

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЁГОЧНОЙ ТКАНИ ПРИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

В.А. Невзорова¹, А.В. Талько^{1,2}, Е.А. Коцюрбий¹, В.Ю. Паринов¹, З.Е. Путий^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

²ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», Владивосток, Россия

Цель: изучить варианты морфологических изменений в лёгких, используя материал патологоанатомических вскрытий пациентов с заболеваниями системы крови, умерших от COVID-19. **Материалы и методы:** выполнен ретроспективный морфологический анализ гистологических препаратов лёгочной ткани у когорты пациентов с заболеваниями системы крови с применением стандартной гистологической окраски гематоксилином и эозином и оценки состояния альвеолоцитов 1 и 2 типа, окраска по Маллори и Ван-Гизону для оценки состояния соединительной ткани. С помощью иммуногистохимического анализа изучен лейкоцитарный профиль лёгочной ткани, для чего использованы антитела клонов дифференцировки (CD) 4, 8, 20, 34 и выяснено содержание коллагена IV типа. **Результаты:** проанализированы 22 случая летальных исходов пациентов с заболеваниями системы крови, умерших от COVID-19 (13 мужчин и 9 женщин), средний возраст — 63 года. Выбранная когорта включала неопухолевые (миелодиспластический синдром с мультилинейной дисплазией) и опухолевые заболевания крови (хронический лимфолейкоз, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, множественная миелома). Согласно данным морфометрического анализа, получены определённые различия в состоянии лёгочной ткани. В группе с миелодисплазией морфологическая картина повреждения лёгочной ткани при COVID-19 характеризуется разрушением альвеолярной ткани, наличием единичных альвеолоцитов и отсутствием нейтрофилов и макрофагов. При хроническом лимфолейкозе (В и С стадии по Binet) выявлено нарушение в образовании гиалиновых мембран и развитие мицетом, появление лимфоцитов разных размеров. При лимфомах (диффузной В-крупноклеточной и лимфомах зоны мантии) отмечено развитие тромбообразования на фоне деколлагенизации стенки сосудов. При множественной миеломе обнаружены формирования из многоядерных альвеолоцитов, образованных вследствие вирусного метаморфоза. У нелеченых пациентов в дебюте острых миелоидных лейкозов выявлено присутствие бластов. Несмотря на разнообразность когорты, в иммунном отклике обнаружена универсальность ответа в виде исчезновения CD4- и экспрессии CD8- и CD34- лейкоцитов во всех рассмотренных случаях. Индивидуальная особенность определена при множественной миеломе в виде положительной экспрессии к CD20+лейкоцитов лёгочной ткани. **Заключение:** поражение лёгких при COVID-19 характеризуется различиями в состоянии морфологической картины в зависимости от онкогематологического заболевания и универсальностью иммунного отклика с отличием у пациентов с множественной миеломой в виде усиленной экспрессии CD20+, вероятно, обусловленной патогенезом миеломы и накоплением патологических клонов лейкоцитов.

Ключевые слова: COVID-19, заболевания крови, иммуногистохимия лёгких, поражение лёгких при COVID-19, коморбидность.

Для цитирования: Невзорова В.А., Талько А.В., Коцюрбий Е.А., Паринов В.Ю., Путий З.Е. Морфологическая характеристика лёгочной ткани при COVID-19 у пациентов с заболеваниями системы крови. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(4):64-72. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-4-64-72.

Контактное лицо: Ангелина Владимировна Талько, talkang92@mail.ru.

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE LUNGS IN COVID-19 PATIENTS WITH DISEASES OF THE BLOOD SYSTEM

V.A. Nevzorova¹, A.V. Tal'ko^{1,2}, E.A. Kotsyurbii¹, V.Yu. Parinov¹, Z.E. Putiy^{1,2}

¹Pacific State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Vladivostok, Russia

²Regional Clinical Hospital №2, Vladivostok, Russia

Aim: To study the variants of morphological changes in the lung using material from pathological autopsies of patients with blood diseases who died of COVID-19. **Materials and Methods:** A retrospective morphological analysis of histological preparations of lung tissue was performed in a cohort of patients with blood diseases, using standard histological staining

