

Ю.І. Кузик¹, М.Р. Семко²¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра патологічної анатомії та судової медицини
²КЗ ЛОР «Львівське обласне патологоанатомічне бюро»

УДК: 616.988:578.834.1-02:616.24-036.1:616-091.5]-055.1

ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ ПРИ КОРОНАВІРУСНІЙ ІНФЕКЦІЇ: КЛІНІКО-ПАТОМОРФОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ АВТОПСІЙНИХ ВИПАДКІВ

Резюме. Мета дослідження — вивчити клінічні та патоморфологічні особливості ураження легенів при летальних випадках захворювання.

Матеріали та методи. Ретроспективний аналіз 1036 розтинів при COVID-19 проведено на базі Львівського обласного патологоанатомічного бюро. Діагноз COVID-19 підтверджено клінічними ознаками вірусної пневмонії, аналізом мазка з носоглотки та рентгенологічними змінами. Статистичне дослідження проводили за допомогою IBM SPSS Statistics 24.0.

Результати. Серед автопсійних випадків переважали особи похилого віку, старше від 60 років (72,4%). Співвідношення чоловіків та жінок було практично однаковим: чоловіки становили 54,1%, жінки — 45,9%. Вік померлих коливався від 19 до 93 років, середній вік становив $66,9 \pm 0,4$ року. У всіх обстежених пацієнтів визначалася пневмонія, яка була виявлена під час КТ-діагностики та підтверджена на розтині. Ексудативну фазу пневмонії діагностували у 18,5% випадків, проліферативну — у 18,6%, фіброзну — у 5,9%. Причому в 53,5% випадків переважали ознаки прогресуючого фіброзу, пов'язаного з ексудативним ураженням. COVID-19 був єдиною первинною причиною смерті у 88,7% випадків. У легенях виявлено: типові вірус-індуковані зміни епітеліальних клітин трахеї, бронхів, бронхіол та альвеол (100%, $n=1036$); різні фази дифузного ураження альвеол у більшості випадків (96,5%); описано прояви вродженого/адаптивного імунітету; патологічні зміни мікроциркуляторного русла (тромби великих судин виявлені в 37,9%).

Висновки. Результати нашого дослідження доводять, що легені є головним органом-мішенню важкого перебігу COVID-19. Поєднання дифузного альвеолярного пошкодження з тромбозом легеневої артерії середнього та дрібного калібру стає причиною летальних випадків. Це зумовлює важкий перебіг захворювання, гіпоксію і дихальну недостатність.

Ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2, дифузне альвеолярне пошкодження, судинні тромби, чоловіки похилого віку.

На сьогодні вже понад рік минуло з моменту появи інформації про перші випадки коронавірусної інфекції. Наші уявлення про цю нову хворобу COVID-19 (coronavirus disease 2019) суттєво розширились як щодо етіології, патогенетичних механізмів, так і діагностики та підходів до лікування. Відомо, що причиною COVID-19 є раніше невідомий коронавірус SARS-CoV-2 [1-3]. У всьому світі з моменту первинного виявлення вірусу було підтверджено понад 182 мільйони випадків COVID-19 та більше ніж 3,9 мільйона смертельних випадків [4]. Факторами ризику несприятливого перебігу обговорюваної патології вважають похилий вік та деякі коморбідні стани, такі як цукровий діабет і серцево-судинні захворювання [5-7].

За останні роки було опубліковано декілька повідомлень про результати патологоанатомічного дослідження пацієнтів із COVID-19 [8-11]. Найчастіше в летальних випадках описують

дифузне альвеолярне пошкодження (ДАП), яке характеризується інтраальвеолярним набряком, появою «гіалінових» мембран та проліферацією пневмоцитів і фібробластів [12-15]. Автори встановили морфологічні закономірності в трьох фазах ДАП [15-17]. Ексудативна фаза характеризується утворенням «гіалінових» мембран, десквамацією пневмоцитів, клітинних або білкових ексудатів, внутрішньоальвеолярними крововиливами, фібриноїдним некрозом стінки дрібних судин. У фазі організації або проліферації спостерігаються інтерстиціальна та інтраальвеолярна проліферація фібробластів, лімфоцитарна інфільтрація, гіперплазія пневмоцитів II типу, відкладення фібрину. Фіброзна фаза представлена щільним колагеновим фіброзом та архітектурною перебудовою легеневої тканини [15, 18, 19]. Проте характер пошкодження, спричиненого SARS-CoV-2, залишається досі незрозумілим [20-22]. Дослідження патоморфологічних змін при важких летальних

випадках COVID-19 є важливим для кращого розуміння патогенетичних механізмів розвитку легневих ускладнень та розробки нових ефективних методів противірусного лікування.

