

Патологическая анатомия поражения сосудов легких при COVID-19

С.С. Тодоров, А.С. Казьмин, В.Ю. Дерibas, С.С. Тодоров (мл.)

ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Резюме. Патологическая анатомия поражения сосудов легких является фундаментом понимания патогенеза и морфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19). В представленном обзоре акцент сделан на морфологических особенностях повреждения сосудов легких при COVID-19. Известно, что данный вирус способен вызывать не только цитопатическое действие с поражением клеток разных органов и тканей (альвеолоциты II типа, кардиомиоциты, нейроны, эпителиоциты желудочно-кишечного тракта), но и эндотелиотропное, что усугубляет развитие и течение острого альвеолярного повреждения легких. На основании данных литературы, изученных за период 2020–2022 годов, охарактеризованы микроскопические изменения стенок сосудов легких. Обсуждаются вопросы локального или системного поражения сосудов, динамика морфологических изменений в них, возможности развития микроангиопатии, васкулита, эндотелиита при COVID-19. Особое внимание уделено возможным механизмам развития эндотелиопатии при COVID-19, роли новой коронавирусной инфекции в генезе микротромбообразования. В перспективе патологоанатомическое исследование легких на материале аутопсий умерших при COVID-19 с применением гистологического, гистохимического, иммуногистохимического методов позволит уточнить особенности альтеративных, воспалительных изменений, репаративных процессов в стенках сосудов, неоангиогенеза в разные сроки развития заболевания.

Ключевые слова: патологическая анатомия, COVID-19, легкие, эндотелиопатия, эндотелиит, микротромбообразование

Для корреспонденции: Сергей Сергеевич Тодоров. E-mail: setodorov@yandex.ru

Для цитирования: Тодоров С.С., Казьмин А.С., Дерibas В.Ю., Тодоров С.С. (мл.). Патологическая анатомия поражения сосудов легких при COVID-19. Клини. эксп. морфология. 2022;11(2):6–12. DOI: 10.31088/CEM2022.11.2.6-12.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 29.07.2021. Получена после рецензирования 08.11.2021. Принята в печать 16.12.2021.

Pathological anatomy of lung vessels in COVID-19

S.S. Todorov, A.S. Kazmin, V.Yu. Deribas, S.S. Todorov (Jr.)

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Abstract. Pathological anatomy of pulmonary vascular lesions plays a key role in understanding the pathogenesis and morphogenesis of COVID-19. This review focuses on morphological features of pulmonary vascular injury in COVID-19. The virus is known to be capable of causing not only cytopathic cell damage of various organs and tissues (type II pneumocytes, cardiomyocytes, neurons, epithelial cells of the gastrointestinal tract) but also endotheliotropic damage that aggravates the development and course of acute alveolar damage to the lungs. We studied the literature on microscopic changes in the vessel walls in lung tissue for 2020–2022. This review discusses the issues of local or systemic vascular lesions, morphological changes in the vessels over time, the likelihood of the development of microangiopathy, vasculitis, and endotheliitis in COVID-19 patients. Particular attention is paid to possible mechanisms of endotheliopathy in COVID-19 patients and its role in the microthrombi genesis. We speculate that in the future, postmortem lung examination in COVID-19 patients using histological, histochemical, and immunohistochemical methods will clarify the features of alterative and inflammatory changes and reparative processes in the blood vessel walls, as well as neoangiogenesis at different stages of the disease.

Keywords: pathological anatomy, COVID-19, lungs, endotheliopathy, endotheliitis, microthrombus formation

Corresponding author: Sergey S. Todorov. E-mail: setodorov@yandex.ru

For citation: Todorov S.S., Kazmin A.S., Deribas V.Yu., Todorov S.S. (Jr.). Pathological anatomy of lung vessels in COVID-19. *Clin. exp. morphology*. 2022;11(2):6–12 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2022.11.2.6-12.

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

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

Received 29.07.2021. **Received in revised form** 08.11.2021. **Accepted** 16.12.2021.

