

Патоморфология лимфатических узлов в случаях тяжелой инфекции, вызванной SARS-CoV-2, наблюдавшихся в Приморском крае

Л.М. Сомова¹, Е.А. Коцюрбий², Е.И. Дробот¹, Н.В. Крылова¹, И.Н. Ляпун¹, М.Ю. Щелканов^{1,3,4}

¹ ФГБНУ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Россия

² ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, Владивосток, Россия

³ Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

⁴ ФНЦ биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН, Владивосток, Россия

Резюме. *Введение.* При изучении патологии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) основное внимание обращено на поражение бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, с которыми связана манифестация инфекции, тогда как изменения органов лимфатической системы освещены недостаточно. К настоящему времени не вызывает сомнений факт развития дисфункции иммунной системы при COVID-19, однако сведения о поражении лимфатических узлов неоднозначны. Цель настоящего исследования – охарактеризовать морфологические изменения в прикорневых лимфатических узлах пациентов, умерших от COVID-19 во Владивостоке в 2021 году.

Материалы и методы. Проведено морфологическое исследование лимфатических узлов от 20 пациентов, умерших от новой коронавирусной инфекции, прижизненно диагностированной с помощью ПЦР-теста. Группой сравнения были условно здоровые люди, умершие насильственной смертью, без заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани в анамнезе. Материал для гистологического исследования обрабатывали по общепринятым методикам.

Результаты. У всех умерших пациентов обнаружена картина лимфаденопатии с гипоплазией лимфатических узлов разной степени выраженности: в корковом веществе выявлялись лимфатические фолликулы, преимущественно без светлых (герминативных) центров, а также фолликулы с выраженным разрежением клеток и оголением ретикулярной стромы, без визуализации паракортикальной зоны. По степени выраженности реактивных изменений в Т- и В-зависимых зонах лимфатических узлов выделены два типа лимфаденопатии: 1) смешанный фолликулярный тип и 2) фолликулярная инволюция с лимфоидным истощением.

Заключение. Патоморфологические изменения в прикорневых лимфатических узлах легких у пациентов, умерших от COVID-19, свидетельствовали об иммунодепрессивном действии вируса SARS-CoV-2. Патология лимфатических узлов проявлялась лимфоцитарной деплецией в Т- и В-зависимых зонах, что указывает на дефицит клеточного и гуморального иммунитета при COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, патоморфология, лимфатические узлы, лимфоцитарная деплеция, иммунодефицит

Для корреспонденции: Лариса Михайловна Сомова. E-mail: l_somova@mail.ru

Для цитирования: Сомова Л.М., Коцюрбий Е.А., Дробот Е.И., Крылова Н.В., Ляпун И.Н., Щелканов М.Ю. Патоморфология лимфатических узлов в случаях тяжелой SARS-CoV-2 инфекции, наблюдавшихся в Приморском крае. Клини. эксп. морфология. 2022;11(4):16–24. DOI: 10.31088/CEM2022.11.4.16-24.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова Роспотребнадзора (№ 141-00089-21-02) при поддержке гранта РФФИ № 20-04-60212 «Комплексный эколого-вирусологический мониторинг коронавирусов в экосистемах Дальнего Востока».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 06.04.2022. Получена после рецензирования 28.04.2022. Принята в печать 15.09.2022.

Pathomorphology of lymph nodes in patients with severe SARS-CoV-2 infection observed in Primorsky Krai

L.M. Somova¹, E.A. Kotsyurbiy², E.I. Drobot¹, N.V. Krylova¹, I.N. Lyapun¹, M.Yu. Shchelkanov^{1,3,4}

¹ Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), Vladivostok, Russia

² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

³ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

⁴ Federal Scientific Center of East Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

Abstract. Introduction. When studying COVID-19 pathology, considerable attention is paid to the damage to the respiratory and cardiovascular systems, which are associated with the manifestation of the infection. Data on changes in the organs of the lymphatic system are yet scarce. To date, COVID-19 is sure to cause the dysfunction of the immune system; however, information about the damage to the lymph nodes is ambiguous. The aim of the study was to characterize morphological changes in the hilar lymph nodes of patients who died from a new coronavirus infection COVID-19 in Vladivostok in 2021.

Materials and methods. A morphological study of the lymph nodes was performed in 20 patients who died from the new coronavirus infection, diagnosed *in vivo* using a PCR test. The controls were patients who did not have diseases of the hematopoietic and lymphoid tissue in their medical histories but who died a violent death. The material for histological examination was processed according to generally accepted methods.

Results. In all patients, we identified lymphadenopathy with hypoplasia of lymphoid tissue of varying severity. In the cortex, lymphatic follicles were detected, mainly without light (germinal) centers, as well as follicles with a pronounced rarefaction of cells and exposure to the reticular stroma, with no visualization of the paracortical zone. According to the severity of reactive changes in the T- and B-dependent zones of the lymph nodes, we distinguished two types of lymphadenopathy: 1) mixed follicular type; 2) follicular involution with lymphoid depletion.

Conclusion. Pathological changes in the hilar lymph nodes of the lungs in patients who died from COVID-19 indicated immunosuppressive effects of the SARS-CoV-2. The pathologic changes in lymph nodes manifested with lymphocytic depletion in T- and B-dependent zones. This indicates a deficiency of cellular and humoral immunity in moderate and severe COVID-19.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, pathomorphology, lymph nodes, lymphocytic depletion, immunodeficiency

Corresponding author: Larisa M. Somova. E-mail: l_somova@mail.ru

For citation: Somova L.M., Kotsyurbiy E.A., Drobot E.I., Krylova N.V., Lyapun I.N., Shchelkanov M.Yu. Pathomorphology of lymph nodes in patients with severe SARS-CoV-2 infection observed in Primorsky Krai. *Clin. exp. morphology*. 2022;11(4):16–24 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2022.11.4.16-24.