Мета роботи — дослідити клініко-патоморфологічні особливості ураження легень при летальних випадках коронавірусної інфекції.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективне дослідження 1036 патологоанатомічних розтинів COVID-19, виконаних у Львівському обласному патологоанатомічному бюро. Під час дослідження керувалися «Етичними принципами проведення наукових медичних досліджень за участю людини» (Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації).

Клінічний діагноз коронавірусної інфекції було встановлено на підставі дослідження секрету носоглотки, КТ легень та наявності клінічних симптомів.

При патологоанатомічному розтині у всіх випадках були вивчені усі частки обох легень, включаючи центральні й периферичні відділи. Після фіксації в 10% розчині формаліну проводилось гістологічне дослідження препаратів легень та внутрішніх органів, забарвлених гематоксилін-еозином і за модифікованим методом Зербіно – Лукасевича. Нами було використано описані раніше морфологічні моделі. Відповідно до них усі випадки були розділені на три фази ДАП: ексудативну, проліферативну та фіброзну [5, 10, 11].

Статистичне дослідження було проведено за допомогою IBM SPSS Statistics 24.0 для Macintosh (IBM Corp. Armonk, NY).

Результати та їх обговорення

Серед автопсійних випадків переважали хворі похилого віку, старше від 60 років (72,4%). Співвідношення чоловіків та жінок було практично однаковим: чоловіки становили 54,1%, жінки — 45,9% (рис. 1). Вік померлих коливався від 19 до 93 років, середній вік становив $66,9 \pm 0,4$ року.

Тривалість перебування в лікарні пацієнтів із COVID-19 становила від 20 хвилин до 2 місяців (середня тривалість — $9,2 \pm 0,8$ доби), у семи (0,7%) випадках пацієнти померли вдома. У більшості (52,4%) випадків пацієнти до смерті перебували в лікарні менше ніж один тиждень (табл. 1).

Коронавірусну інфекцію було діагностовано під час перебування в лікарні в 67,9% випадків ($n=704$) переважно методом ПЛР за допомогою мазка з носоглотки (84,1%). У третині випадків діагноз встановлювався на основі ІФА із визначенням титру імуноглобулінів (Ig G + Ig M) та рідше експрес-тесту.

Принаймні одна супутня патологія була констатована в 494 (47,7%) пацієнтів, найчастіше це

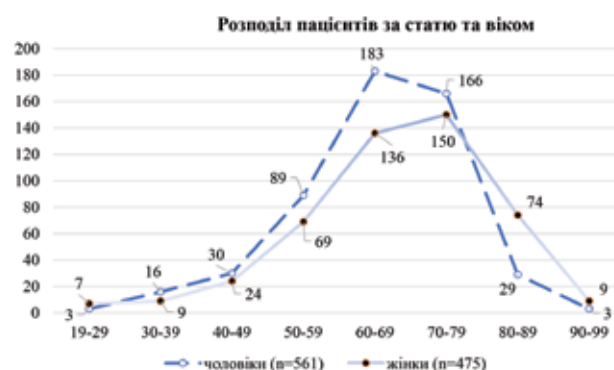


Рис. 1. Кількість пацієнтів чоловічої та жіночої статі в різних вікових групах автопсії ($n=1036$)

Таблиця 1. Розподіл тривалості перебування в лікарні пацієнтів із COVID-19

Тривалість перебування в лікарні пацієнтів із COVID-19	n	%
<24 годин	71	6,7
2-7 днів	469	45,7
8-14 днів	286	27,8
>14 днів	203	19,8

Таблиця 2. Частота коморбідних станів при COVID-19

Коморбідні стани	n	%
Гіпертонія	256	24,7
Цукровий діабет 2-го типу	147	14,2
Ожиріння	5	0,5
Лейкемія	4	0,4
Хронічний алкоголізм	4	0,4
Ревматоїдний артрит	3	0,3
Бронхіальна астма	2	0,2
Мієлодиспластичний синдром	2	0,2
Тромбоз	1	0,1
Інші	31	3,0

були гіпертонія (17,5%), цукровий діабет 2-го типу (11,3%) та їх поєднання (3,8%). Частоту коморбідних станів представлено в табл. 2.

