

ВОПРОСЫ ПАТОМОРФОГЕНЕЗА НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

В.А. Цинзерлинг^{1,2}, М.А. Вашукова², М.В. Васильева², А.Н. Исаков², Н.А. Луговская², Т.А. Наркевич², Ю.В. Суханова², Н.Ю. Семенова^{1,2}, Д.А. Гусев^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

²Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

Issues of pathology of a new coronavirus infection COVID-19

V.A. Zinserling^{1,2}, M.A. Vashukova², M.V. Vasilyeva², A.N. Isakov², N.A. Lugovskaya², T.A. Narkevich², Yu.V. Sukhanova², N.Yu. Semenova^{1,2}, D.A. Gusev^{1,2}

¹National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

²Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) представляет собой глобальную проблему человечества. Среди её важнейших аспектов, требующих углубленного изучения, – патогенез и морфологические изменения при тяжелых формах заболевания.

Материалы и методы. Проведен анализ 18 летально закончившихся случаев. Наряду с рутинной оценкой макро- и микроскопических изменений, проведено иммуногистохимическое исследование легких и других органов с использованием сывороток к CD 2, 3, 4, 5, 7, 20, 31, 34, 56, 57, 69, также в легких и печени выявлялось наличие Fe²⁺ и Fe³⁺.

Результаты. Показаны характерные структурные изменения легких, которые могут быть связаны с цитопатическим и цитопролиферативным действием вируса с поражением как мерцательного, так и альвеолярного эпителия, а также формированием гиалиновых мембран. Клеточная инфильтрация представлена преимущественно супрессорными популяциями Т-лимфоцитов и макрофагами. Выявлены повреждения эндотелия, тромбоз сосудов разного калибра и кровоизлияния. Во многих органах (лимфатических узлах, селезенке, кишечнике, головном мозге, надпочечниках) обнаружены изменения, возможно, свидетельствующие о генерализации вирусной инфекции, а инфильтрация CD8+ лимфоцитами в почках, печени, надпочечниках, перикарде, кишечнике свидетельствует о вероятном аутоиммунном компоненте патогенеза. В печени и легких умерших от COVID-19 не выявлено значимого скопления гранул Fe³⁺ и Fe²⁺.

Ключевые слова: COVID-19, патогенез, патоморфология, генерализация вирусной инфекции, иммунопатологические механизмы, повреждения эндотелия, тромбоз.

Введение

В последние месяцы человечество столкнулось с коварной инфекцией, вызванной новым штаммом коронавируса человека (SARS-CoV-2), харак-

Abstract

Relevance of the problem of a new COVID-19 coronavirus infection is obvious. Among its most important aspects that require special study, are pathogenesis and morphological changes in severe forms of the disease. **Material and methods.** The analysis of 18 autopsy observations was carried out. Along with routine assessment of macro – and microscopic changes, immunohistochemical studies of lungs and other organs were performed using sera against antigens CD2,3,4,5,7, 20,31,34, 56,57,69; the presence of Fe²⁺ and Fe³⁺ was detected in the lungs and liver.

Results. Structural changes in the lungs may be associated with cytopathic and cytoproliferative effects of the virus with damage to both the ciliary and alveolar epithelium, as well as the formation of hyaline membranes. Cellular infiltration is mainly represented by suppressor populations of T-lymphocytes and macrophages. Endothelial damage, vascular thrombosis of vessels of different calibers, and hemorrhages were detected. Many organs (lymph nodes, spleen, intestines, brain, adrenal glands) show changes that may indicate generalization of viral infection, and infiltration of CD8+ lymphocytes in the kidneys, liver, adrenal glands, pericardium, and intestines indicates a probable autoimmune component of pathogenesis. In the liver and lungs deceased from COVID-19 only small clusters of Fe³⁺ and Fe²⁺ granules were detected, which can be associated (including in our control observation) with liver damage in malaria.

Key words: COVID-19, pathogenesis, pathomorphology, generalization of viral infection, immunopathological mechanisms, endothelial damage, thrombosis.

теризующейся довольно высокой летальностью, которая, по данным разных исследований, колеблется в широких пределах (от 0,5 до 15%). Причины значительного числа летальных исходов во

всем мире неоднозначны. Наряду с наиболее широко обсуждаемыми дефектами санитарно-эпидемиологических мероприятий, большим числом зараженных пожилого и старческого возраста, поздним обращением за медицинской помощью, важное значение придается отсутствию этиотропной и патогенетической терапии с доказанной эффективностью [9].