Funding. The study was carried out within the framework of State Assignment to Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology (No. 141-00089-21-02) and was supported by the RFBR Project No. 20-04-60212 “Integrated ecological and virological monitoring of coronaviruses in the ecosystems of the Far East”.

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

Received 06.04.2022. **Received in revised form** 28.04.2022. **Accepted** 15.09.2022.

Введение

Комплексный анализ более чем 2700 аутопсий при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), проведенный российскими патологоанатомами [1, 2], показал, что изменения в разных органах у умерших стереотипны и включают проявления вирусиндуцированного действия и системной воспалительной реакции с альтерацией преимущественно сосудов микроциркуляторного русла, приводящие к развитию гемокоагулопатических расстройств и, соответственно, тотальной гипоксии. Основное внимание исследователей обращено на поражение бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, с которыми связана манифестация инфекции, тогда как патология орга-

нов лимфатической системы изучена недостаточно. Отмечены опустошение T-зависимой зоны, выраженное полнокровие микроциркуляторного русла со сдвигами эритроцитов и фибрином в просвете сосудов, скопление лимфоцитов и макрофагов в синусах с явлением аутоцитотоксии [1].

Связанные с иммунитетом проявления все чаще распознаются у пациентов с COVID-19. Системный фенотип, связанный с воспалительной реакцией, вызванной SARS-CoV-2, очень широк и может напоминать фенотип некоторых аутоиммунных или воспалительных заболеваний [3].

К настоящему времени не вызывает сомнений факт развития дисфункции иммунной системы при

COVID-19 [4]. Тем не менее данные литературы о поражении лимфатических узлов неоднозначны. Так, сообщается, что внутригрудная лимфаденопатия присутствует почти в 6% случаев COVID-19 [5–7]. При идентификации возбудителя в лимфатической ткани РНК SARS-CoV-2 удалось обнаружить в прикорневых и субкаринальных лимфатических узлах как методом иммуногистохимии (моноклональные антитела к шиповому белку), так и полимеразной цепной реакции (ПЦР) [8–10]. Также установлено, что РНК SARS-CoV-2 была идентифицирована в трахее, селезенке, во всех отделах кишечника, в брыжеечных лимфатических узлах, эпителии почечных канальцев, коже, что подтверждает развитие генерализованной коронавирусной инфекции [10–13].

По некоторым сообщениям [5, 10], морфологически лимфатические узлы имели нормальную структуру фолликулов с наблюдаемой картиной гемофагоцитоза приблизительно в половине описываемых случаев. Напротив, другие специалисты [14–16] у больных, скончавшихся от тяжелой формы COVID-19, морфологически отмечали истощение лимфоидной ткани; в парабронхиальных лимфатических узлах имели место нарушение гистоархитектоники ткани, стирающие рисунок и исчезновение лимфоидных фолликулов.

Цель настоящего исследования – охарактеризовать морфологические изменения в прикорневых лимфатических узлах пациентов, умерших от новой коронавирусной инфекции (COVID-19) во Владивостоке в 2021 году.

Материалы и методы

Проведено морфологическое исследование лимфатических узлов от 20 пациентов, умерших от новой коронавирусной инфекции, прижизненно диагностированной с помощью ПЦР-теста. Для сравнения морфологических изменений в лимфатических узлах использовалась группа контроля – условно здоровые люди, умершие насильственной смертью, без заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани в анамнезе (три человека). Образцы лимфатических узлов фиксировали в 10% растворе формалина, забуференного по Лилли, обезвоживали в этаноле возрастающей концентрации и заливали в парафин по общепринятой методике. Гистологические срезы толщиной 3–5 мкм депарафинировали, окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятой методике. Лимфатические узлы исследовали на наличие РНК SARS-Cov-2 методом ПЦР.

Результаты

В 16 из 20 исследованных летальных случаев COVID-19 тяжелого течения в прикорневых лимфатических узлах обнаружена РНК SARS-Cov-2, что подтверждает специфичность выявленных патоморфологических изменений лимфоидной ткани.

Во всех препаратах капсула лимфатических узлов оказалась сохранена, без деструктивных изменений,

краевой синус нередко был заполнен мононуклеарными клетками. В большинстве случаев в ткани лимфатических узлов выявлялись выраженные сосудистые изменения: полнокровие и расширение сосудов, эритростаз, диапедезные кровоизлияния, микроангиопатия с наличием эритроцитарных тромбов и мукоидным набуханием сосудистой стенки. У всех умерших пациентов обнаружена картина лимфаденопатии с лимфоцитарной гипоплазией разной степени выраженности:

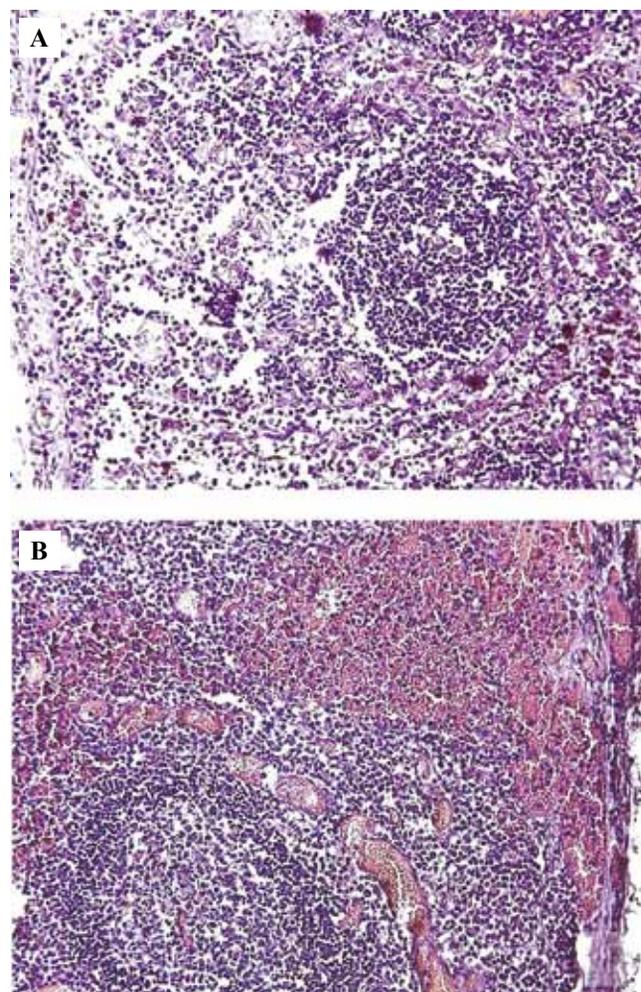


Рис. 1. Морфология лимфатических узлов пациентов, умерших от COVID-19. Лимфаденопатия смешанного фолликулярного типа.

