

КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА КОРОНАВИРУСА SARS-COV-2

М.А. Вашукова^{1,2}, В.А. Цинзерлинг^{1,2}, Н.Ю. Семенова^{1,2}, Д.В. Барам¹, А.В. Фадеев³,
К.С. Комиссарова³, А.Б. Комиссаров³, Д.А. Лиознов^{3,4}

¹ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

³ Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Clinical and pathological analysis of deaths from different SARS-CoV-2 coronavirus genotypes

M.A. Vashukova^{1,2}, V.A. Zinserling^{1,2}, N.Yu. Semenova^{1,2}, D.V. Baram¹, A.V. Fadeev³,
K.S. Komissarova³, A.B. Komissarov³, D.A. Lioznov^{3,4}

¹ Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

² National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

³ Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

⁴ First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Генотип вируса SARS-CoV-2 играет важную роль в эпидемиологической и клинической характеристике новой коронавирусной инфекции. Литературные данные о морфологических особенностях поражений, обусловленных разными генотипами вируса, отсутствуют.

Цель: оценка клинико-лабораторных и морфологических изменений в зависимости от генотипа вируса SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 39 больных COVID-19 с тяжелым течением заболевания, закончившимся летальным исходом, находившихся на стационарном лечении в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина в 2020–2022 гг. Оценена клинико-лабораторная характеристика, включая определение генотипа вируса, уровни лейкоцитов, лимфоцитов, аланинаминотрансферазы, креатинина, ферритина, С-реактивного белка, D-димера, интерлейкина-6. Произведена оценка макро- и микроскопических изменений, в том числе иммуногистохимическое исследование легких и других органов с использованием сывороток к CD14 68, 163, коллагену 1 и 3 типа. Препараты были оцифрованы на сканере Rapogatis, морфометрические исследования проведены с использованием программы SlideViewer, в том числе количественно определено содержание CD68+ макрофагов в 12 наблюдениях.

Результаты. У всех пациентов заболевание осложнилось развитием пневмонии, большинство имели сопутствующие заболевания (94,6%). Среднее время госпитализации $19,0 \pm 1,6$ дня, среднее время пребывания в реанимационном отделении $7,7 \pm 1,2$ дней. В зависимости от генотипа вируса SARS-CoV-2 установлены статистически значимые различия между возрастом больных, длительностью пребывания в отделении реанимации и

Abstract

The genotype of the SARS-CoV-2 virus pathogen plays an important role in the epidemiological and clinical characteristics of a new coronavirus infection. There are no published data on the morphological features of lesions caused by different virus genotypes.

The aim of the study was to evaluate clinical, laboratory and morphological changes depending on the genotype of the SARS-CoV-2 virus.

Materials and methods. A retrospective analysis of the medical records of 39 patients with COVID-19 with a severe course of the disease, which ended in death, who were hospitalized at the St. Petersburg State Budgetary Infectious Diseases Clinical Hospital named after S.P. Botkin in 2020–2022. Clinical and laboratory characteristics were assessed, including determination of the virus genotype, levels of leukocytes, lymphocytes, alanine aminotransferase, creatinine, ferritin, C-reactive protein, D-dimer, interleukin-6. Macro- and microscopic changes were assessed, including immunohistochemical examination of the lungs and other organs using sera to CD14 68, 163, type 1 and 3 collagen. The preparations were digitized on a Panoramic scanner, morphometric studies were carried out using the SlideViewer program, including the quantitative determination of the content of CD68+ macrophages in 12 cases.

Results. In all patients, the disease was complicated by the development of pneumonia, the majority had concomitant diseases (94.6%). The average time of hospitalization was 19.0 ± 1.6 days, the average time of stay in the intensive care unit was 7.7 ± 1.2 days. The analysis, depending on the genotype of the SARS-CoV-2 virus, showed a statistical difference between the age of patients, the length of stay in the intensive care unit and the level of lymphocytes. Differences in the average duration of hospitalization, the level of laboratory parameters were not revealed. Histopathological picture

уровнем лимфоцитов. Различий по средней продолжительности госпитализации, уровню лабораторных показателей не выявлено. Гистопатологическая картина у всех обследованных была примерно одинаковой. Содержание макрофагов CD68+ на единицу площади при различных генотипах не отличалось, но значительно колебалось в пределах одного генотипа.

Заключение. Таким образом, существенных различий между изменениями, обусловленными разными генотипами нового коронавируса, выявить не удалось. Вероятно, это можно объяснить тем, что в состав мутаций не входят участки генома, релевантные факторам вирулентности, хотя необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: COVID-19, патогенез, генерализация вирусной инфекции, иммунопатологические механизмы, патоморфологические изменения.

Введение

Количество вариантов SARS-CoV-2, согласно классификатору PANGO, в настоящее время превышает 1900 различных генетических линий [1]. Генетическое разнообразие вирусов SARS-CoV-2, циркулирующих на территории России, претерпевало значительные изменения. В период максимального генетического разнообразия (осень 2020 г. – весна 2021 г.) в России ко-циркулировали эндемичные генетические линии (B.1.1.317, B.1.1.397, B.1.1.523, AT.1), а также завезенные варианты, вызывающие обеспокоенность (VOC) – альфа (B.1.1.7) и бета (B.1.351) [2]. В течение конца весны – начала лета 2021 г. все линии были вытеснены вариантом дельта (преимущественно AY.122), а затем в начале 2022 г. вариант дельта (B.1.617.2) и его производные генетические линии (AY.*) исчезли из циркуляции, уступив штамму омикрон (BA.1 и BA.2) [3, 4]. Варианты дельта и омикрон, получившие широкое распространение, несут в своем геноме мутации, повышающие контактиозность вируса, мутации, повышающие сродство S-белка вируса к АПФ-2 и понижающие узнаваемость вирусных антигенов постинфекционными и поствакцинальными антителами.

