

УДК 616-091.8

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ COVID-ИНФЕКЦИИ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Кузнецов О.Г., Кучеренко Е.А., Непомнящий Н.В.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»
г. Донецк

**PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES OF COVID INFECTION
(LITERATURE REVIEW)**

Kuznetsov O. G., Kucherenko E.A., Nepomniachtchi N.V.

GOO VPO «Donetsk National Medical University named after M. Gorky «Donetsk

Резюме. Пандемия COVID-19 привела к тому, что врачи во всем мире столкнулись с ранее неизвестной инфекцией, поражающей преимущественно дыхательную систему, и сопровождающейся высокой летальностью заболевших. При этом существует дефицит объективной информации: публикации по данным вопросам, ежедневно появляющиеся в значительном объеме, зачастую противоречивы. Однако взгляды на ковид-инфекцию, как на типичную респираторную инфекцию, потеряли свою актуальность. В представленном литературном обзоре рассматриваются особенности влияния COVID-19 на различные системы и органы, с акцентом на патофизиологию и патоморфологию изменений. Особое внимание уделено так называемым органам-мишеням ковид-инфекции, что является принципиально важным при выборе правильной тактики лечения.

Ключевые слова: COVID-19, органы-мишени, диффузное альвеолярное повреждение, миокардит, ACE-2 рецепторы.

Abstract. The COVID-19 pandemic has led to the fact that doctors around the world are faced with a previously unknown infection that mainly affects the respiratory system, and is accompanied by a high mortality rate. At the same time, there is a lack of objective information: publications on these issues, which appear daily in significant volumes, are often contradictory. However, views of covid infection as a typical respiratory infection have lost their relevance. The presented literature review examines the features of the impact of COVID-19 on various systems and organs, with an emphasis on the pathophysiology and pathomorphology of changes. Particular attention is paid to the so-called target organs of covid infection, which is fundamentally important when choosing the right treatment tactics.

Key words: COVID-19, target organs, diffuse alveolar injury, myocarditis, ACE-2 receptors.

Вспышка коронавирусной инфекции в Китае в конце декабря 2019 года привела к объявлению Всемирной организацией здравоохранения пандемии 11 марта 2020 г. К концу мая во всем мире уже насчитывалось более 6 миллионов заболевших и почти 400000 умерших от COVID-19. Мир столкнулся с неизвестной инфекцией, вызывающей преимущественно тяжелое поражение нижних дыхательных путей, требующее кислородной поддержки и искусственной вентилиации легких. Вирус бросил вызов и научному сообществу: клиницисты остро нуждаются в понимании основ-

ных характеристик вируса, механизмов заражения и развития заболевания, а также в появлении потенциально эффективных лекарственных препаратов и надежной вакцины, пригодной для массовой профилактики. При этом существует дефицит объективной информации: публикации по данным вопросам, ежедневно появляющиеся в значительном объеме, зачастую противоречивы. Все это связано со слабой изученностью самого вируса, патофизиологии, патоморфологии развития, течения и исходов заболевания COVID-19. Первичные исследования и взгляды на COVID-19 как на типичную

респираторную вирусную инфекцию претерпели значительные изменения. Коронавирусы (Coronaviridae; лат. corona венец, венчик + вирусы) - семейство РНК-содержащих плеоморфных вирусов средней величины, имеющих на поверхности характерные бахромчатые ворсинки [1, 2]. Коронавирусы – это члены целого семейства вирусов, способных вызывать респираторные и кишечные заболевания [3] у людей и животных. Визуально его строение (сферическая форма, содержащая одноцепочечную молекулу РНК) напоминает структуру астрономической (солнечной) короны, отсюда и произошло латинское название Coronaviridae, а по-русски коронавирус. Коронавирус человека был впервые выделен D. Tyrrell и M. Вупое в 1965 г. от больного острым респираторным вирусным заболеванием (ОРВЗ) [4]. В прошлом веке коронавирусы были известны как возбудители острых респираторных заболеваний человека и животных, однако не относились к числу особо опасных вирусных инфекций. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [5,6]. SARS-CoV-2, причина заболевания коронавирусом 2019 (COVID-19), принадлежит к тому же семейству вирусов, что и коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), соответственно, названных в 2003 и 2012 годах. Однако, в отличие от предшествующих заболеваний, связанных с новым коронавирусом, пандемия COVID-19 привела к значительно более высоким показателям заболеваемости и смертности [7]. SARS-CoV-2 – седьмой член семейства коронавирусов, вызывающий заболевания у человека. Два других члена семейства – это SARS-CoV и MERS-CoV. Эти три коронавируса имеют много общего в клинической картине. SARS-CoV и MERS-CoV могут вызвать острую форму диффузного альвеолярного повреждения (ДАП), связанную с пневмоцитовой гиперплазией и интерстициальной пневмонией. Оба вируса были выявлены в пневмоците. Передача от человека к человеку происходит

при тесном контакте с инфицированным посредством попадания возбудителя наиболее часто воздушно-капельным и пылевым путями в дыхательные пути, контактный и фекально-оральный пути передачи [15]. Однако, имеются данные, которые считают маловероятным фекально-оральный путь заражения, так как установлено вирусинактивирующее действие секрета колоноцитов, существенно уменьшающее вирусную нагрузку и «контагиозность» фекалий. Следует отметить, что низкий уровень pH снижает активность вируса в течение 10 минут, а компоненты желчи, выступающие в качестве детергентов (лецитин, натриевая соль таурохолиевой кислоты), вопреки ожиданиям, не оказывают ингибирующего действия на него [18], что может указывать на возможную принадлежность к энтеровирусам. В статье, опубликованной в Lancet, утверждается, что нельзя игнорировать передачу через конъюнктиву глаза [19], от матери ребенку (вертикальная передача) [20]. Таким образом, на сегодняшний день путь передачи SARS-CoV-2 полностью не выяснен, и соответствующие меры защиты и внимание не следует снижать [21]. Предполагается, что снижение уровня мелатонина в пинеальной железе, у пожилых средний возраст 47-59 лет [23], и у людей с сопутствующей патологией (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и др.), может оказывать значительное влияние на метаболизм митохондрий и фенотип иммунных клеток, а также других типов клеток, включая ЦНС, глиальные клетки [26], стимулируя иммуно-воспалительную реакцию и запуская каскад «цитокинового шторма». Независимо от типа коронавируса иммунные клетки, такие как тучные клетки, которые присутствуют в подслизистой оболочке дыхательных путей и полости носа, считаются основным барьером против этого вируса [27]. Смертность среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 высока, особенно у тех, кто нуждается в неинвазивной и инвазивной вентиляции легких. Однако о причинах и сроках смерти пациентов,