А – разрежение лимфоцитов в субкапсулярной зоне коркового вещества, виден лимфатический фолликул без светлого центра, В – много полнокровных сосудов с эритростазом, крупное диапедезное кровоизлияние, вторичный лимфатический фолликул с зоной мантии. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 1. The lymph nodes morphology of patients who died from COVID-19. Lymphadenopathy of mixed follicular type. A – rarefaction of lymphocytes in the subcapsular zone of the cortex, a lymphatic follicle is visible without a germinal center, B – many full-blooded vessels with erythrocytosis, large diapedetic hemorrhage, the secondary lymphatic follicle with mantle zone. H&E stain, $\times 200$

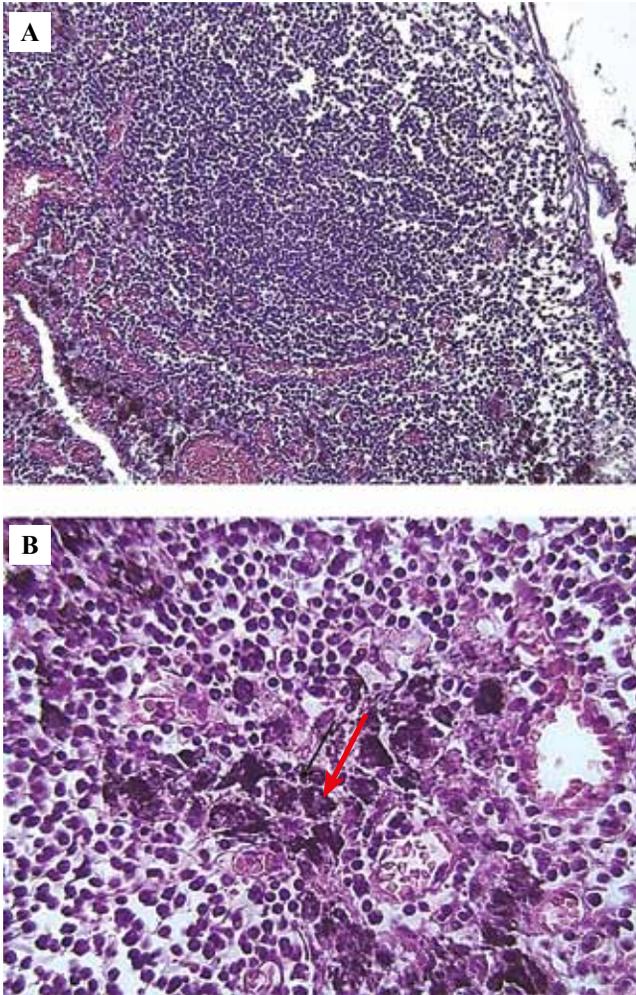


Рис. 2. Морфология лимфатических узлов пациентов, умерших от COVID-19. Лимфаденопатия смешанного фолликулярного типа.

А – в корковом веществе фолликулы без светлых центров, с диффузией лимфоцитов в окружающее пространство, определяются скопления темного пигмента. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$. В – обилие гемоглобинсодержащих макрофагов (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 600$

Fig. 2. The lymph nodes morphology of patients who died from COVID-19. Lymphadenopathy of mixed follicular type. A – follicles without germinal centers are visible in the cortex, with diffusion of lymphocytes into the surrounding space, accumulations of dark pigment are visible. H&E stain, $\times 200$. B – abundance of hemoglobin-containing macrophages (arrow). H&E stain, $\times 600$

в корковом веществе выявлялись лимфатические фолликулы, преимущественно без светлых (герминативных) центров, а также фолликулы с выраженным разрежением клеток и оголением ретикулярной стромы, без визуализации паракортикальной зоны. В целом эти реактивные изменения в Т- и В-зависимых зонах лимфатических узлов свидетельствуют о состоянии иммунодефицита разной тяжести у умерших пациентов с COVID-19.

