

Поражение лёгких при COVID-19 в сравнении с бактериальной пневмонией и пневмонией при гриппе: патоморфологические особенности

Роман Русланович Гайнетдинов^{1*}, Сергей Вячеславович Курочкин²

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия;

²Городская клиническая больница №7, г. Казань, Россия

Реферат

Цель этого обзора — обобщение литературных данных, касающихся патоморфологии поражения лёгких при новой коронавирусной инфекции COVID-19 и их сравнение с поражениями лёгких при бактериальной пневмонии и пневмонии, вызванной вирусом гриппа. Произведён анализ научных литературных данных, содержащих исследования отечественных и зарубежных авторов разных лет и затрагивающих тему морфологии и патологической анатомии лёгочных повреждений. Особое внимание при этом уделено данным, посвящённым COVID-19, полученным в течение 2019–2021 гг. На основании проведённого исследования были выявлены основные аспекты поражений лёгких, сгруппированные в блоки в зависимости от этиологии процесса. Собрана и обобщена информация об этиологии, патогенезе, этапах развития заболевания, исходах и морфологической картине при аутопсии пациентов с бактериальной пневмонией, пневмонией при гриппе и COVID-19, представлены в виде таблицы общие черты и различия в течении, исходах и характерных морфологических находках, систематически встречающихся при каждом из заболеваний. Было выявлено сходство морфологических находок при гриппозной и COVID-19 пневмониях на фоне различия их эпидемиологии. Большинство российских и зарубежных авторов сходятся во мнении о том, что ключевой фактор патогенеза развития COVID-19 — наличие специфического рецептор-опосредованного пути проникновения в клетки респираторного эпителия. По мнению большинства авторов, главные морфологические отличия, определяющие тяжесть течения и неблагоприятный исход при COVID-19, — ангиопатия и микротромбоз капиллярного русла лёгких, усугубляющие тяжесть типичной картины вирусной пневмонии. **Ключевые слова:** воспаление, фиброз, тромбоз эмболия, микроэмболия, интерстиций, альвеолы.

Для цитирования: Гайнетдинов Р.Р., Курочкин С.В. Поражение лёгких при COVID-19 в сравнении с бактериальной пневмонией и пневмонией при гриппе: патоморфологические особенности. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (5): 703–715. DOI: 10.17816/KMJ2021-703.

Lung lesions caused by COVID-19 in comparison with bacterial pneumonia and influenza pneumonia: pathomorphological features

R.R. Gainetdinov¹, S.V. Kurochkin²

¹Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

²City Clinical Hospital №7, Kazan, Russia

Abstract

This review aimed to summarize the literature data regarding the pathomorphology of lung lesions in COVID-19 and compare it with lung lesions in bacterial pneumonia and pneumonia caused by influenza virus. The analysis of scientific literature containing studies of domestic and foreign authors of different years related to morphology and anatomical pathology of lung injury was carried out. Special attention was paid to the data devoted to COVID-19 obtained between 2019 and 2021. Based on the study, the main aspects of lung lesions were identified and grouped into blocks depending on the etiology of the process. The review collects and summarizes information on etiology, pathogenesis and stages of disease development, outcomes and morphological picture during the autopsy of patients with bacterial pneumonia, influenza pneumonia and COVID-19 pneumonia. The common features and differences in the course, outcomes and typical morphological findings, most characteristics for each of the diseases were

presented in the table. There is a great similarity of morphological findings in influenza pneumonia and COVID-19 pneumonia despite the background of the difference in their epidemiology. Most Russian and foreign authors agree that a key factor in the pathogenesis of the development of COVID-19 is the presence of a specific receptor-mediated pathway of penetration into the cells of the respiratory epithelium. According to most authors, the main morphological difference that determines the severity and unfavorable outcome of COVID-19 is angiopathy and microthrombosis of the pulmonary capillary bed, which aggravate the typical picture of viral pneumonia.

Keywords: inflammation, fibrosis, thromboembolism, microembolism, interstitium, alveoli.

For citation: Gainetdinov R.R., Kurochkin S.V. Lung lesions caused by COVID-19 in comparison with bacterial pneumonia and influenza pneumonia: pathomorphological features. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (5): 703–715. DOI: 10.17816/KMJ2021-703.

Введение. В ходе пандемии, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19, начался процесс подробного изучения новой болезни. Объём научных данных, накопленный к сегодняшнему дню, весьма обширен и постоянно пополняется. В числе прочих возникла потребность охарактеризовать заболевание с точки зрения патологической анатомии для определения возможных причин тяжести течения заболевания и предикторов неблагоприятного исхода. В данном обзоре рассмотрены патогенез и типичные морфологические признаки пневмоний различной этиологии (бактериальной и вирусной), необходимые для сравнения с патогенезом и патологоанатомическими находками, обнаруженными в ходе изучения материалов биопсии и аутопсии от пациентов с COVID-19. Широкое, быстрое распространение COVID-19 по всему миру продолжается и в настоящее время, что обуславливает актуальность данного обзора.

Цель обзора — обобщить литературные данные, касающиеся патоморфологии поражения лёгких при COVID-19, и провести их сравнение с поражениями лёгких при бактериальной пневмонии и пневмонии, вызванной вирусом гриппа.

Бактериальная пневмония. Источники и возбудители. Возбудителем бактериальной пневмонии может стать практически любой патогенный или условно-патогенный микроорганизм, попавший в нижние дыхательные пути. Традиционно бактерии-возбудители пневмонии подразделяют на «типичные» и «атипичные».

К типичным возбудителям относятся *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, стрептококки группы А, *Moraxella catarrhalis*, анаэробные и аэробные грамотрицательные бактерии. Атипичные возбудители — *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Chlamydia psittaci* [1].

Согласно данным зарубежных и отечественных авторов, полученным из базы данных

PubMed и онлайн-архивов журналов, индексируемых Scopus и Высшей аттестационной комиссией (ВАК), в этиологии внебольничной пневмонии (ВП) превалирует *S. pneumoniae*, составляя 30–50%. Удельный вес смешанных инфекций обычно не превышает 10%, однако в отдельных исследованиях этот показатель достигает 27%, а у людей старше 60 лет — 54% [1–4].

А.М. Голубев отмечает, что, несмотря на преобладание пневмококков в структуре возбудителей, в качестве монофлоры они идентифицированы менее чем в 20% случаев бактериологически подтверждённой ВП. Более 80% случаев ВП было связано с сочетаниями микробной флоры [5].

Второй по распространённости возбудитель ВП в качестве монофлоры — *Mycoplasma pneumoniae* (11% клинически подтверждённых и 22% радиологически подтверждённых случаев). Прочие бактерии занимают менее значительное место в структуре возбудителей пневмонии [6].

Источником ВП в большинстве случаев становится больной человек или бессимптомный носитель инфекционного агента. Некоторые возбудители, такие как *Legionella* и *Chlamydia*, могут передаваться человеку через контаминированные системы кондиционирования или от птиц и некоторых животных [1].

Для больничной пневмонии в качестве возбудителя наиболее характерно сочетание *S. aureus* (метициллин-резистентный *S. aureus*) с *Ps. aeruginosa*, *Ac. baumannii* и *E. coli*. В качестве этиологических факторов при гнойной деструктивной пневмонии чаще всего выявляли *S. aureus* и *Kl. pneumoniae* [5].