У всіх обстежених пацієнтів головним клінічним проявом захворювання була інтерстиційна коронавірусна пневмонія, яка була виявлена при КТ легень та підтверджена при автопсійному дослідженні. Ексудативна й проліферативна фази пневмонії спостерігалися в рівній кількості випадків (18,5% та 18,6%). Фібротична фаза була виявлена в 5,9% випадків. Атипову пневмонію мали 53,5% обстежених пацієнтів. У більшості (53,5%) випадків переважала змішана картина з ознаками прогресуючого фіброзу, пов'язаного з ексудативними ураженнями.

COVID-19 був єдиною причиною смерті у 88,7% пацієнтів серед обстежених випадків. Вкрай рідко, у 0,3% ($n=31$) спостерігалось поєднання коронавірусної інфекції з гострим коронарним синдромом. Найчастішими причинами смерті, окрім COVID-19, були інсульт (2,3%),

n=24), цукровий діабет 2-го типу (1,3%, n=13) та рак (0,6%, n=6). Гострий респіраторний дистрес-синдром діагностовано в 36 (3,5%) пацієнтів, легеневу емболію — у 148 (14,3%) пацієнтів, системний тромбоз — в 11 (1,0%) випадках, інфекцію *Clostridioides difficile* — у 2 (0,2%) випадках.

Розбіжності між клінічним та патологоанатомічним діагнозами було констатовано у 22 (2,1%) пацієнтів. Як основні клінічні діагнози були відзначені серцево-судинні захворювання (n=5), інсульт (n=2), хвороби нирок (n=3), лейкоз (n=2), хронічна обструктивна хвороба легень (n=2), алкогольний гепатит (n=1), менінгіт (n=1), цироз печінки (n=1), ВІЛ (n=1), виразкова хвороба (n=1), інше (n=3).

Наявність асоційованої (бактеріальної або грибкової) пневмонії спостерігали в 164 (15,8%) пацієнтів. Сепсис було діагностовано в 4 (0,4%) випадках.

Результати автопсійного дослідження свідчили, що найбільш виражені патоморфологічні зміни спостерігалися в легенях.

При макроскоповому дослідженні відзначалася типова картина «шокових легень» (рис. 2). Легені були збільшені в розмірах, дифузно ущільнені із «гумовою» щільністю тканини, мало- або безповітряні (фрагменти легеневої тканини тонули в 10% розчині формаліну), виражено повнокровні. Поверхня легень виглядала «лакованою», темно-червоного забарвлення. Легенева тканина на розрізі мала різні відтінки червоного кольору — від темно-вишневого до коричнево-червоного, з поверхні розрізу стікала набрякова рожева рідина. На пізніх термінах захворювання легені були ущільнені, колір тканини на розрізі був сірувато-жовтий.

Під час патоморфологічного дослідження в 91,0% випадків (n=943) було діагностовано

трахеїт різного ступеня тяжкості (від катарально-геморагічного до фібринозно-некротичного, переважно десквамативного).

Двобічна інстерстиційна пневмонія була виявлена у всіх випадках. Переважала стадія проліферації (фіброзування) у 40,1%, ексудативна стадія спостерігалася у 20,7%. У решті (39,2%) випадків відзначалася змішана картина у вигляді поєднання ексудативних та проліферативних змін.

В ексудативній фазі (рис. 3, 4) було виявлено виражений внутрішньоальвеолярний набряк, множинні гіалінові мембрани (різної товщини та протяжності), значні інтраальвеолярні крововиливи, вогнищеві запальні перибронхіальні інфільтрати. У бронхіальному та альвеолярному епітелії спостерігалися інтрацитоплазматичні округлі базofilні або еозинofilні вклучення (характерні для вірусного ушкодження клітин), навколо ядра було видиме просвітлення у вигляді гало, відмічена проліферація альвеолоцитів із формуванням симпластів та вогнищева десквамація альвеолярного (у вигляді окремих клітин та/або їх симпластів) і бронхіолярного епітелію, поява великих, неправильної форми альвеолоцитів із збільшеними ядрами, що містять грубозернистий хроматин.