поступивших в ОПИТ по поводу пневмонии SARS-CoV-2, сообщается мало [37, 38]. Неизвестно, умирают ли пациенты в основном от рефрактерной дыхательной недостаточности непосредственно из-за пневмонии SARS-CoV-2 или от вирусного сепсиса. Также, повышенный риск тромбоэмболии легочной артерии широко описан среди пациентов с COVID-19 вместе с атипичной пневмонией-CoV-2-ассоциированными повреждениями миокарда [39, 40]. Кроме того, повышенная интенсивность тромбопрофилактики, обычно используемой для предотвращения острых тромбозов, может также способствовать фатальным геморрагическим осложнениям [41]. Причины смерти пациентов с COVID-19 можно разделить на четыре подгруппы: 1) рефрактерная дыхательная недостаточность (летальность составила 46% от общего числа пациентов, госпитализированных в ОПИТ, и явилась основной причиной смерти пациентов с подтвержденной КОВИД-инфекцией), 2) шок с острой полиорганной недостаточностью, 3) сердечная смерть, включая тромбоэмболия легочной артерии, внезапную остановку сердечной деятельности; 4) неврологическую смерть (ишемический/геморрагический инсульт) [41]. Sharon E. Fox, и др. [8]. выявили, что основная картина патологического процесса у всех пациентов соответствовала диффузному альвеолярному повреждению (ДАП) с ответом мононуклеаров от слабой до умеренной степени, заключающимся в выраженной агрегации CD4+ вокруг тромбированных сосудов и сопутствующем кровоизлиянии в значительной степени, клеточный фибромиксоидный экссудат, образование гиалиновой мембраны и десквамацию пневмоцитов, что свидетельствует об остром респираторном дистресс-синдроме [9]. Дополнительные процессы, которые могли повлиять на наступление смерти у всех пациентов, в отношении которых были выполнены первые аутопсические исследования, включают тромботическую

микроангиопатию. Данный процесс может вызвать активацию мегакариоцитов – предположительно тех, которые образуются в легких, – с агрегацией тромбоцитов и образованием сгустков с большим количеством тромбоцитов помимо отложения фибрина. Тромбообразование в мелких сосудах периферии легочного поля во многих случаях ассоциировалось с очагами альвеолярного кровоизлияния. Имеется даже ряд доказательств того, что более ранние формы SARS-CoV напрямую инфицировали мегакариоциты, и что затрагивалась функция тромбоцитов в пораженных легких у пациентов с тяжелой формой SARS. На данный момент нет данных о прямом инфицировании мегакариоцитов вирусом SARS-CoV-2, но избыток этих клеток в легких на момент проведения аутопсической диагностики, очевидно, связан с избытком мелких тромбов, иногда характеризующихся большим количеством тромбоцитов, и с очагами кровоизлияния [10] указывают, что в первые месяцы пандемии коронавирусной болезни-19 (COVID-19) основная патогенетическая гипотеза, вероятно, вытекающая из ранних клинико-терапевтических наблюдений, предполагала, что тяжелая форма COVID-19 представляла собой гипериммунное расстройство. В то же время тяжелая форма заболевания является новой формой вирусного сепсиса, которая характеризуется: дефицитом Т-клеток с ранней и прогрессирующей лимфопенией; системным гипервоспалением, часто усиливающимся на поздней стадии, когда в конечном итоге может произойти коагулопатия и фатальное повреждение органов; и коагулопатией, связанной с COVID-19, демонстрирующей некоторые уникальные клинические и лабораторные данные, по сравнению с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием или коагулопатией, вызванной сепсисом. Рассматривая патогенез SARS-COV-2 E. A. Коган, и др. [11] пришли к выводу что внедрение коронавируса и взаимодействие его с толл-подобными рецепторами индуцирует чрезмерную, неконтролируемую реакцию

ного иммунитета с выбросом несбалансированного количества провоспалительных цитокинов, что носит название цитокинового шторма. В сыворотке крови больных было выявлено повышение содержания провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 β , ИЛ-18, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10, которые вырабатываются и регулируются различными клетками, включая CD8 и CD4 Т-лимфоциты. В результате патогенез органных поражений при COVID-19 обусловлен тремя группами взаимосвязанных между собой факторов, образующих порочный патологический круг:

- цитопатическое повреждающее действие вируса на тропные клетки;
- цитокиновый шторм, оказывающий повреждающее действие на ткани и сосуды, обеспечивающий воспалительную реакцию и коагулопатию с рекрутированием в очаг повреждения лейкоцитов, макрофагов, лимфоидных элементов;
- нарушение свертывания вследствие повреждения эндотелия сосудов и клеток печени, с развитием тромбозов и кровоизлияний.

Вирус COVID-19 поражает желудочно-кишечный тракт несколькими путями: возможно его рецептор-опосредованное проникновение в клетки; кроме того, он способен индуцировать воспаление и изменять проницаемость слизистых оболочек. Хлынова О. В., и др. [15] пришли к выводам что рецептор к ангиотензин-превращающему ферменту второго типа (ACE-2) экспрессируется в большом количестве не только в альвеолярных клетках 2 типа, но и в холангиоцитах, кардиомиоцитах, эпителиоцитах проксимальных почечных канальцев и мочевом пузыре, пищеводе, гастроинтестинальном эпителии. Причем энтероциты занимают лидирующее положение. Что касается трансмембранной сериновой протеазы 2 типа (TMPRSS2), ее продукция одинаково выражена и в энтеро-, и колоноцитах [16]. Кроме этого вирусная РНК продолжает определяться в образцах кала еще долго после отрицательных результатов в назофарингеальном содержимом.

