

УДК 616.98-036-07-08:578: 159.9

МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ COVID-19**Р. Исраилов**

Доктор медицинских наук, профессор, директор Республиканского центра патологической анатомии МЗ РУз

З.А. Эргашева

Заведующий кафедрой подготовки ВОП-2 Андижанского государственного медицинского института, кандидат медицинских наук, доцент

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7086790>

Аннотация. В данной работе проведено изучение электронно-микроскопических особенностей миокардита и его возможных патогенетических механизмов в отдаленные сроки после острой стадии COVID-19. Материалом исследования явились кусочки миокарда умерших больных с диагнозом «постковидный миокардит». Появление в интерстициальной ткани миокарда вирусных частиц, развитие на субмикроскопическом уровне отека, деструкции структурных элементов, формирование в просвете капилляра тромба, состоящего из тромбоцитов, фибрина и сгустков плазменных белков, доказывает вирусное поражение миокарда при COVID-19. Первоначально поражается интерстициальная ткань и микрососуды миокарда, затем происходят структурные перестройки отдельных кардиомиоцитов вследствие вирусной интоксикации, гипоксии и ишемии. Исчезновение ядра за счет кариолизиса, разрушение миофибрилл в виде гомогенизации и деструкции, полное разрушение митохондрий и исчезновение их ультраструктурной организации, повышение осмофильности матрикса за счет накопления липидных и кальцинозных включений – всё это свидетельствует о развитии локального некроза кардиомиоцитов при COVID-19.

Ключевые слова: сердце, миокард, COVID-19, патоморфология, ультраструктура, интерстиций, кардиомиоцит.

MICROSCOPIC MYOCARDIAL CHANGES IN COVID-19

Abstract. In this work, we studied the electron microscopic features of myocarditis and its possible pathogenetic mechanisms in the long term after the acute stage of COVID-19. The material of the study was pieces of the myocardium of deceased patients diagnosed with post-covid myocarditis. The appearance of viral particles in the interstitial tissue of the myocardium, the development of edema at the submicroscopic level, the destruction of structural elements, the formation of a thrombus in the lumen of the capillary, consisting of platelets, fibrin and plasma protein clots, proves viral myocardial damage in COVID-19. Initially, the interstitial tissue and microvessels of the myocardium are affected, then structural rearrangements of individual cardiomyocytes occur due to viral intoxication, hypoxia and ischemia. The disappearance of the nucleus due to karyolysis, the destruction of myofibrils in the form of homogenization and destruction, the complete destruction of mitochondria and the disappearance of their ultrastructural organization, the increase in the osmophilicity of the matrix due to the accumulation of lipid and calcific inclusions - all this indicates the development of local necrosis of cardiomyocytes in COVID-19.

Keywords: heart, myocardium, COVID-19, pathomorphology, ultrastructure, interstitium, cardiomyocyte.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, официально объявленная в марте 2020 г., продолжается больше года и в значительной степени определяет ежедневную клиническую практику врачей самых разных специальностей, в том числе кардиологов. С точки зрения кардиолога наиболее значимыми отличиями инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2), являются её несомненное отрицательное влияние на течение хронических болезней сердца и способность индуцировать затяжной миокардит [1,2]. В первые месяцы пандемии оставался открытым вопрос о возможности прямого повреждения вирусом миокарда с развитием типичного воспаления – чаще обсуждались невоспалительные механизмы поражения сердца. В последовательной серии работ разных авторов коронавирусный миокардит был, в конце концов, несомненно верифицирован. Следует назвать первое выявление SARS-Cov-2 (при электронной микроскопии) с минимальной инфильтрацией в прижизненных биоптатах миокарда больного с COVID-19 и кардиогенным шоком [3], а также идентификацию РНК вируса в миокарде больных с морфологической и клинической картиной миокардита [4,5]. В этом ряду стоит и наше описание панкардита в аутопсийных наблюдениях пациентов с COVID-19 [6]; позднее в миокарде всех больных также была выявлена РНК SARS-Cov-2. Воспалительное поражение миокарда может быть компонентом этого синдрома и следствием пролонгированного системного воспаления, что требует специального изучения с применением субмикроскопических диагностических исследований.