Фаза організації характеризувалася інтраальвеолярними нагромадженнями фібрину різного ступеня зрілості (гіалінові мембрани), набряком міжальвеолярних перетинок із запальною інфільтрацією інтерстицію лімфоцитами, плазмощитами, макрофагами, скупченнями проліферуючих фіброblastів, появою молодого пухкого фіброзу, вогнищ проліферуючого бронхіолярного та альвеолярного епітелію, плоскостійної метapлазії бронхіолярного епітелію.

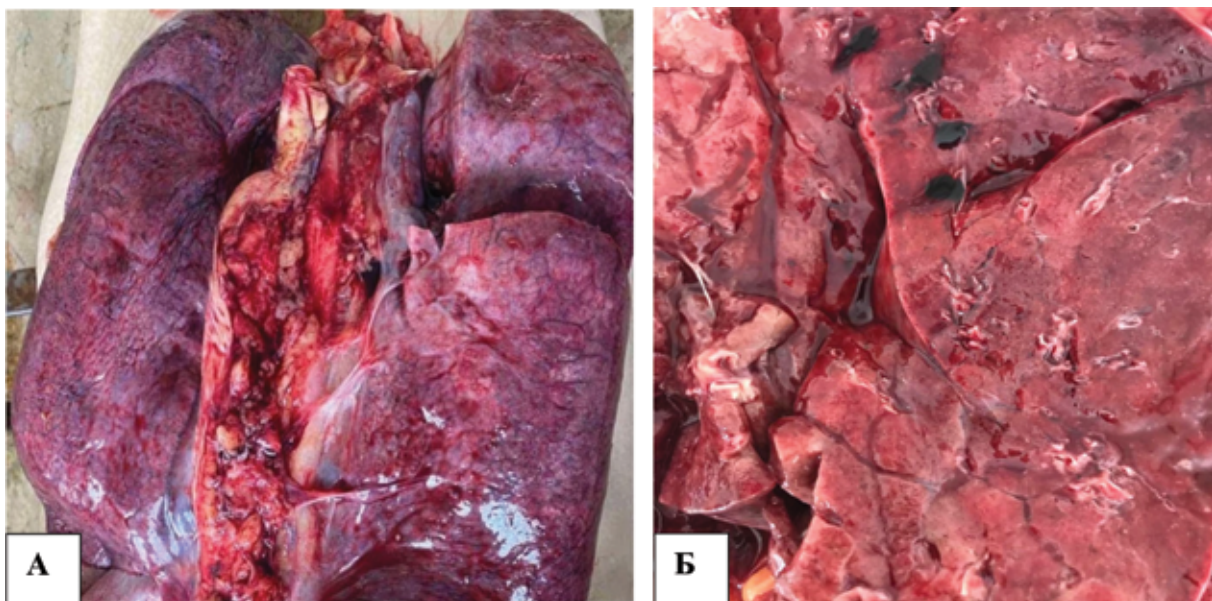


Рис. 2. Макроскоповий вигляд легень при COVID-19: А — збільшені, повнокровні, щільні легені; Б — легень на розрізі: тканина легеневої тканини виражено повнокровна, з набряковою рідиною на поверхні