Острое повреждение миокарда может диагностироваться у 40% пациентов (а по некоторым данным у 61,5% [44]), умерших от инфекции COVID-19, и выступает независимым прогностическим фактором летального исхода [17]. Примечательно, что сердечные смерти, связанные с тромбоэмболией легочной артерии или внезапной остановкой сердца, составляли 18% смертей и происходили в начале курса интенсивной терапии. Точно так же большое многоцентровое исследование сообщило, что до 14% критически больных пациентов с COVID-19 умерли главным образом из-за безимпульсной электрической активности и асистолии, как возможное проявление молниеносного миокардита (при этом перикардит является нехарактерным синдромом) или проксимальной тромбоэмболии легочной артерии [12, 40]. Механизмы вызванного SARS-CoV-2 поражения миокарда могут быть связаны с активацией ACE-2, гипоксией, обусловленной дыхательной недостаточностью, а также с активацией адаптивных механизмов аутоиммунного типа посредством молекулярной мимикрии [17]. Аритмическая смерть, а также развитие нефатальных нарушений ритма могут быть связаны с прямым повреждающим действием вируса на проводящую систему сердца, ухудшением течения хронической кардиальной патологии, электролитным дисбалансом, гиперактивностью симпатoadреналовой системы и развитием острой ишемии. Еще одним, по-видимому, недооцененным проаритмическим фактором риска следует считать влияние на электрофизиологические характеристики проводящей системы воспалительных цитокинов (интерлейкин-1, -6 и фактор некроза опухоли-альфа), способных модулировать работу калиевых и кальциевых каналов в кардиомиоцитах с удлинением интервала QT на ЭКГ и развитием нарушения ритма типа torsades de pointes [17]. Поражение сердечно-сосудистой системы, в целом, можно рассматривать с аналогичных позиций: существует риск развития вирусного миокардита, иммунного поражения

миокарда, активации предрасполагающих хронических заболеваний, в первую очередь, ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ), а также собственного кардиотоксического действия противовирусных препаратов, либо изменения фармакокинетики и ожидаемых эффектов базисных препаратов, включая антиагреганты и антикоагулянты. Также нельзя забывать о стрессовой кардиомиопатии (КМП), которая встречается в 33,4% случаев у COVID-позитивных пациентов [47], неишемической КМП и коронарным спазмом. Повышенный высокочувствительный тропонин I или тропонин T при поступлении или во время госпитализации, встречается у пациентов с COVID-19 у 10–35% [13, 14, 24] и является маркером острого сердечного повреждения и предиктором отрицательного исхода заболевания. Особенностью коронавирусного миокардита является присутствие эндотелиита и деструктивно-продуктивного васкулита мелких веточек коронарных артерий. Практически у всех больных отмечается диффузное разрастание зрелой соединительной ткани, в том числе периваскулярно. Несмотря на то, что механизмы повреждения миокарда SARS-CoV-2 четко не определены, инфаркт миокарда 1 типа и фульминантный миокардит (типичные симптомы в виде лихорадки, кашля, одышки и боли в груди [25] встречаются редко, и могут вызвать затруднение при постановке диагноза и методов лечения, в связи с неспецифическими симптомами, которые могут казывать на большое количество других заболеваний. Предположительно, патогенез поражения миокарда включает дисбаланс доставки и потребления кислорода вследствие ограниченного сердечного резерва с разрывом коронарных бляшек [22], микрососудистую и эндотелиальную дисфункцию, а также микро- и макротромбоз, либо же наоборот, вызывает повреждение миокарда, опосредовано самим вирусом или цитокиновой реакцией на него. Интерлейкин 6 (IL-6), по-видимому, является

центральным медиатором цитокинового шторма, при котором он управляет провоспалительными ответами иммунных клеток, включая T-лимфоциты [29]. Этот процесс вызывает активацию T-лимфоцитов и дальнейшее высвобождение воспалительных цитокинов, которые стимулируют большее количество T-лимфоцитов, что приводит к положительной обратной связи иммунной активации и повреждения миокарда. Считается, что кардиотропизм T-лимфоцитов возникает в результате взаимодействия между продуцируемым сердцем фактором роста гепатоцитов (HGF) и c-Met, рецептором HGF на наивных T-лимфоцитах [28]. У некоторых пациентов эти проявления могут быть вызваны несоответствующей воспалительной реакцией. Как и другие пациенты, пациенты с COVID-19 с ишемическим подъемом сегмента ST нуждаются в экстренной реперфузионной терапии [24]. Альтернативно, повреждение миокарда может усугубляться несоответствующей активацией T-хелперов типа 1 и клеточно-опосредованного иммунитета с ассоциированным цитокиновым штормом. [30]. Недавнее исследование аутопсии [32] согласуется с этой гипотезой. Среди 39 пациентов сердечная инфекция SARS-CoV-2 была зарегистрирована у 61,5%, а пациенты с более высокой вирусной нагрузкой имели более высокую экспрессию провоспалительных генов. Однако воспалительных клеточных инфильтратов, характерных для активного миокардита, не наблюдалось. Проспективное наблюдение на протяжении 12 лет за пациентами перенесшими SARS, позволяет констатировать развитие у них различных форм нарушений углеводного обмена (в 60%), гиперлипидемии (в 68%), кардиоваскулярных нарушений (в 44%) [17]. Мы частично рассмотрели патогенез поражения и повреждение организма при COVID-19. В тоже время, морфологические исследования изменений при данной патологии не такие многочисленные как клинические и лабораторные. Это связано в первую очередь со специфи-

кой поражения и опасностью инфицирования. В настоящее время имеется определенный объем опубликованных исследований лиц, умерших от COVID-19. Рассмотрим некоторые из них.