Морфологическая картина при новой коронавирусной инфекции описана довольно подробно [5, 6, 8, 11, 12, 13]. Вместе с тем, нам неизвестны исследования, в которых сравнивались бы изменения, обусловленные разными генотипами вируса.

Определенная роль в патогенезе новой коронавирусной инфекции отводится альвеолярным макрофагам, которые гиперпродуцируют ряд биологически активных веществ, в том числе интерлейкин-1, который стимулирует Т-лимфоциты и привлекает их в очаг воспаления, т.е. в интерстициальную ткань легких и альвеолы [14]. В последнее время появились работы, показывающие, что внутриклеточные макрофаги легких играют ключевую

роль в развитии первых стадий инфекции и в формировании очагов воспалений. Блокировка тех сигналов, которые вырабатывают зараженные макрофаги, потенциально может остановить развитие пневмонии при заражении COVID-19 [15].

Conclusion. Thus, it was not possible to identify significant differences between the changes caused by different genotypes of the new coronavirus, which can probably be explained by the fact that mutations do not include genome regions that are relevant to virulence factors, although further research is needed.

Key words: COVID-19, pathogenesis, generalization of viral infection, immunopathological mechanisms, pathomorphological changes.

роль в развитии первых стадий инфекции и в формировании очагов воспалений. Блокировка тех сигналов, которые вырабатывают зараженные макрофаги, потенциально может остановить развитие пневмонии при заражении COVID-19 [15].

Во всех существующих на сегодняшний день многочисленных исследованиях показано значительное число макрофагов в легких, обычно типизируемых как CD68+ [13]. С самого начала морфологического изучения новой коронавирусной инфекции внимание патологов привлекало изменение формы макрофагов, нередко становившихся двухъядерными, высказывалась мысль, что их можно отнести к вирус-индуцированным [16]. К числу вирус-индуцированных изменений принято относить и разрастания мерцательного эпителия.

Общеизвестным важнейшим структурным изменением является интерстициальный фиброз, в той или иной степени выраженный во всех наблюдениях с длительностью заболевания более 2 недель [9, 10]. Следует заметить, что степень его выраженности в отдельных наблюдениях существенно варьирует. Данных о составе коллагена в легких при фиброзе, связанном с новой коронавирусной инфекцией, нет. Считается, что синтез коллагена осуществляется миофибробластами, которые могут иметь различное происхождение как из циркулирующих в крови клеток, так и посредством преобразования местных эпителиальных и эндотелиальных клеток [7]. Показано, что ведущую роль в патогенезе фиброобразования играют макрофаги 2 класса (антивоспалительные и ответственные за восстановление ткани) субпопуляции CD 163+ [17].

Цель исследования – оценить клиничко-лабораторные и морфологические изменения в зависимости от генотипа вируса SARS-CoV-2 у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Материалы и методы исследования

Выполнен ретроспективный анализ 39 медицинских карт больных, госпитализированных в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина (Больницу Боткина) в 2020–2022 гг. с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19» с летальным исходом. У всех пациентов диагноз COVID-19 подтвержден путем лабораторного исследования отделяемого носоглотки на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением метода амплификации нуклеиновых кислот и определены методом секвенирования генетические варианты вируса SARS-CoV-2 (согласно классификатору PANGO). Всем пациентам проводились лучевые методы исследования (компьютерная томография или рентгенография легких) для подтверждения диагноза пневмонии, степень поражения легких оценивалась в соответствии с Приложением 1 Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». У всех пациентов проводилась лабораторная диагностика с определением общеклинического исследования крови с определением уровней лейкоцитов (норма мужчины 4,23–9,07, женщины 3,98–10,04×10⁹/л) и лимфоцитов (норма 0,85–3,18×10⁹/л), биохимических показателей (активность аланинаминотрансферазы (норма 0–40 Ед/л), концентрация креатинина (норма мужчины 42–106, женщины 44–80 мкмоль/л), ферритина (норма мужчины 30–400, женщины 15–150 мкг/мл), D-димера (норма 0–0,285 мкг/мл), С-реактивного белка (норма 0–5 мг/л) и интерлейкина-6 (норма 0–10 пг/мл) в сыворотке крови). Все пациенты получали лечение в соответствии с действующими на момент госпитализации Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Произведена оценка макро- и микроскопических изменений, в том числе иммуногистохимическое исследование легких и других органов с использованием сывороток к CD 68, 163, коллагену 1 и 3 типа. Препараты были оцифрованы на сканере RapoGamic, морфометрические исследования проведены с использованием программы SlideViewer, в том числе количественно определено содержание CD68+ макрофагов в 12 наблюдениях.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 10 для Windows. При сравнении выборок использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Для оценки корреляционных зависимостей применялся критерий Краскала–Уоллиса для независимых групп, поправка Бонферрони для множественных сравнений. Результаты считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Пациенты были в возрасте от 18 до 95 лет (средний возраст $65,1 \pm 2,3$ лет), мужчины составили 43,6% (17 человек).