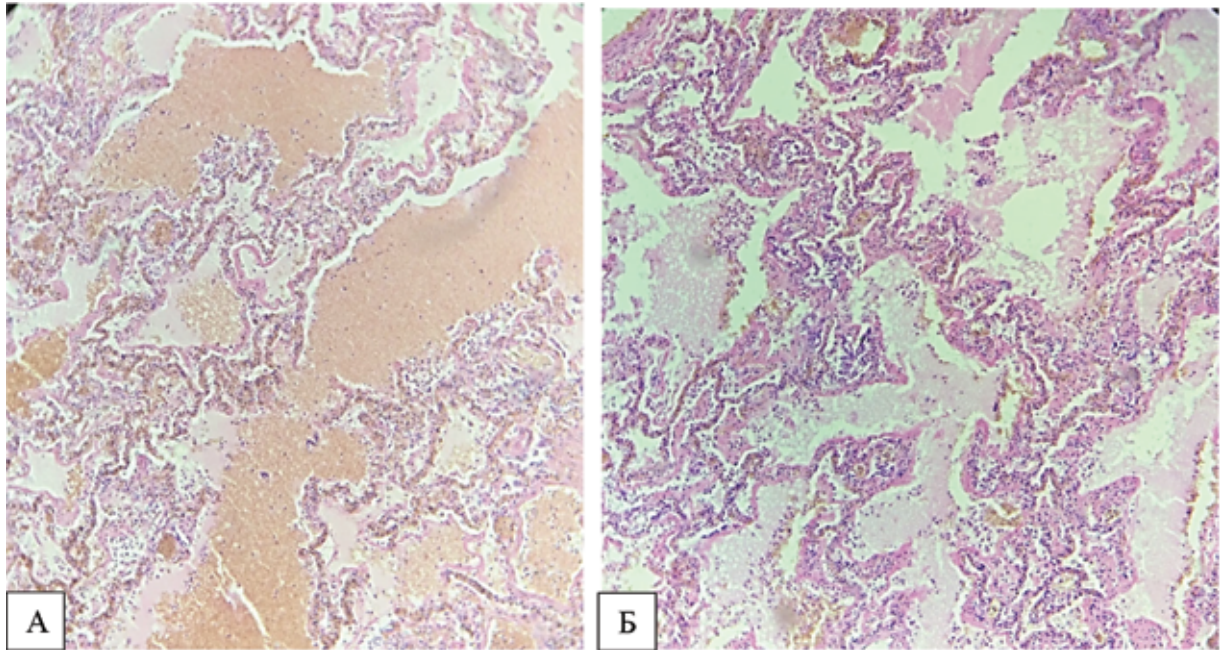


Рис. 3. Дифузне альвеолярне пошкодження, ексудативна фаза: А і Б — тотальна геморагічна пневмонія з набряком, внутрішньоальвеолярними крововиливами, множинними «гіаліновими» мембранами та вираженим повнокров'ям. Забарвлення гематоксилін-еозином $\times 60$

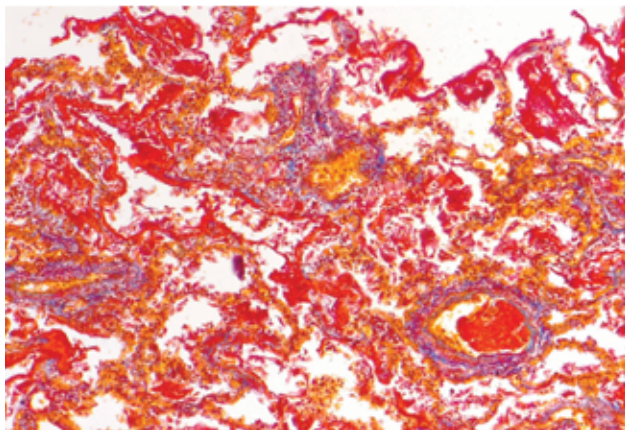


Рис. 4. Дифузне альвеолярне пошкодження, ексудативна фаза: тотальна геморагічна пневмонія з множинними гіаліновими мембранами в просвітах альвеол та «зрілими» фібриновими згортками в просвітах судин. Модифікований метод забарвлення Зербіно — Лукасевича $\times 10$

У третині випадків ураження легень при коронавірусній інфекції виявлено поєднання ексудативної та проліферативної фаз ДАП. Зокрема, в одних ділянках легень спостерігався гострий ексудативний процес із набряком, повнокров'ям і гіаліновими мембранами, тоді як в інших — ознаки проліферативно-репаративних змін (організація фібрину, загоєння вогнищ пневмонії, молодий фіброз та грануляційна тканина).