with haematoxylin and eosin and assessment of the state of alveolocytes of type 1 and 2, Mallory and Van Gieson staining to assess the state of connective tissue. The leukocyte profile of the lung tissue was studied by immunohistochemical analysis using antibodies of differentiation clones (CD) 4, 8, 20, 34 and collagen type IV. **Results:** 22 fatal cases of patients with blood diseases who died of COVID-19 were analysed (13 men and 9 women); the mean age was 63 years. The selected cohort included non-neoplastic (myelodysplastic syndrome with multilineage dysplasia) and neoplastic blood disorders (chronic lymphocytic leukaemia, acute myeloid leukaemia, acute lymphoblastic leukaemia, multiple myeloma). Morphometric analysis revealed certain differences in the condition of the lung tissue. In the group with myelodysplasia, the morphological picture of lung tissue damage in COVID-19 is characterised by the destruction of alveolar tissue, the presence of single alveolocytes and the absence of neutrophils and macrophages. In chronic lymphocytic leukaemia, a disruption in the formation of hyaline membranes and the development of mycetomas, the appearance of lymphocytes of different sizes were observed. In lymphoma, the development of thrombus formation was observed against a background of decollagenisation of the vessel wall. In multiple myeloma, multinucleated alveolocytes formed as a result of viral metamorphosis were seen. In untreated patients, blasts were detected at the onset of acute myeloid leukaemia. Despite the diversity of the cohort, the immune response showed a universal response in the form of disappearance of CD4 and expression of CD8 and CD34 leukocytes in all cases considered. An individual feature in multiple myeloma was the positive expression of CD20+ leukocytes in lung tissue. **Conclusions:** Lung damage in COVID-19 is characterised by differences in the state of the morphological picture depending on the oncohematological disease and the universality of the immune response, with a difference in patients with multiple myeloma in the form of increased expression of CD20+, probably due to the pathogenesis of myeloma and the accumulation of pathological clones of leukocytes.

Keywords: COVID-19, blood diseases, immunohistochemistry of the lungs, lung damage in COVID-19, comorbidity of hematopoietic pathology and COVID-19.

For citation: Nevzorova V.A., Tal'k A.V., Kotsyurbi E.A., Parinov V.Yu., Putiy Z.E. Morphological characteristics of the lungs in COVID-19 patients with diseases of the blood system. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(4):64-72. DOI: 10.21886/2712-8156-202-5-4-64-72.

Corresponding author: Angelina V. Tal'ko, talkang92@mail.ru.

Введение

Заболевания системы крови, несмотря на многообразие возможностей проведения таргетной терапии и трансплантации костного мозга, являются группой, угрожающей по риску возникновения осложнений и летального исхода [1, 2]. Пандемия COVID-19 значительно ухудшила прогноз у гематологических пациентов, особенно среди лиц с мульти- и полиморбидностью, а именно при сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких, ожирением, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хроническими заболеваниями почек, солидными опухолями иной локализации [3, 4, 5, 6]. Известно, что главной мишенью для SARS-CoV-2 являются лёгкие [7, 8], а основным морфологическим субстратом их поражения считается достаточно специфическое диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) в комплексе с вовлечением в патологический процесс сосудистого русла лёгких и развития альвеолярно-геморрагического синдрома [9, 10].

Данные о морфологических вариантах поражения лёгких при COVID-19 у пациентов гематологического профиля в изучаемой литературе практически не описаны, также как отсутствуют сведения об особенностях формирования местного иммунного ответа у лиц с заболеваниями системы крови и COVID-19.

Цель исследования — выяснить особенности морфологических изменений в лёгких у пациентов с заболеваниями системы крови, умерших

от COVID-19, с учётом состояния альвеолоцитов 1 и 2 типов, содержания коллагена IV типа и вариантов Т- и В-иммунного отклика в исследуемом материале.

Материалы и методы

Проведён выборочный анализ аутопсийных данных (фрагменты лёгких) 22 пациентов с заболеваниями системы крови (опухолевого и неопухолевого характера), находившихся на лечении в инфекционном госпитале на базе ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» г. Владивостока по поводу коронавирусной инфекции COVID-19 в период с 2020 по 2022 год. Проведено морфологическое исследование гистологических препаратов лёгочной ткани с применением окрашивания гематоксилином-эозином (г/э), иммуногистохимических (ИГХ) маркеров: CD4 (clon 4B12), CD8 (clon CD8\144B), CD20 (clon L26), CD34 (class II clon QBEnd 10), коллагена IV типа (clon CIV22) с помощью Autostainer 360. Исследуемые объекты фиксировались в 10% забуференном формалине. Окрашивание проводилось с помощью Thermo. Для ИГХ-реакций серийные парафиновые срезы обрабатывали по общепринятой методике с использованием моноклональных антител («Dako Inc.» Дания). Система визуализации того же производителя. Для проведения качественной реакции на соединительную ткань использовали гистохимические ре-

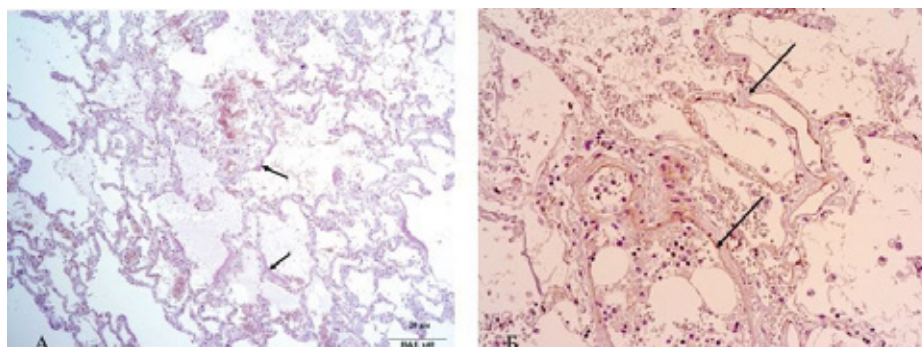


Рисунок 1А. Гиалиновые мембраны на внутренней поверхности стенок альвеол. $\times 400$. Окраска гематоксилином и эозином. **Б.** Коллагенезация стромы стенок альвеол. ИГХ реакция. Положительная экспрессия к коллагену IV типа.