Ведущим патогенетическим синдромом COVID-19, приводящим к смерти пациента, является тяжелая дыхательная недостаточность. Ее развитие связывают с неспецифическим острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), иногда используется термин «химический пневмонит». ОРДС довольно полно охарактеризован с клинической точки зрения, приводятся характерные описания КТ-картины в виде «матового стекла». Вместе с тем, единой точки зрения на природу таких изменений нет. В различных исследованиях, посвященных летальным исходам во время эпидемии гриппа А H1N1 swine, было доказано, что в основе структурных изменений лежали многочисленные и распространенные гиалиновые мембраны [1]. Наиболее эффективным способом лечения в те годы оказалась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в интенсивном режиме. В нынешней ситуации многие инфекционисты и реаниматологи признают значительно меньшую эффективность проведения ИВЛ, объяснений этого феномена не приводится.

В настоящее время показано, что вирус преимущественно связывается рецептором ACE2. В соответствии с современными представлениями этот рецептор экспрессирован на поверхности различных клеток большинства органов: дыхательных путей, легких, кишечника, мочевого пузыря, пищевода, сердца, надпочечников, головного мозга, гипоталамуса и гипофиза [2]. В клинической литературе указывается на возможность развития таких синдромов, как острая сердечная недостаточность, острая почечная недостаточность, септический шок, ДВС-синдром, полиорганная недостаточность. Полагают, что при COVID-19 может развиваться катаральный гастроэнтероколит, так как вирус поражает клетки эпителия желудка, тонкой и толстой кишки, имеющие рецепторы ACE2. Однако его морфологические особенности практически неизвестны [3]. Есть данные о возможности поражения почек [4]. В отдельных работах показана инфильтрация ткани легкого различными популяциями лимфоцитов. Возможные изменения со стороны иммунокомпетентных органов неизвестны.

Вместе с тем, в литературе не удалось найти достоверных сведений о частоте и механизмах таких поражений и их морфологических проявлениях. Высказываются предположения о возможном зна-

чении генерализации коронавирусной инфекции в виде «цитокинового шторма» и, как следствие, повреждении микроциркуляторного русла с нарушениями в системе свертывания крови [5, 6]. Важное значение при этом придается поражению эндотелия сосудов [7]. В ряде работ на основании теоретических предпосылок постулируется ведущая патогенетическая роль аутоиммунных механизмов [8].

Много литературных данных посвящено лекарственной терапии COVID-19. Не останавливаясь детально на обсуждаемых противовирусных препаратах, отметим, что в настоящее время безусловное эффективное действие ни одного из них не доказано. Среди препаратов, рекомендованных к использованию методическими рекомендациями Минздрава РФ, присутствуют бустированные ингибиторы протеазы ВИЧ, препараты интерферона, противомаларийные средства и антицитокиновые препараты [9]. Эффективность последних обосновывается иммуносупрессивном механизмом действия в рамках иммунопатологической концепции патогенеза новой коронавирусной инфекции. В литературе широко обсуждается эффективность противомаларийных препаратов, по данным некоторых исследователей, они оказываются эффективными [10], хотя высказываются и альтернативные точки зрения [11]. Механизм их действия при COVID-19 большинством исследователей не обсуждается, признается лишь, что прямым противовирусным действием они обладать не могут. В единичных работах появилось указание, что они могут снижать количество обладающего повреждающими свойствами железа, освобождающегося при разрушении вирусом гемоглобина. Морфологических исследований, подтверждающих эту гипотезу, в литературе нет.

Характер морфологических изменений при легком течении COVID-19 неизвестен. Исходя из анализа клинической симптоматики, можно предполагать тропность вируса к эпителию гортани, мерцательному эпителию дыхательных путей на всем протяжении, альвеолоцитам 1 и 2 порядка. Судя по всему, вирусные поражения у таких пациентов не приводят к развитию выраженного экссудативного воспаления и, соответственно, катаральных явлений. Механизмы нередкой у таких пациентов аносмии остаются нерасшифрованными, в литературе высказывалось предположение о возможном прямом поражении обонятельного мозга вирусом, проникающим через обонятельный нерв [12].

С большой долей вероятности можно предполагать, что выраженный подъем температуры у многих пациентов обусловлен синдромом системной воспалительной реакции («цитокиновым штормом»), связанным с повреждением альвеолярных

макрофагов. Основное внимание при этом уделяется II-6. Выраженные в разной степени катаральные симптомы обусловлены поражением клеток мерцательного эпителия соответствующего уровня.