Цель исследования. Изучение электронно-микроскопических особенностей миокардита и его возможных патогенетических механизмов (в том числе персистенцию SARS-Cov-2 в миокарде) в отдаленные сроки после острой COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования явились кусочки миокарда умерших больных (4 мужчин и 5 женщин, средний возраст $42,6 \pm 11,5$, 23-64 лет) с диагнозом «постковидный миокардит». Критериями включения были перенесенная и верифицированная серологически COVID-19 в анамнезе, появление или заметное прогрессирование симптомов поражения сердца (нарушений ритма, хронической сердечной недостаточности), наличие признаков миокардита по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Диагноз COVID-19 был подтвержден положительными результатами ПЦР в 40% и последующим появлением и сохранением IgG к SARS-Cov-2 у всех пациентов. Перенесенная COVID-19 заподозрена и диагностирована ретроспективно у 1/3 больных (3 из 9). Ни в одном случае течение COVID-19 не было тяжелым. Причинами смерти больных были: в 2х случаях инфекционная кардиомегалия, в 3х - острая сердечная недостаточность, в 4х – аритмический и декомпенсированный миокардит. Патологоанатомическое вскрытие проводилось в РПАЦ МЗ РУз, после изучения макроскопических изменений сердца вырезали кусочки для электронной микроскопии из миокарда правого и левого желудочков. Обработка кусочков миокарда для электронно-микроскопического исследования проведена в лаборатории электронной микроскопии РПАЦ МЗ РУз (Д.Ш.Аллаберганов, Н.Н.Нажмиддинова). Для получения полутонких и ультратонких срезов фрагменты миокарда МЖП фиксированы в 2,5% растворе глутарового альдегида на 0,1 М фосфатном буфере (рН 7,4), дофиксированы в 1,5%

растворе OsO₄, обезвожены и залиты в эпон. Ультратонкие срезы контрастированы уранил-ацетатом и цитратом свинца, исследованы под электронным микроскопом JEО 2100 (Япония). На электронно-микроскопическом уровне оценены изменения ультраструктуры микрососудов, ядер и внутриклеточных органелл КМЦ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты субмикроскопического исследования ткани миокарда умерших от COVID-19 показали, что патоморфологические изменения в виде дисциркуляторных, дистрофических и дисрегенераторных процессов отмечались как в строма-сосудистых, так и паренхиматозных тканевых компонентах миокарда. Микрососуды интерстиция миокарда были несколько расширенными, эритроциты в просвете находятся в деформированном виде. В составе плазмы появляются осмиофильные частицы. Отмечается утолщение эндотелия за счет гипертрофии и гиперхромазии ядра, отека и гиперплазии органелл цитоплазмы (рис. 1). Отмечается усиленная концентрация микровезикул подклеточной мембраны с увеличением их осмиофильности, что свидетельствует о повышении активности эндотелиальных клеток в отношении вирусной инфекции. Также, отмечается утолщение базальной мембраны за счет накопления в ней осмиофильного вещества. Со стороны периваскулярно расположенных кардиомиоцитов наблюдается расширение матрикса прилежащей к сосудам части саркоплазмы и увеличение количества в ней осмиофильных везикул и зерен (рис. 2).

В отдельных случаях в миокарде умерших от COVID-19 обнаружены вирусные частицы, которые находились в основном в интерстиции миокарда, в составе межклеточного вещества в виде умеренно осмиофильных округлой формы частиц. Они находились в функционально пассивной форме или на поверхности вирусных частиц отсутствовали микроворсинки (рис. 3), являющиеся активными рецепторами. При этом, волокнистые структуры интерстиция были подвергнуты дистрофическим и деструктивным изменениям в виде распада, гомогенизации и повышения осмиофильности фибриллярных структур. В некоторых микрососудах миокарда отмечается формирование тромбов. На электроннограмме представлен капиллярный сосуд, в просвете которого сконцентрированы тромбоциты, фрагменты клазматозных частиц, в центре просвета сосуда умеренно осмиофильная масса за счет сгущения плазменных белков, по периферии сформированы фибриллярные и везикулярные образования фибрина, которые прикрепляются к стенке капилляра (рис. 4). При этом эндотелий стенки капилляра полностью разрушен, лишь у базальной мембраны определяются остатки цитоплазмы. Базальная мембрана утолщена, осмиофильная, местами прервана и сливается с межклеточным веществом интерстиция миокарда. В окружности капилляра соединительнотканые структуры полностью разрушены, фрагментированы и превращены в бесформенные осмиофильные структуры.