Морфологические изменения при поражении легких описываются различными авторами как наиболее распространенный вид поражения организма, который чаще всего приводит к наступлению смерти пациентов. Ведущим клиническим синдромом при COVID-19 является развитие диффузного альвеолярного поражения легких (ДАП). При данной патологии в легких выявляются выраженные явления организации и фиброза лёгочной ткани. Эти патологические процессы были изучены Seth J. Kligerman at al. [43]. Рефрактерная дыхательная недостаточность была основной причиной смерти среди пациентов с ОРДС COVID-19 [48, 45, 46]. Смерть от рефрактерной дыхательной недостаточности наступала в конце курса интенсивной терапии, потенциально в результате легочного фиброза, вызванного SARS-CoV-2 и длительной механической вентиляцией легких [41]. Также большое многоцентровое исследование сообщило, что до 14% критически больных пациентов с COVID-19 испытали остановку сердца, главным образом из-за безимпульсной электрической активности и асистолии, как возможное проявление молниеносного миокардита или проксимальной тромбоземболии легочной артерии [31, 40, 41]. Организация клеток, характеризующаяся пролиферацией фибробластов, — обычная и почти универсальная реакция на фокальное или диффузное повреждение легкого. Не смотря на большое разнообразие источников повреждения, реакция легких на повреждение достаточно однообразна, с одинаковой гистологической картиной независимо от первоначальной причины. Хотя имеется тенденция к делению клеточной организации на отдельные структуры, лежащее в их основе повреждение базальной мембраны альвеолярного эпителия является факто-

объединяющим все эти процессы. Этот тип повреждения легких наблюдается в фазе организации диффузного альвеолярного повреждения организующей пневмонии (ОП), острой фибринозной организующей пневмонии и при определенных типах фиброзных заболеваний легких. ДАП – это неспецифическая реакция легкого на широкий спектр токсических воздействий вызванных инфекцией, лекарственными препаратами, сепсисом, шоком, аспирацией, вдыханием токсинов, пищевыми токсинами, обострением идиопатического легочного фиброза и иными разнообразными причинами [17]. ДАП также является описательным термином, который используют патологи для описания гистологической картины характерной для острого легочного повреждения неопределенного генеза. Различают следующие стадии ДАП: 1. Острая фаза: Отёк. Гиалиновые мембраны. 2. Организующая фаза: Альвеолярная гиперплазия пневмоцитов. Интерстициальный фиброз. От первоначального повреждения легкого до седьмого дня длится острая или ранняя фаза ДАП, которая гистологически характеризуется присутствием гиалиновых мембран и отёком альвеолярных стенок. Гиалиновые мембраны – это гомогенный эозинофильный материал, состоящий из клеточных остатков, белков плазмы и поверхностно-активного вещества, застывшего на альвеолярных протоках и стенках. Клетки альвеолярного эпителия пострадавшей паренхимы диффузно повреждены, что приводит к обнажению нижних эпителиальных мембран, так как альвеолярные стенки лишаются поврежденных выстилающих эпителиальных клеток. После первой недели, наступает организующая фаза ДАП, которая характеризуется наличием организующей фибропластической ткани и фиброзом [42]. Важно отметить, что две фазы ДАП, не являются строго последовательными, они часто перекрывают друг друга, и многие гистологические признаки проявляются в совокупности, а хронология появления различных гистологических признаков является прибли-

зительной. Термин диффузия при ДАП вводит в заблуждение, как бы указывая на диффузное повреждение легких. Однако этот термин подразумевает диффузное вовлечение всех составляющих альвеолярной стенки – альвеолярного эпителия, базальных мембран и эндотелия капилляров [42]. Таким образом, ДАП может охватывать лёгкое полностью, но при этом неповрежденные участки могут быть обнаружены только гистологически. Luca Carsana и др. [33] изучили ткани легких 38 человек, умерших от COVID-19 в двух больницах Северной Италии. Был выполнен ряд анализов: гематоксин-эозиновая окрасивание, иммуногистохимическое исследование воспалительного инфильтрата и клеточных компонентов, а также электронная микроскопия. Макроскопическое исследование легких выявило тяжелые отечные, наполненные кровью органы, с поражением разного характера. При гистологическом исследовании, выявлены признаки диффузного альвеолярного повреждения, которые соответствуют экссудативной, ранней/средней пролиферативным фазам процесса. Фазы часто перекрывались в различных областях легких, с мультифокальным паттерном распространения. Фиброзная фаза наблюдалась редко, возможно из-за короткого периода заболевания. Более того, у 5 пациентов были найдены бактериальные [16] и грибковые [8] абсцессы. Особыми гистопатологическими находками были атипичные пневмоциты (активная атипия) и диффузный тромбоз периферических мелких сосудов. Также был выявлен фибриновый тромбоз мелких артериальных сосудов (диаметром <1мм) у 33 из 38 пациентов, у половины из них >25% поражения ткани было связано с высоким содержанием D-димера в крови. Эти данные могут объяснить тяжелую гипоксемию, характеризующую клиническое присутствие ОРДС у пациентов с SARS-CoV-2. Забозлаев Ф.Г., и др. [34] при исследовании легких 80 лиц, умерших от COVID-19, представили рабочую гипотезу патоморфогенеза COVID-19 интерстициальной

