

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.625835>

Морфофункциональная характеристика сосудов малого круга кровообращения у умерших от тяжёлых и крайне тяжёлых форм новой коронавирусной инфекции

А.М. Емелин¹, И.П. Сорочану¹, З.П. Асауленко^{1, 2}, В.А. Роговой¹, О.С. Попов²,
С.В. Мосенко², С.В. Апалько², А.С. Бучака², С.В. Гладченко², А.Ю. Анисенкова^{2, 3},
С.Г. Щербак^{2, 3}, Р.В. Деев^{2, 4}

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

² Городская больница № 40 Курортного района, Санкт-Петербург, Россия;

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Важной особенностью COVID-19 является развитие выраженной гиперкоагуляции с повышенным риском тромботического поражения сосудистого русла лёгких. Тромбозы лёгочных кровеносных сосудов обуславливают локальное нарушение гемодинамики с развитием полнокровия и отёка, что приводит к снижению вентиляции участка ткани лёгкого и служит одной из причин развития дыхательной недостаточности.

Цель исследования — выполнить морфологический и морфометрический анализ сосудистого русла лёгких у умерших с тяжёлыми и крайне тяжёлыми формами новой коронавирусной инфекции, находившихся на стационарном лечении в 2020–2022 гг.

Материалы и методы. Выполнено патоморфологическое исследование 129 секционных случаев с подтверждённым (ПЦР) диагнозом «новая коронавирусная инфекция COVID-19». Гистологические препараты лёгких окрашивали гематоксилином и эозином, орсеином и Martius Scarlet Blue (MSB) по Лендруму с последующей гистоморфометрией и статистической обработкой данных. В качестве контроля использовали архивный аутопсийный материал 14 умерших до 2020 года от сердечно-сосудистых заболеваний с двусторонней очаговой пневмонией.

Результаты. Установлено, что у умерших в тканях лёгких доля тромбированных сосудов составила 27,6%. В 87,2% случаев тромбоз развивался в мелких артериях (диаметр просвета — 30–500 мкм) и мелких венах (диаметр просвета — 40–500 мкм). Сосудисто-функциональные индексы Керногана и Вогенворта статистически значимо увеличены в мелких артериях и мелких венах 4-го порядка ($p=0,001$), мелких артериях ($p=0,001$) и мелких венах 5-го порядка ($p=0,014$) по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Диффузное вовлечение в патологический процесс кровеносных сосудов малого круга отражает выраженность гемокоагулопатических нарушений в лёгочной ткани, приводящих к несоответствию вентиляционно-перфузионных отношений и влекущих за собой нарастание правожелудочковой недостаточности, что может быть значимо в декомпенсации сердечной недостаточности и развитии летального исхода.

Ключевые слова: COVID-19; тромбоз; тромбоземболия; малый круг кровообращения.

Как цитировать:

Емелин А.М., Сорочану И.П., Асауленко З.П., Роговой В.А., Попов О.С., Мосенко С.В., Апалько С.В., Бучака А.С., Гладченко С.В., Анисенкова А.Ю., Щербак С.Г., Деев Р.В. Морфофункциональная характеристика сосудов малого круга кровообращения у умерших от тяжёлых и крайне тяжёлых форм новой коронавирусной инфекции // Морфология. 2023. Т. 161, № 3. С. 39–52. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.625835>

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.625835>

Morphofunctional characteristics of the vessels of the small circle of blood circulation in those who died from severe and extremely severe forms of new coronavirus infection

Aleksey M. Emelin¹, Irina P. Sorochanu¹, Zakhar P. Asaulenko^{1,2}, Vasilii A. Rogovoy¹, Oleg S. Popov², Sergei V. Mosenko², Svetlana V. Apalko², Anton S. Buchaka², Sergey V. Gladchenko², Anna Yu. Anisenkova^{2,3}, Sergey G. Shcherbak^{2,3}, Roman V. Deev^{2,4}

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

² City Hospital N 40 of Kurortny District, Saint Petersburg, Russia;

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: An important feature of COVID-19 is the development of pronounced hypercoagulation with an increased risk of thrombotic damage to the pulmonary vascular bed, mainly the pulmonary arteries. Thrombosis of the pulmonary blood vessels causes a local violation of hemodynamics with the development of hyperemia, edema, which leads to a decrease in ventilation of the lung tissue area and serves as one of the causes of respiratory failure.

AIM: This study aimed to conduct a morphological and morphometric analysis of the vascular bed of lung tissues in deceased with severe and extremely severe forms of new coronavirus infection who were on inpatient treatment in the period 2020–2022.

MATERIALS AND METHODS: A pathomorphologic study of 129 autopsy cases with a confirmed diagnosis of a new coronavirus infection COVID-19 was performed. Morphometric analysis and statistical data processing of the pulmonary vascular system in histologic preparations stained with hematoxylin and eosin stain, orcein stain and Martius Scarlet Blue (MSB) stain was performed. The control group consisted of 14 patients who died of cardiovascular disease with bilateral focal confluent pneumonia.

RESULTS: It was found that the proportion of thrombosed vessels in the lung tissues of the deceased was 27.6%. In 87.2% of cases, thrombosis develops in small arteries (lumen diameter 30–500 microns) and small veins (lumen diameter 40–500 microns). The vascular-functional indices of Kernogan and Vogenworth were statistically significantly increased in small arteries and small veins of the 4th order ($p=0.001$), small arteries ($p=0.001$) and small veins of the 5th order ($p=0.014$) compared with the control group.

CONCLUSIONS: Diffuse involvement of small caliber blood vessels in the pathological process reflects the severity of specific hemocoagulopathic disorders in the lung tissue. Such disorders lead to the development of ventilation-perfusion disorders and entail an increase in right ventricular failure.

Keywords: COVID-19; thrombosis; thromboembolism; pulmonary circulation.

To cite this article:

Emelin AM, Sorochanu IP, Asaulenko ZP, Rogovoy VA, Popov OS, Mosenko SV, Apalko SV, Buchaka AS, Gladchenko SV, Anisenkova AY, Shcherbak SG, Deev RV. Morphofunctional characteristics of the vessels of the small circle of blood circulation in those who died from severe and extremely severe forms of new coronavirus infection. *Morphology*. 2023;161(3):39–52. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.625835>

ОБОСНОВАНИЕ

Уже одно из первых секционных наблюдений новой коронавирусной инфекции показало, что в тканях лёгких при гистологическом исследовании обнаруживаются признаки диффузного альвеолярного повреждения: интерстициальный и альвеолярный отёк, гибель и десквамация альвеолоцитов, образование гиалиновых мембран и развитие лимфогистиоцитарной инфильтрации [1]. Установлено, что на втором месте среди причин смерти больных помимо нарастающей дыхательной недостаточности и интоксикации находится сердечно-лёгочная и сердечная недостаточность [2–4]. Важной особенностью COVID-19 является развитие выраженной гиперкоагуляции с повышенным риском тромботического поражения сосудистого русла лёгких, главным образом лёгочных артерий [5–9], причём это состояние следует отличать от тромбоза лёгочной артерии и её ветвей, которая также может наблюдаться у небольшого количества умерших. Исследования последнего времени среди причин тромбозов малого круга кровообращения при коронавирусной инфекции выделяют непосредственное повреждение сосудистой стенки, вследствие чего развиваются нарушение её проницаемости и отёк. Рассматривается значение «цитокинового шторма» в запуске каскада гемокоагуляции, результат которого в научной литературе получил образное название «иммунотромбоз» [10, 11]. Тромбозы лёгочных кровеносных сосудов обуславливают локальное нарушение гемодинамики с развитием полнокровия органа, отёка и, как следствие, снижение вентиляции участка лёгкого. Они служат одной из причин развития дыхательной недостаточности. Тромботические поражения сосудистого русла тканей лёгких без тромбоза глубоких вен голени и клетчатки таза определяют уникальность патоморфогенеза COVID-19 [12–18].

