

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
кафедра патологической анатомии**

**«Особенности патоморфологических
изменений, возникающих в легких при
новой коронавирусной инфекции»**

Выполнили:
асс. Сычёва Д.Р.
асс. Русика А.А.
асс. Греков И.С.

г. Донецк 2023г.

- 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о начале пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, которая стала 11-ой в XX-XXI веках.
- Первые случаи заболевания были официально зарегистрированы на юго-востоке КНР в г. Ухань (провинция Хубэй) в декабре 2019 г. Несмотря на принятые КНР и ВОЗ беспрецедентные меры по нераспространению новой коронавирусной инфекции, в феврале эпидемия охватила, по меньшей мере, Южную Корею, Иран и Италию, а к марту – и другие страны мира, превратившись в пандемию. В настоящее время эксперты ВОЗ не исключают, что и в Европе (в частности, во Франции) первые заболевшие после поездок в Китай, появились уже в декабре 2019 г. (подтверждено вирусологическими исследованиями).
 - 11 февраля 2020 г. ВОЗ присвоила новой коронавирусной инфекции официальное название – COVID-19 («COronaVIrus Disease 2019»), а международный комитет по таксономии вирусов – официальное название возбудителю этой инфекции – SARS-CoV-2.

В России Постановлением Правительства РФ от 31 января 2020 г. No 66 новый коронавирус SARS-CoV-2, из линии вирусов Beta-CoV В, как и SARS-CoV, и MERS-CoV, включен в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих, наряду с особо опасными инфекциями II группы патогенности (чума, холера, оспа), утвержденный Постановлением Правительства РФ от 01.12.2004 г. No715.





ЛЕГКОЕ ТЕЧЕНИЕ

- Температура тела ниже 38 °С, кашель, слабость, боли в горле
- Отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения

СРЕДНЕТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ

- Лихорадка выше 38 °С
- ЧДД более 22/мин
- Одышка при физических нагрузках
- Пневмония (подверженная с помощью КТ легких)
- SpO₂ < 95%
- СРБ сыворотки крови более 10 мг/л

ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ

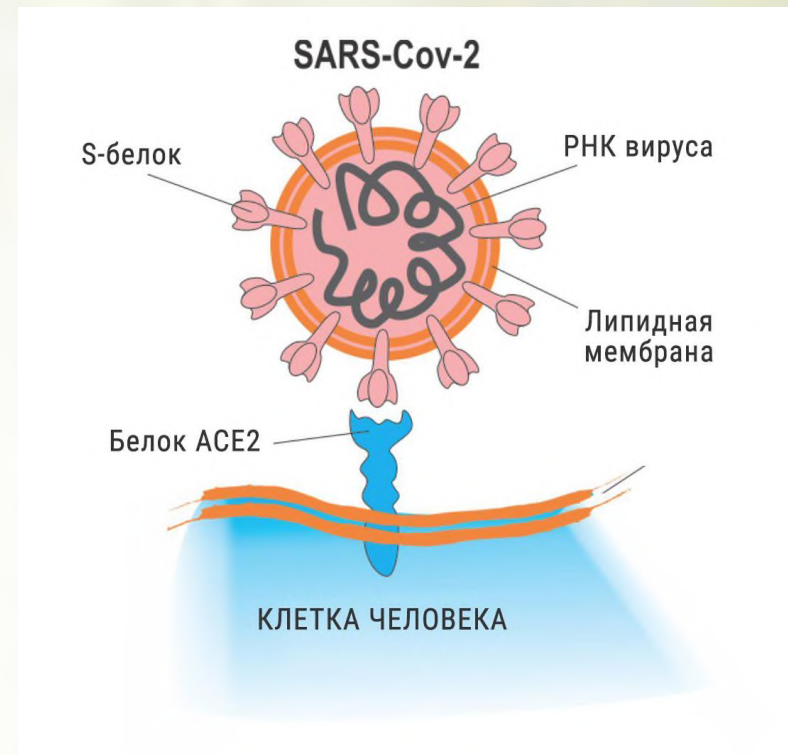
- ЧДД более 30/мин.
- SpO₂ ≤ 93%.
- PaO₂ /FiO₂ ≤ 300 мм рт. ст.
- Прогрессирование изменений в легких по данным рентгенографии и/или КТ.
- Появление признаков других патологических состояний.
- Снижение уровня сознания, агитация.
- Нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/час).
- Лактат артериальной крови > 2 ммоль/л.
- qSOFA > 2 балла.

КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ

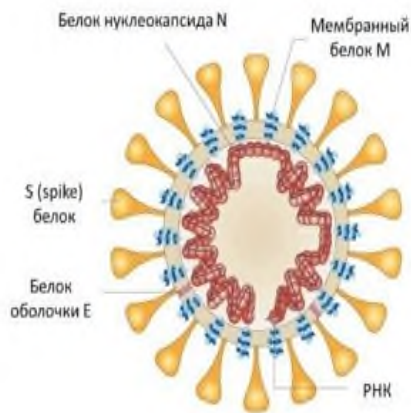
- Острая дыхательная недостаточность с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких)
- Септический шок
- Полиорганная недостаточность

COVID-19 может протекать не только в виде легкой острой респираторной вирусной инфекции, но и в тяжелых формах, которые характеризуются развитием клинической картины острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной недостаточности с высокой летальностью

Патогенез COVID-19 находится в процессе активного изучения. В отечественной и зарубежной литературе констатировано, что **основным рецептором клеток, с которым связывается S-белок (Spike Protein) оболочки SARS-CoV-2, является ангиотензин-превращающий фермент 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2). Инфицирование происходит при участии трансмембранной сериновой протеазы 2 (transmembrane protease serine 2, TMPRSS2), необходимой для активации S-белка.**



Коронавирусы – схема строения вириона



- Сферические частицы диаметром 120 нм;
- Оболочка вириона содержит булавовидные отростки (S, spike);
- Белки оболочки E;
- Мембранный белок M;
- Нуклеокапсидный белок N;
- Геном +РНК длиной примерно 30000 нт;
- +РНК содержит кэп структуру и полиА последовательность.

Рецептор ACE2 обнаружен на клетках различных органов (легкие, сердце, почки, тонкая кишка и др.), в том числе он присутствует на клетках иммунной системы, эндотелиальных клетках артериальных и венозных сосудов

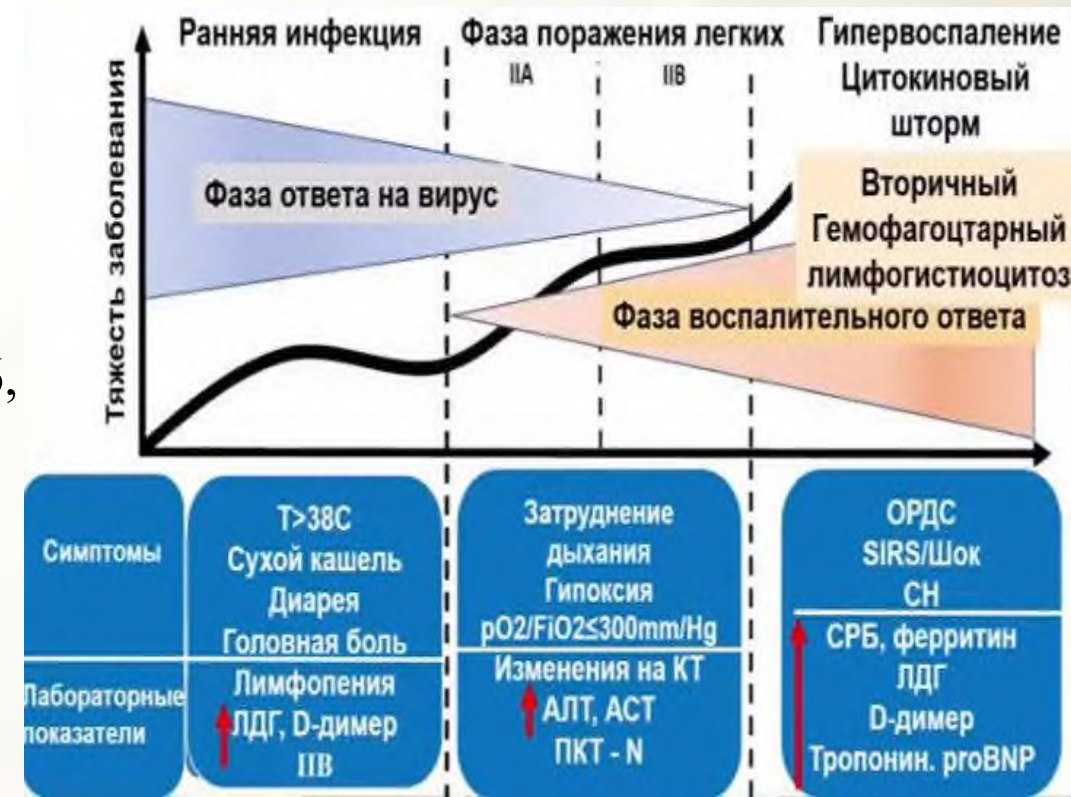
Основной мишенью вируса SARS-CoV-2 является респираторный тракт. Происходит поражение альвеолоцитов 1-го и 2-го типов, клеток эндотелия сосудов, что приводит к нарушению функционирования аэрогематического барьера и сурфактантного альвеолярного комплекса.

Рецептор к АПФ2 экспрессируется в эпителии респираторных путей, альвеолоцитах, альвеолярных моноцитах, эндотелии сосудов, эпителии желудочно-кишечного тракта, мочевых путей, макрофагах и других клетках многих органов и тканей, включая миокард и некоторые отделы ЦНС. SARS-CoV-2 способен к наиболее активной репликации в верхних дыхательных путях.

Течение и прогрессирование болезни COVID-19 в определенной мере напоминает тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС, SARS) по репликации вируса в нижних дыхательных путях с развитием вторичной виремии, иммунных нарушений и гипоксии, приводящих к поражению многих органов-мишеней: сердца, почек, желудочно-кишечного тракта и др., клетки которых экспрессируют рецептор к АПФ2, приводя к клиническим ухудшениям на второй неделе от начала заболевания. Однако кардинальным отличием являются развитие микроангиопатии в виде деструктивно-продуктивного тромбоваскулита и гиперкоагуляционного синдрома.

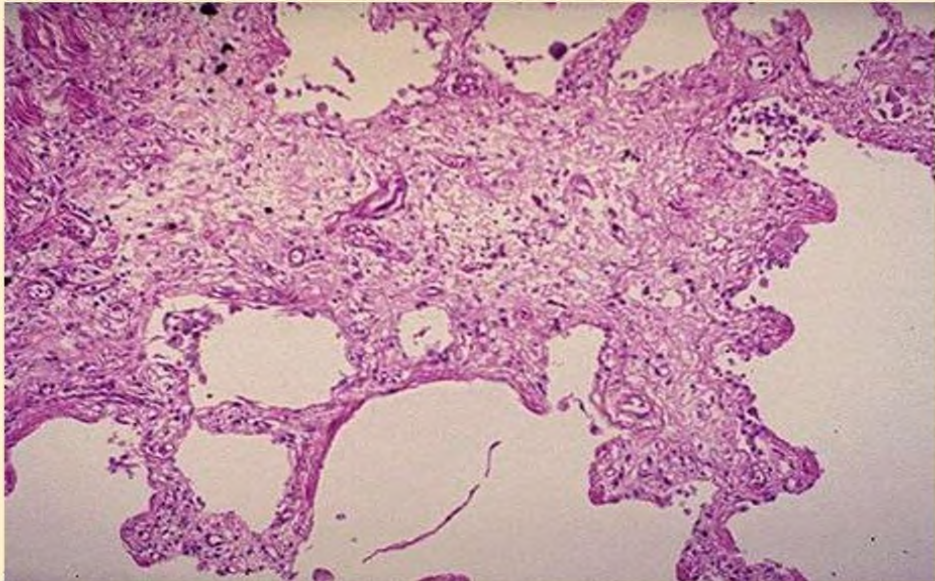
Персистирующий воспалительный статус у пациентов с тяжелой и критической степенью тяжести COVID-19 действует как важный триггер для каскада коагуляции, в частности IL-6, может активировать систему свертывания и подавлять фибринолитическую систему. Вследствие прямого воздействия вируса происходит повреждение эндотелия сосудов легких и периферических сосудов, что также является важным индуктором гиперкоагуляции, как и агрессивный иммунный ответ. Появление антифосфолипидных антител может усиливать коагулопатию.