Введение

С момента появления первых случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) прошло больше двух лет [1–3]. Однако вопросы, связанные с возникновением вируса, наличием его тропности к клеточным элементам органов и тканей, развитием иммунологического ответа макроорганизма, до сих пор остаются дискуссионными. Кроме того, данные литературы дают основание полагать, что инфекция, вызванная SARS-CoV-2, сопровождается высоким риском летального исхода по сравнению с заболеваниями, ассоциированными с вирусом гриппа и SARS-CoV-1 [1, 4–6].

В настоящее время известно, что SARS-CoV-2 представляет собой новый бета-коронавирус, который относится к группе вирусов с одноцепочечной РНК с белковым шипом – S-белком [7, 8].

Попадание вируса в организм воздушно-капельным путем вызывает поражение нижних дыхательных путей и легких, что приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [9–11].

Установлено, что вирус SARS-CoV-2 с помощью S-белка способен проникать в клетки разных органов (альвеолоциты II типа, кардиомиоциты, нейроны, эпителиоциты желудочно-кишечного тракта) посредством рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа – АПФ2. Данный рецептор является одним из ключевых компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая играет важную роль в контроле уровня артериального давления и регуляции водно-электролитного баланса. В дальнейшем благодаря участию трансмембранного белка серина-2 (transmembrane protease, serine 2, TMPRSS2) ускоряется процесс внедрения вируса в альвеолярные эпителиальные клетки легких, содержащие большое количество данных рецепторов [7, 12–14].

После попадания вируса в клетку-хозяина происходит его репликация, образуются везикулы, которые проникают в клеточную мембрану и потом в секрет дыхательных путей. Это, в свою очередь, вызывает активацию макрофагов, полиморфноядерных лейкоцитов с активной секрецией цитокинов, что приводит к развитию цитокинового шторма с участием IL-1, TNF-α, IL-6, каспазы 1 [15–17].

С другой стороны, вирус обладает эндотелиотропностью и может вызывать повреждение эндотелиоцитов кровеносных сосудов разных органов [18–20]. Однако тонкие механизмы воздействия вируса на клетки эндотелия сосудов легких, морфологические особенности их поражения в разные сроки заболевания до сих пор остаются малоизученными.

Цель работы – собрать и систематизировать накопленную за 2020–2022 годы информацию, касающуюся патологической анатомии поражения сосудов легких при COVID-19 с учетом морфологических и иммуногистохимических результатов исследования.

В рамках этого исследования проведен поиск источников литературы в базе данных PubMed по ключевым словам: COVID-19, endotheliopathy, endotheliitis, microangiopathy, morphology, immunohistochemistry, lung с выбором типов статей Clinical Trial, Case Report, Review, Systemic Review. Отбор статей проводился с учетом их информативности относительно темы настоящей работы, международного научного рейтинга журнала. После скрининга 95 источников литературы отобраны и проанализированы 52 наиболее актуальные статьи, доступные в полнотекстовом формате, которые вошли в данный обзор.

Патологическая анатомия поражения сосудов легких при COVID-19

В патологоанатомическом исследовании, основанном на анализе 12 аутопсий, описаны особенности поражений сосудов легких при COVID-19 [21]. При макроскопическом исследовании легкие были резко увеличены в размерах, полнокровные, отечные. В единичных случаях в сосудах легких имелись тромбы темно-красного цвета, геморрагические инфаркты. При гистологическом исследовании легких при COVID-19 отмечались резкое полнокровие капилляров альвеолярных перегородок и их разрывы. Кровеносные сосуды легких были дилатированы, в отдельных из них содержались тромбы. Авторы обращали внимание, что тромбоз отмечался в кровеносных сосудах как мелко-, так и крупного калибра, в том числе артериального и венозного типа.