Цель исследования – на основании комплексного морфологического, включая иммуногистохимические, исследования изучить особенности патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материалы и методы

Морфологический анализ выполнен на 18 наблюдениях. Во всех случаях проведены полные патолого-анатомические вскрытия, выполненные с соблюдением всех регламентирующих требований по работе с особо опасными инфекциями. Кусочки всех основных внутренних органов фиксировались в формалине не менее 72 ч, затем проводилась заливка в парафин и окраска срезов по общепринятым методикам, в том числе для выявления Fe^{2+} , Fe^{3+} . В части случаев проведены иммуногистохимические исследования с использованием сывороток к антигенам CD2, 3, 4, 5, 7, 20, 31, 34, 56, 57, 69. Результаты морфологических исследований представлены в качественном виде, поскольку набор материала продолжается. Статистическая обработка будет выполнена позднее на большем объеме наблюдений.

Результаты и обсуждение

Специфические макроскопические признаки COVID-19 не установлены, хотя микроскопическая морфологическая картина и может рассматриваться как характерная. В наблюдениях, в которых резко преобладают признаки тяжелой дыхательной недостаточности, имеет место картина ОРДС («шокового легкого», диффузного альвеолярного повреждения) – резкое полнокровие и диффузное уплотнение легких. Легкие тестоватой или плотной консистенции, маловоздушные или безвоздушные, лакового вида с поверхности, темно-красного (вишневого) цвета, при надавливании с поверхностей разрезов стекает темно-красная жидкость, с трудом выдавливаемая из ткани. Иногда встречаются геморрагические инфаркты, обтурирующие тромбы, преимущественно в ветвях легочных вен. Значимых поражений трахеи при этом не наблюдается, изредка выявляемый серозно-гнойный экссудат у интубированных пациентов, наиболее вероятно, связан с нозокомиальной инфекцией. В случаях, когда COVID-19 присоединял-

ся к другой тяжелой патологии, закономерно отмечается сочетание изменений, характерных для разных заболеваний. Компонент, который можно связать с прямым цитопатическим воздействием вируса SARS-CoV-2, наблюдается в виде очаговой нижнедолевой пневмонии с выраженным полнокровием.

При микроскопическом исследовании обращают на себя внимание, прежде всего, поражения, связанные с непосредственным воздействием коронавируса. Это мерцательный эпителий дыхательных путей с десквамацией эпителия и небольшими разрастаниями (рис. 1а), альвеолярный эпителий (рис. 1б) и макрофаги (рис. 1в) с появлением как вирусных включений в увеличенных ядрах (рис. 1г), так и двухъядерных клеток (рис. 1д) и небольших разрастаний клеток (рис. 1е). Довольно значима мононуклеарная инфильтрация, представленная различными популяциями лимфоцитов. Наибольшее количество CD3+ Т-лимфоцитов (рис. 2а), среди которых наиболее часто встречались супрессоры CD2+, CD5+, CD8+ (рис. 2б). В-лимфоциты CD20+ образовывали небольшие перибронхиальные скопления (рис. 2в), вне которых практически не определялись. CD80+ были сравнительно немногочисленными, натуральные киллеры (CD57+) практически полностью отсутствовали, наблюдались лишь единичные клетки в препарате (рис. 2г). Весьма значимыми являлись отек, полнокровие и микротромбозы (рис. 3а), приводившие иногда к массивным кровоизлияниям. Важными в патогенетическом и диагностическом аспектах являются гиалиновые мембраны с возможным выпотом фибрина различной степени зрелости. На изученном материале изменения такого рода были выражены в различной степени (рис. 3б,в). В сосудах отмечены значимые поражения эндотелия (рис. 3г). Описанные поражения легких могут быть причиной смерти без присоединения дополнительной вирусной, бактериальной или микотической суперинфекции, хотя они также иногда имели место.

В части наблюдений выявлены изменения и в других органах, которые можно предположительно связать с генерализацией коронавирусной инфекции: лимфатический узел (рис. 4а), кишечник (рис. 4б), мягкая мозговая оболочка и вещество головного мозга (рис. 4в), сердце (рис. 4г), поджелудочная железа (рис. 4д), селезенка (рис. 4е). Отмечены тяжелые поражения микроциркуляторного русла с развитием ДВС-синдрома, которые оказались наиболее значимыми в почке (рис. 5а–г).