При генерализации инфекционного процесса наблюдается высокая продукция провоспалительных цитокинов и хемокинов с развитием «цитокинового шторма». Тяжелое течение COVID-19 сопровождается наиболее высоким уровнем в сыворотке крови интерлейкинов (interleukin, IL) 6, 8, 18, 1 β и фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor-alpha, TNF α)



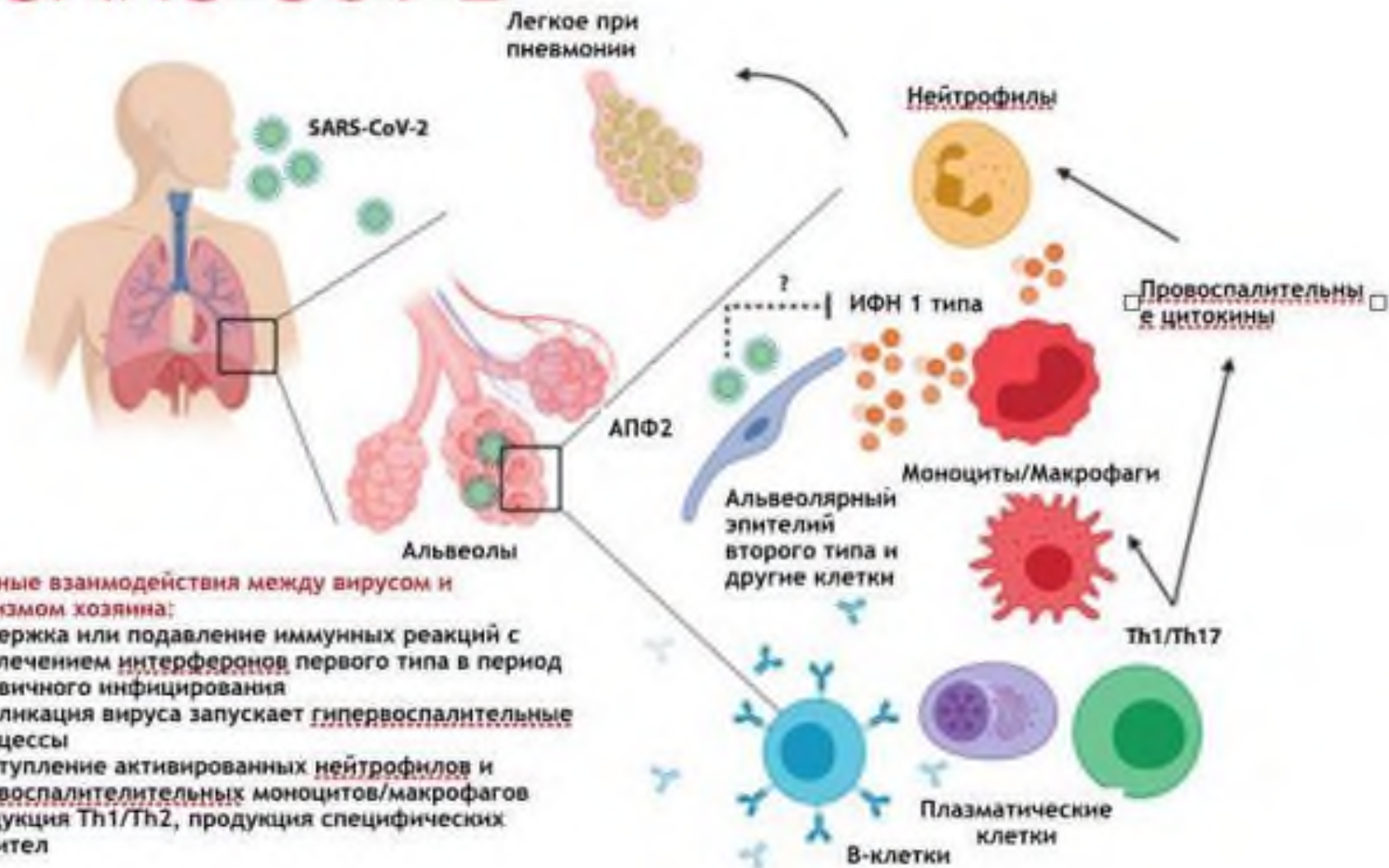
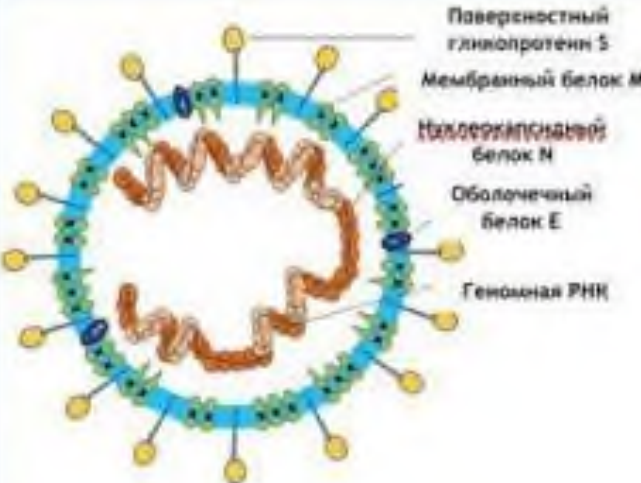
В патогенезе ранних изменений важную роль играют активированные нейтрофилы, реагируя на любое нарушение гомеостаза в органах дыхания. Активация нейтрофилов способствует повреждению эндотелия, ухудшению реологических свойств крови, активации тромбоцитов и нарушению микроциркуляции. Объем и степень поражения микроциркуляторного русла напрямую коррелируют с течением и прогнозом заболевания. Активированные нейтрофилы выделяют фактор активации тромбоцитов, обуславливая тем самым агрегацию и секвестрацию тромбоцитов, синтез фактора роста тромбоцитов, стимулирующего процессы фиброзирования.

Пневмосклероз



Система мононуклеарных фагоцитов легких сопоставима с системой мононуклеарных фагоцитов печени, а диффузно развивающийся фиброз ткани легкого в исходе ОРДС при COVID-19 по своему течению целесообразно сравнить с отдельными формами вирусных поражений паренхимы печени (например, при вирусных гепатитах с исходом в цирроз печени).

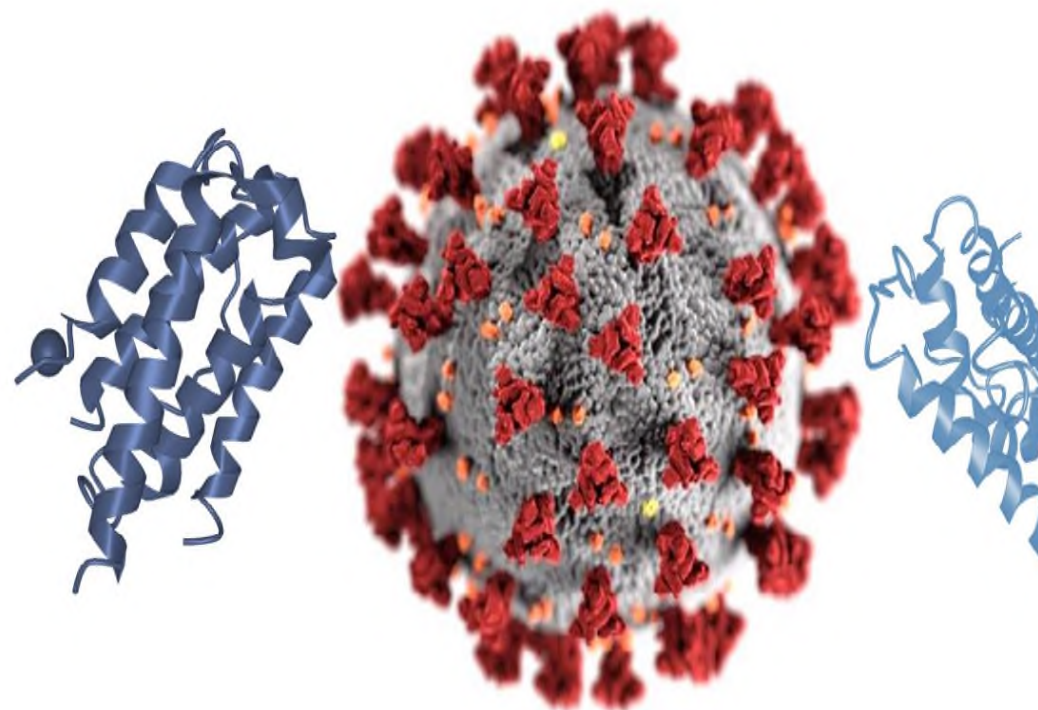
Иммунные реакции при инфекции SARS-CoV-2



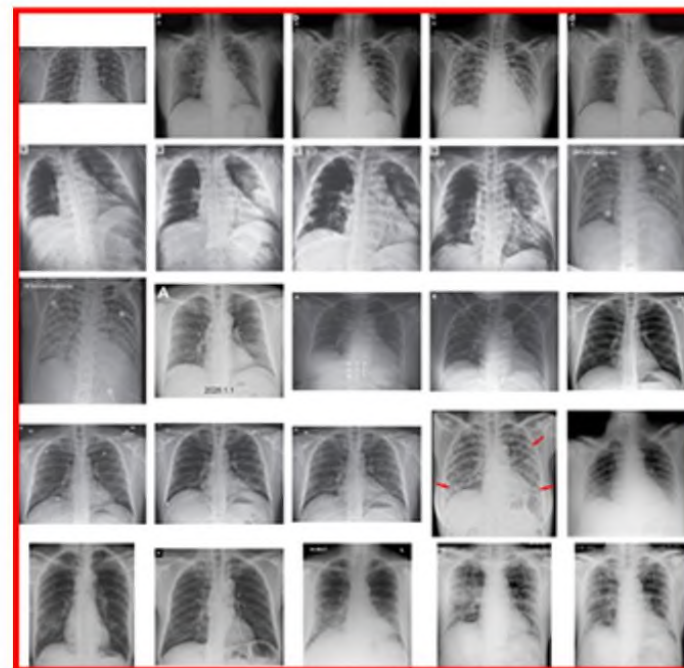
Основные взаимодействия между вирусом и организмом хозяина:

- Задержка или подавление иммунных реакций с вовлечением интерферонов первого типа в период первичного инфицирования
- Репликация вируса запускает гипервоспалительные процессы
- Поступление активированных нейтрофилов и провоспалительных моноцитов/макрофагов
- Индукция Th1/Th2, продукция специфических антител