Механизм поражения и ткани-мишени возбудителя (на примере пневмококковой ВП, как наиболее распространённой). Развитие пневмонии связано с нарушением тонкого баланса между микроорганизмами в нижних дыхательных путях и системой местного и общего иммунитета. В патогенезе пневмонии играют роль нарушения системного иммунного ответа,

мукоцилиарного клиренса, кашлевого рефлекса и дренажной функции бронхов [7].

При нарушении одного или нескольких факторов защиты, возбудители могут заноситься в нижние дыхательные пути. При попадании в альвеолы бактерии первоначально прикрепляются к их стенке и распространяются не только бронхогенно, но и от альвеолы к альвеоле через поры Кона [8]. Прикрепившиеся и распространившиеся бактерии пролиферируют в нижних дыхательных путях, вызывая характерные клиничко-морфологические изменения в паренхиме лёгких, зависящие от возбудителя, иммунного статуса организма, морфологических особенностей воспалительной реакции и объёма поражения лёгочной ткани [9].

Возбудители бактериальной пневмонии не имеют тропности к эпителию или определённым рецепторам в нижних дыхательных путях. Они размножаются оппортунистически в просвете средних и мелких бронхов, где есть благоприятная среда, возникшая вследствие нарушения защитных барьеров. В результате развивается неспецифическое воспаление, связанное с факторами патогенности и цитотоксическим ответом системы комплемента [10].

Этапы развития патологического процесса (на примере пневмококковой пневмонии). При развитии пневмококковой ВП патофизиологически обычно выделяют четыре этапа: адгезию, инвазию, воспаление и шок [8]. Рассмотрим течение бактериальной пневмонии на примере классической схемы течения долевой пневмококковой пневмонии [11, 12].

– Стадия прилива (1-е сутки) — возникают гиперемия, микробный отёк и диапедез эритроцитов в просвет альвеол.

– Стадия красного опеченения (2-е сутки) — массивная экссудация в просвет альвеол.

– Стадия серого опеченения (4–6-е сутки) — накопление фибрина и нейтрофилов, фагоцитирующих макрофагов.

– Стадия разрешения (9–11-е сутки) — рассасывание фибринозного экссудата в альвеолах, фибринозных наложений на плевре, очищение дыхательных путей от пневмококков.

Исходы пневмококковой ВП. Согласно данным, полученным Kothe и соавт. [13], 30-дневная смертность от ВП составила 6,3% и была значительно выше среди пожилых пациентов (10,3%), чем в более молодой возрастной группе. Возраст ≥ 65 лет, проживание в доме престарелых, прерывание курса лечения, застойная сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания и хронические заболевания печени были указаны как значимые факторы риска смерти.

В когортном исследовании M.J. Fine [14] смертность амбулаторных больных была значительно ниже смертности стационарных пациентов (0,6 и 8% соответственно). Течение пневмонии у амбулаторных больных было более благоприятным и имело меньшую частоту развития осложнений (8%), чем у пациентов, получавших лечение в стационаре (69% имели одно осложнение или более). Стационарное лечение ассоциировалось с более поздним возвращением к нормальной деятельности (в течение 30 дней от начала заболевания 82% против 95% амбулаторных пациентов) и более длительным сохранением симптомов, связанных с пневмонией (86% пациентов сохраняли один или более симптомов в течение 30 дней против 76% для амбулаторных пациентов).

В группе ВП острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) развился в 83,3% (5 случаев) на фоне прогрессирования воспаления в лёгких. В группе больничной пневмонии ОРДС был зарегистрирован в 21 из 30 наблюдений, в 76,2% (16 наблюдений) ОРДС предшествовал появлению пневмонической инфильтрации [5].

Madani и соавт. [15] провели ретроспективный обзор всех патологоанатомических отчётов за период с 1991 по 2000 г. в больнице Королевского колледжа в Лондоне. Развитие фатальной тромбоэмболии лёгочной артерии зарегистрировано в 5,2% случаев смерти пациентов с пневмонией, при этом 80% не имели предшествовавших операций и были старше 60 лет. Тромбоэмболия лёгочной артерии развивалась в течение 6 нед после перенесённого острого заболевания лёгких.

Смертность иммунокомпрометированных пациентов оказалась выше, а их средний возраст — меньше, чем у пациентов с нормальным иммунным статусом. По данным Terrabuio Junior [16], у пациентов с двусторонними лёгочными инфильтратами и присоединением вторичной интерстициальной пневмонии в качестве основного заболевания фигурировали злокачественные опухоли (48%), сепсис (48%), состояние после трансплантации (14%), сахарный диабет (13%). Медиана возраста пациентов, умерших от пневмонии в состоянии иммуносупрессии, составила 51 год. Медиана возраста пациентов, умерших от пневмонии и имевших нормальный иммунный статус, составляет 75 лет [17].

Аналогичное распределение было обнаружено Jugic и соавт. [18] при вскрытии 3117 трупов. Выявлено, что наиболее частыми причинами смерти были сердечно-сосудистые заболевания (40,9%), за которыми следуют злокачественные

новообразования (25,2%) и инфекции (12,9%). При этом бактериальная пневмония не была диагностирована прижизненно в 67,5% случаев.

Патоморфологические характеристики. Клинико-морфологический анализ изменений в лёгких пациентов, умерших от ВП или больничной пневмонии, в России и за рубежом демонстрирует схожую картину [5, 11, 12].

ВП характеризуется более выраженной воспалительной реакцией (по распространённости инфильтратов и времени их образования), к очагам воспаления прилегали участки с альвеолярным отёком и кровоизлияниями. Чаще выявляли участки организации. Интерстициальный отёк встречался редко и был выражен умеренно.

При больничной пневмонии преобладали альвеолярный отёк (который носил тотальный или субтотальный характер), инфильтрация межальвеолярных перегородок сегментоядерными лейкоцитами (за пределами очагов воспаления) [5, 11, 12].

Патологоанатомическое исследование умерших зарегистрировало отёк лёгких различной степени выраженности в 69,2% случаев ВП и 76,7% при больничной пневмонии. Гистологически отмечено полнокровие сосудов, расположенных в стенке бронхов. Вне зоны воспаления в лёгких обнаружены распространённый альвеолярный отёк, обширные альвеолярные кровоизлияния, полнокровие капилляров и вен. С развитием ОРДС при больничной пневмонии преобладали воспалительные изменения гнойно-отёчного характера, фибропластические реакции [5].

У больных пневмонией на фоне септического состояния при гистологическом исследовании выявлен распространённый отёк лёгких на фоне резкой гиперемии всех сосудов, а также гиалиновые мембраны и десквамированный эпителий в просвете альвеол, участки некроза, окружённые воспалительным инфильтратом. Среди скоплений форменных элементов крови отмечены колонии микроорганизмов (кокков). В просвете части сосудов — смешанные тромбы [5, 12].

При ВП зачастую регистрировали развитие одностороннего гнойного плеврита, тогда как пациенты с больничной пневмонией в основном имели двусторонний серозный плеврит [5].

По результатам аутопсии не выявлено чёткой зависимости зарегистрированных морфологических изменений в лёгких от конкретного возбудителя пневмонии, но преобладание *S. aureus* связано с развитием гнойной больничной пневмонии [5, 11].

По результатам вышеприведённых исследований, патоморфологические картины при бактериальных пневмониях достаточно однородны и схожи между собой, хотя и могут различаться в зависимости от стадии процесса и выборки случаев, созданной в процессе исследования.

Грипп. *Источники и возбудители.* Источником инфекции бывает больной человек. Распространение заболевания происходит воздушно-капельным путём. Возбудители гриппа — пневмотропные РНК-содержащие¹ вирусы трёх антигенно обусловленных серологических вариантов — А (А1, А2), В и С, относящихся к семейству *Orthomyxoviridae* [11].