Изучение морфологических изменений кардиомиоцитов показало развитие отечных, дистрофических, деструктивных изменений, причем эти изменения наблюдались как в ультраструктурных элементов саркоплазмы, так и саркомерах. В межкардиоцитарном и межмиофибрилярном пространстве саркоплазма отечная, ультраструктурные элементы её фрагментированы и деструктурированы за счет нарушения метаболизма их компонентов. В межмиофибрилярном пространстве отмечается появление разной формы и величины осмиофильных и умеренно

осмиофильных включений (рис. 5). Большинство из них по ультраструктуре являются липидными и кальцинозными включениями. В миофибриллярных волокнах саркомеры имеют разную толщину и окрашиваемость, некоторые из них деформированы структурные части саркомера. Межмиофибрилярное пространство подвергнуто выраженному отеку и разрушению органелл, где митохондрии уплотнены, матрикс осмиофильный за счет распада крист и накопления продуктов кальция в виде осмиофильных включений. Все структурные отделы саркомера деформированы, А-диски сокращены, Н-полоски проявляются более осмиофильно, между Н-полосками I-диск выявляется с трудом, границы саркомеров нечеткие, разрыхлены, деформированы (рис. 6). Между А-дисками Z-линии расширены, разрыхлены, волокнистые филаменты деформированы, некоторые из них осмиофильные. Z-линии местами подвергнуты отеку и гомогенизации. Эти ультраструктурные изменения структурных частей саркомера и межмиофибриллярной саркоплазмы представляются патоморфологическими изменениями некробиоза кардиомиоцитов под действием вирусной интоксикации. Эти некробиотические ультраструктурные изменения на поперечном срезе кардиомиоцита проявлялись выраженным отеком, разрыхлением межмиофибриллярной части матрикса саркоплазмы в виде вакуолизации матрикса, фрагментации органелл. Тонкие и толстые филаменты миофибрилл несколько разрыхлены, местами разрушены, гомогенизированы с нарушением осмиофильности филаментов (рис.7). Митохондрии разной формы и величины, наружная мембрана деформирована и осмиофильна, кристы разрушены, фрагментированы, увеличено количество осмиофильных зернистых включений.



Рис 1. Расширение просвета (П), набухание и обогащение осмиофильными везикулами цитоплазмы эндотелия (Э), утолщение базальной мембраны (БМ). Электронная

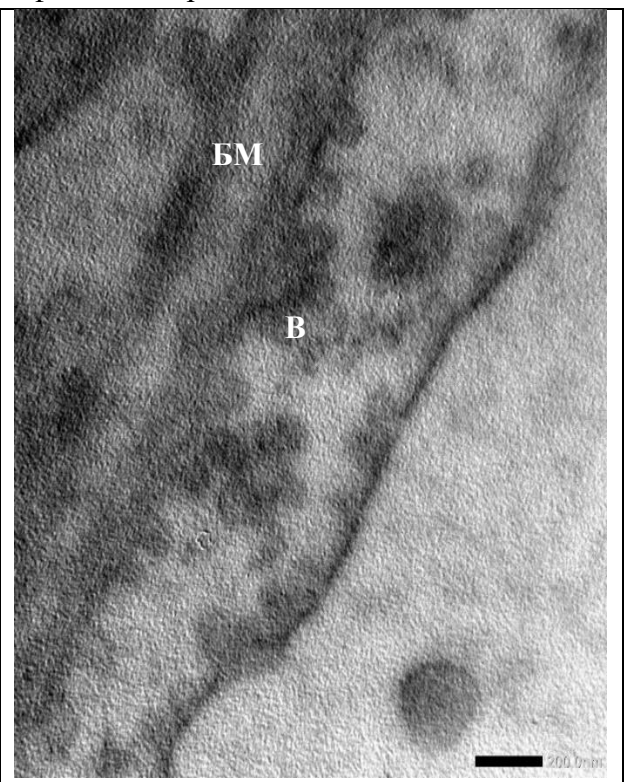


Рис 2. Отек матрикса, увеличение осмиофильных везикул (В), утолщение базальной мембраны (БМ). Электронная микроскопия. Ув: 30000.