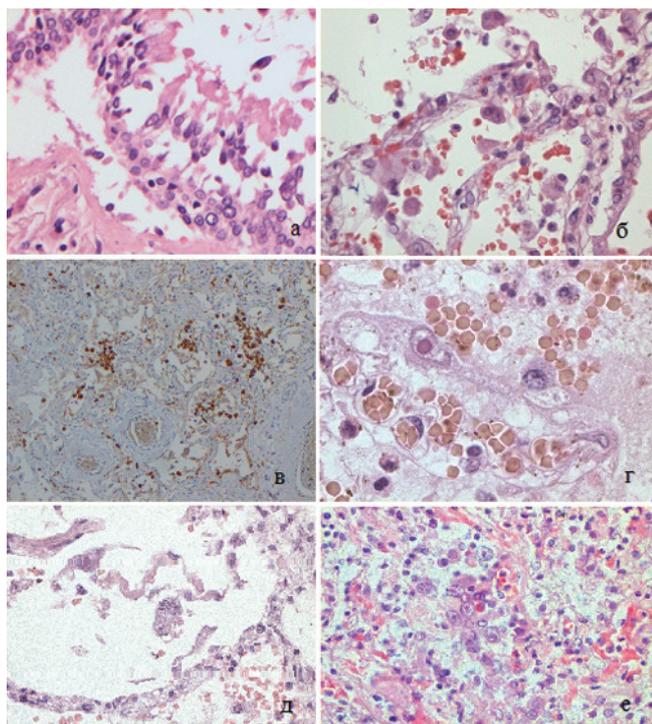


Рис. 1. Изменения легких, вероятно, связанные с непосредственным действием вируса: а — десквамация и небольшие разрастания мерцательного эпителия бронха. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. $\times 100$; б — изменения альвеолярного эпителия. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. $\times 200$; в — значительные скопления CD69 + макрофагов в ткани легкого. ИГХ. Ув. $\times 400$; г — внутриядерное вирусное включение в альвеолоците. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. $\times 1000$; д — двуядерные альвеолоциты в просвете альвеол. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. $\times 200$; е — небольшие разрастания клеток альвеолярного эпителия. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. $\times 200$

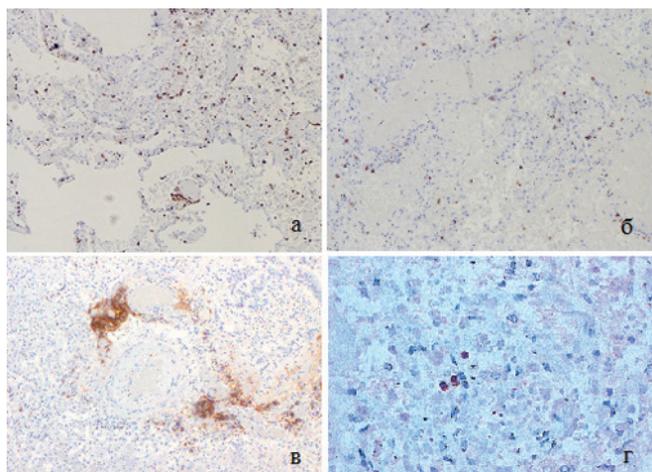


Рис. 2. Клеточный состав мононуклеарной инфильтрации легкого. Иммуногистохимические реакции: а — весьма значительное количество CD3 + Т-лимфоцитов в ткани легкого. Ув. $\times 100$; б — значительное количество CD8 + Т-супрессоров в ткани легкого. Ув. $\times 100$; в — единичные перибронхиальные скопления CD20 + В-лимфоцитов. Ув. $\times 200$; г — единичные натуральные киллеры CD57 + в ткани легкого. Ув. $\times 200$

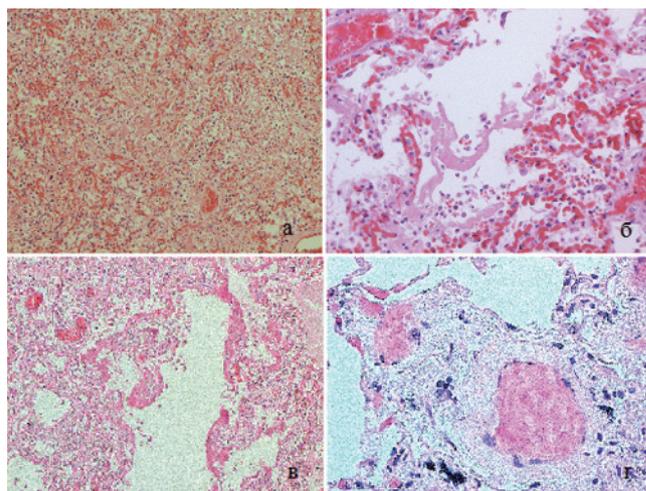


Рис. 3 Изменения легких, связанные с тромбозом и повышенной проницаемостью сосудов. Окраска гематоксилином-эозином: а — общий вид безвоздушного легкого. Резкое полнокровие. Ув. $\times 100$; б — единичная гиалиновая мембрана. Ув. $\times 200$; в — значительно выраженные гиалиновые мембраны. Ув. $\times 100$; г — набухший эндотелий в артерии, обтурирующий тромб. Ув. $\times 200$