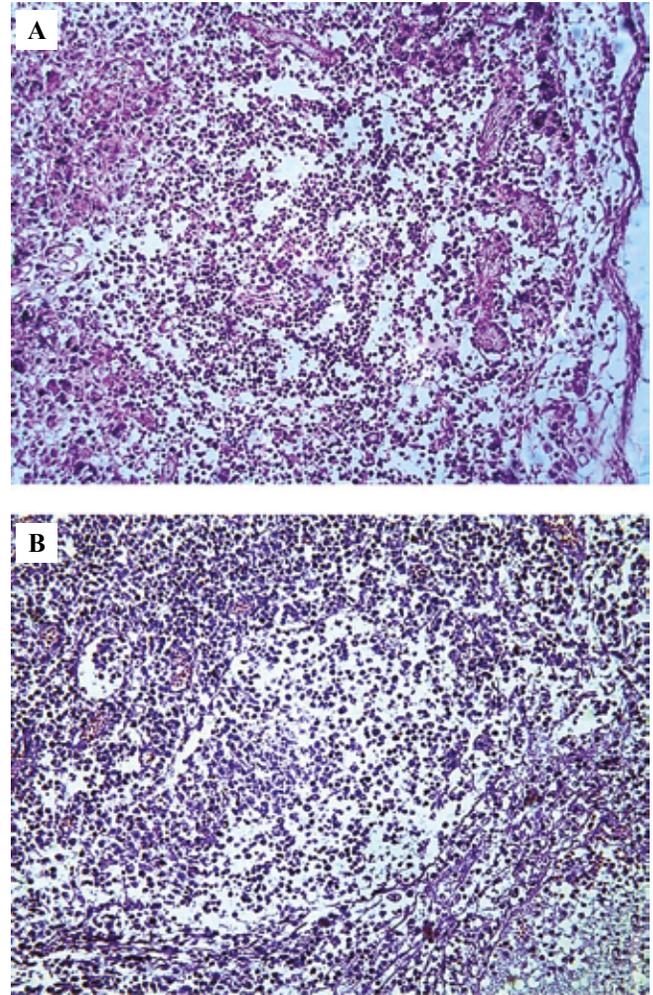


Рис. 3. Морфология лимфатических узлов пациентов, умерших от COVID-19. Лимфаденопатия смешанного фолликулярного типа.

А – выраженное разволокнение субкапсулярного слоя, гипоплазия лимфатического фолликула с оголением ретикулярной стромы, В – разрежение лимфоцитов и оголение ретикулярной стромы лимфатического фолликула. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 3. The lymph nodes morphology of patients who died from COVID-19. Lymphadenopathy of mixed follicular type. A – pronounced disintegration of the subcapsular layer, hypoplasia of the lymphatic follicle with exposure to the reticular stroma, B – rarefaction of lymphocytes and exposure to the reticular stroma of the lymphatic follicle. H&E stain, $\times 200$

При патоморфологическом исследовании препаратов обращало на себя внимание, что у умерших пациентов имелись различия в тяжести реактивных изменений лимфатических узлов в ответ на коронавирусную инфекцию. С учетом классификации лимфаденопатии при ВИЧ-инфекции, представленной в 1989 году А.П. Авцыным и соавт. [17], мы посчитали возможным по степени выраженности реактивных изменений в лимфатических узлах выделить два типа лимфаденопатии,

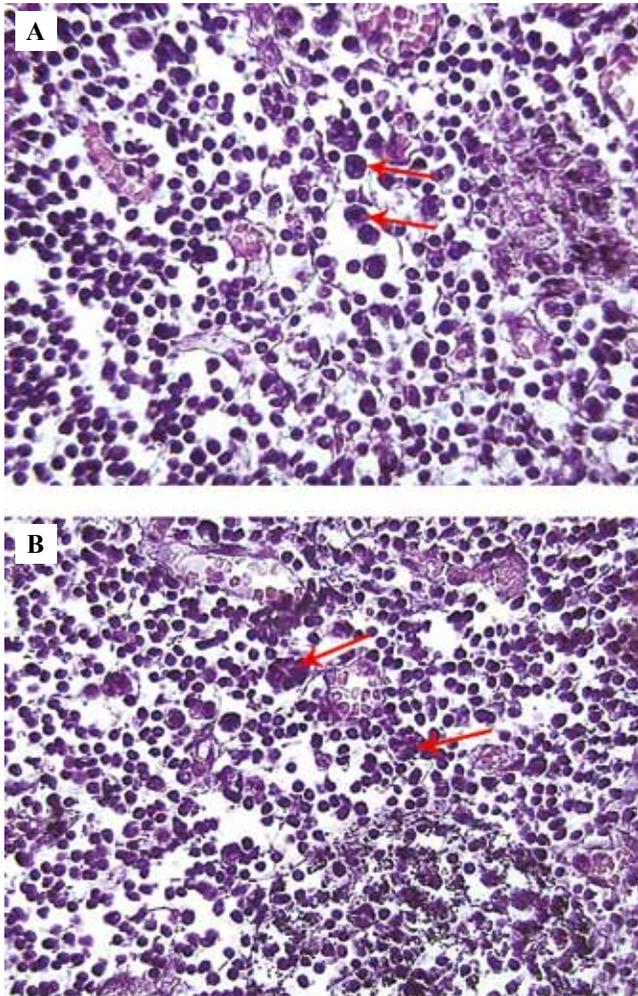


Рис. 4. Морфология лимфатических узлов пациентов, умерших от COVID-19. Лимфаденопатия смешанного фолликулярного типа при COVID-19.

А – видны немногочисленные плазмоциты (стрелки), В – апоптотические клетки (стрелки) в межфолликулярном пространстве коркового вещества. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 600$

Fig. 4. The lymph nodes morphology of patients who died from COVID-19. Lymphadenopathy of mixed follicular type. A – a few plasmacytes are visible (arrows), B – apoptotic cells (arrows) in the interfollicular space of the cortex. H&E stain, $\times 600$

ассоциированной с SARS-CoV-2: 1) смешанный фолликулярный тип; 2) фолликулярная инволюция с лимфоцитарным истощением.

Смешанный фолликулярный тип лимфаденопатии характеризовался полнокровием сосудов микроциркуляторного русла, разрежением субкапсулярного слоя, отчетливыми лимфатическими фолликулами некротических размеров в корковом веществе, при этом чаще наблюдались лимфатические фолликулы без светлых центров, встречались также вторичные фолликулы с зоной мантии (рис. 1), что указывало на антигенную стимуляцию. Определялись резкое полнокровие микрососудов, мукоидное набухание и гиалиноз сосудистой