Цель исследования — провести клинико-морфологический анализ состояния сосудов лёгких у умерших с тяжёлыми и крайне тяжёлыми формами новой коронавирусной инфекции, находившихся на стационарном лечении в 2020–2022 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работу включен материал от 129 пациентов с диагнозом «новая коронавирусная инфекция COVID-19». Вирус SARS-CoV-2 был посмертно подтверждён с помощью ПЦР-теста у всех умерших, включённых в исследование. Учитывали клинические данные умерших больных. При патологоанатомическом вскрытии для гистологического исследования брали фрагменты лёгких с макроскопически наиболее выраженными признаками диффузного альвеолярного повреждения.

В качестве контроля использовали архивный аутопсийный материал от 14 сопоставимых по возрасту пациентов, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний

в 2018–2019 гг. У всех больных, включённых в контрольную группу, была подтверждена двусторонняя очаговая сливная пневмония, указанная в рубрике диагноза «Осложнения основного заболевания».

Фрагменты лёгких в течение 24 ч фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Гистологическую проводку материала выполняли по стандартному протоколу. Из парафиновых блоков на ротационном микротоме изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм, после чего окрашивали их гематоксилином и эозином, а также орсеином для выявления эластических волокон.

Все кровеносные сосуды, обнаруженные в гистологических препаратах лёгких, ранжированы согласно их наружному диаметру на 17 порядков по классификации, предложенной S. Singhal и соавт. в 1973 году [19]. Категоризацию кровеносных сосудов по их внутреннему диаметру проводили, взяв за основу классификацию N.C. Staub и E.L. Schultz 1968 года [20].

Для оценки давности образования тромбов в кровеносных сосудах лёгких использовали тройную окраску Martius Scarlet Blue (MSB) по Лендруму («БиоВитрум», Россия). Метод позволяет определить давность образования фибрина по цвету его окрашивания: «молодой» фибрин, образующийся в течение 6 ч до смерти, — жёлто-оранжевого цвета; «зрелый» фибрин, сформировавшийся менее чем за 24 ч до смерти, имеет ярко-красные цвета оранжевых, алых и фиолетовых оттенков; «старый» организующийся фибрин и коллагеновые волокна, образовавшиеся более чем за 24 ч до смерти, окрашиваются в тёмно-фиолетовые и серо-голубые цвета.

Морфометрический анализ выполняли с использованием программного обеспечения ImageJ (National Institutes of Health, США). В каждом гистологическом препарате лёгкого подсчитывали количество полностью тромбированных кровеносных сосудов, в случае пристеночного тромбоза определяли его степень: с обтурацией менее 50% просвета или с обтурацией более 50% просвета. Измеряли толщину сосудистой стенки (мкм), площадь просвета кровеносного сосуда (мкм²), площадь кровеносного сосуда (мкм²), внутренний диаметр просвета кровеносного сосуда (мкм) и наружный диаметр кровеносного сосуда (мкм). Для оценки статуса перфузии ткани лёгкого определяли сосудисто-функциональные индексы Керногана (отношение толщины сосудистой стенки к диаметру просвета) и Вогенворта (отношение площади сосудистой стенки к площади просвета сосуда).

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета прикладных программ SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, США) с оценкой соответствия распределений количественных показателей нормальному закону, с определением средних значений и среднего квадратичного отклонения.

Для сравнения количественных показателей двух независимых выборок использовали U-критерий Манна–Уитни ($p \leq 0,05$). Показатели представлены как $M \pm \sigma$,

где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение, и min–max.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов на момент смерти составил 71 ± 14 лет; среди умерших 60% — лица мужского пола, 40% — женского. Витальные и лабораторные показатели, зарегистрированные в первые и последние сутки госпитализации, представлены в табл. 1 и 2. Средний срок госпитализации до смерти у пациентов с тяжёлыми и крайне тяжёлыми формами составил 8 ± 6 сут.

Коморбидный фон пациентов с COVID-19 характеризуется наличием в 100% случаев распространённого атеросклероза, в 85,7% — гипертонической болезни, в 33,3% — постинфарктного кардиосклероза и в 38,1% — сахарного диабета 2-го типа с осложнениями в виде микро-, макроангиопатии и диабетической нефропатии. Среди сопутствующей лёгочной патологии встречаются хроническая обструктивная болезнь лёгких (9,5%), хронический бронхит (19,0%), диффузный и перибронхиальный пневмофиброз (23,8%). Двусторонняя тотальная и субтотальная пневмония привела к развитию в 47,6% случаев острого респираторного дистресс-синдрома и в 81,0% — дыхательной недостаточности, которая в 66,7% сочеталась с острой сердечной недостаточностью.

У пациентов, включённых в исследование, в первые и последние сутки госпитализации регистрировали статистически незначимые различия частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений, цифр артериального давления, насыщения крови кислородом без инсуффляции и температуры тела, причём средние

значения большинства исследованных показателей не выходили за пределы диапазона референсных значений. Статистически значимые различия уровня насыщения крови кислородом (spO_2 при инсуффляции O_2) у больных в первый день госпитализации и в последний — перед наступлением летального исхода — следует учитывать с осторожностью в связи с минимальной разницей средних значений показателя.

В анализах крови с первого до последнего дня госпитализации наблюдали статистически значимые изменения показателей, отражающих нарастание степени активности воспалительного процесса: количество лейкоцитов, нейтрофильных гранулоцитов и С-реактивного белка, повышенный уровень прокальцитонина; часто это совпадало с присоединением бактериального компонента к вирус-индуцированному диффузному альвеолярному повреждению. У пациентов также наблюдался высокий уровень нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения с момента поступления со статистически значимым увеличением в последние сутки госпитализации, что рассматривается как один из неблагоприятных диагностических маркёров и ассоциируется с более высоким риском смертности. Для поступающих в стационар больных с COVID-19 была свойственна лабораторная картина анемии, при этом статистически значимых различий количества эритроцитов и концентрации гемоглобина с момента госпитализации до смерти не наблюдали. Повышение концентрации D-димера и фибриногена в крови, слабо выраженная тромбоцитопения были характерными лабораторными признаками ассоциированной с COVID-19 коагулопатии.

При гистологическом исследовании в сосудистой стенке выявлены следующие изменения: признаки

Таблица 1. Витальные показатели пациентов, умерших от новой коронавирусной инфекции, в первые и последние сутки госпитализации; n — число проанализированных наблюдений

Table 1. Vital signs of patients who died from a new coronavirus infection on the first and last days of hospitalization; n — number of analyzed observations

Показатель	n	Первые сутки госпитализации, $M \pm \sigma$, min–max	Последние сутки госпитализации, $M \pm \sigma$, min–max	Референсные значения	p
Частота сердечных сокращений в минуту	127	86 ± 19 53–150	83 ± 6 50–123	60–90	0,758
Частота дыхательных движений в минуту*	13	23 ± 6 16–35	21 ± 2 20–25	16–18	0,521
Артериальное давление, мм рт.ст.	127	$124/72 \pm 12/9$ 50/40–174/100	$119/72 \pm 4/6$ 44/15–145/90	<139/<89	0,512
spO_2 , %:					
без инсуффляции O_2	11	88 ± 11 , 60–98	88 ± 4 , 78–96	95–100	0,885
при инсуффляции O_2 †	125	94 ± 9 , 70–99	92 ± 1 , 80–98	95–100	0,001
Температура, °C	126	$36,7 \pm 0,6$ 36,1–38,5	$36,7 \pm 1,0$ 33,0–38,5	$36,6 \pm 0,7$	0,225

* из наблюдений исключены случаи нахождения на искусственной вентиляции лёгких с индуцированной частотой дыхания; † включены случаи высокопоточной оксигенации, неинвазивной искусственной вентиляции лёгких и искусственной вентиляции лёгких.

