

91. Valk S., Piechotta V., Chai K., Doree C., Monsef I., Wood E. et al. Convalescent Plasma or Hyperimmune Immunoglobulin for People With COVID-19: A Rapid Review // *Cochrane Database Syst Rev.* 2020. Vol. 5 (5). P. CD013600. doi: 10.1002/14651858.CD013600.
92. van Driel M., Scheire S., Deckx L., Gevaert P., Sutter A. What Treatments Are Effective for Common Cold in Adults and Children? // *BMJ.* 2018. Vol. 363. k3786. doi: 10.1136/bmj.k3786
93. Volpi S., Bult C., Chisholm R., Deverka P., Ginsburg G., Jacob H. et al. Research Directions in the Clinical Implementation of Pharmacogenomics: An Overview of US Programs and Projects // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2018. Vol. 103 (5). P. 778–786. doi: 10.1002/cpt.1048.
94. Wang X., Lahoz R., Jawla S., Przybysz R., Kahler K., Burdukova L. et al. Identification and Mapping of Worldwide Sources of Generic Real-World Data // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019. Vol. 28 (7). P. 899–905. doi: 10.1002/pds.4782.
95. Wang Y., Zhang D., Du G., Du R., Zhao J., Jin J. et al. Remdesivir in Adults With Severe COVID-19: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Trial // *Lancet.* 2020. Vol. 395 (10236). P. 1569–1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
96. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis // *JAMA.* 2020 Sep 2. doi: 10.1001/jama.2020.17023.
97. World Health Organisation. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. 2020. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Accessed March 13, 2020.
98. World Health Organisation. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. 2020. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Accessed March 13, 2020.
99. Xu X., Han M., Li T., Sun W., Wang D., Fu B. et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients With Tocilizumab // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020. Vol. 117 (20). P. 10970–10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
100. Zeng Q., Yu Z., Gou J., Li G., Ma S., Zhang G. et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in Patients With Coronavirus Disease 2019 // *J. Infect Dis.* 2020. Vol. 222 (1). P. 38–43. doi: 10.1093/infdis/jiaa228.
101. Zhou H., Fang Y., Xu T. et al. Potential therapeutic targets and promising drugs for combating SARS-CoV-2 // *Br. J. Pharmacol.* 2020. Vol. 177 (14). P. 3147–3161. doi: 10.1111/bph.15092.
102. Zumla A., Chan J., Azhar E., Hui D., Yuen K. Coronaviruses — drug discovery and therapeutic options // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016. Vol. 15. P. 327–347. doi: 10.1038/nrd.2015.37.

ГЛАВА 9

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ОРГАНОВ ПРИ COVID-19

М. Г. Рыбакова, Н. А. Беляков, В. В. Рассохин

В первой части главы рассмотрены основные патогенетические механизмы и проявления органоспецифичной патологии, вызванные COVID-19, во второй части — патоморфологическая картина органов и тканей на аутопсии умерших пациентов в клиниках Санкт-Петербурга в течение 2020 года. Вирус после первичного инфицирования и репродукции в клетках эпителия, экспрессирующих АПФ2, оккупирует все органы и ткани, инициируя гипервоспалительную реакцию, которая, в свою очередь, запускает комплекс патогенетических проявлений на уровне микрососудов, органов и систем с развитием функциональных и структурных расстройств и реализацией комплекса синдромов. Проведенные патоморфологические исследования выявили характерные структурные нарушения в жизненно важных органах и тканях.

Поведение вируса в организме и патогенез COVID-19

В первой книге, вышедшей в первом полугодии 2020 года «Начало эпидемии COVID-19» [1], авторы располагали достаточно скромным собственным и литературным материалом для описания последствий острого респираторного синдрома, вызванного SARS-CoV-2. Было показано, что вирус поражает легкие, вызывая диффузное альвеолярное повреждение, вирусную пневмонию и острый респираторный дистресс-синдром. В последнее время накопились клинические и патоморфологические сведения о проявлениях COVID-19 в большинстве органов и тканей организма. Количество публикаций в мире ныне исчисляется тысячами статей на разных языках. Отечественные публикации менее многочисленны и носят главным образом клинический характер. Не повторяя в основном ранее опубликованные материалы [1], в этой главе мы расширили представления о патогенезе взаимодействия вируса с тканями организма на фоне новой коронавирусной инфекции. Евразийская Ассоциация Терапевтов недавно в открытом доступе представила по этой проблеме большой обзор, в котором четко систематизированы проблемы внелегочной патологии при COVID-19. Это помогло нам структурировать представленные материалы [2].

SARS-CoV-2, по-видимому, использует механизмы распознавания рецепторов, схожие с таковыми других вирулентных коронавирусов, таких как SARS-CoV, MERS-COV, вызвавших эпидемии 2003 и 2013 годах (см. главу 1). Для проникновения в клетку S-белки коронавируса взаимодействуют с рецепторами АПФ2, также им требуется корцепция сериновыми протеазами, такими как TMPRSS2. Одновременная экспрессия на клеточной поверхности АПФ2 и TMPRSS2 делает ткань максимально уязвимой для проникновения РНК этих вирусов в клетки. Интенсивность связывания вируса с АПФ2 определяет эффективность его репродукции и распространения по тканям.

Прямым механизмом полиорганного повреждения при COVID-19 являются непосредственно вирусная цитотоксичность, которая охватывает эндотелиальные и эпителиальные клетки, а также нарушение регуляции иммунного ответа и коагуляции, дисфункция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Токсичность реализуется для пораженных клеток истощением и гибелью через апоптоз, для других клеток организма комплексным воздействием инфекционного начала, вторичными изменениями на фоне системного проявления воспаления и тяжелой эндогенной интоксикацией и гипоксией.

Вероятная патогенетическая последовательность развития COVID-19

1. Контакт человека с вирусом SAS-CoV-2.
2. Адгезия вируса на слизистых оболочках верхних дыхательных путей.
3. Рецепторное проникновение вируса в клетки, имеющие АПФ2.
4. Репродукция вируса и распространение по органам и тканям.
5. Начало системных воспалительных реакций, соотносенных с клиническими проявлениями COVID-19:
 - активация моноцитов/макрофагов с освобождением БАВ;
 - «цитокиновый шторм»;
 - усиление перекисных процессов;
 - активация системы комплемента;
 - гиперкоагуляция;
 - повышение проницаемости клеточных барьеров (эндотелиальных, эпителиальных, ГЭБ, канальцев почек, эпандимы, кишечной стенки и др.).
6. Отек интерстициальных пространств с нарушением их дренажа.
7. Нарушение функций и структур органов с развитием синдромов:
 - гипоксического (ОРДС);
 - сердечно-сосудистого;
 - почечного;
 - интоксикационного;

- *эндокринного;*
- *психоневрологического и др.*

8. *Благоприятное разрешение COVID-19 спонтанное, через лечение, реабилитацию или тяжелое с осложнениями или летальным исходом.*

Вирусная токсичность

SARS-CoV-2 действует через прямое и опосредованное влияния на ткани. Повышенная тропность вируса к дыхательным путям объясняется высокой экспрессией АПФ2 в большинстве клеток респираторной системы. РНК вируса и его субгеномную мРНК можно обнаружить в клетках верхних дыхательных путей с помощью ПЦР с обратной транскрипцией, в эпителиоцитах бронхов и бронхиол, альвеолоцитах и др. Распространения SARS-CoV-2 в разных тканях организма можно обнаружить по титру вирусной РНК в биологических средах — в кале, крови и моче [3, 4]. Вирусные частицы определяются в глотке, в почках, миокарде, нервной системе, тканях ЖКТ. Секвенирование РНК позволило обнаружить одновременную экспрессию АПФ2 и TMPRSS2 в альвеолярных клетках II типа, бокаловидных клетках носового прохода, холангиоцитах, колоноцитах, кератиноцитах пищевода, β -клетках поджелудочной железы, проксимальных канальцах и подоцитах почек. Вместе эти данные свидетельствуют о том, что вирусные частицы могут напрямую поражать ткани за пределами легких.

Хотя механизм распространения SARS-CoV-2 по организму в полной мере не доказан, можно провести аналогии с другими вирусами, близкими по геометрическим и морфологическим характеристикам, например с РНК-содержащим вирусом иммунодефицита человека: описаны трансэндотелиальные и трансэпителиальные переходы ВИЧ по известным путям проникновения без использования рецепторных механизмов. Для этих вирусов описано распространение по различным средам организма — крови, лимфе, спинномозговой, интерстициальной жидкости. Вирус из зараженной клетки может транспортироваться в здоровую клетку контактным путем, не используя рецепторный аппарат [1]. В пользу того, что SARS-CoV-2 способен преодолевать клеточные барьеры, свидетельствует обнаружение этого вируса в различных средах и тканях организма, о чем упоминалось выше [3].

Начальный этап

Вирус, адсорбируясь на слизистых оболочках верхних дыхательных путей, первоначально вызывает локальное воспаление эпителиальных клеток трахеи и бронхов и далее спускается до бронхиол и альвеолярных ходов легких. Этот транспорт реализуется с потоками воздуха путем конвекции

в начальных генерациях бронхов и диффузионно в терминальных отделах, а также заражением нижележащих клеточных зон, где локализованы соответствующие рецепторы для SARS-CoV-2.

Скорость перемещения вируса зависит от нескольких факторов: количества адсорбированного антигена, иммунной защитной способности организма, возраста, состояния верхних дыхательных путей и др. В среднем до выраженной системной воспалительной реакции и вовлечения в процесс глубоких отделов легких уходит от 2 до 10 суток, которые приходится на латентный и продромальный периоды заболевания. В табл. 9.1 систематизирована информация о системных и локальных механизмах тканевых повреждений органов, которые имеют много общего, но и различаются с учетом анатомического строения и функциональной направленности.

Воспаление и микроциркуляция

Первичным повреждающим механизмом вируса является способность индуцировать воспаление и увеличивать свертываемость крови. Экспрессия АПФ2 была выявлена в артериальном и венозном эндотелии легких и почек. Повреждение эндотелия в результате вирусной инфекции сопровождается локальным повышением уровня фактора Виллебранда, количества активированных нейтрофилов и макрофагов, что приводит к чрезмерной выработке тромбина, подавлению фибринолиза и активации каскада комплемента и в конечном счете — к возникновению микротромбов и нарушению микроциркуляции в органах. Перекрестное взаимодействие тромбоцитов с нейтрофилами и активация макрофагов при этом могут способствовать различным провоспалительным эффектам, таким как высвобождение цитокинов, образование *внеклеточных ловушек нейтрофилов (neutrophil extracellular traps, NETs)* и формирование фибрина и микротромба [6, 7].

Внеклеточные ловушки нейтрофилов представляют собой трехмерные хроматинсодержащие структуры, выделяющиеся нейтрофилами в ответ на инфекционные или воспалительные агенты в процессе запрограммированной клеточной гибели NETosis. Основными компонентами NETs являются ДНК, гистоны, ферменты и белки гранул (нейтрофильная эластаза, миелопероксидаза, катепсин G, лактоферрин, желатиназа, лизоцим C, кальпротектин, лейкоцитарная протеиназа и др.). С NETs также связаны некоторые белки цитоскелета: актин и тубулин. Они, в свою очередь, повреждают эндотелий и активируют внешние и внутренние пути коагуляции. NETs обнаруживались у госпитализированных с COVID-19 пациентов, причем повышенное содержание ловушек лейкоцитов положительно коррелировало с тяжестью течения заболевания [8].

