

Патоморфологическая и иммуногистохимическая характеристика изменений лимфатических узлов умерших от COVID-19 по данным аутопсий

А.М. Ковригина¹, Е.А. Шаламова¹, Ю.С. Березовский², Д.В. Калинин³, Е.М. Грецов², Т.Р. Багдасарян², Л.А. Семенова², Д.И. Чеботарев¹, М.В. Самсонова^{4,9}, А.Л. Черняев^{4,5,6}, Л.М. Михалева^{5,10}, О.Д. Мишнев⁶, Э.В. Курилина⁷, О.В. Зайратьянц⁸

¹ ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр гематологии Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБНУ Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия

³ ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ФГБУ Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия

⁵ ФГБНУ Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва, Россия

⁶ ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

⁷ ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия

⁸ ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

⁹ ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

¹⁰ ГБУЗ Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Введение. Патогенез новой коронавирусной инфекции COVID-19 находится в стадии активного изучения. Тем не менее сведения об изменениях лимфоидной ткани во вторичных органах иммунной системы, сопровождающих тяжелое течение заболевания, пока остаются крайне ограниченными. Цель исследования – изучение закономерностей гистологических и иммуноморфологических изменений лимфатических узлов умерших пациентов с COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения.

Материалы и методы. С помощью гистологического и иммуногистохимического (с использованием антител к CD4, CD8, CD20, CD30, CD123, CD138, PD-1) методов исследована ткань лимфатических узлов (аутопсийный материал) 17 больных, умерших от COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения.

Результаты. Общими особенностями гистоархитектоники исследованных лимфатических узлов являлись редукция лимфоидных фолликулов и расширение паракортикальной зоны с реактивным плазмцитозом, экстрафолликулярная В-клеточная активация, синусный гистиоцитоз, признаки гемофагоцитоза, полнокровие сосудов, в части сосудов лимфатических узлов – формирование гиалиновых тромбов, в строме наблюдались диапедезные, а в отдельных узлах массивные кровоизлияния. При иммуногистохимическом исследовании выявлены преобладание в паракортикальной зоне Т-хелперов CD4⁺, деплегия цитотоксических лимфоцитов CD8⁺, увеличение количества как лимфоцитов, экспрессирующих супрессорный белок PD-1, так и активированных лимфоцитов, экспрессирующих активационный антиген CD30. В значительном количестве в просвете синусов и в паракортикальной зоне обнаружены CD123-позитивные плазмцитоподобные дендритные клетки, секретирующие интерферон 1-го типа.

Заключение. В лимфатических узлах пациентов с COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения выявляются редукция В-зависимой зоны и деплегия цитотоксических Т-лимфоцитов с повышением экспрессии PD-1, что говорит об истощении иммунного ответа. В то же время в паракортикальной зоне наблюдается значительный реактивный плазмцитоз с наличием многочисленных Т-хелперов – морфологический субстрат гуморального звена иммунитета, что может свидетельствовать о неэффективности гуморального ответа у пациентов с COVID-19 тяжелого течения при одновременной несостоятельности Т-клеточного иммунитета.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, COVID-19, В- и Т-иммунный ответ, лимфатические узлы

Для корреспонденции: Алла Михайловна Ковригина. E-mail: kovrigina.alla@gmail.com

Для цитирования: Ковригина А.М., Шаламова Е.А., Березовский Ю.С., Калинин Д.В., Грецов Е.М., Багдасарян Т.Р., Семенова Л.А., Чеботарев Д.И., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Михалева Л.М.,

Мишнев О.Д., Курилина Э.В., Зайратьянц О.В. Патоморфологическая и иммуногистохимическая характеристика изменений лимфатических узлов у умерших от COVID-19 по данным аутопсий. *Клин. эксп. морфология*. 2020;9(4):12–23. DOI:10.31088/CEM2020.9.4.12-23.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 31.08.2020. **Получена после рецензирования** 29.09.2020. **Принята в печать** 26.10.2020.

Pathomorphological and immunohistochemical features of lymph nodes in COVID-19 patients (autopsy study)

A.M. Kovrigina¹, E.A. Shalamova¹, Yu.S. Berezovskiy², D.V. Kalinin³, E.M. Gretsov², T.R. Bagdasaryan², L.A. Semenova², D.I. Chebotarev¹, M.V. Samsonova^{4,9}, A.L. Chernyaev^{4,5,6}, L.M. Mikhaleva^{5,10}, O.D. Mishnev⁶, E.V. Kurilina⁷, O.V. Zayratyants⁸

¹ National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

² Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

³ A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia

⁴ Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

⁵ Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

⁶ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁷ National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

⁸ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

⁹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

¹⁰ City Clinical Hospital No. 31 of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Introduction. The pathogenesis of the novel coronavirus infection COVID-19 is being actively studied. Nevertheless, our up-to-date knowledge of lymphoid tissue response in the secondary immune organs during severe COVID-19 remains extremely limited. The aim of the study was to evaluate patterns of immunomorphological alterations in lymph nodes in patients with severe COVID-19 and to assess lymphocytes functional activity in them.

Materials and methods. Lymph node tissue (autopsy material) from 17 deceased patients with severe COVID-19 was examined by histological and immunohistochemical methods using antibodies to CD4, CD8, CD20, CD30, CD123, CD138, PD-1.

Results. Examined lymph nodes demonstrated lymphoid follicles reduction and paracortex expansion with reactive plasmacytosis and extrafollicular B-cell activation as well as sinus histiocytosis, variable hemophagocytic cells, and blood vessel congestion. Red thrombi were observed in some lymph nodes. Hemorrhages in the stroma were frequent, and massive hemorrhages were found in individual nodes. Immunohistochemical study revealed CD4⁺ T-helpers predominance in the paracortex and cytotoxic CD8⁺ lymphocytes depletion together with an increase in the expression of both the PD-1 suppressor protein and the CD30 activation antigen on the lymphocyte surface. CD123-positive plasmacytoid dendritic cells resided in sinuses in abundance.

Conclusion. Demonstrated B-associated zone reduction and cytotoxic T-lymphocytes depletion with an up-regulation of PD-1 expression in the lymph nodes in patients with severe COVID-19 indicate immune response exhaustion. At the same time, observed significant reactive plasmacytosis with the presence of numerous T-helper cells constitutes a morphological substrate of the humoral immunity. These findings might indicate the ineffectiveness of the humoral response at late stages of COVID-19 infection in context of cytotoxic immunity failure.

