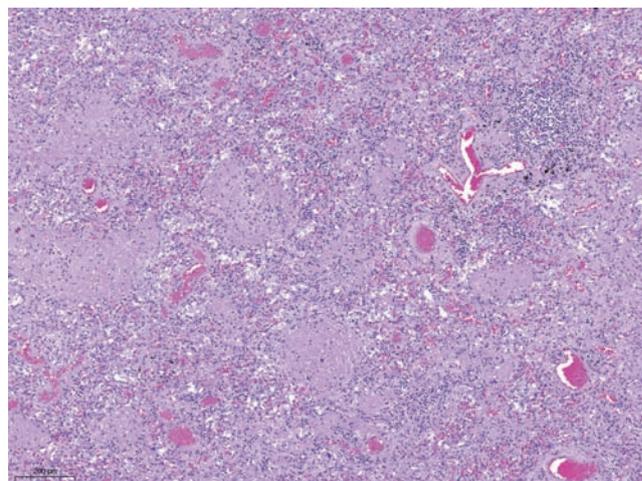


Рис. 8. Фибробластическая ткань в просветах альвеол в виде клубочков, очаг лимфоидной инфильтрации. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$
 Figure 8. Intraalveolar fibroblastic tissue in the form of glomeruli, the focus of lymphoid infiltration. H&E, $\times 40$

ферация фибробластов, а также отложения коллагена в стенках альвеол. У части пациентов интерстициальное воспаление было довольно выраженным, что проявлялось резко выраженным утолщением межальвеолярных перегородок. В эту фазу наблюдалась организация фибрина с появлением разрозненных фибробластов, разрастания фибробластической полиповидной ткани в просветах альвеол и респираторных бронхиол. В некоторых случаях обнаружены крахмальные тельца в альвеолах как следствие длительно продолжавшегося отека. Внутриальвеолярное скопление макрофагов, лимфоцитов и плазматических клеток, чаще обнаруживаемое в экссудативную фазу, выявлено также у умерших больных с пролиферативными изменениями в легких. Для этой фазы заболевания было характерно наличие репаративных изменений бронхиолярного и альвеолярного эпителия в виде пролиферации альвеолоцитов II типа и плоскоклеточной метаплазии.

Обнаружены также очаговые участки молодой соединительной ткани в виде «клубочков» (рис. 8). Кроме того, встречались участки фиброателектазов, состоящих из нежной соединительной ткани с небольшим количеством коллагеновых волокон и пролиферацией гладких мышц (рис. 9), однако выраженного фиброза с отложением коллагена не обнаружено ни у одного умершего. У 7 из 54 умерших с признаками пролиферативной фазы ДАП в полостях альвеол обнаружены фрагменты костной ткани с локализацией ($n = 1$) среди десквамированных и метаплазированных альвеолоцитов.

При инфекции COVID-19 весьма часто (48 (39,02 %) случаев; медиана продолжительности заболевания — 15 (11–65) суток) наблюдалось сочетание экссудативной и пролиферативной фаз ДАП. Так, в одних участках легкого выявлялся острый процесс с наличием отека и гиалиновых мембран, в других — признаки пролиферативной фазы (организация фи-

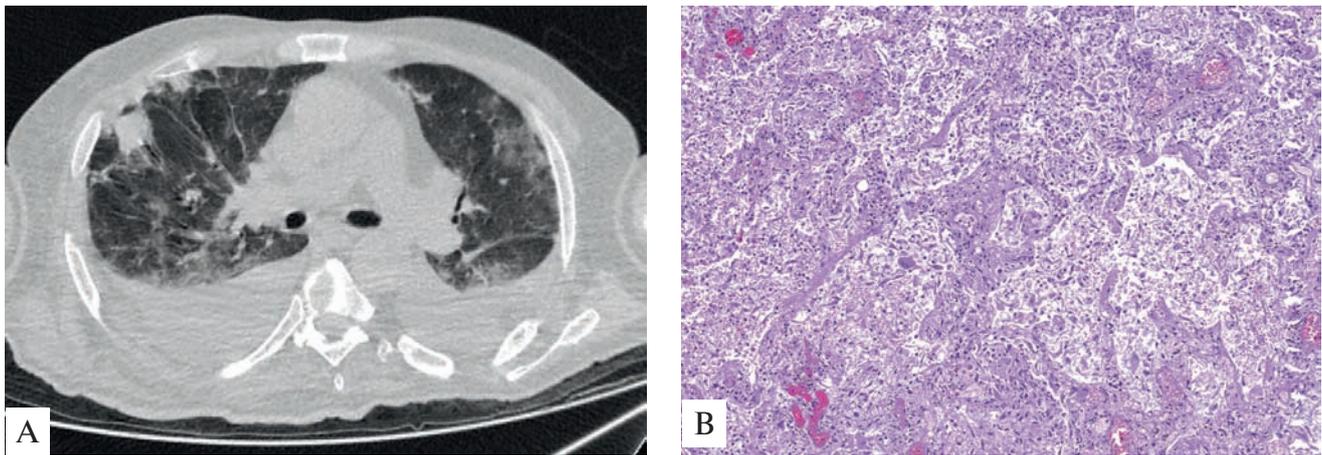


Рис. 10. Пациент 70 лет. SARS-CoV-2+. Продолжительность заболевания – 65 дней. Экссудативно-пролиферативная фаза диффузного альвеолярного повреждения: А – компьютерная томография легких. Прогрессирование заболевания (неоднородный участок уплотнения по типу неоднородного «матового стекла» в язычковых сегментах левого легкого, участки консолидации округлой формы в кортикальных отделах правого легкого, двусторонний плевральный выпот); В – фибробластическая ткань, десквамированный альвеолярный эпителий с цитопатическими изменениями, макрофаги в просветах альвеол, фиброз межальвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Figure 10. Patient 70 years old. SARS-CoV-2+. The duration of the disease is 65 days. The exudative with proliferative phase of diffuse alveolar damage: A, Computer tomogram of the lungs. Disease progression: foci of heterogeneous “ground-glass” opacity in the lingular segments of the left lung, areas of the round shape consolidation in the cortical zones of the right lung, bilateral pleural effusion; B, Fibroblastic tissue, desquamated pneumocytes with cytopathic changes, macrophages in the lumens of the alveoli, fibrosis of the alveolar septa. H&E, $\times 100$

брина, очаги организующейся пневмонии, иногда весьма распространенные, или очаги грануляционной ткани).