Системные и локальные механизмы повреждений и проявлений при COVID-19

Системные механизмы альтерации органов	Органы, локальные механизмы, клинические проявления
<p>Миграция SARS-CoV-2 по органам. Заражение клеток рецепторным и контактными путями. Прямое токсическое действие вируса. Системное воспаление</p>	<p>Органы дыхания: нисходящее инфицирование, поражение бронхиол, альвеол, капилляров, микротромбозы, отек, гипоксемия, легочная гипертензия, ОРДС, пневмония</p> <p>Сердце и сосуды: системное и локальное микротромбообразование, тканевая гипоксия, нарушение ритма сердца, насосной функции, лимфоцитарные миокардиты, кардиомиопатии, эмболии, инсульты, острый коронарный синдром, инфаркты и др.</p>
<p>Активация цитокинов — «цитокиновый шторм». Активация и миграция моноцитов/макрофагов</p>	<p>Мозг и ЦНС: инфицирование через кровь, спинномозговую жидкость, черепные нервы, заражение клеток рецепторным-АПФ2 и контактными путями, нарушение проводимости и возбудимости нейронов, аксонов, астроцитов и других когнитивных функций, высшей нервной деятельности, энцефалопатии, психоневрологическая патология и др.</p>
<p>Реакция активации и освобождения биологически активных веществ клетками белой крови. Повышение проницаемости клеточных барьеров. Гиперкоагуляция и микротромбирование. Нарушение регуляции иммунитета. Гипоксия. Эндотоксикоз. Водно-электролитные нарушения</p>	<p>Почки: гематогенное заражение рецепторных и нерцепторных клеток эндотелия и эпителия, агрегация и обструкция капилляров, лимфоцитарный эндотелиит, повреждение клубочков почек иммунными комплексами, острая почечная недостаточность.</p> <p>Кишечник: инфицирование гематогенное, через АПФ2-рецепторы, инфильтрация лимфоцитами, воспалительные повреждения, рост проницаемости кишечной стенки, дисбактериоз, диарея, анорексия.</p> <p>Эндокринные органы: нарушение функций β-клеток поджелудочной железы, синтеза инсулина, углеводного и жирового обмена, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, пептидной регуляции и др.</p> <p>Печень: инфицирование гематогенное, тромбообразование и портальный фиброз, пролиферация протоков, некроз гепатоцитов, нарушение барьерной функции.</p> <p>Другие органы и ткани изучаются в острый и отдаленный периоды</p>

Активация иммунного ответа и начало системного воспалительного процесса

Тяжелое течение COVID-19 сопровождается нарушением иммунного ответа и синдромом высвобождения цитокинов — «цитокиновым штормом»,

вызванными чрезмерной активацией клеток врожденного иммунитета (см. главы 3 и 4 настоящей книги). На фоне коронавирусной инфекции нарушается интерфероновый ответ, происходит активация нейтрофилов и моноцитов в качестве медиаторов гипервоспаления [9, 10].

Повышенные уровни таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок, ферритин, D-димер, фибриноген и СОЭ, являются прогностическим признаком критического течения заболевания и возможного летального исхода у пациентов с COVID-19 [1]. Эти проявления оказались сходными с показателями при вторичном гемофагоцитарном синдроме у пациентов, умерших в результате атипичной пневмонии, а также респираторных синдромах иной этиологии. Высокие уровни интерлейкина-6 (IL-6) в сыворотке крови также коррелируют с высокими уровнями фибриногена и его димеров и прогнозируют более тяжелое течение COVID-19 [11, 12].

Нарушение функции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Дисфункция РААС представляет собой еще один вероятный патогенетический механизм повреждения тканей, связанный с инфекцией SARS-CoV-2. Работа РААС осуществляется через регуляторные пептиды, участвующие в ключевых процессах организма, таких как гомеостаз жидкости и электролитов, регуляция кровяного давления, проницаемость сосудов и рост тканей. Рецептор АПФ2 сам по себе является мембраносвязанной аминопептидазой и активно вовлечен в функцию РААС. ACE2 расщепляет ангиотензин I до неактивного ангиотензина 1–9, а ангиотензин II — до ангиотензина 1–7, обладающего сосудорасширяющими, антипролиферативными и антифиброзными свойствами [13].

Особенности клинических проявлений COVID-19

Гематологические осложнения

В соответствии с патогенезом процесса при COVID-19 могут наблюдаться некоторые отклонения гематологических параметров как результат системного воспалительного процесса.

Лимфопения является прогностическим показателем протекания COVID-19, обнаруженным у большей части пациентов с COVID-19 [14, 15]. На фоне тяжелого течения COVID-19 отмечается значительное снижение CD4+ [70] и CD8+ Т-лимфоцитов [16]. Другими менее распространенными негативными прогностическими маркерами являются *нейтрофилез* и *тромбоцитопения* [17, 18].

Коагулопатия, развивающаяся уже на ранних этапах воспаления, характеризуется повышенными уровнями D-димера и фибриногена, отклонениями от нормы протромбинового времени и активированного тромбопластинового времени. Повышение уровня D-димера при поступлении связано с более длительным пребыванием в стационаре и повышенным риском летального исхода [19, 20].

Предполагаемые механизмы возникновения *лимфопении* включают прямое цитотоксическое действие вируса, связанное с АПФ2-зависимым или независимым проникновением в лимфоциты, апоптоз лимфоцитов и, не исключено, ингибирующее действие повышенного уровня лактата в тканях на пролиферацию лимфоцитов, обнаруженное при других видах патологии [21, 22]. Кроме того, для SARS и COVID-19 характерны атрофия селезенки и повсеместное разрушение лимфоидных тканей.

Лейкоцитоз, особенно нейтрофилез, является следствием гипервоспалительного ответа на SARS-CoV-2 и вторичные бактериальные инфекции. Аномально высокие уровни D-димера и фибриногена в крови на ранних стадиях инфекции отражают в большей мере гипервоспаление, а не диссеминированное внутрисосудистое свертывание, которое обычно наблюдается на более поздних стадиях заболевания [23].

Неконтролируемое воспаление наряду с гипоксией и прямыми повреждающими вирусными эффектами, вероятно, способствует высокой частоте тромботических осложнений при COVID-19. Повышенная экспрессия АПФ2 в эндотелиальных клетках сосудов только усугубляет порочный круг эндотелиита, который способствует тромбовоспалению. Все эти гемостатические и воспалительные изменения, сопряженные с *повреждением и активацией эндотелия*, создают протромботическую среду, по-видимому, более серьезную, чем при других вирусных заболеваниях. В пользу этого свидетельствует раннее лавинообразное развитие легочных поражений до присоединения вторичных инфекций.

Помимо макротромботических явлений, происходит тромбоз *in situ* в мелких сосудах легких (легочная внутрисосудистая коагулопатия), который хотя и требует дальнейшего изучения, ранее наблюдался при других видах респираторного дистресс-синдрома. Результаты вскрытия пациентов, умерших в результате COVID-19, продемонстрировали высокую частоту микрососудистых и макрососудистых тромбозов в малом круге кровообращения [24, 25]. Этот патогенетический фактор подтверждается и полученными нами

результатами патоморфологических исследований, приведенными во второй части главы.

Для прогнозирования нарушений гемостаза и тромбоза рекомендуется оценивать результаты общего анализа крови с определением уровней лейкоцитов, D-димера, а также протромбинового времени и фибриногена у госпитализированных пациентов COVID-19 [1]. Отслеживание показателей воспаления может помочь в прогнозировании клинических исходов и эффективности терапии. Кроме того, для всех госпитализированных пациентов с COVID-19 желательно проводить оценку риска венозной тромбоэмболии [26]. Эти указания были сформулированы уже после первой вспышки инфекции в КНР и вошли во все клинические рекомендации.

Клинические и лабораторные проявления внутрисосудистой гиперкоагуляции:

- подсчет клеток для выявления лимфопении, лейкоцитоза, нейтрофилеза, тромбоцитопении;
- выявление маркеров воспаления: повышение СОЭ, С-реактивного белка, ферритина, IL-6, лактатдегидрогеназы;
- гиперкоагуляция — повышение уровней D-димера и фибриногена; ускорение протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени;
- диагностика артериальных тромботических осложнений — инфаркт миокарда, ишемический инсульт, острая ишемия брыжейки и конечностей;
- венозные тромботические осложнения — тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии;
- опасность развития синдрома высвобождения цитокинов — высокая температура тела, гипотензия, полиорганная недостаточность.

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы

SARS-CoV-2 напрямую или опосредованно может вызывать сердечно-сосудистые осложнения, такие как повреждение миокарда, острый коронарный синдром, кардиомиопатия, нарушение сердечного ритма, острая сердечная недостаточность и кардиогенный шок. Именно эти осложнения нередко бывают причиной летальных исходов, особенно у людей пожилого возраста [28, 29].

Повреждение миокарда наблюдалось у трети госпитализированных пациентов с COVID-19, а среди пациентов с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями встречалось более чем в половине слу-

чаев. Повышение уровня маркера тропонина у госпитализированных пациентов было ассоциировано с более тяжелым течением заболевания и худшими исходами [30].

У ряда больных в критическом состоянии встречались бивентрикулярная кардиомиопатия, изолированная недостаточность правого желудочка как на фоне тромбоэмболии легочной артерии, так и без нее [31, 32], случаи сердечной аритмии, в том числе фибрилляции предсердий, блокады сердца и желудочковой аритмии [33]. В основе патогенеза сердечно-сосудистых осложнений COVID-19 лежат различные причины. Одной из них является экспрессия АПФ2 в большом количестве по сравнению с другими физиологическими и многими патологическими состояниями в кардиомиоцитах, фибробластах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках, делая их уязвимыми для прямого вирусного повреждения [33].

В качестве одной из причин сердечно-сосудистой дисфункции рассматривается миокардит, развитие которого может быть связано с высокой вирусной нагрузкой. В ряде исследований сообщалось о присутствии вирусных частиц в миокарде, в других отчетах, наоборот, описывалось присутствие в сердечной ткани воспалительного инфильтрата, но без вирусных частиц [34, 35].

Воспаление в эндотелии у пациентов с циркуляторной недостаточностью и инфарктом миокарда свидетельствует в пользу гипотезы вирусной инфекции как основного механизма развития осложнений. Механизмом повреждения миокарда может быть «цитокиновый шторм». У пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями уровень АПФ2 нередко повышен, что потенциально может предрасполагать их к тяжелой форме COVID-19. Изолированная дисфункция правого желудочка может развиваться вторично в результате повышения сосудистого давления в легких, ОРДС, тромбоэмболии легочной артерии или непосредственно при вирусном повреждении эндотелия и гладкомышечной ткани. Пациенты с вирусными инфекциями в целом подвержены риску инфаркта миокарда, но в случае COVID-19 этот риск существенно выше в связи выраженной гиперкоагуляцией [36–39].

Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19:

— *миокардит: аритмия, фибрилляция и трепетание предсердий, синусовая тахикардия, брадикардия, удлинение QTc, внезапная сердечная смерть, безимпульсная электрическая активность;*

— *кардиомиопатия: бивентрикулярная, изолированная дисфункция правого или левого желудочка;*

— *кардиогенный шок: комплекс клинических и инструментальных проявлений критического состояния, обусловленного сердечной дисфункцией.*

Накопленный большой клинический материал по изучению тяжелых случаев COVID-19-позволил сформулировать и рекомендовать комплекс специфических и общих рекомендаций, проводить индивидуальную оценку рисков [40–44]:

— *осторожно подходить к таким методам диагностики, как визуализация сердца, инвазивная оценка гемодинамики и эндомиокардиальная биопсия, с целью минимизировать риск вирусной передачи;*

— *рассмотреть возможность проведения фибринолитической терапии;*

— *использовать неинвазивные методы оценки гемодинамики и измерения концентрации лактата, тропонина и бета-натрийуретического пептида, минимизировать инвазивный гемодинамический мониторинг;*

— *проводить ультразвуковое исследование на месте оказания медицинской помощи для оценки локальных аномалий движения стенки с целью дифференциальной диагностики инфаркта миокарда и миокардита;*

— *при высоком риске острого коронарного синдрома рекомендовать раннюю катетеризацию и реваскуляризацию;*

— *проводить мониторинг и коррекцию электролитных нарушений для снижения риска аритмии.*

Использование этих рекомендаций в процессе накопления опыта за весенне-летний период позволило в большинстве стран существенно снизить летальность, в том числе от сердечно-сосудистых причин, более чем в два раза.