Keywords: novel coronavirus infection, SARS-CoV-2, COVID-19, B- and T- immune response, lymph node

Corresponding author: Alla M. Kovrigina. E-mail: kovrigina.alla@gmail.com

For citation: Kovrigina A.M., Shalamova E.A., Berezovskiy Yu.S., Kalinin D.V., Gretsov E.M., Bagdasaryan T.R., Semenova L.A., Chebotarev D.I., Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Mikhaleva L.M., Mishnev O.D., Kurilina E.V., Zayratyants O.V. Pathomorphological and immunohistochemical features of lymph nodes in COVID-19 patients (autopsy study). *Clin. exp. morphology*. 2020;9(4):12–23 (In Russ.). DOI:10.31088/CEM2020.9.4.12-23

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 31.08.2020. **Received in revised form** 29.09.2020. **Accepted** 26.10.2020.

Введение

В декабре 2019 года в китайской провинции Ухань была зафиксирована вспышка ранее неизвестной инфекционной болезни. В январе возбудитель иден-

тифицирован как коронавирус, родственный возбудителю тяжелого респираторного синдрома (SARS), и впоследствии назван коронавирусом SARS-CoV-2 [1–3]. Болезнь получила название «новая коронави

русная инфекция (COVID-19)», и уже 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила эпидемию COVID-19 пандемией.

По состоянию на 10 августа 2020 года во всем мире было выявлено более 20 000 000 инфицированных и более 700 000 умерших от данного заболевания; в России – более 800 000 случаев COVID-19 и более 14 000 летальных исходов. Несмотря на непрерывающийся поиск тактики терапии, эффективность применяемых в настоящее время схем лечения остается спорной [4–7]. На этом фоне активно изучаются механизмы формирования и стабильности иммунитета, во многих странах мира ведется разработка вакцин [8–10], в настоящее время первая в мире вакцина «Спутник-V» создана и зарегистрирована в Российской Федерации. В то же время наши знания о взаимодействии вируса SARS-CoV-2 с клетками иммунного ответа и его влияние на лимфоидную ткань до сих пор весьма ограничены. Так, на протяжении месяцев исследований основное внимание при изучении патогенеза COVID-19 уделялось механизмам проникновения вируса в клетки-мишени (несут на мембране рецептор – АПФ2), цитопатическому действию вируса на клетки-мишени и местной иммунной дисфункции, а именно развитию синдрома активации макрофагов и нерегулируемого выброса цитокинов и хемокинов («цитокиновый шторм») в органах-мишенях, в первую очередь легких [11–16]. На сегодняшний день доказана важная роль в патогенезе тяжелого течения COVID-19 гиперкоагуляционного и ДВС-синдромов [17–19].

Исследования иммунного ответа при COVID-19 направлены на получение информации, полезной для разработки эффективных схем лечения и вакцин, а также на поиск прогностических факторов тяжелого и крайне тяжелого течения и высокой вероятности летального исхода. В ряде исследований было продемонстрировано, что при тяжелом течении COVID-19 резкое ухудшение состояния пациентов развивается на фоне нарушения иммунного ответа, что проявляется абсолютной или относительной лимфопенией уже на начальных этапах заболевания либо выявляется при его прогрессировании [20–23]. В. Diao et al. показали, что происходит не только деплеция циркулирующих Т-клеток, но и их функциональное истощение, что подтверждается повышенной экспрессией на их мембране PD-1 [24]. Кроме того, получены данные о динамике лимфоидной инфильтрации в легочной ткани на разных этапах развития поражения легких [11, 12, 20]. Вместе с тем детальный анализ морфологического субстрата изменений иммунного статуса, в том числе особенностей лимфоидной ткани в лимфатических узлах, практически не проводился.

Целью настоящего исследования является изучение закономерностей гистологических и иммуноморфологических изменений в лимфатических узлах у пациентов, умерших от COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения, на аутопсийном материале.

Материалы и методы

В исследование был включен аутопсийный материал внутригрудных (паратрахеальных, бифуркационных) лимфатических узлов от 17 пациентов (12 мужчин и пять женщин), умерших в возрасте от 58 до 93 лет, проходивших лечение в инфекционных стационарах Москвы по поводу COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения в период с апреля по май 2020 года. Патологоанатомические вскрытия с соблюдением норм биобезопасности проводились в ЦНИИ туберкулеза Минздрава России. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование выполнено в патологоанатомическом отделении НМИЦ гематологии Минздрава России.

Характеристика умерших от новой коронавирусной инфекции, вошедших в данное исследование, представлена в таблице 1. Диагноз новой коронавирусной инфекции у пациентов с позитивным результатом как прижизненного, так и повторного посмертного ПЦР исследования на РНК SARS-CoV-2 был установлен на основании клинико-эпидемиологических и патологоанатомических критериев [25]. Степень поражения легочной паренхимы оценивалась морфологически на вскрытии и при помощи КТ органов грудной клетки согласно рекомендациям Научно-практического клинического центра диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы (март 2020 года), рекомендациям ВОЗ и Минздрава России [25, 26]. У всех умерших на вскрытии диагностированы характерные для COVID-19 диффузное альвеолярное повреждение и острый респираторный дистресс-синдром (клинически). Нарушения гемостаза (синдром гиперкоагуляции) диагностировали при жизни по следующим параметрам с использованием референсных значений соответствующих лабораторий: активированное частичное тромбопластиновое время [АЧТВ] (увеличение), протромбиновое время [ПВ] (увеличение), фибриноген (повышение концентрации), D-димер (повышение концентрации).

Гистологическое исследование. Исследованы гистологические препараты ткани лимфатических узлов 17 пациентов, окрашенные гематоксилином и эозином, с оценкой следующих морфофункциональных зон и структур: 1) В-зависимая зона (лимфоидные фолликулы); 2) Т-зависимая зона (паракортикальная зона); 3) синусы (расширены, облитерированы, клеточный состав, включения в цитоплазме макрофагов); 4) кровеносные сосуды (мелкие кровеносные сосуды, вены); 5) строма (наличие кровоизлияний, явлений фиброза).

Имуногистохимическое (ИГХ) исследование было выполнено на парафиновых срезах лимфатических узлов с использованием панели антител на иммуногистохимическом оборудовании Leica BOND-MAX (Германия) (табл. 2). Оценку ИГХ препаратов проводили полуколичественным методом в 10 полях зрения ($\times 200$).

