

**Сергей Сергеевич Тодоров**<sup>1✉</sup>, **Сергей Сергеевич Тодоров (мл.)**<sup>2</sup>,  
**Андрей Сергеевич Казьмин**<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup> Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>1</sup> ✉ [sertodorov@gmail.com](mailto:sertodorov@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-8476-5606>, SPIN – 4404-3176

<sup>2</sup> [todorov-00@inbox.ru](mailto:todorov-00@inbox.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4787-403>, SPIN – 3799-9516

<sup>3</sup> [kazmin\\_as@mail.ru](mailto:kazmin_as@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0934-3416>, SPIN – 5944-3655

## ЭНДОТЕЛИОПАТИЯ СОСУДОВ ЛЕГКИХ В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ COVID-19

**Аннотация.** Обзор литературы посвящен анализу морфологических изменений в сосудах легких при COVID-19 с учетом динамики развития патологического процесса. Особое внимание уделено роли эндотелиоцитов стенок сосудов легких – основной мишени при COVID-19, с развитием прогрессирующей эндотелиопатии, повышенной сосудистой проницаемости, фибриноидного набухания и некроза, тромбоза, которые наиболее выражены к концу 3-й недели заболевания.

**Ключевые слова:** COVID-19, эндотелиопатия, динамика развития заболевания, микротромбоз сосудов

ORIGINAL ARTICLE

**Sergei S. Todorov**<sup>1✉</sup>, **Sergei S. Todorov (jr.)**<sup>2</sup>, **Andrey S. Kazmin**<sup>3</sup>

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>1</sup> ✉ [sertodorov@gmail.com](mailto:sertodorov@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-8476-5606>, SPIN – 4404-3176

<sup>2</sup> [todorov-00@inbox.ru](mailto:todorov-00@inbox.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4787-403>, SPIN – 3799-9516

<sup>3</sup> [kazmin\\_as@mail.ru](mailto:kazmin_as@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0934-3416>, SPIN – 5944-3655

## ENDOTHELIOPATHY OF LUNG VESSELS IN THE DYNAMICS OF DEVELOPMENT OF COVID-19

**Abstract.** The review of the literature is devoted to the analysis of morphological changes in the vessels of the lungs with COVID-19, taking into account the dynamics of the development of the pathological process. Particular attention is paid to the role of endotheliocytes in the walls of pulmonary vessels – the main target for COVID-19 with the development of progressive endotheliopathy with the development of increased vascular permeability, fibrinoid swelling and necrosis, thrombosis, which are most pronounced by the end of the 3rd week of the disease.

**Keywords:** COVID-19, endotheliopathy, dynamics of disease development, vascular microthrombosis

С тех пор, как мир столкнулся с распространением Новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2), объявленной в марте 2020 г. ВОЗ пандемией, произошло много событий. Вначале исследователи Китая и других стран занимались изучением эпидемиологического распространения возбудителя. Параллельно анализировалась и обобщалась клиническая информация, касающаяся пациентов с различными формами COVID-19 – легкой, среднетяжелой, тяжелой, изучались особенности иммунологического ответа при данной инфекции [1].

Для идентификации возбудителя SARS-CoV-2 выполнялись молекулярно-генетические исследования (в том числе ПЦР-диагностика),

которая позволила выявить 7 штаммов или групп (клайдов) – GR, G, GH, O, S, L, V [2].

Вместе с тем первые сообщения о летальных исходах в разных странах мира и выполняемые патологоанатомические исследования (минимально-инвазивные или классические аутопсии) способствовали развитию понимания патогенеза и морфогенеза COVID-19 [3–5].

Для внедрения возбудитель SARS-CoV-2 использует S-протеин своей клеточной мембраны и рецептор к ангиотензин-превращающему ферменту 2-го типа (ACE2) клетки-хозяина. Далее с помощью трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) и катепсина L осуществляется внутриклеточное проникновение вируса [6].