* cases of being on artificial ventilation with an induced respiratory rate were excluded from observations; † cases of high-flow oxygenation, non-invasive mechanical ventilation and mechanical ventilation are included.

Таблица 2. Данные клинического, биохимического анализов крови и коагулограммы у пациентов, умерших от новой коронавирусной инфекции, в первые и последние сутки госпитализации**Table 2.** Data from clinical, biochemical blood tests and coagulograms in patients who died from a new coronavirus infection on the first and last days of hospitalization

Показатель	n	Первые сутки госпитализации, М±σ, min-max	Последние сутки госпитализации, М±σ, min-max	Референсные значения	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	126	10,5±6,0 2,2–41,5	15,0±7,9 2,2–51,9	4–9	0,001
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	123	8,6±5,3 1,1–38,5	13,2±7,5 1,9–47,0	2,0–4,8	0,001
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	124	1,1±1,3 0,2–14,6	1,0±0,8 0,2–5,6	1,3–2,9	0,097
Моноциты, 10 ⁹ /л	124	0,7±0,5 0,1–3,3	0,7±0,5 0,0–3,1	0,3–0,8	0,839
Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение	123	10,88±8,92 0,0–48,60	18,12±11,26 0,60–56,40	0,78–3,53	0,001
Эритроциты, 10 ¹² /л	11	3,89±0,83 2,66–5,17	3,75±0,55 2,70–5,50	4–5	0,660
Гемоглобин, г/л	13	115±22 82–150	114±18 85–175	130–160	0,467
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	13	216±154 71–538	149±46 66–243	150–450	0,416
Креатинин, мкмоль/л	11	153±73 82–288	228±97 93–384	62–115	0,122
Мочевина, ммоль/л	11	15,3±8,5 6,4–27,1	28,9±20,2 7,2–66,1	1,8–8,3	0,098
C-реактивный белок, мг/л	113	112,82±45,09 2,10–428,50	144,23±76,55 2,70–433,30	0–5	0,050
Д-димер, мкг/мл	5	3,98±3,44 0,34–7,49	1,95±0,37 1,68–2,38	0–0,44	0,786
Тропонин Т, пг/мл	4	1376,36±2489,80 21,0–5109,0	2419,31±3786,86 94,0–6789,0	≤14,0*	0,629
Прокальцитонин, нг/мл	4	0,562±0,216 0,330–0,760	1,256±0,769 0,710–1,800	<0,500	0,533
Фибриноген, г/л	9	5,74±2,08 0,74–7,74	3,53±2,10 1,77–5,85	2–4	0,100

* клиническое пороговое значение для диагностики инфаркта миокарда — 100,0 пг/мл.

* clinical threshold value for diagnosing myocardial infarction is 100.0 pg/ml.

повреждения и гидropическая дистрофия эндотелиоцитов, отёк субэндотелиального соединительнотканного слоя и tunica media, частичная фрагментация внутренней и наружной эластических мембран в артериях, а также отёк и лимфогистиоцитарная инфильтрация периваскулярной стромы (рис. 1).

У всех пациентов, умерших от новой коронавирусной инфекции, в сосудах малого круга кровообращения наблюдались тромбы, при этом их доля достигала 27,6%. Наиболее часто образовывались обтурирующие тромбы — 53,1% случаев (рис. 2). В ряде случаев обнаружены «растущие» тромбы (тромбоэмболы), в которых ранее

образованная центральная часть (возрастом более суток) покрывалась в крови новосформированным фибрином (см. рис. 2).

Выявлено, что в кровеносных сосудах 14-го порядка диаметром 4000–6500 мкм тромбы формируются реже — всего в 0,7% случаев; чаще всего тромбозу подвергались кровеносные сосуды 5-го порядка диаметром 86–120 мкм и 6-го порядка диаметром 120–250 мкм — в 18,6 и 21,7% случаев соответственно (табл. 3). Причём тромбообразование регистрировалось чаще всего в мелких артериях диаметром 30–500 мкм и мелких венах диаметром 40–500 мкм — в 33,7 и 38,0% случаев соответственно.



Рис. 1. Поперечный срез артерий малого круга кровообращения: *a* — отёк и разволокнение tunica media мелкой артерии с отеснением наружной эластической мембраны; *b* — отёк и разрушение эластического каркаса tunica media крупной артерии (стрелки), стаз в vasa vasorum адвентиции (звёздочки), выраженный периваскулярный отёк с диссоциацией соединительнотканых волокон; *c* — отёк tunica media крупной артерии с очагами кровоизлияний (стрелки). Окраска орсеином; *a* — $\times 400$; *b* — $\times 100$; *c* — $\times 200$.

Fig. 1. A cross section of the arteries of the small circulatory circle: *a* — edema and dilution of the t. media of the small artery with displacement of the outer elastic membrane; *b* — edema and destruction of the elastic framework of the t. media major artery (arrows), stasis in the vasa vasorum adventitia (asterisks), with foci of hemorrhage around them (arrows), pronounced perivascular edema with dissociation of connective tissue fibers; *c* — edema of the t. media major artery. Orcein stain; *a* — $\times 400$; *b* — $\times 100$; *c* — $\times 200$.