Таблица 1 | Table 1

**Характеристика пациентов, вошедших в исследование |
Clinical and epidemiological characteristics of patients in this study**

Параметр Parameter	Число пациентов Number of patients
Мужской пол Male	12 (70,6%)
Женский пол Female	5 (29,4%)
Медиана (диапазон) возраста, лет Median (range) age, years	78 (58–93)
Медиана (диапазон) длительности стационарного этапа заболевания, дней Median (range) disease duration, days	19 (8–42)
РНК SARS-CoV-2, ПЦР положительный RNA SARS-CoV-2, PCR positive	17 (100%)
Медиана и диапазон догоспитального этапа заболевания, дней Median and range of the disease prehospital phase, days	12–16
Коинфекция бактериальная (<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>) Co-infection (<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>)	6 (35%)
Внутригрудная лимфаденопатия Intrathoracic lymphadenopathy	10 (58,8%)
Синдром гиперкоагуляции (по данным коагулограммы) Hypercoagulopathy (based on coagulation panel)	12 (70,6%)
Абсолютная (< 1,0 тыс/мкл) или относительная (<19%) лимфопения Absolute (<1.0 x 10 ⁹ /L) or relative (<19%) lymphocytopenia	
– при поступлении в стационар at presentation	11 (64,7%)
– при прогрессировании at progression	17 (100%)
Степень поражения легочной паренхимы CT grading of COVID-19 severity (extent of lung involvement)	
КТ1–КТ2 (<50%) CT1–CT2 (<50%)	3 (17,7%)
КТ3–КТ4 (50% и более) CT3–CT4 (50% or more)	14 (82,3%)
Коморбидные заболевания Comorbidities	
– ожирение obesity	6 (35,3%)
– сахарный диабет 2-го типа type 2 diabetes mellitus	4 (23,5%)
– сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, ЦВБ) cardiovascular disease (IHD, cerebro-vascular diseases)	5 (29,4%)
– гипертоническая болезнь hypertension disease	6 (35,3%)
– ХОБЛ/эмфизема легких COPD/lung emphysema	2 (11,8%)
– злокачественное новообразование любой локализации malignant neoplasms	2 (11,8%)
Получали противовирусную терапию Received anti-viral agents	8 (47,1%)

Таблица 2 | Table 2

Характеристика антител для ИГХ-исследования | Characteristics of antibodies used in the study

Антитело Antibody	Клон, производитель Clone, manufacturer	Разведение Dilution	Функциональная характеристика Functional activity
CD20	MJ1, Leica	RTU	В-клетки
CD4	4B12, Leica	RTU	Т-клетки хелперы (Th1, Th2) T-helpers (Th1, Th2)
CD8	4B11, Leica	RTU	Цитотоксические Т-клетки Cytotoxic T-cells
CD30	JCM182, Leica	1:50	Активационный антиген Activation antigen
CD123	BR4MS, Leica	1:20	Плазмоцитоподобные дендритные клетки Plasmacytoid dendritic cells
CD138	EP201, Epitomics	1:100	Плазматические клетки Plasma cells
CD279 (PD1)	NAT105, Cell Marque	1:50	PD1-корцепторный ингибитор, сопровождающий этапы активации CD4 ⁺ , CD8 ⁺ Т-клеток, маркер Т-клеточного истощения PD1-coreceptor inhibitor accompanying the stages of CD4 ⁺ , CD8 ⁺ T-cell activation, marker of T-cell depletion

RTU – готовые к применению

RTU – ready-to-use

Результаты

Гистологическое исследование. В лимфатических узлах выявлен ряд особенностей гистоархитектоники (рис. 1 А–Н): 1) редукция лимфоидных фолликулов (n=12), 2) расширение паракортикальной зоны (n=12), 2) расширение паракортикальной зоны

с реактивным плазмоцитозом (n=14), экстрафолликулярной В-клеточной активацией в виде рассеянных парафолликулярно и в паракортикальной зоне крупных лимфоидных клеток с морфологией центробластов и иммунобластов (n=15); 3) расширение