Сопутствующая патология имелась у подавляющего большинства пациентов (37 пациента, 94,8%). В различных сочетаниях у пациентов отмечались — гипертоническая болезнь (32 пациента, 86,5%), ишемическая болезнь (34 пациента, 91,9%), хроническая сердечная недостаточность (17 пациентов, 45,9%), ожирение (15 пациента, 40,5%), сахарный диабет (22 пациента, 59,5%), хроническая болезнь почек (6 пациентов, 16,2%), заболевание крови (1 пациент, 2,7%), хроническая обструктивная болезнь легких (2 пациента, 5,4%).

Пневмония диагностирована у 100% больных. В зависимости от интенсивности инфильтрации легочной ткани при визуализации лучевыми методами исследования при проведении компьютерной томографии и рентгеновских методов исследования у 1 пациента диагностирована минимальная степень (КТ1 — поражение менее 25% объема), у 6 пациентов — средняя степень (КТ2 — поражение 25–50% объема), у 13 пациентов — значительная степень (КТ3 — поражение 50–75% объема), у 19 пациентов — субтотальная степень (КТ4 — субтотальная) поражения легочной ткани.

Дыхательная недостаточность определялась у 39 пациентов (100%). Признаки дыхательной недостаточности 0–1 степени диагностированы у 7 пациентов (17,9%), 1–2 степени — у 3 пациентов (8,0%), 2–3 степени — у 29 пациентов (74,1%).

В связи с тяжестью течения заболевания и выраженностью проявлений дыхательной недостаточности всем пациентам потребовалась госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии. У 31 (79,5%) пациента из госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии потребовалось последовательное проведение методов респираторной поддержки в виде высокопоточной оксигенации (ВПО) с последующим переходом на неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ) и инвазивную вентиляцию легких (ИВЛ). У 1 пациента проводилась экстракорпоральная мембранная оксигенация в сочетании с ИВЛ.

В 24 случаях (61,5%) на фоне течения COVID-19 развились осложнения, в том числе абсцесс легкого — у 2 пациентов (8,3%), сепсис — у 11 человек (45,8%), изолированная тромбоэмболия ветвей легочной артерии — у 11 больных (45,8%), сочетанные осложнения определялись у 7 пациентов (сепсис и тромбоэмболия ветвей легочной артерии в 29,2% случаев).

У всех больных причиной смерти явилась новая коронавирусная инфекция COVID-19, осложненная вирусной пневмонией.

Средний койко-день за весь период госпитализации составил $19,0 \pm 1,6$, в том числе в отделение реанимации и интенсивной терапии – $7,7 \pm 1,2$ койко-дней.

Этиотропную терапию получили 33 пациента (84,6%), у 6 пациентов (15,4%) этиотропная терапия не назначалась в связи с наличием противопоказаний.

Патогенетическую терапию получили все пациенты, в том числе антикоагулянтную терапию получили 39 пациентов (100%), 38 пациентам (97,4%) назначали терапию глюкокортикостероидами, в том числе в сочетании с блокаторами интерлейкина-6 или его рецептора лечение получили 12 пациентов (30,8%), в сочетании с ингибиторами янускиназ 1,2 – 2 пациента (5,1%). Антибактериальная терапия в зависимости от выделенного возбудителя проводилась по показаниям в 100% случаев.

Методом секвенирования вариант SARS-CoV-2 дельта (AY.122) обнаружен у 25 пациентов (64,1%), северо-западный вариант (AT.1) обнаружен у 5 пациентов (в 12,8% случаев), редко встречающиеся линии (B.1.1.317, B.1.1., B.1.1.336) – у 9 пациентов (23,1%) (табл. 1).

Таблица 1

Варианты вируса SARS-CoV-2

Линия PANGO	Показатель	
	Абс.	%
AT.1	5	12,8
AY.122	25	64,1
B.1.1.	4	10,3
B.1.1.317	4	10,3
B.1.1.336	1	2,5
Всего	39	100

В зависимости от варианта вируса пациенты были разделены на 3 группы: первая группа (дельта) – пациенты с генотипом вируса SARS-CoV-2 линия PANGO AY.122, вторая группа (северо-западный вариант) – пациенты с генотипом вируса SARS-CoV-2 линия PANGO AT.1, третья группа (редко встречающиеся линии) – пациенты с генотипом вируса SARS-CoV-2 линия PANGO B.1.1.317, B.1.1., B.1.1.336.

Как показано в таблице 2, наблюдалось статистически значимое различие между наличием генотипа и возрастом пациента, а также сроком пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. Пациенты 2-й группы (северо-западный вариант) были достоверно старше пациентов 3-й группы (редко встречающиеся линии) при оценке по критерию Краскала – Уоллиса для независимых выборок (рис. 1). При внесении поправки Бонферрони для множественной проверки гипотез данное различие являлось статистически не значимым ($p = 0,094$).