Механизм поражения и ткани-мишени возбудителя. Вирус гриппа обладает тропностью к эпителию верхних и нижних дыхательных путей, что в некоторой степени определяет тяжесть течения инфекционного процесса. Электронная микроскопия показала, что накопление вирусных частиц происходит главным образом в цитоплазме и ядрах эпителиальных клеток дыхательных путей, в подслизистых железах и пневмоцитах. При этом основной мишенью для вируса гриппа становятся пневмоциты преимущественно 2-го типа, реже — тканевые макрофаги [11, 19].

Согласно Taubenberger [20], глубина проникновения вируса по бронхиальному дереву напрямую ассоциирована с клинической тяжестью течения заболевания.

Первичная адсорбция, внедрение при участии поверхностных вирусных белков гемагглютинина (H) и нейраминидазы (N) и размножение вируса под контролем РНК-полимеразы происходят в клетках бронхиального и альвеолярного эпителия, в эндотелии капилляров, что ведёт к первичной вирусемии. Вследствие цитопатического действия вируса происходят дистрофия, некроз и десквамация эпителия верхних дыхательных путей, что обуславливает возможность вторичной вирусемии и дальнейшего развития заболевания. Наибольшее значение при этом имеют вазопатическое (полнокровие, стазы, плазмо- и геморрагия) действие вируса гриппа и его способность угнетения защитных систем организма — нейтрофилов, макрофагов, иммунной системы в целом.

Вазопатическое и иммунодепрессивное действия вируса гриппа определяют присоединение вторичной инфекции, характер местных (ринит, фарингит, трахеит, бронхит, пневмония) и общих (дисциркуляторные расстройства, дистрофия паренхиматозных элементов, воспа-

¹ РНК — рибонуклеиновая кислота.

ление) изменений [11]. При этом репликация вируса происходит в пневмоцитах, что напрямую, а также опосредованно через воспалительный ответ хозяина приводит к повреждению альвеол. Это лежит в основе диффузного альвеолярного повреждения (ДАП), которое является основным механизмом поражения лёгких при гриппе [21].

Этапы развития патологического процесса при пневмонии, вызванной вирусом гриппа. Единого, стандартного взгляда на морфологическое стадирование патологического процесса при пневмонии, вызванной вирусом гриппа, не существует. Однако ряд авторов описывают схожие признаки, присущие развивающейся вирусной пневмонии, и указывают ориентировочные сроки, на которых были выявлены подобные изменения. Так, в ранних исследованиях Mulder [22] описаны изменения, характерные для начальных стадий инфекции, которые были выявлены у больных на сроке 2–4 сут от начала заболевания.

В более поздней работе Н.Н. Чарторижская [23] точнее определяет фазы течения пневмонии при гриппе, подразделяя их на раннюю (3–9 сут) и позднюю (9–11 сут), основываясь на преобладающих морфологических изменениях в ткани лёгкого:

– 3-и сутки (экссудативная фаза) — диффузный внутриальвеолярный отёк, полимеризация фибрина;

– 6-е сутки (финал экссудативной фазы) — разрешение диффузного альвеолярного отёка, плоскоклеточная метаплазия эпителия терминальных бронхиол, накопление лимфо-плазмо-макрофагальных инфильтратов в интерстиции, формирование гиалиновых мембран;

– 10-е сутки (начало пролиферативной фазы) — пролиферация фибробластов в интерстиции, фагоцитоз и лизис гиалиновых мембран альвеолярными макрофагами.

Taubenberger [20] приводит многочисленные примеры морфологических изменений, отмечая при этом, что описываемая картина индивидуальна для каждого пациента и зависит от многих факторов, затрудняющих классификацию процесса по стадиям.

Исходы пневмонии, вызванной вирусом гриппа. Амбулаторное лечение грипп-ассоциированной пневмонии связано с более низкими показателями прогрессирования заболевания, формирования осложнений и смертности, чем течение гриппа, требующее госпитализации в стационар. Lunfield [24] описывает прогрессирование у 5,1% амбулаторных больных и 21,6% стационарных. В числе госпитализированных

пациентов прогрессирование зарегистрировано у 12,8% пациентов, госпитализированных в общие палаты, и 53% пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии. Авторы отмечают [24], что предикторами прогрессирования заболевания были возраст, более длительная продолжительность симптомов при включении в исследование и иммуносупрессия.

В исследовании Shieh [19] подчеркнута значительная роль вторичных бактериальных инфекций в смертности пациентов от гриппозной пневмонии (более 40%). Преобладающим микроорганизмом в структуре возбудителей осложнений был *Pneumococcus spp.* Кроме того, была выявлена корреляция между сопутствующими бактериальными инфекциями и более короткой продолжительностью заболевания до смерти по сравнению с неосложнённым течением гриппа (у 80% пациентов длительность заболевания составила менее 10 дней).

В отечественной литературе микробные ассоциации в качестве значительной части структуры танатогенеза при гриппе описывают в меньшем количестве случаев (24–26% случаев), чем за рубежом [23, 25, 26]

Н.Н. Чарторижская [23] описывает структуру исходов грипп-ассоциированной пневмонии в зависимости от длительности заболевания. Согласно этим данным, смерть больных наступала после 7-го дня болезни в 72% случаев. Досуточная летальность отмечена в 17,5% случаев. Смерть при транспортировке и на дому наступила в 3,5% случаев.

По данным Britto [27], наличие у пациента сопутствующих заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь лёгких, астма, муковисцидоз, ассоциировано с более высокой вероятностью развития тяжёлой формы гриппа и неблагоприятным прогнозом.

Патоморфологические характеристики. Наиболее частой находкой при аутопсии пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа, бывают признаки ДАП, циркуляторных нарушений, агрегация и сладж форменных элементов в микроциркуляторном русле, выраженный интерстициальный и неравномерно выраженный диффузный альвеолярный отёк и лейкоцитарная инфильтрация, что считают типичными находками при вирусной пневмонии [20, 23, 28].

В 24% случаев отмечены двусторонние тромбозы мелких ветвей лёгочной артерии [23, 28]. В просвете альвеол обнаружен диффузный внутриальвеолярный отёк (на 2–3-и сутки от начала заболевания), а также плоскоклеточная метаплазия эпителия терминальных бронхиол

и формирование гиалиновых мембран (6–7 сут от начала заболевания), пролиферация фибробластов в интерстиции и лизис макрофагами гиалиновых мембран (10–12 сут от начала заболевания).

Авторы отмечают, что в большинстве случаев на 5–6-е сутки присоединялась бактериальная пневмония, которой была присуща характерная морфологическая картина: воспаление гнойно-геморрагического характера с вовлечением плевры в виде серозного или фибринозного плеврита с выраженным геморрагическим компонентом. Альвеолы содержали гнойно-фибринозный или фибринозно-гнойно-геморрагический экссудат, межальвеолярные перегородки были инфильтрированы лейкоцитами, происходило гнойное расплавление части из них с формированием множества микроабсцессов [23].

Harms [28] в качестве наиболее распространённых находок при аутопсии также указывает микротромбозы ветвей лёгочной артерии, ДАП, очаги геморрагической некротизирующей бронхопневмонии, частое вовлечение плевры в воспалительный процесс, гиперплазию пневмоцитов 2-го типа и гиалиновые мембраны, сливающиеся в сеть фибрина в просветах альвеол или покрывающие дефекты эпителия [20, 28].

