



## АКТУАЛЬНОСТЬ

COVID-19 стал глобальной проблемой в области здравоохранения из-за его связи с развитием тяжелой пневмонии и высокой летальностью. На данный момент существует достаточное количество заболеваний, приводящих к развитию ОРДС, для каждого из которых патологи выделяют ключевые особенности. С приобретением COVID-19 масштабов пандемии, острым стал вопрос подробного гистологического исследования легочной ткани пациентов для дальнейшего изучения особенностей патогенеза заболевания и возможных подходов в лечении. Полное патоморфологическое исследование всегда имело большую ценность для лучшего понимания патогенеза заболеваний, особенно когда знания о возникающем расстройстве ограничены, а влияние на систему здравоохранения значительно. К первым свидетельствам диффузного альвеолярного повреждения в контексте ОРДС теперь присоединились последние данные, сообщающие о более сложном сценарии развития SARS-CoV-2 ассоциированной пневмонии, включая распространенное поражение сосудов и широкий спектр сопутствующих патологий.

## ЦЕЛЬ

Изучить морфологические особенности поражения легочной паренхимы при SARS-CoV-2 ассоциированной пневмонии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ



Данное исследование проведено с использованием образцов легких, взятых в рамках проведения посмертного патоморфологического исследования 48 пациентов, скончавшихся в результате SARS-CoV-2 ассоциированной пневмонии. 48 пациентов, скончавшихся от осложнений COVID-19, включали в себя 18 мужчин (37,5%) и 30 женщин (62,5%). Медиана возраста составила 76 лет (диапазон от 39 лет до 95 лет).



После взятия образцы почек фиксировали в нейтральном забуференном 10% формалине на протяжении 24-48 часов с последующей гистологической проводкой. Гистологические препараты сканировали с использованием гистосканера Aperio CS2 (Leica Biosystems, Германия) с последующим анализом цифровых изображений с использованием программного обеспечения Aperio ImageScope.



В соответствии с текущими рекомендациями по контролю и профилактике новой коронавирусной инфекции, диагноз у всех пациентов, находящихся на стационарном лечении, подтверждался на основании совокупности клинико-лабораторных данных, включающих в себя ПЦР анализ на РНК вируса SARS-CoV-2, данные рентгенологического исследования легких и данные клинической симптоматики."



Полученные количественные данные подвергали статистической обработке с использованием ПО Statistica StatSoft (ver. 10.0). Данное клинико-морфологическое исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено комитетом по этике научных исследований Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всех случаях первичным диагнозом была коронавирусная инфекция (COVID-19) с двусторонней пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Наиболее распространенные сопутствующие заболевания в этой группе пациентов включали атеросклероз и ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, артериальную гипертензию, сахарный диабет 2 типа, нарушения сердечного ритма и ожирение (Рис. 2).

Рис. 1. ПОЛОВОЗРАСТНАЯ СТРУКТУРА



Средний возраст составил 76 лет (диапазон от 39 до 95 лет).

Рис. 2. СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

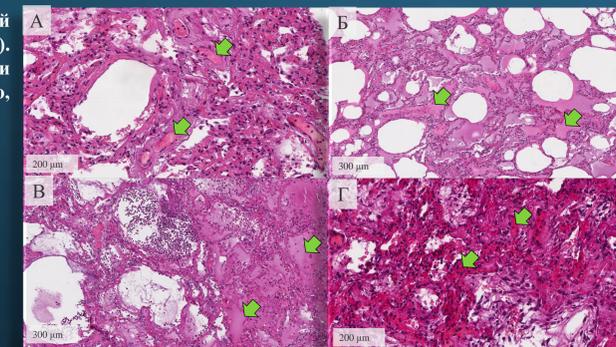


Рис. 4. Микротромбы (А). Внутряльвеолярный отек (Б, В), очаг бронхопневмонии (В). Полнокровие сосудов межальвеолярных перегородок, феномен стаза (Г). Окраска Н&Е.

В 32(67%) были выявлены явления тромбообразования в сосудах микроциркуляторного русла. Микротромбы, как правило, присутствовали в очагах дистелектазов, на фоне мононукlearной инфильтрации (Рис. 4А). Кроме того, довольно частой находкой были явления интраальвеолярного и интерстициального отека 20(42%), а также кровоизлияния в просвете альвеол 25(52%) (Рис. 4Б,В). Застойные явления с выраженным полнокровием капилляров межальвеолярных перегородок, очаговым слабовыраженным их фиброзом и скоплениями свободного гемосидерина и сидерофагов в просвете альвеол были выявлены в 5 (10%) случаях. Практически во всех наблюдениях 43(90%) обращало на себя внимание чередование эмфизематозно расширенных участков легочной паренхимы и коллабированных, спавшихся полностью или частично альвеол. В эмфизематозно расширенных участках легких определялось выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, иногда с явлениями стаза и микротромбами (Рис. 4Г). Очаговые, слабовыраженные мононукlearные инфильтраты определялись в большинстве наблюдений 39(82%), и располагались они, как правило, перибронхиально и периваскулярно среди разрастаний фиброзной ткани и дистелектатичных участков легочной паренхимы.

