

DOI 10.58351/2949-2041.2026.39.10.005

Слабенко Эллада Владимировна

к.м.н., доцент департамента клинической медицины

Школы Медицины и наук о жизни

Дальневосточный Федеральный Университет

Slabenko Ellada Vladimirovna, FEFU

ГЕМОФАГОЦИТОЗ В КОСТНОМ МОЗГЕ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ SARS-COV-2 HEMOPHAGOCYTOSIS IN BONE MARROW IN PATIENTS WITH SARS-COV-2 INFECTION

Аннотация. Гемофагоцитоз в костном мозге умерших пациентов от SARS-CoV-2 наблюдался от умеренной до тяжёлой степени и рассматривается как маркер глубокого повреждения центрального органа кроветворения. Наличие гемофагоцитоза ассоциируется с развитием гипоксии и летальным исходом.

Abstract. Hemophagocytosis in the bone marrow of deceased patients with SARS-CoV-2 was observed at a moderate to severe level and is considered a marker of profound damage to the central hematopoietic organ. The presence of hemophagocytosis is associated with the development of hypoxia and a fatal outcome.

Ключевые слова: Инфекция SARS-CoV-2, костный мозг, гемофагоцитоз, критерий, гипоксия, полиорганная недостаточность.

Keywords: SARS-CoV-2 infection, bone marrow, hematophagocytosis, criteria, hypoxia, multiple organ failure.

Материалы и методы

Исследование выполнялось в период с 2020 по 2023 год. Объектом стали 79 аутопсийных образцов органов висцеральных систем от 37 пациентов, погибших от SARS-CoV-2. Контрольную группу составили образцы от 30 пациентов, погибших от травм, несовместимых с жизнью, без признаков инфекции, но с заболеваниями, протекающими с эндотелиальной дисфункцией.

Забор ткани из КМ производили у умерших не позднее 24 часов от наступления смерти по протоколу, фрагменты фиксировали в забуференном нейтральном 10% формалине в соотношении 1:20 в течение 18–24 часов, далее фрагменты помещали в декальцинирующий раствор «СофтиДек» (BIOVITRUM) Изготовление 670 срезов из парафиновых блоков материала производили по стандартному протоколу. Использованы классические гистологические методы исследования с окрашиванием гематоксилином и эозином.

В каждом случае наблюдались не менее трёх препаратов с анализом не менее 500 ядерных клеток. Оценка тяжести гемофагоцитоза производилась по числу гистиоцитов с гемофагоцитозом на один препарат (>5 гистиоцитов с гемофагоцитозом на 500 ядродержащих клеток).

Результаты

В аутопсийном материале пациентов с низкими эритроцитарными показателями в препаратах КМ наблюдается полное отсутствие стромальных компонентов. Кровеносные сосуды и ретикулярные клетки не идентифицируются. Визуализируются истончённые или деструктивно изменённые синусоидные капилляры и ретикулярная строма КМ, стенка сохранных синусоидных капилляров представлена эндотелиальными клетками с прерывистой истончённой цитоплазмой и гипертрофированными ядрами, в просвете капилляров идентифицируются полихроматофильные эритроциты, в пристеночной зоне капилляров определяются единичные мегакарициты.



Макрофаги отсутствуют, в незначительном количестве присутствуют оксифильные эритробласты с гомогенно окрашенной цитоплазмой, обнаруживаются гипохромные и полихроматофильные эритроциты неправильной формы, эозинофильные гранулоциты различной степени зрелости (преимущественно юные и палочкоядерные формы).

В поле зрения идентифицируются многочисленные патологические формы клеток: отмечается пойкило- и анизоцитоз; эритроциты, в основном, гипохромные, нормальные эритроциты отсутствуют; наличие полихроматофильных безъядерных эритроцитов свидетельствует о нарушенной дифференцировке и специализации эритроцитов; идентифицируются несколько сфероцитов, гипохромные эритроциты с тельцами Хауэлла–Жолли, кольцами Кебота; оксифильные эритробласты с кольцевидными ядрами окружают макрофаги. Данная картина свидетельствует о признаках апоптоза.

У умерших от COVID-19 пациентов на фоне ПОН в КМ отсутствовали интактные очаги эритропоэза. Корреляции между уровнем эритроцитов в периферической крови и гистологической картиной КМ у данной категории пациентов не выявлено. Наиболее частыми гематологическими находками являлись как панцитопения, так и гиперплазия клеток эритроидного ростка [1].