В стадии разрешения Taubenberger [20] отмечает явления репаративно-фибротического характера: регенерация эпителиальной выстилки альвеол и бронхиального дерева с выраженными митозами, плоскоклеточная метаплазия, интерстициальный фиброз альвеолярных стенок, фагоцитоз эритроцитов макрофагами и облитерирующий бронхолит с признаками организации пневмонии или без них

С.А. Гладков предлагает условное разделение случаев гриппа по результатам аутопсии на пять групп [29] в силу неоднородности изменений в лёгких при детальном изучении. Предложенные группы отражают как морфологическую сущность повреждения, так и детали клинического течения в ассоциации со сроками течения заболевания. Это свидетельствует о сложности и многофакторности патогенеза гриппа даже в рамках поражения, вызванного одним отдельно взятым возбудителем.

В исследовании 15 пациентов с пневмонией при поражении штаммом H1N1 Prasad и соавт. [30] подчеркнули, что гистопатологические находки обычно локализованы в лёгких, включая признаки ДАП в виде мононуклеарных и нейтрофильных инфильтратов, утолщения альвеолярных перегородок, внутриальвеолярного кровотечения, закупорки лёгочных сосудов,

отёка лёгких, образования гиалиновых мембран и десквамации эпителия бронхиол.

COVID-19. Источники и возбудители. Коронавирусы (CoV) — одноцепочечные вирусы с оболочечной РНК, которые вызывают респираторные заболевания у людей и животных. Эти повсеместно распространённые вирусы приводят к различным заболеваниям, от лёгких катаральных поражений верхних дыхательных путей до тяжёлого острого респираторного синдрома (SARS — от англ. Severe Acute Respiratory Syndrome) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS — от англ. Middle East Respiratory Syndrome). Несколько случаев пневмонии, зарегистрированных в Ухане (Китай), в конце 2019 г., привели к выявлению нового коронавируса, позже обозначенного как коронавирус SARS-2 (SARS-CoV-2), этиологического агента COVID-19 [31].

Механизм поражения и ткани-мишени возбудителя при COVID-19. Особенность возбудителя — наличие специфического рецептора, родственного рецептору ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ2). Рецептор к АПФ2 экспрессируется в эпителии респираторных путей, пневмоцитах, альвеолярных моноцитах, эндотелии сосудов, эпителии желудочно-кишечного тракта, мочевых путей, макрофагах и других клетках многих органов и тканей, включая миокард и некоторые отделы центральной нервной системы. Рецептор к АПФ2 служит функциональным рецептором для SARS-CoV-2 и обеспечивает коронавирусу доступ в эпителиальные клетки верхних дыхательных путей, где он способен к наиболее активной репликации [32–35].

В исследовании Yuki [36] содержится предположение о распространении коронавируса через инфицированный эпителий лёгких в эндотелий лёгочных сосудов, который также экспрессирует рецептор к АПФ2. Авторы рассматривают половое различие экспрессии рецептора АПФ2 как один из факторов более высокой смертности пациентов мужского пола ($105,2 \pm 9,1$ RFU/мкл/ч² у мужчин против $84,7 \pm 6,9$ RFU/мкл/ч у женщин, $p=0,05$) [37].

О.В. Зайратьянц [32] сравнивает течение и прогрессирование COVID-19 с SARS, отмечает сходство репликации вируса в нижних дыхательных путях с развитием вторичной вирусемии, иммунных нарушений и гипоксии, приводящих к поражению многих органов-мишеней: сердца, почек, желудочно-кишечного

²RFU (relative fluorescence unit) — относительная единица флюоресценции.

тракта и других, клетки которых экспрессируют рецептор к АПФ2, приводя к клиническим ухудшениям на 2-й неделе от начала заболевания. Однако ключевым отличием новой коронавирусной инфекции от SARS автор называет развитие микроангиопатии в виде деструктивно-продуктивного тромбоваскулита и гиперкоагуляционного синдрома, а также повреждение органов иммунной системы. При этом персистирующий воспалительный статус действует как триггер каскада коагуляции, что в сочетании с прямым вирусным поражением эндотелия микроциркуляторного русла усугубляет тяжесть клинического течения и ухудшает прогноз.

Подобную точку зрения разделяют ряд китайских и европейских авторов, исследовавших проблему COVID-19 [33, 34, 36].

T. Chen [34] отмечает непропорционально обширное поражение дыхательной системы и необычно высокую долю пожилых пациентов (55,8%) по сравнению с SARS и MERS.

Значительную роль в повреждении ткани лёгкого при COVID-19 играет гиперергическая иммунная реакция организма, сопровождающаяся ДАП и тяжёлыми внелёгочными поражениями вплоть до развития картины септического шока [32].

В целом сущность поражения лёгких при COVID-19 характеризуется как специфическое экссудативное распространённое ДАП в сочетании с вовлечением сосудистого русла лёгких, массивным капиллярным застоем, микротромбозами и альвеолярно-геморрагическим синдромом [32, 38–40].

Magro и соавт. [41] высказывают гипотезу о возможной связи между новой коронавирусной инфекцией и активацией системы комплемента.

Su и соавт. [42] обнаружили свидетельства того, что SARS-CoV-2 способен поражать почки, вызывая острое почечное повреждение.

Этапы развития патологического процесса при COVID-19. Разделение инфекционного процесса при COVID-19 на этапы до сих пор остаётся предметом активного обсуждения, но исследователи уже пришли к некоторым выводам.

А.Г. Чучалин [35] предлагает рассматривать клиническое течение коронавирусной инфекции в рамках четырёх фаз.

1. Инкубационный период (5–9 сут от начала заболевания) — адгезия и размножение вируса в эпителии верхних дыхательных путей.

2. Продромальный период (до 14 сут от начала заболевания) — воспалительная реакция, общие симптомы (повышенная температура тела, недомогание, ринорея, отёк слизистой оболоч-

ки носа, умеренные болевые ощущения в орофарингеальной области).

3. Разгар болезни (14–21 сут от начала заболевания) — непродуктивный кашель, признаки дыхательного дискомфорта, поражение бронхиол, альвеоцитов.

4. Осложнения — формирование вирусно-бактериальной пневмонии, ОРДС.

О.В. Зайратьянц [32] рассматривает классификацию этапов с позиции морфологии и выделяет две фазы.

1. Экссудативная фаза (первые 7–8 сут, реже до 14 сут от начала заболевания).

2. Пролиферативная фаза (после 7–8 сут от начала заболевания).

Исходы заболевания пневмонией COVID-19. Liu и соавт. [43] провели когортное исследование в Китае, посвящённое анализу исходов COVID-19. В исследование были включены 1190 пациентов с заболеванием различных стадий и степеней тяжести. Отмечено, что при поступлении состояние большинства пациентов (1102, 92,6%) не было тяжёлым. Из них у 261 (22,7%) пациента болезнь прогрессировала после госпитализации (в среднем, в течение 12 дней после госпитализации). По сравнению с непрогрессирующими пациентами, у которых развилось тяжёлое заболевание, были старше (62 против 55 лет), среди них было больше мужчин (60,1% против 51,0%).

Также наглядно продемонстрирована роль сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, хронические заболевания сердца (хроническая сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца) в смертности. Пациенты с сопутствующими заболеваниями отличались меньшей выживаемостью и более тяжёлыми симптомами. Группа выживших пациентов по сравнению с умершими имела меньший средний возраст (57 против 69 лет). Было меньше сопутствующих заболеваний, включая сахарный диабет (12,2% против 25,5%), гипертоническую болезнь (29,0% против 41,8%) и хронические сердечные заболевания (6,3% против 16,3%).