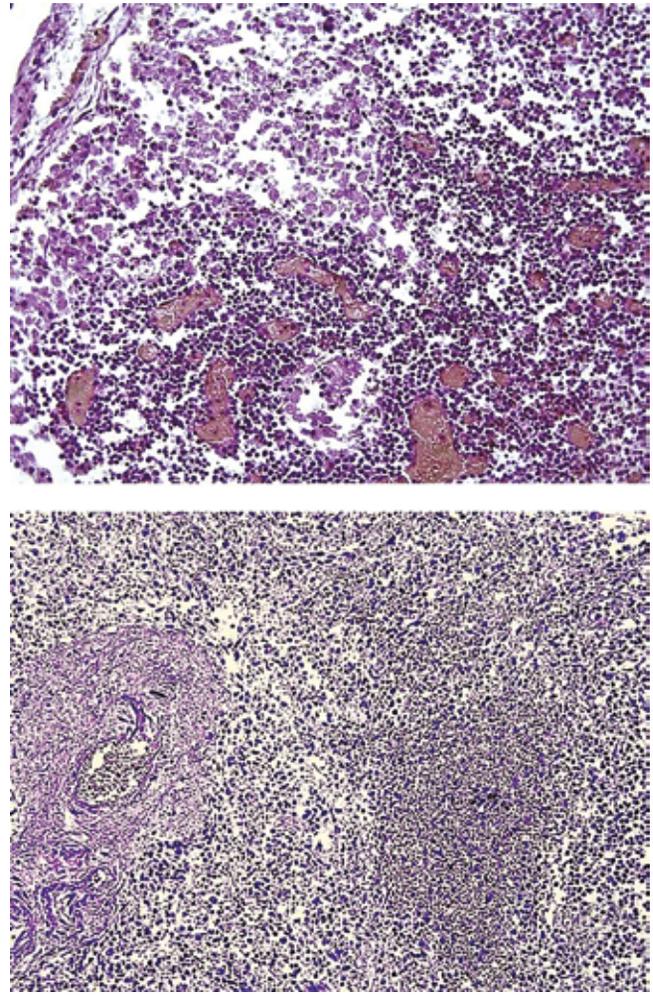


Рис. 5. Фолликулярная инволюция с лимфоцитарным истощением у пациентов с COVID-19.

А – выраженные деструктивные изменения ткани лимфоузла, полнокровие сосудов, отек и лимфоцитарная гипоплазия, В – коллагеноз стенки сосудов, диапедезные кровоизлияния, деплеция лимфоидной ткани. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 5. Follicular involution with lymphocytic depletion in patients with COVID-19.

А – pronounced destructive changes in the tissue of the lymph node, a plethora of blood vessels, edema and lymphocytic hypoplasia, B – collagenosis of the vessel wall, diapedetic hemorrhages, depletion of lymphoid tissue. H&E stain, $\times 200$

стенки, кровоизлияния, а также обилие гемофагоцитирующих макрофагов (рис. 2). В части случаев обращали на себя внимание гипоплазия лимфатических фолликулов с оголением их ретикулярной стромы (рис. 3), разрыхление лимфоцитов в паракортикальной зоне. В межфолликулярных пространствах наблюдалась слабо выраженная плазмоцитарная реакция, иногда выявлялись апоптотические клетки (рис. 4).

Фолликулярная инволюция с лимфоцитарным истощением характеризовалась повреждением ткани

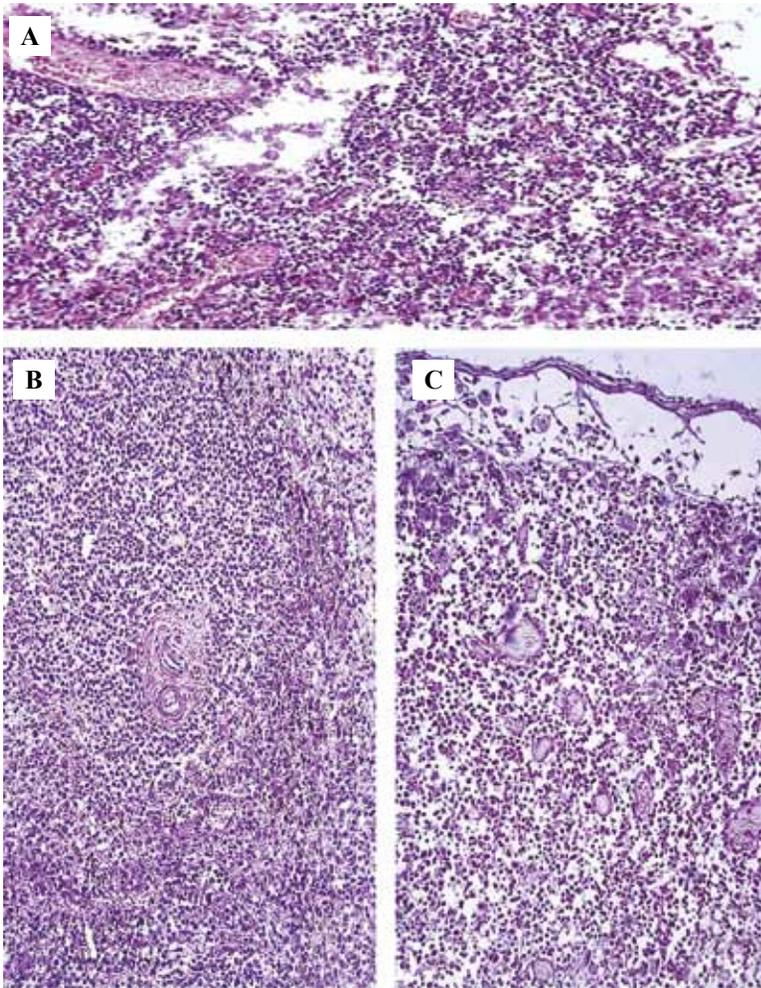


Рис. 6. Фолликулярная инволюция с лимфоцитарным истощением у пациентов с COVID-19. А – сосудисто-деструктивные изменения с нарушением citoархитектоники лимфатического узла, отсутствие сформированных фолликулов, В – деплеция лимфатического фолликула, С – отслойка капсулы из-за тканевого отека, «выгорание» лимфоцитов коркового вещества. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 6. Follicular involution with lymphocytic depletion in patients with COVID-19. А – vascular-destructive changes with a disturbance of the citoarchitecture of the lymph node, the absence of formed follicles, В – depletion of the lymphatic follicle, С – detachment of the capsule due to tissue edema, lymphocytes “parching” of the cortex. H&E stain, $\times 200$

с нарушением гистоархитектоники лимфатических узлов: резко выраженным полнокровием сосудов с коллагенозом сосудистой стенки и кровоизлияниями (рис. 5), «выгоранием» лимфоцитов и почти полным отсутствием сформированных лимфатических фолликулов, лимфоцитарным истощением (деплецией) ткани лимфатического узла (рис. 6). Определялись лишь рассеянные гнездовые скопления лимфоцитов, редукция паракортикальной зоны. Плазмоцитарная реакция не визуализировалась.