Согласно микроскопической картине КМ у пациентов умерших от COVID-19, наблюдаемый гемафагоцитоз был от умеренной до тяжёлой степени [1].

Обсуждение

В более ранних исследованиях представлено описание явления гемафагоцитоза в аспиратах КМ. Были идентифицированы макрофагальные клетки, фагоцитировавшие нейтрофилы, а также отмечено присутствие значительного количества плазмочитов на фоне панцитопении и гиперплазии эритроидного ростка [2]. Описан феномен аутофагии, наблюдаемый при COVID-19 [3]. У трёх пациентов описаны: иммунная тромбоцитопения, ОРДС и вторичный гемафагоцитарный синдром (ГЛГ). Однако авторы подчёркивают, что гемафагоцитоз не является обязательным критерием диагностики [4].

У 4 пациентов обнаружили лимфофагоцитоз в лимфатических узлах и селезёнке, но не в костном мозге [5]. Описана гистиоцитарная гиперплазия с гемафагоцитозом в КМ у 16 умерших и у трёх живых пациентов [6]. Гемафагоцитоз в КМ может рассматриваться, как индикатор тяжести инфекции [7]. Описан гемафагоцитоз без лимфоцитоза. В 38,5% случаев наблюдали соответствие критериям ГЛГ-2004 [8]. Описан клинический случай у пациентки, у которой через 5 недель после диагноза SARS-CoV-2 обнаружен гемафагоцитоз в аспирате КМ и иммунная тромбоцитопения без клинико-лабораторных признаков ГЛГ [9]. В 2022 году была сделана попытка корреляции гемафагоцитоза с HScore [10]. При выполнении трепанобиопсии костного мозга через 4 недели после выздоровления от COVID-19 ГЛГ обнаружен у живых пациентов [11]. Однако, в некоторых случаях, гемафагоцитарный паттерн не соответствовал критериям ГЛГ [12].

В 2019 году Рева И.В. с соавт. провели аутопсийное исследование 67 образцов КМ умерших от COVID-19. Выявлен вторичный гемафагоцитоз от умеренной до тяжёлой степени. Показано повреждение эритроцитарного и гранулоцитарного ростков, гемосидероз. Обоснована концепция участия КМ в патогенезе гипоксии и ПОН [13]. Подробно описаны морфологические признаки гемафагоцитоза, повреждения стромы и сосудов КМ, нарушения эритропоэза. Впервые показана роль эритроцитов и гемафагоцитоза как прогностического критерия при неблагоприятном прогнозе [14].

В литературе описан клинический случай развития вторичного ГЛГ и угнетения гемопоэза до аплазии на фоне COVID-19. В миелограмме выявлено значительное количество гемафагоцитирующих макрофагов [15]. Доказано, что гемафагоцитарный синдром, как одно из нарушений гемостаза при COVID-19, включая лабораторные маркеры, является синдромом активации макрофагов [16]. В 2022 году Авдеев С.Н. с соавт. (2022) провели критический анализ концепции «цитокиновой бури». Разбирается вопрос: является ли гемафагоцитарный синдром при COVID-19 истинным ГЛГ или это проявление ОРДС. Приведены аргументы обеих сторон, показаны различия между классическим ГЛГ и гипериммунным воспалением при COVID-19 [17].



Заключение

У пациентов, умерших от инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в костном мозге выявляется гемофагоцитоз от умеренной до тяжёлой степени. Этот феномен рассматривается нами как маркер глубокого повреждения центрального органа кроветворения и ассоциируется с гипоксией и летальным исходом. Необходимо учитывать исследование костномозговых аспиратов в диагностическом алгоритме COVID-19 и рассматривать гемофагоцитоз как потенциальную мишень для коррекции терапевтических протоколов

Список литературы:

1. Слабенко Э. В. Механизмы межклеточных взаимодействий систем органов человека на фоне SARS-CoV-2: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 1.5.22. – Владивосток, 2026. – 36 с.
2. Chandra H., Chandra S., Kaushik R [et al.]. Hemophagocytosis on bone marrow aspirate cytology: single center experience in north himalayan region of India. // *Annals of Medical & Health Sciences Research Journal*. – 2014. – Vol. 4, no. 5. – P. 692–696. DOI: 10.4103/2141–9248.141515
3. Miller K., McGrath M.E., Hu Z [et al.]. Coronavirus interactions with the cellular autophagy machinery // *Autophagy*. – 2020. – Vol. 16, No. 12. – P. 2131–2139. DOI: 10.1080/15548627.2020.1817280.
4. Debliquis A., Harzallah I., Mootien J. Y. [et al.]. Haemophagocytosis in bone marrow aspirates in patients with COVID-19 // *British Journal of Haematology*. – 2020. – Vol. 190, No. 2. – P. e70–e73. – DOI: 10.1111/bjh.16860
5. Prilutskiy A., Kritselis M., Shevtsov A., [et al.]. SARS-CoV-2 Infection–Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: An Autopsy Series With Clinical and Laboratory Correlation // *American Journal of Clinical Pathology*. – 2020. – Vol. 154, No. 4. – P. 463–471. – DOI: 10.1093/ajcp/aqaa124
6. Prieto-Pérez L., Fortes J., Soto C. [et al.]. Histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis and acute alveolar damage in COVID-19 infection // *Modern Pathology*. – 2020. – Vol. 33, No. 11. – P. 2139–2146. – DOI: 10.1038/s41379-020-0613-1.
7. Swoboda J., Sipos W., Starny J. [et al.]. Bone marrow haemophagocytosis designate severe SARS-CoV-2 infections // *Histopathology*. – 2021. – Vol. 78, No. 5. – P. 727–737. – DOI: 10.1111/his.14281
8. Matczak A., Gogvadze K., Kokh Teryukova M. [et al.]. Hemophagocytic histiocytosis in severe SARS-CoV-2 infection: A bone marrow study // *International Journal of Laboratory Hematology*. – 2021. – Vol. 43, No. 6. – P. 1291–1301. – DOI: 10.1111/ijlh.13619
9. Michaelis S., Pichler A., Stelzer I., [et al.]. Concomitant immune thrombocytopenia and bone marrow hemophagocytosis in a patient with SARS-CoV-2 // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2021. – Vol. 59, No. 9. – P. e358–e361. – DOI: 10.1515/cclm-2021-0169
10. Núñez-Torrón C., Ferrer-Gómez A., Moreno Moreno E., [et al.]. Secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis in COVID-19: correlation of the autopsy findings of bone marrow haemophagocytosis with HScore // *Journal of Clinical Pathology*. – 2022. – Vol. 75, No. 6. – P. 383–389. – DOI: 10.1136/jclinpath-2020-207337.
11. Bhattacharjee S., Banerjee M., Pal R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis diagnosed by bone marrow trephine biopsy in living post-COVID-19 patients: case report and mini-review // *Journal of Molecular Histology*. – 2022. – Vol. 53, No. 5. – P. 753–762. – DOI: 10.1007/s10735-022-10088-4
12. Haslbauer A. M., Valgardson A. E., Omer A., [et al.]. Autopsy findings from patients diagnosed with COVID-19 demonstrate unique morphological patterns in bone marrow and lymph node // *Journal of Clinical Pathology*. – 2024. – Vol. 77, No. 9. – P. 622–629. – DOI: 10.1136/jcp-2023-208875.
13. Рева И. В., Ямамото Т., Слабенко Э. П., [et al.]. Hemophagocytosis in the red bone marrow of patients with COVID-19 with SARS-CoV-2 infection // *Archiv Euromedica*. – 2023. – Vol. 13, No. 1. – DOI: 10.35630/2023/13/1.203



14. Рева Г. В., Рева И. В. Патоморфология органов человека при инфицировании SARS-CoV-2. – Владивосток: ДВФУ, 2023. – ISBN 978-5-7444-5006-4.
15. Потапенко В. Г., Потихонова Н. А., Байков В. В. [et al.]. Гематологические аномалии на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Лабораторная служба. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 35–42. – DOI: 10.15690/vsn2021.4.5
16. Шатохин Ю. В., Шатохина М. В., Чеснокова М. Г. Нарушение гемостаза при коронавирусной инфекции // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021. – Т. 2, № 3. – С. 41–54.
17. Авдеев С. Н., Артилов А. Ю., Белевитин А. Б., [et al.]. Критический анализ концепции «цитокиновой бури» у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Обзор литературы // Анестезиология и реаниматология. – 2022. – Т. 67, № 2. – С. 2–17