Осложнения со стороны мочевыделительной системы

Острое повреждение почек является довольно распространенным осложнением COVID-19 и связано с высокой смертностью (до трети от всех летальных исходов). Значительная часть случаев острого повреждения почек была диагностирована в течение первых суток после поступления больных в стационар. Все перечисленные показатели значительно превышают наблюдаемые во время эпидемии атипичной пневмонии SARS-CoV в 2003 г. Смертность от COVID-19 среди пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности гораздо выше, чем среди населения в целом.

Существует ряд причин развития острого повреждения почек, характерных именно для COVID-19. SARS-CoV-2 может напрямую инфицировать почечные клетки, что подтверждается данными гистопатологического исследования и наличием рецепторов ACE2. С помощью электронной микроскопии удалось

визуализировать вирусные частицы с характерными шипами в канальцевом эпителии, подоцитах и эндотелиальных клетках клубочковых капилляров [45].

Присутствие лимфоцитарного эндотелиита в почках может свидетельствовать о вторичном нарушении микроциркуляции [1]. Патогистологические данные свидетельствуют об остром повреждении почечных канальцев, диффузной агрегации эритроцитов и обструкции перитубулярных и клубочковых капилляров [46, 47].

Подобно тяжелому течению гриппа, «цитокиновый шторм» может внести свой вклад в возникновение острого повреждения почек. Высказывались предположения, что «цитокиновый шторм» может быть основной причиной полиорганной недостаточности. На фоне COVID-19 происходит повреждение клубочков, опосредованное иммунными комплексами с вирусным антигеном или специфическими иммунными эффекторными механизмами, это отражается в развитии коллапсирующего фокального сегментарного гломерулосклероза у людей, инфицированных SARS-CoV-2 с рядом вариаций *APOL1* (гена, кодирующего аполипопротеин L1) [48, 49].

Хотя протеинурия не является типичным проявлением острого повреждения почек, проходящая тяжелая альбуминурия может возникать в результате дисфункции эндотелия или прямого повреждения подоцитов. Тяжелое повреждение проксимальных канальцев также приводит к нарушениям рецептор-опосредованного эндоцитоза, что и вызывает протеинурию. Возможны и общие причины острого повреждения почек, такие как ОРДС, обезвоживание и интерстициальный нефрит [2, 50].

Клинические проявления острого повреждения почек и действия, которые вытекают из патогенеза процесса [2]:

- электролитные нарушения (в том числе гиперкалиемия, гипонатриемия и гипернатриемия);
- протеинурия;
- гематурия;
- метаболический ацидоз;
- тромбоз экстракорпоральных контуров, используемых при заместительной почечной терапии;
- при поступлении оценить соотношение белка и креатинина в моче, с целью прогноза тяжести течения заболевания;
- рассмотреть возможность применения эмпирических низких доз системных антикоагулянтов в начале и при ежедневном проведении заместительной почечной терапии;

- рассмотрите возможность совместного размещения пациентов, которым требуется заместительная почечная терапия;
- для минимизации задействованного персонала, рассмотреть возможность проведения перитонеального диализа;
- разрабатывать индивидуальные стратегии поддержания баланса жидкости в организме, ориентируясь на маркеры гидратации;
- рассмотреть возможность непрерывной заместительной почечной терапии пациентам в тяжелом состоянии с острым повреждением почек, не получающимся лечению.

Патогенез кишечной недостаточности

Частота осложнений COVID-19 со стороны желудочно-кишечного тракта колеблется в пределах 12–61% [5]. Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта связаны лишь с более продолжительным течением заболевания, но не со смертностью [51, 52, 53]. Согласно недавнему метаанализу 29 исследований (большинство из которых было проведено в Китае), вызванные инфекцией нарушения функции ЖКТ включают:

- анорексию (21–35%);
- тошноту и/или рвоту (7–26%);
- диарею (9–33%);
- боли в животе (3% и более).

Наличие желудочно-кишечных симптомов у пациентов с подозрением на COVID-19 связано с 70% вероятностью, что диагноз подтвердится (согласно данным больниц Нью-Йорка). Желудочно-кишечные кровотечения в этом же исследовании наблюдались редко, несмотря на наличие таких типичных факторов риска, как ИВЛ, тромбоцитопения или системная антикоагуляция [54].

Первой и наиболее значимой универсальной для COVID-19 причиной может быть непосредственное повреждение тканей вирусом, поскольку АПФ2 присутствуют в железистых клетках кишечника и белки вирусного капсида обнаруживались в эпителии желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки, а также в железистых энтероцитах [55, 56].

Важной чертой транспорта и репродукции CAS-CoV-2 в кишечнике является выделение РНК из образцов кала [57]. Более того, сообщалось о выделении живых вирусных вирионов с калом даже после исчезновения симптомов заболевания, что может свидетельствовать о фекальном пути передачи инфекции [58]. Однако до настоящего времени это не подтверждено

эпидемиологически и клинически. По-видимому, даже если вирус попадает во внешнюю среду, он не обладает надежными механизмами проникновения извне через эпителиальные барьеры, снабженные всеми компонентами химической и иммунной защиты от возбудителя. Следовательно, реализуется проникновение вируса через слизистые оболочки органов дыхания и дальнейшее проникновение в кишечник гематогенным путем или вместе с моноцитами [1]. В пользу этого положения свидетельствуют и гистопатологические данные о диффузном эндотелиальном воспалении в сосудах подслизистой основы тонкого кишечника и брыжеечной ишемии, которые дают основание предположить наличие микрососудистых повреждений тонкого кишечника, через капилляры которого проникал SARS-CoV-2.

Присутствие инфильтрата плазматических клеток и лимфоцитов, а также интерстициального отека в собственной пластинке желудка, двенадцатиперстной и прямой кишке пациентов может свидетельствовать о воспалительном повреждении тканей [59]. Также была выдвинута гипотеза о том, что вызванное вирусом изменение кишечного микробиома может способствовать развитию желудочно-кишечных симптомов, которые были описаны выше, и тяжелому течению заболевания у некоторых пациентов [2, 60].

Кишечные расстройства и уязвимость слизистых оболочек определили некоторые особенности ведения больных с коронавирусной инфекцией. В клинических рекомендациях подчеркивается важность избегания диагностической эндоскопии по несрочным причинам во время пандемии COVID-19 [61]. Допускается проведение этой процедуры пациентам с COVID-19 в случае кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта или обструкции желчных путей. У пациентов с желудочно-кишечными симптомами COVID-19 чаще всего подтверждается, поэтому возможна дифференциальная диагностика даже в отсутствие респираторных симптомов. Пациентов с диареей, тошнотой и/или рвотой крайне желательно протестировать на COVID-19 в первую очередь в связи с опасностью тяжелого течения болезни [61].

Гепатоцеллюлярные повреждения встречаются у 14–53% пациентов с COVID-19 в основном в критическом состоянии [62]. Уровень аминотрансфераз повышается не более чем в пять раз выше нормы. В недавнем систематическом обзоре, включающем 12 исследований, сообщалось о частоте нарушений работы печени на уровне 19% и о связи с тяжестью протекания заболевания [63, 64].

Повышенный уровень билирубина в крови при поступлении в больницу также может быть показателем тяжести заболевания и прогнозировать

ухудшение состояния пациента до критического, хотя характер пролонгированных изменений билирубина при длительном ОРДС до сих пор не ясен.

Патогенез гепатоцеллюлярной недостаточности сводится в основном к реализации универсальных системных воздействий и влиянию на печень многочисленных вводимых ксенобиотиков. SARS-CoV-2 оказывать прямое повреждающее действие на желчные протоки, связываясь с АПФ2 на поверхности холангиоцитов [65]. Гипервоспаление на фоне цитокинового шторма и вызванные гипоксией метаболические нарушения также вовлечены в повреждение печени. Возможно также *фармакологическое повреждение печени*, вызванное приемом противовирусных препаратов, таких как ремдесивир, лопинавир и тоцилизумаб [66, 67].

В проспективном клиничко-патологоанатомическом исследовании с участием 11 пациентов у всех пациентов наблюдалась пролиферация клеток Купфера, а хронический застой в печени — у 8 пациентов. Другие гистопатологические изменения в печени включают стеатоз печени, портальный фиброз, присутствие лимфоцитарного инфильтрата, пролиферацию протоков, лобулярный холестаз, острый некроз гепатоцитов, а также тромбоз центральной вены [68].

В большинстве случаев дополнительная гепатоцеллюлярная поддержка печеночных функций не предусматривается.

Эндокринные нарушения при COVID-19

Сахарный диабет. Пациенты с ранее существовавшими эндокринными нарушениями предрасположены к более серьезным проявлениям COVID-19, однако такие расстройства на фоне инфекции могли выявляться, даже если раньше их не было. Большой мировой клинический опыт свидетельствует, что нарушения углеводного и жирового обмена являются столь же серьезным фактором риска, как и преклонный возраст. В ряде случаев эта триада суммируется в единое коморбидное состояние вместе с коронавирусной инфекцией. Доказано, что коморбидные состояния на фоне вирусных инфекций отягощают течение инфекционного процесса, который, в свою очередь, ускоряет развитие сопутствующих ему болезней [69].

Согласно отчету Центра по контролю за заболеваниями в США, четверть госпитализированных пациентов, треть пациентов, находившихся в отделении интенсивной терапии, страдали сахарным диабетом. Похожие сведения приводят специалисты клиник разных стран мира. Аналогичные данные получены в Китае, Италии, других странах Западной Европы где была продемонстрирована связь сахарного диабета с тяжелым течением COVID-19 и летальным исходом. Кроме того, у пациентов, госпитализированных с COVID-

19, нередко наблюдались нарушения метаболизма глюкозы: гипергликемия, зугликемический кетоз и классический диабетический кетоацидоз [7, 71, 72].

В российских стационарах выявлена та же закономерность: $2/3$ умерших пациентов имели сахарный диабет, ожирение и сердечно-сосудистую патологию, что было прослежено уже в первые месяцы эпидемии COVID-19 [1].

В основе тяжелого течения COVID-19, сопровождаемого усилением гипергликемии и кетоза, может лежать несколько механизмов. Повышенные на фоне SARS-CoV-2 уровни цитокинов могут вызывать нарушения функции и апоптоз β -клеток поджелудочной железы и, как следствие, приводить к снижению выработки инсулина и кетозу. Существуют сведения о возможной экспрессии АПФ2 в поджелудочной железе, что могло бы вызывать прямое повреждение β -клеток, как было установлено для коронавирусной инфекции [73–75]. Другим возможным механизмом развития гипергликемии может быть ускоренное расщепление жира [76].

Важным патогенным фактором могут быть изменения в регуляции иммунного ответа, повышение уровня контррегуляторных гормонов, которые стимулируют выработку глюкозы печенью, снижают секрецию инсулина, вызывают кетогенез и инсулинорезистентность [77, 78].

Основные внелегочные проявления COVID-19 — от почечной и сердечной недостаточности, повреждения гепатоцитов до протромбических и коагулопатических состояний — могут быть связаны с диабетическими осложнениями [79].