При длительном (> 15 – 20 суток) течении заболевания в участках легкого с типичными признаками пролиферативных изменений наблюдались отек, гиалиновые мембраны и выраженная десквамация альвеолоцитов, в т. ч. с признаками цитопатических изменений (рис. 10), а также появление сидерофагов в альвеолах и отложение железосодержащего пигмента в эндотелии и стенке сосудов.

Гистологические изменения, косвенно свидетельствующие в пользу нарушения коагуляции, а именно – появление внутриальвеолярных кровоизлияний,

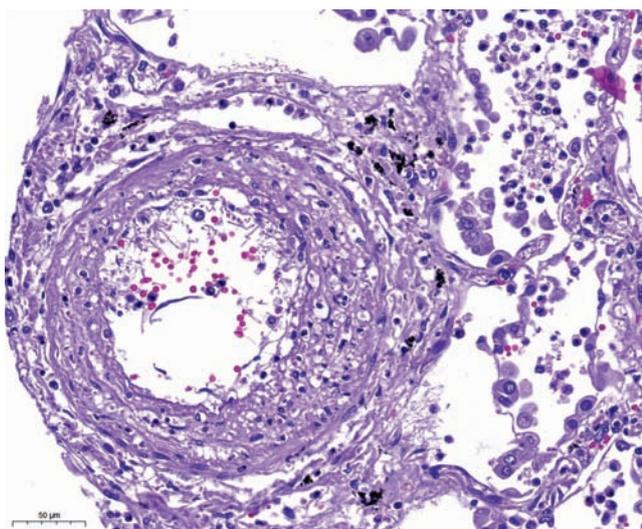


Рис. 11. Иммунное воспаление в стенке сосуда: лимфоциты в интима и просвете ветви легочной артерии, сетчатый фибрин. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Figure 11. Immune inflammation in the vessel wall: lymphocytes in the intima and lumen of the branch of the pulmonary artery, reticular fibrin. H&E, $\times 100$

тромбов в ветвях легочных артерий и вен, обнаружены при всех фазах заболевания. Минимальные признаки васкулита в виде лимфоидной инфильтрации стенки сосуда выявлены у 10 умерших (рис. 11), при этом острый васкулит и эндотелиит наблюдались лишь при присоединении бактериальной пневмонии. В капиллярах межальвеолярных перегородок более чем в $\frac{1}{2}$ наблюдений обнаруживались мегакариоциты (рис. 12). У умерших с подтвержденной инфекцией COVID-19 и продолжительностью заболевания 4, 27 и 32 суток ($n = 3$) в легких обнаружены только минимальные признаки внутриальвеолярного отека с единичными гиалиновыми мембранами (рис. 13), при этом в капиллярах межальвеолярных перегородок выявлены сладжи эритроцитов, а в ветвях легочных артерий и вен – фибриново-эритроцитарные микротромбы и сладжи эритроцитов с частичным их лизисом.

В единичных наблюдениях выявлены изменения в плевре в виде очаговой лимфоплазматической инфильтрации, соответствовавшие мелким белесоватым высыпаниям, которые определялись при макроскопическом исследовании на висцеральной плевре.

Признаки бактериальной пневмонии установлены у 30 (24,39 %) умерших, при этом в зонах с типичными признаками ДАП чаще определялись мелкие фокусы внутриальвеолярных скоплений лейкоцитов, не затрагивающих дольки. Очаговая или очагово-сливная бронхопневмония с присоединением бактериальной инфекции отмечена у $\frac{1}{2}$ умерших. В 1 случае макроскопически наблюдались множественные округлые абсцессы, подтвержденные при гистологическом исследовании. При гистологическом исследовании в просветах бронхиол и альвеол обнаружены инородные частицы (пищевые массы) ($n = 3$), в одном из этих случаев – при отсутствии признаков аспирационной пневмонии.

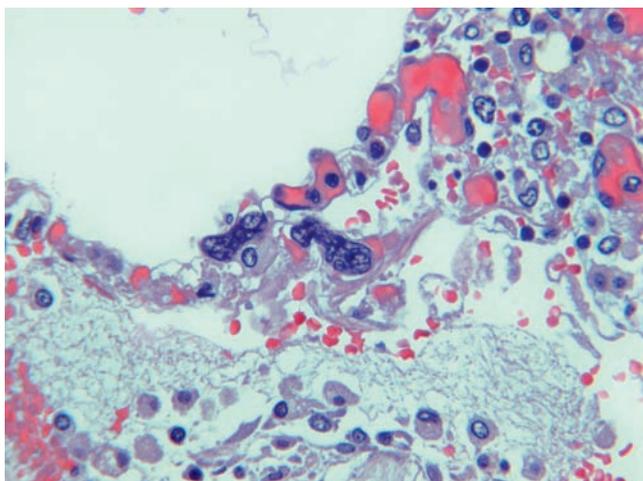


Рис. 12. Мегакариоциты в капиллярах межальвеолярных перегородок, единичные макрофаги и нити фибрина в просвете альвеолы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$
 Figure 12. Megakaryocytes in the capillaries of intraalveolar septa, scanty macrophages and filaments of fibrin in the lumen of the alveoli. H&E, $\times 100$

Обсуждение

На сегодняшний день в мировой литературе опубликовано около 30 патологоанатомических описаний изменений в легких, вызванных вирусом SARS-CoV-2. В настоящем исследовании проанализирован наибольший на сегодняшний день объем аутопсийного материала, полученного от умерших больных ($n = 123$) в период 20.03–06.06.20, причиной смерти которых явилась новая коронавирусная инфекция COVID-19.