Подобные морфологические изменения описаны и другими специалистами [22–25]. Наряду с этими изменениями имелись признаки пневмонита с явлениями организации и развитием интерстициального фиброза, наличием гиалиновых мембран в стенках альвеол. В одном наблюдении встретился так называемый паукообразный фиброз с перестройкой ткани паренхимы. В остальных органах – головном мозге, коже, печени, сердце, почках – определялись два типа морфологических изменений сосудов: 1) без повреждения эндотелия сосудов и тромбоза и 2) с повреждением эндотелиоцитов в сочетании с разрывами базальной мембраны и тромбозом. При этом периваскулярная воспалительная реакция отсутствовала. По мнению исследователей, COVID-19 представляет собой системное сосудистое заболевание, в основе которого лежит повреждение

или некроз эндотелиоцитов сосудов с формированием микротромбов, которые наиболее выражены в коже, головном мозге, печени [21, 26, 27].

T. Iba et al. считают, что при COVID-19 возникает местная и системная гиперкоагуляция [28]. По их мнению, местная гиперкоагуляция обусловлена микроангиопатией, в то время как системная связана с дефектом свертывания крови, который приводит к тромбозу крупных сосудов и является причиной развития тромбоза легочной артерии.

T. Menter et al. провели анализ 21 аутопсии умерших при COVID-19 и показали, что такие коморбидные состояния как ожирение, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца могут способствовать усилению тяжести инфекционного заболевания [20].

Аналогичные результаты были описаны другими исследователями [29–31]. По мнению авторов, непосредственной причиной смерти пациентов с COVID-19 является острая дыхательная недостаточность, в основе которой лежат диффузное альвеолярное повреждение и выраженное полнокровие капилляров в сочетании с микротромбами [20]. Это мнение сопоставимо с данными других исследователей [32, 33].

В работе С. Magro et al. показано, что при COVID-19 возникает пневмонит, который сопровождается развитием паукообразного повреждения межальвеолярных перегородок с вовлечением капилляров и образованием в них фибриновых тромбов с окружающей инфильтрацией нейтрофилами. Морфологические изменения, характерные для цитопатического действия вируса, обнаружены не были. Проявления острого альвеолярного повреждения с наличием гиалиновых мембран, воспалительной реакции, гиперплазии пневмоцитов II типа – классических признаков острого респираторного дистресс-синдрома были слабо выражены. Такой быстро прогрессирующий вариант течения обусловлен, вероятно, тромботической васкулопатией и является проявлением синдрома микроваскулярного повреждения с участием системы комплемента [19, 21].

В другом обзоре, представленном T. Iba et al. [34], имеются данные, что диффузное альвеолярное повреждение и микрососудистый тромбоз легких являются основными причинами острой дыхательной недостаточности при COVID-19. Эндотелиопатия, возникшая под действием SARS-CoV-2, приводит к развитию коагулопатии с формированием микротромбов в артериях и венах крупного и мелкого калибра, капиллярах разных органов. Кроме эндотелиального повреждения COVID-19 может стать причиной васкулита как проявления системной воспалительной реакции [34].

В обзоре K. Hasanet et al. представлены сведения, что при инфекции, вызванной SARS-CoV-2, возникает эндотелиальное повреждение как результат цитопатического действия вируса без последующей воспалительной реакции [35].

Тем не менее остается до конца неясным, в каких случаях COVID-19 возникает эндотелиопатия, а в ка-

ких васкулит, каков механизм развития данных патологических процессов.

Эндотелиопатия, эндотелиит, микроангиопатия, неангиогенез при COVID-19

До сих пор в современной литературе нет единого мнения относительно особенностей сосудистого повреждения при COVID-19. Одни авторы считают, что при новой коронавирусной инфекции возникают микроангиопатия и тромбоз [28], другие полагают, что эндотелиит и эндотелиолит [36, 37].