Важливою ознакою, що виявлялася в обох фазах захворювання, була наявність вогнищевих або поширених тромбів артерій середнього і дрібного калібру та значних

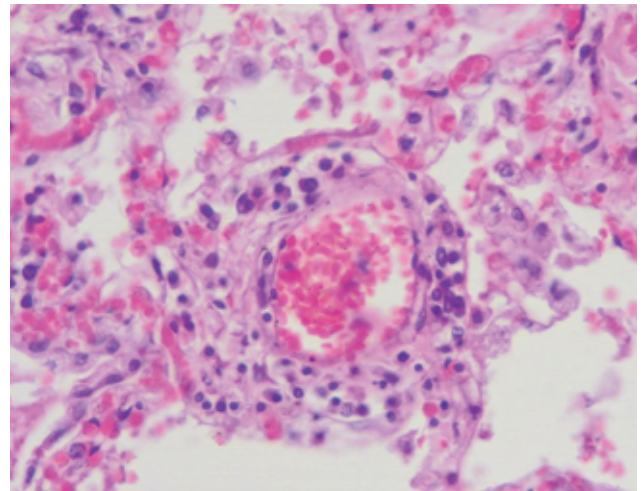


Рис. 5. Васкуліт при COVID-19: лімфоцитарні скупчення в інтимі та периваскулярно в легеневій артерії дрібного калібру, у просвіті — сітчасті маси фібрину й скупчення еритроцитів. Забарвлення гематоксилін-еозином $\times 100$

внутрішньоальвеолярних крововиливів. У 37,9% випадків спостерігалися мікротромби, відмінні від добре помітних великих тромбів, що містять фібрин і тромбоцити, які визначали в дрібних артеріях ($<1,0$ мм) та альвеолярних капілярах. Із 393 пацієнтів із дифузними мікротромбами 39,6% мали тромби судин середнього калібру. Зі 157 пацієнтів із поширеними тромбами великих судин 68,0% також мали мікротромби. При цьому в капілярах міжальвеолярних перетинок спостерігався складж еритроцитів, а в просвітах легеневих артерій та вен — фібриново-еритроцитарні тромби із частковим лізисом.

У 12 випадках при приєднанні бактеріальної пневмонії виявлено периваскулярну лімфоцитарну інфільтрацію дрібних судин у поєднанні із тромбозом, що можна розцінювати як прояви васкуліту (рис. 5).

Приєднання бактеріальної пневмонії спостерігалось у 298 (28,7%) померлих у вигляді поєднання типових проявів ДАП із гнійною вогнищевою або полісегментарною бронхопневмонією.

При патоморфологічному дослідженні інших органів було виявлено незворотні дистрофічні зміни аж до некрозу паренхіматозних клітин. Також ми констатували зміни різних органів та систем, пов'язані із супутніми хронічними захворюваннями.

Висновки

На підставі проведеного патоморфологічного дослідження легень нами було виділено чотири основні структурні зміни важкого перебігу коронавірусної інфекції. По-перше, це були типові зміни епітеліальних клітин трахеї, бронхів, бронхіол та альвеол, індуковані вірусом SARS-CoV-2 (100%, n=1036). Другою важливою ознакою є різні фази ДАП у всіх випадках (100%). Третьою важливою знахідкою були перші прояви вродженого/

адаптивного імунітету у вигляді запальної мононуклеарної інфільтрації в інтерстиції альвеоларних перетинок. Патологічні зміни в судинному руслі були виділені нами як четверта структурна зміна в легеневій тканині.

Отже, легені є головним органом-мішенню важкого перебігу COVID-19. Поєднання ДАП із тромбозом легеневих артерій середнього та дрібного калібру стає причиною летальних випадків. ДАП є важливою гістологічною знахідкою у хворих на COVID-19, що відповідає фазі захворювання (від ексудативної до фіброзної). Це зумовлює важкий перебіг захворювання, гіпоксію і дихальну недостатність. Дослідження автопсійних випадків коронавірусної інфекції, які узагальнюють певні особливості перебігу захворювання в окремих регіонах, мають важливе значення для поглиблення розуміння етіології, патогенезу та лікування даної патології.

Перспективи подальших досліджень полягають у встановленні механізмів широкого спектра пошкодження органів, спричиненого SARS-CoV-2. Більш глибоке усвідомлення та кращі знання гістологічних змін можуть привести до більш відповідних діагностичних і терапевтичних підходів до лікування хворих на COVID-19.