Figure 1A. Hyaline membranes on the inner surface of the alveolar walls. $\times 400$. Hematoxylin and eosin staining. B. Collagenesis of the stroma of the alveolar walls. IHC reaction. Positive expression of type IV collagen.

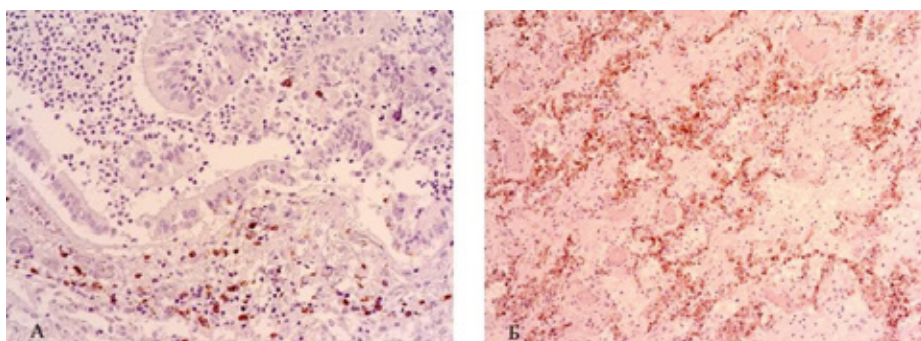


Рисунок 2 ДБКЛ иммуногистохимическая реакция. А - экспрессия CD8+; $\times 400$. Б - экспрессия CD 34+; $\times 100$
Figure 2. DBCL immunohistochemical reaction. A - expression of CD8+; $\times 400$. B - expression of CD 34+; $\times 100$.

акции по Маллори и Ван-Гизону. Морфологическое исследование полученных микропрепаратов выполнено с помощью микроскопа OLYMPUS BX 41 и цифровой видеокамеры OLYMPUS DP 12 (OLYMPUS Corp., Япония).

Гистологическое и иммуногистохимическое исследования проведены на кафедре патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Применен описательный метод полученных результатов без статистической обработки.

Исследование одобрено на заседании этического комитета ФГБОУ ВО ТГМУ МЗ РФ №4 от 19.12.2022.

Результаты

Подвергнутая анализу когорта пациентов гематологического профиля, умерших от COVID-19 включала 22 случая, из которых 13 составили мужчины, 9 — женщины в возрасте от 51 до 74 лет (средний возраст — 63 года). В изученной группе были представлены следующие заболе-

вания системы крови: миелодиспластический синдром (МДС) с мультилинейной дисплазией (2 пациента), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) (8 пациентов, из них в В стадии 3, один из них не получал терапию, 5 пациентов в С стадии по Binet), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) (4 пациента), острый лимфоидный лейкоз (ОЛЛ) (2 пациента), множественная миелома (ММ) (3 пациента), лимфомы (1 пациент с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДБККЛ), 2 — с мантийно-клеточной лимфомой (МКЛ)). Все пациенты имели как минимум одно сопутствующее заболевание (сердечно-сосудистую патологию — гипертоническую болезнь (ГБ), артериальную гипертензию (АГ); сахарный диабет, ожирение или хроническую болезнь почек (ХБП)).

При использовании рутинного окрашивания гематоксилином и эозином выявлены следующие особенности морфологической картины повреждения лёгких.

В исследуемых полях зрения в группе лиц с МДС наблюдается нарушение гистоархитектоники альвеол за счёт утолщения и частичного разрыва стенок. Увеличение толщины межалъ-

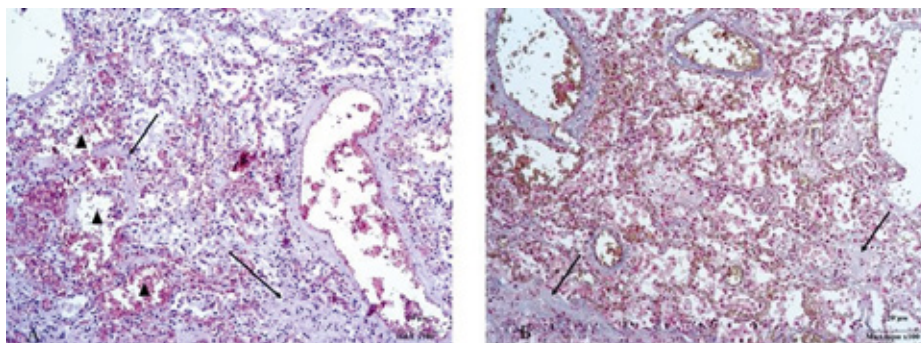


Рисунок 3 А. Утолщение стенок альвеол за счет коллагеноза (отмечено стрелками). Фигурой отмечены эритроциты в просветах альвеол. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

Б. Окраска по Маллори. Отмечены стрелками стенки альвеол с коллагенезацией. $\times 100$.