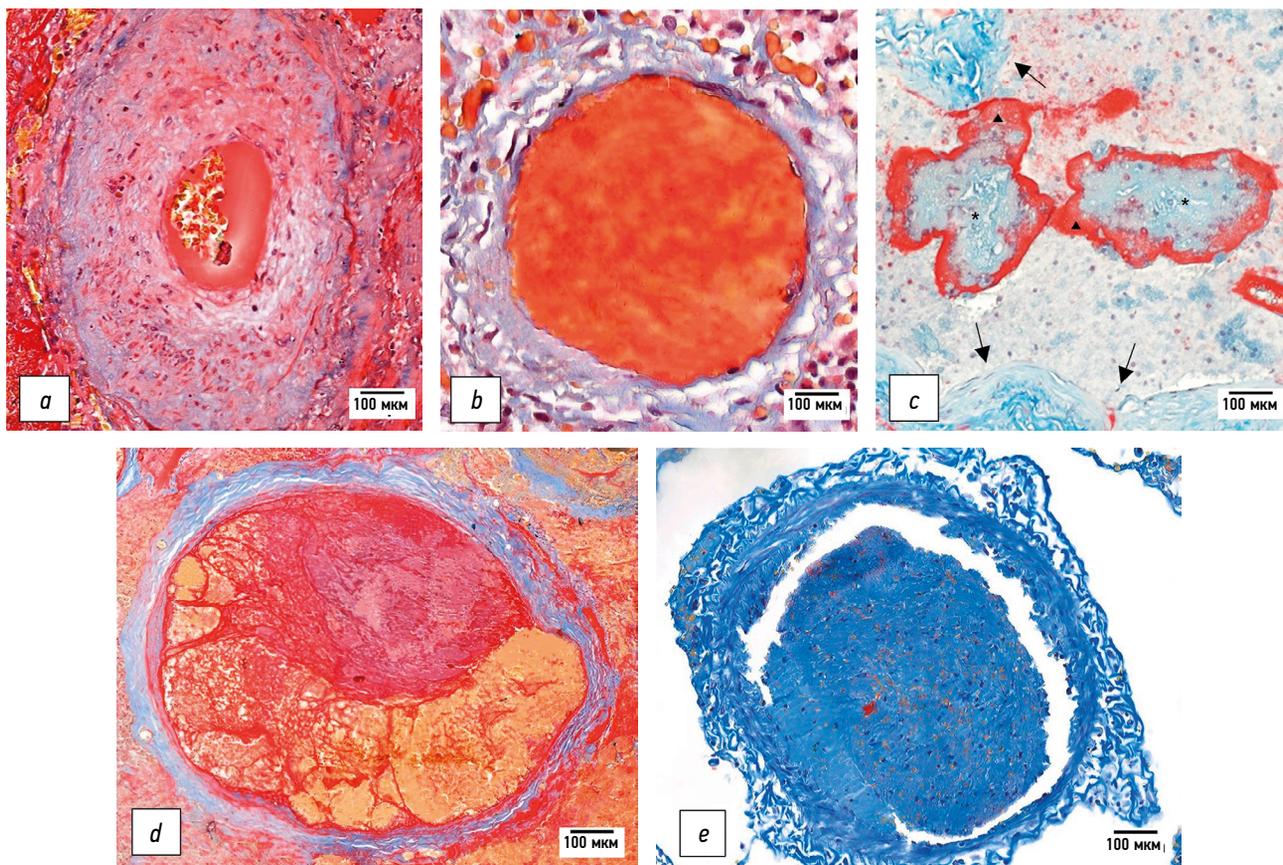


Рис. 2. Тромбы в просвете лёгочных сосудов у умерших от новой коронавирусной инфекции: *a* — сляж эритроцитов и гиалиновый тромб в средней артерии с резко гипертрофированной стенкой; *b* — «молодой» тромб (0–6 ч), полностью обтурирующий просвет сосуда; *c* — «растущий» тромбозембол в просвете сосуда лёгкого, «старое ядро» тромба (звёздочки), на которое наслаивается свежий фибрин (треугольники), стенки сосуда (стрелки); *d* — тромб, состоящий из фрагментов различной давности; *e* — «старый» тромб (>24 ч). Окраска на фибрин по методу Martius Scarlet Blue (MSB) по Лендруму; $\times 200$.

Fig. 2. Blood clots in the lumen of pulmonary vessels in those who died from a new coronavirus infection: *a* — sludge and hyaline thrombus in a vessel with a sharply hypertrophied wall; *b* — a fresh thrombus covering 100% of the vessel lumen; *c* — "growing" thromboembolism in the lumen of the lung vessel, the "old core" of the thrombus (asterisks), on which fresh fibrin is layered (triangles), the walls of the vessel (arrows); *d* — a thrombus consisting of fragments of various prescription; *e* — an "old" thrombus (>24 hours). Fibrin staining using Martius Scarlet Blue (MSB) technology by Lendrum; $\times 200$.

Таблица 3. Долевое соотношение тромбированных кровеносных сосудов лёгких в зависимости от порядка (по S. Singhal и соавт. (1973) [19])

Table 3. The proportion of thrombosed blood vessels of the lungs depending on the order according (to S. Singhal et al. (1973) [19])

Порядок сосуда	Размеры сосуда, мкм	Доля тромбированных сосудов, %
1-й	0–13	0
2-й	13–21	0
3-й	21–34	1,4
4-й	34–86	7,6
5-й	86–120	18,6
6-й	120–250	21,7
7-й	250–370	15,0
8-й	370–600	13,8
9-й	600–800	7,0
10-й	800–1000	3,6
11-й	1000–1200	3,4
12-й	1200–2800	6,0
13-й	2800–4000	0,9
14-й	4000–6500	0,7
15-й	6500–10000	0,2
16-й	10 000–19 000	0,1
17-й	19 000–30 000	0,1

Таблица 4. Долевое соотношение тромбированных кровеносных сосудов в лёгких в зависимости от внутреннего диаметра (по N.C. Staub и E.L. Schultz (1968) [20])

Table 4. The proportion of thrombosed blood vessels in the lungs depending on the internal diameter according (to N.C. Staub and E.L. Schultz (1968) [20])

Вид сосуда	Размер сосуда, мкм	Доля тромбированных сосудов, %
Крупные артерии	2800–3000	0,3
Средние артерии	500–2800	6,8
Мелкие артерии	30–500	33,7
Артериолы	20–30	2,6
Капилляры	<20	0,3
Венулы	20–40	7,9
Мелкие вены	40–500	38,0
Средние вены	50–12 000	10,4
Крупные вены	12 000–30 000	0,1

Реже тромбы находились в крупных артериях диаметром 2800–3000 мкм и крупных венах диаметром 12 000–30 000 мкм — в 0,3 и 0,1% случаев соответственно (табл. 4).

При определении давности формирования фибрина в просвете сосудов показано, что процесс носил гетерохронный характер. Доля «молодых» тромбов давностью образования 0–6 ч составила 29,1%, «зрелых» возрастом 6–24 ч — 48,8%, «старых» возрастом >24 ч — 22,1% от общего числа (см. рис. 2); следовательно, не менее 2/3 тромбов в сосудах малого круга сформированы в последние сутки жизни пациентов.

Функциональное состояние кровеносного русла лёгких характеризуют индексы Керногана и Вогенворта, которые в большинстве случаев позволили установить существенное снижение перфузии лёгких по сравнению с контролем. Так, сравнение в зависимости от порядка кровеносных сосудов демонстрирует, что индекс Керногана статистически значимо выше в артериях 3, 4 и 7-го порядков ($p=0,023$; $p=0,001$ и $p=0,010$ соответственно) и в венах 4-го порядка ($p=0,001$) в группе COVID-19 по сравнению с контролем; меньше — в артериях 10-го порядка ($p=0,003$) в группе COVID-19 по сравнению с контролем (табл. 5, рис. 3). При сопоставлении перфузионного индекса Вогенворта с группой контроля статистически значимая разница получена для большого числа пар сравнения (приложение 1, рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Вазопатический эффект SARS-CoV-2 и его влияние на систему гемостаза были описаны уже в начале пандемии [9, 13]. Показано, что цитопатическое действие SARS-CoV-2 в отношении эндотелиоцитов реализуется за счёт взаимодействия S-белка вируса с ангиотензин-превращающим ферментом 2, что может привести к пироптозу (провоспалительному апоптозу) и высвобождению молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждениями (damage-associated molecular pattern, DAMP) или патогенами (pathogen-associated molecular patterns, PAMP). Эти фрагменты распознаются рецепторами — например, Toll-подобными рецепторами и рецепторами лектина С-типа, которые запускают внутриклеточные сигнальные каскады и таким образом стимулируют производство близлежащими эпителиальными клетками, эндотелиоцитами и альвеолярными макрофагами провоспалительных цитокинов и хемокинов, способных потенцировать коагуляцию, — IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α [21], которые в свою очередь оказывают повреждающий эффект на клетки эндотелия, вследствие чего возрастает прокоагулянтный потенциал, снижается фибринолиз, нарушаются адгезия и агрегация тромбоцитов. Кроме того, факторы воспаления способствуют дополнительной миграции в очаг повреждения клеток воспаления и иммунной системы: нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов, макрофагов, дендритных клеток, Т-лимфоцитов, NK-клеток, тучных клеток [22–24]. Патоморфологическими проявлениями пироптоза и повреждения эндотелия кровеносных сосудов лёгочного русла следует считать описанные в научной литературе и обнаруженные в настоящем исследовании

Таблица 5. Сравнение индекса Керногана в зависимости от порядка кровеносных сосудов и их внутреннего диаметра
Table 5. Comparison of the Kernogan index depending on their order and inner diameter

Порядок сосуда и его размеры, мкм (по S. Singhal и соавт. (1973) [19])	Вид сосуда и его размеры, мкм (по N.C. Staub и E.L. Schultz (1968) [20])	COVID-19, $M \pm \sigma$, min-max	Контроль, $M \pm \sigma$, min-max	<i>p</i>
Артериолы, 3-й порядок (21–34)	Артериолы (20–30)	$0,23 \pm 0,05$ 0,18–0,30	$0,17 \pm 0,08$ 0,08–0,45	0,023
Артерии и артериолы, 4-й порядок (34–86)	Артериолы (20–30)	$0,46 \pm 0,23$ 0,12–1,19	$0,29 \pm 0,16$ 0,08–1,07	0,001
	Мелкие артерии (30–50)	$0,24 \pm 0,11$ 0,05–0,76	$0,20 \pm 0,15$ 0,03–0,68	0,001
Артерии, 7-й порядок (250–370)	Мелкие артерии (30–50)	$0,18 \pm 0,13$ 0,00–1,03	$0,12 \pm 0,07$ 0,03–0,26	0,010
Артерии, 10-й порядок (800–1000)	Средние артерии (500–2800)	$0,11 \pm 0,08$ 0,01–0,40	$0,19 \pm 0,03$ 0,15–0,23	0,003
Вены, 4-й порядок (34–86)	Мелкие вены (40–500)	$0,17 \pm 0,07$ 0,02–0,55	$0,15 \pm 0,07$ 0,05–0,55	0,001

Примечание. Приведены только данные со статистической значимостью различий $p < 0,05$.