Тяжелое течение заболевания характеризуется развитием вирусной интерстициальной пневмонии, типичным морфологическим проявлением которой является ДАП. Гистологические изменения при COVID-19 сходны с таковыми, описанными ранее при тяжелом остром респираторном синдроме (SARS), Ближневосточном респираторном синдроме (MERS) и гриппе А (H1N1) [7–9].

Наиболее впечатляющей особенностью морфологических проявлений COVID-19 является обнаруженное при исследовании несоответствие между продолжительностью течения заболевания и фазой ДАП. Так, изменения, характерные для экссудативной фазы, наблюдались на 3–37-й день заболевания, а признаки пролиферации – уже на 7-е сутки появления симптомов. Последний факт можно, вероятно, объяснить тем, что в некоторых случаях наблюдался продолжительный период бессимптомного или почти бессимптомного течения болезни. Кроме того, в 41,46 % наблюдений выявлено сочетание экссудативной и пролиферативной фазы заболевания. В исследовании *A.N. Duarte-Neto et al.* сочетание экссудативной и пролиферативной фазы заболевания выявлено у 8 из 10 умерших [7]. Авторы полагают, что это связано с временной эволюцией повреждения, а также с проведением механической вентиляции. Предположительным объяснением такого феномена может быть особенность клиническо-

го течения заболевания. Хорошо известно, что в некоторых случаях временное улучшение состояния, а также клинических и лабораторных показателей сменяется повторным ухудшением, что, вероятно, связано с волнообразным характером процесса репликации вируса в эпителии нижних дыхательных путей и альвеолярном эпителии. Этим можно объяснить и тот факт, что у части пациентов в позднюю пролиферативную фазу ДАП наблюдалась десквамация альвеолярного эпителия с выраженными цитопатическими изменениями (см. рис. 10). Нельзя исключить, что это может быть связано с длительной персистенцией вируса, который обнаруживается в ткани легкого в течение многих дней и является триггером для повторного повреждения легких и прогрессии заболевания [10, 11]. При этом в позднюю фазу течения болезни РНК вируса уже не определяется в материале назофарингеальных мазков. Такая временная гетерогенность отличает течение COVID-19 от других вирусных пневмоний. Во время эпидемии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1), морфологические изменения четко соответствовали продолжительности заболевания и фазам ДАП [12].

Цитопатические изменения в эпителии обусловлены, вероятнее всего, прямым вирусным повреждением клеток. Бронхиолярный эпителий, альвеолоциты 1-го и преимущественно 2-го типа экспрессируют рецепторы к ангиотензинпревращающему ферменту-2 (АПФ2), позволяющему вирусу проникать в клетку. В ряде исследований [11, 13] вирус SARS-CoV-2 обнаружен в альвеолярном эпителии. Многоядерные альвеолоциты нехарактерны для вируса гриппа, они также не были описаны при SARS и MERS, однако ряд авторов указывают на их наличие при инфекции COVID-19 [14, 15]. Появление многоядерных клеток эпителия, вероятно, отражает нарушение процесса пролиферации клеток и нормальной репарации эпителия. Однако такие клетки обнаружены в небольшом числе наблюдений.

В литературе обсуждается вопрос относительно вирусного повреждения лимфоцитов, преимущественно CD4⁺ T-клеток. Несмотря на то, что на лимфоцитах отсутствуют рецепторы к ангиотензинпревращающему ферменту-2, есть предположение, что вирус может проникать в клетку путем слияния мембран и эндоцитоза, в результате чего, как предполагается, происходит апоптоз или пироптоз части лимфоцитов [16]. Выявленные в данном исследовании фрагменты клеток и эритроцитов в цитоплазме макрофагов могут являться косвенным свидетельством апоптоза лимфоцитов, однако это требует дальнейшего подтверждения. Обнаружение таких макрофагов может быть также косвенным свидетельством массивной активации макрофагальной системы, частично сходной с таковой при вторичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе [17]. Ранее признаки гемофагоцитоза обнаруживались в лимфатических узлах, селезенке, костном мозге, сердце и печени [18]. Такие изменения выявлены в экссудативную фазу, в определенный период которой определяется максимально выраженное внутриальвеолярное

скопление макрофагов, лимфоцитов и плазмочитов наряду с воспалительной инфильтрацией межальвеолярных перегородок. По всей вероятности, это происходит в период «цитокинового шторма», сопровождающегося резким снижением абсолютного числа лимфоцитов в крови.