микроскопия. Ув: 8000.

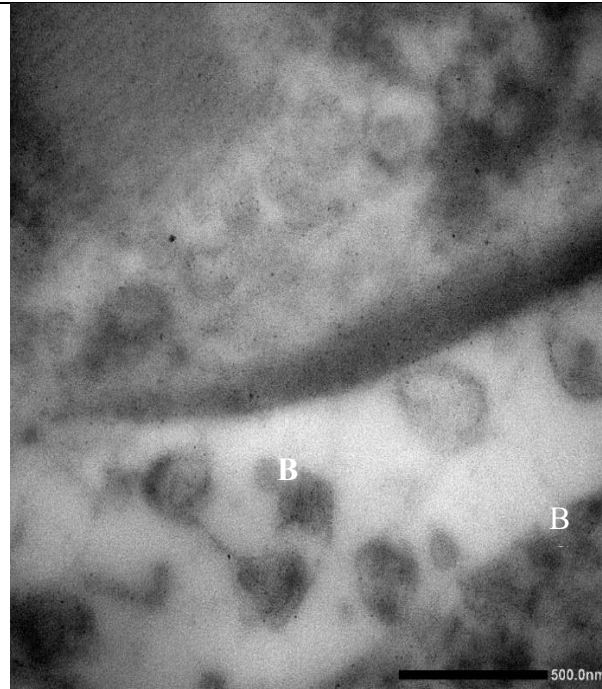


Рис 3. Появление вирусных частиц (В) в интерстиции миокарда, гомогенизация волокнистых структур (ВС). Электронная микроскопия. Ув: 30000.



Рис 4. В просвете капилляра формирование тромба из тромбоцитов (Т), фибрина (Ф) и сгущения плазменных белков (ПБ). Электронная микроскопия. Ув: 12000.

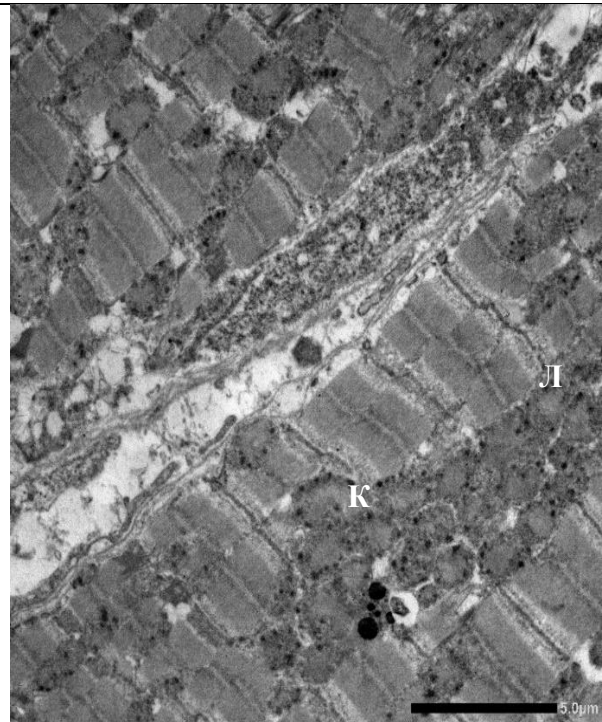


Рис 5. В интерстиции миокарда отек, накопление липидных (Л) и кальцинозных (К) частиц. Электронная микроскопия. Ув: 8000.