Note. Only data with significant differences $p < 0.05$ are given.

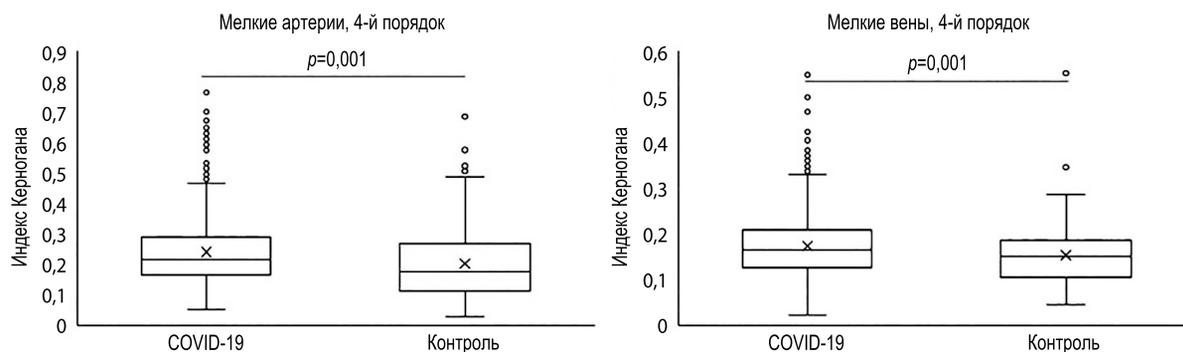


Рис. 3. Индекс Керногана в мелких артериях и венах 4-го порядка у умерших от новой коронавирусной инфекции и группы контроля по размерам сосудов в зависимости от их порядка и внутреннего диаметра.

Fig. 3. Kernogan index in small arteries and veins of the 4th order in patients who died from a new coronavirus infection and the control group according to the size of the vessels, depending on their order and internal diameter.

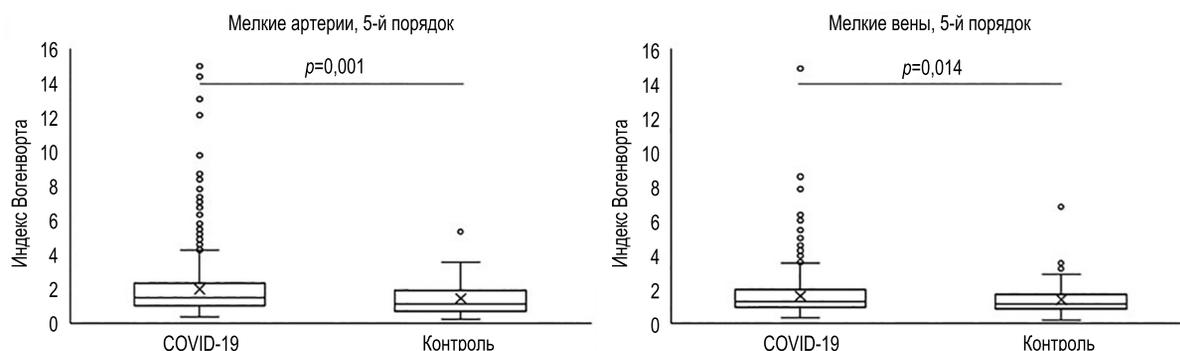


Рис. 4. Индекс Вогенворта в мелких артериях и венах 5-го порядка у умерших от новой коронавирусной инфекции и группы контроля по размерам сосудов в зависимости от их порядка и внутреннего диаметра.

Fig. 4. The Vogenworth index in small arteries and veins of the 5th order in those who died from a new coronavirus infection and the control group according to the size of the vessels, depending on their order and internal diameter.

гидропическую дистрофию и фокусы гибели и десквамации эндотелиоцитов, а также отёк субэндотелиального соединительнотканного слоя.

При повреждении tunica intima кровеносных сосудов происходит обнажение базальной мембраны, обладающей протромбогенным потенциалом за счёт продукции

фактора фон Виллебранда и Р-селектина, содержащихся в тельцах Вейбеля–Паладе [25].

Взаимодействием S-белка SARS-CoV-2 с интегринным $\alpha 5\beta 1$, расположенным на мембране тромбоцитов, приводит к изменениям их функциональной активности и проявляется нарушениями тромбоцитарного гемостаза. Предполагается, что интернализация вирусных частиц SARS-CoV-2 в тромбоциты приводит к активации расположенных в лизосомах Toll-подобных рецепторов 7, что сопровождается высвобождением содержимого α -гранул и, как следствие, взаимодействием тромбоцитов с нейтрофильными гранулоцитами. Кроме того, стимуляция Toll-подобных рецепторов 7 способна усиливать продукцию тромбоцитами С3-компонента комплемента, что способствует формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек, дополнительно стимулирующих местное тромбообразование [26].

Результаты патоморфологического и морфометрического анализа подтверждают данные научной литературы о том, что у пациентов с тяжёлыми и очень тяжёлыми формами COVID-19 эффект от противовоспалительной и антикоагулянтной терапии субоптимален [27]. Об этом свидетельствует доля тромбированных кровеносных сосудов лёгких (27,6%) и то, что более половины всех тромбов полностью обтурируют просвет. Преобладающее поражение кровеносных сосудов мелкого и среднего калибра (87,2 и 11,6% соответственно) при COVID-19 отражает системный характер эндотелиальной дисфункции и иммунотромбоза в тканях лёгких. О преимущественном поражении сосудов малого калибра в тканях лёгких свидетельствуют данные систематического обзора, опубликованного в 2021 году. Согласно данным L.P. Hariri и соавт., у 57% умерших с COVID-19 при гистологическом исследовании обнаруживали микротромбы в тканях лёгких. Это значительно более высокий процент, чем у пациентов с гриппом А/Н1N1 ($\approx 24\%$) [28]. Причины возникновения тромбов в преимущественно кровеносных сосудах малого калибра на настоящий момент неизвестны и требуют дальнейшего изучения.

Использование тройной окраски для выявления возраста фибрина по технологии Martius Scarlet Blue (MSB) по Лендруму позволило установить, что большая часть тромбов (до 77,9%) формируется в последние сутки жизни пациентов. Этот факт позволяет сделать вывод о влиянии тромботических поражений кровеносных сосудов в тканях лёгких на формирование лёгочного типа терминального состояния, которое характеризуется вентиляционно-перфузионными нарушениями и заканчивается наступлением смерти по лёгочному типу.

Полученные данные свидетельствуют о том, что сосудистое звено патоморфогенеза COVID-19 имеет большое значение при развитии тяжёлых форм болезни. Оценка индексов Керногана и Вогенворта позволяет характеризовать снижение пропускной способности кровеносных сосудов малого круга, что связано с изменением диаметра

просвета, а также толщиной сосудистой стенки (индекс Керногана) и/или её площади (индекс Вогенворта), в том числе и у коморбидных пациентов с длительным стажем гипертонической болезни, доля которых среди умерших может достигать 66–88% [2, 3]. Обнаруженное статистически значимое увеличение индексов Керногана и Вогенворта в кровеносных сосудах мелкого и среднего диаметра свидетельствует о более выраженных явлениях вазоконстрикции и/или утолщении стенки/увеличении её площади в сравнении с контрольной группой, что в основном согласуется с данными других авторов [29]. Патологическое и танатогенетическое значение увеличенных индексов Керногана и Вогенворта заключается в том, что уменьшение пропускной способности кровеносных сосудов малого круга сопровождается повышением лёгочного сосудистого сопротивления и давления в лёгочной артерии.