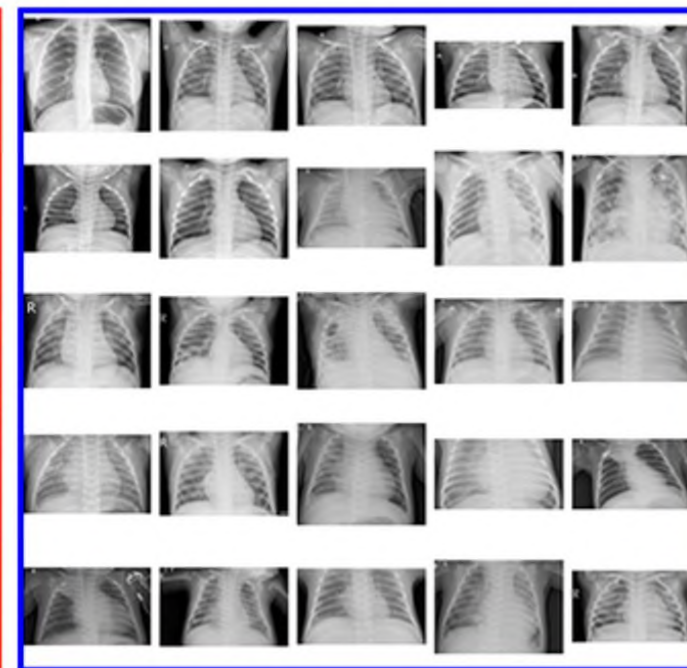
Морфологические признаки COVID-19 представлены двумя группами наиболее патогномичных изменений, развивающихся в ткани лёгких, схожесть которых позволила выделить **две основные формы специфических гистологических изменений - раннюю (экссудативную) и позднюю (пролиферативную) стадии ОРДС.** Также характерно повреждение **эндотелиоцитов капилляров альвеол,** с дальнейшими нарушениями в системе свертывания крови, **развитием ДВС-синдрома с мультифокальным микротромбозом** и последующей полиорганной дисфункцией, с преобладанием острой почечной недостаточности



COVID-19 +



COVID-19 -





Была проанализирована макро-и микроскопическая картина изменений структуры ткани лёгких 54 случаев вскрытий больных с прижизненно подтверждённым методом полимеразной цепной реакции диагнозом «новая коронавирусная инфекция-COVID-19». Аутопсии проводились на базе централизованного патологоанатомического отделения Центральной городской клинической больницы № 1 города Донецка за период от 1 сентября 2022-го года до 1 января 2023-го года. **Материал для гистологического исследования был представлен микропрепаратами срезов лёгких.** Для оценки микроскопических изменений респираторного тракта применялась окраска гематоксилином и эозином.



Макроскопическая картина изменений в лёгких у пациента 32-х лет с подтверждённым диагнозом ковид-19: выраженное полнокровие, отёк, ткань «резиновой» плотности, тёмно-вишнёвого цвета, при надавливании выделяется большое количество гнойного экссудата (за счёт присоединения бактериальной инфекции)



Двусторонняя, тотальная, гнойная **ковид-ассоциированная пневмония**, с присоединением бактериальной флоры

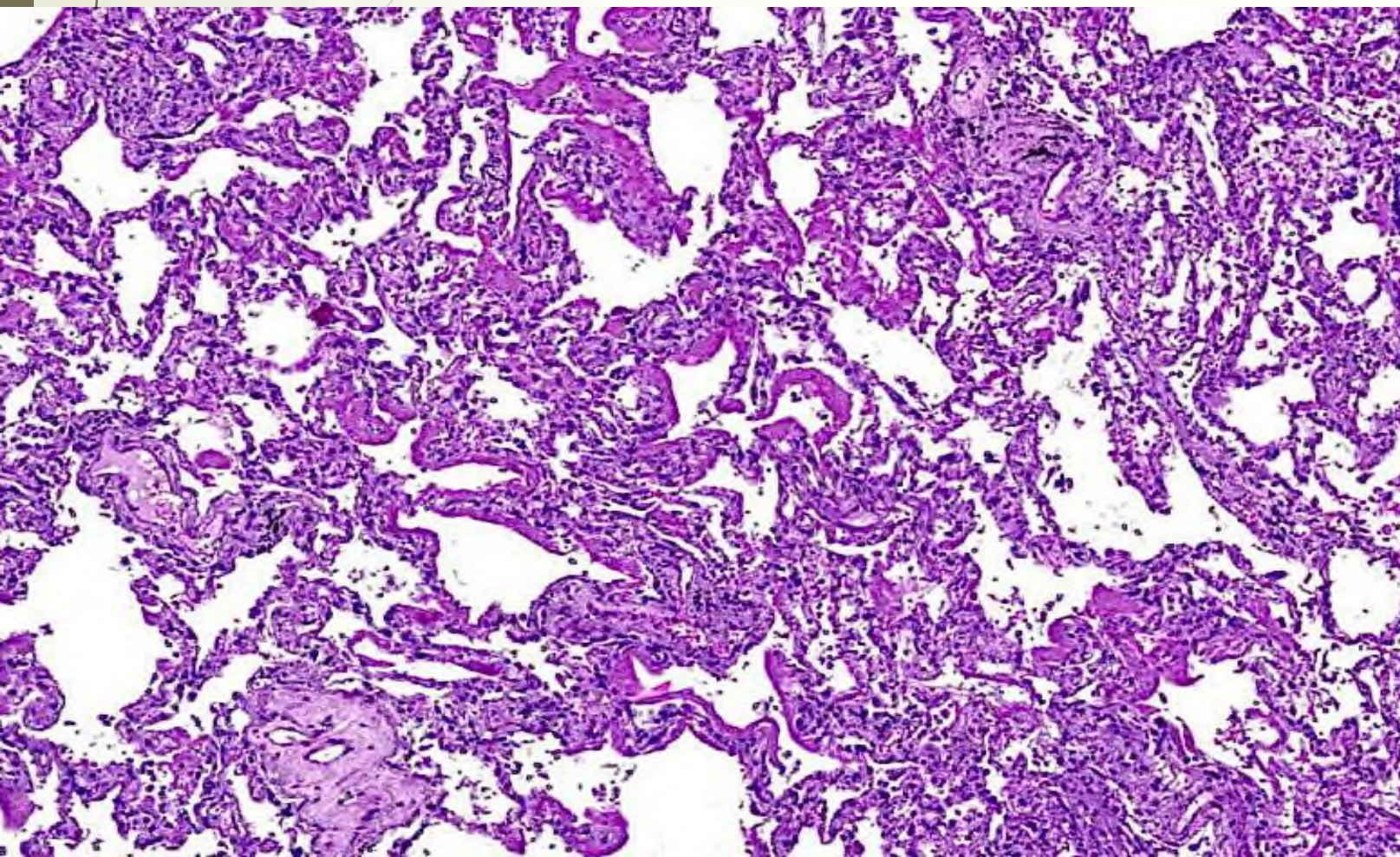


**Пациентка 64-х лет с
прижизненно
подтверждённым
диагнозом ковид-19.**

Двусторонняя,
субтотальная, серозно-
десквамативная, ковид-
ассоциированная
пневмония.
Геморрагический инфаркт
нижней доли правого
лёгкого

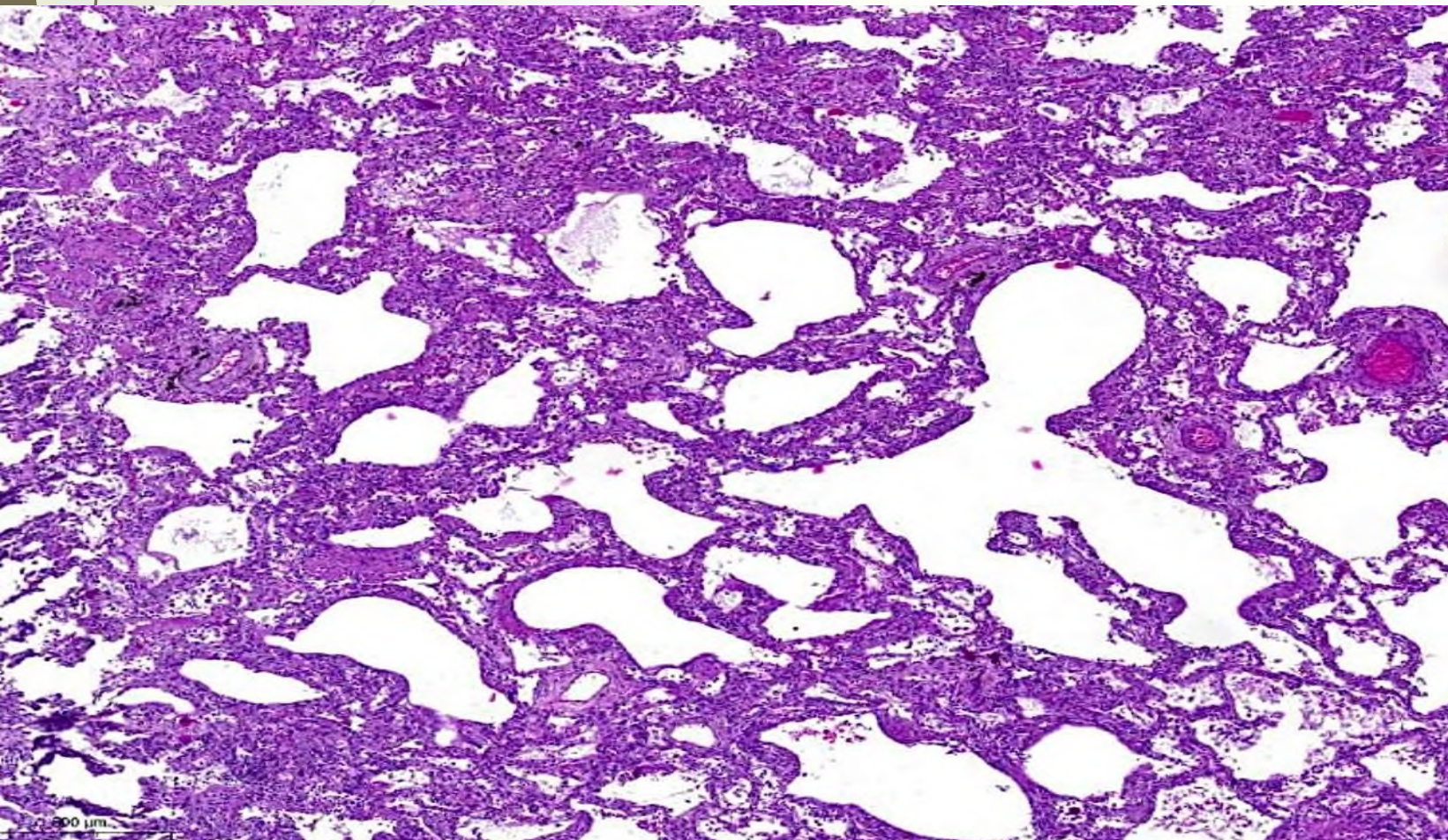
Макро: ткань лёгких в задне-базальных отделах диффузно уплотнена, практически безвоздушна («лакового» вида), с поверхности и на разрезе тёмно-вишнёвого или красно-бурого цвета, с выраженным отёком, участками ателектазов, обширными сливными кровоизлияниями, участком геморрагического инфаркта, тромбы в легочных венах и артериях. Верхняя доля с признаками острого вздутия

При изучении **морфологической картины лёгких в микропрепаратах** тридцати восьми случаев (смерть от 3 до 10 суток от начала заболевания) были выявлены следующие изменения-выраженный интраальвеолярный отёк, десквамированный альвеолярный эпителий в просвете альвеол, утолщение межальвеолярных перегородок с инфильтрацией их лимфоцитами, макрофагами, полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, гиалиновые мембраны в виде полосовидных, гомогенных, эозинофильных масс в просвете альвеол