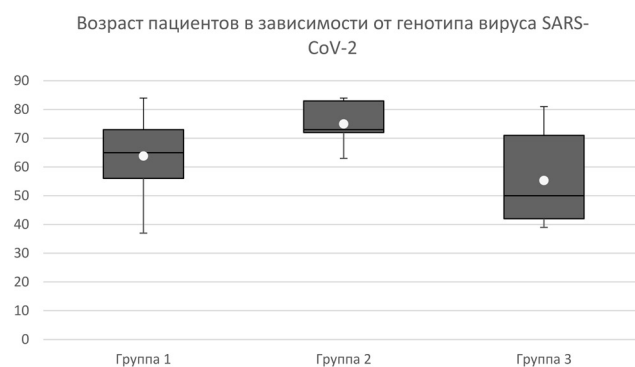


Рис. 1. Возраст пациентов в зависимости от генотипа вируса SARS-CoV-2

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от генотипа вируса SARS-CoV-2

Показатель	1-я группа (дельта)	2-я группа (северо-западный вариант)	3-я группа (редко встречающиеся линии)
Возраст*	$63,8 \pm 13,0$	$75,0 \pm 8,7^{**}$	$55,3 \pm 17,2$
Койко-день*	$18,8 \pm 7,3$	$15,0 \pm 6,4$	$24,4 \pm 15,9$
Койко-день в отделении реанимации*	$9,4 \pm 7,9^{***}$	$9,2 \pm 3,4^{**}$	$1,8 \pm 2,7$

* Результат представлен в виде: среднее значение \pm стандартное отклонение.

** Статистическая значимость групповых различий $p < 0,05$ (между между 2-й и 3-й группой).

*** Статистическая значимость групповых различий $p < 0,05$ (между между 1-й и 3-й группой).

Как показано на рисунке 2, пациенты 1-й группы (дельта) и 2-й группы (северо-западный вариант) пребывали в отделении реанимации статистически дольше, чем пациенты 3-й группы, при оценке по критерию Краскала – Уоллиса для независимых выборок ($p < 0,05$). При внесении поправки Бонферрони для множественной проверки гипотез данное различие являлось незначимым ($p = 0,088$).

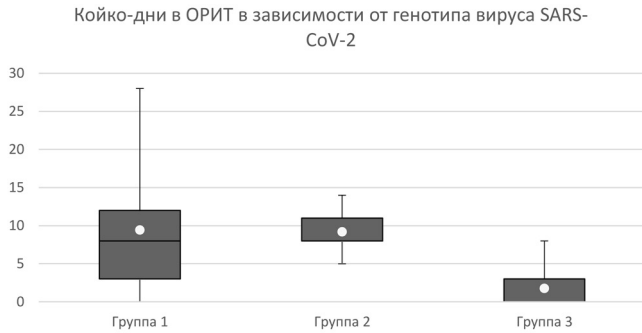


Рис. 2. Койко-дни в ОРИТ в зависимости от генотипа вируса SARS-CoV-2

Как показано в таблице 3, достоверных различий при оценке зависимости лабораторных данных пациентов от генотипа вируса SARS-CoV-2 (уровней лабораторных показателей (лейкоцитов, интерлейкина-6, D-димера, С-реактивного белка, ферритина, креатинина, аланинаминотрансферазы) выявлено не было.

Показано достоверное различие в уровне лимфоцитов между 2-й группой (северо-западный вариант) и 3-й группой (редко встречающиеся линии), при оценке по критерию Краскала – Уоллиса для независимых выборок ($p < 0,05$). При внесении поправки Бонферрони статистическая зна-

чимось данного сравнения сохранялась, но была выражена не явно ($p = 0,046$) (рис. 3).

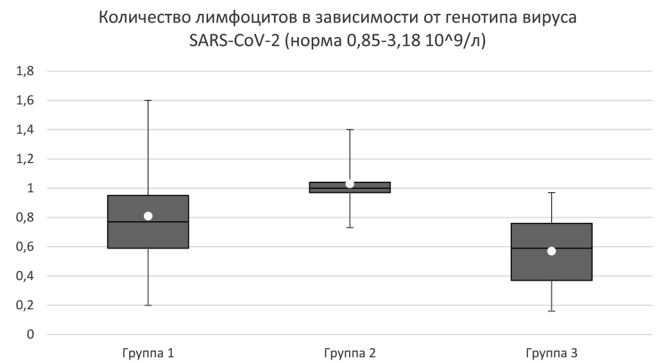


Рис. 3. Количество лимфоцитов в зависимости от генотипа вируса SARS-CoV-2 (норма $0,85 - 3,18 \times 10^9/\text{л}$)

При патолого-анатомическом исследовании у всех умерших в легких определялась морфологическая картина, характерная для коронавирусной инфекции (рис. 4, 5). В клетках воспалительного инфильтрата в ткани легкого было выявлено преобладание макрофагов CD68+, среди которых часто определялись макрофаги 2 типа (CD163+). В большинстве случаев в ткани легких также обнаружены диффузные фибротические изменения, при иммуногистохимическом исследовании в таких случаях выявлена ярко выраженная экспрессия коллагена 1 и 3 типа, с преобладанием коллагена 3 типа (рис. 6 – 9).

У 12 пациентов было определено количество макрофагов CD 68+, данные показаны в таблице 4. У всех пациентов наблюдалось значительное повышение количества макрофагов CD 68+ в мм^2 , статистических различий между группами не было.