По мнению M. Ackermann et al., основанному на результатах семи аутопсий, при COVID-19 в легких могут быть выделены три группы сосудистых повреждений [38]. Первая группа представлена эндотелиальным повреждением, разрывом клеточных мембран, при этом в цитоплазме эндотелиоцитов имеются вирионы. Вторая группа изменений характеризуется микроангиопатией с преимущественным поражением капилляров, наличием в них тромбов. И наконец, в третьей группе сосудистые повреждения проявляются неангиогенезом с наличием почкующихся и непочкующихся тонкостенных сосудов ткани легких. По мнению авторов, различные сосудистые изменения могут по-разному влиять на клиническое течение COVID-19.

При оценке поражения сосудов легких при COVID-19 следует принимать во внимание, что после цитопатического действия вируса на клетки (альвеолоциты, эндотелиоциты, иммунокомпетентные клетки – макрофаги, лимфоциты) до реализации морфологических изменений в сосудах легких может пройти определенное время, что важно учитывать при оценке тяжести прогноза заболевания [39, 40].

По нашим данным, основанным на результатах патологоанатомического исследования 40 аутопсий умерших при COVID-19, наиболее выраженные альтеративные изменения в сосудах микроциркуляторного русла легких встречаются через 15–21 сутки от начала заболевания. Альтеративные изменения микрососудов легких представлены некрозом эндотелиоцитов, тромбозом капилляров, нейтрофильной инфильтрацией стенок, что, несомненно, способствует деструкции альвеолярных перегородок и усилению тяжести гипоксемии. На наш взгляд, указанный период является критическим в формировании порочного круга развития патологических процессов в легких (микротромбообразование, пневмонии) [41].

Наши данные согласуются с результатами других авторов [42], которые считают, что при COVID-ассоциированной пневмонии характерна комбинация нескольких патологических процессов – трахеобронхит, острое альвеолярное повреждение, повреждение сосудов с наличием тромбов в сосудах мелкого и крупного калибра.

В исследовании [43], основанном на результатах анализа 41 аутопсии, было показано, что при COVID-19 в сосудах легких имеются тромбы разной давности

вплоть до признаков организации, что является частой морфологической особенностью заболевания. При этом в ряде наблюдений обнаруживаются вирусинфицированные пневмоциты и эндотелиоциты кровеносных сосудов в течение всего периода болезни.

Существуют сведения об особенностях поражения сосудов легких в эксперименте. Так, в работе L. Allnoch et al., выполненной на 10 золотистых сиринских хомячках, интраназально инфицированных SARS-CoV-2 и выведенных из эксперимента через 1, 3, 6, 14 суток, было показано, что при SARS-CoV-2-ассоциированной инфекции в сосудах легких отмечались гипертрофия эндотелиоцитов, эндотелиолит, васкулит [44]. Воспалительный компонент в стенках сосудов легких и периваскулярно был представлен преимущественно макрофагами с небольшим количеством Т-лимфоцитов и нейтрофилов. Авторы полагают, что утрата в эндотелиоцитах сосудов аквапорина-1 – белка, формирующего специфичный водный канал в клеточной мембране, приводит к интерстициальному отеку легочной ткани, что в дальнейшем запускает развитие ее повреждений.

Возможные механизмы повреждения сосудов легких при COVID-19

Механизмы возможных патологических процессов в кровеносных сосудах легких при COVID-19 (микроангиопатия, васкулит, эндотелиит, эндотелиолит, микротромбоз) до конца не расшифрованы, что обусловлено различными методическими подходами к их оценке и, вероятно, разными стадиями развития инфекционного процесса.

Так, в работе С. Magro et al. показано, что в основе развития повреждений сосудов легких лежит преципитация крупных депозитов системы комплемента (C5b-9), мембраноатакующего комплекса, C4d, маннозосвязывающего лектина, ассоциированного с сериновой протеазой (MBL-МАСP2) [21]. По-видимому, активация системы комплемента усиливает прокоагулянтный статус и может вызывать развитие синдрома микроваскулярного повреждения, то есть ДВС-синдрома [45, 46].

U.R. Anoop et al. предполагают, что возникновение отека легких и микротромбоз сосудов являются нейронными по своей природе и обусловлены воспалительным повреждением nucleus tractus solitarius (NTS) головного мозга [47].