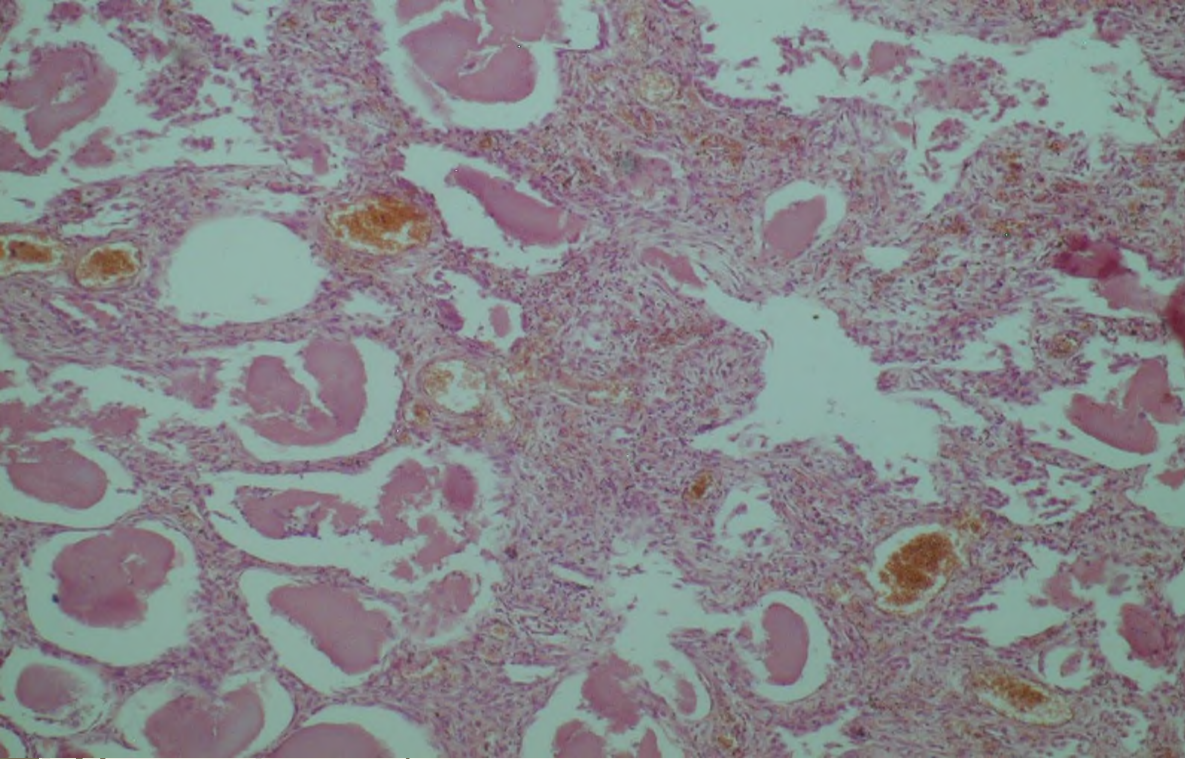


Диффузное альвеолярное поражение, ранняя стадия. Множественные гиалиновые мембраны в просвете альвеол. Окраска гематоксилином-эозином, х 60. (Зайратьянц О.В. Атлас пат.анатомия ковид-19)

В сорока девяти случаях (смерть от 11-х до 22-х суток от начала заболевания) была обнаружена ещё более выраженная микроскопическая картина патологических процессов, происходящих в ткани лёгких-полнокровие сосудов микроциркуляторного русла со сладжами, в просветах альвеол-сидерофаги с небольшим количеством гиалиновых мембран, фибрин, плоскоклеточная метаплазия бронхиального и альвеолярного эпителия. **Участки значительного утолщения межальвеолярных перегородок за счёт выраженного склероза.** Отмечалось **диффузное разрастание соединительной ткани в просветах альвеол, периваскулярный склероз, множественные участки фиброза в интерстиции**



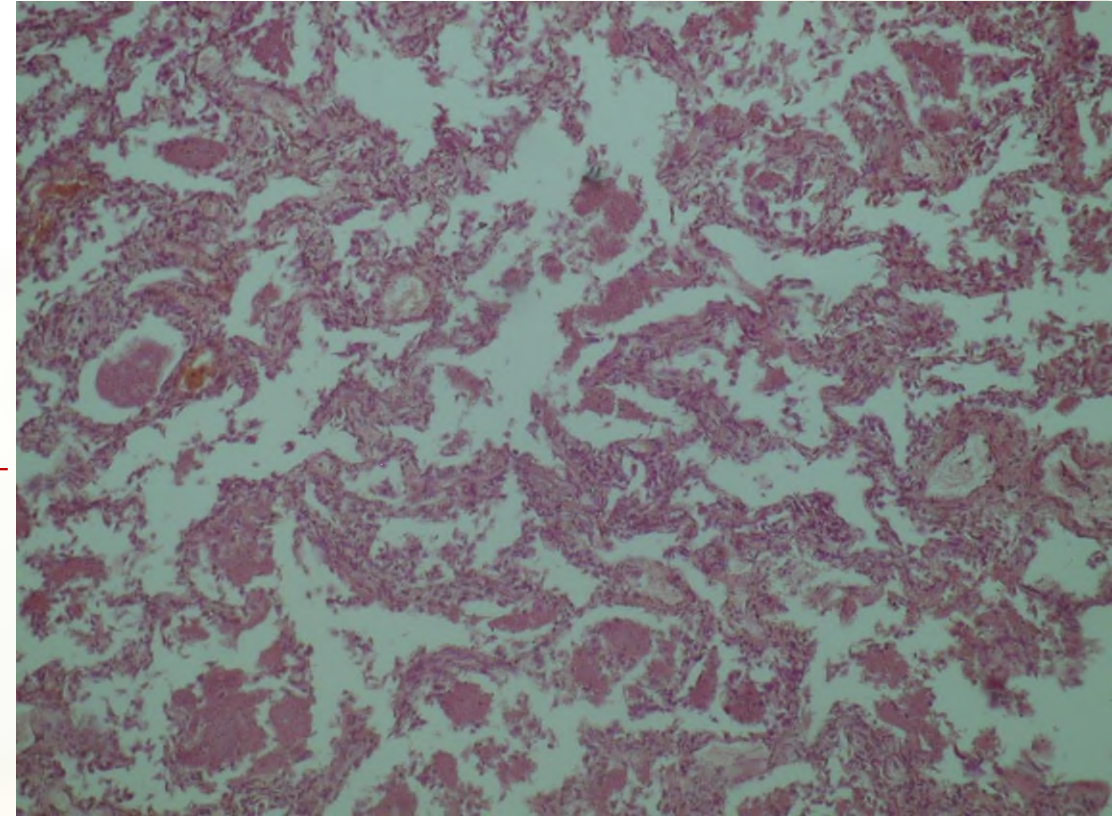
Диффузное альвеолярное повреждение, поздняя стадия. Выраженное утолщение межальвеолярных перегородок за счёт склероза. Окраска гематоксилином и эозином, х 40
(Зайратьянц О.В. Атлас пат.анатомия ковид-19)



Вскрытие № 2 Комбинированный диагноз (конкурирующие заболевания) :

- 1) **COVID-19** – лабораторно подтверждено № 2453 от 13.12.22. Катарально-десквамативный трахеобронхит. Двусторонняя, субтотальная, интерстициальная, **серозно-десквамативная пневмония**.
- 2) **Заболевание, обусловленное ВИЧ-инфекцией** (ИФА №6330 от 24.11.22-положительная), с проявлениями двусторонней, субтотальной, пневмоцистной пневмонии (по морфологическим данным). **ФОН:** хроническая буллёзная эмфизема лёгких. **ОСЛ:** Острый респираторный дистресс-синдром: пролиферативная стадия. Тяжелые дистрофические изменения паренхиматозных органов. Отек легких. Отек головного мозга.

Микро: Легкие – выраженное **полнокровие микроциркуляторного русла со сладжами**, внутриальвелярный отек, в просветах альвеол- **десквамированный альвеолярный эпителий** в виде пластов, скопление лимфоцитов, макрофагов, склероз межальвеолярных перегородок с инфильтрацией их лимфоцитами и макрофагами, **полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок**, участки дистелектаза и эмфиземы. **Васкулит и сладж-феномен в мелких ветвях легочной артерии**. Множественные очаги эмфиземы в них отсутствуют межальвеолярные перегородки, альвеолярные мешочки по периферии концентрически расширены. В просветах большинства альвеол эозинофильные пенистые массы (**накопление пневмоцист**) и десквамированный альвеолярный эпителий.