В ряде морфологических исследований, основанных на аутопсийном материале умерших с COVID-19, продемонстрирована высокая частота тромбоэмболических изменений в легких. Так, в исследовании *D. Wichmann et al.* [19] отмечается высокая частота (58 %) глубоких венозных тромбозов у 12 умерших, в работе *C. Edler et al.* – у 40 % из 80 умерших [20]. Во многих работах подтверждена высокая частота обнаружения тромбов и микротромбов в легких [21, 22]. В данном исследовании частота выявления тромбов в ветвях легочной артерии, вен и микрососудах составила 42,78, 25,20 и 9,76 % соответственно. Однако, несмотря на имеющиеся данные о системной коагуляции, в большинстве наблюдений следует расценивать эти изменения в легких как тромбоз, а не в качестве тромбоэмболии (за исключением четко выявленных тромбоэмболов на аутопсии). При этом учитывался характер внутрисосудистого содержимого – от сладжей эритроцитов до фибриново-эритроцитарных тромбов, а также сетчатого фибрина в просветах сосудов. Фибриновые тромбы в ветвях легочной артерии обнаружены в данном исследовании лишь в 2 наблюдениях. В то же время в ряде исследований [20, 21] показана высокая частота внутривенозных тромбозов и микротромбозов. В работе *M. Ackermann et al.* частота капиллярных микротромбозов при COVID-19 была в 9 раз выше, чем при гриппе А (H1N1) [20]. При помощи сканирующей и конвекционной коррозионной электронной микроскопии продемонстрировано наличие ви-

русных частиц в эндотелии сосудов легких, а также признаков капиллярного ангиогенеза.

Коагулопатия является частым проявлением при тяжелом течении COVID-19. Так, в исследовании [22] ($n = 191$) признаки нарушения свертывания отмечались у 50 % умерших от COVID-19 по сравнению с 7 % случаев наличия таковых у выживших. Высокая концентрация D-димера ($> 1\,000$ мкг / мл) является прогностически неблагоприятным фактором, ассоциированным с высоким риском смерти. Однако у пациентов с COVID-19 не происходит существенного снижения доли тромбоцитов и концентрации фибриногена. Как правило, у пациентов с новой коронавирусной инфекцией не развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Последний выявлен лишь в небольшом числе случаев при терминальной стадии заболевания. В связи с этим коагуляционный синдром при COVID-19 предлагается называть «диффузной легочной внутрисосудистой коагулопатией» [17, 23].

Активация системы коагуляции описана для ряда вирусных пневмоний, включая коронавирусную, а также вызванную вирусами Эбола, иммунодефицита человека и Денге [24, 25]. Коронавирусная инфекция может быть триггером нарушения системы коагуляции, патогенетические механизмы которой сложны и включают эндотелиальную дисфункцию, характеризующуюся повышением выработки фактора фон Виллебранда, системное воспаление с активацией Toll-подобных рецепторов, а также активацию прокоагуляционных факторов. Предполагается, что процесс тромбообразования может быть связан с гипоксией, вызывающей активацию факторов транскрипции, и иммунным повреждением, связанным с действием антифосфолипидных антител [13, 25–28]. Ряд авторов в качестве причины поврежде-

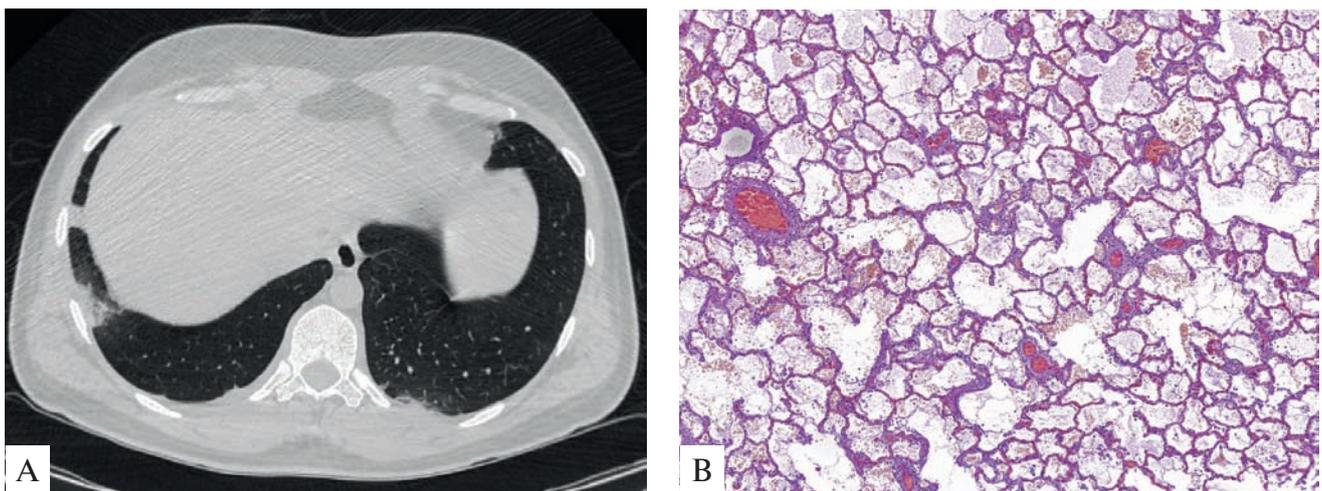


Рис. 13. Пациент 34 лет. SARS-CoV-2+. Сочетанное заболевание: дилатационная кардиомиопатия. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. А – компьютерная томография легких. Остаточные явления вирусной пневмонии: субплевральный участок неоднородной консолидации в нижней доле правого легкого, субплевральное линейное уплотнение в нижней доле левого легкого; В – минимальные признаки внутриальвеолярного отека, единичные гиалиновые мембраны, полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, сладжи эритроцитов в ветвях легочной артерии
Figure 13. Patient 34 years old. SARS-CoV-2+. Concomitant disease: dilated cardiomyopathy. Disseminated intravascular dissemination: A, Computer tomogram of the lungs: Residual effects of viral pneumonia: subpleural site of heterogeneous consolidation in the lower lobe of the right lung, subpleural linear opacity in the lower lobe of the left lung; B, Minimal signs of intra-alveolar edema, single hyaline membranes, capillary congestion, erythrocyte sludges in the branches of the pulmonary artery

ния эндотелия указывают на наличие эндотелиита, в т. ч. лейкоцитарного [29]. В данном исследовании у 8,13 % пациентов в стенке кровеносных сосудов легких выявлена инфильтрация единичными лимфоцитами. В целом картина не укладывается в привычные изменения, характерные для васкулита. По всей вероятности, стоит говорить об иммунном повреждении сосудов, развивающимся вслед за вирусным и цитокиновым повреждением [17].