пневмонии. В ответ на внедрение вируса SARS-CoV-2 в экссудативной и пролиферативной стадиях преобладают реакции Т-клеточного иммунитета. В фибротической стадии общее количество Т-лимфоцитов резко снижено, клеток гуморального иммунитета не выявлено. Превалирование CD8+ Т-лимфоцитов-супрессоров над CD4+ Т-лимфоцитами-хелперами, возможно, связано с механизмами аутоиммунного поражения. Таким образом: Морфологические признаки фульминантной фазы прогрессирующего тяжелого течения COVID-19-интерстициальной пневмонии, приводящей к быстрому летальному исходу (до 10 суток), соответствуют экссудативной стадии ОРДС в сочетании с моноцитарно-макрофагальной гипериммунной реакцией и развитием обструктивных тромбовоспалительных процессов в микроциркуляторном русле легких, либо носят генерализованный характер. Морфологические признаки персистирующей фазы прогрессирующего тяжелого течения COVID-19-интерстициальной пневмонии, приводящей к летальному исходу (до 20 суток), соответствуют пролиферативной стадии ОРДС. В этой фазе имеет место персистенция изменений экссудативной стадии в сочетании с моноцитарно-макрофагальной гипериммунной реакцией, развитием генерализованных обструктивных тромбовоспалительных процессов не только в микроциркуляторном русле, но и в более крупных сосудах, а также распространенных тромбозов и тромбоемболических осложнений. Морфологические признаки фибротической фазы прогрессирующего тяжелого течения COVID-19-интерстициальной пневмонии, приводящей к летальному исходу (от 21 до 45 суток), соответствуют фибротической стадии ОРДС с дисрегуляторными метапластическими и диспластическими изменениями, мультипликативным резко форсированным эффектом фиброза и фибротическим ремоделированием легочной паренхимы. Иммуногистохимические исследования, проведенные в небольшом объеме, сви-

детельствуют, что при COVID-19-интерстициальной пневмонии преобладают реакции Т-клеточного иммунитета. Резкое снижение общего количества Т-лимфоцитов, отсутствие CD20+ В-лимфоцитов, CD57+ NK-клеток в фибротической стадии – показатель прогрессивного угнетения иммунологической реактивности, при этом повышенная экспрессия CD68 и CD31 (PECAM-1) в макрофагах свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Положительные иммуногистохимические реакции к гладкомышечному актину (actin, smooth muscle) пролиферирующих миофибробластов и миофибробластических фокусов к цитокератину 5 и 6 – участков плоскоклеточной метаплазии, а также диффузная экспрессия коллагена IV типа в области локализации как внутриальвеолярного, так и интерстициального фиброза подтверждают процессы патологической репарации и фибротического ремоделирования легочной паренхимы при фибротической фазе COVID-19-интерстициальной пневмонии. Одним из важнейших органов-мишеней COVID-19 могут быть почки, что, вероятно, связано с содержанием ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2). Не прошедшее экспертную оценку исследование 85 лабораторно подтвержденных пациентов с COVID-19, госпитализированных в Ухань, Китай, показало острое повреждение почек у 27% пациентов, а симптомы были более серьезными у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, такие как гипертония и сердечная недостаточность [35]. Гистологическое исследование почек пациентов с острым повреждением почек показало тяжелый острый некроз канальцев и инфильтрацию лимфоцитов, макрофагов и выраженные агрегаты эритроцитов. Вирусоподобные частицы также были видны в почках, что свидетельствует о прямом влиянии вирусной инфекции на дисфункцию почек [35, 36]. Поражение клубочков сочетается с коагулопатией и развитием гиалиновых тромбов в капиллярных петлях клубочков, дилатацией просвета канальцев с образованием микро-

кист и интерстициальным воспалением. Поражение печени. При анализе аутопсийного материала нами, как правило, обнаруживалась увеличенная в размерах печень, с гладкой поверхностью, на разрезе глинистого вида. Гистологически определяется большое количество апоптотных телец, увеличение числа двухъядерных гепатоцитов и признаки жировой дистрофии гепатоцитов Поджелудочная железа. В одном из исследований в качестве вероятного механизма развития «острого диабета» у пациентов с SARS было предложено опосредованное SARS-CoV повреждение β-клеток поджелудочной железы. Однако, коронавирус не фигурирует в списке вирусов, вовлеченных в этиопатогенез сахарного диабета 1-го типа, SARS-CoV (и, возможно, SARS-CoV-2), может быть потенциальным триггером для развития СД, тип 1.

Помимо прямого повреждения β-клеток, происходят изменения в аутоантигенах и последующее иммуноопосредованное разрушение β-клеток. Кроме того, инфицирование окружающей экзокринной поджелудочной железы SARS-CoV и SARS-CoV-2 может вызвать случайную гибель β-клеток путем высвобождения фактора некроза опухоли-α (TNFα) и интерферона-γ.

Щитовидная железа. Исследование, проведенное во время вспышки SARS в 2003 году, показало, что уровень сывороточных Т3 и Т4 у пациентов с SARS был ниже по сравнению с контролем как в острой, так и в выздоравливающей фазах. Аутопсийное исследование у пациентов с SARS показало выраженное разрушение фолликулярных и парафолликулярных клеток щитовидной железы. Разрушение фолликулярных клеток будет проявляться как низкий уровень Т3 и Т4; повреждение парафолликулярных клеток теоретически приведет к низкому уровню сывороточного кальцитонина, что может являться вероятным механизмом остеонекроза головки бедренной кости, наблюдаемого у выздоровевших пациентов с SARS.

Поражение органов иммунной системы. В норме первым шагом эффективного клиренса любых вирусных частиц является обнаружение фрагментов вирусных нуклеиновых кислот. Это осуществляется через паттерн-распознающие рецепторы клеток, которые активируются чужеродными патогенами. Толл-подобные рецепторы-3 (TLR-3) распознают двухспиральную РНК, полученную путем вирусной репликации. При макроскопическом исследовании лимфатических узлов, морфологически отмечалось истощение лимфоидной ткани. В парабронхиальных лимфатических узлах имело место стирание рисунка и исчезновение лимфоидных фолликулов. Сосуды были полнокровные, встречались тромбы и кровоизлияния. Аналогичные изменения имели место и в селезенке. Однако COVID-19 не реплицируется в лимфоцитах, поэтому пока неизвестно, является ли снижение количества лимфоцитов результатом прямого действия вируса. Лимфопения может быть как результатом апоптоза, так и часть панцитопении, вызванной цитокиновым штормом. Нарушение апоптоза и аутофагия, вероятно, являются проявлениями прямого повреждающего действия вируса. Наряду с этим указанные изменения могут являться проявлением синдрома активации макрофагов (гемофагического лимфогистиоцитоза). Мужская репродуктивная система. COVID-19 вызывает вирусный орхит, характеризующийся широко распространенным разрушением половых клеток, небольшим количеством сперматозоидов в семенных канальцах или их отсутствием, утолщенной базальной мембраной и инфильтрацией лейкоцитов. Осаждение IgG в семенных канатиках отражает иммунный ответ.

Рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) играют ключевую роль в патогенезе COVID-19. Следовательно, клетки с повышенной экспрессией АПФ-2 являются потенциальной мишенью вирусной инвазии. Среди разных тканей организма семенники показывают почти самый высокий уровень мРНК АПФ-2. Если вирус вызывает повреждение этих клеток, это может повлиять на процесс сперматогенеза, который может представлять риск для мужской фертильности. Данные аутопсий позволили показать особенности патологических процессов в разных органах, некоторые из них косвенно указывают на цитопатическое действие вируса (лимфоцитарный пневмонит, лимфоцитарный миокардит, тиреоидит де Кервена, лимфоцитарный адреналит). Однако описанные патологические процессы развиваются также не без участия цитокинового шторма, нарушений свертывания и, возможно, под влиянием лекарственной терапии. Выводы. Не выявлено каких-либо патоморфологических особенностей, которые отличали бы инфекцию SARS-Cov-2 от ее родственников SARS-Cov и MERS и классических иммунотромбозов. К сожалению, коронавирус поражает все органы и системы, и имеет свои органы-мишени – кишечник, головной мозг, сердце и легкие. Несвоевременная диагностика потенциально летальных изменений в органах и системах приводит к увеличению количества осложнений, в том числе и полиорганной недостаточности. К сожалению, все люди умирают одинаково, поэтому необходимы новые, возможно инвазивные методы для наиболее информативной диагностики, например, прижизненная аутопсия органов, с целью верификации раннего иммунотромбоза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe* 2020;27(3):325–8.
2. Jatin Machhi, Jonathan Herskovitz, Ahmed M. Senan, Debashis Dutta, Barnali Nath, Maxim D. Oleynikov, Wilson R. Blomberg, Douglas D. Meigs, Mahmudul Hasan, Milankumar Patel, Peter Kline, Raymond

- Chuen-Chung Chang, Linda Chang, Howard E. Gendelman, and Bhavesh D. Kevadiya. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020; 15:359-386. doi: 10.1007/s11481-020-09944-5
3. Qin Liu, Kaiyuan Xu, Xiang Wang, Wenmei Wang. From SARS to COVID-19: What lessons have we learned? *G Model JIPH-1424*; No. of Pages 8
4. Sharon E. Fox, Aibek Akmatbekov, Jack L. Harbert, Guang Li, J. Quincy, Brown, Richard S. Vander Heide. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. *The Lancet Respiratory Medicine* doi: 10.1016/s2213-2600(20)30243-5
5. Gorbalenya AE, Krupovic M, Mushegian A, et al (2020) The new scope of virus taxonomy: partitioning the virosphere into 15 hierarchical ranks. *Nat Microbiol* 5:668–674.
6. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W, China Novel Coronavirus I, Research T (2020b) A Novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382:727–733
7. Dong E, Du H, Gardner L 2020 An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 20:533–534.
8. Sharon E. Fox, Aibek Akmatbekov, Jack L. Harbert, Guang Li, J. Quincy, Brown, Richard S. Vander Heide. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. *The Lancet Respiratory Medicine* doi: 10.1016/s2213-2600(20)30243-5
9. 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. 2020. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 8:420–422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
10. Giovanni Riva, Vincenzo Nasillo, Enrico Tagliafico, Tommaso Trenti, Patrizia Comoli and Mario Luppi. COVID-19: more than a cytokine storm Riva et al. *Critical Care* (2020) 24:549 https://doi.org/10.1186/s13054-020-03267-1
11. Е. А. Коган, Ю. С. Березовский, Д. Д. Проценко, Т. Р. Багдасарян, Е. М. Грецов, С. А. Демура Г. А. Демяшкин, Д. В. Калинин, А. Д. Куклева, Э. В. Курилина, Т. П. Некрасова, Н. Б. Парамонова, А. Б. Пономарев, С. Г. Раденска-Лоповок, Л. А. Семенова, А. С. Тертычный Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2. *Судебная медицина.* 2020;6(2):8–30. <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>
12. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(1):1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
13. 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;46:846–8.
14. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(5):533–546. doi:10.1016/j.jacc.2020.06.007
15. Хлынова О. В., Карпунина Н. С., Василец Л. М. COVID-19 и поражение внутренних органов: что мы знаем, выходя на плато? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;180(8): 4–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-4-9.
16. Burgueno Juan F., Reich A., Hazime Het al. Expression of SARS-CoV-2 Entry Molecules ACE2 and TMPRSS2 in the Gut of Patients With IBD. *Inflamm Bowel Dis*; 2020;26(6):797–808. doi: 10.1093/ibd/izaa085
17. Akhmerov A., Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circulation Research.* 2020. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055
18. Wong S. H., Lui R. N., Sung J. J. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar 25. doi:10.1111/jgh.15047.
19. Nation Health Commission of the People's Republic of China, February 19, (in Chinese) Notice on the Issuance of COVID-19 Protocol (Trial Seventh Edition); 2020 <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294>