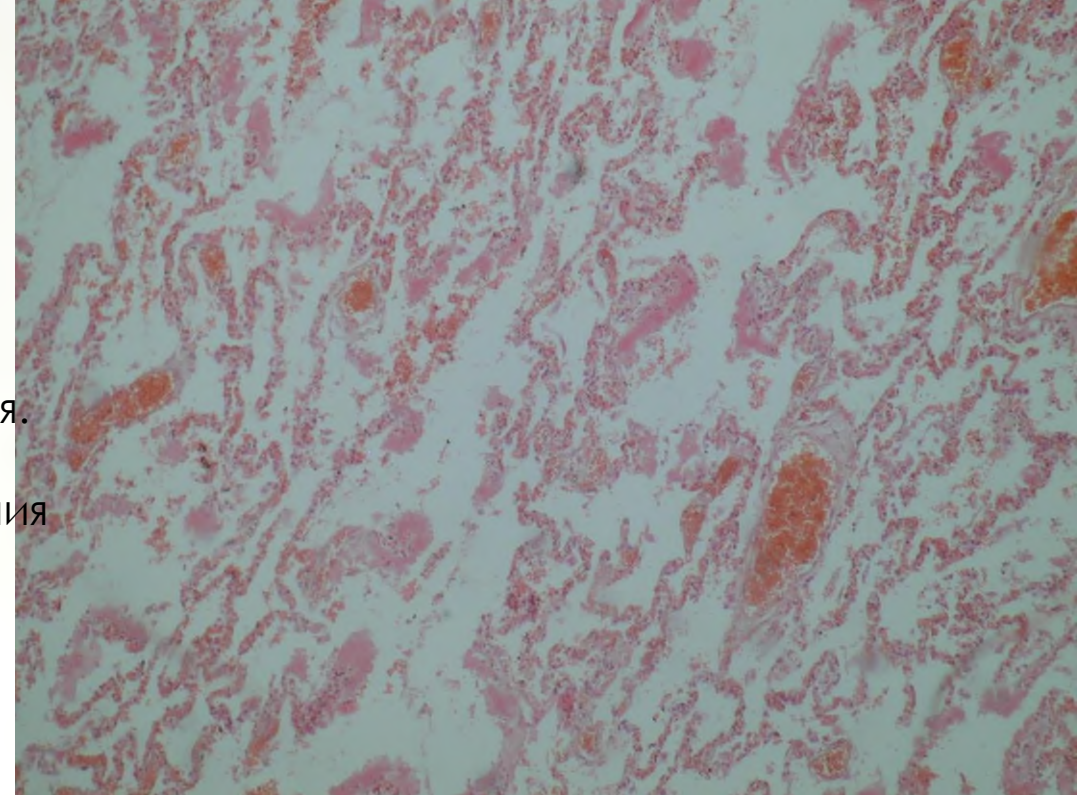
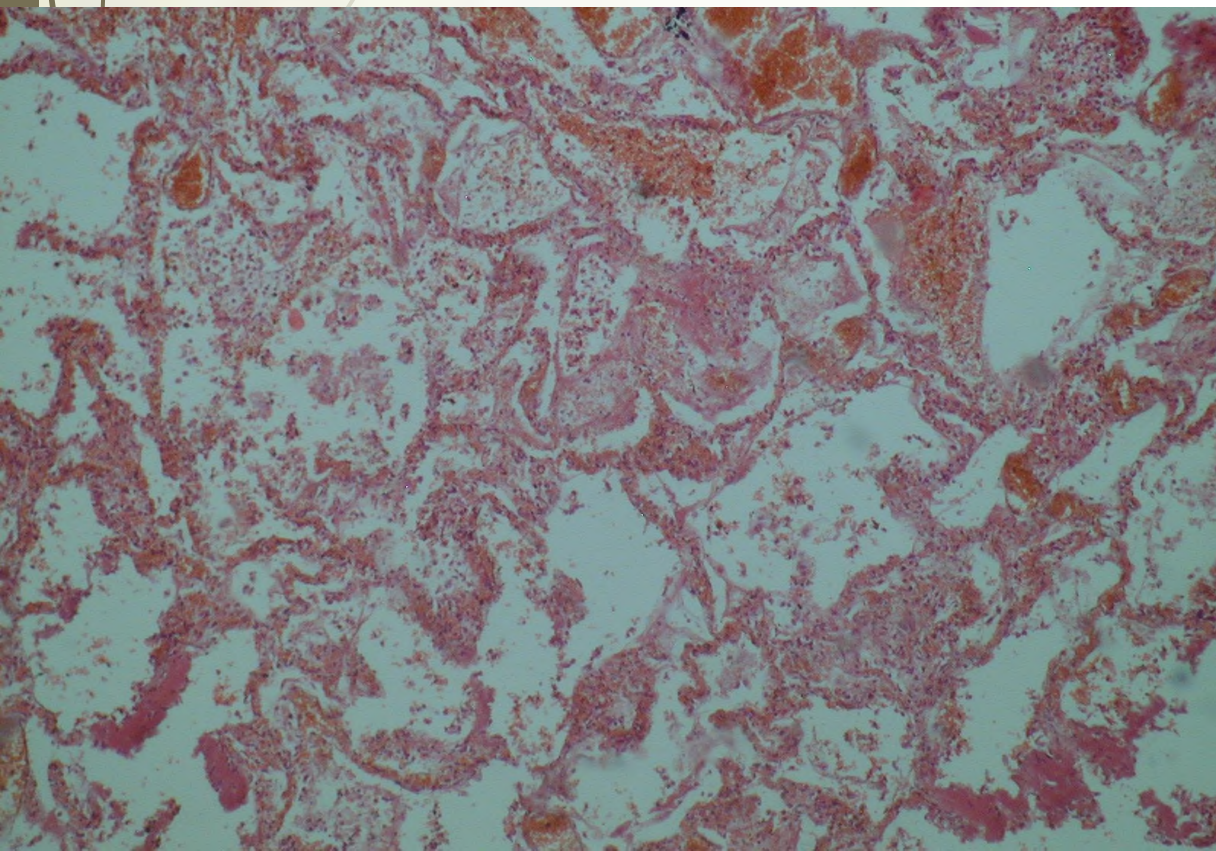


Вскрытие № 40 ОСН: КОМБИНИРОВАННЫЙ ДИАГНОЗ (КОНКУРИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ):

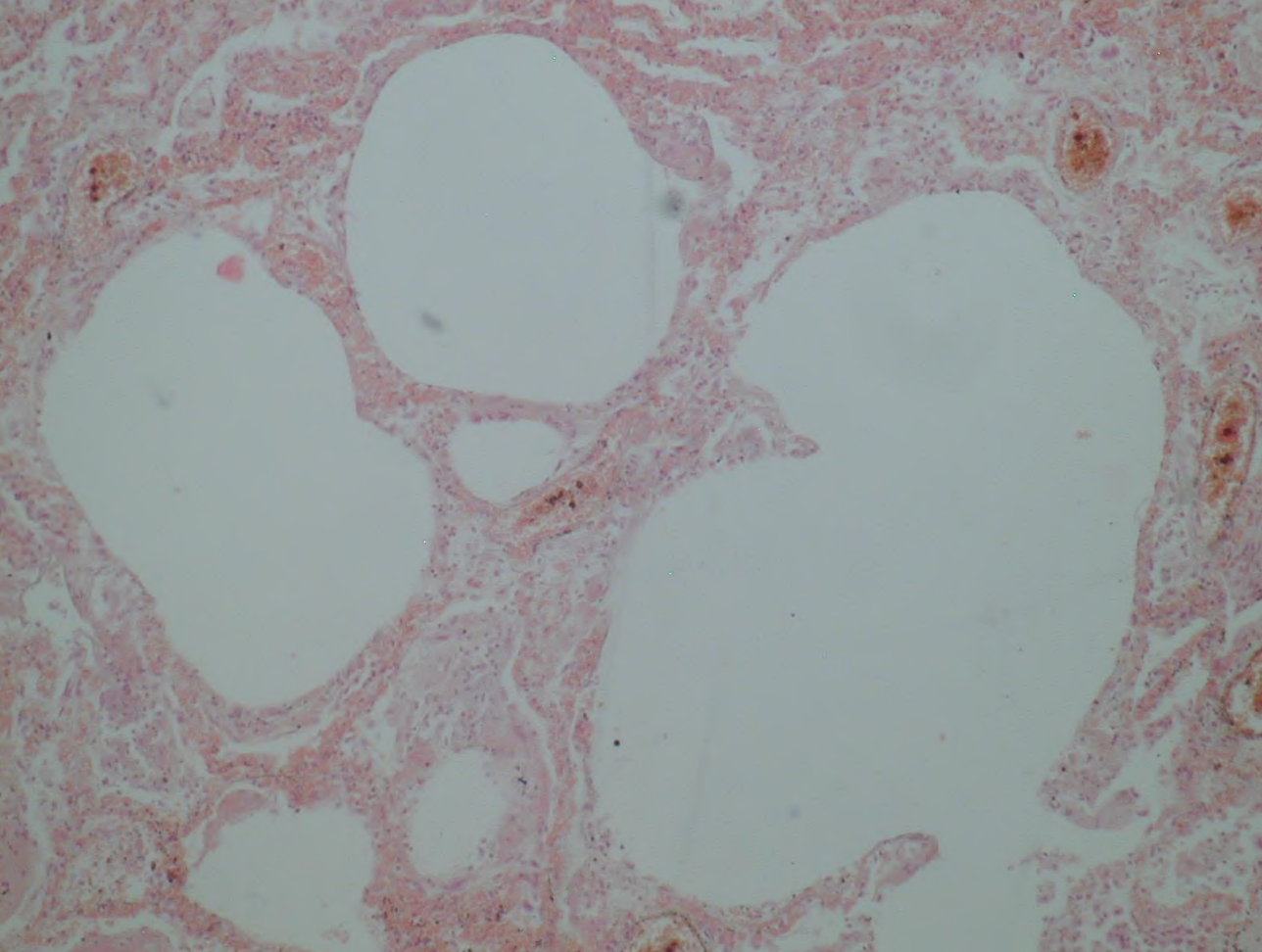
1) **COVID-19** – лабораторно не подтверждено. Катарально-десквамативный трахеобронхит. Двусторонняя, субтотальная, интерстициальная, серозно-десквамативная, геморрагическая пневмония.

2) **Хронический пиелонефрит обеих почек в стадии обострения.**

ОСЛ: Респираторный дистресс-синдром: пролиферативная стадия. Хроническая почечная недостаточность (мочевина- 56,6 ммоль/л, креатинин-630,1 ммоль/л). Выраженные дистрофические изменения внутренних органов. Отёк лёгких. Отёк головного мозга.



Микро: Легкие-выраженное **полнокровие микроциркуляторного русла со сладжами**,внутриальвелярный отек, в **просветах альвеол- десквамированный альвеолярный эпителий**, лимфоциты,макрофаги,эритроциты. Межалвеолярные перегородки деформированы, разорваны, утолщены, склерозированы, инфильтрированы лимфоцитами и эритроцитами, с полнокровием капилляров. Множественные участки дистелектаза и эмфиземы. Склероз интерстиция, соединительная ткань периваскулярно



Вскрытие №42

ОСН: **COVID-19**, лабораторно подтверждено.

ОСЛ: катарально-десквамативный трахеобронхит.

Двусторонняя, тотальная, интерстициальная, серозно-десквамативная, геморрагическая пневмония. Острый респираторный дистресс-синдром: пролиферативная стадия. Выраженное венозное полнокровие. Тяжелые дистрофические изменения паренхиматозных органов. Отек легких. Отек головного мозга.

СОП: атеросклеротический кардиосклероз при гипертонической болезни (вес сердца- 307 г, толщина стенки левого желудочка - 1,1 см). Эмфизема лёгких. Диффузный пневмосклероз.

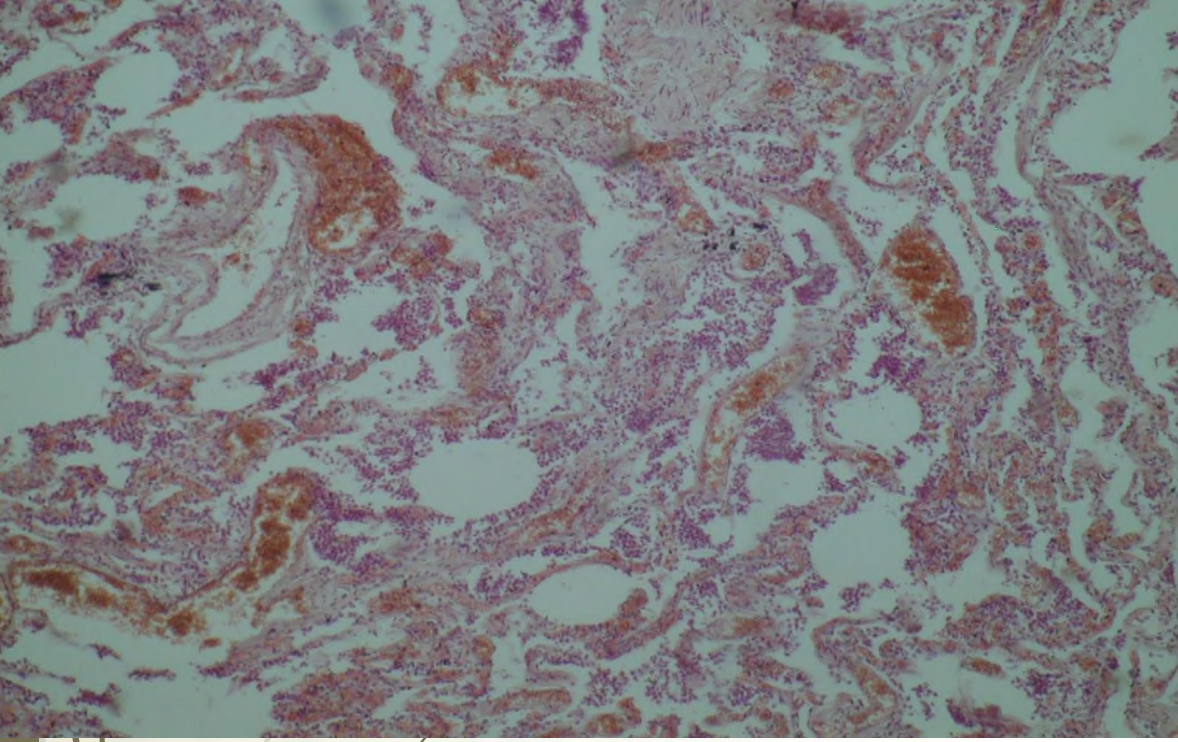
Легкие- выраженное **полнокровие микроциркуляторного русла** со сладжами, внутриальвеолярный отек. Эксцентрическое расширение просветов большинства альвеол. Межалвеолярные перегородки деформированы, разорваны, утолщены, склерозированы, инфильтрированы лимфоцитами и эритроцитами, с **полнокровием капилляров**. Множественные участки эмфиземы. Выраженный **склероз и фиброз** интерстиция. Сладж-феномен в сосудах микроциркуляторного русла.