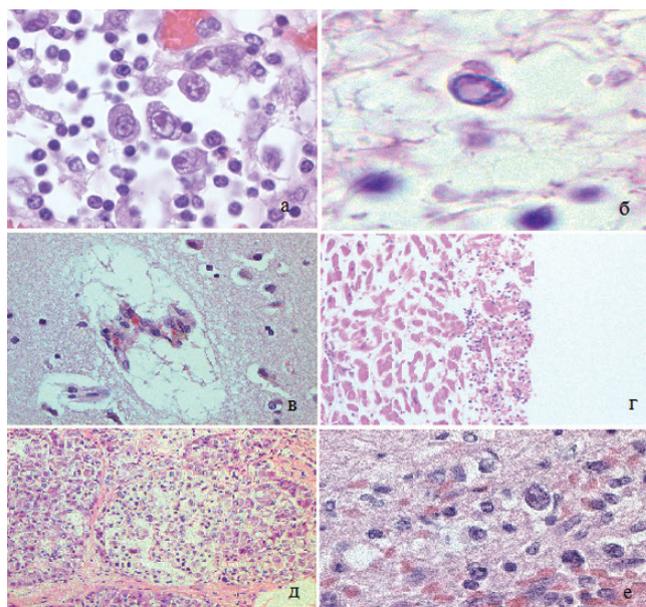


Рис. 4. Признаки вероятной генерализации коронавирусной инфекции. Окраска гематоксилином-эозином: а — изменения клеток в синусе лимфатического узла. Ув. $\times 400$; б — внутриядерное включение в эпителиальной клетке кишечника. Ув. $\times 1000$; в — набухание эндотелия в сосуде головного мозга. Ув. $\times 400$; г — мононуклеарная инфильтрация в миокарде. Ув. $\times 100$; д — увеличенные светлые ядра в островке поджелудочной железы. Ув. $\times 200$; е — внутриядерные включения в клетках селезенки. Ув. $\times 1000$

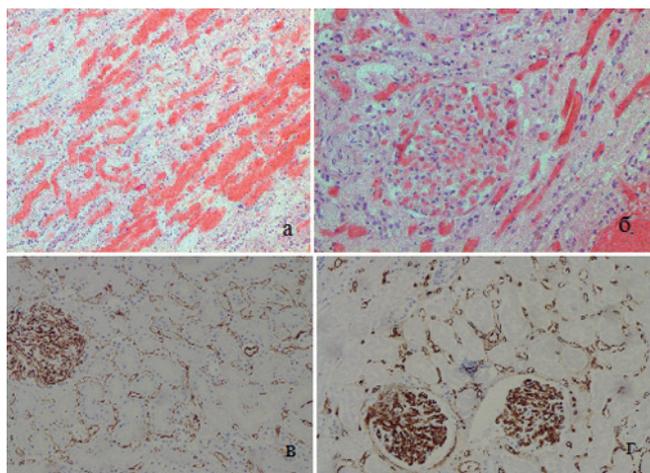


Рис. 5. Тяжелые поражения микроциркуляторного русла приведшие к развитию ДВС-синдрома: а — резкое полнокровие и внутрисосудистый гемолиз в мозговом слое почки. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. $\times 100$; б — резкое полнокровие и микротромбоз капилляров почечного клубочка. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. $\times 200$; в — резкое повреждение эндотелиальной выстилки сосудов разного калибра и клубочка. ИГХ, CD31. Ув. $\times 100$; г — резкое повреждение эндотелиальной выстилки сосудов разного калибра и клубочков. ИГХ, CD34. Ув. $\times 100$

В паренхиме ряда органов и окружающей их клетчатке была обнаружена инфильтрация Т-лимфоцитами (CD3+ CD8+), которая может рассматриваться как признак вероятного аутоиммунного поражения. Такого рода изменения обнаружены в стенке кишечника (рис. 6а, б), надпочечника (рис. 6в, г), перикарде (рис. 6д), почке (рис. 6е).

Для проверки гипотезы о возможном повреждающем действии железа было проведено окрашивание легких и печени для выявления двух- и трехвалентного железа, в качестве контроля было взято наблюдение летального исхода от малярии. Fe^{3+} у умерших от коронавирусной инфекции определялось в виде очень редких небольших скоплений (рис. 7а, б), Fe^{2+} практически не определялось (рис. 7в), в отличие от умершего от малярии, у которого значительные скопления этого элемента выявлены в зоне повреждения ткани печени (рис. 7г).