- a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml.
20. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet* 2020;395(10224):e39.
21. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020;109:102433, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>.
22. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J* 2020; Mar 18. doi:10.1093/eurheartj/ehaa231.
23. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon LLM, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet* 2003;362(9393):1353–8.
24. Paul C. Cremer, MD. SARS-CoV-2 and myocardial injury: Few answers, many questions. *CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE* 2020;87(9).
25. Jamie SY Ho a , Ching-Hui Sia b,c, Mark YY Chan b,c , Weiqin Lin b,c , Raymond CC Wong. Coronavirus-induced myocarditis: A meta-summary of cases. *Heart & Lung*, 2020;49:681–685.
26. George Anderson and Russel J. Reiter. Melatonin: Roles in influenza, Covid-19, and other viral infections. 2020; 30(3): e2109.
27. Kritas SK, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Conti P. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020. doi:10.23812/20-Editorial-Kritas
28. Komarowska I., Coe D., Wang G. Hepatocyte growth factor receptor c-Met instructs T cell cardiotropism and promotes cell migration to the heart via autocrine chemokine release. *Immunity*. 2015;42:1087–1099.
29. Lee D.W., Gardner R., Porter D.L. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124:188–195.
30. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17(5):259–260. doi:10.1038/s41569-020-0360-5.
31. 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;46:846–8.
32. Linder D, Fitzek A, Brauninger H, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol* 2020; Jul 27. doi:10.1001/jamacardio.2020.3551.
33. Luca Carsana, Aurelio Sonzogni, Ahmed Nasr, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Oct; 20(10): 1135–1140. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5
34. Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Летуновский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. *Клиническая практика*. 2020;11(2):21–37. doi: 10.17816/clinpract34849
35. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Tan Y, Wang H, Wang C, Liu L, Liu Y, Liu Y, Wang G, Yuan Z, Ren L, Wu Y, Chen Y. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *medRxiv*, 2020.
36. Jatin Machhi, Jonathan Herskovitz, Ahmed M. Senan, Debashis Dutta, Barnali Nath, Maxim D. Oleynikov, Wilson R. Blomberg, Douglas D. Meigs, Mahmudul Hasan, Milankumar Patel, Peter Kline, Raymond Chuen-Chung Chang, Linda Chang, Howard E. Gendelman, and Bhavesh D. Kevadiya. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020; 15:359–386. doi: 10.1007/s11481-020-09944-5
37. Vincent J-L, Taccone FS. Understanding pathways to death in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8:430–2.
38. 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; 46:8468.
39. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular

implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:751–3.

40. Hayek SS, Brenner SK, Azam TU, Shadid HR, Anderson E, Berlin H, et al. In-hospital cardiac arrest in critically ill patients with covid-19: multicenter cohort study. *BMJ.* 2020;371:m3513.

41. Damien Contou, Radj Cally, Florence Sarfati, Paul Desaint, Megan Fraissé and Gaëtan Plantefève. Causes and timing of death in critically ill COVID-19 patients. Contou et al. *Crit Care* (2021) 25:79 <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03492-x>

42. Хлынова О. В., Карпунина Н. С., Василец Л. М. COVID-19 и поражение внутренних органов: что мы знаем, выходя на плато? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;180(8): 4–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-4-9

43. Seth J. Kligerman, MD, Teri J. Franks, MD, Jeffrey R. Galvin, MD *Review Radiographics.* 2013 Nov-Dec;33(7):1951-75. doi:10.1148/rg.337130057. PMID: 24224590

44. Rouby JJ, Puybasset L, Nieszkowska A, Lu Q. Acute respiratory distress syndrome: lessons from computed tomography of the whole lung. *Crit Care Med* 2003;31(4 suppl):S285–S295.

45. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest.* 2005;128:525–32.

46. Ketcham SW, Sedhai YR, Miller HC, Bolig TC, Ludwig A, Co I, et al. Causes and characteristics of death in patients with acute hypoxemic respiratory failure and acute respiratory distress syndrome: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2020;24:391.

47. Arentz M., Yim E., Klaff L. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020;323:1612–1614.

48. 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;46:846–8.

REFERENCES

1. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe* 2020;27(3):325–8.

2. Jatin Machhi, Jonathan Herskovitz, Ahmed M. Senan, Debashis Dutta, Barnali Nath, Maxim D. Oleynikov, Wilson R. Blomberg, Douglas D. Meigs, Mahmudul Hasan, Milankumar Patel, Peter Kline, Raymond Chuen-Chung Chang, Linda Chang, Howard E. Gendelman, and Bhavesh D. Kevadiya. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020; 15:359-386. doi: 10.1007/s11481-020-09944-5

3. Qin Liu, Kaiyuan Xu, Xiang Wang, Wenmei Wang. From SARS to COVID-19: What lessons have we learned? *G Model JIPH-1424*; No. of Pages 8

4. Sharon E. Fox, Aibek Akmatbekov, Jack L. Harbert, Guang Li, J. Quincy, Brown, Richard S. Vander Heide. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans.

The *Lancet Respiratory Medicine* doi: 10.1016/s2213-2600(20)30243-5

5. Gorbalenya AE, Krupovic M, Mushegian A, et al (2020) The new scope of virus taxonomy: partitioning the virosphere into 15 hierarchical ranks. *Nat Microbiol* 5:668–674.

6. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W, China Novel Coronavirus I, Research T (2020b) A Novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382:727–733

7. Dong E, Du H, Gardner L 2020 An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 20:533–534.

8. Sharon E. Fox, Aibek Akmatbekov, Jack L. Harbert, Guang Li, J. Quincy, Brown, Richard S. Vander Heide. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. *The Lancet Respiratory Medicine* doi: 10.1016/s2213-2600(20)30243-5