Ожирение является еще одним фактором риска тяжелого протекания COVID-19. Помимо ассоциации с диабетом, ожирение может отрицательно влиять на легочную функцию через уменьшение объема и растяжимости легких, а также через повышение сопротивления дыхательных путей. Что особенно важно, ожирение может быть связано с изменениями уровней цитокинов, хемокинов и адипокинов, в том числе провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-6, IL-8, лептин и адипонектин), которые потенциально усугубляют воспалительные реакции [80–83].

Существуют определенные требования и условия ведения и диагностики нарушений углеводного обмена у пациентов с COVID-19: необходимо оценить уровень углеводов и гликированного гемоглобина для исключения или оценки сахарного диабета, которое необходимо проводить постоянно.

Клинические проявления и мероприятия у больных с эндокринными нарушениями, вызванными COVID-19:

— *гипергликемия;*

- кетоацидоз, в том числе у пациентов с диабетом в анамнезе или без диабета;
- эугликемический кетоз;
- тяжелое течение COVID-19 у пациентов с ранее существовавшим сахарным диабетом и/или ожирением;
- измерение уровня гликированного гемоглобина у пациентов с гипергликемией или кетоацидозом;
- соблюдение индивидуальных альтернативных протоколов для подкожного введения инсулина у отдельных пациентов с легким и умеренным диабетическим кетоацидозом;
- рассмотрение возможности увеличения дозировки инсулина у пациентов, получающих стероиды;
- ограничение пероральных гипогликемических средств из-за риска повреждения почек (метформин, тиазолидиндионы), эугликемического диабетического кетоацидоза (ингибиторы белков транспорта натрия и глюкозы), сердечных и гипогликемических осложнений (сульфонилмочевины), снижения опорожнения желудка и моторики желудочно-кишечного тракта.

Неврологические проявления COVID-19 описаны в главах 7 и 11.

Патологическая анатомия новой коронавирусной инфекции COVID-19 (по материалам аутопсий в Санкт-Петербурге на конец октября 2020 г.)

К началу ноября было проанализировано более 3000 протоколов патологоанатомического исследования умерших больных с выявленным вирусом SARS-CoV-2 на аутопсийном материале. В соответствии с методическими рекомендациями для вирусологического исследования методом ПЦР направлялись два органа: трахея и легкие (первоначально рекомендовалась и селезенка). Не всегда результаты морфологического и вирусологического исследований совпадали. В ряде случаев аутопсия проводилась спустя 3–5 суток с момента смерти (рекомендовано проводить исследование не более чем через 24 часа после наступления смерти). Влияли на результат вирусологического исследования и сроки заболевания (на более поздних сроках могли быть отрицательные результаты), а также вероятность поражения участка ткани легкого, который забирался на анализ. Если он соответствовал очагам гнойного расплавления, то часто результат исследования был отрицательный. В подобных случаях при явной морфологической картине диффузного альвеолярного повреждения легких код МКБ соответствовал U07.2.

По возрастной шкале доминировали умершие в возрасте от 61 до 90 лет. Самому молодому в наших наблюдениях было 20 лет (не считая детских случаев), а самому старшему — 103 года. По гендерному признаку больше всего до 70 лет было мужчин, в возрасте 70–80 лет мужчины и женщины были представлены в одинаковом соотношении, а после 81 года преобладали женщины.

При анализе коморбидных заболеваний отмечено преобладание сердечно-сосудистой патологии (гипертоническая болезнь, как правило в III анатомической стадии, атеросклероз с преимущественным поражением венечных артерий, сахарный диабет с преобладанием 2-го типа [около 5% составили случаи сахарного диабета 1-го типа у молодых] и ожирение). Хронические легочные заболевания — бронхиальная астма, хронические обструктивные процессы в легких — выявлялись в очень незначительном числе. Также следует отметить наличие, особенно у молодых, лимфопролиферативных заболеваний, ВИЧ-инфекции.

Непосредственными причинами смерти умерших от COVID-19 были острая дыхательная недостаточность, часто имеющая признаки ОРДС легких взрослых, легочно-сердечная недостаточность (при декомпенсации сосудистых заболеваний и развитии миокардитов), тромбоэмболия легочной артерии, отек головного мозга, полиорганная недостаточность, а в случае присоединения бактериальной инфекции — инфекционно-токсический шок.

Особую группу составляли умершие при наличии сахарного диабета. Следует отметить, что достаточно часто это был впервые выявленный сахарный диабет. Колебания уровня глюкозы были значительны: от 6,1 до 24 ммоль/л, т.е. течение COVID-19 сопровождалось значительной гипергликемией.

Таким образом, коморбидные заболевания являются факторами риска, так как уже исходно характеризуются существующими морфофункциональными изменениями, особенно микроциркуляторного русла и, в первую очередь, эндотелиальной дисфункцией.

Патогенез органных поражений при COVID-19 обусловлен несколькими факторами, описанными выше, а также в ряде публикаций последнего года [1, 16]. Первый фактор — цитопатическое действие вируса SARS-CoV-2 на тропные клетки, т.е. в первую очередь клетки, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) и CD-147. Второй фактор — проникновение коронавируса, реакции клеточного иммунитета. Развивается системная воспалительная реакция, маркируемая во многих наблюдениях повышением содержания С-реактивного белка и прокальцитонина, других цитокинов.

При относительно небольшой стимуляции макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов выделение биологически активных веществ вызывает повышение проницаемости микрососудов, стаз, отек стенки, адгезию тромбоцитов, хемотаксис лейкоцитов, а также их мобилизацию из костного мозга. В этом есть биологическая целесообразность реакции, направленной на фагоцитоз и элиминацию инфекта. Однако при массивной стимуляции макрофагов и Т-клеток появление в крови чрезмерных количеств противовоспалительных и провоспалительных медиаторов приводит на I этапе развития системной воспалительной реакции к расширению артериол и повышению проницаемости капилляров за счет сморщивания эндотелиоцитов (прежде всего посткапиллярных венул), расширению межэндотелиальных щелей и фенестр, что приводит к распространенному мембраногенному отеку. Изменения в эндотелии артериол, прекапилляров, венул хорошо маркируются экспрессией E-селектина и ICAM-1. В расширенных капиллярах кровотока замедляется вплоть до стаза, в связи с чем тканевая гипоксия усугубляется дисциркуляторной. Системное поражение сосудов проявляется плазматическим пропитыванием и фибриноидным некрозом стенки с выраженным эндотелиозом, наличием периваскулярных скоплений лимфоцитов, макрофагов и единичных лейкоцитов. Нарушение структуры и функции эндотелия капилляров, особенно повышение его прокоагулянтных свойств, способствует запуску синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Далее развивается II этап, структурные проявления которого характеризуются совокупностью альтеративных процессов в тканях, не имеющих специфических морфологических признаков, и, вполне понятно, патогномоничных не только для сепсиса, но и для других патологических процессов.

Третьим фактором является системное поражение (как вирусом SARS-CoV-2, так и цитокинами) и дисфункция эндотелия сосудов с нарушением атромбогенности, которое наряду с возникающей коагулопатией (повышение уровня D-димера и увеличение протромбинового времени) является триггером для тромбообразования.

Не следует забывать, что тромбоз чаще всего происходит у группы больных с признаками как острой, так и хронической недостаточности сердца, сопровождающейся венозным застоем.

И наконец, четвертое. Повреждение сосудов с тромбообразованием, развившаяся дыхательная недостаточность ведут к тканевой гипоксии, которая завершает патологическую цепочку взаимосвязанных процессов, ведущих к органной дисфункции.

Следовательно, для коронавирусной инфекции, ассоциированной с вирусом SARS-CoV-2, может быть характерным поражение различных органов, но все же преобладающие изменения наблюдаются в органах дыхания — трахее, легких, что обеспечивает, кроме того, высокую контагиозность [82–86] этого вируса. Морфологическая картина у больных, умерших на фоне коронавирусной инфекции, представлена на цветной вклейке (рис. 9.1–9.4).

Трахея и легкие макроскопически выглядели чрезвычайно разнообразно. Внешние характеристики, прежде всего, зависели от давности заболевания, а следовательно стадии процесса, степени выраженности геморрагического компонента, наличия бактериальной инфекции, наличия тромбоэмболических проявлений. Трахея была разной степени тусклости, кровенаполнения, рыхлости, наличия фибринозных наложений, эрозии и язв. Микроскопически чаще всего выявлялась картина десквамативно-эрозивно-катарального трахеита. Давность процесса определяла характер эпителиальной выстилки: либо цилиндрический однорядный, либо многорядный, либо плоский эпителий. После применения инвазивных методов искусственной вентиляции наблюдались гнойно-некротические трахеиты.

Легкие макроскопически также имели разную картину. Отмечено доминирование двустороннего поражения легких, особенно при присоединении бактериальной инфекции. При односторонней локализации правая нижняя доля вовлекалась чаще в патологический процесс, чем левая нижняя. В большинстве же случаев наблюдалась тотальность процесса. Достаточно часто можно было отметить мозаичность поражения: чередование безвоздушных полей с очагами повышенной воздушности. Легкие в большей части заполняли весь объем грудной полости, были тяжелыми, резиновой плотности с характерным лакированным видом на поверхности. На разрезе темно-красного цвета или с буроватым оттенком. Могли быть гладкими или с зернистой поверхностью, иногда имелась характерная картина «опеченения». В сосудах разного калибра можно было наблюдать тромбы (тромбоэмболы), а в ткани легкого характерные треугольной формы геморрагические инфаркты. В работе Ф. Г. Забозлаева и соавт. [86] легкие при наличии белесоватых и темно-красных тромбов описываются как «порфирированные», напоминающие гранит. Плевра была неравномерно утолщена, на ранних сроках за счет отека и полнокровия, а на поздних — разрастания, за счет фиброзной соединительной ткани и гиперплазии мезотелия.

Микроскопическая картина легких также была разнообразной и соответствовала различной давности патологического процесса. Наиболее типичными