Важно отметить, что в норме наибольшее количество рецепторов ACE2 имеется в эндотелиоцитах сосудов и перикардиоцитах миокарда, что предопределяет прямое цитопатическое действие вируса на указанные клеточные элементы. Кроме того, ACE2-рецепторы могут быть представлены в альвеолярном эпителии – I, II типа, моноцитах и макрофагах [7, 8].

Прямое цитопатическое действие вируса SARS-CoV-2 реализуется путем активации механизмов апоптоза, пироптоза, с помощью каспаз-3, каспаз-1, что является причиной развития эндотелиально-эпителиально-макрофагальной дисрегуляции с последующей секрецией провоспалительных цитокинов (интерлейкинов – IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α) [7, 9].

Таким образом, уже на ранних этапах попадания вирусных частиц SARS-CoV-2 в клетки эндотелия сосудов, моноциты, макрофаги, альвеолоциты происходит сосудисто-иммунная дисрегуляция, в основе которой лежит синдром активации макрофагов (MAS-синдром) с развитием цитокинового «шторма».

Однако не следует забывать о роли эндотелиопатии сосудов в развитии повышенной сосудистой проницаемости и рекрутирования новых популяций моноцитов, макрофагов, полиморфно-ядерных лейкоцитов (нейтрофильные «ловушки») в генезе цитокинового «шторма» [10, 11].

Вирусное повреждение эндотелия сосудов с развитием эндотелиопатии, гемореологические нарушения с развитием гиперкоагуляции способствуют микротромбообразованию сосудов с развитием сосудистых осложнений – повреждению миокарда, тромбозу ветвей легочной артерии, острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) [10, 12].

В случае инфекции SARS-CoV-2 отмечается блок экспрессии ACE2 и его деструкция за счет металлопротеиназы 17 (ADAM17), что нарушает баланс рецептора ACE2 в клетках эндотелия сосудов, тем самым способствует увеличению концентрации ангиотензина II в сыворотке крови [7–9, 13].

Другим механизмом развития эндотелиальной дисфункции является оксидативный стресс, с избыточным накоплением в клетках эндотелия продуктов перекисного окисления липидов. Рассматривается механизм повреждения клеток органов-мишеней за счет рецепторов CD147 [2].

## ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПРИ COVID-19

Согласно результатам патологоанатомических исследований разных авторов, известно, что основными органами-мишенями при COVID-19 являются слизистая оболочка носоглотки, трахеи, бронхов, нижних отделов легких с вовлечением альвеол [2, 4, 5].

Некоторые авторы предлагают выделять экссудативную и пролиферативную стадии развития пневмонии при COVID-19 [5].

В то же время, по мнению Ф. Г. Забозлаев и соавт., ОРДС при COVID-19 интерстициальной пневмонии отличается от классической схемы развития диффузного альвеолярного повреждения и имеет 3 стадии с учетом времени развития заболевания [3].

Интересным представляется вывод авторов о наличии синхронного поражения респираторного тракта и микроциркуляторного русла с развитием в ранние сроки развития заболевания обструктивных тромбовоспалительных процессов, с последующим возникновением этих изменений в сосудах более крупного диаметра [3].

По мнению S. B. Polak с соавт., проведенный анализ образцов легких больных COVID-19 позволил выделить 3 основных патогистологических вариантов повреждения легочной ткани:

- 1) эпителиальные изменения с диффузным альвеолярным повреждением (85 %);
- 2) сосудистый паттерн с поражением микрососудов (59 %);
- 3) фиброзный паттерн с интерстициальным фиброзом (22 %).

По мнению исследователей, эпителиальные и сосудистые паттерны могут присутствовать на всех стадиях симптоматического COVID-19, тогда как фиброзный паттерн появляется с 3-й недели заболевания [14].