Обсуждение

Полученные результаты работы детализируют имеющиеся представления о патологии лимфатических узлов при COVID-19, акцентируя внимание на морфологических признаках иммунодефицита – лимфоцитарной деплеции с редукцией фолликулов и паракортикальной зоны в лимфатических узлах, отсутствии герминативных центров в лимфоидных фолликулах, являющихся основным сайтом формирования В-лимфоцитов гуморального иммунитета. По определению А.П. Авцына и соавт., лимфатические фолликулы с выраженным разрежением клеток и оголением ретикулярной стромы (терминология авторов: «сетчатый метаморфоз» фолликулов) сви-

детельствуют об иммунологической недостаточности [цит. по: 18].

На основании полученных данных мы разделяем заключение российских исследователей [19] о неэффективности гуморального ответа у пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения при одновременной несостоятельности Т-клеточного иммунитета. Это согласуется с иммуногистохимическими данными зарубежных авторов при COVID-19 [6, 20, 21], указывающих на расширение субкапсулярных синусов и межфолликулярной зоны в прикорневых лимфатических узлах с разбросанными CD^{3+} Т-лимфоцитами и небольшим увеличением соотношения CD^{4+}/CD^{8+} клеток.

В 2020 году китайские и американские авторы независимо друг от друга сообщили, что у некоторых пациентов с COVID-19 в лимфатических узлах средостения, а также в селезенке было выявлено отсутствие формирования герминативных центров, указывающее на несостоятельность гуморального иммунного ответа [8, 16, 22, 23]. Уменьшение количества светлых центров в фолликулах отмечалось также в лимфатических узлах брюшной полости [8, 22]. Важным является и тот факт, что в исследуемых образцах лимфатических узлов было обнаружено значительное увеличение фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) с отсутствием

Т-фолликулярных хелперов [16, 23]. Данные изменения коррелировали со снижением уровня иммуноглобулинов М и G в сравнении с контрольной группой реконвалесцентов, находящихся в стадии сероконверсии.

Сообщается, что коронавирус ближневосточного респираторного синдрома, родственник SARS-CoV-2, эффективно инфицирует первичные Т-лимфоциты человека и активирует внешний и внутренний пути апоптоза [24]. В Китае при тяжелом остром респираторном синдроме в 2002 году в ткани лимфатических узлов и селезенки также выявлялся некроз с геморрагическим компонентом, сочетающийся с истощением пула лимфоцитов [25–27].

Несмотря на большое число публикаций об участии иммунной системы человека в патогенезе инфекционных болезней, до сих пор недостаточны знания о роли Т- и В-систем иммунитета в блокировании патологических процессов [28, 29]. Учитывая неравнозначность патоморфологических изменений в лимфатических узлах у пациентов, умерших от COVID-19, по нашему мнению, большой интерес для их понимания представляют данные литературы по феномену антителозависимого усиления вирусной инфекции у вакцинированных и переболевших [30]. Суть феномена антителозависимого усиления инфекции (antibody-dependent enhancement, ADE) состоит в активизации инфекционного процесса в присутствии антител, специфических к возбудителю инфекционной болезни. Так, показано, что развитие феномена ADE возможно при инфекционных болезнях, вызванных вирусами Марбург [31], Эбола [32], Денге [33]. Если ADE развивается в ходе инфекционного процесса, есть основания считать, что этот феномен будет иметь место у вакцинированных людей и животных при заражении вирусом, против которого их прививали.

В связи с этим представляет интерес, что в числе инфекционных болезней, сопровождающихся развитием феномена ADE, указывается инфекционный перитонит кошек, вызываемый вирусом семейства *Coronaviridae*, – *Feline infectious peritonitis virus*, FIPV [34, 35]. Феномен ADE при клинически выраженном кошачьем инфекционном перитоните развивался у кошек, уже имевших антитела после ранее перенесенной бессимптомной инфекции, либо на фоне персистирующей инфекции в случае мутации вируса, приведшей к появлению его нового антигенного варианта [36, 37]. Также установлено, что наиболее вероятно развитие ADE у людей и животных, ранее вакцинированных против вирусных возбудителей инфекционных болезней, включая вирус кошачьего инфекционного перитонита [30, 38]. Приведенные данные позволяют предположить, что в части исследованных нами летальных случаев COVID-19, при которых в прикорневых лимфатических узлах была выявлена фолликулярная инволюция с лимфоцитарным истощением, могло иметь место антителозависимое усиление инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов, умерших от новой коронавирусной инфекции (COVID-19), патология лимфатических узлов с развитием лимфоцитарной деплеции в Т- и В-зависимых зонах отражает состояние дефицита клеточного и гуморального иммунитета при заболеваниях среднетяжелого и тяжелого течения. Патоморфологические изменения лимфатических узлов, ассоциированные с SARS-CoV-2, могут быть охарактеризованы как лимфаденопатия с гипоплазией лимфоидной ткани разной степени выраженности, на основании чего выделены два типа лимфаденопатии: 1) смешанный фолликулярный тип и 2) фолликулярная инволюция с лимфоцитарным истощением. Этот аспект патологии COVID-19 имеет важное научно-практическое значение в инфектологии и вакцинопрофилактике, что диктует необходимость дальнейших целенаправленных исследований.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Л.М. Сомова.
Сбор и обработка материала – Е.А. Коцюрбий, Е.И. Дробот, Н.Ф. Крылова, И.Н. Ляпун.
Написание текста – Л.М. Сомова, Е.А. Коцюрбий.
Редактирование – Л.М. Сомова, Е.А. Коцюрбий, М.Ю. Щелканов.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – L.M. Somova.
Collected the data and performed the analysis – E.A. Kotsyurbii, E.I. Drobot, N.V. Krylova, I.N. Lyapun.
Wrote the paper – L.M. Somova, E.A. Kotsyurbii.
Edited the manuscript – L.M. Somova, E.A. Kotsyurbii, M.Yu. Shchelkanov.