Полнокровие и микротромбоз капилляров межальвеолярных перегородок являются одним из ярких морфологических признаков вирусной пневмонии COVID-19 [19, 30]. По данным работ [3, 20] показано, что у пациентов с полнокровием и микротромбозом капилляров признаки ДАП были менее выраженными. Такие изменения могут быть обнаружены уже на ранних сроках заболевания, однако в данной работе у 4 пациентов полнокровие и микротромбоз капилляров межальвеолярных перегородок при наличии минимальной выраженности отека и скудных немногочисленных гиалиновых мембран выявлены через 5–35 дней от появления симптомов. У этих пациентов компьютерно-томографические изменения в легких свидетельствовали о наличии минимально выраженной вирусной пневмонии (см. рис. 13). Можно предположить, что одной из возможных причин смерти при инфекции COVID-19 является нарушение коагуляции в поздние сроки заболевания при практически полном разрешении вирусной пневмонии. Механизмы таких повреждений требуют дальнейшего изучения и уточнения.

Появление мегакариоцитов в капиллярах межальвеолярных перегородок, по всей вероятности, также является признаком, отражающим нарушение коагуляции. Мегакариоциты в капиллярах межальвеолярных перегородок описаны рядом авторов при инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [11, 13, 17, 31]. В работе В.В.Кунгуровой, С.В.Хасанянова показано, что мегакариоциты могут быть обнаружены в капиллярах межальвеолярных перегородок и других органах при шоковых состояниях различной этиологии [32], в т. ч. при сепсисе [33]. В норме мегакариоциты редко покидают костный мозг, однако при гипоксии появление этих клеток в капиллярах легких свидетельствует о напряженном кроветворении и может приводить к местному тромбоцитозу. Кроме того, имеются предположения, что ряд вирусов, в т. ч. вирус Денге, может напрямую повреждать мегакариоциты, приводя к нарушению продукции тромбоцитов и тромбоцитопении [34]. Последняя является одним из лабораторных признаков COVID-19.

Плоскоклеточная метаплазия бронхолярного и альвеолярного эпителия ранее описана при других вирусных пневмониях — SARS, MERS, гриппе А (H1N1). Ряд авторов указывают на выраженную плоскоклеточную метаплазию при COVID-19 [7, 22, 31, 35], что, вероятнее всего, связано с прямым вирусным повреждением эпителия, а также с действием кислорода при проведении вентиляции у пациентов с тяжелым течением болезни. Показано, что протеин Е коронавируса приводит к повреждению меж-

клеточных контактов [36] и нарушению процессов репарации.

В данном исследовании во время пролиферативной фазы ДАП при COVID-19 костная метаплазия в легких наблюдалась в 5,7 % случаев. На наличие костной метаплазии в легких при новой коронавирусной инфекции указывает ряд авторов [15]. Процессы кальцификации и оссификации в легких могут быть связаны с повышением в сыворотке крови концентрации кальция и фосфатов, активностью алкальной фосфатазы и местным нарушением pH в ткани. Таким образом, для выяснения возможных патогенетических механизмов столь быстрого (в течение 1–1,5 мес.) формирования кальцификатов и оссификатов в легких при вирусной пневмонии необходимы дополнительные исследования [37].

В настоящей работе частота обнаружения гистологических признаков острого вздутия легких составила 12,2 %, причем в половине наблюдений — при инвазивной вентиляции легких, а в половине — в условиях высокопоточной масочной вентиляции кислородом. Вероятно, токсическое действие кислорода может вызывать повреждение сурфактантной выстилки альвеол с последующим очаговым расширением альвеол и альвеолярных ходов.

Хотя при вирусном воздействии и развитии системного воспалительного ответа и тромбогеморрагического синдрома наиболее драматические изменения при COVID-19 наблюдаются в легких, следует отметить, что при этом также происходит повреждение и других органов, однако их описание не являлось целью настоящей работы [38].

Заключение

Патоморфологическая картина в легких при COVID-19 соответствует вирусной интерстициальной пневмонии в виде ДАП. При анализе 123 наблюдений выявлено несоответствие между продолжительностью течения заболевания и фазой ДАП, в значительном числе случаев у умерших обнаружено сочетание экссудативной и пролиферативной фазы заболевания. Описаны гистологические признаки, косвенно указывающие на нарушение системы коагуляции при COVID-19.

Литература

1. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395 (10224): 565–574. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30251-8.
2. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available at: https://covid19.who.int/?gclid=CjwKCAjwi_b3BRAGEiwAemPNU7B2JwU49WIXL-2GzfGG0bPVQqtXIIwdpVJKQ90n84M2W_m2a4dDyRoCMMsQAvD_BwE [Accessed: July 2, 2020].
3. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of

- severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl. Res.* 2020; 220: 1–13. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
4. Liu J., Li S., Liu J. et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020; 55: 102763. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102763.
 5. Li H., Liu L., Zhang D. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020; 395 (10235): 1517–1520. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30920-x.
 6. Mauad T., Hajjar L.A., Callegari G.D. et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (1): 72–79. DOI: 10.1164/rccm.200909-1420oc.
 7. Duarte-Neto A.N., Monteiro R.A.A., Silva L.F.F. et al. Pulmonary and systemic involvement of COVID-19 assessed by ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology.* 2020; 77 (2): 186–197. DOI: 10.1111/his.14160.
 8. Gralinski L.E., Bankhead A. 3rd, Jeng S. et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio.* 2013; 4 (4): e00271-13. DOI: 10.1128/mbio.00271-13.
 9. Li K., Wohlford-Lenane C., Perlman S. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J. Infect. Dis.* 2016; 213 (5): 712–722. DOI: 10.1093/infdis/jiv499.
 10. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395 (10229): 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
 11. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A. et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 08]. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5.
 12. Черняев А.Л., Зайратьянц О.В., Келли Е.И. и др. Патологическая анатомия гриппа А/Н1N1. *Архив патологии.* 2010; 72 (3): 3–6.
 13. Zhang H., Zhou P., Wei Y. et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann. Intern. Med.* 2020; 72 (9): 629–632. DOI: 10.7326/M20-0533.
 14. Luo W., Yu H., Gou J. et al. Clinical pathology of critical patient with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Preprints* [Preprint. Posted: 2020, Mar. 9]. Available at: https://www.researchgate.net/profile/Weiren_Luo/publication/339939319_Clinical_Pathology_of_Critical_Patient_with_Novel_Coronavirus_Pneumonia_COVID-19_Pulmonary_Fibrosis_and_Vascular_Changes_including_Microthrombosis_Formation/links/5e888de14585150839befe5d/Clinical-Pathology-of-Critical-Patient-with-Novel-Coronavirus-Pneumonia-COVID-19-Pulmonary-Fibrosis-and-Vascular-Changes-including-Microthrombosis-Formation.pdf
 15. Schaller T., Hirschi K., Burkhardt K. et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. Research letter. *JAMA.* 2020; 323 (24): 2518. DOI: 10.1001/jama.2020.8907.
 16. Lin L., Lu L., Cao W. et al. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection – a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 727–732. DOI: 10.1080/22221751.2020.1746199.
 17. McGonagle D., O'Donnell J., Sharif K. et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2 (7): e437–445. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
 18. Bryce C., Grimes Z., Pujadas E. et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, May 22]. DOI: 10.1101/2020.05.18.20099960.
 19. Wichmann D., Sperhake J.-P., Lütgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. A prospective cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2020; 173 (4): 268–277. DOI: 10.7326/M20-2003.
 20. Edler C., Schröder A.S., Aepfelbacher M. et al. Dying with SARS-CoV-2 infection – an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int. J. Legal Med.* 2020; 134 (4): 1275–1284. DOI: 10.1007/s00414-020-02317-w.
 21. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (2): 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
 22. Li G., Fox S.E., Summa B. et al. Multiscale 3-dimensional pathology findings of COVID-19 diseased lung using high-resolution cleared tissue microscopy. *bioRxiv* [Preprint. Posted: 2020, Apr. 20]. DOI: 10.1101/2020.04.11.037473.
 23. Tang N., Bai H., Chen X. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (5): 1094–1099. DOI: 10.1111/jth.14817.
 24. Oudkerk M., Büller H.R., Kuijpers D. et al. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in Covid-19: report of the national institute for public health of the Netherlands. *Radiology.* 2020; 297 (1): e216–222. DOI: 10.1148/radiol.2020201629.
 25. Giannis D., Ziogas I.A., Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J. Clin. Virol.* 2020; 127: 104362. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104362.
 26. Li H., Liu L., Zhang D. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020; 395 (10235): 1517–1520. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
 27. Kluge S., Janssens U., Welte T. et al. German recommendations for critically ill patients with COVID-19. *Medi. Klin. Intensiv. Notfmed.* [Preprint. Posted: 2020, Apr. 14]. DOI: 10.1007/s00063-020-00689-w.
 28. Colantuoni A., Martini R., Caprari P. et al. COVID-19 sepsis and microcirculation dysfunction. *Front. Physiol.* 2020; 11: 747. DOI: 10.3389/fphys.2020.00747.
 29. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395 (10234): 1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
 30. Menter T., Haslbauer J.D., Nienhold R. et al. Post-mortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020; 77 (2): 198–209. DOI: 10.1111/HIS.14134.

31. Suess C., Hausmann R. Gross and histopathological pulmonary findings in a COVID-19 associated death during self-isolation. *Int. J. Legal Med.* 2020; 134 (4): 1285–1290. DOI: 10.1007/s00414-020-02319-8.
32. Кунгурова В.В., Хасанянова С.В. К вопросу о мегакариоцитозе в сосудах микроциркуляции при различных видах наступления смерти (по данным судебно-гистологических исследований). *Проблемы экспертизы в медицине.* 2015; 15 (1–2): 15–17.
33. Белянин В.Л., Рыбакова М.Г. Сепсис. Патологическая анатомия. СПб: ГУЗ ГПАБ; 2004.
34. Boilard E., Flamand L. The role of the megakaryocyte in immunity has gone viral. *Blood.* 2019; 133 (19): 2001–2002. DOI: 10.1182/blood-2019-02-900787.
35. Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р. и др. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. *Клиническая практика.* 2020; 11 (2): 60–76. DOI: 10.17816/clinpract34849.
36. Teoh K.T., Siu Y.L., Chan W.L. et al. The SARS coronavirus E protein interacts with Pals1 and alters tight junction formation and epithelial morphogenesis. *Mol. Biol. Cell.* 2010; 21 (22): 3838–3852. DOI: 10.1091/mbc.e10-04-0338.
37. Chan E.D., Morales D.V., Welsh C.H. et al. Calcium deposition with or without bone formation in the lung. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (12): 1654–1669. DOI: 10.1164/rccm.2108054.
38. Зайратьянц О. В., Самсонова М. В., Михалева Л. М. и др. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2020.
7. Duarte-Neto A.N., Monteiro R.A.A., Silva L.F.F. et al. Pulmonary and systemic involvement of COVID-19 assessed by ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology.* 2020; 77 (2): 186–197. DOI: 10.1111/his.14160.
8. Gralinski L.E., Bankhead A. 3rd, Jeng S. et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio.* 2013; 4 (4): e00271-13. DOI: 10.1128/mbio.00271-13.
9. Li K., Wohlford-Lenane C., Perlman S. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J. Infect. Dis.* 2016; 213 (5): 712–722. DOI: 10.1093/infdis/jiv499.
10. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395 (10229): 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
11. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A. et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 08]. DOI: 10.1016/s1473-3099(20)30434-5.
12. Chernyaev A.L., Zairat'yants O.V., Kelli E.I. et al. [Pathological anatomy in A/H1N1 influenza]. *Arkhiv patologii.* 2010; 72 (3): 3–6 (in Russian).
13. Zhang H., Zhou P., Wei Y. et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann. Intern. Med.* 2020; 72 (9): 629–632. DOI: 10.7326/M20-0533.
14. Luo W., Yu H., Gou J. et al. Clinical pathology of critical patient with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Preprints* [Preprint. Posted: 2020, Mar. 9]. Available at: https://www.researchgate.net/profile/Weiren_Luo/publication/339939319_Clinical_Pathology_of_Critical_Patient_with_Novel_Coronavirus_Pneumonia_COVID-19_Pulmonary_Fibrosis_and_Vascular_Changes_including_Microthrombosis_Formation/links/5e888de14585150839befe5d/Clinical-Pathology-of-Critical-Patient-with-Novel-Coronavirus-Pneumonia-COVID-19-Pulmonary-Fibrosis-and-Vascular-Changes-including-Microthrombosis-Formation.pdf