В основе тяжелой дыхательной недостаточности при COVID-19 лежит своеобразная вирусная пневмония. Вполне правомочно использование термина ОРДС. Следует, однако, подчеркнуть, что к нему малоприменим термин «неспецифический», поскольку многие его как клинические, так и морфологические проявления существенно отличаются от наблюдавшегося при гриппе А H1N1 swine, что не позволяет без коррекции переносить на новую коронавирусную инфекцию сформиро-

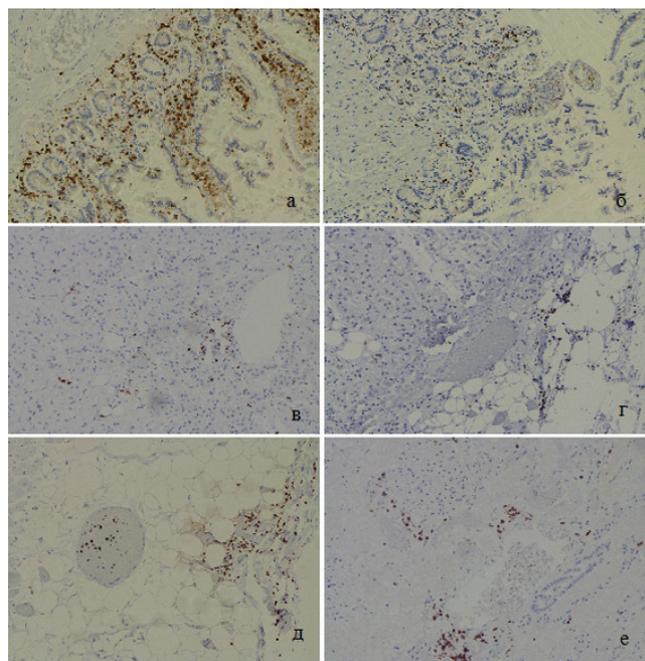


Рис. 6. Инфильтрация разных органов Т-лимфоцитами. Иммуногистохимические реакции: а — весьма значительное количество CD3+ Т-лимфоцитов в слизистой оболочке тонкого кишечника. Ув. $\times 100$; б — значительное количество CD8+ Т-супрессоров в слизистой оболочке тонкого кишечника. Ув. $\times 100$; в — очаговое скопление CD3+ Т-лимфоцитов в мозговом веществе надпочечника. Ув. $\times 100$; г — очаговое скопление CD8+ Т-супрессоров в жировой клетчатке возле надпочечника. Ув. $\times 100$; д — очаговое скопление CD8+ Т-супрессоров в перикарде. Ув. $\times 100$; е — очаговое скопление CD8+ Т-супрессоров в паренхиме почки. Ув. $\times 100$

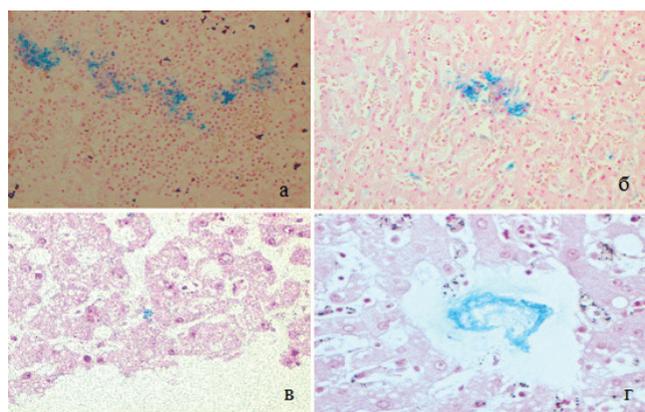


Рис. 7. Отложения железа в ткани легких и печени. Гистохимические реакции: а — небольшие очаговые внеклеточные отложения Fe^{3+} в легком умершего от COVID-19. Ув. $\times 200$; б — небольшие очаговые внеклеточные отложения Fe^{3+} в печени умершего от COVID-19. Ув. $\times 200$; в — единичные зерна Fe^{2+} в печени умершего от COVID-19. Ув. $\times 400$; г — значительное количество зерен Fe^{2+} в зоне альтерации печеночной ткани у умершего от тропической малярии. Ув. $\times 400$