Особенно Liu и соавт. [43] подчёркивают значение сахарного диабета в качестве фактора риска смерти — смертность более чем в 11 раз выше у пациентов с диабетом, чем у пациентов без него. Другими значимыми независимыми факторами риска смерти были оценка баллов по шкале динамической оценки органной недостаточности (SOFA — от англ. Sequential/Sepsis-related Organ Failure Assessment) при поступлении, лейкопения, лимфопения и повышенный уровень D-димера. При этом более

высокий балл по SOFA и лимфопения при поступлении были предикторами увеличения тяжести заболевания в стационаре.

В июле 2020 г. Karagiannidis и соавт. [44] опубликовали результаты исследования исходов 10 021 пациента в 920 различных больницах Германии. Исследование показало, что большинство пациентов находились в возрасте старше 70 лет. Наличие хотя бы одного сопутствующего заболевания было предиктором потребности в искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ). Пациенты с потребностью одновременно в ИВЛ и гемодиализе продемонстрировали смертность до 73%. Смертность была особенно высокой среди пациентов на ИВЛ (53%), достигая 63% у пациентов в возрасте 70–79 лет и 72% у пациентов в возрасте 80 лет и старше. По мнению Liu и Karagiannidis, эти специфические характеристики помогут врачам уточнить прогрессирование и плохой прогноз пациентов с COVID-19.

Согласно данным Borczuk и соавт. [45], медиана возраста пациентов, умерших от COVID-19, составила 73 года, 69% умерших были мужского пола.

Патоморфологические характеристики. О.В. Зайратьянц [32] называет характерные морфологические особенности: микроангиопатия с выраженным поражением микроциркуляторного русла с ярким альвеолярно-геморрагическим синдромом и разнообразные последствия гиперкоагуляционного синдрома, цитокинового шторма, гипоксии, а также, возможно, и генерализации вирусного поражения.

Для экссудативной стадии заболевания (до 7–8 сут от начала заболевания) были характерны интраальвеолярный отёк, слущенный эпителий в просвете альвеол, гиалиновые мембраны различной толщины и протяжённости, десквамация альвеолярного и бронхиолярного эпителия, пролиферация и образование симпластов из пневмоцитов 2-го типа, деструктивно-продуктивный тромбоваскулит с инфильтрацией межальвеолярных перегородок, многочисленные внутрибронхиальные, интраальвеолярные и периваскулярные кровоизлияния, обуславливающие выраженный альвеолярно-геморрагический синдром, а также так называемая мегакариоцитарная эмболия, характерная для шоковых лёгких, в том числе при септическом шоке.

В пролиферативную стадию (после 7–8 сут от начала заболевания) альвеолярное повреждение характеризовалось накоплением в просвете альвеол фибрина, формированием грануляций, сливными полями облитерирующего бронхи-

олита и организующейся пневмонии, участками рыхлого фиброза с метаплазированным эпителием. Характерно выраженное интерстициальное воспаление с утолщением и отёком межальвеолярных перегородок, отёком и миксоматозом периваскулярной стромы [32].

Более чем в 20% случаев описывают прогрессирование микроангиопатии и тромбоза микроциркуляторного русла, ветвей лёгочной артерии и вен разного калибра. При этом обнаружена прямая связь между развившимся тромбозом и более высокой смертностью, чем у пациентов без признаков тромбоза (риск смерти на 74% выше) [46].

В отличие от гриппа не было выявлено трахеобронхита с яркой гиперемией [32, 45].

Типично выраженное острое венозное полнокровие, у большинства (более 60%) умерших отмечены микроангиопатия и диссеминированное внутрисосудистое свёртывание с распространённым геморрагическим синдромом [32, 36, 38, 39].

Двухцентровое исследование Carsana и соавт. [47] рассматривает серию случаев заболевания в северной Италии. Во всех случаях были выявлены признаки экссудативной и пролиферативной фаз ДАП, которые включали скопление капилляров, некроз пневмоцитов, формирование гиалиновых мембран, интерстициальный и интраальвеолярный отёк, гиперплазию пневмоцитов 2-го типа, плоскоклеточную метаплазию с атипией и тромбоцито-фибриновые тромбы в мелких сосудах (<1 мм). Воспалительный инфильтрат, наблюдаемый во всех случаях, в основном состоял из макрофагов в просвете альвеол и лимфоцитов в интерстиции.

При гистологическом исследовании главных бронхов и ветвей бронхов выявлены лёгкие неспецифические изменения: очаговая плоскоклеточная метаплазия и лёгкие трансмуральные лимфоцитарные и моноцитарные инфильтраты. В 63% наблюдений зарегистрирован фиброз стенок, а также микрокистозные соты (в 39% наблюдений) с очаговым распределением.

Carsana и соавт. подчёркивают, что распространённость и интенсивность эндотелиального некроза, увеличение количества мегакариоцитов в альвеолярных капиллярах и широко распространённые артериолярные фибрин-тромбоцитарные тромбы гораздо более выражены в случаях COVID-19, чем в типичных случаях ДАП, вызванного другими причинами. Эти гистопатологические данные подтверждаются высокими (более чем в 10 раз превышающими верхнюю границу референс-

ных значений) уровнями D-димера в сыворотке крови, что свидетельствует о прижизненном диссеминированном внутрисосудистом свёртывании.

Zhang и соавт. [40] выполнили посмертную трансторакальную пункционную биопсию лёгких 72-летнему пациенту, умершему от дыхательной недостаточности, вызванной COVID-19. Ткань лёгкого показала организующее ДАП с фибринозным экссудатом в альвеолы и хронические воспалительные инфильтраты с интерстициальным фиброзом. Иммуноокрашивание, специфичное для SARS-CoV-2, выявило в альвеолярном эпителии вирусные частицы, которые практически не обнаруживались в интерстиции и стенках сосудов.

Li и соавт. [48] проанализировали трёхмерную гистологическую реконструкцию, полученную из образцов лёгочной ткани пациентов, умерших из-за COVID-19. Их работа подчеркнула присутствие мегакариоцитов наряду с агрегатами фибрина в мелких сосудах лёгких и вирусные цитопатические изменения в пневмоцитах.

Duarte-Neto и соавт. [49] выполнили 10 малоинвазивных аутопсий под контролем ультразвукового исследования пациентам с положительным результатом анализа на инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. В паренхиме лёгких описаны экссудативно-пролиферативное ДАП, цитопатическое повреждение респираторного эпителия и большое количество альвеолярных мегакариоцитов. Фибринозные микротромбы обнаружены в альвеолярных артериолах, а также в различных сосудах других органов (клубочках, семенниках, печени и сердце). Также обнаружена периваскулярная моноклеарная инфильтрация кожи в 8 случаях, 2 случая миозита и 2 случая орхита с диффузными изменениями эндотелия мелких сосудов.

Bradley и соавт. описали результаты 12 аутопсий, включая как полные, так и малоинвазивные вскрытия, умерших пациентов с COVID-19 [50]. Гистологические данные: ДАП в острой и организующейся стадии с реактивными пневмоцитами II типа. В 2 случаях также зарегистрированы острый бронхолит и бронхопневмония. С помощью электронной микроскопии выявлены вирусные частицы в клетках лёгких, трахеи, почек и толстой кишки. Помимо неспецифических хронических изменений различных органов, авторы сообщили об остром поражении канальцев в 1 случае и перипортальном лимфоцитарном воспалении печени в 2 случаях.