Таким образом, массивное тромботическое поражение кровеносных сосудов лёгких мелкого и среднего калибра, вазоконстрикция, утолщение стенки кровеносных сосудов (в том числе за счёт отёка) — все эти факторы в совокупности способствуют перегрузке правых отделов сердца, приводя к развитию дилатации и дисфункции правого желудочка [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты морфологического и морфометрического исследования кровеносных сосудов демонстрируют системный характер процессов тромбообразования в тканях лёгких. Обнаружено преимущественное поражение кровеносных сосудов мелкого и среднего калибра с преобладанием тромбов, формирующихся в последний день жизни и полностью обтурирующий просвет. Патогенетическое и танатогенетическое значение диффузного микротромбоза в лёгких связано с развитием вентиляционно-перфузионных нарушений, а также перегрузкой правых отделов сердца, что ведёт к дисфункции правого желудочка. Это, по всей вероятности, в ряде случаев является значимым фактором танатогенеза у пациентов с коморбидной патологией, доля которых среди всех умерших от новой коронавирусной инфекции превалирует.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках проекта Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», ID 94029859.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную

версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.М. Емелин — сбор и обработка материала, написание текста; И.П. Сорочану — обзор литературы, сбор и обработка материала, написание текста; З.П. Асауленко — обзор литературы, сбор и обработка материала, написание текста; В.А. Роговой — сбор и обработка материала, написание текста; О.С. Попов — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала; С.В. Мосенко — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала; С.В. Апалько — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала; А.С. Бучака — сбор и обработка материала; С.В. Гладченко — концепция и дизайн исследования; А.Ю. Анисенкова — концепция и дизайн исследования; С.Г. Щербак — концепция и дизайн исследования; Р.В. Деев — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study was carried out within the framework of the project of St. Petersburg State University, ID 94029859.

Competing interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Authors' contribution. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication). A.M. Emelin — collection and processing of material, writing the text; I.P. Sorochanu — literature review, collection and processing of material, writing the text; Z.P. Asaulenko — literature review, collection and processing of material, writing the text; V.A. Rogovoy — collection and processing of material, writing the text; O.S. Popov — concept and design research, collection and processing of material; S.V. Mosenko — concept and design research, collection and processing of material; S.V. Apalko — concept and design of research, collection and processing of material; A.S. Buchaka — collection and processing of material; S.V. Gladchenko — concept and design of research; A.Yu. Anisenkova — concept and design of research; S.G. Shcherbak — the concept and design of the study; R.V. Deev — the concept and design of the study, writing and editing the text.

Приложение 1.

Таблица 6. Сравнение индекса Вогенворта в зависимости от порядка кровеносных сосудов и их внутреннего диаметра
Table 6. Comparison of the Vogenworth index depending on their order and inner diameter

Порядок сосуда и его размеры, мкм (по S. Singhal и соавт. (1973) [19])	Тип сосуда и его размеры, мкм (по N.C. Staub и E.L. Schultz (1968) [20])	COVID-19, М±σ, min–max	Контроль, М±σ, min–max	p
Артерии и артериолы, 4-й порядок (34–86)	Артериолы (20–30)	3,53±3,03 0,63–20,48	1,65±0,87 0,47–5,04	0,001
	Мелкие артерии (30–500)	1,66±0,98 0,43–7,09	1,21±0,84 0,12–7,83	0,001
Артерии, 5-й порядок (86–120)	Мелкие артерии (30–500)	1,98±1,60 0,39–14,97	1,46±1,00 0,24–5,33	0,001
Артерии, 6-й порядок (120–250)	Мелкие артерии (30–500)	2,38±2,35 0,19–24,57	1,41±1,17 0,04–6,83	0,001
Артерии, 7-й порядок (250–370)	Мелкие артерии (30–500)	3,12±3,71 0,12–35,74	0,66±0,46 0,13–1,76	0,001
Артерии, 8-й порядок (370–600)	Мелкие артерии (30–500)	2,96±3,89 0,09–39,08	0,83±0,67 0,14–3,38	0,001
Артерии, 9-й порядок (600–800)	Средние артерии (500–2800)	3,38±4,37 0,17–23,49	0,49±0,25 0,1–0,79	0,001
Артерии, 10-й порядок (800–1000)	Средние артерии (500–2800)	3,69±4,84 0,14–23,69	0,90±0,18 0,67–1,15	0,028
Артерии, 12-й порядок (1200–2800)	Средние артерии (500–2800)	2,82±3,07 0,11–20,5	0,45±0,13 0,36–0,60	0,002
Вены, 4-й порядок (34–86)	Венулы (20–40)	1,74±1,06 0,41–9,89	1,91±0,9 0,55–4,75	0,038
Вены, 5-й порядок (86–120)	Мелкие вены (40–500)	1,6±1,12 0,32–15,01	1,37±0,88 0,19–6,79	0,014
Вены, 6-й порядок (120–250)	Мелкие вены (40–500)	2,17±1,54 0,19–13,56	1,28±0,83 0,27–5,01	0,001
Вены, 7-й порядок (250–370)	Мелкие вены (40–500)	2,72±2,09 0,21–21,82	0,97±0,65 0,12–2,39	0,001
Вены, 8-й порядок (370–600)	Мелкие вены (40–500)	2,73±2,36 0,12–17,04	0,51±0,43 0,09–1,95	0,001
	Средние вены (500–12 000)	3,31±2,62 0,16–11,94	0,25±0,10 0,14–0,33	0,009
Вены, 9-й порядок (600–800)	Средние вены (500–12 000)	2,67±3,16 0,15–18,68	0,42±0,22 0,05–1,01	0,001
Вены, 10-й порядок (800–1000)	Средние вены (500–12 000)	3,25±5,56 0,19–36,81	0,61±0,35 0,24–1,06	0,035

Примечание. Приведены только данные со статистической значимостью различий $p \leq 0,05$.

Note. Only data with significant differences $p \leq 0.05$ are given.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bian X.W., COVID-19 Pathology Team. Autopsy of COVID-19 patients in China // National Science Review. 2020. Vol. 7, N 4. P. 1414–1418. doi: 10.1093/nsr/nwaa123
2. Рыбакова М.Г., Карев В.Е., Кузнецова И.А. Патологическая анатомия новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Архив патологии. 2020. Т. 82, № 5. С. 5–15. EDN: KRELVX doi: 10.17116/patol2020820515
3. Деев Р.В., Асауленко З.П., Емелин А.М., и др. Опыт клинико-морфологического анализа летальных случаев коронавирусной инфекции «первой волны» (весна-осень 2020 г.) // Профилактическая и клиническая медицина. 2021. № 4. С. 90–99. EDN: TVG10Q doi: 10.47843/2074-9120_2021_4_90
4. Благова О.В., Коган Е.А. Миокардит в период пандемии SARS-CoV-2. Москва: Практическая медицина, 2023.