Вскрытие № 215

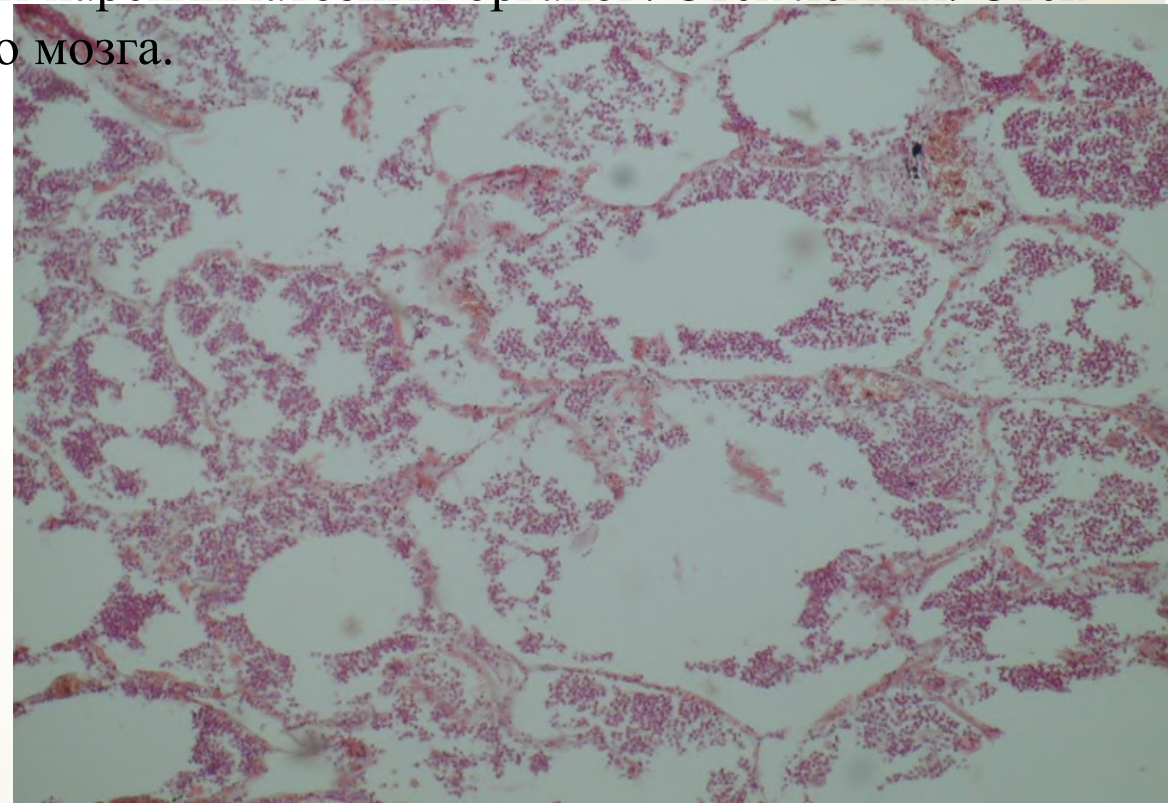
ОСН: **COVID-19**, лабораторно подтверждено от 25.02.22.

ОСЛ: катарально-десквамативный трахеобронхит.

Двусторонняя, субтотальная, интерстициальная, серозно-десквамативная, гнойная пневмония. Острый респираторный дистресс-синдром взрослых: экссудативная стадия, с образованием гиалиновых мембран, участками эмфиземы и дистелектаза. Общее венозное полнокровие. Тяжелые дистрофические изменения паренхиматозных органов. Отёк лёгких. Отёк головного мозга.



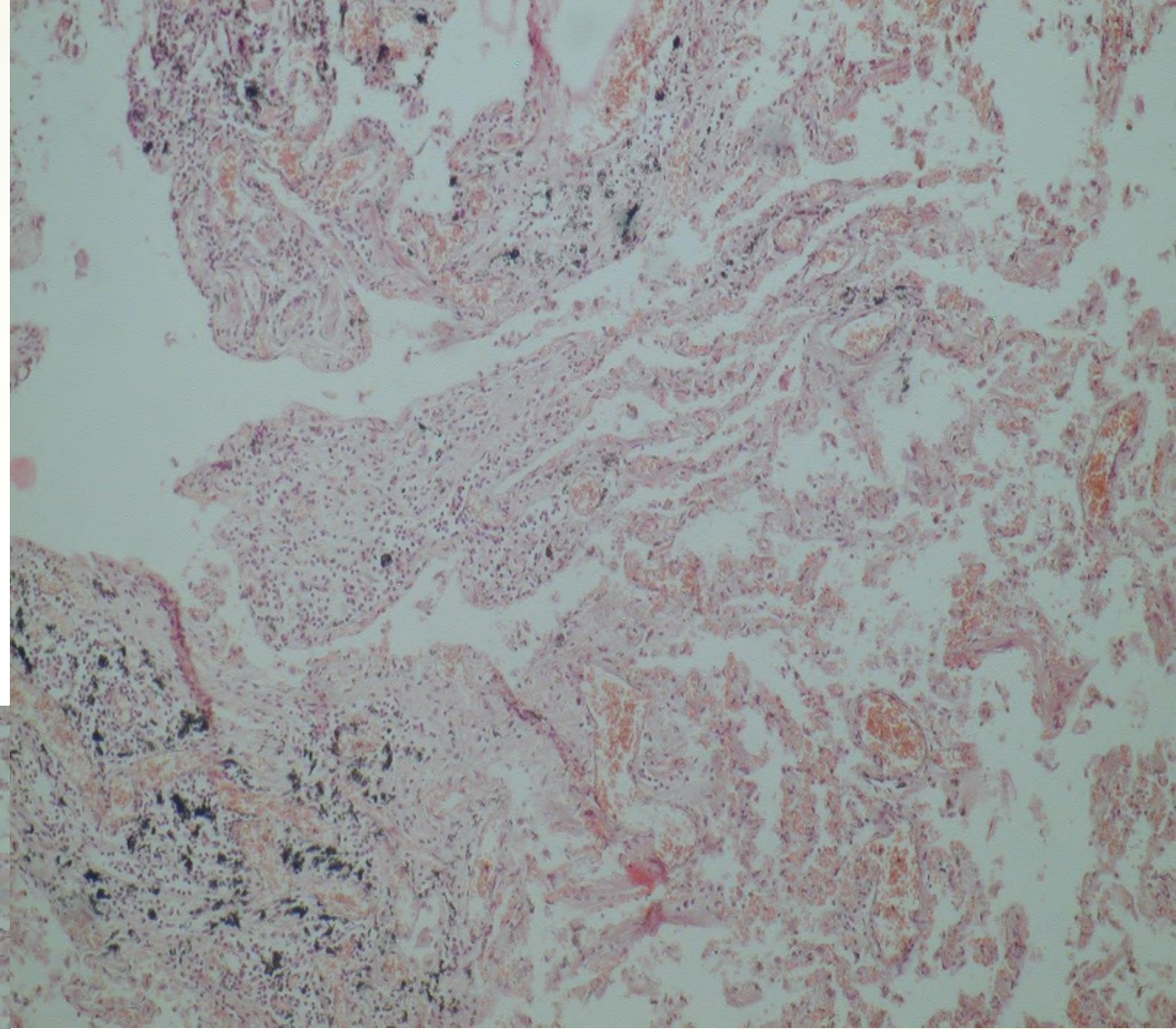
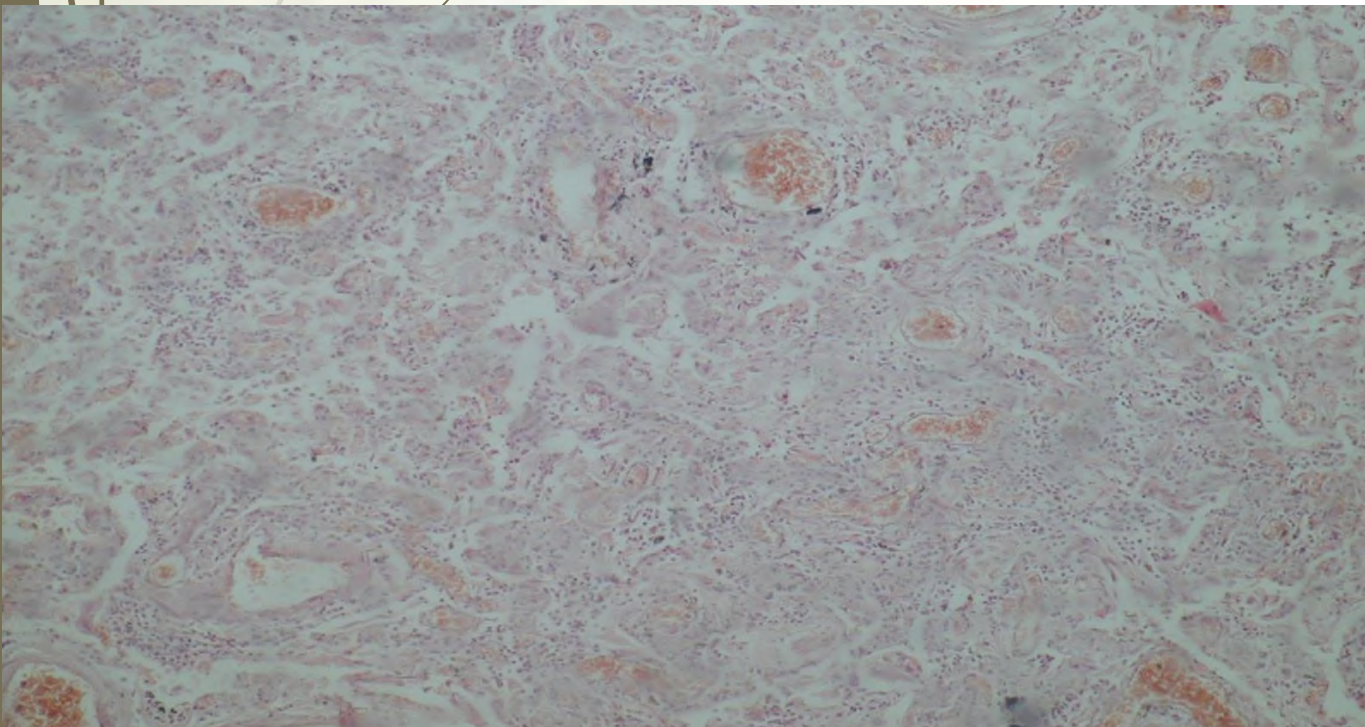
Микро: Легкие- выраженное **полнокровие микроциркуляторного русла**, внутриальвелярный отек, в просветах сохранённых альвеол- **десквамированный альвеолярный эпителий**, лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, гиалиновые мембраны, представленные гомогенными, лентовидными, бесструктурными массами. Межалвеолярные перегородки деформированы, разорваны, утолщены, инфильтрированы лимфоцитами нейтрофилами. **Периваскулярный склероз**. Выраженный стаз в альвеолярных капиллярах, **васкулит и сладж-феномен** в мелких ветвях легочной артерии.