В настоящее время, по данным отечественной и зарубежной литературы, имеются разные подходы к анализу патологоанатомических изменений в легких при COVID-19, учитывающие стадии (экссудативную, пролиферативную, возможно фибротическую), время развития заболевания, спектр клеточных реакций, различные паттерны (эпителиальный, сосудистый, фиброзный). Данные подходы к изучению аутопсийного материала легких позволяют оценить динамику морфологических изменений в легких при данной вирусной инфекции и высказать суждение относительно риска развития осложнения (легочных и внелегочных).

## ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНДОТЕЛИОПАТИИ В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ COVID-19

Несмотря на наличие достаточного количества публикаций, посвященных патологоанатомическому изучению легких при COVID-19, в том числе и в разные сроки развития заболевания, морфологические изменения в сосудах легких различного калибра малоизучены. Так, по мнению ряда авторов, при COVID-19 пневмонии имеются тромбы в мелких ветвях легочных артерий, вен, кровоизлияния в ткани легких [2–5].

Некоторые авторы полагают, что возникающие тромбовоспалительные процессы в микроциркуляторном русле легких могут быть локальными или носить генерализованный характер, а в пролиферативной стадии заболевания подобные патологические процессы могут распространяться на сосуды более крупного диаметра, приводя к развитию тромбозов и тромбозомболических осложнений [2].

По мнению некоторых исследователей, в отдельных наблюдениях в сосудах легких при COVID-19 могут отмечаться явления васкулита в виде периваскулярных плотных лимфоидных муфтообразных инфильтратов [2, 12].

Однако, в целом по данным литературы, патологоанатомическое описание сосудов легких при COVID-19 пневмонии мало представлено.

В этой связи выполненное нами сравнительное морфологическое исследование изменений сосудов легких при COVID-19 в разные сроки летальных исходов представляется крайне интересным и перспективным [6].

Основой нашего научного исследования явился секционный материал 40 умерших больных с верифицированными методами прижизненной диагностики (ПЦР, компьютерная томография легких), а также по результатам аутопсии и патогистологического исследования.

Для оценки патоморфологических изменений в сосудах при COVID-19 мы выделили несколько временных промежутков от начала заболевания: до 14 суток, 15–21 суток, 22–28 суток от начала заболевания. Среди патологических признаков поражений сосудов лёгких были стаз эритроцитов, альтерация эндотелиоцитов, тромбоз, нейтрофильная инфильтрация стенок сосудов, фибриноидные изменения, гиперплазия эндотелия, регенерация эндотелия.

При микроскопическом изучении сосудов нами был разработан диагностический алгоритм

с оценкой степени выраженности следующих гистологических параметров:

- 1) нарушений кровенаполнения сосудов микроциркуляторного русла (стаз, полнокровие);
- 2) выраженности проницаемости сосудов (плазматическое пропитывание, фибриноидные изменения, в том числе фибриноидный некроз);
- 3) выраженности тромбоза с учетом морфологического строения, отношения к просвету сосудов;
- 4) выраженности клеточной инфильтрации стенок сосудов (нейтрофильная, лимфоцитарная, гистиоцитарная);
- 5) альтерации эндотелиоцитов сосудов;
- 6) компенсаторно-приспособительных реакций в стенках сосудов (регенерация, гиперплазия) [6].

На собственном материале мы показали, что в течение первых 14 дней от начала заболевания наибольшие изменения отмечались в сосудах микроциркуляторного русла с развитием острых циркуляторных расстройств (стаз, резкое полнокровие). В стенках капилляров, мелких артерий имелись признаки дистрофии (эндотелиоз) и некроза отдельных эндотелиоцитов [6].

На 15–21-е сутки развития COVID-19 пневмонии в стенках капилляров, мелких артерий отмечались фибриноидное набухание и некроз с нейтрофильной инфильтрацией, образованием обтурирующих фибриновых и смешанных тромбов. Обращало внимание, что волокнистый каркас стенок сосудов мелкого и среднего калибра был сохранен, что, вероятно, указывало на поверхностный характер повреждения сосудов.