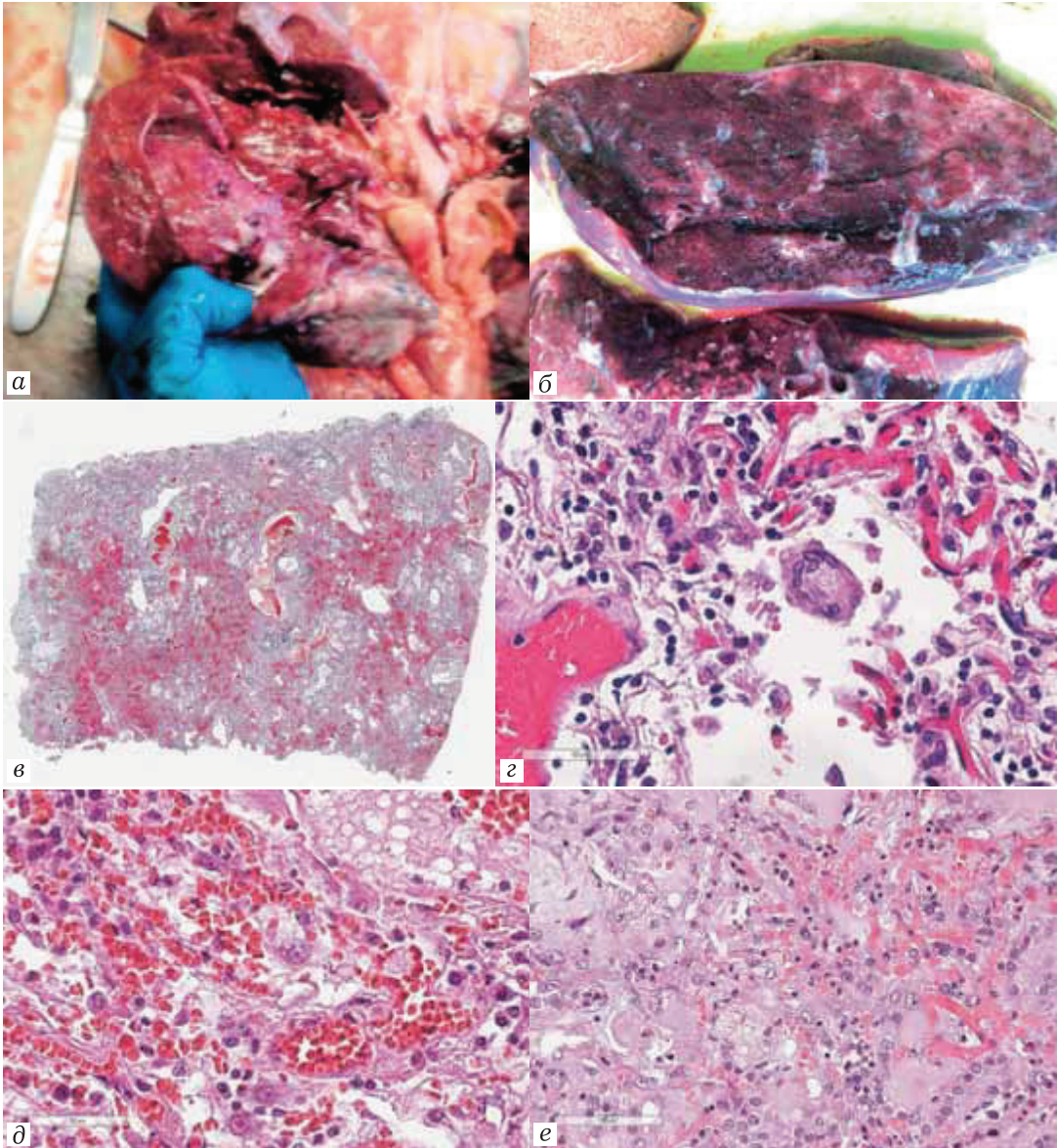


Рис. 9.1. Макро- и микроскопическая картина легких при COVID-19:
а — макропрепарат легких с выраженным полнокровием; *б* — макропрепарат легких с картиной опеченения при вирусно-бактериальной пневмонии;
в — чередование участков дисателектазов и полнокровия в легких, окраска гематоксилином и эозином, ув. 100; *г* — диффузное альвеолярное повреждение легких — экссудативная фаза, десквамация трансформированных эпителиальных клеток в просвет альвеол, окраска гематоксилином и эозином, ув. 200; *д* — стазы, сладжи и тромбы в микрососудах легких, окраска гематоксилином и эозином, ув. 20; *е* — внутриальвеолярный отек, стазы в мелких капиллярах, окраска гематоксилином и эозином, ув. 200

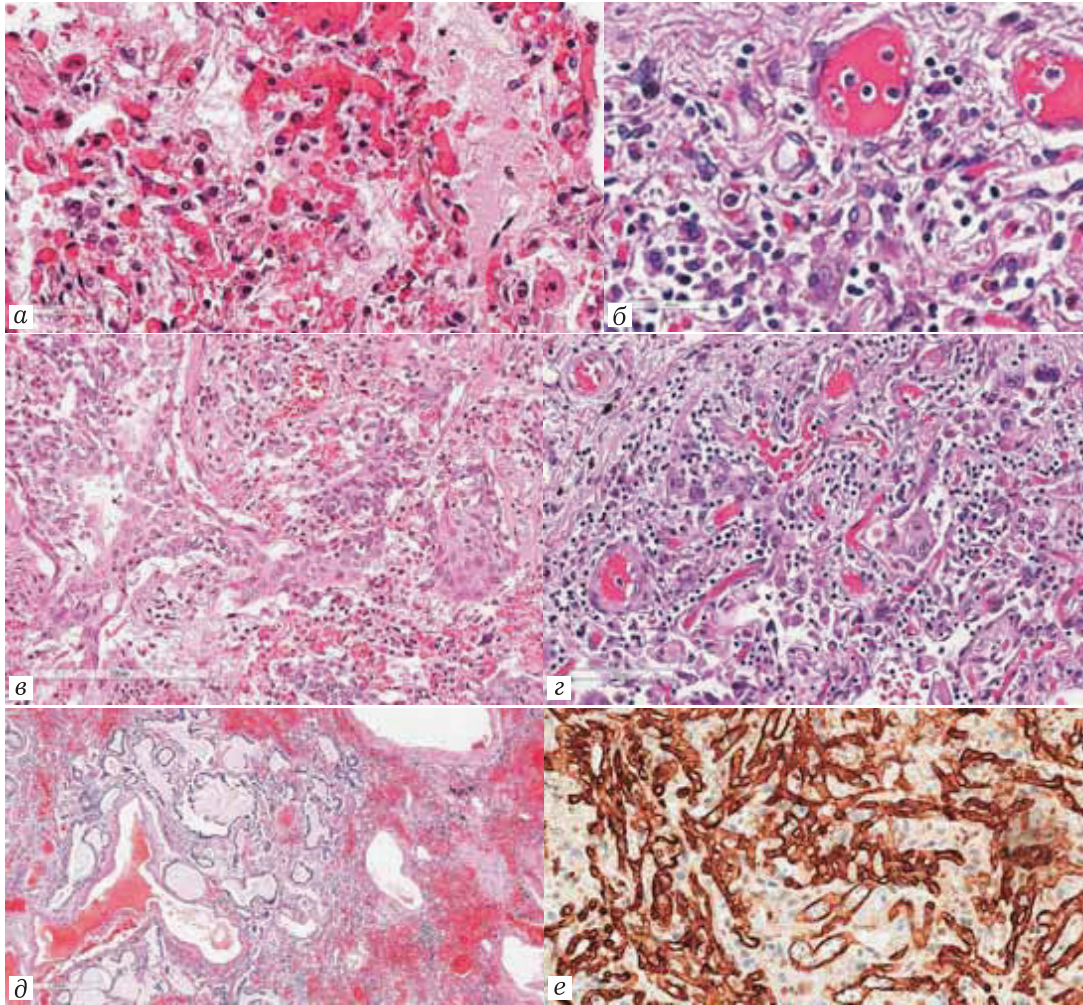


Рис. 9.2. Микроскопическая картина изменений в легких при COVID-19:

a — гиалиново-эритроцитарные тромбы в мелких сосудах, окраска гематоксилином и эозином, ув. 200; *б* — гиалиновые тромбы в сосудах среднего калибра, окраска гематоксилином и эозином, ув. 200; *в* — пролиферативная фаза диффузного альвеолярного повреждения легких, плоскоклеточная метаплазия альвеолярного эпителия, окраска гематоксилином и эозином, ув. 200; *г* — сочетание экссудативной и пролиферативной фазы диффузного альвеолярного повреждения, окраска гематоксилином и эозином, ув. 200; *д* — диффузное альвеолярное повреждение легких — пролиферативная фаза, перестройка альвеол по типу «сотового легкого», множественные кровоизлияния, окраска гематоксилином и эозином, ув. 200; *е* — диффузное альвеолярное повреждение легких — пролиферативная фаза, неоангиогенез с нарушением архитектоники, иммуногистохимическое исследование, экспрессия CD34

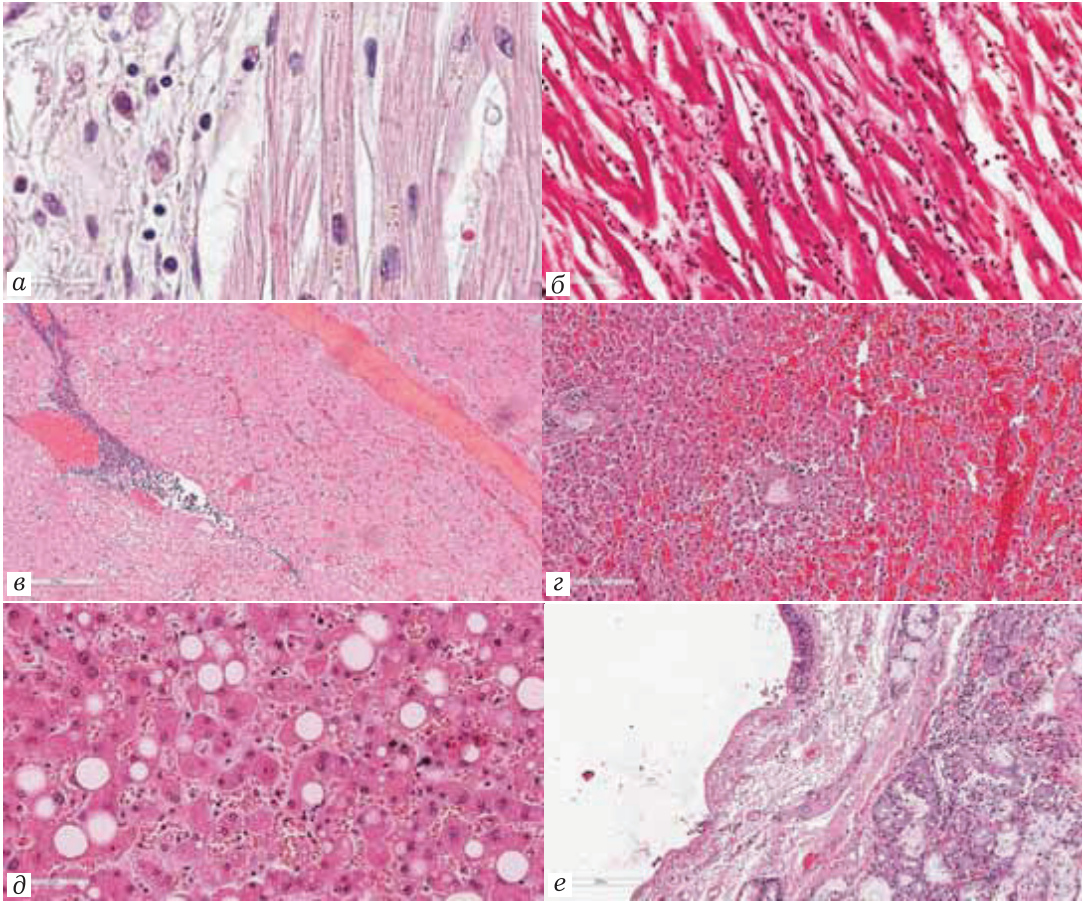


Рис. 9.3. Микроскопическая картина органических поражений при COVID-19:

a — сердце: крупные трансформированные клетки в эпикарде, окраска гематоксилином и эозином, ув. 200; *б* — миокард: лимфоцитарный миокардит, окраска гематоксилином и эозином, ув. 200; *в* — множественные кровоизлияния в миокарде, окраска гематоксилином и эозином, ув. 200; *г* — множественные кровоизлияния в печени, окраска гематоксилином и эозином, ув. 200; *д* — печень: диффузная мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, окраска гематоксилином и эозином, ув. 200; *е* — трахея: катаральный десквамативный трахеит, окраска гематоксилином и эозином, ув. 200

были изменения, соответствующие вирусному поражению — диффузному альвеолярному повреждению. Для ранней экссудативной фазы наиболее были характерны массивная гибель альвеолоцитов I типа, а позже и II типа, отек межальвеолярных перегородок, накопление отечной жидкости с разной интенсивностью окрашивания эозином и гиалиновых мембран, выстилающих либо полностью контуры альвеол, либо в виде полулуний. Гиалиновые мембраны прослеживались не во всех наблюдениях, хотя в отдельных случаях