Таблица 3

Лабораторные данные пациентов в зависимости от генотипа вируса SARS-CoV-2

Показатель*	1-я группа (дельта)	2-я группа (северо-западный вариант)	3-я группа (редко встречающиеся линии)
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	$5,75 \pm 4,0$	$4,26 \pm 1,62$	$6,03 \pm 2,36$
Лимфоциты ($10^9/\text{л}$)	$0,81 \pm 0,36$	$1,03 \pm 0,24^{**}$	$0,57 \pm 0,26$
Аланинаминотрансфераза (Ед/л)	$33,98 \pm 23,01$	$34,02 \pm 11,91$	$21,38 \pm 12,9$
С-реактивный белок (мг/л)	$89,79 \pm 101,91$	$38,12 \pm 35,37$	$47,87 \pm 46,44$
Креатинин (мкмоль/л)	$115,73 \pm 100,09$	$186,32 \pm 173,29$	$97,89 \pm 84,22$
Ферритин (мкг/мл)	$805,17 \pm 639,67$	$823 \pm 124,66$	$814,35 \pm 769,26$
D-димер (мкг/мл)	$0,83 \pm 0,88$	$0,37 \pm 0,17$	$1,11 \pm 0,52$
Интерлейкин-6 (пг/мл)	$54,09 \pm 88,89$	$35,33 \pm 31,16$	$102,17 \pm 179,28$

* Результат представлен в виде: среднее значение \pm стандартное отклонение.

** Статистическая значимость групповых различий $p < 0,05$ (между между 2 и 3 группой)

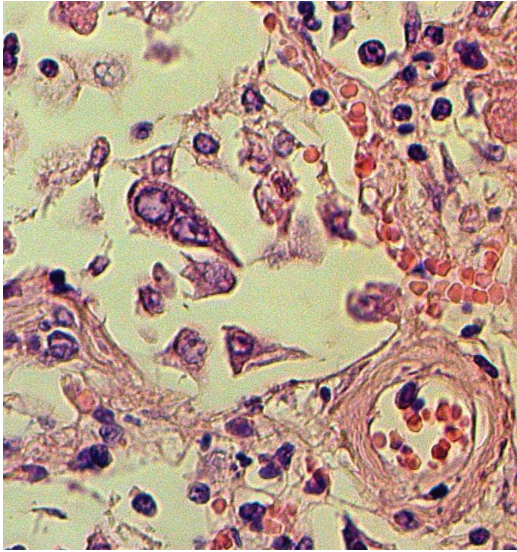


Рис. 4. Макрофаги измененной формы в просвете альвеолы. Окраска гематоксилином-эозином, ув. $\times 400$

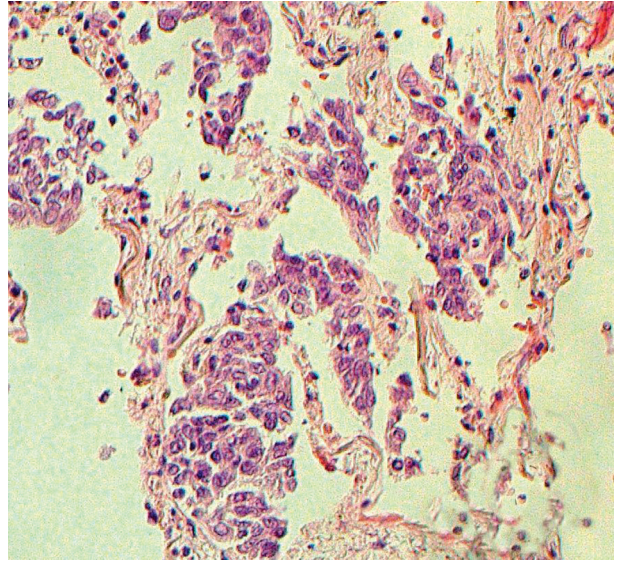


Рис. 5. Разрастания мерцательного эпителия бронхиолы. Окраска гематоксилином-эозином, ув. $\times 200$

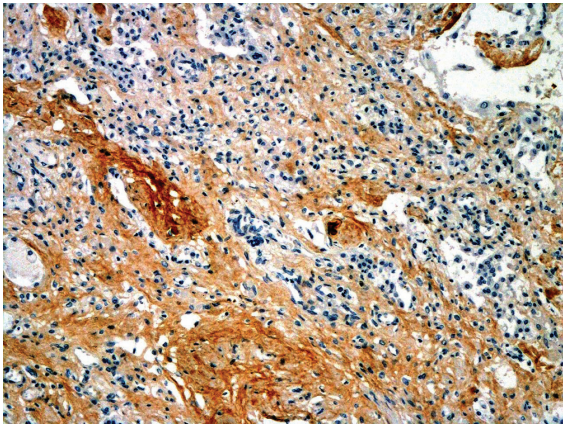


Рис. 6. Коллаген 1 типа в легком. Иммуногистохимическая реакция. Ув. $\times 100$

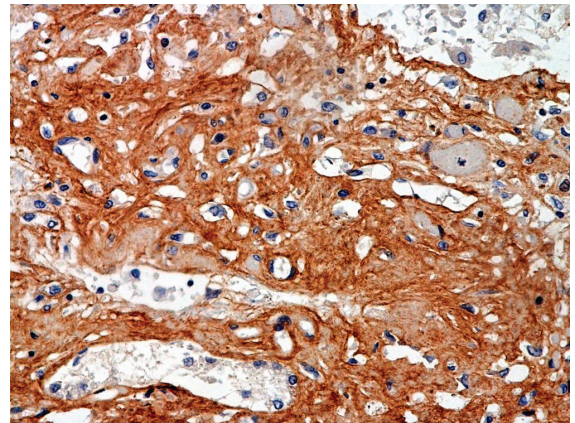


Рис. 7. Коллаген 3 типа в легком. Иммуногистохимическая реакция. Ув. $\times 100$