Интересным является тот факт, что к концу 3-й недели развития COVID-19 пневмонии отмечалась резко выраженная нейтрофильная инфильтрация альвеол с деструкцией межальвеолярных перегородок. Мы полагаем, что подобные изменения были обусловлены повышенной сосудистой проницаемостью в связи с деструктивными изменениями клеток эндотелия, с последующим лейкодиapedезом и экстравазкулярной нейтрофильной инфильтрацией.

В сроки 22–28 дней развития COVID-19 пневмонии в мелких артериях, капиллярах наблюдались признаки регенерации и гиперплазии эндотелиоцитов с формированием очаговой интимальной гиперплазии.

В просветах сосудах мелкого калибра сохранялись обтурирующие тромбы смешанного строения или содержащие фибрин. Периваскулярно

отмечались очаги интерстициального фиброза с образованием фиброзных узелков, что вероятно, указывало на развитие фибротической стадии интерстициальной пневмонии [6].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной роли эндотелиопатии при COVID-19, выявил ключевую роль васкулярного фактора в генезе данной патологии. Несомненным является тот факт, что эндотелиальные клетки сосудов легких, как основная мишень поражения при COVID-19, участвуют в поддержании гомеостаза и поэтому клеточная альтерация приводит к дисрегуляции иммунного ответа с развитием MAC-синдрома, нарушению свертываемости крови с образованием тромбов, активацией PAAC [2–5, 8]. В то же время морфологические события, возникающие при воздействии SARS-CoV-2 на клетки-мишени, в разные сроки развития COVID-19 у пациентов до конца не изучены [1, 8].

На наш взгляд, основным в патогенезе данной вирусной пневмонии следует считать прогрессирующую эндотелиопатию, которая наиболее выражена в течение 3-й недели заболевания и характеризуется выраженными нарушениями сосудистой проницаемости (фибриноидное набухание и некроз), с нейтрофильной инфильтрацией и образованием обтурирующих фибриновых или смешанных тромбов в сосудах мелкого и среднего калибра. На 4–5-й неделе развития COVID-19 отмечается перестройка эндотелиоцитов сосудов с развитием очаговой гиперплазии и регенерации, что, по-видимому, способствует гемореологическим нарушениям [6, 10].

Учитывая полученные результаты патологоанатомических исследований сосудов легких при COVID-19, можно полагать, что структурные изменения, возникающие в динамике развития заболевания, могут помочь прогнозированию в клинике неблагоприятных осложнений (инфаркты легких, миокарда, прогрессирующий тромбоз, тромбоэмболия легочной артерии) [6, 8].

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Siddiqi H. K., Libby P., Ridker P. M. COVID-19 – A vascular disease // *Trends Cardiovasc Med*. 2021. No. 31(1). P. 1–5.
2. Патологическая анатомия коронавирусной инфекции в современных условиях / А. В. Смирнов, А. И. Бисинбекова, Н. В. Григорьева [и др.] //

Волгоградский научно-медицинский журнал. 2021. № 4. С. 5–12.

3. *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. Т. 11, № 2. С. 21–37.
4. *Рыбакова М. Г., Карев В. Е., Кузнецова И. А.* Патологическая анатомия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Первые впечатления // *Архив патологии*. 2020. Т. 82, № 5. С. 5–15.
5. Патология легких при COVID-19 в Москве / М. В. Самсонова, Л. М. Михалева, О. В. Зайратьянц [и др.] // *Архив патологии*. 2020. Т. 82, № 4. С. 32–40.
6. Патоморфологические изменения в сосудах легких в разные сроки летальных исходов больных при COVID-19 / С. С. Тодоров, В. Ю. Дерibas, А. С. Казьмин [и др.] // *Медицинский вестник Юга России*. 2021. Т. 12, № 2. С. 54–61.
7. *Libby P., Lüscher T.* COVID-19 is, in the end, an endothelial disease // *Eur Heart J*. 2020. No. 41(32). P. 3038–3044.
8. COVID-19 Lung Pathogenesis in SARS-CoV-2 Autopsy Cases / S. Valdebenito, S. Bessis, D. Annane [et al.] // *Front Immunol*. 2021. No. 12. P. 735922.
9. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury / K. Kuba, Y. Imai, S. Rao [et al.] // *Nat Med*. 2005. No. 11(8). P. 875–879.
10. *Colling M. E., Kanthi Y.* COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms // *Vasc Med*. 2020. No. 25(5). P. 471–478.
11. *Gómez-Moreno D., Adrover J. M., Hidalgo A.* Neutrophils as effectors of vascular inflammation // *Eur J Clin Invest*. 2018. No. 48. Suppl 2. P. e12940.
12. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S. E. Verleden, M. Kuehnel [et al.] // *N Engl J Med*. 2020. No. 383(2). P. 120–128.
13. *Brasier A. R., Recinos A.* 3rd, Eledrisi M. S. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002. No. 22(8). P. 1257–1266.
14. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression / S. B. Polak, I. C. Van Gool, D. Cohen [et al.] // *Mod Pathol*. 2020. No. 33(11). P. 2128–2138.