Список використаної літератури

1. Kiss S, Gede N, Hegyi P, Nemeth D, Foldi M, Dembrowsky F et al. Early changes in laboratory parameters are predictors of mortality and ICU admission in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Med Microbiol Immunol.* 2021;210(1):33-47.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. China Novel Coronavirus I, Research T. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733.
3. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C. et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome. Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Annals of Internal Medicine.* 2020;173(5):350-361.
4. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim C-M, Divatia JV. et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med.* 2020;8:506-517.
5. Zhou F, Yu T, Du R, Fang G, Liu Y, Song B. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-1062.
6. Borczuk AC, Salvatore SP, Seshan SV, Patel SS, Bussell JB, Mostyka M. et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol.* 2020; 33:2156-2168.
7. Самсонова МВ, Михалева ЛМ, Першина ЕА, Мишнев ОД, Зайратьянц ОВ и соавт. Патология легких при COVID-19 в Москве. Пульмонология. 2020;30(5):519-532.
8. Batah SS, Fabro AT Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respiratory Medicine.* 2021;176:106-239.
9. Zheng Z, Penga F, Xu B, Zhaoa J, Liuc H, Peng J. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):e16-e25.
10. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S. 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;180(7):934-943.
11. Rees EM, Nightingale ES, Jafari Y, Waterlow NR, Clifford S, Pearson CAB, et al. COVID-19 length of hospital stay: a systematic review and data synthesis. Rees et al. *BMC Medicine.* 2020;18:270.
12. Самсонова МВ, Михалева ЛМ, Зайратьянц ОВ, Варясин ВВ, Быканова АВ и соавт. Патология легких при COVID-19 в Москве. Архив патологии. 2020;82(4):32-40.
13. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Wang B, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069.
14. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao S-Y. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2020;15:700-704.
15. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Sperhake J-P. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):268-277.
16. Bösmüller H, Matter M, Fend F, Tzankov A. The pulmonary pathology of COVID-19. *Virchows Archiv.* 2021;478:137-150.
17. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395:1417-1418.

18. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020;15;22(2):95-97.
19. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, 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;S1473-3099:30434-5.
20. Martines RB, Ritter JM, Matkovic E, Gary J, Bollweg BC, Bullock H, et al. Pathology and pathogenesis of SARS-CoV-2 associated with fatal coronavirus disease, United States. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:2005-15.
21. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol.* 2020;153:725-33.
22. Copin MC, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D, Lille C-I, et al. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med.* 2020;46:1124-6.

Надійшла до редакції 21.07.2022 р.

PECULIARITIES OF LUNG LESIONS IN CORONAVIRUS INFECTION: CLINICO-PATHOMORPHOLOGICAL ANALYSIS OF AUTOPSY CASES

Yu.I. Kuzyk, M.R. Semko

The aim of study is to investigate the clinical and pathomorphological features of lung lesions in fatal cases of diseases.

Materials and methods. A retrospective analysis of 1036 consecutive autopsies at COVID-19 was conducted on the basis of the Lviv Regional Office for Autopsy. The diagnosis of COVID-19 was confirmed by clinical signs of viral pneumonia, nasopharyngeal smear analysis, and radiological changes. Statistical study was performed with IBM SPSS Statistics 24.0.

Results. The majority of autopsy cases were elderly people over 60 years old (72.4%). The ratio of men and women was almost the same: men made up 54.1%, women 45.9%. The age of the deceased ranged from 19 to 93 years, the average age was 66.9 ± 0.4 years. Acute phase of pneumonia was diagnosed in 18.5% of cases, proliferative phase — in 18.6%, fibrotic phase — in 5.9%. And in 53.5% of cases prevailed signs of progressive fibrosis associated with exudative lesions. COVID-19 was single original cause of death in 88.7% cases. In the lungs were identified: the typical virus-induced changes in epithelial cells of the trachea, bronchi, bronchioles and alveoli (100%, n=1036); different phases of diffuse alveolar damage in majority of cases (96.5%); manifestations of innate/adaptive immunity were described; pathological changes in microvasculature (large vessel thrombi were detected in 37.9%).

Conclusions. The results of our study prove that the lungs are the main target organ of the severe course of COVID-19. The combination of diffuse alveolar damage with thrombosis of pulmonary arteries of medium and small caliber causes deaths. This leads to a severe course of the disease, hypoxia and respiratory failure.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, diffuse alveolar damage, vessel thrombi, elderly males.