Figure 3 A. Thickening of the alveolar walls due to collagenosis (marked with arrows). The figure marks the erythrocytes in the alveolar lumens. Hematoxylin and eosin staining. $\times 100$

B. Mallory staining. The alveolar walls with collagenosis are marked with arrows. $\times 100$.

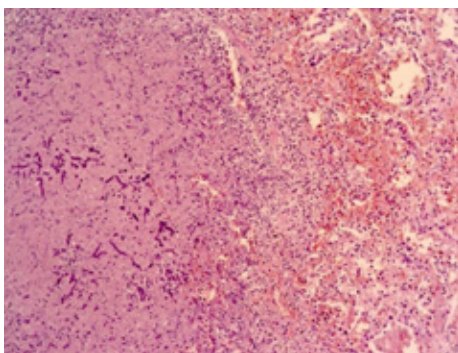


Рис 4. Среди тканевого детрита друзы гриба типа мукор. Окраска гематоксилином и эозином $\times 400$;

Fig. 1. Among the tissue detritus, fungal-type mucor drusen. H&E, $\times 400$

веолярных перегородок обусловлено в первую очередь, коллагенезацией стромы последних, о чём свидетельствует положительная экспрессия антител к коллагену IV-го типа. На этом фоне отмечена отрицательная экспрессия к клонам дифференцировки 4-го, 8-го и 20-го типов с положительной реакцией к 34-му клону (CD34+). В просвете альвеол среди гомогенных розовых масс локализуются единичные альвеолоциты. Вдоль внутренней поверхности стенок альвеол располагаются полосы гиалиновых мембран, разной толщины и формы (рис. 1 а,б).

В группе пациентов с лимфомами (ДБККЛ и МКЛ) все пациенты были в процессе специфической противоопухолевой терапии, в том числе анти-CD20 моноклональным антителом «Ритуксимаб». Просветы терминальных бронхов заполнены массами розового цвета, сплошь клетками лимфоидного ряда с преобладанием сегментоядерных лейкоцитов и десквамированным эпителием бронха. В респираторной части имеет место чередование полей дистелектазов и небольших участков с эмфизематозными изменениями лёгочной ткани. В стенках альвеол неравномерные утолщения за счёт коллагенезации и фиброза

(положительная экспрессия к коллагену IV типа). Гиалиновые мембраны отмечены в отдельных альвеолоцитах. В клетках лимфоидного ряда преобладает кластер дифференцировки 34-й и 8-й (CD8+; CD34+), при отрицательной реакции с антителами 4-го и 20-го типа (рис. 2).

Очевидно, в этой когорте установлен неадекватный иммунный ответ. Вероятно, полученные результаты ассоциированы с неадекватным противовирусным ответом у данной категории больных, который обусловлен работой клеточного иммунного ответа и с быстрым истощением Т-клеток (истощенные инфильтрированные Т-клетки вызывают снижение количества неисчерпаемых CD8+ Т-клеток у пациентов с тяжелой формой COVID-19).

Более разнообразным по течению коронавирусной инфекции COVID-19 оказалась группа пациентов с ХЛЛ. В группе пациентов с ХЛЛ, умерших от COVID-19, для описания выбрано два пациента с разными стадиями заболевания и разными статусами по специфической терапии.

Пациент с ХЛЛ, стадия «В» по Binet, молодого возраста (50 лет) поступил с впервые выявленным заболеванием, лейкоцитозом 60×10^9 за счёт

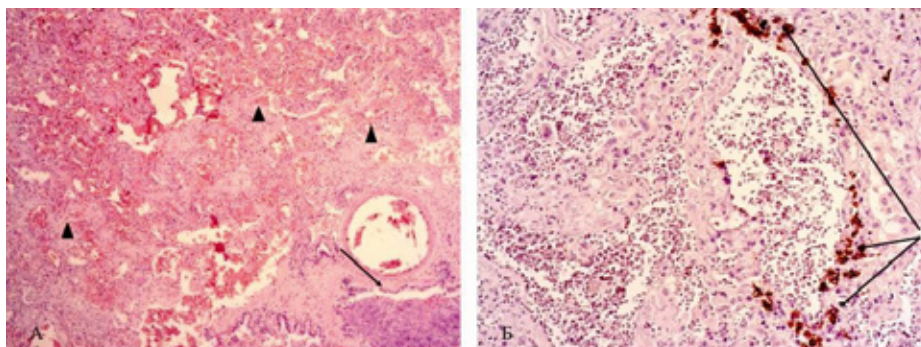


Рисунок 5 Множественная миелома. А Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$. Б. ИГХ реакция с антителами к CD20+. $\times 400$