вавшиеся в те годы терапевтические подходы. Термин «химический пневмонит» неприемлем. В патогенезе COVID-19, без сомнения, важнейшую роль играют поражения микроциркуляторного русла, генез которых требует дальнейшего изучения, но наиболее вероятными представляются как прямое вирусное повреждение, так и иммуноопосредованные механизмы. С повреждением эндотелия можно связать и тромбоз в сосудах различного калибра, приводящий к характерным осложнениям, и развитие ДВС-синдрома с максимальными поражениями почек. Такие изменения могут лежать в основе клинически диагностируемого септического шока, в то время как морфологических данных в пользу классического сепсиса, вызванного бактериями или грибами, нет. Остается не до конца выясненной частота и роль присоединения с 4–7-х суток от начала заболевания бактериальной (микотической) инфекции, что способствует развитию вирусно-бактериальной пневмонии, которая описана в основном в более поздние сроки заболевания, в том числе с ИВЛ-ассоциированным механизмом. Массивная инфильтрация ткани легких преимущественно лимфоцитами с супрессорными свойствами делает вероятной гипотезу об иммунопатологическом компоненте патогенеза. Для оценки возможных последствий выявленных поражений у выживших больных, безусловно, требуется катamnестическое наблюдение, но, судя по литературным данным, весьма вероятно формирование фиброза [13], о степени обратимости которого пока судить невозможно. Необходимо также учитывать появившиеся данные о возможности сохранения вируса в организме после клинического выздоровления [14].

У многих умерших, даже в отсутствие яркой клинической симптоматики, выявляются и разнообразные внелегочные поражения. Механизм их развития, вероятно, имеет сложную природу: прямые поражения, связанные с генерализацией вирусной инфекции, сосудистые расстройства, связанные с повреждением эндотелия, а также аутоиммунные процессы.

Многие аспекты патогенеза коронавирусной инфекции нуждаются в дальнейшем комплексном изучении с использованием современных методов. Не менее актуальными являются и вопросы, связанные с правильным учетом и кодированием летально закончившихся наблюдений [15].

Выводы

1. Морфологические проявления ОРДС при COVID-19 имеют существенные морфологические отличия от поражений легких при гриппе A H1N1 swine.

2. Значимую роль в патогенезе COVID-19 играют внелегочные поражения в виде системного эн-

доваскулита как результат генерализации инфекции и развития иммунопатологических реакций.

3. Показано отсутствие значимой роли нарушенного обмена железа в патогенезе COVID-19.

Литература

1. Цинзерлинг, В.А. Патогенетические аспекты гриппа в период эпидемии, вызванной вирусом A/H1N1V в 2009–2010 гг. по аутопсии / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Архив патологии. — 2011. — № 6. — С. 21–25.
2. Dalan R. The ACE-2 in COVID-19: Foe or friend? / R. Dalan, S.R. Bornstein, Ali El-Armouche et al. // *Horm. Metab. Res.* — 2020; 52:257-263 <https://doi.org/10.1055/a-1155-0501>
3. Xiao F. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 / F. Xiao, M. Tang, X. Zheng et al. // *Gastroenterology* (2020), <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
4. Hua Su. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China / S. Hua, Y. Ming, W. Cheng et al. // *Kidney International.* — 2020 <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
5. Barton L.M. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA / L.M. Barton, E.J. Duval, E. Stroberg, S. Ghosh, S. Mukhopadhyay // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2020; XX:1-9 <https://doi.org/10.1093/AJCP/AQAA062>
6. Wichmann D. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19 / D. Wichmann, J. Sperhake, M. Litgehetmann et al. // *Annals.org.* published. — 2020;0: 5 <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
7. Varga S. Endothelial cell infection and endotheliitis in CoVID-19 / S. Varga, A.J. Flammer, P. Steiger et al. // *The Lancet Polished online* / — 2020 [https://doi.org/10.106/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.106/S0140-6736(20)30937-5)
8. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning // *Autoimmunity reviews* article in press <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102538>
9. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020) // Министерство здравоохранения Российской Федерации https://rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf
10. Liu W. COVID-19: Attacks the 1-beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Heme Metabolism / W. Liu, H. Li // <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v8>
11. Amdahl M. Covid-19: Debunking the Hemoglobin Story // <https://medium.com/@amdahl/covid-19debunking-the-hemoglobin-story-ce27773d1096>
12. Baig A.M., Khalleed A., Ali U., Syeda H. Evidence of COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms / A.M. Baig, A. Khalleed, U. Ali, H. Syeda // *ACS Chem. Neurosci.* — 2020;11, 995-998
13. Wootton S.C. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis / S.C. Wootton, D.S. Kim, Y. Kondoh, H.R. Collard et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183(12):1698-1702
14. Xiao-Hong Y. Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of ready for discharge patient / Y. Xiao-Hong, H. Zhi-Cheng, L. Ting-Yuan et al. // *Cell Research* — 2020;0: 1-3 <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0318-5>
15. Драпкина, О.М. Covid-19: неотложные вопросы оценки заболеваемости, распространенности, летальности и смертности / О.М. Драпкина [и др.] // *Профилактическая медицина.* — 2020. — Т. 23, № 1. — С. 7–13 <https://doi.org/10.17116/profmed2020230117>