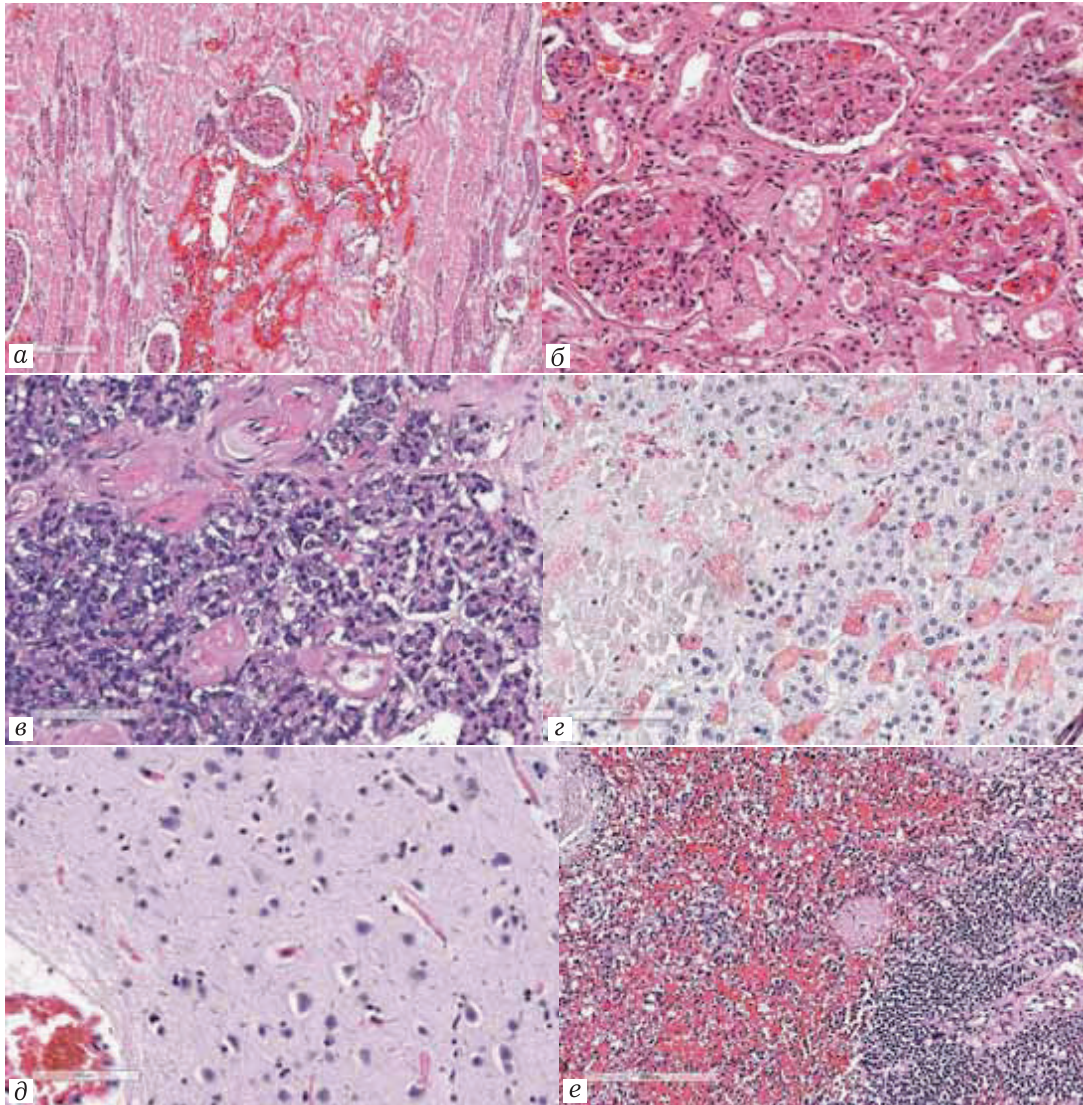


Рис. 9.4. Микроскопическая картина органических поражений при COVID-19:
а — почки: кровоизлияния, зернистая дистрофия и регенерация эпителия извитых канальцев, окраска гематоксилином и эозином, ув. 200;
б — почка: фибриноидный некроз капилляров клубочка, окраска гематоксилином и эозином, ув. 300; в — поджелудочная железа: гиалиновые тромбы в сосудах, окраска гематоксилином и эозином, ув. 200; г — надпочечник: эритроцитарные стазы, тромбы в просвете сосудов, участок некроза, окраска гематоксилином и эозином, ув. 200; д — головной мозг: гиалиновые тромбы в капиллярах, окраска гематоксилином и эозином, ув. 200; е — селезенка: полнокровие сосудов, кровоизлияния, стирание рисунка, окраска гематоксилином и эозином, ув. 200

даже на фоне гнойного экссудата можно было увидеть остатки гиалиновых мембран. В ряде случаев наблюдалось оголение базальных мембран. Типичные вирусом индуцированные изменения эпителиальных клеток респираторного тракта заключались в светлоклеточной трансформации, для которой была характерна неравномерная просветленность ядер и клеток, увеличение в размерах цитоплазмы и ядер. Частью в просветах альвеол и межальвеолярных перегородках выявлялись отростчатые клетки, ядра которых имели грубозернистый хроматин и отчетливые ядрышки. Иногда вокруг ядра обнаруживалось гало. В большей части случаев наблюдались многоядерные симпласты. Клеточная реакция на этом этапе развития патологического процесса была выражена умеренно.

В просветах альвеол, межальвеолярных перегородках наблюдали макрофаги, лимфоциты, единичные лейкоциты. В отдельных случаях макрофаги доминировали. Вдоль межальвеолярных перегородок локализовались преимущественно полиморфноядерные лейкоциты, наличие которых иногда расценивалось как проявление бактериальной инфекции. Оценка популяционного состава лимфоцитов в разные сроки от начала заболевания показала, что на начальных сроках преобладают CD3+ Т-лимфоциты над CD20 В-лимфоцитами, а CD4+ Т-хелперов больше, чем CD8+ Т-супрессоров. По мере увеличения срока заболевания соотношение лимфоцитов менялось в сторону преобладания CD8+ Т-супрессоров над CD4+ Т-хелперами. При этом отмечается резкое снижение других популяций лимфоцитов [86].

Наибольшая сосудистая реакция наблюдалась со стороны межальвеолярных капилляров. Они были резко расширены и полнокровны, со стазами, сладжами, эритроцитарными и гиалиновыми тромбами. В капиллярах межальвеолярных перегородок М. В. Самсонова и соавт. описывают наличие мегакариоцитов, которые могут участвовать в тромбообразовании [85]. Эндотелий был с признаками отека, набухания, с укрупненными ядрами.

В просвете альвеол кроме белкового рыхлого фибринозного экссудата наблюдались в разном количестве эритроциты — от единичных гемолизированных до массивных скоплений. Эти изменения характеризовали раннюю экссудативную фазу поражения легких.

В более поздние сроки течения заболевания в просветах альвеол обнаруживали разной плотности и зрелости фибрин и рыхлую богатую клеточными элементами соединительную ткань, в которой наблюдались гиперплазированные альвеолоциты II типа, фибробласты, миофибробласты. Можно также было наравне с участками плоскоклеточной метаплазии эпителия

наблюдать сохранившиеся единичные гиалиновые мембраны и трансформированные клетки. На поздних сроках из-за усиленного тромбообразования в капиллярах отмечается гиперплазия эндотелиальных клеток и неоангиогенез. Наблюдается искаженная васкуляризация, характеризующаяся измененными капиллярами разного калибра, что демонстрирует глубокую перестройку ангиоархитектоники со значительным снижением функции, о чем свидетельствует гипоксемия в этой стадии болезни [1].

У умерших в более поздние сроки (37 суток, 60 суток) отмечались обширные поля пневмофиброза с выраженным неоангиогенезом либо поля с щелевидными структурами, выстланными кубическим эпителием. В отдельных случаях отмечены изменения по типу «сотового» легкого с выраженной вторичной эмфиземой. Значительно были изменены бронхиолы, в них наблюдались либо лимфоцитарные бронхиолиты, либо обтурирующие, где грануляционная ткань врастала в просвет бронхол. Также отмечалась гиперплазия бронхиолярного эпителия с зонами плоскоклеточной метаплазии. Стенка альвеол была фиброзирована, а многочисленные микрососуды часто содержали эритроцитарные тромбы. В части случаев морфологические проявления в разных отделах легких иллюстрировали одновременное наличие его разных фаз, когда острые экссудативные изменения в виде выпадения рыхлого фибрина в просвет альвеол и формирования гиалиновых мембран могли сочетаться с более поздними, проявляющимися текущей организацией и коллагенизацией фибрина, фиброзом межальвеолярных перегородок, что может указывать на прогрессирующий характер вирусного поражения.

Выраженные цитопатические и цитопролиферативные свойства SARS-CoV-2 и отсутствие массивной гибели паренхиматозных клеток посредством некроза и апоптоза, возможно, являются причиной необычно длительной персистенции вируса в эпителиальных клетках и эндотелии сосудов пораженного легкого и длительной инфекционности пациентов с прогрессирующим поражением легочной ткани при COVID-19, сопровождающегося очередным всплеском выраженности местного клеточного иммунного ответа, замыкающего порочный круг патологических процессов. Имеются наблюдения, полученные на нашем материале, посмертного обнаружения вируса на 30-е и 40-е сутки от начала заболевания.

В ряде наблюдений вирусная трансформация эпителиальных клеток была мало выраженной, а доминировали проявления сосудистой проницаемости с деструктивно-продуктивными тромбоваскулитами легочных артериол.

В просвете альвеол при этом обнаруживалось серозно-фибринозно-геморрагическое содержимое. Описанные морфологические изменения в легких отражают последовательность патогенетических процессов — от первичных вирусных повреждений эпителия и эндотелия до вторичных цитокиновых и гипоксических. Во всех наблюдениях в легких имелись морфологические проявления острых расстройств кровообращения, преимущественно в виде острого полнокровия, стаза, сладжей, тромбообразования, кровоизлияний и морфологических инфарктов.

В части случаев, особенно при сочетании с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы с клиническими и морфологическими признаками хронического венозного застоя, развивалась тромбоэмболия ветвей легочной артерии, которая носила массивный или сегментарный характер и приводила к развитию геморрагических инфарктов и являлась ведущей причиной смерти. Наиболее частым источником тромбоэмболии легочной артерии являлись застойные тромбы вен клетчатки малого таза и вен нижних конечностей. Вместе с тем в отдельных сосудах наблюдались тромботические массы в разной стадии организации, не носящие эмболического характера. На начальных сроках развития пандемии тромбоэмболических осложнений было значительно больше, чем в более поздние месяцы. С наибольшим постоянством органные внелегочные изменения наблюдались в сердце, почках и печени.