Figure 5 Multiple myeloma. A. Hematoxylin and eosin staining. $\times 100$. B. IHC reaction with antibodies to CD20+. $\times 400$

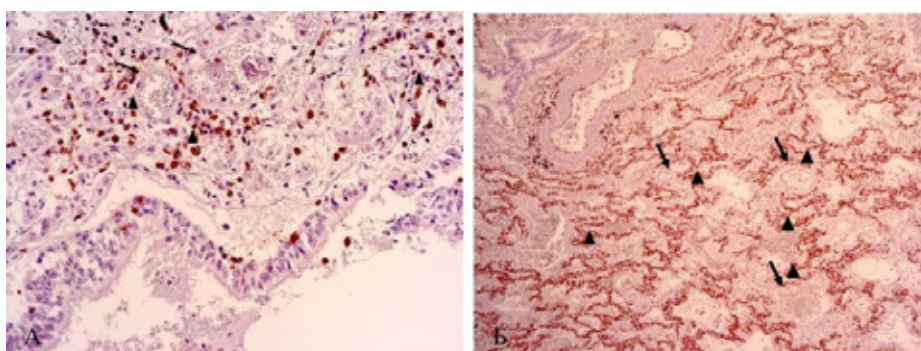


Рисунок 6. А. ОМЛ. В стенках альвеол, в периваскулярном пространстве (помечено стрелкой) экспрессия к рецептору CD8+ (помечено фигурой). Б. В стенках альвеол, в периваскулярном пространстве (помечено стрелкой) экспрессия к рецептору CD34+ (помечено фигурой).

Figure 6. A. AML. In the alveolar walls, in the perivascular space (marked with an arrow) there is expression of the CD8+ receptor (marked with a figure). B. In the alveolar walls, in the perivascular space (marked with an arrow) there is expression of the CD34+ receptor (marked with a figure).

абсолютного лимфоцитоза. На диагностическом этапе установлено инфицирование коронавирусной инфекцией COVID-19, лечение ХЛЛ не проводилось. Согласно проведённому морфометрическому обследованию аутопсийного материала в лёгочной ткани, преобладают процессы альтеративно-деструктивного характера. Утолщение межальвеолярных перегородок обусловлено пролиферацией альвеолоцитов и развитием очагового склероза, о последнем свидетельствует положительная экспрессия к антителам коллагена IV типа. Имеет место чередование полей дистелектазов и эмфизематозной трансформации альвеол с разрывом стенок (рис. 3). В стенках отмечена экспрессия антител к CD8+ и CD34+ при отсутствии экспрессии к клонам дифференцировки 4-го и 20-го типа. В просвете альвеол сплошь регистрируются массы эритроцитов с четкими контурами ярко-розового цвета.

Второй пациент, 71 год, с ХЛЛ «С» стадии по Binet, длительным анамнезом заболевания (6 лет), стадией рецидива, наличием сопутствующих хронических заболеваний (СД, ГБ, ФП,

ХОБЛ, ожирение). На момент инфицирования COVID-19 находился в процессе противорецидивной терапии (курс иммунохимиотерапии в режиме «RCD» — ритуксимаб, дексаметазон, циклофосфамид).

Морфологическая картина лёгочной ткани умершего характеризовалась преобладанием процессов деструктивного и некротического характеров. Так, в гистологических препаратах регистрировались стенки альвеол с нарушением целостности структур за счёт разрыва на фоне истончения и некроза. Среди некротических масс обнаружены мицелии гриба, расценённые как проявления мицетомы (рис. 4).

Зоны повреждения чередовались с участками утолщения за счёт пролиферирующих фибробластов и, как следствие, реактивного фиброматоза лёгочной ткани. В описанных зонах получена положительная экспрессия к коллагену IV типа. Клетки лимфоидного ряда, в данном случае, представлены 8-м и 34-м клонами (CD8+; CD34+) дифференцировки и имеют негативную экспрессию к CD4- и CD20-. По внутреннему кон-

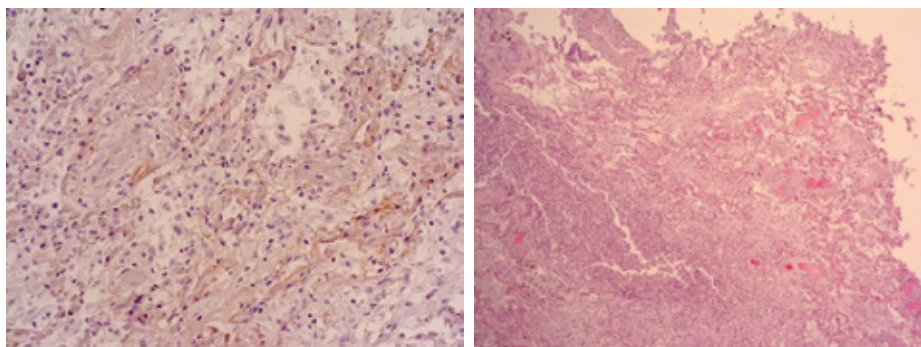


Рис 7,8. Слева окраска по Ван-Гизон: деколлагенизация внутренней оболочки стенки сосудов аэрогематического барьера (ув. x400). Справа – тот же случай, окраска Н&Е; (ув. x100). В просвете сосудов микроциркуляторного русла фибриновые тромбы.