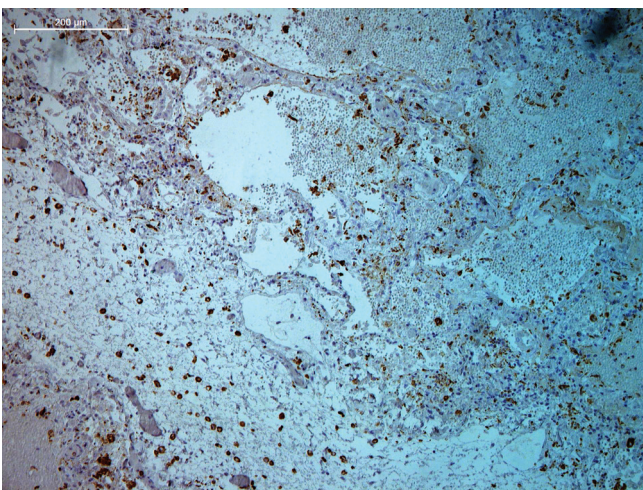


Рис. 8. Макрофаги CD68+ в легком. Иммуногистохимическая реакция. Ув. $\times 100$

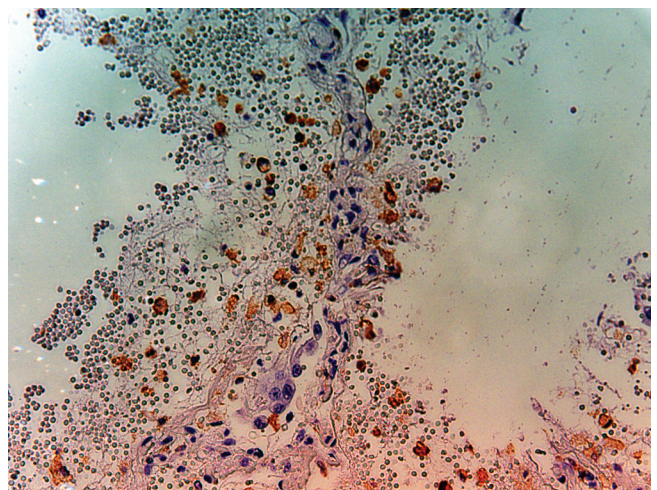


Рис. 9. Макрофаги CD163+ в легком. Иммуногистохимическая реакция. Ув. $\times 200$

Результаты количественного определения макрофагов CD 68+

Пациент	Возраст	Генотип вируса	Группа	CD68, клеток/мм ² (норма 1 – 2 клеток/мм ²)
Пациент К.	71	AT.1	2-я группа (северо-западный вариант)	55
Пациент С.	84	AT.1	2-я группа (северо-западный вариант)	33
Пациент Л.	73	B.1.1.317	3-я группа (редко встречающиеся линии)	38
Пациент Г.	41	AY.122	1-я группа (дельта)	67
Пациент Н.	89	AY.122	1-я группа (дельта)	58
Пациент Б.	66	AY.122	1-я группа (дельта)	93
Пациент З.	84	AY.122	1-я группа (дельта)	55
Пациент Т.	62	AY.122	1-я группа (дельта)	34
Пациент Щ.	73	AY.122	1-я группа (дельта)	27
Пациент Б.	69	AY.122	1-я группа (дельта)	31
Пациент Д.	84	AY.122	1-я группа (дельта)	34
Пациент Н.	43	AY.122	1-я группа (дельта)	33

Заключение

В зависимости от генотипа вируса SARS-CoV-2 установлены статистически значимые различия между возрастом больных (2-я (северо-западный вариант) и 3-я группы (редко встречающиеся линии)), длительностью пребывания в отделении реанимации (1-я (дельта) и 3-я (редко встречающиеся линии) и 2-я (северо-западный вариант) и 3-я группы (редко встречающиеся линии)) и уровнем лимфоцитов (2-я (северо-западный вариант) и 3-я группы (редко встречающиеся линии)). Различий по средней продолжительности госпитализации, уровню других лабораторных показателей не выявлено.

Показано принципиальное сходство морфологических изменений у умерших от новой коронавирусной инфекции, вызванной различными генотипами возбудителя. В рамках одного генотипа инфильтрация макрофагами CD68+ существенно варьировала. Безусловно, патогенез новой коронавирусной инфекции нуждается в дальнейшем комплексном изучении.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022 г.).