Сердце. Определенные сложности были при анализе гистологических препаратов сердца. Кроме стереотипных изменений, характерных для коморбидной патологии — атеросклероза венечных артерий, гипертонической болезни и других, наблюдались альтеративные изменения, свойственные COVID-19, которые клинически часто маркировались повышенным содержанием в крови биомаркеров повреждения, в частности, тропонина. Хотя это не совсем специфический маркер альтерации кардиомиоцитов, так как он может быть повышен и при РДС, нарушенной функции почек, ведущей к аккумуляции тропонина [87, 88]. В обзоре Е. А. Коган и соавт. (2020) [89] отмечается несколько факторов, влияющих на состояние миокарда:

- *прямое цитопатическое воздействие вируса SARS-CoV-2 на кардиомиоциты;*
- *развитие системной воспалительной реакции и значительное повреждение эндотелия микрососудов провоспалительными цитокинами;*
- *развитие острого респираторного синдрома и развитие гипоксии, что усиливает повышение потребления кислорода миокардом;*

— *ишемическое повреждение кардиомиоцитов и стромы на фоне атеросклеротического поражения коронарных артерий и микроангиопатии, обусловленных сахарным диабетом и артериальной гипертензией, а также коагулопатией, ассоциированной с COVID-19;*

— *гипокалиемия и другие электролитные нарушения, развивающиеся в результате влияния вируса на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему;*

— *токсическое воздействие на миокард используемых лекарственных препаратов.*

В *кардиомиоцитах* определялись различной степени выраженности полиморфные альтеративные изменения. Как правило, в гипертрофированных мышечных волокнах выявлялись контрактуры, фрагментация, диссоциация и волнообразная деформация, встречались участки миоцитолизиса с утратой мышечными волокнами поперечной исчерченности. Имелись группы некротизированных кардиомиоцитов без перифокальной клеточной реакции. Ядра части кардиомиоцитов имели округлую или овальную форму, были вакуолизированными, пузырьчатыми, светлыми с подчеркнутыми интенсивно базофильными ядрышками. В части кардиомиоцитов наблюдалась экстрюзия ядер, а в большинстве была зернистая дистрофия и обнаруживались слабо базофильные пылевидные включения. Определялся внутриклеточный и межмышечный отек, особенно выраженный периваскулярно. В части случаев отмечалась базофилия стромы. Встречались участки фиброгенной стромы со слабо увеличенными ядрами с интенсивно базофильными ядрышками в фибробластах.

Максимально выраженные изменения выявлялись в сосудах *микроциркуляторного русла*, в которых постоянно обнаруживались *полнокровие, эритроцитарные стазы, эритроцитарно-фибриновые тромбы*. Отмечались многочисленные мелкие или очаговые свежие кровоизлияния, расположенные в ишемизированных участках некоронарогенной природы. *Эндотелий сосудов* был набухший, местами расположен в виде частокола, местами *слущен*, определялись участки *денудации внутренней оболочки*. В интрамиокардиальных сосудах имелись проявления альтерации различной степени выраженности: *очаги фибриноидного набухания и фибриноидного некроза и образование локальных «выпячиваний» в просвет сосуда*. Встречались мелкоочаговые кровоизлияния. Часть сосудов имели признаки дистонии. Гладкомышечные клетки характеризовались проявлениями умеренной локальной гипертрофии.

Преимущественно в *периваскулярной соединительной ткани* наблюдалась слабо выраженная *лимфоцитарная инфильтрация* с примесью

макрофагов. По ходу мышечных волокон чаще всего располагались немногочисленные лимфоциты, единичные из которых были с признаками *кардиотропности*. Также вокруг сосудов встречались *укрупненные клетки с овальным или округлым ядром и отчетливыми ядрышками*.

В части наблюдений выявлены *некрозы миокарда* различных размеров, местами сливающиеся, с интенсивной *нейтрофильной инфильтрацией* и в ряде случаев лимфоцитарной инфильтрацией, что зачастую затрудняло диагностику в решении вопроса типа инфаркта.

В *эпикарде* определялась скудная равномерная диффузная лимфоцито-макрофагальная инфильтрация.

Нервные волокна характеризовались отеком и дистрофическими изменениями. Эндокард местами с признаками глубокой дезорганизации.

Таким образом, изменения в миокарде были неспецифичны. Доминировали острые дисциркуляторные нарушения, преимущественно в сосудах микроциркуляторного русла с развитием эндотелиальной дисфункции, особенно в случаях с сахарным диабетом, который на момент смерти был декомпенсированным, что в совокупности с прогрессирующей гипоксией, обусловленной дыхательной недостаточностью, может приводить к мозаичным повреждениям различной степени выраженности в мышечных клетках и, соответственно вызывать электрическую нестабильность сердца. Укрупненные клетки в строме миокарда, возможно, являются тканевыми макрофагами с проявлениями вирусной трансформации.

С учетом разнообразия морфологических изменений трактовка их была неоднозначной. В части случаев были изменения, соответствующие некоронарогенным некрозам с выраженной массивной лейкоцитарной инфильтрацией, которые трактовались как инфаркт II типа, либо абсцессы миокарда. При этом в миокарде отмечались множественные тромбы в артериолах. Очень часто по ходу мышечных волокон определялась диффузная инфильтрация лимфоцитов, которая с учетом их количества в поле зрения (более 14 на мм²) трактовалась как лимфоцитарный миокардит.

Почки. Широкое представительство АПФ2 в структурах почек делает их особо уязвимыми для вируса SARS-CoV-2. Однако в большей части наблюдений изменения в почках имели дисциркулярный характер. Если не считать случаев с диабетической микроангиопатией, гломерулярными изменениями при системной красной волчанке (4 случая у молодых людей) и гиалинозом сосудов рукоятки клубочка при артериальной гипертензии, в строме наблюдались *тромбы, стазы, сладжи, кровоизлияния* в сосудах

мелкого и среднего калибра. Тяжесть морфологических проявлений значительно варьировала.

В *эпителиальных клетках* наблюдались *зернистая дистрофия* и *некроз* отдельных клеток, иногда полностью отсутствовал эпителий в извитых, так и прямых канальцах. Вокруг наблюдалась *лимфоцитарная инфильтрация*. В ряде случаев обращали на себя внимание сегментарные некрозы, вероятнее инфаркты, так как в сосудах определялись тромбы. И, конечно, чаще всего встречались разные по площади *кровоизлияния* от минимальных в просвете клубочка до массивных в строме.

При исследовании почек в более поздние сроки от начала заболевания определялась *регенерация эпителия канальцев*, где ядра были более гиперхромные, а клетки приобретали цилиндрическую форму. В клубочках обнаруживались характерные для системной воспалительной реакции *пролиферация мезангиальных клеток*, утолщение базальной мембраны, в ряде случаев *фибриноидный некроз* стенки капилляров клубочков.

Явных признаков вирусной трансформации эпителиальных клеток эндотелия и подоцитов на светооптическом уровне не было выявлено. Все эти изменения в почках сопровождались протеинурией, гематурией, повышением сывороточного креатинина, азота мочевины крови и часто маркировали почечную недостаточность.

Печень. Макроскопически печень всегда была *полнокровна*, часто с *обширными диффузными мелко и крупноочаговыми кровоизлияниями*. Микроскопически также доминировали расстройства кровообращения в виде *стазов, сладжей и тромбов* в просвете сосудов и *диapedезными кровоизлияниями*. Гепатоциты были или с *мелкокапельной жировой дистрофией*, или с *вакуольной*. В ряде случаев отмечалась *диффузная инфильтрация лимфоцитами*. На более поздних сроках наблюдалось *увеличение количества двуядерных гепатоцитов и большое количество апоптотных телец*. Эти изменения сопровождались повышением уровня аминотрансфераз, гипопроteinемии, увеличением протромбинового времени. Электронно-микроскопически в одном исследовании [90] описаны отек митохондрии, расширение цистерн эндоплазматического ретикулула, и даже в единичных случаях типичные для коронавируса шиповидные структуры.

Поджелудочная железа. Течение коронавирусной инфекции характеризовалось высокими уровнями глюкозы в плазме крови и даже развитием острого сахарного диабета. Объяснением этого может быть прежде всего то, что экспрессия АПФ2 наблюдается в клетках эндокринной и экзокринной

части поджелудочной железы, и можно предположить прямое цитопатическое воздействие вируса. Кроме того, развивающаяся системная воспалительная реакция с высоким количеством TNF- α , IL-1 β может вызывать гибель клеток, особенно островкового аппарата [91]. При обзорном анализе в поджелудочной железе, как и в других органах, наблюдались расстройства кровообращения в виде кровоизлияний, стазов и тромбов в просвете сосудов мелкого и среднего калибра. Часто наблюдался отек соединительной ткани. Наблюдаемый фиброз и липоматоз были характерны для сахарного диабета 2-го типа и ожирения. Дистрофические и некробиотические изменения в ацинарных клетках не всегда возможно было оценить из-за быстро развивающихся аутолитических процессов.

Желудочно-кишечный тракт. Во всех отделах, начиная с пищевода, были выражены *нарушения микроциркуляции* в виде тромбов и стазов в сосудах, разных по величине очагов кровоизлияний, и разной степени альтеративные изменения от дистрофии эпителия вплоть до некроза слизистой оболочки. В отдельных случаях наблюдались антибиотикоассоциированные колиты.

Несмотря на то, что рецептор АПФ2 хорошо представлен в цитоплазме эпителия желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки [92] вирус-индуцируемых трансформаций не было выявлено в этих клетках при обычном гистологическом исследовании.

Надпочечники. Для них также были характерны в первую очередь изменения в микроциркуляторном русле. Это *стазы и тромбы* и разной степени выраженности кровоизлияния, зависящие от развития ДВС-синдрома и инфекционно-токсического шока, который достаточно часто наблюдался при COVID-19, что могло сопровождать клинически выявляемую острую надпочечниковую недостаточность.

Иммунная система. У больных с вирусными инфекциями, в том числе и COVID-19, наблюдается лимфопения. Очевидно, механизмы ее сложны. Во-первых, показано прямое воздействие на лимфоциты вируса SARS-CoV-2 [93, 94], во-вторых, возможно рекрутирование лимфоцитов в различные органы с накоплением воспалительных инфильтратов. Часть исследователей связывают лимфопению с активацией апоптоза [95]. Хотя есть точка зрения, что эти изменения могут быть связаны с проявлением синдрома макрофагов (гемофагоцитоза) [95, 96], явных признаков которого в костном мозге и селезенке не наблюдалось. Селезенка, как правило, была полнокровной, с увеличенной массой за счет полнокровия, темно-красного цвета,

иногда с инфарктами. Микроскопически определялась стертость рисунка, истощение фолликулов. Сосуды были полнокровны, расширены, встречались тромбы. Подобные изменения наблюдались и в лимфатических узлах.

Головной мозг. Выраженность морфологических изменений в оболочках и ткани головного мозга была вариабельной. В ряде случаев был резко выражен *отек оболочек* и микроскопически наблюдалось резкое *полнокровие сосудов*, иногда с диффузной лимфоцитарной инфильтрацией. Ткань головного мозга, особенно в зонах микрососудов с тромбами, с небольшим *разрешением нейропиля и дистрофией нейронов*. В нескольких случаях были отмечены мелкоочаговые *поля некроза*. По морфологическим изменениям больше характерны гипоксические повреждения, обусловленные как местными тромбозами и кровоизлияниями, так и общими, связанными с дыхательной и сердечной недостаточностью. Однако имеются данные, что вирус SARS-CoV-2 может попадать в головной мозг периневрально (по обонятельным нервам) и гематогенно, оказывая на клетки мозга прямое цитопатическое воздействие [90].

Кожа. В ряде случаев у пациентов с COVID-19 были описаны различные кожные проявления [97]. В первую очередь изменения наблюдаются в сосудах дермы — *васкулиты и тромбы* в сосудах. Это связано с системной воспалительной реакцией. Некоторые авторы полагают, что вирус SARS-CoV-2 не тропен к клеткам эпидермиса, но активизирует дендритные клетки, что способствует спонгиозу и сосудистым реакциям. Кроме того, имеются данные о возможности развития комплементарной микротромбоангиопатии.

Микроскопические изменения в коже разнообразны. В эпидермисе превалировала *баллонная дистрофия*, особенно в поверхностных слоях с выраженным пикнозом ядер. В отдельных участках наблюдалась *отслойка парабазального слоя* с формированием интраэпителиальных кист, щелей. В сосочковом слое дермы была выражена сосудистая реакция в виде полнокровия сосудов, сладжей, стазов и тромбов. Отдельные сосуды были резко расширены, и вокруг наблюдались лимфоцитарные инфильтраты. Степень выраженности этих изменений была различна.