Fig. 7,8. On the left, Van Gieson: decollagenization of the inner lining of the vascular walls of the air-hematic barrier (inc: x400). On the right - the same case, H&E staining (inc: x100). Fibrin clots are visible in the lumen of the microvascular vessels.

туру альвеол расположены гиалиновые мембраны. В просвете альвеол среди однородных розовых масс наблюдаются сидерофаги, нагруженные гемосидерином и десквамированные альвеолоциты.

В случае с множественной миеломой 3 пациента получали специфическое лечение на начальном этапе, без достижения её эффективности, все имели наличие сопутствующих заболеваний.

Структурные повреждения описываемой лёгочной ткани затронули терминальные бронхи и респираторный отдел лёгких. Стенка бронха циркулярно утолщена за счёт фиброза. Наблюдаются коллагенизация диффузного характера и расширение базальной мембраны. В просвете бронхов среди масс фибрина обнаруживается сплошь десквамированный эпителий. На всём протяжении отмечено утолщение межальвеолярных перегородок за счёт неравномерного фиброза (рис. 5 А — стрелкой отмечена стенка бронха; фигурой — межальвеолярные перегородки). На внутренней поверхности альвеол лоцируются гиалиновые мембраны в виде прерывающихся полосок разной толщины. Зарегистрированы многоядерные альвеолоциты, расцениваемые как феномен COVID-19 ассоциированного вирусного метаморфоза [12].

При ИГХ-исследовании выявлены CD20+ лимфоциты с отсутствием экспрессии к кластерам 4-го и 8-го типа (CD4-, CD8-) (рис. 5 Б). Во всех объектах положительная экспрессия к CD34+ и коллагену IV типа.

Пациенты с острыми лейкозами, умершие от коронавирусной инфекции, были вне ремиссии основного заболевания, получали разную специфическую терапию. Описание микропрепарата лёгких представлено у пациента с развитием COVID-19 в дебюте ОМЛ, которому специфическая терапия не была проведена.

В микропрепаратах лёгочной ткани отмечены морфологические критерии повреждения кондукторного и респираторного отдела лёгких. Имеет место гиперсекреция эпителиоцитов бронха с частичной десквамацией последних. В респираторной части лёгких преобладают фокусы дистелектазов с зонами реактивного фиброматоза в стенке, о чём свидетельствует положительная экспрессия к коллагену IV типа. В расширенных участках лёгочной ткани на поверхности альвеол локализируются гиалиновые массы. В просвете альвеол наблюдаются многоядерные симпласты альвеолоцитов, что расценено как вариант вирусного метаморфоза. В лимфоидной ткани преобладает экспрессия к клону CD8+ и CD34+ при содружественной отрицательной реакции к CD4- и CD20- (рис. 6).

Во всех случаях проанализированных историй не было выявлено экспрессии на коллаген IV типа в стенках сосудов и капилляров. Такой феномен можно расценивать как вирусное повреждение и причину тромбообразования (рис. 7,8).

Обсуждение

Согласно мнению большинства исследователей, основным морфологическим субстратом поражения лёгких при COVID-19 является диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) или формирование острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в танатогенезе у пациентов с заболеваниями системы крови [8, 10, 13], которое имеет определённую стадийность в течении в зависимости от сроков процесса [10]. Тем не менее анализ 2000 патологоанатомических вскрытий, умерших от COVID-19 в г. Москве показал, что, несмотря на сохранение признаков услов-