References

1. Cinzerling V.A. Patogeneticheskie aspekty grippe v period epidemii, vyzvannoj virusom A/H1N1V v 2009-2010 gg po autopsii. // V.A. Cinzerling, S.L. Vorob'ev, V.V. Zarubaev i dr. // Arhiv patologii. — 2011. — №6. — S. 21-25
2. Dalan R. The ACE-2 in COVID-19: Foe or friend? / R. Dalan, S.R. Bornstein, Ali El-Armouche et al. // Horm. Metab. Res. — 2020; 52:257-263 <https://doi.org/10.1055/a-1155-0501>
3. Xiao F. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 / F. Xiao, M. Tang, X. Zheng et al. // Gastroenterology (2020), <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
4. Hua Su. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China / S. Hua, Y. Ming, W. Cheng et al. // Kidney International. — 2020 <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
5. Barton L.M. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA / L.M. Barton, E.J. Duval, E. Stroberg, S. Ghosh, S. Mukhopadhyay // Am. J. Clin. Pathol. — 2020; XX:1-9 <https://doi.org/10.1093/AJCP/AQAA062>
6. Wichmann D. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19 / D. Wichmann, J. Sperhake, M. Litgehetmann et al. // Annals org. published. — 2020;0: 5 <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
7. Varga S. Endothelial cell infection and endotheliitis in CoVID-19 / S. Varga, A.J. Flammer, P. Steiger et al. // The Lancet Polished online / — 2020 [https://doi.org/10.106/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.106/S0140-6736(20)30937-5)
8. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning // Autoimmunity reviews article in press <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102538>
9. Vremennye metodicheskie rekomendacii: profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 6 (28.04.2020) // Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii https://rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/050/122/original//28042020_MR_COVID-19_v6.pdf
10. Liu W. COVID-19: Attacks the 1-beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Heme Metabolism / W. Liu, H. Li // <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v8>
11. Amdahl M. Covid-19: Debunking the Hemoglobin Story // <https://medium.com/@amdahl/covid-19debunking-the-hemoglobin-story-ce27773d1096>
12. Baig A.M., Khalleed A., Ali U., Syeda H. Evidence of COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms / A.M. Baig, A. Khalleed, U. Ali, H. Syeda // ACS Chem. Neurosci. — 2020;11, 995-998
13. Wootton S.C. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis / S.C. Wootton, D.S. Kim, Y. Kondoh, H.R. Collard et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011;183(12):1698-1702
14. Xiao-Hong Y. Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of ready for discharge patient / Y. Xiao-Hong, H. Zhi-Cheng, L. Ting-Yuan et al. // Cell Research — 2020;0: 1-3 <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0318-5>
15. Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Sivceva M.G. i dr. Covid-19: neotlozhnye voprosy ocenki zaboлеваemosti, rasprostranennosti, letal'nosti i smertnosti / O.M. Drapkina, I.V. Samorodskaya, M.G. Sivceva i dr. // Profilakticheskaya medicina. — 2020. — T. 23, №1. — S. 7-13 <https://doi.org/10.17116/profmed2020230117>

Авторский коллектив:

Цинзерлинг Всеволод Александрович — заведующий отделом патоморфологии ЦДТИ ИЭМ Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, руководитель центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; e-mail: zinserling@yandex.ru

Вашукова Мария Александровна — заместитель главного врача Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; e-mail: mavashukova@yahoo.com

Васькина Марина Владимировна — заведующий патолого-анатомическим отделением Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; e-mail: patmara@mail.ru

Исаков Артём Николаевич — врач-патологоанатом Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; e-mail: c8lonelkurtz@yandex.ru

Луговская Наталья Александровна — врач-патологоанатом Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; e-mail: lugovskajanatalja@yandex.ru

Наркевич Татьяна Александровна — врач-патологоанатом Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; e-mail: narkev@mail.ru

Суханова Юлия Владимировна — врач-патологоанатом Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; e-mail: sjuli07@rambler.ru

Семенова Наталья Юрьевна — старший научный сотрудник отдела патоморфологии ЦДТИ ИЭМ Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, биолог центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.б.н.; e-mail: natyciel87@gmail.com

Гусев Денис Александрович — заведующий кафедрой инфекционных болезней и микробиологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; e-mail: gusevden-70@mail.ru