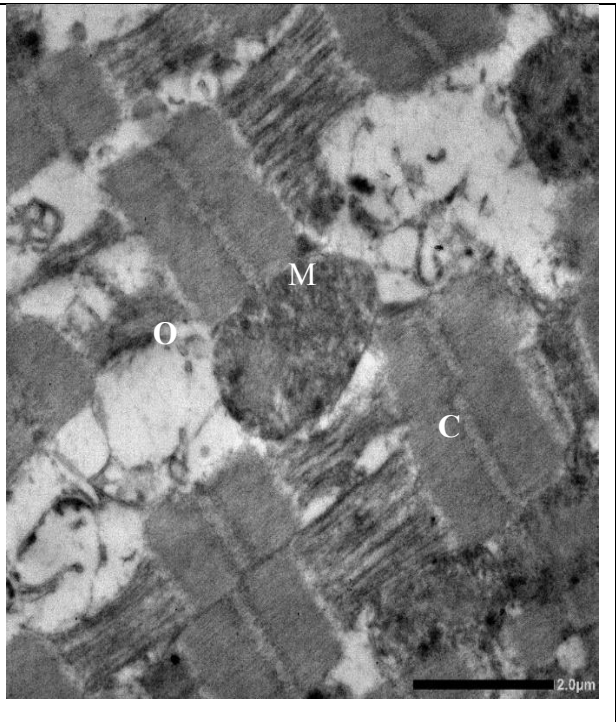


Рис 6. Отек (О) саркоплазмы, разрушение крист митохондрий (М) и структурных частей саркомеров (С). Электронная микроскопия. Ув: 20000.

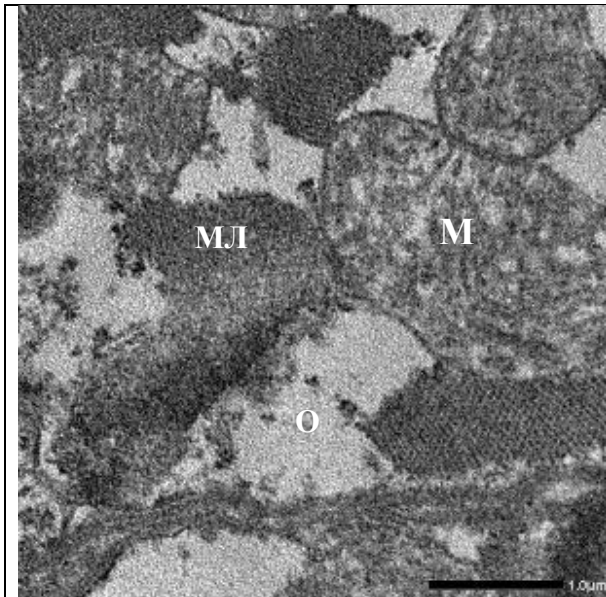


Рис 7. Отек (О) матрикса саркоплазмы, деструкция митохондрий (М), распад миофибрилл (МЛ). Электронная микроскопия. Ув: 26000.

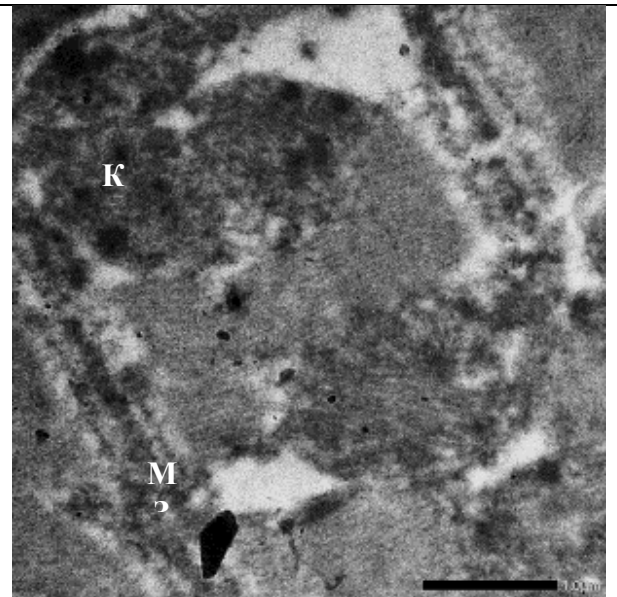


Рис 8. Миолиз (МЗ) миофибрилл, распад и кальциноз (К) митохондрий, некроз кардиомиоцита. Электронная микроскопия. Ув: 26000.