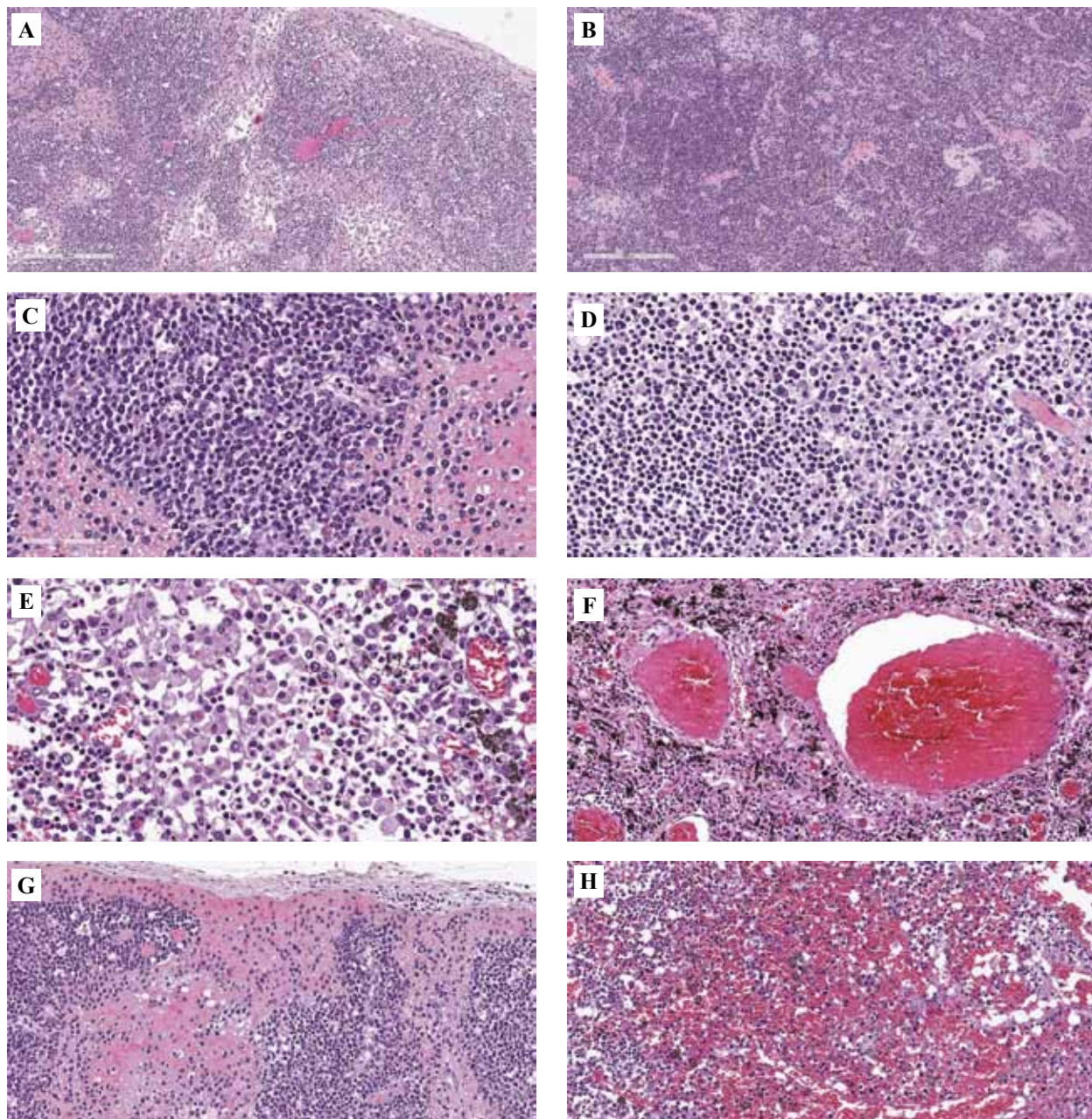


Рис. 1. Морфологические особенности интраторакальных лимфатических узлов при COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения. А – редукция лимфоидных фолликулов, $\times 200$, В – расширение паракортикальной зоны, $\times 200$, С – пласты плазматических клеток в паракортикальной зоне (реактивный плазмоцитоз), $\times 400$, D – активированные крупные лимфоидные клетки в паракортикальной зоне, $\times 400$, E – расширенные синусы, в их просвете – гистиоциты с признаками гемофагоцитоза, плазматические клетки, лимфоидные клетки, $\times 400$, F – феномен сладжа эритроцитов и формирование красных тромбов в просвете сосудов, $\times 200$, G – дилатированные полнокровные синусы, $\times 200$, H – массивное кровоизлияние с нарушением гистоархитектоники, $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 1. Morphological features of intrathoracic lymph nodes from patients with severe COVID-19.

A – lymphoid follicle reduction, $\times 200$, B – paracortex expansion, $\times 200$, C – plasma cell sheets in paracortex (reactive plasmacytosis), $\times 400$, D – activated large lymphoid cells in paracortex, $\times 400$, E – expanded sinuses with histiocytes, hemophagocytic cells, plasma cells, lymphocytes, $\times 400$, F – erythrocyte aggregation and red thrombi, $\times 200$, G – dilated congested sinuses, $\times 200$; H – lymph node architecture erased by massive hemorrhage, $\times 200$. H&E stain

синусов, в их просвете – гистиоциты (n=17), мелкие лимфоидные клетки (n=17), плазмоциты (n=14), иммунобласты (n=12), плазмоцитоидные дендритные клетки (n=13), эритроциты (n=7), отложения фибрина (n=1); 4) полнокровные сосуды (n=15), в части лимфа-

тических узлов – наличие тромбов (организующихся, фибриновых, организованных) в мелких кровеносных сосудах (n=3); в строме – диапедезные или диффузные кровоизлияния (n=9), реже – массивные кровоизлияния (n=3). В большинстве наблюдений (n=12) были

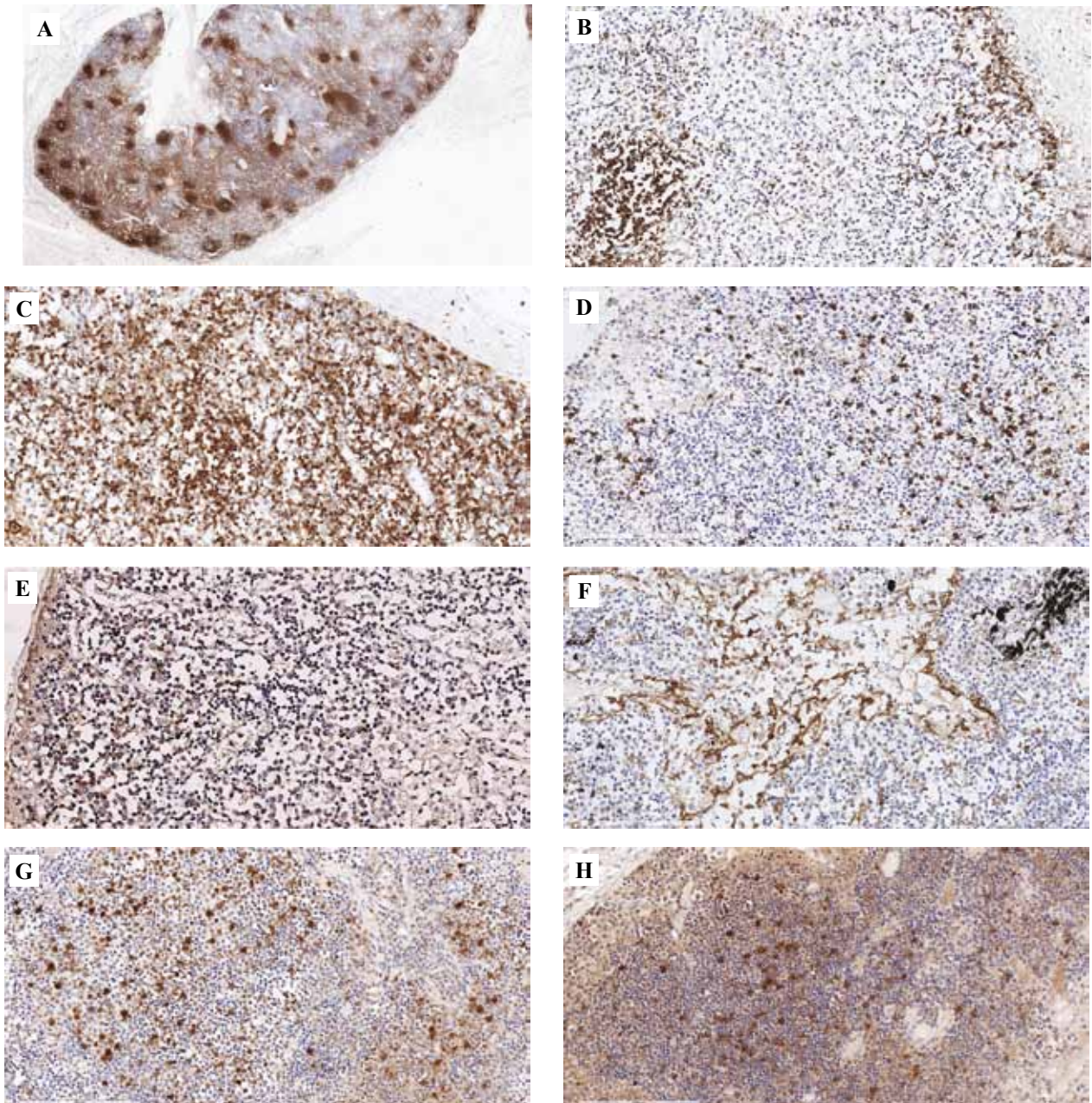


Рис. 2. Особенности иммуногистоархитектоники интраторакальных лимфатических узлов при COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения.