Скелетные мышцы. Возникающие мышечные боли при COVID-19 имеют морфологическое обоснование. Во-первых, они могут быть связаны с поражением периферических нервов, особенно у тяжелых больных. Клинически поражение поперечнополосатой мускулатуры сопровождается *миалгиями, миоглобинурией*, что может усугублять почечную недостаточность. Вовлечение в процесс межреберных мышц ухудшает дыхательную

недостаточность. В одной из работ обсуждается возможность прямого внедрения вируса в миоцит. В нашем материале не были представлены скелетные мышцы. В обзоре Е. А. Коган и соавт. [89] отмечено, что для мышечных волокон было характерно набухание, исчезновение поперечной исчерченности рабдомиоцитов и очаговый некроз цитоплазмы. Наблюдалась слабо выраженная пролиферация клеток-сателлитов. Количество фибробластов в эндомизии и перимизии было увеличено. Как и в других органах, были выражены сосудистые изменения, заключающиеся в набухании эндотелия, разрыхлении базальных мембран. Вокруг сосудов выявлялись единичные лимфоциты и гистиоциты.

Заключение

Таким образом, при исследовании различных органов у умерших от новой коронавирусной инфекции выявляются определенная системность и стереотипность поражений, заключающиеся в диффузном вовлечении в патологический процесс в большей степени сосудов различного калибра и развитии гемокоагулопатических расстройств, приводящих к тотальной гипоксии. Особенностью морфологических изменений в легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19 был выраженный полиморфизм морфологических изменений: от проявлений экссудативной стадии диффузного альвеолярного повреждения до пролиферативной стадии с выраженными фибропластическими и регенераторными изменениями, что является доказательством персистенции возбудителя. Подтвержденная биомаркерами развивающаяся системная воспалительная реакция в большей мере способствует этому повреждению.

Возможна и генерализация вируса SARS-COV-2, который, транспортируясь из зоны первичной локализации в другие органы, вызывает альтернативные изменения. Используя моноклональные антитела, мы, возможно, сумеем ответить и на этот вопрос, и на другие, неизменно сопровождающие нас в процессе изучения этого необычного нового заболевания — коронавирусной инфекции COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багненко С.Ф., Беляков Н.А., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н. и др. Начало эпидемии COVID-19. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020. 360 с.

2. Внелегочные проявления COVID-19. Электронный ресурс. https://euat.ru/covid-19/publications/vnelegochnye_projavenija_covid_19.
3. Puelles V.G. et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2 // *N. Engl. J. Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMc2011400.
4. Wang W. et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens // *J. Am. Med. Assoc.* 2020. Vol. 323. P. 1843–1844.
5. Puelles V.G. et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2 // *N. Engl. J. Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMc2011400.
6. Varga A. et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19 // *Lancet.* 2020. Vol. 395. P. 1417–1418.
7. Hamming I. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis // *J. Pathol.* 2004. Vol. 203. P. 631–637.
8. Zuo Y. et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19 // *JCI Insight.* 2020. Vol. 5. P. 138999.
9. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // *Intensive Care Med.* 2020. Vol. 46. P. 846–848.
10. Petrilli C.M. et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study // *BMJ.* 2020. Vol. 369. P. 1966.
11. Cummings M.J. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study // *Lancet.* 2020. Vol. 395. P. 1763–1770.
12. Mehta P. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet.* 2020. Vol. 395. P. 1033–1034.
13. Vaduganathan M. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. P. 1653–1659.
14. Terpos E. et al. Hematological findings and complications of COVID-19 // *Am. J. Hematol.* 2020. Vol. 95, P. 834–847.
15. Goyal P. et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. P. 2372–2374.
16. Wu C. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China // *JAMA Intern. Med.* 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
17. Zhou F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.* 2020. Vol. 395. P. 1054–1062.
18. Terpos E. et al. Hematological findings and complications of COVID-19 // *Am. J. Hematol.* 2020. Vol. 95. P. 834–847.
19. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J. Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 18. P. 844–847.
20. Chen N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet.* 2020. Vol. 395. P. 507–513.

21. Xu H. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa // *Int. J. Oral. Sci.* 2020. Vol. 12, No 8.
22. Fischer K. et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells // *Blood.* 207. Vol. 109. P. 3812–3819.
23. Klok F.A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thromb. Res.* 2020. Vol. 191. P. 145–147.
24. Helms J. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study // *Intensive Care Med.* 2020. doi: 10.1007/s00134–020–06062-x.
25. Lax S.F. et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series // *Ann. Intern. Med.* 2020. doi: 10.7326/M20–2566.
26. Wichmann D. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19 // *Ann. Intern. Med.* 2020. doi: 10.7326/M20–2003.
27. Bikdeli B. et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
28. Driggin E. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic // *J. Am. Coll. Cardiol.* doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
29. Clerkin K.J. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease // *Circulation.* 2020. Vol. 141. P. 1648–1655.
30. Guo T. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.* 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
31. Arentz M. et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state // *J. Am. Med. Assoc.* 2020. Vol. 323. P. 1612–1614.
32. Ullah W., Saeed R., Sarwar U., Patel R., Fischman D.L. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism and right-sided heart failure // *JACC Case Rep.* 2020. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.04.008.
33. Wang D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *J. Am. Med. Assoc.* 2020. Vol. 323. P. 1061–1069.
34. Gallagher P.E., Ferrario C.M., Tallant E.A. Regulation of ACE2 in cardiac myocytes and fibroblasts // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008. Vol. 295. H2373–H2379.
35. Sala S. et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection // *Eur. Heart J.* 2020. Vol. 41. P. 1861–1862.
36. Xu Z. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir. Med.* 2020. Vol. 8. P. 420–422.
37. Epelman S. et al. Detection of soluble angiotensin-converting enzyme 2 in heart failure: insights into the endogenous counter-regulatory pathway of the renin-angiotensin-aldosterone system // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 52. P. 750–754.

38. Walters T.E. et al. Angiotensin converting enzyme 2 activity and human atrial fibrillation: increased plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is associated with atrial fibrillation and more advanced left atrial structural remodelling // *Ep Europace*. 2017. Vol. 19. P. 1280–1287.
39. Repessé X., Vieillard-Baron A. Right heart function during acute respiratory distress syndrome // *Ann. Transl. Med.* 2017. Vol. 5. P. 295–295.
40. European Society of Cardiology. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE – Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang.
41. Wang D., Ни В., Ни С., Zhu F. Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*. 2020. Vol. 323. P. 1061–1069. [CrossRef].
42. FSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19> (2020).
43. Welt F.G.P. et al. Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (COVID-19) pandemic: from the ACC's Interventional Council and SCAI // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. Vol. 75. P. 2372–2375.
44. Szerlip M. et al. Considerations for cardiac catheterization laboratory procedures during the COVID-19 pandemic perspectives from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Emerging Leader Mentorship (SCAI ELM) members and graduates // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2020. doi: 10.1002/ccd.28887.
45. Su H. et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China // *Kidney Int.* 2020. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
46. Puelles V.G. et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2 // *N. Engl. J. Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMc2011400.
47. Varga A. et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19 // *Lancet*. 2020. Vol. 395. P. 1417–1418.
48. Larsen C.P., Bourne T.D., Wilson J.D., Saqqa O., Sharshir M.A. Collapsing glomerulopathy in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Kidney Int. Rep.* 2020. Vol. 5. P. 935–939.
49. Kissling S. et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient // *Kidney Int.* 2020. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.006.
50. Peerapornratana S., Manrique-Caballero C.L., Gómez H., Kellum J.A. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment // *Kidney Int.* 2019. Vol. 96. P. 1083–1099.
51. Pan L. et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study // *Am. J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 115. P. 766–773.
52. Cao B. et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. P. 1787–1799.

53. Mao R. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 5. P. 667–678.
54. Redd W.D. et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with SARS-CoV-2 infection in the United States: a multicenter cohort study // *Gastroenterology.* 2020. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.045.
55. Zhang H. et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process // *Gut.* 2020. Vol. 69. P. 1010–1018.
56. Lamers M.M. et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes // *Science.* 2020. doi: 10.1126/science.abc1669.
57. Mao R. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 5. P. 667–678.
58. Xiao F. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020. Vol. 158. P. 1831–1833.e3. Varga A. et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19 // *Lancet.* 2020. Vol. 395. P. 1417–1418.
59. Mak J.W.Y., Chan F.K.L., Ng S.C. Probiotics and COVID-19: one size does not fit all // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 5. P. 644–645.
60. Lui R.N. et al. Overview of guidance for endoscopy during the coronavirus disease 2019 pandemic // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 35. P. 749–759.
61. Nobel Y.R. et al. Gastrointestinal symptoms and COVID-19: case-control study from the United States // *Gastroenterology.* 2020. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.017.
62. Guan W.J. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. P. 1708–1720.
63. Mao R. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 5, 667–678.
64. Zhou F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.* 2020. Vol. 395. P. 1054–1062.
65. Zhang C., Shi L., Wang F.-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 5. P. 428–430.
66. Bangash M.N., Patel J., Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 5. P. 529–530.
67. Pei G. et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020. Vol. 31. P. 1157–1165.
68. Fox S.E. et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans // *Lancet Respir. Med.* 2020. doi: S2213–2600(20)30243–5.
69. Беляков Н.А., Рассохин В.В. ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020. 680 с.

70. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy // *J. Am. Med. Assoc.* 2020. Vol. 323. P. 1775–177.
71. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *J. Am. Med. Assoc.* 2020. Vol. 323. P. 1239–1242.
72. Li J. et al. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis // *Diabetes Obes. Metab.* 2020. doi: 10.1111/dom.14057.
73. Eizirik D.L., Darville M.I. Beta-cell apoptosis and defense mechanisms: lessons from type 1 diabetes // *Diabetes.* 2001. Vol. 50. S64–S69.
74. Yang J.-K., Lin S.-S., Ji X.-J., Guo L.-M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes // *Acta Diabetol.* 2010. Vol. 47. P. 193–199.
75. Harmer D., Gilbert M., Borman R., Clark K.L. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme // *FEBS Lett.* Vol. 532. P. 107–110.
76. Li J. et al. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis // *Diabetes Obes. Metab.* 2020. doi: 10.1111/dom.14057.
77. McCowen K.C., Malhotra A., Bistrian B.R. Stress-induced hyperglycemia // *Crit. Care Clin.* 2001. Vol. 17. P. 107–124.
78. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 1999. Vol. 15. P. 412–426.
79. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? // *Lancet Respir. Med.* 2020. Vol. 8. e21.
80. Simonnet A. et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation // *Obesity.* 2020. doi: 10.1002/oby.2283.
81. McClean K.M., Kee F., Young I.S., Elborn J.S. Obesity and the lung: 1 // *Epidemiol. Thorax.* Vol. 63. P. 649.
82. Hibbert K., Rice M., Malhotra A. & Obesity // *ARDS.* 2012. *Chest* 142. P. 785–790.
83. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? // *Lancet Respir. Med.* 2020. Vol. 8. P. e21.
83. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein // *Cell.* 2020. 180. P. 1–12. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
84. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Kruger N., Herrler T., Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell.* 2020. Vol. 181. P. 1–10. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
85. Самсонова М.В., Михалева Л.М., Зайратьянц О.В., Варясин В.В., Быканова А.Е., Мишнев О.Д., Березовский Ю.С., Тышкевич О.А., Гомзикова Е.А., Черняев А.Л., Хованская Т.Н. Патология легких при COVID-19 в Москве // *Архив патологии.* 2020. № 82 (4). С. 32–40. doi: 10.17116/patol20208204132.