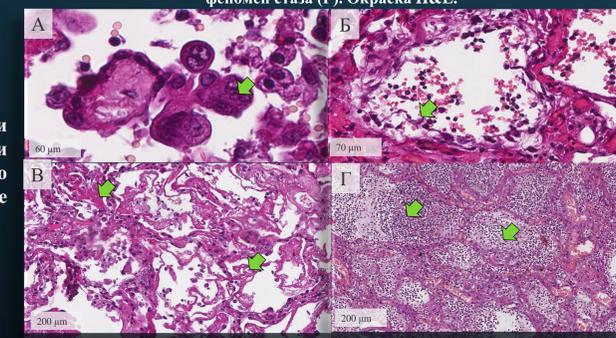


Рис. 5. Цитопатические изменения альвеолоцитов (А). Десквамация пневмоцитов в просвет альвеолы (Б). Гиалиновые мембраны (В). Участок бронхопневмонии (Г). Окраска Н&Е.

Цитопатические изменения альвеолярного эпителия в ходе исследования были выявлены в 15(32%)случаев. Воздействие вируса в таких клетках выражалось в укрупнении ядра, вакуолизации или базофильной зернистости цитоплазмы, а также появлении крупных многоядерных клеток (Рис. 5А). Тяжелые расстройства гемодинамики и непосредственной вирусное повреждение альвеолярного эпителия приводило к массивной десквамации пневмоцитов с обнажением базальной мембраны, которая определялась в 43(88%) наблюдений (Рис. 5Б). Слущенные пневмоциты иногда выявлялись в виде скоплений в просвете альвеол. В большинстве случаев, десквамированные пневмоциты подвергались деструкции с последующим пропитыванием белками плазмы крови и формированием гиалиновых мембран. Гиалиновые мембраны были выявлены нами в 24(50%) наблюдений. Они представляли собой плотные гомогенные эозинофильные массы, покрывающие стенки альвеол, альвеолярных ходов, а иногда и респираторных бронхиол (Рис. 5В). В большинстве наблюдений были признаки диффузного альвеолярного повреждения (ДАП), в виде сочетания процессов экссудации и пролиферации, развивающихся в соседних участках легочной паренхимы 44(92%). Так помимо гемодинамических расстройств, десквамации пневмоцитов и гиалиновых мембран, в тех же наблюдениях определялись признаки пролиферации и ремоделирования легочной ткани. В четверти наблюдений в просвете терминальных бронхиол и прилегающей легочной ткани определялись явления острого гнойного воспаления по типу бронхопневмонии (Рис. 5Г).

Рис. 3. ОСНОВНЫЕ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

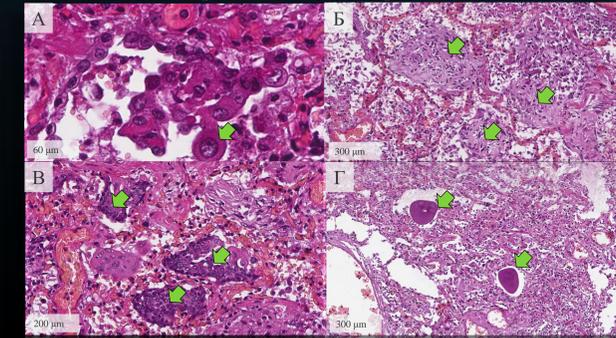


Рис. 6. Реактивные изменения альвеолоцитов II типа (А). Локусы новообразованной рыхлой соединительной ткани (Б). Участки плоскоклеточной метаплазии (В). Псаммомные тельца (Г) Окраска Н&Е.

Одним из важнейших проявлений компенсаторно-приспособительных процессов в легочной ткани при тяжелом течении COVID-19 явилась реактивная гиперплазия пневмоцитов II типа, которая была выявлена в 22(46%) наблюдений. Большие альвеолярные клетки формировали скопления в сохранившихся эмфизематозно расширенных участках альвеол. Гиперплазированные пневмоциты II типа представляли собой кубической или цилиндрической формы клетки, с крупным, центрально расположенным ядром, которые располагались цепочкой на поверхности альвеолы, выступая в ее просвет (Рис. 6А)Области ателектазов представляли собой зоны разрастания фиброзной ткани, различной степени зрелости. В одних случаях определялись участки формирования грануляционной ткани с широкопелетистой сетью новообразованных капилляров, а в других - массивы грубоволокнистой соединительной ткани с уменьшением числа кровеносных сосудов и фибротизацией их стенок (Рис. 6Б). Очаговый фиброз легочной паренхимы с формированием фибробластических узелков в наших наблюдениях был выявлен более чем в половине 31(65%) случаев. На фоне разрастания грубоволокнистой фиброзной ткани и очаговой реактивной гиперплазии пневмоцитов II типа, в 35,41% наблюдений мы обнаруживали множественные очаги плоскоклеточной метаплазии (Рис. 6В). Эпителий бронхов, в этих случаях, был частично десквамирован, стенка инфильтрирована сегментоядерными нейтрофилами. В просвете альвеол отечная жидкость, тонкие переплетающиеся нити фибрина и скопления сегментоядерных нейтрофилов. Кроме того, в двух наблюдениях нами были обнаружены кальцинаты (Рис. 6Г).

## ВЫВОДЫ

Наиболее частым морфологическим проявлением SARS-CoV-2 ассоциированной пневмонии в наших наблюдениях были десквамация альвеолярного эпителия (88%) и очаговая мононукlearная инфильтрация (82%). Второе место занимают тромбозы сосудов микроциркуляторного русла (66%) и фибрирование легочной ткани с формированием фибробластических узелков. Так, помимо гемодинамических расстройств, десквамации пневмоцитов и гиалиновых мембран, в тех же наблюдениях определялись признаки пролиферации и ремоделирования легочной ткани. Исследование проведено при поддержке РФФИ, грант № 20-415-910004.