Поступила 14.07.20

References

1. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395 (10224): 565–574. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30251-8.
2. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available at: https://covid19.who.int/?gclid=CjwKCAjwi_b3BRAGEiwAemPNU7B2JwU-49WIXL-2GzfGG0bPVQqtXIIwdpVJKQ90n84M2W_m2a4d-DyRoCMMsQAvD_BwE [Accessed: July 2, 2020].
3. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl. Res.* 2020; 220: 1–13. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
4. Liu J., Li S., Liu J. et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020; 55: 102763. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102763.
5. Li H., Liu L., Zhang D. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020; 395 (10235): 1517–1520. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30920-x.
6. Mauad T., Hajjar L.A., Callegari G.D. et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1n1) infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (1): 72–79. DOI: 10.1164/rccm.200909-1420oc.
15. Schaller T., Hirschi K., Burkhardt K. et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. *Research letter. JAMA.* 2020; 323 (24): 2518. DOI: 10.1001/jama.2020.8907.
16. Lin L., Lu L., Cao W. et al. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection – a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 727–732. DOI: 10.1080/22221751.2020.1746199.
17. McGonagle D., O'Donnell J., Sharif K. et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2 (7): e437–445. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
18. Bryce C., Grimes Z., Pujadas E. et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, May 22]. DOI: 10.1101/2020.05.18.20099960.
19. Wichmann D., Sperhake J.-P., Lütgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. A prospective cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2020; 173 (4): 268–277. DOI: 10.7326/M20-2003.

20. Edler C., Schröder A.S., Aepfelbacher M. et al. Dying with SARS-CoV-2 infection – an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int. J. Legal Med.* 2020; 134 (4): 1275–1284. DOI: 10.1007/s00414-020-02317-w.
21. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (2): 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
22. Li G., Fox S.E., Summa B. et al. Multiscale 3-dimensional pathology findings of COVID-19 diseased lung using high-resolution cleared tissue microscopy. *bioRxiv* [Preprint. Posted: 2020, Apr. 20]. DOI: 10.1101/2020.04.11.037473.
23. Tang N., Bai H., Chen X. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (5): 1094–1099. DOI:10.1111/jth.14817.
24. Oudkerk M., Büller H.R., Kuijpers D. et al. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in Covid-19: report of the national institute for public health of the Netherlands. *Radiology.* 2020; 297 (1): e216–222. DOI: 10.1148/radiol.2020201629.
25. Giannis D., Ziogas I.A., Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J. Clin. Virol.* 2020; 127: 104362. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104362.
26. Li H., Liu L., Zhang D. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020; 395 (10235): 1517–1520. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
27. Kluge S., Janssens U., Welte T. et al. German recommendations for critically ill patients with COVID-19. *Medi. Klin. Intensiv. Notfmed.* [Preprint. Posted: 2020, Apr. 14]. DOI: 10.1007/s00063-020-00689-w.
28. Colantuoni A., Martini R., Caprari P. et al. COVID-19 sepsis and microcirculation dysfunction. *Front. Physiol.* 2020; 11: 747. DOI: 10.3389/fphys.2020.00747.
29. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395 (10234): 1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
30. Menter T., Haslbauer J.D., Nienhold R. et al. Post-mortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020; 77 (2): 198–209. DOI: 10.1111/HIS.14134.
31. Suess C., Hausmann R. Gross and histopathological pulmonary findings in a COVID-19 associated death during self-isolation. *Int. J. Legal Med.* 2020; 134 (4): 1285–1290. DOI: 10.1007/s00414-020-02319-8.
32. Kungurova V.V., Khasanyanova S.V. [On the issue of megakaryocytosis in microcirculatory vessels in various types of death (according to forensic histological studies)]. *Problemy ehkspertizy v meditsine.* 2015; 15 (1–2): 15–17 (in Russian).
33. Belyanin V.L., Rybakova M.G. [Sepsis. Pathology]. St. Petersburg: GUZ GPAB; 2004 (in Russian).
34. Boilard E., Flamand L. The role of the megakaryocyte in immunity has gone viral. *Blood.* 2019; 133 (19): 2001–2002. DOI: 10.1182/blood-2019-02-900787.
35. Zabozaev F.G., Kravchenko E.V., Gallyamova A.R. et al. [Pathological anatomy of the lungs in the new coronavirus infection (COVID-19)]. *Klinicheskaya praktika.* 2020; 11 (2): 60–76. DOI: 10.17816/clinpract34849 (in Russian).
36. Teoh K.T., Siu Y.L., Chan W.L. et al. The SARS coronavirus E protein interacts with Pals1 and alters tight junction formation and epithelial morphogenesis. *Mol. Biol. Cell.* 2010; 21 (22): 3838–3852. DOI: 10.1091/mbc.e10-04-0338.
37. Chan E.D., Morales D.V., Welsh C.H. et al. Calcium deposition with or without bone formation in the lung. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (12): 1654–1669. DOI: 10.1164/rccm.2108054.
38. Zayratyants O.V., Samsonova M.V., Mikhaleva L.M. et al. [Pathology of COVID-19: Atlas]. Moscow: GBU “NII OZMM DZM”; 2020 (in Russian).