Литература/References

1. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М. и др. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас / Под ред. О.В. Зайратьянца. Москва: ГБУ НИИОЗММ ДЗМ, 2020. 140 с.
Zayratyants OV, Samsonova MV, Mikhaleva LM, Chernyaev AL, Mishnev OD, Krupnov NM et al. COVID-19 anatomical pathology: Atlas / Edited by O.V. Zayratyants. Moscow: GBU NIIOZMM (Research Institute of Health Organization and Medical Management of the Moscow Department of Health), 2020. 140 p. (In Russ.).
2. 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 V, Kuznetsova IA. Anatomical pathology of novel coronavirus (COVID-19) infection. First impressions. *Arkhiv Patologii = Archive of Pathology.* 2020;82(5):5–15 (In Russ.). DOI: 10.17116/patol2020820515.
3. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Mariette X. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(6):315–32. DOI: 10.1038/s41584-021-00608-z.
4. Сомова Л.М., Коцюрбий Е.А., Дробот Е.И., Ляпун И.Н., Щелканов М.Ю. Клинико-морфологические проявления

- дисфункции иммунной системы при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Клиническая и экспериментальная морфология. 2021;10(1):11–20. DOI: 10.31088/CEM2021.10.1.11-20.
- Somova LM, Kotsyurbiy EA, Drobot EI, Lyapun IN, Shchekanov MYu.* Clinical and morphological manifestations of immune system dysfunction in new coronavirus infection (COVID-19). Clinical and experimental morphology. 2021;10(1):11–20 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2021.10.1.11-20.
5. *Maiese A, Manetti AC, La Russa R, Di Paolo M, Turillazzi E, Frati P et al.* Autopsy findings in COVID-19-related deaths: A literature review. *Forensic Sci Med Pathol.* 2021;17(2):279–96. DOI: 10.1007/s12024-020-00310-8.
 6. *Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M et al.* Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):629–32. DOI: 10.7326/M20-0533.
 7. *Roldán-Santiago E, Benito-Berlinches A, Martínez-García L, Quereda C, Rodríguez-Martín E, Pérez-Eliás P et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spreads to lymph nodes and strongly expands CD4+ effector memory RA cells in a patient with mild coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):e3970–3. DOI: 10.1093/cid/ciaa1422.
 8. *Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H et al.* Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620–9. DOI: 10.1172/JCI137244.
 9. *Feng Z, Diao B, Wang R, Wang G, Wang C, Tan Y et al.* The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes. *MedRxiv.* 2020; Preprint. DOI: 10.1101/2020.03.27.20045427.
 10. *Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H et al.* Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: A case series. *Lancet.* 2020;396(10247):320–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31305-2.
 11. *Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, von der Thüsen JH, van Paassen J.* A systematic review of pathological findings in COVID-19: A pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol.* 2020;33(11):2128–38. DOI: 10.1038/s41379-020-0603-3.
 12. *Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Ye, Li X, Shan H.* Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6): 1831–1833.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
 13. *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.
 14. *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.
 15. *Liu Q, Shi Yu, Cai J, Duan Y, Wang R, Zhang H et al.* Pathological changes in the lungs and lymphatic organs of twelve COVID-19 autopsy cases. *Natl Sci Rev.* 2020;7(12):1868–78. DOI: 10.1093/nsr/nwaa247.
 16. *Duan YQ, Xia MH, Ren L, Zhang YF, Ao QL, Xu SP et al.* Deficiency of T cells and germinal center in deceased COVID-19 patients. *Curr Med Sci.* 2020;40(4):618–24. DOI: 10.1007/s11596-020-2225-x.
 17. *Авцын А.П., Пермяков Н.К., Казанцева И.А., Пархоменко О.Г.* Патологическая анатомия СПИДа (инфекции ВИЧ): Методические рекомендации. Москва, 1989. 18 с.
Avtsyn AP, Permyakov NK, Kazantseva IA, Parkhomenko OG. Pathological anatomy of AIDS (HIV infection): Guidelines for doctors. Moscow, 1989. 18 p. (In Russ.).
 18. *Сомова Л.М., Антоненко Ф.Ф.* Псевдотуберкулез: клинико-морфологические аспекты. Москва: Наука, 2019. 327 с. DOI: 10.7868/9785020407664.
Somova LM, Antonenko FF. Pseudotuberculosis: clinical and morphological aspects. Moscow: Nauka, 2019. 327 p. (In Russ.). DOI: 10.7868/9785020407664
 19. *Ковригина А.М., Шаламова Е.А., Березовский Ю.С., Калинин Д.В., Грецов Е.М., Багдасарян Т.З. 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.
 20. *Bian XW.* COVID-19 Pathology Team. Autopsy of COVID-19 patients in China. *Nat Sci Rev.* 2020;7(9):1414–18. DOI: 10.1093/nsr/nwaa123.
 21. *Elsoukkary SS, Mostyka M, Dillard A, Berman DR, Ma LX, Chadburn A et al.* Autopsy findings in 32 patients with COVID-19: A single-institution experience. *Pathobiology.* 2021;88(1):56–68. DOI: 10.1159/000511325.
 22. *Tabary M, Khanmohammadi Sh, Araghi F, Dadkhahfar S, Mohammad S, Tavangar SM.* Pathologic features of COVID-19: A concise review. *Pathol Res Pract.* 2020;216(9):153097. DOI: 10.1016/j.prp.2020.153097.
 23. *Cohen J.* The coronavirus may shut down the immune system's vital classrooms. *Science.* 2020. DOI: 10.1126/science.abe4968.
 24. *Chu H, Zhou J, Wong BH, Li C, Chan JF, Cheng ZS et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus efficiently infects human primary T lymphocytes and activates the extrinsic and intrinsic apoptosis pathways. *J Infect Dis.* 2016;213(6):904–14. DOI: 10.1093/infdis/jiv380.
 25. *Peiris JSM, Lai ST, Poon LM, Guan Y, Yam LY, Lim W et al.* Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 2003;361(9366):1319–25. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)13077-2.
 26. *Lang Z, Zhang L, Zhang S, Meng X, Li J, Song C et al.* Pathological study on severe acute respiratory syndrome. *Chin Med J (Engl).* 2003;116(7):976–80. PMID: 12890365.