Вскрытие № 237

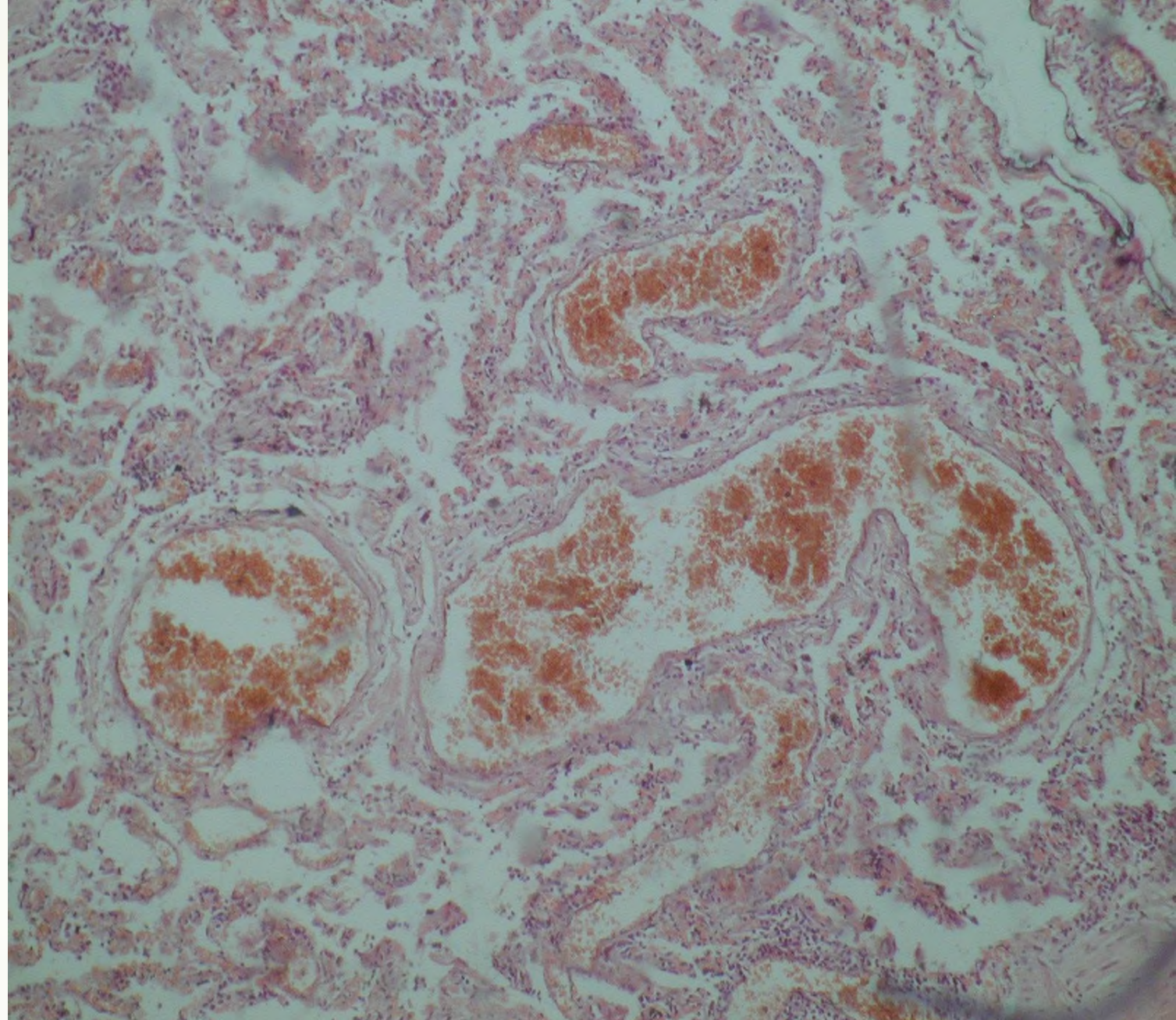
ОСН: **COVID-19**, лабораторно подтверждено от 09.03.22.

ОСЛ: катарально-десквамативный трахеобронхит. Двусторонняя, тотальная, интерстициальная, серозно-десквамативная, пневмония. Острый респираторный дистресс-синдром взрослых: пролиферативная стадия. Общее венозное полнокровие. Тяжелые дистрофические изменения паренхиматозных органов. Отёк лёгких. Отёк головного мозга



Микро:

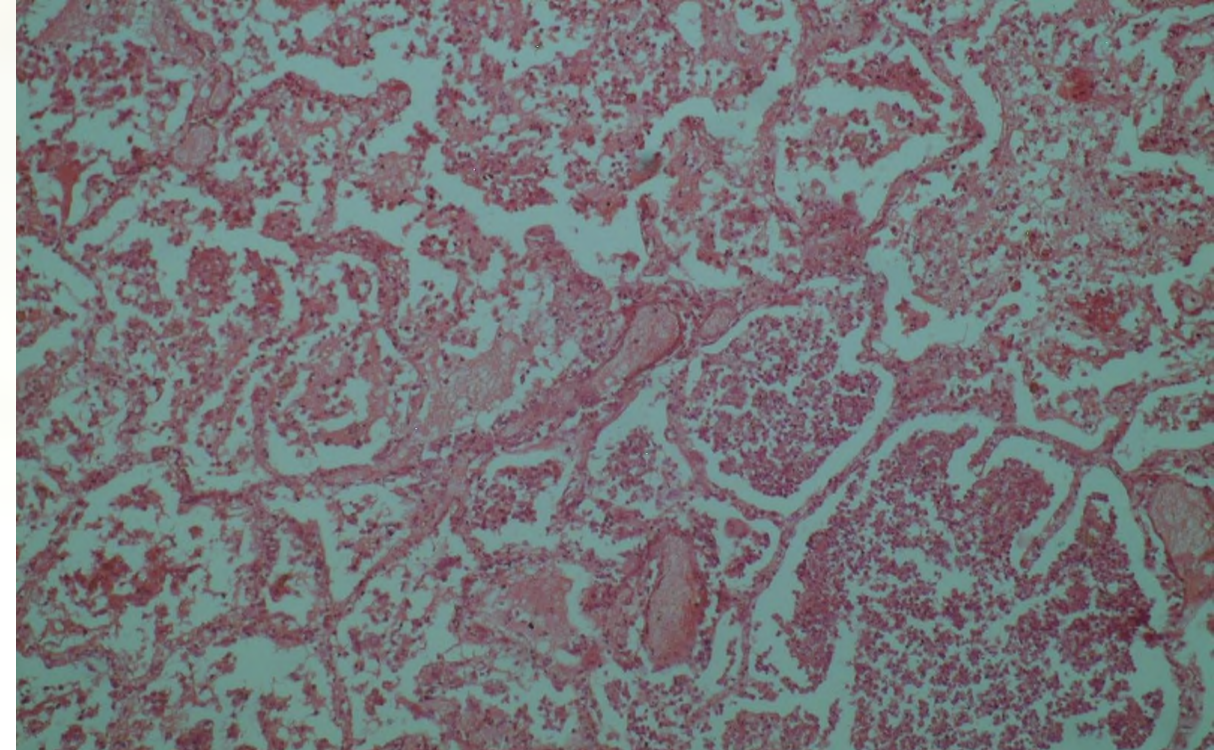
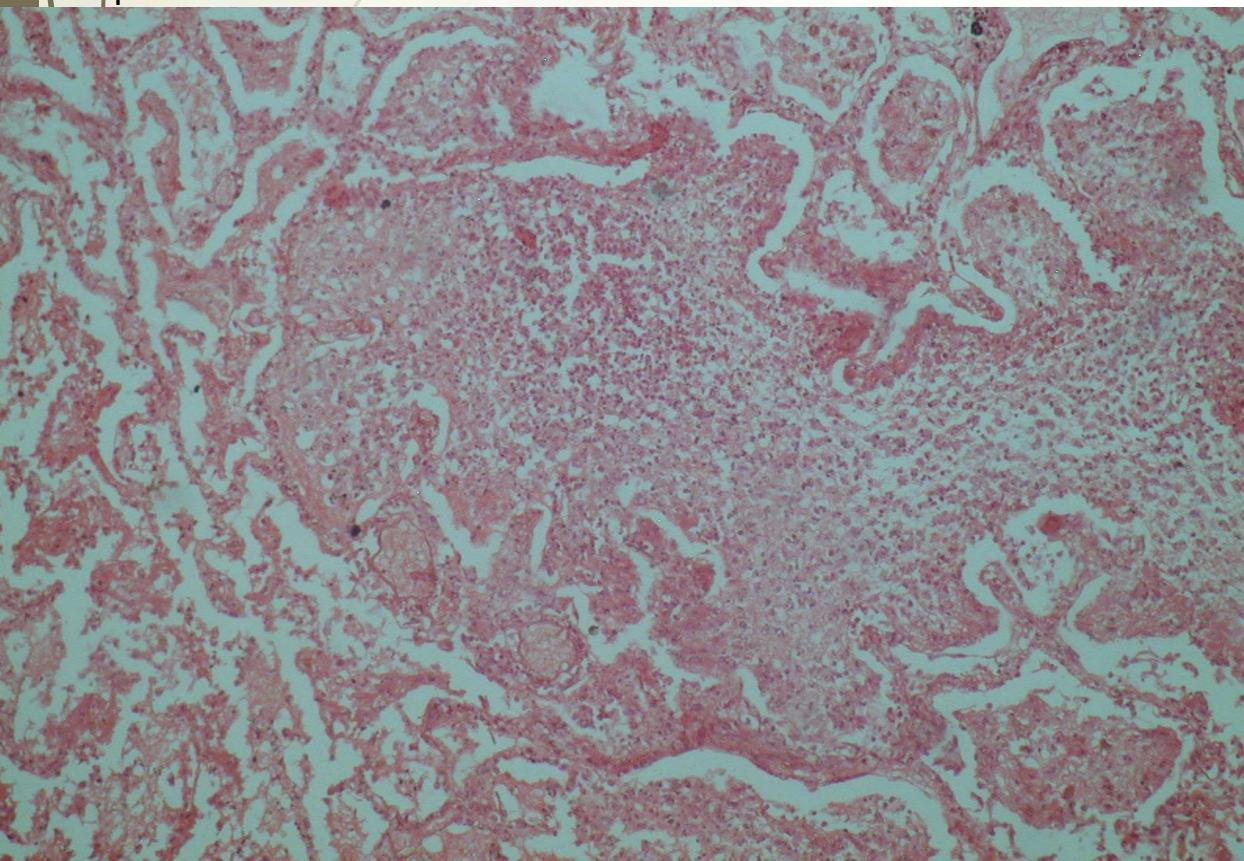
Легкие- полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, в просветах альвеол- десквамированный альвеолярный эпителий, скопление лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов. Периваскулярный склероз, выраженный склероз интерстиция Стазы и сладж-феномен в сосудах микроциркуляторного русла.