A, B – редукция лимфоидных фолликулов, CD20⁺, ×25 и ×200, C – преобладание в паракортикальной зоне CD4⁺ лимфоидных Т-клеток, ×200, D – немногочисленные CD8⁺ лимфоидные Т-клетки, ×200; E – CD138⁺ многочисленные зрелые плазматические клетки расположены в просвете синусов, в паракортикальной зоне, ×200, F – CD123⁺ плазмоцитоидные дендритические клетки в просвете синусов, ×200, G – экспрессия активационного антигена CD30 лимфоидными клетками, ×200, H – экспрессия PD-1 на поверхности лимфоидных клеток, ×200. Иммуногистохимический анализ

Fig. 2. Immunohistochemical characteristics of intrathoracic lymph nodes in severe COVID-19.

A, B – immunostaining highlights follicle reduction, ×25 and ×200, C – paracortex is rich with CD4⁺ T-lymphocytes, ×200, D – CD8⁺ T-lymphocytes are sparse ×200, E – CD138⁺ immunostaining highlights plasma cells distribution in sinuses and paracortical zone, ×200, F – CD123⁺ immunostaining highlights increased number of plasmacytoid dendritic cells in sinuses, ×200, G – expression of activation antigen CD30 in lymphocytes, ×200, H – up-regulated expression of PD-1 in lymphocytes ×200. Immunohistochemical assay

обнаружены признаки гемофагоцитоза разной степени выраженности.

При ИГХ-исследовании выявлена депляция CD20⁺ лимфоидных В-клеток, преимущественно расположенных в кортикальной зоне (в пределах лимфоидных фолликулов при их наличии), признаки дезорганизации фолликулов не обнаружены. В паракортикальной зоне среди лимфоидных элементов преобладали CD4⁺ Т-клетки, в то время как CD8⁺ Т-клетки были немногочисленны. Отмечалось увеличение количества как лимфоидных клеток, экспрессирующих на своей поверхности PD-1 – раздельно, так и активированных лимфоидных клеток разного размера, экспрессирующих активационный антиген CD30. При реакции с антителами к CD123 в просвете краевого и промежуточного синусов визуализировались многочисленные плазмцитоподобные дендритные клетки, расположенные разрозненно и в виде небольших групп. При реакции с антителами к CD138 отмечалось увеличенное количество зрелых плазматических клеток, расположенных как в паракортикальной зоне, так и в просвете синусов (рис. 2 А–Н).

Обсуждение

При гистологическом исследовании в паракортикальной зоне регионарных лимфатических узлов определялся выраженный реактивный плазмцитоз в сочетании с тенденцией к редукции В-зависимой зоны, что свидетельствует об активации гуморального иммунитета при COVID-19.

В синусах нами обнаружено увеличенное количество циркулирующих секретирующих интерферон типа I плазмцитоподобных дендритных клеток, участвующих в противовирусной иммунной защите.

Расширение паракортикальной зоны происходит за счет зрелых плазматических клеток и Т-хелперов (CD4⁺), наиболее вероятно Т-хелперов типа 2 (Th2-лимфоциты), стимулирующих терминальную дифференцировку В-клеток в плазматические клетки. Прогрессия заболевания и летальный исход, несмотря на наличие выраженного плазмклеточного субстрата гуморального иммунитета, позволяют предположить, что несостоятельность иммунного ответа связана с нарушением функционального взаимодействия между антигенпрезентирующими клетками Th2-лимфоцитами и В-лимфоцитами, дифференцирующимися в плазматические клетки. Данное предположение в некоторой мере подтверждается результатами исследований, посвященных анализу субпопуляций лимфоцитов в периферической крови. Так, С. Qin et al. показали, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с имеющими легкую форму заболевания наблюдается нарушение соотношения наивных CD4⁺ Т-клеток и CD4⁺ Т-клеток памяти со значительной депляцией последних [27]. Данные результаты могут объяснить функциональную несостоятельность выявленных нами в достаточном количестве CD4⁺

Т-хелперов в лимфатических узлах и недостаточную секреторную активность зрелых плазматических клеток. При сравнении абсолютного количества субпопуляций циркулирующих лимфоцитов у пациентов с тяжелым COVID-19 и пациентов, больных гриппом А(H1N1) 2009, E. T. Giamarellos-Bourboulis et al. выявили сниженное количество CD3⁺CD4⁺CD45⁺ лимфоцитов и повышенное количество CD19⁺CD45⁺ лимфоцитов при COVID-19. При этом концентрация иммуноглобулинов основных классов (IgM, IgG, IgA) в плазме крови пациентов с COVID-19 сохранялась низкой [28]. Таким образом, выявляемый в лимфатических узлах морфологический субстрат гуморального звена иммунитета при COVID-19 тяжелого течения не транслируется в эффективный гуморальный иммунный ответ с выработкой нейтрализующих анти-SARS-CoV-2 антител. Следует подчеркнуть, что в среднем к 14-м суткам после инфицирования уровень антител IgG должен достигать максимальных значений, однако вирусспецифичные антитела типов IgG1, IgG2, IgG3 могут активировать белок C4 системы комплемента, синтезируемый макрофагами легких, и способствовать повреждению ткани легких, ассоциированному с повреждением сосудистых стенок.