## REFERENCES

1. *Siddiqi H. K., Libby P., Ridker P. M.* COVID-19 – A vascular disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31(1):1–5.

2. Smirnov A. V., Bisinbekova A. I., Grigorieva N. V. et al.] Pathological anatomy of coronavirus infection in modern conditions. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Volgograd Scientific Medical Journal*. 2021;4:5–12. (In Russ.).
3. Zabozaev F. G., Kravchenko E. V., Gallyamova A. R., Letunovsky N. N. Pathological anatomy of the lungs in new coronavirus infection (COVID-19). Preliminary analysis of autopsy studies. *Klinicheskaya praktika = Clinical practice*. 2020;11(2):21–37. (In Russ.).
4. Rybakova M. G., Karev V. E., Kuznetsova I. A. Pathological anatomy of a new coronavirus infection COVID-19. First impressions. *Arkhiv patologii = Archive of pathology*. 2020;82(5):5–15. (In Russ.).
5. Samsonova M. V., Mikhaleva L. M., Zairatyants O. V. et al. Pathology of the lungs with COVID-19 in Moscow. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology*. 2020;82(4):32–40. (In Russ.).
6. Todorov S. S., Deribas V. Yu., Kazmin A. S. et al. Pathomorphological changes in lung vessels at different times of fatal outcomes of patients with COVID-19. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Bulletin of the South of Russia*. 2021;12(2):54–6. (In Russ.).
7. Libby P., Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3038–3044.
8. Valdebenito S., Bessis S., Annane D. et al. COVID-19 Lung Pathogenesis in SARS-CoV-2 Autopsy Cases. *Front Immunol*;12:735922.
9. Kuba K., Imai Y., Rao S. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875–879.
10. Colling M. E., Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med*. 2020;25(5):471–478.
11. Gómez-Moreno D., Adrover J. M., Hidalgo A. Neutrophils as effectors of vascular inflammation. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(Suppl 2):e12940.
12. Ackermann M., Verleden S. E., Kuehnel M. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120–128.
13. Brasier A. R., Recinos A. 3rd, Eledrisi M. S. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(8):1257–66.
14. Polak S. B., Van Gool I. C., Cohen D. et al. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol*. 2020;33(11):2128–2138.

#### Информация об авторах

**С. С. Тодоров** – доктор медицинских наук, профессор

**С. С. Тодоров (мл.)** – студент лечебно-профилактического факультета

**А. С. Казьмин** – ассистент кафедры патологической анатомии

#### Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 23.03.2022; одобрена после рецензирования 12.04.2022; принята к публикации 19.04.2022.

#### Information about the authors

**S. S. Todorov** – Doctor of Medical Sciences, Professor

**S. S. Todorov (Jr.)** – student of the Faculty of Preventive Medicine

**A. S. Kazmin** – Assistant of the Department of Pathological Anatomy

#### The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted on 23.03.2022; approved after reviewing 12.04.2022; accepted for publication 19.04.2022.