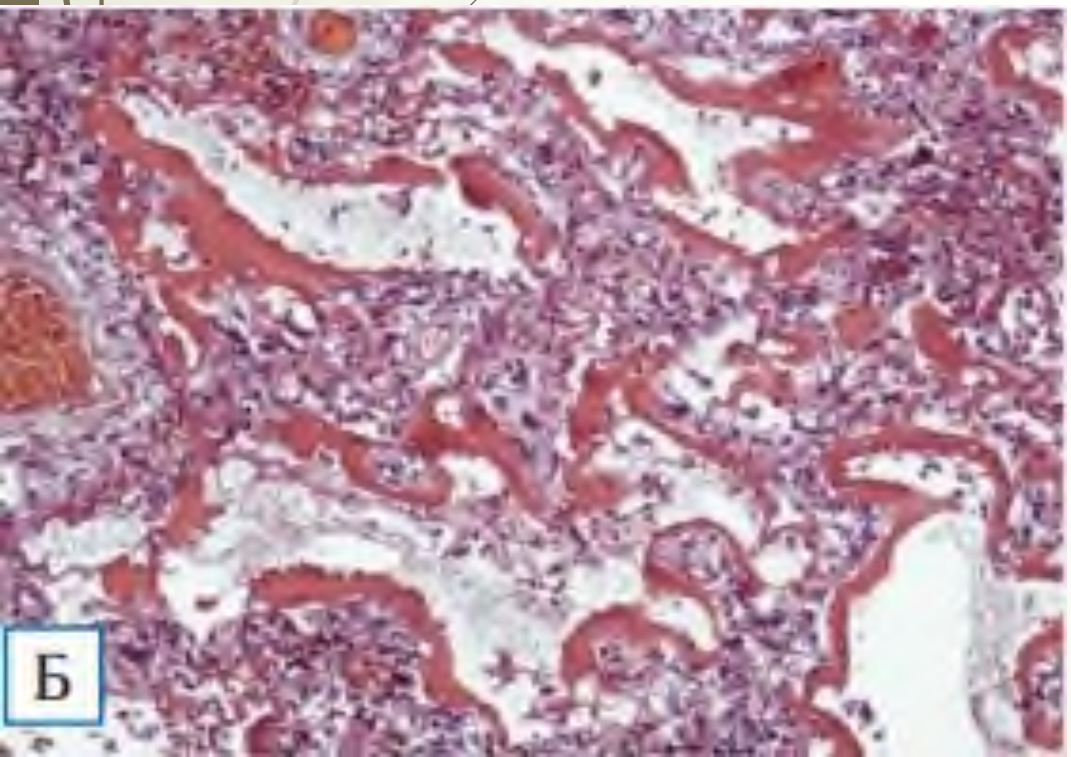
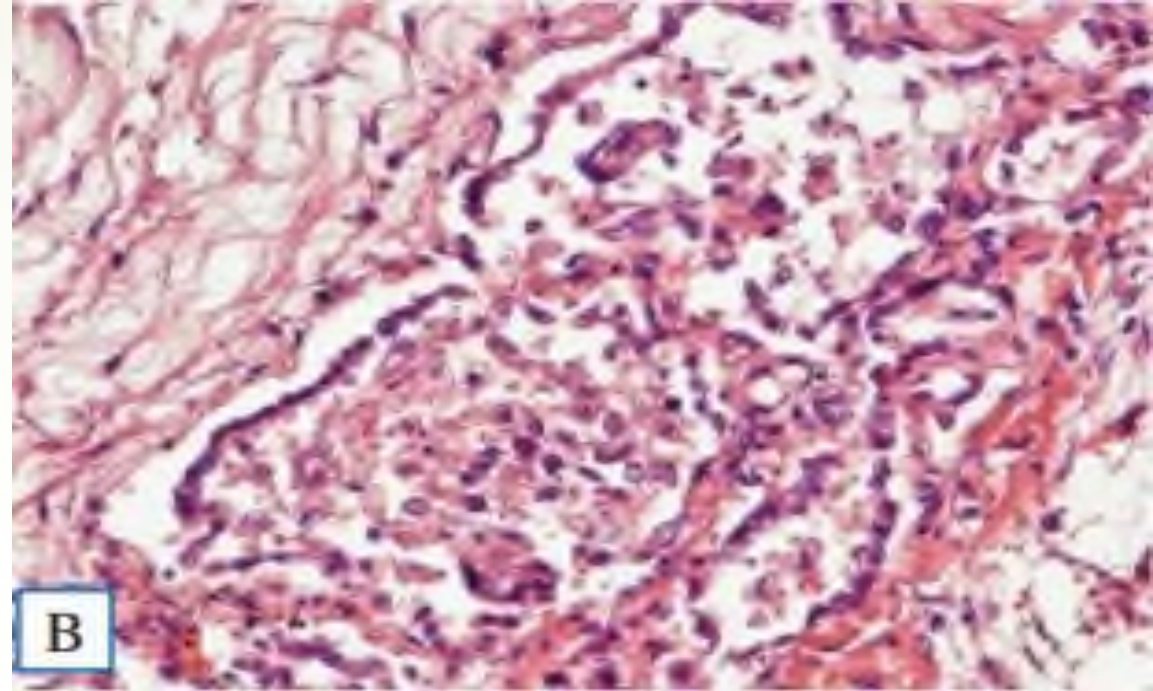
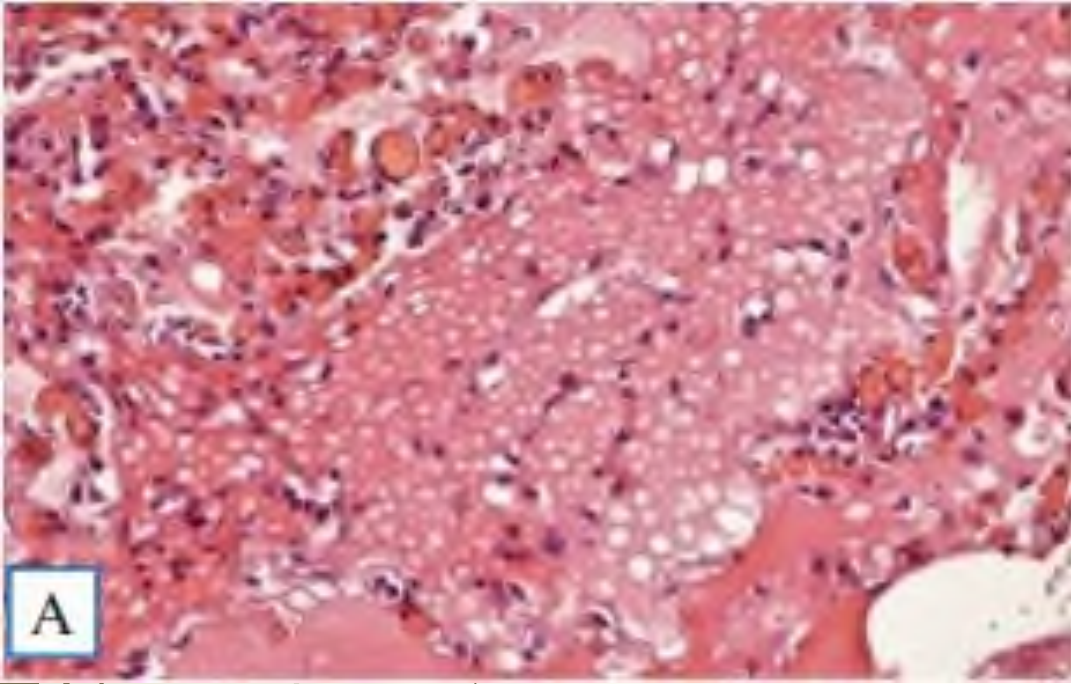
Вскрытие № 528

ОСН: **COVID-19**, лабораторно подтверждено от 13.10.22. (прижизненно). COVID-19, лабораторно подтверждено № 1982 от 20.10.22. (посмертно).

ОСЛ: Двусторонняя, субтотальная, интерстициальная, серозно-десквамативная, **пневмония**. Острый респираторный дистресс-синдром взрослых: экссудативная стадия, с образованием гиалиновых мембран, участками эмфиземы и дистелектаза.



Микро: Легкие- внутриальвелярный отек, эмфизема, в просветах сохранённых альвеол-десквамированный альвеолярный эпителий в виде **пластов**, лимфоциты, макрофаги, единичные гиалиновые мембраны в просвете альвеол. Межальвеолярные перегородки утолщены, **инфильтрированы** лимфоцитами и макрофагами. Периваскулярный склероз.



Микро:

А — внутриальвеолярный отек с процессами его резорбции; стазы в мелких капиллярах межальвеолярных перегородок;

Б — сформированные гиалиновые мембраны; интерстициальный отек межальвеолярных перегородок со слабовыраженной круглоклеточной инфильтрацией;

В — пролиферация альвеолоцитов 2-го типа с их десквамацией и денудацией базальной мембраны; десквамированные альвеолоциты и легочные макрофаги в просвете альвеол; выраженный интерстициальный отек.

На основании проведенных морфологических исследований можно предположить, что острый респираторный дистресс синдром, возникающий при COVID-19, лежит в основе развития следующих клинико-морфологических фаз COVID-19 ассоциированной интерстициальной пневмонии:

- **экссудативная стадия**, обуславливающая морфологические изменения в лёгких, возникающие в течении первых **10 суток** от начала заболевания. Соответствует **острой фазе диффузного альвеолярного повреждения**, с развитием выраженного, диффузного отёка лёгких, с дальнейшим образованием множественных гиалиновых мембран в просвете альвеол.
- **пролиферативная стадия**, с характерными морфологическими изменениями в лёгких, которые возникают с **11-ые по 22-ые** сутки с момента первых клинических симптомов. Для данной стадии характерно сочетание признаков экссудативных изменений в виде интраальвеолярного отёка и гиалиновых мембран, с признаками выраженных **склеротических изменений как в строме, так и в паренхиме лёгких**. Также для данной стадии характерны формы с преобладанием фибротического компонента - выраженный интерстициальный фиброз, с нарушением архитектоники ткани лёгких, что приводит к дальнейшему прогрессированию дыхательной недостаточности, вплоть до полного отсутствия функционально жизнеспособной лёгочной ткани.

Список литературы

- Белоцерковская Ю. Г. COVID-19: Респираторная инфекция, вызванная новым коронавирусом: новые данные об эпидемиологии, клиническом течении, ведении пациентов / Ю. Г. Белоцерковская, А. Г. Романовских, И. П. Смирнов // *Consilium Medicum*. – 2020. – № 3.
- Влияние коронавируса COVID-19 на ситуацию в Российском здравоохранении / В. И. Стародубов, Ф. Н. Кадыров, О. В. Обухова [и др.] // *Менеджер здравоохранения*. – 2020. – № 4.
- Рыбакова М.Г., Карев В.Е., Кузнецова И.А. Патологическая анатомия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Первые впечатления. *Архив патологии*. 2020;82(5):5-15.
Rybakova MG, Karev VE, Kuznetsova IA. Anatomical pathology of novel coronavirus (COVID-19) infection. First impressions. *Arkhiv Patologii*. 2020;82(5):5-15. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/patol2020820515>
- 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): In Press. doi: 10.17816/clinpract34849)
- Цинзерлинг В.А., Вашукова М.А., Васильева М.В., и др. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Журнал инфектологии*. — 2020. — Т.12. — №2. — С. 5–11. [Zinserling VA, Vashukova MA, Vasilyeva MV, et al. Issues of pathology of a new coronavirus infection CoVID-19. *Journal Infectology*. 2020;12(2):5–11. (In Russ).] doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11.
- 16. Coronavirus: Novel Coronavirus (COVID-19) Infection. Reviewed by: Perlman S, MD, PhD (Professor Department of Microbiology and 38 Immunology Department of Pediatrics University of Iowa). Published February 5, 2020; Updated 2020 March 25. Elsevier; 2020. 10 p.
- Astuti I, Ysrafil. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): an overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;18;14(4):407–412. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.020
- Зайратьянц О.В. Патологическая анатомия Covid-19. Атлас. Москва, 2020 г., стр. 39-55

Спасибо за внимание!