ной стадийности в течении ДАП, в ряде случаев изменения лёгких, характерные для ранней или экссудативной стадии, наблюдались спустя 14 суток от начала заболевания [13], в то время как изменения, характерные для поздней пролиферативной стадии, отсутствовали или сочетались с признаками ранней стадии [13]. Несмотря на разнообразие коморбидной патологии умерших от COVID-19, данные о морфологических изменениях в лёгких у пациентов с гематологическими заболеваниями нам не встретились. Несмотря на различные сроки до наступления летального исхода (от 3-х до 46 дней) и отдельные специфические черты ДАП, в обследованной нами когорте морфологические изменения в кондукторных и респираторных отделах лёгких были однотипны и характеризовались заполнением просветов терминальных бронхов различным по составу клеточным детритом, содержащим десквамированный эпителий, циркулярное утолщение стенки бронхов вследствие фиброза. Исследование аутопсийного материала лёгочной ткани подтвердило преобладание процессов альтеративно-деструктивного характера независимо от сроков наступления летального исхода и характера гематологического заболевания. Особенностью нашего исследования является выявление неравномерно утолщённых альвеолярных стенок и межальвеолярных перегородок за счёт процессов избыточной коллагенизации, что подтверждено положительной экспрессией коллагена IV типа. Можно предположить, что в танатогенезе исследованной когорты, развитие избыточной коллагенизации является ведущим процессом. У всех обследованных в лёгочной ткани наблюдались признаки присутствия гиалиновых мембран в отдельных альвеолоцитах и многоядерные альвеолоциты как проявление вирусного метаморфоза при COVID-19. Подобные процессы для общих воспалительных процессов в лёгочной ткани также описывают Chen Zhang и Jeffrey L. Myers [14]. В нашей работе мы получили данные, касающиеся уникального поражения лёгочной ткани при COVID-19 с заболеваниями системы крови. В отличие от других когорт пациентов с различной коморбидной патологией в нашем исследовании нам не удалось проследить стадийность развития ДАП или ОРДС в зависимости от сроков болезни. Изменения в лёгких характеризовались смешанной картиной, содержащей вышеперечисленные признаки вплоть до признаков избыточной коллагенизации и фиброза, что можно отметить как специфическую черту танатогенеза у гематологических пациентов. Важным составляющим компонентом ДАП при COVID-19 являются сосудистые повреждения [5,8]. В нашем исследовании они были типичными для всех обследо-

ванных. Ни в одном случае нам не удалось проследить экспрессию на коллаген IV типа в стенках сосудов и капилляров, что можно рассматривать как важный фактор тромбообразования. У пациентов с различными гематологическими заболеваниями наблюдаются особенности местного иммунного ответа в лёгких, характеризующиеся преобладанием либо Т-клеточных (для лимфом), либо В-клеточных (для ХЛЛ и множественной миеломы) клонов при истощении противоположного звена иммунитета. Указанные особенности иммунного ответа могут являться причиной более тяжёлого течения COVID-19 и быть связанными с выявленными морфологическими изменениями независимо от сроков летального исхода у данной категории больных.

Заключение

Морфологическая картина повреждения лёгочной ткани при COVID-19 у пациентов гематологического профиля характеризуется разрушением альвеолярной ткани в группе с миелодисплазией, формированием мицетом при хроническом лимфолейкозе, тромбообразованием при лимфомах на фоне деколлагенизации стенок капилляров, формированием многоядерных альвеолоцитов вследствие вирусного метаморфоза при множественных миеломах и в дебюте острых миелоидных лейкозов.

Местная клеточная реакция лёгочной ткани характеризуется при МДС наличием единичных альвеолоцитов и отсутствием нейтрофилов и макрофагов, при ХЛЛ — появлением лимфоцитов разных размеров с отрицательной экспрессией к CD4-, CD20- и присутствием бластов у неслеченных пациентов с ОМЛ.

В иммунном отклике обнаружена универсальность ответа в виде исчезновения CD4- и экспрессии CD8- и CD34- во всех рассмотренных случаях. Индивидуальная особенность определена при множественной миеломе в виде экспрессии CD20+. Реакция к коллагену IV типа положительна в респираторном и кондукторном отделах лёгких с частичной потерей вплоть до полного исчезновения в сосудах и капиллярах у всех обследованных.