Выявленная депляция цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺) представляет собой морфологический субстрат истощения клеточного иммунного ответа у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. Данные изменения в лимфатических узлах соотносятся с выявляемой CD8⁺ лимфопенией в крови у пациентов с COVID-19 тяжелого течения, что предлагается использовать в качестве независимого прогностического фактора и маркера эффективности терапии [29, 30]. Эти данные указывают на формирование иммунодефицита у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, что следует учитывать как фактор риска возникновения или обострения бактериальных инфекционных заболеваний, имеющих высокую тенденцию к хронизации, при возможном изменении эпидемиологической обстановки по ряду бактериальных инфекций. Полученные нами данные соотносятся с описанными Ф.Г. Забозлаевым с соавторами лимфоидными инфильтратами межальвеолярных перегородок, а также периваскулярного интерстиция в разные сроки повреждения легких при COVID-19 и свидетельствуют в пользу быстрого истощения Т-клеточного цитотоксического иммунного ответа. Представляют интерес данные этой группы исследователей о слабой выраженности гуморального ответа при фульминантном течении COVID-19, интерстициальной пневмонии (до 10 суток) наряду с резким снижением CD20⁺ В-клеток и отсутствием плазматических клеток в персистирующую фазу повреждения легких (11–20-е сутки), что контрастирует с морфологической картиной выраженного реактивного плазмцитоза в регионарных внутригрудных лимфатических узлах, которую мы наблюдали в нашей группе

пациентов с COVID-19 с медианой длительности заболевания 19 дней. В связи с изложенным выше следует отметить, что выраженный морфологический субстрат гуморального иммунитета в лимфатических узлах не обеспечивает эффективный гуморальный системный (циркулирующие антитела классов М и G) и местный ответ (антитела класса А и их клетки-продуценты в легких) [12, 28].

Общая деплеция лимфоцитов в крови (лимфопения), выявленная у всех пациентов в исследованной нами выборке при прогрессировании заболевания, описывается рядом авторов у значительной части пациентов с COVID-19 тяжелого течения [20–23]. Помимо этого существуют опубликованные данные о выраженной деплеции лимфоцитов во вторичных иммунных органах (лимфатические узлы, селезенка), однако они весьма ограничены. Так, массивные некрозы и поля апоптотически измененных лимфоцитов с нарушением дифференциации лимфоидных фолликулов и паракортикальной зоны лимфатических узлов описаны Y. Chen et al. на выборке из шести пациентов [30]. В нашем исследовании в одном наблюдении выявлен крупноочаговый некроз лимфоидной ткани, скорее вследствие тромбирования сосудов разного калибра. Несмотря на обеднение В-зависимой зоны с тенденцией к выраженной редукции лимфоидных фолликулов, гистоархитектоника лимфатических узлов была в целом сохранна в большинстве случаев, за исключением трех лимфатических узлов с массивными кровоизлияниями в строме и просветах лимфоидных синусов. На светооптическом уровне ни в одном из наблюдений нами не выявлены выраженные признаки апоптоза. При использовании метода трансмиссионной электронной микроскопии, по данным H. Y. Zheng et al. [31], в клетках лимфатических узлов и селезенки можно обнаружить вирусные частицы.

Предполагается важная роль клинически значимой лимфопении в патогенезе тяжелого течения COVID-19, однако механизмы ее развития до сих пор остаются неясными. Рядом авторов выдвинуты гипотезы о различных факторах, приводящих к снижению количества лимфоцитов. Рассматриваются такие механизмы как SARS-CoV-2-индуцированный апоптоз и IL-1 β -индуцированный пироптоз в рамках «цитокинового шторма» и синдрома активации макрофагов (вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза) [16, 20, 32–34]. Показано, что цитокиновый профиль пациентов с COVID-19 тяжелого течения соответствует наблюдаемому при синдроме активации макрофагов [28, 32], что соотносится с таковым при туберкулезной инфекции. Необходимо отметить, что в нашем исследовании в большинстве случаев были выявлены морфологические признаки гемофагоцитоза разной степени выраженности (в синусах лимфатических узлов), которые могут наблюдаться при септическом шоке вирусной, бактериальной этиологии, гемотрансфузиях, неопластическом синдроме, а также наиболее заметны при

синдроме активации макрофагов [33, 34]. Подобные изменения были описаны отечественными авторами у пациентов с COVID-19 [34].

Деплеция лимфоцитов не единственный возможный механизм неэффективного иммунного ответа при внедрении SARS-CoV-2 в организм человека. Так, наряду со снижением количества лимфоцитов может наблюдаться их функциональное истощение. Значительное функциональное истощение CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов с высоким уровнем экспрессии антигенов-супрессоров уже описано при инфекциях, вызванных вирусами гепатита В и С, ВИЧ, аденовирусами [35]. Появляются данные о наличии данного фактора в патогенезе нарушения иммунного ответа и при COVID-19 [36, 37]. Согласно результатам исследования B. Diao et al., при COVID-19 тяжелого течения наблюдается повышенная экспрессия маркеров истощения (PD-1 и др.) Т-лимфоцитами как в крови, так и в ткани легких [24]. В рамках своего исследования мы провели оценку функционального истощения лимфоцитов в ткани лимфатических узлов с использованием антител к PD-1 и выявили повышение его экспрессии в части лимфоидных клеток, преимущественно в паракортикальной зоне. Интересно, что количество лимфоидных клеток с экспрессией CD30 (маркер активации лимфоцитов) было сопоставимо с количеством лимфоидных клеток, экспрессирующих PD-1. Такая картина может быть связана с первичной избыточной активацией лимфоидных клеток, которая быстро приводит к их истощению, что выражается в одномоментном присутствии увеличенного количества лимфоидных клеток с экспрессией в ткани лимфатического узла этих функционально противоположных маркеров.

Обнаруженные нами изменения в кровеносных сосудах (полнокровие, феномен сладжа эритроцитов, формирование тромбов, набухание стенок) и строме (диапедезные и массивные кровоизлияния) лимфатических узлов сходны с явлениями, описанными отечественными и зарубежными авторами в ткани легких, а также в селезенке и лимфоузлах [11–13, 34], и иллюстрируют эндотелиальные нарушения и изменения системы свертываемости крови, которые определяются лабораторно. Часто наблюдаемое развитие гиперкоагуляционного синдрома у пациентов с COVID-19 непосредственно связано с патогенезом заболевания: одним из основных предполагаемых механизмов считается связывание вирусом рецептора АПФ2 (молекулярная мишень для SARS-CoV-2) при его проникновении в эндотелиоциты и, как следствие, нарушение метаболизма ангиотензина II, приводящее к активации эндотелия, выбросу провоспалительных цитокинов, нарушению проницаемости стенки сосудов разного калибра и их целостности, формированию эндотелиита и тромбоваскулитов [18, 19, 34]. В нашем исследовании на светооптическом уровне набухание эндотелия венул (косвенный признак активации и повреждения эндотелия) было нерезко вы-

раженным. Вероятнее всего, это может быть связано с тем, что была проведена оценка ткани лимфатических узлов на поздних этапах развития заболевания, в то время как предполагаемая активация эндотелия происходит на ранней стадии внедрения вируса в клетки-мишени.