Received: July 14, 2020

Информация об авторах / Author Information

Самсонова Мария Викторовна — д. м. н., заведующая лабораторией патологической анатомии и иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

Mariya V. Samsonova — Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Pathology and Immunology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Senior Researcher, Laboratory of Pathomorphology, A.S.Loginov Moscow State Clinical and Research Center, Moscow Healthcare Department; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

Черняев Андрей Львович — д. м. н., профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека»; профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета Федерального государственного авто-

номного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: cheral12@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0158-7056>)

Andrey L. Chernyaev — Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Basic Pulmonology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Leading Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Federal Research Institute of Human Morphology; Professor, Department of Pathology and Clinical Morphology, Therapeutic Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: cheral12@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0158-7056>)

Омарова Жанна Рубеновна — ассистент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 434-30-33; e-mail: ganu82@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9035-0511>)

Zhanna R. Omarova — Assistant Lecturer, Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, Pediatrics Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; тел.: (495) 434-30-33; e-mail: ganu82@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9035-0511>)

Першина Екатерина Александровна – к. м. н., руководитель центра лучевой диагностики Государственного автономного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 1 имени Н.И.Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 633-79-15; e-mail: pershina86@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3952-6865>)

Ekatserina A. Pershina – Candidate of Medicine, Head of Radiation Diagnostics Center, N.I.Pirogov City Hospital No.1 Moscow Health Department; tel.: (495) 633-79-15; e-mail: pershina86@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3952-6865>)

Мишнев Олеко Дмитриевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (905) 513-97-07; e-mail: mishnevod@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5466-9147>)

Oleko D. Mishnev – Doctor of Medicine, Professor, Head of Pathological Anatomy Department, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (905) 513-97-07; e-mail: mishnevod@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5466-9147>)

Зайратьянц Олег Вадимович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 184-92-17; e-mail: ovzair@mail.ru (SPIN-код: 4817-1084, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3606-3823>)

Oleg V. Zayratyants – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 184-92-17; e-mail: ovzair@mail.ru (SPIN: 4817-1084, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3606-3823>)

Михалева Людмила Михайловна – д. м. н., профессор, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», заведующая лабораторией клинической морфологии; тел.: (903) 621-44-57; e-mail: mikhalevalm@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>)

Liudmila M. Mikhaleva – Doctor of Medicine, Professor, Director, Federal Research Institute of Human Morphology, Head of Clinical Morphology Laboratory; tel.: (903) 621-44-57; e-mail: mikhalevalm@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>)

Калинин Дмитрий Валерьевич – к. м. н., заведующий отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В.Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-патологоанатом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени И.В.Давыдовского Департамента здравоохранения города

Москвы»; тел.: (964) 774-67-48; e-mail: dmitry.v.kalinin@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>)

Dmitry V. Kalinin – Candidate of Medicine, Head of Pathology Department, A.V.Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, Healthcare Ministry of Russia; pathologist, I.V.Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow Health Department; tel.: (964) 774-67-48; e-mail: dmitry.v.kalinin@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>)

Варясин Валерий Викторович – к. м. н., заведующий патологоанатомическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (499) 196-19-71; e-mail: pao52@mail.ru

Valery V. Varyasin – Candidate of Medicine, Head of the Pathology Department, State Institution “City Hospital No.52”, Moscow Health Department; tel.: (499) 196-19-71; e-mail: pao52@mail.ru

Тишкевич Олег Александрович – врач-патологоанатом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 365-00-58; e-mail: tishol@mail.ru

Oleg A. Tishkevich – pathologist, Infectious Clinical Hospital No.2, Moscow Health Department; tel.: (495) 365-00-58; e-mail: tishol@mail.ru

Виноградов Сергей Александрович – заведующий патологоанатомическим отделением Клинической больницы № 1 Акционерного общества Группы компаний «МЕДСИ»; тел.: (495) 737-07-93; e-mail: vinogradov.sa@medsigroup.ru

Sergey A. Vinogradov – Head of the Pathology, “MEDSI group” Joint Stock Company; tel.: (495) 737-07-93; e-mail: vinogradov.sa@medsigroup.ru

Михайличенко Кирилл Юрьевич – научный сотрудник лаборатории патологической анатомии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (968) 822-63-35; e-mail: kirr.mih@gmail.com (SPIN-код: 1275-4522; Author ID: 1019147, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9795-7022>)

Kirill Yu. Mikhaylichenko – Researcher, Laboratory of Pathology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (968) 822-63-35; e-mail: kirr.mih@gmail.com (SPIN: 1275-4522, Author ID: 1019147, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9795-7022>)

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (917) 550-06-34; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-код: 9328-6440, Author ID: 687383, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Aleksandr V. Chernyak – Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (917) 550-06-34; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN: 9328-6440, Author ID: 687383, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)