5. Jenner W.J., Kanji R., Mirsadraee S., et al. Thrombotic complications in 2928 patients with COVID-19 treated in intensive care: a systematic review // *J Thromb Thrombolysis*. 2021. Vol. 51, N 3. P. 595–607. doi: 10.1007/s11239-021-02394-7
6. Jiménez D., García-Sánchez A., Rali P., et al. Incidence of VTE and bleeding among hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis // *Chest*. 2021. Vol. 159, N 3. P. 1182–1196. doi: 10.1016/j.chest.2020.11.005
7. Manolis A.S., Manolis T.A., Manolis A.A., et al. COVID-19 infection: viral macro- and micro-vascular coagulopathy and thromboembolism/prophylactic and therapeutic management // *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2021. Vol. 26, N 1. P. 12–24. doi: 10.1177/1074248420958973
8. Oba S., Hosoya T., Amamiya M., et al. Arterial and venous thrombosis complicated in COVID-19: a retrospective single center analysis in Japan // *Front Cardiovasc Med*. 2021. Vol. 8. P. 767074. doi: 10.3389/fcvm.2021.767074
9. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J Thromb Haemost*. 2020. Vol. 18, N 4. P. 844–847. doi: 10.1111/jth.14768
10. Fang X.Z., Wang Y.X., Xu J.Q., et al. Immunothrombosis in acute respiratory dysfunction of COVID-19 // *Front Immunol*. 2021. Vol. 12. P. 651545. doi: 10.3389/fimmu.2021.651545
11. Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis // *Semin Immunopathol*. 2017. Vol. 39, N 5. P. 517–528. doi: 10.1007/s00281-017-0639-8
12. Niculae C.M., Hristea A., Moroti R. Mechanisms of COVID-19 associated pulmonary thrombosis: a narrative review // *Biomedicines*. 2023. Vol. 11, N 3. P. 929. doi: 10.3390/biomedicines11030929
13. Thachil J., Srivastava A. SARS-2 coronavirus-associated hemostatic lung abnormality in COVID-19: is it pulmonary thrombosis or pulmonary embolism? // *Semin Thromb Hemost*. 2020. Vol. 46, N 7. P. 777–780. doi: 10.1055/s-0040-1712155
14. Khismatullin R.R., Ponomareva A.A., Nagaswami C., et al. Pathology of lung-specific thrombosis and inflammation in COVID-19 // *J Thromb Haemost*. 2021. Vol. 19, N 12. P. 3062–3072. doi: 10.1111/jth.15532
15. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thromb Res*. 2020. Vol. 191. P. 145–147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
16. Llitjos J.F., Leclerc M., Chochois C., et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients // *J Thromb Haemost*. 2020. Vol. 18, N 7. P. 1743–1746. doi: 10.1111/jth.14869
17. Suh Y.J., Hong H., Ohana M., et al. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis in COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Radiology*. 2021. Vol. 298, N 2. P. E70–E80. doi: 10.1148/radiol.2020203557
18. Порембская О.Я., Кравчук В.Н., Гальченко М.И., и др. Тромбоз сосудистого русла легких при COVID-19: клинико-морфологические параллели // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022. Т. 18, № 4. С. 376–384. EDN: НТТТВО doi: 10.20996/1819-6446-2022-08-01
19. Singhal S., Henderson R., Horsfield K., et al. Morphometry of the human pulmonary arterial tree // *Circ Res*. 1973. Vol. 33, N 2. P. 190–197. doi: 10.1161/01.res.33.2.190
20. Staub N.C., Schultz E.L. Pulmonary capillary length in dogs, cat and rabbit // *Respir Physiol*. 1968. Vol. 5, N 3. P. 371–378. doi: 10.1016/0034-5687(68)90028-5
21. Студеникина Е.Д., Огорельшева А.И., Рузов Я.С., и др. Роль иммунной системы в патоморфогенезе COVID-19 // *Гены и клетки*. 2020. Т. 15, № 4. С. 75–87. EDN: WLEERS doi: 10.23868/202012013
22. Bain C.C., Lucas C.D., Rossi A.G. Pulmonary macrophages and SARS-Cov2 infection // *Int Rev Cell Mol Biol*. 2022. Vol. 367. P. 1–28. doi: 10.1016/bs.ircmb.2022.01.001
23. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L., et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study // *Lancet Haematol*. 2020. Vol. 7, N 8. P. e575–e582. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7
24. Hottz E.D., Martins-Gonçalves R., Palhinha L., et al. Platelet-monocyte interaction amplifies thromboinflammation through tissue factor signaling in COVID-19 // *Blood Adv*. 2022. Vol. 6, N 17. P. 5085–5099. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006680
25. Lim M.S., Mcrae S. COVID-19 and immunothrombosis: pathophysiology and therapeutic implications // *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021. Vol. 168. P. 103529. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103529
26. Zuo Y., Zuo M., Yalavarthi S., et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19 // *J Thromb Thrombolysis*. 2021. Vol. 51, N 2. P. 446–453. doi: 10.1007/s11239-020-02324-z
27. Порембская О., Лобастов К., Пашовкина О., и др. Тромбоз сосудов легкого при COVID-19: морфологические особенности // *Архив патологии*. 2022. Т. 82(5):5–15. EDN: KRELXV doi: 10.17116/patol2020820515
28. Hariri L.P., North C.M., Shih A.R., et al. Lung histopathology in coronavirus disease 2019 as compared with severe acute respiratory syndrome and H1N1 influenza: a systematic review // *Chest*. 2021. Vol. 159, N 1. P. 73–84. doi: 10.1016/j.chest.2020.09.259
29. Чирский В.С., Пламинский Д.Ю. Функциональная морфология сосудистого русла легких при COVID-19. В кн.: *Морфология на рубеже веков. Материалы Всероссийской юбилейной научной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения Героя Советского Союза генерал-майора медицинской службы профессора Е.А. Дыскина; Январь 14, 2023; Санкт-Петербург. Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 2023. С. 108–112. EDN: BVFGHP*
30. Matthews J.C., McLaughlin V. Acute right ventricular failure in the setting of acute pulmonary embolism or chronic pulmonary hypertension: a detailed review of the pathophysiology, diagnosis, and management // *Curr Cardiol Rev*. 2008. Vol. 4, N 1. P. 49–59. doi: 10.2174/157340308783565384

REFERENCES

1. Bian XW, COVID-19 Pathology Team. Autopsy of COVID-19 patients in China. *Natl Sci Rev*. 2020;7(9):1414–1418. doi: 10.1093/nsr/nwaa123
2. Rybakova MG, Karev VE, Kuznetsova IA. Anatomical pathology of novel coronavirus (COVID-19) infection. First impressions. *Arkhiv Patologii*. 2020;82(5):5–15. EDN: KRELXV doi: 10.17116/patol2020820515
3. Deev RV, Asaulenko ZP, Emelin AM, et al. The experience of clinical and morphological analysis of fatal cases of coronavirus infection of the “first wave” (spring-autumn 2020). *Profilakticheskaya*