ОБСУЖДЕНИЕ

В начале пандемии COVID-19 у многих ученых оставался открытым вопрос о возможности прямого повреждения вирусом миокарда с развитием типичного воспаления – чаще обсуждались невоспалительные механизмы поражения сердца. Китайскими учеными при помощи электронной микроскопии было впервые выявлено, что частицы вируса SARS-Cov-2 с минимальной инфильтрацией обнаруживаются в прижизненных биоптатах миокарда больного с COVID-19 и кардиогенным шоком [3], а также идентификация РНК вируса в миокарде больных с морфологической и клинической картиной миокардита [4,5]. Воспалительное поражение миокарда может быть компонентом этого синдрома и следствием пролонгированного системного воспаления, что требует специального изучения с применением субмикроскопических видов исследований.

В данной работе нами было проведено изучение электронно-микроскопических особенностей морфологических изменений при миокардите и его возможных механизмов развития в отдаленные сроки после острой фазы COVID-19. Результаты субмикроскопического исследования тканей миокарда умерших от COVID-19 показали патоморфологические изменения в виде дисциркуляторных, дистрофических и дисрегенераторных процессов, которые отмечались как в строма-сосудистых, так и паренхиматозных тканевых компонентах миокарда. Морфологические изменения в микрососудах заканчивались формированием тромбов и развитием локальной ишемии миокарда. Локальная ишемия тканей миокарда осложнялась развитием в кардиомиоцитах некробиотических ультраструктурных изменений и проявлялась некрозом отдельных кардиомиоцитов.

ВЫВОДЫ

Появление в интерстициальной ткани миокарда вирусных частиц, развитие на субмикроскопическом уровне отека, деструкции структурных элементов, формирование в просвете капилляра тромбов из тромбоцитов, фибрина и сгустков плазменных белков доказывает вирусное поражение миокарда при COVID-19.

COVID-19 приводит первоначально к поражению интерстициальной ткани и микрососудов миокарда, затем происходит структурная перестройка отдельных кардиомиоцитов на фоне вирусной интоксикации, гипоксии и ишемии.

Исчезновение ядра путем кардиолиза, разрушением миофибрилл в виде гомогенизации и деструкции, полное разрушение митохондрий в виде исчезновения ультраструктурной организации, повышение осмиофильности матрикса, накопление липидных и кальцинозных включений - всё это свидетельствует о развитии локального некроза кардиомиоцитов при COVID-19.

REFERENCES

1. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(5):911–5. DOI: 10.1002/ejhf.1828
2. Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, Bock T, Baumeier C, Elsaesser A et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Failure*. 2020;7(5):2440–7. DOI: 10.1002/ehf2.12805
3. Wenzel P, Kopp S, Göbel S, Jansen T, Geyer M, Hahn F et al. Evidence of SARS-CoV-2 mRNA in endomyocardial biopsies of patients with clinically suspected myocarditis tested negative for COVID-19 in nasopharyngeal swab. *Cardiovascular Research*. 2020;116(10):1661–3. DOI: 10.1093/cvr/cvaa160
4. Kogan E.A., Berezovskiy Yu.S., Blagova O.V., Kukleva A.D., Bogacheva G.A., Kurilina E.V. et al. Myocarditis in Patients with COVID-19 Confirmed by Immunohistochemical. *Kardiologiya*. 2020;60(7):4–10. [Russian: Коган Е.А., Березовский Ю.С., Благова О.В., Куклева А.Д., Богачева Г.А., Курилина Э.В. и др. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. *Кардиология*. 2020;60(7):4–10]. DOI: 10.18087/cardio.2020.7.n1209
5. Pietsch H, Escher F, Aleshcheva G, Baumeier C, Morawietz L, Elsaesser A et al. Proof of SARS-CoV-2 genomes in endomyocardial biopsy with latency after acute infection. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021; 102:70–2. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.012
6. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Research*. 2020;6(4):00542–2020. DOI: 10.1183/23120541.00542-2020 9. Doykov I, Hällqvist J, Gilmour KC, Grandjean L, Mills K, Heywood WE. “The long tail of Covid-19” – The detection of a prolonged inflammatory response after a SARS-CoV-2 infection in asymptoma