Заключение

Морфологическая картина и результаты ИГХ исследования в ткани лимфатических узлов пациентов с COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения демонстрируют морфоиммуногистохимический субстрат истощения иммунного ответа, что характеризуется как деплецией В-клеток и CD8⁺ Т-лимфоцитов, так и значительным реактивным плазмозитозом, возможно, ассоциированным с неэффективной продукцией антител. Другим объяснением может служить отсутствие значимой роли гуморального иммунитета при тяжелых формах COVID-19, при которых активация Т-клеточного звена иммунитета имеет решающее значение. Соотношение экспрессии активационного антигена CD30 и супрессорного белка PD-1 свидетельствует об избыточной активации лимфоцитов с последующим быстрым функциональным истощением. Таким образом, наблюдаются признаки несостоятельности Т-клеточного иммунитета у пациентов, страдающих COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения, что сопровождается неэффективностью гуморального ответа. В совокупности описанные явления позволяют высказать предположение о формировании иммунодефицита у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, что обуславливает возможность присоединения либо реактивации инфекций вирусной или бактериальной этиологии, имеющих тенденцию к хронизации.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – А.М. Ковригина.
Сбор и обработка материала – Е.А. Шаламова, А.М. Ковригина, Ю.С. Березовский, Д.В. Калинин, Е.М. Грецов, Д.И. Чеботарев.
Написание текста – Е.А. Шаламова, А.М. Ковригина.
Редактирование – все авторы.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – А.М. Kovrigina.
Collected the data and performed the analysis – Е.А. Shalamova, А.М. Kovrigina, Yu.S. Berezovskiy, D.V. Kalinin, Е.М. Gretsov, D.I. Chebotarev.
Wrote the paper – Е.А. Shalamova, А.М. Kovrigina.
Edited the manuscript – all authors.

Литература/References

1. *Lu H, Stratton CW, Tang YW.* Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020;92(4):401–2. DOI: 10.1002/jmv.25678.
2. *Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579(7798):265–9. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.
3. *Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. *Vijayvargiya P, Esquer Garrigos Z, Castillo Almeida NE, Gurram PR, Stevens RW, Razonable RR.* Treatment considerations for COVID-19: acritical review of the evidence (or lack thereof). *Mayo Clin Proc.* 2020;95(7):1454–66. DOI:10.1016/j.mayocp.2020.04.027.
5. *Şimşek Yavuz S, Ünal S.* Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2020;50(SI-1):611–9. DOI:10.3906/sag-2004-145.
6. *Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S.* A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020;57:279–83. DOI:10.1016/j.jcrc.2020.03.005.
7. *Esposito S, Noviello S, Pagliano P.* Update on treatment of COVID-19: ongoing studies between promising and disappointing results. *Infez Med.* 2020;28(2):198–211. PMID: 32335561.
8. *Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet.* 2020;395(10240):1845–54. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31208-3.
9. *Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR.* Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies. *Viruses.* 2020;12(3):254. DOI:10.3390/v12030254.
10. *Hotez PJ, Corry DB, Bottazzi ME.* COVID-19 vaccine design: the Janus face of immune enhancement. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):347–8. DOI:10.1038/s41577-020-0323-4.
11. *Самсонова М.В., Михалева Л.М., Зайратьянц О.В., Варясин В.В., Быканова А.В., Мишнев О.Д. и др.* Патология легких при COVID-19 в Москве. Архив патологии. 2020;82(4):32–40. DOI:10.17116/patol20208204132.
Samsonova MV, Mikhalyova LM, Zairatyants OV, Varyasin VV, Bykanova AV, Mishnev OD et al. Lung pathology of COVID-19 in Moscow. *Archive of Pathology.* 2020;82(4):32–40 (In Russ.). DOI:10.17116/patol20208204132.
12. *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.
Zabozlaev FG, Kravchenko EV, Gallyamova AR, Letunovskiy NN. Pulmonary pathology of the new coronavirus disease (COVID-19). The preliminary analysis of post-mortem findings. *Journal of Clinical Practice.* 2020;11(2):21–37 (In Russ.). DOI:10.17816/clinpract34849.
13. *Scendoni R, Marchesani F, Cannovo N, Fedeli P, Cingolani M.* Histopathology of COVID-19 pneumonia in two non-oncological, non-hospitalised cases as a reliable diagnostic bench-