- i klinicheskaya meditsina.* 2021;(4):90–99. EDN: TVGI0Q doi: 10.47843/2074-9120_2021_4_90
4. Blagova OV, Kogan EA. *Myocarditis during the SARS-CoV-2 pandemic.* Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2023. (In Russ).
5. Jenner WJ, Kanji R, Mirsadraee S, et al. Thrombotic complications in 2928 patients with COVID-19 treated in intensive care: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51(3):595–607. doi: 10.1007/s11239-021-02394-7
6. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, et al. Incidence of VTE and bleeding among hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2021;159(3):1182–1196. doi: 10.1016/j.chest.2020.11.005
7. Manolis AS, Manolis TA, Manolis AA, et al. COVID-19 infection: viral macro- and micro-vascular coagulopathy and thromboembolism/prophylactic and therapeutic management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2021;26(1):12–24. doi: 10.1177/1074248420958973
8. Oba S, Hosoya T, Amamiya M, et al. Arterial and venous thrombosis complicated in COVID-19: a retrospective single center analysis in Japan. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:767074. doi: 10.3389/fcvm.2021.767074
9. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844–847. doi: 10.1111/jth.14768
10. Fang XZ, Wang YX, Xu JQ, et al. Immunothrombosis in acute respiratory dysfunction of COVID-19. *Front Immunol.* 2021;12:651545. doi: 10.3389/fimmu.2021.651545
11. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):517–528. doi: 10.1007/s00281-017-0639-8
12. Niculae CM, Hristea A, Moroti R. Mechanisms of COVID-19 associated pulmonary thrombosis: a narrative review. *Biomedicines.* 2023;11(3):929. doi: 10.3390/biomedicines11030929
13. Thachil J, Srivastava A. SARS-2 coronavirus-associated hemostatic lung abnormality in COVID-19: is it pulmonary thrombosis or pulmonary embolism? *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(7):777–780. doi: 10.1055/s-0040-1712155
14. Khismatullin RR, Ponomareva AA, Nagaswami C, et al. Pathology of lung-specific thrombosis and inflammation in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2021;19(12):3062–3072. doi: 10.1111/jth.15532
15. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
16. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1743–1746. doi: 10.1111/jth.14869
17. Suh YJ, Hong H, Ohana M, et al. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2021;298(2):E70–E80. doi: 10.1148/radiol.2020203557
18. Porembskaya OYA, Kravchuk VN, Galchenko MI, et al. Pulmonary vascular thrombosis in COVID-19: clinical and morphological parallels. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022;18(4):376–384. EDN: HTTTBO doi: 10.20996/1819-6446-2022-08-01
19. Singhal S, Henderson R, Horsfield K, et al. Morphometry of the human pulmonary arterial tree. *Circ Res.* 1973;33(2):190–197. doi: 10.1161/01.res.33.2.190
20. Staub NC, Schultz EL. Pulmonary capillary length in dogs, cat and rabbit. *Respir Physiol.* 1968;5(3):371–378. doi: 10.1016/0034-5687(68)90028-5
21. Studenikina ED, Ogorelysheva AI, Ruzov YaS, et al. Role of the immune system in COVID-19 pathomorphogenesis. *Genes & cells.* 2020;15(4):75–87. EDN: WLEERS doi: 10.23868/202012013
22. Bain CC, Lucas CD, Rossi AG. Pulmonary macrophages and SARS-Cov2 infection. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2022;367:1–28. doi: 10.1016/bs.ircmb.2022.01.001
23. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020;7(8):e575–e582. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7
24. Hottz ED, Martins-Gonçalves R, Palhinha L, et al. Platelet-monocyte interaction amplifies thromboinflammation through tissue factor signaling in COVID-19. *Blood Adv.* 2022;6(17):5085–5099. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006680
25. Lim MS, Mcrae S. COVID-19 and immunothrombosis: pathophysiology and therapeutic implications. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;168:103529. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103529
26. Zuo Y, Zuo M, Yalavarthi S, et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51(2):446–453. doi: 10.1007/s11239-020-02324-z
27. Porembskaya O, Lobastov K, Pashovkina O, et al. Thrombosis of pulmonary vasculature despite anticoagulation and thrombolysis: the findings from seven autopsies. *Thrombosis Update.* 2020;1:100017. EDN: XQOBF E doi: 10.1016/j.tru.2020.100017
28. Harii LP, North CM, Shih AR, et al. Lung histopathology in coronavirus disease 2019 as compared with severe acute respiratory syndrome and H1N1 influenza: a systematic review. *Chest.* 2021;159(1):73–84. doi: 10.1016/j.chest.2020.09.259
29. Chirskii VS, Plaminskii DYU. Functional morphology of the pulmonary vascular bed in COVID-19. In: *Morfologiya na rubezhe vekov. Proceedings of the All-Russian Jubilee Scientific Conference dedicated to the 100th anniversary of the birth of the Hero of the Soviet Union, Major General of the Medical Service, Professor EA Dyskin;* 2023 Jan 14; Saint-Petersburg. Saint-Petersburg: S.M. Kirov Military Medical Academy; 2023. P. 108–112. EDN: BVFGHP
30. Matthews JC, McLaughlin V. Acute right ventricular failure in the setting of acute pulmonary embolism or chronic pulmonary hypertension: a detailed review of the pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Cardiol Rev.* 2008;4(1):49–59. doi: 10.2174/157340308783565384

ОБ АВТОРАХ

* Сорочану Ирина Петровна;

адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;

ORCID: 0000-0002-6909-8937;

eLibrary SPIN: 4072-3845;

e-mail: opeairina@gmail.com

AUTHORS' INFO

* Irina P. Sorochanu;

address: 41 Kirochnaja street, 191015 Saint Petersburg, Russia;

ORCID: 0000-0002-6909-8937;

eLibrary SPIN: 4072-3845;

e-mail: opeairina@gmail.com

Емелин Алексей Михайлович;

ORCID: 0000-0003-4109-0105;
eLibrary SPIN: 5605-1140;
e-mail: eamar40rn@gmail.com

Асауленко Захар Павлович;

ORCID: 0000-0001-7062-065X;
eLibrary SPIN: 7382-2036;
e-mail: zakhariy@list.ru

Роговой Василий Андреевич;

ORCID: 0009-0009-9192-7592;
eLibrary SPIN: 5734-1322;
e-mail: rogovoy-vasiliy@mail.ru

Попов Олег Сергеевич;

ORCID: 0000-0003-1778-0165;
eLibrary SPIN: 5220-9174;
e-mail: ospopov@outlook.com

Мосенко Сергей Викторович, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-1357-4324;
eLibrary SPIN: 9543-8506;
e-mail: neurologist@mail.ru

Апалько Светлана Вячеславовна, канд. биол. наук;

ORCID: 0000-0002-3853-4185;
eLibrary SPIN: 7053-2507;
e-mail: svetlana.apalko@gmail.com

Бучака Антон Сергеевич;

ORCID: 0000-0003-3580-1492;
eLibrary SPIN: 2416-2075;
e-mail: abpao62@yandex.ru

Гладченко Сергей Викторович;

ORCID: 0009-0008-5984-4220;
e-mail: servic_gla@mail.ru

Анисенкова Анна Юрьевна, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0001-5642-621X;
eLibrary SPIN: 4476-5192;
e-mail: anna_anisenkova@list.ru

Щербак Сергей Григорьевич, д-р. мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-5036-1259;
eLibrary SPIN: 1537-9822;
e-mail: s.g.sherbak@spbu.ru

Деев Роман Вадимович, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0001-8389-3841;
eLibrary SPIN: 2957-1687;
e-mail: romdey@gmail.com

Aleksey M. Emelin;

ORCID: 0000-0003-4109-0105;
eLibrary SPIN: 5605-1140;
e-mail: eama40rn@gmail.com

Zakhar P. Asaulenko;

ORCID: 0000-0001-7062-065X;
eLibrary SPIN: 7382-2036;
e-mail: zakhariy@list.ru

Vasilii A. Rogovoy;

ORCID: 0009-0009-9192-7592;
eLibrary SPIN: 5734-1322;
e-mail: rogovoy-vasiliy@mail.ru

Oleg S. Popov;

ORCID: 0000-0003-1778-0165;
eLibrary SPIN: 5220-9174;
e-mail: ospopov@outlook.com

Sergei V. Mosenko, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-1357-4324;
eLibrary SPIN: 9543-8506;
e-mail: neurologist@mail.ru

Svetlana V. Apalko, Cand. Sci. (Biology);

ORCID: 0000-0002-3853-4185;
eLibrary SPIN: 7053-2507;
e-mail: vetlana.apalko@gmail.com

Anton S. Buchaka;

ORCID: 0000-0003-3580-1492;
eLibrary SPIN: 2416-2075;
e-mail: abpao62@yandex.ru

Sergey V. Gladchenko;

ORCID: 0009-0008-5984-4220;
e-mail: servic_gla@mail.ru

Anna Yu. Anisenkova, MD, Cand. Sci. (Medicine),

Assistant Professor;
ORCID: 0000-0001-5642-621X;
eLibrary SPIN: 4476-5192;
e-mail: anna_anisenkova@list.ru

Sergey G. Shcherbak, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0001-5036-1259;
eLibrary SPIN: 1537-9822;
e-mail: s.g.sherbak@spbu.ru

Roman V. Deev, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;

ORCID: 0000-0001-8389-3841;
eLibrary SPIN: 2957-1687;
e-mail: romdey@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author