Grimes и соавт. [51] описали результаты вскрытия 2 пациентов, умерших от COVID-19.

В обоих случаях была обнаружена тромбозная эмболия лёгочной артерии, вызвавшая окклюзию правой главной лёгочной артерии в одном случае и обеих основных лёгочных артерий в другом. Находка была гистологически подтверждена, при этом в обоих случаях был обнаружен тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Электронная микроскопия продемонстрировала вирусные включения в пневмоцитах.

Suess и Hausmann [52] исследовали случай смерти пациента, имеющего сопутствующие заболевания (сахарный диабет и гипертоническую болезнь). На аутопсии, помимо ДАП и увеличенных пневмоцитов II типа, были выявлены признаки присоединения бактериальной пневмонии в нижних долях обоих лёгких, а также распространения инфекции в ткань сердца. Развитие заболевания заняло относительно короткий срок (5 сут), за который развились явления ОРДС, повлекшие смерть пациента.

Корреляция заболеваемости и смертности от COVID-19 с сопутствующей гипертонической болезнью и сахарным диабетом отмечена и в исследовании Boreczuk и соавт. [45]. Вирусные частицы в пневмоцитах выявляли преимущественно в первые 2 нед течения заболевания, после чего встречались крайне редко (у 3 пациентов из 23 исследованных на протяжении 5 нед течения заболевания) и локально. Интерес учёных привлёк факт наличия у 11 из 68 пациентов распространённого повреждения микроциркуляторного русла лёгких без развития значительного ДАП. Тромбозы встречались тем чаще, чем мельче становился калибр сосудов.

Calabrese и соавт. [53] в качестве основной патоморфологической находки представляют острую фибринозную организующую пневмонию, которая наряду с ДАП встречалась в большинстве случаев. Микротромбозы лёгочных сосудов вследствие эндотелиита и присоединение бронхопневмонии зарегистрированы более чем в половине проведённых исследований. Распространённое поражение эндотелия, приводящее к полиорганному повреждению микроциркуляторного русла, исследователи считают вторичным, обусловленным скорее иммунным ответом организма, нежели прямым повреждающим действием вирусных частиц. Эту гипотезу активно обсуждают.

Итоги сравнительного анализа бактериальной пневмонии, пневмонии при гриппе и COVID-19 подведены в табл. 1.

ВЫВОДЫ

1. При сопоставлении результатов аутопсии пациентов с COVID-19 с данными о пневмонии-

Таблица 1. Сравнение бактериальной пневмонии, пневмонии при гриппе и COVID-19

Признак	Эпидемиология		
	Бактериальная пневмония	Грипп	COVID-19
Источник	Больной человек или объекты среды	Больной человек	Больной человек
Возбудитель	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> и пр.	РНК-содержащие вирусы семейства <i>Orthomyxoviridae</i>	РНК-содержащий вирус SARS-CoV-2 семейства <i>Coronaviridae</i>
Ткань-мишень	Нет	Эпителий верхних дыхательных путей и бронхиол, пневмоциты 2-го типа	Клетки, содержащие рецептор к АПФ2
Смертность, %	0,6–8 [14]	0,4–48,7 [54]	0,53–0,82 [55]
Признак	Морфологические характеристики		
	Бактериальная пневмония	Грипп	COVID-19
Бактерии	+	При вторичной инфекции	При вторичной инфекции
Вирусные частицы	При вторичной инфекции	В эпителии верхних дыхательных путей	В тканях с рецептором к АПФ2
Диффузное альвеолярное повреждение	–	+	+
Гиперемия, стаз	+	+	+
Гиалиновые мембраны	При тяжёлом течении	+	+
Альвеолярный отёк	+	+	+
Интерстициальный отёк	Редко	+	+
Метаплазия эпителия	–	+	+
Лейкоцитарная инфильтрация	+	+	+
Тромбоз микроциркуляторного русла	Редко	24% случаев	Выраженный

Примечание: РНК — рибонуклеиновая кислота; АПФ2 — ангиотензин-превращающий фермент 2-го типа.

ях иной этиологии обнаружено высокое морфологическое сходство с вирусными пневмониями при гриппе.

2. Отличительная особенность SARS-CoV-2 — наличие специфического пути проникновения в клетки посредством тканевого рецептора, имеющего сродство к ангиотензин-превращающему ферменту 2-го типа.

3. Сочетание различных стадий диффузного альвеолярного повреждения, микротромбоз артерий лёгких и способность вызывать эндотелиальную дисфункцию, приводящую к полиорганной недостаточности, по-видимому, являются основными отличительными признаками новой коронавирусной инфекции. Вероятно, эти явления обуславливают тяжесть течения заболевания при COVID-19.

Участие авторов. С.В.К. — концепция исследования, написание текста; Р.Р.Г. — сбор и анализ данных, написание текста, обзор литературы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sattar S.B.A., Sharma S. *Bacterial pneumonia*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513321/> (access date: 11.06.2021).
2. Новиков В.Е., Зубков М.Н., Гугуцидзе Е.Н. Пневмококковая пневмония у лиц старше 60 лет: особенности специфического гуморального иммунного ответа. *Пульмонология*. 1991; (1): 15–19. [Novikov V.E., Zubkov M.N., Gugutsidze E.N. Pneumococcal pneumonia in persons over 60 years of age: features of a specific humoral immune response. *Pul'monologiya*. 1991; (1): 15–19. (In Russ.)]
3. Зубков М.Н. Этиология и патогенез внебольничных пневмоний у взрослых. *Пульмонология*. 2005; (5): 53–60. [Zubkov M.N. Etiology and pathogenesis of community-acquired pneumonia in adults. *Pul'monologiya*. 2005; (5): 53–60. (In Russ.)]

4. Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П., Устюжанин И.В., Кречиков О.И., Иванчик Н.В., Гудков И.В., Асафьева О.Ю., Гучев И.А., Гуляева С.А., Бурдинская Ю.В., Яцышина С.Б., Астахова Т.С., Бейкин Я.Б., Беседина Л.Г. Структура бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии в многопрофильных стационарах Смоленска. *Пульмонология*. 2011; (1): 5–18. [Rachina S.A., Kozlov R.S., Shal E.P., Ustyuzhanin I.V., Krechikov O.I., Ivanchik N.V., Gudkov I.V., Asafyeva O.Yu., Guchev I.A., Gulyaeva S.A., Burdinskaya Yu.V., Yatsyshina S.B., Astakhova T.S., Beykin Ya.B., Besedina L.G. A spectrum of causative bacterial pathogens in community-acquired pneumonia in multidisciplinary hospitals of smolensk. *Pul'monologiya*. 2011; (1): 5–18. (In Russ.)]
5. Голубев А.М., Смелая Т.В., Мороз В.В. Внебольничная и нозокомиальная пневмония: клинико-морфологические особенности. *Общая реаниматол.* 2010; 6 (3): 5–14. [Golubev A.M., Smelaya T.V., Moroz V.V. Community-Acquired and Nosocomial Pneumonia: Clinical and Morphological Features. *General reanimatology*. 2010; 6 (3): 5–14. (In Russ.)] DOI: 10.15360/1813-9779-2010-3-5.
6. Walker D.H. Chlamydial, mycoplasmal, rickettsial, and ehrlichial diseases. In: *Pulmonary pathology*. 2nd ed. Elsevier. 2018; 315–326. DOI: 10.1016/B978-0-323-39308-9.00015-7.
7. Jain V., Vashisht R., Yilmaz G., Bhardwaj A. *Pneumonia pathology*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526116/> (access date: 11.06.2021).
8. Баранов А.А., Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С. Современная клинико-эпидемиологическая характеристика пневмококковых инфекций. *Леч. врач*. 2012; (4): 2–16. [Baranov A.A., Briko N.I., Namazova-Baranova L.S. Modern clinical and epidemiological characteristics of pneumococcal infections. *Lechashchiy vrach*. 2012; (4): 2–16. (In Russ.)]
9. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия пневмонии. *Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол.* 2012; (4): 46–49. [Chernyaev A.L., Samsonova M.V. Pathological anatomy of pneumonia. *Pul'monologiya i allergologiya*. 2012; (4): 46–49. (In Russ.)]
10. Синопальников А.И. *Респираторная медицина*. Под ред. А.Г. Чучалина. Том 1. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007; 474–509. [Sinopal'nikov A.I. *Respiratornaya meditsina*. (Respiratory medicine.) Ed. by A.G. Chuchalina. Vol. 1. M.: GEOTAR-Media. 2007; 474–509. (In Russ.)]
11. Струков А.И., Серов В.В. *Патологическая анатомия*. Учебник. 5-е изд. М.: Литтерра. 2010; 419–420. [Strukov A.I., Serov V.V. *Patologicheskaya anatomiya*. Uchebnik. (Pathological anatomy. Textbook.) 5th ed. M.: Litterra. 2010; 419–420. (In Russ.)]
12. Sattar S.B.A., Sharma S. *Bacterial pneumonia*. Treasure Island: StatPearls Publishing. 2021. PMID: 30020693.
13. Kothe H., Bauer T., Marre R., Suttorp N., Welte T., Dalhoff K.; Competence Network for Community-Acquired Pneumonia study group. Outcome of community-acquired pneumonia: Influence of age, residence status and antimicrobial treatment. *Eur. Resp. J.* 2008; 32: 139–146. DOI: 10.1183/09031936.00092507.
14. Fine M.J., Stone R.A., Singer D.E., Coley C.M., Marrie T.J., Lave J.R., Hough L.J., Obrosky D.S., Schulz R., Ricci E.M., Rogers J.C., Kapoor W.N. Processes and outcomes of care for patients with community-acquired pneumonia: Results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) Cohort Study. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159 (9): 970–980. DOI: 10.1001/archinte.159.9.970.
15. Madani M.M., Jamieson S.W. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Curr. Treat. Options. Cardiovasc. Med.* 2000; 2: 141–148. DOI: 10.1007/s11936-000-0007-0.
16. Terrabuio A.A.Jr., Parra E.R., Farhat C., Capellozzi V.L. Autopsy-proven causes of death in lungs of patients immunocompromised by secondary interstitial pneumonia. *Clinics*. 2007; 62 (1): 69–76. DOI: 10.1590/S1807-59322007000100011.
17. Hespanhol V., Bárbara C. Pneumonia mortality, comorbidities matter? *Pulmonology*. 2020; 26 (3): 123–129. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2019.10.003.
18. Juric G., Tentor D., Jakic-Razumovic J. Autopsy findings and clinical diagnoses: retrospective study of 3,117 autopsies. *Croat. Med. J.* 1999; 40: 71–76. PMID: 9933899.
19. Shieh W.J., Blau D.M., Denison A.M., Deleon-Carnes M., Adem P., Bhatnagar J., Sumner J., Liu L., Patel M., Batten B., Greer P., Jones T., Smith C., Bartlett J., Montague J., White E., Rollin D., Gao R., Seales C., Jost H., Metcalfe M., Goldsmith C.S., Humphrey C., Schmitz A., Drew C., Paddock C., Uyeki T.M., Zaki S.R. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am. J. Pathol.* 2010; 177 (1): 166–175. DOI: 10.2353/ajpath.2010.100115.
20. Taubenberger J.K., Morens D.M. The pathology of influenza virus infections. *Annu. Rev. Pathol.* 2008; (3): 499–522. DOI: 10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.154316.
21. Basu A., Shelke V., Chadha M., Kadam D., Sangle S., Gangodkar S. Direct imaging of pH1N1 2009 influenza virus replication in alveolar pneumocytes in fatal cases by transmission electron microscopy. *J. Electron Microscopy*. 2011; 60 (1): 89–93. DOI: 10.1093/jmicro/dfq081.
22. Mulder J., Hers J.F.P. *Influenza*. Groningen: Wolters-Noordhoff. 1972; 287 p.
23. Чарторижская Н.Н., Сепп А.В., Пруткина Е.В., Цыбиков Н.Н. Морфологическая характеристика поражения дыхательной системы при гриппе А/Н1Н1 в Забайкальском крае. *Бюлл. физиол. и патол. дыхания*. 2011; (39): 8–12. [Chartorizhskaya N.N., Sepp A.V., Prutkina E.V., Tsybikov N.N. Morphological characteristic of respiratory system affection at influenza A/H1N1 in Zabaikal region. *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya*. 2011; (39): 8–12. (In Russ.)]
24. Lynfield R., Davey R., Dwyer D.E., Losso M.H., Wentworth D., Cozzi-Lepri A., Herman-Lamin K., Cholewinska G., David D., Kuetter S., Ternesgen Z., Uyeki T., Lane H., Lundgren J., Neaton J. Outcomes of influenza A(H1N1)pdm09 virus infection: results from two international cohort studies. *PLoS One*. 2014; 9 (7): e101785. DOI: 10.1371/journal.pone.0101785.
25. Черняев А.Л., Зайратьянц О.В., Полянюк Н.И., Келли Е.И., Рогов К.А., Михалёва Л.М., Чарторижская Н.Н., Трусов А.Е., Самсонова М.В., Чучалин А.Г. Патологическая анатомия гриппа А (H1N1). *Архив патол.* 2010; (3): 3–6. [Chernyaev A.L., Zajrat'yanc O.V., Polyanko N.I., Kelli E.I., Rogov K.A., Mihaleva L.M., Chartorizhskaya N.N., Trusov A.E., Samsonova M.V., Chuchalin A.G. Pathological anatomy of influenza A (H1N1). *Arkhiv patologii*. 2010; (3): 3–6. (In Russ.)]
26. Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Зайратьянц О.В., Келли Е.И., Рогов К.А., Михалёва Л.М., Трусов А.Е., Самсонова М.В., Чарторижская Н.Н. Патологическая анатомия лёгких при гриппе А (H1N1) по данным аутопсий. *Пульмонология*. 2010 (1): 5–11. [Chuchalin A.G., Chernyaev A.L., Zairatyants O.V., Kelly E.I., Rogov K.A., Mikhaleva L.M., Trusov A.E., Samsonova M.V., Charto-