В работе S. Nagashima et al., основанной на сравнительном анализе аутопсий шести умерших при COVID-19 и гриппа H1N1 (10 случаев) и дополненной иммуногистохимическим исследованием с помощью антител к IL-6, TNF-α, ICAM-1, каспазе 1, было показано, что в основе эндотелиальной дисфункции при COVID-19 лежит пироптоз, вариант клеточной гибели [48]. Данный механизм повреждения клеток эндотелия способствует возникновению системного микротромбоза сосудов, что значительно утяжеляет клиническое течение болезни.

Заключение

COVID-19 представляет собой инфекционное заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2, с системным поражением органов и тканей (легкие, сердце, печень, почки, головной мозг, кожа) и сосудов. При этом поражение сосудов в виде микротромбов, микроангиопатии, микроваскулита, эндотелиита, обусловленное различными механизмами, может существенно ухудшать клиническое течение заболевания за счет прогрессирования тканевой гипоксии. Патологоанатомическое исследование легких на материале аутопсий умерших при COVID-19 с применением доказательных методов исследования (гистологический, гистохимический, иммуногистохимический) позволит уточнить особенности альтеративных, воспалительных изменений, репаративных процессов в стенках сосудов, неоангиогенеза в разные сроки развития заболевания.

Литература/References

1. Львов Д.К., Альховский С.В., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-CoV (*Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*): уроки эпидемии SARS-CoV. Вопросы вирусологии. 2020;65(1):6–15. DOI: 10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15.
Lvov DK, Alkhovskiy SV, Kolobukhina LV, Burtseva EI. Etiology of epidemic outbreaks COVID-19 in Wuhan, Hubei province, Chinese People Republic associated with 2019-nCoV (*Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus*, Subgenus *Sarbecovirus*): lessons of SARS-CoV outbreak. Problems of Virology. 2020;65(1):6–15 (In Russ.). DOI: 10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15.
2. World Health Organization. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (accessed 21.03.2022).
3. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the 8th meeting of the IHR Emergency Committee on COVID-19 – 14 July 2021. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (accessed 21.03.2022).
4. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021). Утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации. Interim Guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 10 (08.02.2021). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation.
5. Сугралиев А.Б. Поражения сердца у больных COVID-19. Кардиология. 2021;61(4):15–23. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1408.
Sugraliyev AB. Cardiac Involvement in COVID-19. *Kardiologiya.* 2021;61(4):15–23 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1408.

6. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802–10. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
8. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270–3. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
9. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
10. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z 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(10229):1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
11. 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. DOI: 10.17116/patol2020820515.
Rybakova MG, Karev VE, Kuznetsova IA. Anatomical pathology of novel coronavirus (COVID-19) infection. First impressions. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii.* 2020;82(5):5–15 (In Russ.). DOI: 10.17116/patol2020820515.
12. Tan HW, Xu YM, Lau ATY. Angiotensin-converting enzyme 2: The old door for new severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Rev Med Virol.* 2020;30(5):e2122. DOI: 10.1002/rmv.2122.
13. Hirano T, Murakami M. COVID-19: A new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome. *Immunity.* 2020;52(5):731–3. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.04.003.
14. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
15. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell.* 2020;181(2):281–292.e6. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
16. Ковригина А.М., Шаламова Е.А., Березовский Ю.С., Калинин Д.В., Грецов Е.М., Багдасарян Т.Р. и др. Патоморфологическая и иммуногистохимическая характеристика изменений лимфатических узлов у умерших от COVID-19 по данным аутопсий. Клиническая и экспериментальная морфология. 2020;9(4):12–23. DOI: 10.31088/CEM2020.9.4.12-23.
Kovrigina AM, Shalamova EA, Berezovskiy YuS, Kalinin DV, Gretsov EM, Bagdasaryan TR et al. Pathomorphological and immunohistochemical features of lymph nodes in COVID-19 patients (autopsy study). *Clinical and experimental morphology.* 2020;9(4):12–23 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2020.9.4.12-23.
17. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: A key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):355–62. DOI: 10.1038/s41577-020-0331-4.
18. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Благова О.В., Куклева А.Д., Богачева Г.А., Курилина Э.В. и др. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. *Кардиология.* 2020;60(7):4–10. DOI: 10.18087/cardio.2020.7.n1209.
Kogan EA, Berezovskiy YuS, Blagova OV, Kukleva AD, Bogacheva GA, Kurilina EV et al. Myocarditis in patients with COVID-19 confirmed by immunohistochemical. *Kardiologiya.* 2020;60(7):4–10 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2020.7.n1209.
19. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 2020;220:1–13. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
20. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020;77(2):198–209. DOI: 10.1111/his.14134.
21. Magro CM, Mulvey J, Kubiak J, Mikhail S, Suster D, Crowson AN et al. Severe COVID-19: A multifaceted viral vasculopathy syndrome. *Ann Diagn Pathol.* 2021;50:151645. DOI: 10.1016/j.anndiagnpath.2020.151645.
22. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, risk of thrombosis, and the rationale for anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029620938149. DOI: 10.1177/1076029620938149.
23. Levi M. COVID-19 coagulopathy vs disseminated intravascular coagulation. *Blood Adv.* 2020;4(12):2850. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002197.
24. Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med.* 2020;25(5):471–8. DOI: 10.1177/1358863X20932640.
25. 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.
26. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):e438–e440. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9.
27. Vishwajeet V, Purohit A, Kumar D, Vijayvergia P, Tripathi S, Kanchan T et al. Evaluation of liver histopathological findings of coronavirus disease 2019 by minimally invasive autopsies. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(2):390–7. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.07.004.

28. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. *Crit Care Med.* 2020;48(9):1358–64. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004458.
29. 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(10234):1417–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
30. Nizzoli ME, Merati G, Tenore A, Picone C, Consensi E, Perotti L et al. Circulating endothelial cells in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(8):E187–E188. DOI: 10.1002/ajh.25881.
31. Giusti B, Gori AM, Alessi M, Rogolino A, Lotti E, Poli D et al. Sars-CoV-2 induced coagulopathy and prognosis in hospitalized patients: A snapshot from Italy. *Thromb Haemost.* 2020;120(8):1233–6. DOI: 10.1055/s-0040-1712918.
32. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: A nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2000547. DOI: 10.1183/13993003.00547-2020.
33. Yamaoka-Tojo M. Vascular endothelial glycocalyx damage in COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9712. DOI: 10.3390/ijms21249712.
34. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res.* 2020;69(12):1181–9. DOI: 10.1007/s00011-020-01401-6.
35. Siddiqi HK, Libby P, Ridker PM. COVID-19 – A vascular disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2021;31(1):1–5. DOI: 10.1016/j.tcm.2020.10.005.
36. Благова О.В., Коган Е.А., Лутохина Ю.А., Куклева А.Д., Айнетдинова Д.Х., Новосадов В.М. и др. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов. *Кардиология.* 2021;61(6):11–27. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1659.
- Blagova OV, Kogan EA, Lutokhina YuA, Kukleva AD, Ainetdinova DH, Novosadov VM et al. Subacute and chronic post-covid myoendocarditis: clinical presentation, role of coronavirus persistence and autoimmune mechanisms. *Kardiologiya.* 2021;61(6):11–27 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1659.
37. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Михалева Л.М., Крупнов Н.М. и др. Патологическая анатомия COVID-19: опыт 2000 аутопсий. *Судебная медицина.* 2020;6(4):10–23. DOI: 10.19048/fm340.
- Zayratyants OV, Samsonova MV, Cherniaev AL, Mishnev OD, Mikhaleva LM, Krupnov NM et al. COVID-19 pathology: experience of 2000 autopsies. *Russian Journal of Forensic Medicine.* 2020;6(4):10–23 (In Russ.). DOI: 10.19048/fm340.
38. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
39. Zhang J, Tecson KM, McCullough PA. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. *Rev Cardiovasc Med.* 2020;21(3):315–9. DOI: 10.31083/j.rcm.2020.03.126.
40. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang CH, Zhang H, Bahel P et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: Evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020;7(8):e575–e582. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
41. Тодоров С.С., Дерibas В.Ю., Казьмин А.С., Резникова Г.Л., Макаренко Ю.М., Полесовой Ф.В. и др. Патоморфологические изменения в сосудах легких в разные сроки летальных исходов больных при COVID-19. *Медицинский вестник Юга России.* 2021;12(2):54–61. DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-2-54-61.
- Todorov SS, Deribas VYu, Kazmin AS, Reznikova GL, Makarenko YuM, Polesovoy FV et al. Pathomorphological changes in pulmonary vessels at different terms of lethal outcomes of patients with COVID-19. *Medical Herald of the South of Russia.* 2021;12(2):54–61 (In Russ.). DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-2-54-61.
42. Borczuk AC, Salvatore SP, Seshan SV, Patel SS, Bussel JB, Mostyka M et al. COVID-19 pulmonary pathology: A multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol.* 2020;33(11):2156–68. DOI: 10.1038/s41379-020-00661-1.
43. Bussani R, Schneider E, Zentilin L, Collesi C, Ali H, Braga L et al. Persistence of viral RNA, pneumocyte syncytia and thrombosis are hallmarks of advanced COVID-19 pathology. *EBio-Medicine.* 2020;61:103104. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.103104.
44. Allnoch L, Beythien G, Leitzen E, Becker K, Kaup FJ, Stanelle-Bertram S et al. Vascular inflammation is associated with loss of aquaporin 1 expression on endothelial cells and increased fluid leakage in SARS-CoV-2 infected golden Syrian hamsters. *Viruses.* 2021;13(4):639. DOI: 10.3390/v13040639.
45. Jung F, Krüger-Genge A, Franke RP, Hufert F, Küpper JH. COVID-19 and the endothelium. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020;75(1):7–11. DOI: 10.3233/CH-209007.
46. Jayarangaiah A, Kariyanna PT, Chen X, Jayarangaiah A, Kumar A. COVID-19-associated coagulopathy: An exacerbated immunothrombosis response. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029620943293. DOI: 10.1177/1076029620943293.
47. U R A, Verma K. Pulmonary edema in COVID19 – A neural hypothesis. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(14):2048–50. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00370.
48. Nagashima S, Mendes MC, Camargo Martins AP, Borges NH, Godoy TM, Miggiolaro AFRDS et al. Endothelial dysfunction and thrombosis in patients with COVID-19 – Brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(10):2404–7. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314860.

Информация об авторах

Сергей Сергеевич Тодоров – доктор медицинских наук, врач-патологоанатом, заведующий кафедрой патологической анатомии, профессор кафедры, руководитель морфологического отдела Ростовского государственного медицинского университета.

Андрей Сергеевич Казьмин – врач-патологоанатом, ассистент кафедры патологической анатомии Ростовского государственного медицинского университета.

Виктория Юрьевна Дерибас – врач-патологоанатом, заведующая отделением патологической анатомии, ассистент кафедры патологической анатомии Ростовского государственного медицинского университета.

Сергей Сергеевич Тодоров (мл.) – студент 4-го курса лечебно-профилактического факультета Ростовского государственного медицинского университета.

Author information

Sergey S. Todorov – Dr. Sci. (Med.), Pathologist, Head of the Morphological Department, Professor, Department of Pathology, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8476-5606>

Andrey S. Kazmin – Pathologist, Assistant, Department of Pathological Anatomy, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0934-3416>

Victoria Yu. Deribas – Pathologist, Head of the Department of Pathological Anatomy, Assistant, Department of Pathological Anatomy, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4541-6707>

Sergey S. Todorov (Jr.) – 4rd year student, Faculty of Treatment and Prevention, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4787-4031>