Полученные данные отражают нюансы в повреждении лёгких у пациентов гематологического профиля при COVID-19 и требуют дальнейшего изучения на большей когорте пациентов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Borah P, Mirgh S, Sharma SK, Bansal S, Dixit A, Dolai TK, et al. Effect of age, comorbidity and remission status on outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Blood Cells Mol Dis*. 2021;87:102525. DOI: 10.1016/j.bcmd.2020.102525
2. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multi-center Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov*. 2020;10(6):783-791. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422
3. Фатеева А.В., Гурина Л.И. COVID-19 у онкологических пациентов в Приморском крае: заболеваемость и летальность. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;(4):5-9. Fateeva A.V., Gurina L.I. Cancer patients having COVID-19 in Primorsky region: Morbidity and mortality. *Pacific Medical Journal*. 2020;(4):5-9. (In Russ.) DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-5-9
4. Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Рябикова Е.В. Нарушение гемостаза при коронавирусной инфекции. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(2):6-15. Shatohin Yu.V., Snezhko I.V., Ryabikina E.V. Violation of hemostasis in coronavirus infection. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(2):6-15. (In Russ.) DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15
5. Teimury A, Khameneh MT, Khaledi EM. Major coagulation disorders and parameters in COVID-19 patients. *Eur J Med Res*. 2022;27(1):25. DOI: 10.1186/s40001-022-00655-6
6. Каприн А.Д., Гамеева Е.В., Поляков А.А., Корниетская А.Л., Рубцова Н.А., Феденко А.А. Влияние пандемии COVID-19 на онкологическую практику. *Сибирский онкологический журнал*. 2020;19(3):5-22. Kaprin A.D., Gameeva E.V., Polyakov A.A., Kornietzskaya A.L., Rubtsova N.A., Fedenko A.A. Impact of the COVID-19 pandemic on the oncological practice. *Siberian journal of oncology*. 2020;19(3):5-22. (In Russ.) DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-5-22
7. Ильенкова Н.А., Конуркина Н.С., Соколовская Е.С., Пастухова С.Ю., Колодина А.А., Герасимова Т.А. Клинико-лабораторные особенности течения патологии нижних дыхательных путей, вызванной новой коронавирусной инфекцией, и пневмонии бактериальной этиологии у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;(4):56-61. Ilenkova N.A., Konurkina N.S., Sokolovskaya E.S., Pastuhova S.U., Kolodina A.A., Gerasimova T.A. Clinical and laboratory features of the lower respiratory pathology caused by COVID-19 and bacterial pneumonia in children. *Pacific Medical Journal*. 2021;(4):56-61. (In Russ.) DOI: 10.34215/1609-1175-2021-4-56-61
8. Зарубин Е.А., Коган Е.А. Патогенез и морфологические изменения в легких при COVID-19. *Архив патологии*. 2021;83(6):54-59. Zarubin EA, Kogan EA. Pathogenesis and morphological changes in the lung in COVID-19. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2021;83(6):54-59. (In Russ.) DOI: 10.17116/patol20218306154
9. Богорад А.Е., Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л., Лев Н.С., Костюченко М.В., Дьякова С.Э., и др. Альвеолярный геморрагический синдром у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(1):57-65. Bogorad A.T., Rozinova N.N., Mizernitsky Yu.L., Lev N.S., Kostyuchenko M.V., Dyakova S.E., et al. Alveolar hemorrhagic syndrome in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2018;63(1):57-65. (In Russ.) DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-57-65
10. Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Летуновский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. *Клиническая практика*. 2020;11(2):21-37. Zabozaev F.G., Kravchenko E.V., Gallyamova A.R., Letunovsky N.N. Pulmonary pathology of the new coronavirus disease (COVID-19). The preliminary analysis of post-mortem findings. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):21-37. DOI: 10.17816/clinpract34849
11. Рыбакова М.Г., Карев В.Е., Кузнецова И.А. Патологическая анатомия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Первые впечатления. *Архив патологии*. 2020;82(5):5-15. Rybakova MG, Karev VE, Kuznetsova IA. Anatomical pathology of novel coronavirus (COVID-19) infection. First impressions. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2020;82(5):5-15. (In Russ.) DOI: 10.17116/patol2020820515
12. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Михалева Л.М., Крупнов Н.М., и др. Патологическая анатомия COVID-19: опыт 2000 аутопсий. *Судебная медицина*. 2020;6(4):10-23. Zayratyants O.V., Samsonova M.V., Cherniaev A.L., Mishnev O.D., Mikhaleva L.M., Krupnov N.M., et al. COVID-19 pathology: experience of 2000 autopsies. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2020;6(4):10-23. DOI: 10.19048/fm340
13. Dolina JS, Van Braeckel-Budimir N, Thomas GD, Salek-Ardakani S. CD8+ T Cell Exhaustion in Cancer. *Front Immunol*. 2021;12:715234. DOI: 10.3389/fimmu.2021.715234
14. Zhang C, Jeffrey L. *Myers Atlas of Anatomic Pathology*. 2018. DOI: 10.1007/978-1-4939-8689-7

Информация об авторах

Невзорова Вера Афанасьевна, д.м.н., профессор, директор института терапии и инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, Владивосток, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-0117-0349>, Nevzorova@inbox.ru.

Талько Ангелина Владимировна, врач-гематолог, ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», Владивосток, Россия; ассистент института терапии и инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, Владивосток, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-3519-0137>, talkang92@mail.ru.

Коцюрбий Евгений Анатольевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины,

Information about the authors

Vera A. Nevzorova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0117-0349>, Nevzorova@inbox.ru.

Angelina V. Tal'ko, hematologist, Regional Clinical Hospital №2, Assistant at the Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3519-0137>, talkang92@mail.ru.

Evgeny A. Kotsyurbiy, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4382-7046>, blood416@mail.ru.

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, Владивосток, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-4382-7046>, blood416@mail.ru.

Паринов Владимир Юрьевич, студент 6 курса, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, Владивосток, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-2582-3607>, tov.baysers@gmail.com.

Путий Захар Евгеньевич, медицинский брат отделения гематологии, ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», Владивосток, Россия; студент 6 курса, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, Владивосток, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-4630-7932>, putyzachar@gmail.com.

Vladimir Yu. Parinov, 6th year student of the Faculty of General Medicine, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2582-3607>, tov.baysers@gmail.com.

Zakhar E. Putiy, nurse, Hematology Department, Regional Clinical Hospital №2, 6th year student of the Faculty of Pediatrics, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ; <https://orcid.org/0000-0003-4630-7932>, putyzachar@gmail.com.

Получено / Received: 09.08.2024

Принято к печати / Accepted: 13.11.2024