9. 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. 2020. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 8:420–422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
10. Giovanni Riva, Vincenzo Nasillo, Enrico Tagliafico, Tommaso Trenti, Patrizia Comoli and Mario Luppi. COVID-19: more than a cytokine storm Riva et al. *Critical Care* (2020) 24:549 <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03267-w>
11. E. A. Kogan, Ju. S. Berezovskij, D. D. Procenko, T. R. Bagdasarjan, E. M. Grecov, S. A. Demura G. A. Demjashkin, D. V. Kalinin, A. D. Kukleva, Je. V. Kurilina, T. P. Nekrasova, N. B. Paramonova, A. B. Ponomarev, S. G. Radenska-Lopovok, L. A. Semenova, A. S. Tertychnyj Patologicheskaja anatomija infekcii, vyzvannoj SARS-CoV-2 [Pathological anatomy of SARS-CoV-2 infection]. *Sudebnaja medicina*. 2020;6(2):8–30 (in Russian).
12. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(1):1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
13. 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;46:846–8.
14. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(5):533–546. doi:10.1016/j.jacc.2020.06.007
15. Hlynova O. V., Karpunina N. S., Vasilec L. M. COVID-19 i porazhenie vnutrennih organov: chto my znaem, vyhodja na plato? [COVID-19 and internal organ damage: what do we know when we reach a plateau?]. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. 2020;180(8): 4–9. (in Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-4-9
16. Burgueno Juan F., Reich A., Hazime H et al. Expression of SARS-CoV-2 Entry Molecules ACE2 and TMPRSS2 in the Gut of Patients With IBD. *Inflamm Bowel Dis*; 2020;26(6):797–808. doi: 10.1093/ibd/izaa085
17. Akhmerov A., Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circulation Research*. 2020. doi: 10.1161/ CIRCRESAHA.120.317055
18. Wong S. H., Lui R. N., Sung J. J. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar 25. doi:10.1111/jgh.15047.
19. Nation Health Commission of the People's Republic of China, February 19, (in Chinese) Notice on the Issuance of COVID-19 Protocol (Trial Seventh Edition); 2020 <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
20. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet* 2020;395(10224):e39.
21. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020;109:102433, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>.
22. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J* 2020; Mar 18. doi:10.1093/eurheartj/ehaa231.
23. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon LLM, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet* 2003;362(9393):1353–8.
24. Paul C. Cremer, MD. SARS-CoV-2 and myocardial injury: Few answers, many questions. *CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE* 2020;87(9).
25. Jamie SY Ho a , Ching-Hui Sia b,c, Mark YY Chan b,c , Weiqin Lin b,c , Raymond CC Wong. Coronavirus-induced myocarditis: A meta-summary of cases. *Heart & Lung*, 2020;49:681–685.
26. George Anderson and Russel J. Reiter. Melatonin: Roles in influenza, Covid-19, and other viral infections. 2020; 30(3): e2109.
27. Kritas SK, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Conti P. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020. doi:10.23812/20-Editorial-Kritas
28. Komarowska I., Coe D., Wang

- G. Hepatocyte growth factor receptor c-Met instructs T cell cardiotropism and promotes cell migration to the heart via autocrine chemokine release. *Immunity*. 2015;42:1087–1099.
29. Lee D.W., Gardner R., Porter D.L. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124:188–195.
30. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17(5):259–260. doi:10.1038/s41569-020-0360-5.
31. 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;46:846–8.
32. Linder D, Fitzek A, Brauninger H, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol* 2020; Jul 27. doi:10.1001/jamacardio.2020.3551.
33. Luca Carsana, Aurelio Sonzogni, Ahmed Nasr, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Oct; 20(10): 1135–1140. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5
34. Zabožlaev F.G., Kravchenko Je.V., Galljamova A.R., Letunovskij N.N. Patologičeskaja anatomija legkih pri novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Predvaritel'nyj analiz autopsijnyh issledovanij [Pathological anatomy of the lungs in the new coronavirus infection (COVID-19)]. *Kliničeskaja praktika*. 2020;11(2):21–37. (in Russian). doi: 10.17816/clinpract34849
35. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Tan Y, Wang H, Wang C, Liu L, Liu Y, Liu Y, Wang G, Yuan Z, Ren L, Wu Y, Chen Y. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *medRxiv*, 2020.
36. Jatin Machhi, Jonathan Herskovitz, Ahmed M. Senan, Debashis Dutta, Barnali Nath, Maxim D. Oleynikov, Wilson R. Blomberg, Douglas D. Meigs, Mahmudul Hasan, Milankumar Patel, Peter Kline, Raymond Chuen-Chung Chang, Linda Chang, Howard E. Gendelman, and Bhavesh D. Kevadiya. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020; 15:359–386. doi: 10.1007/s11481-020-09944-5
37. Vincent J-L, Taccone FS. Understanding pathways to death in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8:430–2.
38. 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; 46:8468.
39. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5:751–3.
40. Hayek SS, Brenner SK, Azam TU, Shadid HR, Anderson E, Berlin H, et al. In-hospital cardiac arrest in critically ill patients with covid-19: multicenter cohort study. *BMJ*. 2020;371:m3513.
41. Damien Contou, Radj Cally, Florence Sarfati, Paul Desaint, Megan Fraissé and Gaëtan Plantefève. Causes and timing of death in critically ill COVID-19 patients. Contou et al. *Crit Care* (2021) 25:79 <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03492-x>
42. Hlynova O. V., Karpunina N. S., Vasilec L. M. COVID-19 i porazhenie vnutrennih organov: chto my znaem, vyhodja na plato? [COVID-19 and internal organ damage: what do we know when we reach a plateau?] *Jeksperimental'naja i kliničeskaja gastrojenterologija*. 2020;180(8): 4–9. (in Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-4-9
43. Seth J. Kligerman, MD, Teri J. Franks, MD, Jeffrey R. Galvin, MD *Review Radiographics*. 2013 Nov-Dec;33(7):1951-75. doi:10.1148/rg.337130057. PMID: 24224590
44. Rouby JJ, Puybasset L, Nieszkowska A, Lu Q. Acute respiratory distress syndrome: lessons from computed tomography of the whole lung. *Crit Care Med* 2003;31(4 suppl):S285–S295.
45. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest*. 2005;128:525–32.
46. Ketcham SW, Sedhai YR, Miller HC,

Bolig TC, Ludwig A, Co I, et al. Causes and characteristics of death in patients with acute hypoxemic respiratory failure and acute respiratory distress syndrome: a retrospective cohort study. Crit Care. 2020;24:391-47.

Arentz M., Yim E., Klaff L. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. JAMA. 2020;323:1612–1614.

48. 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;46:846–8.

Сведения об авторах

Кузнецов Олег Геннадиевич;
Доцент кафедры судебной медицины и
медицинского права
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО;
Кандидат медицинских наук;
Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003
Электронный адрес:
osuzneczovoleg@yandex.ru

Кучеренко Елена Александровна;
Ассистент кафедры анестезиологии,
реаниматологии и неонатологии
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО;
Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003
Электронный адрес:
e.a.kucherenko07@mail.ru

Непомнящий Николай Вадимович;
Студент лечебного факультета №1, 6 курс
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО;
Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003
Электронный адрес:
silvakolya645@gmail.com