Литература

- Rambaut A, Holmes EC, O'Toole et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol.* 2020 5:1403–1407.
- Klink GV, Safina KR, Nabieva E, Shvyrev N, Garushyants S, Alekseeva E, Komissarov AB, Danilenko DM, Pochtovyi AA, Divisenko EV, Vasilchenko LA, Shidlovskaya EV, Kuznetsova NA. Coronavirus Russian Genetics Initiative (CoRGI) Consortium Speranskaya AS, Samoilov AE, Neverov AD, Popova AV, Fedonin GG; CRIE Consortium, Akimkin VG, Lioznov D, Gushchin VA, Shchur V, Bazykin GA. The rise and spread of

the SARS-CoV-2 AY.122 lineage in Russia. *Virus Evol.* 2022 Mar 5;8(1):veac017. doi: 10.1093/ve/veac017

- Komissarov AB, Safina KR, Garushyants SK, Fadeev AV, Sergeeva MV, Ivanova AA, Danilenko DM, Lioznov D, Shneider OV, Shvyrev N, Spirin V, Glyzin D, Shchur V, Bazykin GA. Genomic epidemiology of the early stages of the SARS-CoV-2 outbreak in Russia. *Nat Commun.* 2021 Jan 28;12(1):649. doi: 10.1038/s41467-020-20880-z

- Galya V, Klink, Ksenia R, Safina, Sofya K. Garushyants, Mikhail Moldovan, Elena Nabieva, The CoRGI (Coronavirus Russian Genetic Initiative) Consortium, Andrey B. Komissarov, Dmitry Lioznov, Georgii A Bazykin Spread of endemic SARS-CoV-2 lineages in Russia doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.25.21257695>

- Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, Hofman P, Kern I, Panizo A, von der Thüsen J, Timofeev S, Gorkiewicz G, Lunardi F. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch.* 2020 Sep; 477(3):359-372. doi: 10.1007/s00428-020-02886-6.

- Vasquez-Bonilla WO, Orozco R, Argueta V, Sierra M, Zambrano LI, Muñoz-Lara F, López-Molina DS, Arteaga-Livias K, Grimes Z, Bryce C, Paniz-Mondolfi A, Rodríguez-Morales AJ. A review of the main histopathological findings in coronavirus disease 2019. *Hum Pathol.* 2020 Nov; 105:74-83. doi: 10.1016/j.humpath.2020.07.023.

- Wootton SC, Kim DS, Kondoh Y, Collard HR et al. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(12):1698-1702

- Зайратьянц, О.В. Патологическая анатомия COVID-19: опыт 2000 аутопсий / О.В. Зайратьянц [и др.] // Судебная медицина – 2020. – Т. 6, № 4. – С. 10–23.

- Самсонова, М.В. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19 / М.В. Самсонова [и др.] // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 519–532.

- Коган, Е.А. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 / Е.А. Коган [и др.] // Судебная медицина. – 2020. – Т. 6, № 2. – С. 8–30.

- Рыбакова, М.Г. Патологическая анатомия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Первые впечатления / М.Г. Рыбакова, В.Е. Карев, И.А. Кузнецова // Архив патологии. – 2020. – Т. 82, № 5. – С. 5–15.

- Цинзерлинг, В.А. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / В.А. Цинзерлинг

[и др.] // Журнал инфектологии. — 2020. — Т. 12, № 2. — С. 5–11.

13. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022) // Министерство здравоохранения российской Федерации <https://rosminzdrav.ru>

14. Barczyk, A., et al. Cytokine production by bronchoalveolar lavage T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1484-92

15. Wu TT, Travaglini KJ, Rustagi A, Xu D, Zhang Y, Jang SK, Gillich A, Dehghannasiri R, Martinez-Colon G, Beck A, Wilk AJ, Morri M, Trope WL, Shrager JB, Quake SR, Kuo CS, Salzman J, Kim PS, Blish CA, Krasnow MA Activated interstitial macrophages are a predominant target of viral takeover and focus of inflammation in COVID-19 initiation in human lung doi: <https://doi.org/10.1101/2022.05.10.491266>

16. Skok K, Stelzl E, Trauner M, Kessler HH, Lax SF. Post-mortem viral dynamics and tropism in COVID-19 patients in correlation with organ damage. *Virchows Arch.* 2020 Aug; 20:1–11. doi: 10.1007/s00428-020-02903-8.

17. Giacomelli Ch, Piccarducci R, Marchetti L, Romei Ch, Martini C Pulmonary fibrosis from molecular mechanisms to therapeutic interventions: lessons from post-COVID-19 patients *Biochemical Pharmacology* 193 (2021) 114812 <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114812>

References

1. Rambaut A, Holmes EC, O’Toole et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol.* 2020 5:1403–1407.

2. Klink GV, Safina KR, Nabieva E, Shvyrev N, Garushyants S, Alekseeva E, Komissarov AB, Danilenko DM, Pochtovyi AA, Divisenko EV, Vasilchenko LA, Shidlovskaya EV, Kuznetsova NA. Coronavirus Russian Genetics Initiative (CoRGI) Consortium Speranskaya AS, Samoilov AE, Neverov AD, Popova AV, Fedonin GG; CRIE Consortium, Akimkin VG, Lioznov D, Gushchin VA, Shchur V, Bazykin GA. The rise and spread of the SARS-CoV-2 AY.122 lineage in Russia. *virus evolution.* 2022 Mar 5;8(1):veac017. doi:10.1093/ve/veac017

3. Komissarov AB, Safina KR, Garushyants SK, Fadeev AV, Sergeeva MV, Ivanova AA, Danilenko DM, Lioznov D, Shneider OV, Shvyrev N, Spirin V, Glyzin D, Shchur V, Bazykin GA. Genomic epidemiology of the early stages of the SARS-CoV-2 outbreak in Russia. *Nat Commun.* 2021 Jan 28;12(1):649. doi: 10.1038/s41467-020-20880-z

4. Galya V. Klink, Ksenia R. Safina, Sofya K. Garushyants, Mikhail Moldovan, Elena Nabieva, The CoRGI (Coronavirus Russian Genetic Initiative) Consortium, Andrey B. Komissarov, Dmitry Lioznov, Georgii A Bazykin Spread of endemic SARS-CoV-2 lineages in Russia doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.25.21257695>

5. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, Hofman P, Kern I, Panizo A, von der Thüsen J, Timofeev S, Gorkiewicz G, Lunardi F. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The

experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch.* 2020 Oct; 477(3):359-372. doi: 10.1007/s00428-020-02886-6.