27. Ding YQ, Wang HJ, Shen H, Li ZG, Geng J, Han HX et al. Study on etiology and pathology of severe acute respiratory syndrome. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2003;32(3):195–200 (in Chinese). PMID: 12882680.
28. Reed H. Intelligent discussion on HIV vaccine serves as a small consolation for slow progress. *Yale J Biol Med*. 2011;84(2):153–4. PMID: 21698049.
29. Sekaly RP. The failed HIV Merck vaccine study: A step back or a launching point for future vaccine development? *J Exp Med*. 2008;205(1):7–12. DOI: 10.1084/jem.20072681.
30. Миронов А.Н., Супотницкий М.В., Лебединская Е.В. Феномен антителозависимого усиления инфекции у вакцинированных и переболевших. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2013;3(47):12–25.
Mironov AN, Supotnitskiy MV, Lebedinskaya EV. The phenomenon of antibody-dependent enhancement of infection in vaccinated and convalescents. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2013;3(47):12–25 (In Russ.).
31. Nakayama E, Tomabechi D, Matsuno K, Kishida N, Yoshida R, Feldmann H et al. Antibody-dependent enhancement of Marburg virus infection. *J Infect Dis*. 2011;204 Suppl 3(Suppl 3):S978–85. DOI: 10.1093/infdis/jir334.
32. Takada A, Feldmann H, Ksiazek TG, Kawaoka Y. Antibody-dependent enhancement of Ebola virus infection. *J Virol*. 2003;77(13):7539–44. DOI: 10.1128/jvi.77.13.7539-7544.2003.
33. Flipse J, Wilschut J, Smit JM. Molecular mechanisms involved in antibody-dependent enhancement of dengue virus infection in humans. *Traffic*. 2013;149(1):25–35. DOI: 10.1111/tra.12012.
34. Hosie MJ, Osborne R, Reid G, Neil JC, Jarrett O. Enhancement after feline immunodeficiency virus vaccination. *Vet Immunol Immunopathol*. 1992;35(1–2):191–7. DOI: 10.1016/0165-2427(92)90131-9.
35. Takano T, Kawakami S, Yamada S, Satoh R, Hohdatsu T. Antibody-dependent enhancement occurs upon re-infection with the identical serotype virus in feline infectious peritonitis virus infection. *J Vet Med Sci*. 2008;70(12):1315–21. DOI: 10.1292/jvms.70.1315.
36. Vennema H, de Groot RJ, Harbour DA, Dalderup M, Gruffydd-Jones T, Horzinek MC et al. Early death after feline infectious peritonitis virus challenge due to recombinant vaccinia virus immunization. *J Virol*. 1990;64(3):1407–9. DOI: 10.1128/JVI.64.3.1407-1409.1990.
37. Vennema H, Poland A, Foley J, Pedersen NC. Feline infectious peritonitis viruses arise by mutation from endemic feline enteric coronaviruses. *Virology*. 1998;243(1):150–7. DOI: 10.1006/viro.1998.9045.
38. Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol*. 2020;5(10):1185–91. DOI: 10.1038/s41564-020-00789-5.

Информация об авторах

Лариса Михайловна Сомова – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией патоморфологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова.

Евгений Анатольевич Коцюрбий – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины Тихоокеанского государственного медицинского университета.

Елена Игоревна Дробот – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова.

Наталья Владимировна Крылова – доктор биологических наук, заведующая лабораторией респираторных вирусных инфекций НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова.

Ирина Николаевна Ляпун – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова.

Михаил Юрьевич Щелканов – доктор биологических наук, доцент, директор НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова, заведующий кафедрой эпидемиологии, микробиологии и паразитологии Школы биомедицины Дальневосточного федерального университета, заведующий лабораторией вирусологии ФНЦ биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН.

Author information

Larisa M. Somova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Head of Laboratory of Pathomorphology, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology.

<https://orcid.org/0000-0003-2023-1503>

Evgeniy A. Kotsyurbiy – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Pacific State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4382-7046>

Elena I. Drobot – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Pathomorphology, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology.

<https://orcid.org/0000-0001-7672-1582>

Natalia V. Krylova – Dr. Sci. (Biol.), Head of Laboratory of Respiratory Viral Infections, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology.

<https://orcid.org/0000-0002-9048-6803>

Irina N. Lyapun – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Pathomorphology, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology.

<https://orcid.org/0000-0002-5290-3864>

Mikhail Yu. Shchelkanov – Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Director of G.P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology; Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Parasitology in the School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; Head of the Laboratory of Virology, Federal Scientific Center of East Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences.

<https://orcid.org/0000-0001-8610-7623>