- rizhskaya N.N. Pathological anatomy of the lungs in influenza A (H1N1) (autopsy data). *Pul'monologiya*. 2010 (1): 5–11. (In Russ.)]
27. Britto C.J., Brady V., Lee S., Dela Cruz C.S. Respiratory viral infections in chronic lung diseases. *Clin. Chest Med.* 2017; 38 (1): 87–96. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.11.014.
28. Harms P.W., Schmidt L.A., Smith L.B., Newton D.W., Pletneva M.A., Walters L.L., Tomlins S.A., Fisher-Hubbard A., Napolitano L.M., Park P.K., Blaiwas M., Fantone J., Myers J.L., Jentzen J.M. Autopsy findings in eight patients with fatal H1N1 influenza. *Am. J. Clin. Pathol.* 2010; 134 (1): 27–35. DOI: 10.1309/AJCP35 KOZSAVNQZW.
29. Гладков С.А., Григорьева И.В., Дедов В.А., Эсауленко Е.В., Цинзерлинг В.А. Клинико-морфологические сопоставления в случаях летальных исходов при гриппе в 2009–2011 гг. *Ж. инфектол.* 2011; 3 (4): 55–61. [Gladkov S.A., Grigorieva I.V., Dedov V.A., Esaulenko E.V., Zinserling V.A. Clinicopathologic analysis of lethal influenza cases in 2009–2011. *Zhurnal infektologii*. 2011; 3 (4): 55–61. (In Russ.)]
30. Prasad H.B., Puranik S.C., Kadam D.B., Sangle S.A., Borse R.T., Basavraj A. Retrospective analysis of necropsy findings in patients of H1N1 and their correlation to clinical features. *J. Assoc. Phys. India.* 2011; 59: 498–500. PMID: 21887906.
31. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H., Wang T., Zhang X., Chen H., Yu H., Zhang X., Zhang M., Wu S., Song J., Chen T., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.* 2020; 130 (5): 2620–2629. DOI: 10.1172/JCI137244.
32. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалёва Л.М., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М., Калинин Д.В. *Патологическая анатомия COVID-19. Атлас*. М.: ДЗМ. 2020; 116 с. [Zayrat'yants O.V., Samsanova M.V., Mikhaleva L.M., Chernyaev A.L., Mishnev O.D., Krupnov N.M., Kalinin D.V. *Patologicheskaya anatomiya COVID-19. Atlas*. (Pathological anatomy of COVID-19. Atlas.) M.: DZM. 2020; 116 p. (In Russ.)]
33. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004; 203 (2): 631–637. DOI: 10.1002/path.1570.
34. Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G., Ma K., Xu D., Yu H., Wang H., Wang T., Guo W., Chen J., Ding C., Zhang X., Huang J., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020; 368: m1091. DOI: 10.1136/bmj.m1091.
35. Чучалин А.Г. *Интервью научно-практическому журналу «Пульмонология»*. 2020. <https://www.youtube.com/watch?v=qU-Ay92R6S0> (дата обращения: 11.06.2021). [Chuchalin A.G. *Interview with the scientific and practical journal "Pulmonology"*. 2020. <https://www.youtube.com/watch?v=qU-Ay92R6S0> (access date: 11.06.2021). (In Russ.)]
36. Yuki K., Jufiogi M., Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clin. Immunol.* 2020; 215: 108427. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108427.
37. Anguiano L., Riera M., Pascual J., Valdivielso J.M., Barrios C., Betriu A., Mojal S., Fernández E., Soler M.J. NEFRONA study. Circulating angiotensin-converting enzyme 2 activity in patients with chronic kidney disease without previous history of cardiovascular disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30 (7): 1176–1185. DOI: 10.1093/ndt/gfv025.
38. Barton L.M., Duval E.J., Stroberg E., Ghosh S., Mukhopadhyay S. COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA. *Am. J. Clin. Pathol.* 2020; 153: 725–733. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa062.
39. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F.S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8: 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
40. Zhang H., Zhou P., Wei Y., Yue H., Wang Y., Hu M., Zhang S., Cao T., Yang C., Li M., Guo G., Chen X., Chen Y., Lei M., Liu H., Zhao J., Peng P., Wang C.Y., Du R. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann. Inter. Med.* 2020; 172: 629–632. DOI: 10.7326/M20-0533.
41. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D., Nuovo G., Salvatore S., Harp J., Baxter-Stoltzfus A., Laurence J. 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.
42. Su H., Yang M., Wan C., Yi L.X., Tang F., Zhu H.Y., Yi F., Yang H.C., Fogo A.B., Nie X., Zhang C. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020; 98: 219–227. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
43. Liu J., Zhang S., Wu Z., Shang Y., Dong X., Li G., Zhang L., Chen Y., Ye X., Du H., Liu Y., Wang T., Huang S., Chen L., Wen Z., Qu J., Chen D. Clinical outcomes of COVID-19 in Wuhan, China: a large cohort study. *Ann. Intensive Care.* 2020; 10: 99. DOI: 10.1186/s13613-020-00706-3.
44. Karagiannidis C., Mostert C., Hentschker C., Voshaar T., Malzahn J., Schillinger G., Klauber J., Janssens U., Marx G., Weber-Carstens S., Kluge S., Pfeifer M., Grabenhenrich L., Welte T., Busse R. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (9): 853–862. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30316-7.
45. Borczuk A.C., Salvatore S.P., Seshan S.V., Patel S.S., Bussel J.B., Mostyka M., Elsoukkary S., He B., Del Vecchio C., Fortarezza F., Pezzuto F., Navalesi P., Crisanti A., Fowkes M.E., Bryce C.H., Calabrese F., Beasley M.B. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod. Pathol.* 2020; 33: 2156–2168. DOI: 10.1038/s41379-020-00661-1.
46. Malas M.B., Naazie I.N., Elsayed N., Mathlouthi A., Marmor R., Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Med.* 2020; 29: 100639. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100639.
47. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., Rossi R.S., Pellegrinelli A., Zerbi P., Rech R., Colombo R., Antinori S., Corbellino M., Galli M., Catena E., Tosoni A., Gianatti A., Nebuloni M. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Inf. Dis.* 2020; 20 (10): 1135–1140. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5.
48. Li G., Fox S.E., Summa B., Hu B., Wenk C., Akmatbekov A., Harbert J.L., Vander Heide R.S., Brown J.Q. Multiscale 3-dimensional pathology findings of COVID-19 diseased lung using high-resolution cleared tissue microscopy. *BioRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.11.037473.
49. Duarte-Neto A.N., Monteiro R.A.A., da Silva L.F.F., Malheiros D.M.A.C., de Oliveira E.P., Theodoro-Filho J.,

Pinho J.R.R., Gomes-Gouvêa M.S., Salles A.P.M., de Oliveira I.R.S., Mauad T., Saldiva P.H.N., Dolhnikoff M. 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.

50. Bradley B.T., Maioli H., Johnston R., Chaudhry I., Fink S.L., Xu H., Najafian B., Deutsch G., Lacy J.M., Williams T., Yarid N., Marshall D.A. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet*. 2020; 396: 320–332. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31305-2.

51. Grimes Z., Bryce C., Sordillo E.M., Gordon R.E., Reidy J., Paniz Mondolfi A.E., Fowkes M. Fatal pulmonary thromboembolism in SARS-CoV-2-infection. *Cardiovasc. Pathol*. 2020; 48: 107227. DOI: 10.1016/j.carpath.2020.107227.

52. 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.

53. Calabrese F., Pezzuto F., Fortarezza F., Hofman P., Kern I., Panizo A., von der Thüsen J., Timofeev S., Gorkiewicz G., Lunardi F. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch*. 2020; 477: 359–372. DOI: 10.1007/s00428-020-02886-6.

54. *Estimated influenza illnesses, medical visits, hospitalizations, and deaths in the United States — 2018–2019 influenza season*. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). 2020. <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/2018-2019.html> (access date: 11.06.2021).

55. Meyerowitz-Katz G., Merone L. A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection fatality rates. *Intern. J. Infect. Dis.* 2020; 101: 138–148. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.09.1464.