- mark. *Diagn Pathol* 2020;15(1):73. DOI:10.1186/s13000-020-00990-4.
14. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108142. DOI:10.1016/j.diabres.2020.108142.
 15. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020;395(10235):1517–20. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
 16. Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med*. 2020;217(6):e20200678. DOI:10.1084/jem.20200678.
 17. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):769–77. DOI:10.1093/cid/ciaa272.
 18. Franchini M, Marano G, Cruciani M, Mengoli C, Pati I, Masiello F et al. COVID-19-associated coagulopathy. *Diagnosis (Berl)*. 2020;18;7(4):357–63. DOI:10.1515/dx-2020-0078.
 19. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., Багдасарян Т.Р., Грецов Е.М., Демуря С.А. и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-COV-2. Судебная медицина. 2020;6(2):8–30. DOI: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30.
Kogan EA, Berezovsky YuS, Protsenko DD, Bagdasaryan TR, Gretsov EM, Demura SA et al. Pathological anatomy of infection caused by SARS-CoV-2. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2020;6(2):8–30 (In Russ.). DOI: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30.
 20. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggemann MC et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020;75(7):1564–81. DOI:10.1111/all.14364.
 21. Sun S, Cai X, Wang H, He G, Lin Y, Lu B et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clin Chim Acta*. 2020;507:174–80. DOI:10.1016/j.cca.2020.04.024.
 22. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):33. DOI: 10.1038/s41392-020-0148-4.
 23. Cecere TE, Todd SM, Leroith T. Regulatory T cells in arterivirus and coronavirus infections: do they protect against disease or enhance it? *Viruses*. 2012;4(5):833–46. DOI:10.3390/v4050833.
 24. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L et al. Reduction and functional exhaustion of T Cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:827. DOI:10.3389/fimmu.2020.00827.
 25. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7. Утверждены Минздравом России 3 июня 2020 года.
Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)». Version 7. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation 03 June 2020 (In Russ.).
 26. Hani C, Trieu NH, Saab I, Dangeard S, Bennani S, Chassagnon G et al. COVID-19 pneumonia: a review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn Interv Imaging*. 2020;101(5):263–8. DOI:10.1016/j.diii.2020.03.014.
 27. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762–8. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
 28. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe*. 2020;27(6):992–1000.e3. DOI:10.1016/j.chom.2020.04.009.
 29. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis*. 2020;221(11):1762–9. DOI: 10.1093/infdis/jiaa150.
 30. Zheng HY, Zhang M, Yang CX, Zhang N, Wang XC, Yang XP et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):541–3. DOI:10.1038/s41423-020-0401-3.
 31. Chen Y, Feng Z, Diao B, Wang R, Wang G, Wang C et al. The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.27.20045427.
 32. Fathi N, Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biol Int*. 2020;44(9):1792–7. DOI:10.1002/cbin.11403.
 33. Gars E, Purington N, Scott G, Chisholm K, Gratzinger D, Martin BA et al. Bone marrow histomorphological criteria can accurately diagnose hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica*. 2018;103(10):1635–41. DOI:10.3324/haematol.2017.186627.
 34. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М. и др. / Под ред. О.В. Зайратьянца. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас. Москва, ГБУ НИИОЗММ ДЗМ, 2020. 140 с.
Zayratyants OV, Samsonova MV, Mikhaleva LM, Chernayev AL, Mishnev OD, Krupnov NM et al. / OV Zayratyants (ed.). COVID-19 Anatomical Pathology: Atlas. Moscow, Scientific Research Institute of Health Organization and Medical Management of the Moscow Department of Health, 2020. 140 p. (In Russ.)
 35. Okoye IS, Houghton M, Tyrrell L, Barakat K, Elahi S. Coinhibitory receptor expression and immune checkpoint blockade: maintaining a balance in CD8+ T cell responses to chronic viral infections and cancer. *Front Immunol*. 2017;8:1215. DOI:10.3389/fimmu.2017.01215.
 36. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):533–5. DOI:10.1038/s41423-020-0402-2.
 37. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduct and Target Ther*. 2020;5(1):128. DOI: 10.1038/s41392-020-00243-2.

Информация об авторах

Алла Михайловна Ковригина – доктор биологических наук, заведующая патологоанатомическим отделением НМИЦ гематологии, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии Академии постдипломного образования ФНКЦ ФМБА России.

Елена Александровна Шаламова – врач-ординатор патологоанатомического отделения НМИЦ гематологии.

Юрий Сергеевич Березовский – заведующий патологоанатомическим отделением Центрального научно-исследовательского института туберкулеза.

Дмитрий Валерьевич Калинин – кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского.

Евгений Михайлович Грецов – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Центрального научно-исследовательского института туберкулеза.

Татевик Рафиковна Багдасарян – кандидат медицинских наук, заведующая 1-м терапевтическим отделением отдела фтизиатрии Центрального научно-исследовательского института туберкулеза.

Людмила Алексеевна Семенова – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии Центрального научно-исследовательского института туберкулеза.

Дмитрий Ильич Чеботарев – аспирант, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ гематологии.

Мария Викторовна Самсонова – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией патологической анатомии НИИ пульмонологии ФМБА России, старший научный сотрудник патоморфологического отделения Московского клинического научно-практического Центра имени А.С. Логинова.

Андрей Львович Черняев – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии НИИ пульмонологии ФМБА России, профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии РНИМУ имени Н.И. Пирогова, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека.

Людмила Михайловна Михалева – доктор медицинских наук, профессор, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии НИИ морфологии человека; заведующая патологоанатомическим отделением ГКБ № 31.

Олеко Дмитриевич Мишнев – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Элла Владимировна Курилина – заведующая отделением патологической анатомии НМИЦ кардиологии.

Олег Вадимович Зайратьянц – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Author information

Alla M. Kovrigina – Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathology Department, National Research Center for Hematology; Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Pathological Anatomy, Academy of Postgraduate Education under FSBU FSCC of FMBA of Russia.
<https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Elena A. Shalamova – Resident, Pathology Department, National Research Center for Hematology.
<https://orcid.org/0000-0002-0655-072X>

Yuriy S. Berezovskiy – Head of the Pathology Department, Central Tuberculosis Research Institute.
<https://orcid.org/0000-0001-5904-0021>

Dmitry V. Kalinin – Cand. Sci. (Med.), Head of the Pathology Department, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.
<https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>

Evgeniy M. Gretsov – Pathologist, Pathology Department, Central Tuberculosis Research Institute.
<https://orcid.org/0000-0002-2337-4692>

Tatevik R. Bagdasaryan – Cand. Sci. (Med.), Head of the First Therapy Department, of Phthisiology Unit, Central Tuberculosis Research Institute.
<https://orcid.org/0000-0001-9910-1570>

Ludmila A. Semenova – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Division Pathomorphology, Cellular Biology and Biochemistry, Central Tuberculosis Research Institute.
<https://orcid.org/0000-0002-1782-7763>

Dmitry I. Chebotarev – Postgraduate Student, Pathologist, Pathology Department, National Research Center for Hematology.
<https://orcid.org/0000-0003-2146-0818>

Maria V. Samsonova – Dr. Sci. (Med.), Head of the Anatomical Pathology Laboratory, Pulmonology Scientific Research Institute; Senior Researcher, Pathomorphology Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
<https://orcid.org/0000-0001-8170-1260>

Andrey L. Chernayev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Fundamental Pulmonology Department, Research Institute of Pulmonology; Professor, Department of Anatomical Pathology and Clinical Anatomical Pathology, Pirogov Russian National Research Medical University; Leading Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Research Institute of Human Morphology.
<https://orcid.org/0000-0003-0973-9250>

Ludmila M. Mikhaleva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Head of the Laboratory of Clinical Morphology, Research Institute of Human Morphology; Head of the Pathology Department, City Clinical Hospital No. 31.
<http://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Oleko D. Mishnev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, General Medicine faculty, Pirogov Russian National Research Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-6466-9147>

Ella V. Kurilina – Head of the Pathology Department, National Medical Research Center of Cardiology.
<https://orcid.org/0000-0002-3208-534X>

Oleg V. Zayratyants – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
<https://orcid.org/0000-0003-3606-3823>