6. Vasquez-Bonilla WO, Orozco R, Argueta V, Sierra M, Zambrano LI, Muñoz-Lara F, López-Molina DS, Arteaga-Livias K, Grimes Z, Bryce C, Paniz-Mondolfi A, Rodríguez-Morales AJ. A review of the main histopathological findings in coronavirus disease 2019. *Hum Pathol.* 2020 Nov; 105:74-83. doi: 10.1016/j.humpath.2020.07.023.

7. Wootton SC, Kim DS, Kondoh Y, Collard HR et al. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(12):1698-1702

8. Zayratyants O.V. Pathological anatomy of COVID-19: experience of 2000 autopsies / O.V. Zairatyants, M.V. Samsonova, A.L. Chernyaev, O.D. Mishnev, L.M. Mikhaleva, N.M. Krupnov, D.V. Kalinin // *Forensic medicine* – 2020. – V. 6, No. 4. – P.10 – 23. DOI: 10.19048/fm340

9. Samsonova M.V. Features of the pathological anatomy of the lungs in COVID-19 / M.V. Samsonova, A.L. Chernyaev, Zh.R. Omarova, E.A. Pershina, O.D. Mishnev and others // *Pulmonology.* – 2020. – V.30, No. 5. – P.519-532. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532

10. Kogan E.A. Pathological anatomy of infection caused by SARS-CoV-2 / E.A. Kogan, Yu.S. Berezovsky, D.D. Protsenko, T.R. Bagdasaryan, E.M. Grevtsov and others // *Forensic medicine.* -2020. – V.6, No. 2. – P.8-30. DOI: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30

11. Rybakova M.G. Pathological anatomy of the new coronavirus infection COVID-19. First impressions. / M.G. Rybakova, V.E. Karev, I.A. Kuznetsova // *Archive of Pathology.* – 2020. – T.82, No. 5. – P.5-15. DOI: 10.17116/ptol20207820515

12. Zinserling V.A. Issues of pathomorphogenesis of a new coronavirus infection (COVID-19) / V.A. Zinserling, M.A. Vashukova, M.V. Vasilyeva and others // *Journal of Infectology.* – 2020. – V.12, No. 2. – P.5-11. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-5-11

13. Interim guidelines: prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 15 (22.02.2022) // Ministry of Health of the Russian Federation <https://rosminzdrav.ru>

14. Barczyk, A., et al. Cytokine production by bronchoalveolar lavage T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1484-92

15. Wu TT, Travaglini KJ, Rustagi A, Xu D, Zhang Y, Jang SK, Gillich A, Dehghannasiri R, Martinez-Colon G, Beck A, Wilk AJ, Morri M, Trope WL, Shrager JB, Quake SR, Kuo CS, Salzman J, Kim PS, Blish CA, Krasnow MA

16. Skok K, Stelzl E, Trauner M, Kessler HH, Lax SF. Post-mortem viral dynamics and tropism in COVID-19 patients in correlation with organ damage. *Virchows Arch.* 2020 Aug; 20:1-11. doi: 10.1007/s00428-020-02903-8.

17. Giacomelli Ch, Piccarducci R, Marchetti L, Romei Ch, Martini C Pulmonary fibrosis from molecular mechanisms to therapeutic interventions: lessons from post-COVID-19 patients *Biochemical Pharmacology* 193 (2021) 114812 <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114812>

Авторский коллектив:

Вашукова Мария Александровна – заместитель главного врача Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, ассистент кафедры инфекционных болезней и микробиологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.м.н.; тел.: 8(812)409-79-00, e-mail: mavashukova@yahoo.com

Цинзерлинг Всеволод Александрович – врач-патологоанатом Центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, заведующий отделом патоморфологии ЦДТИ ИЭМ Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)246-06-27, e-mail: zinserling@yandex.ru

Семенова Наталья Юрьевна – биолог Центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, старший научный сотрудник отдела патоморфологии ЦДТИ ИЭМ Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; тел.: 8(812)246-06-27, e-mail: paokib@yandex.ru

Барам Дмитрий Валерьевич – оператор ЭВМ Центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел: 8(812)246-06-27, e-mail: paokib@yandex.ru

Фадеев Артем Викторович – старший научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812) 499-15-00, e-mail: afadeew@gmail.com

Комиссарова Ксения Сергеевна – научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812)499-15-00, e-mail: kseniya.sintsova1994@gmail.com

Комиссаров Андрей Борисович – заведующий лабораторией молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812)499-15-00, e-mail: a.b.komissarov@gmail.com

Лиознов Дмитрий Анатольевич – директор Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)499-15-00, e-mail: dlioznov@yandex.ru