

Article

MORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF MYOCARDIAL LESION IN COVID-19Israilov R.¹, Ergasheva Z.A.²OPEN ACCESS
*IJSP**1. Director of the Republican Center for Pathological Anatomy of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, DSc, Professor.**2. Andijan State Medical Institute, Head of the Department of General Practitioners-2, PhD. ORCID***Academic Editor:** Arzikulov A.
Professor, Andijan State Medical
Institute**Received:** 17 may 2022**Accepted:** 26 May 2022**Published:** 31 May 2022**Publisher's Note:** IJSP stays
neutral with regard to jurisdictional
claims in published maps and
institutional affiliations.**Copyright:** © 2022 by the
authors. Licensee IJSP, Andijan,
Uzbekistan. This article is an open
access article distributed under
the terms and conditions of the
Creative Commons Attribution
(CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Annotation. To date, the pathogenesis and morphogenesis of COVID-19 have not been studied in depth, and therefore, in this work, the goal is to study the damage to the parenchymal-stromal elements of the myocardium in COVID-19. The material for the study was pieces from the myocardium of the ventricular wall of 26 patients who died from COVID-19 at the age of 28 to 56 years. The results of a morphological study showed that edema and mucoid swelling of the interstitial tissue of the myocardium in COVID-19 occurs due to the accumulation of hyaluronan, the development of dystrophy, dysregeneration and inflammation of blood vessels and connective tissue structures. In the myocardial parenchyma, contracture disorders, homogeneous compaction of the cytoplasm of cardiomyocytes, disappearance of the transverse striation of myofibrils, focal development of basophilia, PAS-positive metaplasia of cardiomyocytes, fragmentation, degeneration and necrobiosis of muscle fibers were noted; compaction, deformation and destruction of the nuclei of cardiomyocytes. Injuries to cardiomyocytes are first manifested by sarcoplasm vacuolization, a change in the coloration and shape of the nucleus, then enlargement and hyperchromasia of the nucleus in the form of dysplasia occur, homogenization, metachromasia and blue staining are noted from the sarcoplasm, followed by lysis of the nucleus; in the future, metachromasia covers the entire cytoplasm of the cardiomyocyte and the cell dies.

Key words: COVID-19, heart, myocardium, cardiomyocytes, interstitium, dystrophy, inflammation, dysregeneration.

Введение. Несмотря на многочисленные результаты исследований, в патогенезе и морфогенезе COVID-19 остается много вопросов, требующих дальнейшего изучения. Предполагаются два пути попадания патологического агента в клетку: рецептором вируса может служить рецептор к ферменту АПФ2 или трансмембранный гликопротеин CD147 [1, 2, 3, 4]. Путь реализации задачи через АПФ2 можно представить следующим образом: S-белок коронавируса по своей структуре имитирует ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2), благодаря чему вирусные частицы успешно связываются с рецепторами АПФ2 (их много на поверхности клеток легких - альвеолоцитов), после чего впрыскивают свою РНК внутрь клетки. Механизм проникновения в клетку с использованием рецептора CD147 такой же, как и при проникновении через АПФ2 [3, 4, 6, 7]. Следует особо отметить, что рецептор CD147 относится к семейству иммуноглобулинов.

Попав в клетку, РНК COVID-19 запускает процесс репликации вируса. Вирус собирается несколькими независимыми частями, после этого везикулы, содержащие вирион, сливаются с плазматической мембраной, происходит выделение вируса. Для COVID-19 этими рецепторами могут быть белки к ферменту АПФ2 или трансмембран-

ный гликопротеин CD147, которые имеются на эндотелиальной и эпителиальной альвеолярной поверхности [5, 6, 8]. Таким образом, SARS-CoV-2, инфицируя эндотелий кровеносных сосудов, взаимодействует с расположенными на поверхности эндотелия ACE2 и приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, гиперпроницаемости, нарушению микроциркуляции, развитию сосудистой тромбофилии и тромбообразованию.

Цель исследования. В связи с вышеизложенным, в данной работе поставлена цель изучить поражение паренхиматозно-стромальных элементов миокарда на аутопсийном материале умерших от COVID-19.

Материал и методы исследования. Материалом исследования служили кусочки из миокарда стенки желудочков, умерших от COVID-19 в возрасте от 28 до 56 лет. Кусочки фиксировались в 10% растворе на фосфатном буфере в течение 72 часов, затем промывались в проточной воде в течение 4 часов. Обезжизнение кусочков производилось при помощи спиртов возрастающей концентрации и хлороформа, после чего происходила их заливка в парафин с воском. Гистологические срезы толщиной 5-6 мкм изготавливались на ротационном микротоме и окрашивались гематоксилином и эозином. Срезы изучались под световым микроскопом Лейка на объективе 10, 20, 40 и нужные участки фотографировались.

Результаты исследования и их обсуждение. Механизмы поражения миокарда при COVID-19 остаются малоизученными. Острые реакции со стороны миокарда при COVID-19 проявляются острым повреждением миокарда, стрессовой кардиомиопатией, острым коронарным синдромом, аритмиями, внезапной сердечной смертью, венозной тромбоэмболией и острой сердечной недостаточностью. Обсуждаются роли прямой инвазии вируса SARS-CoV-2 в миокард, сигнальные пути ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), разрыв атеросклеротической бляшки, прокоагулянтные и протромбогенные эффекты вирус-опосредованного воспаления, ишемия миокарда вследствие несоответствия доставки и потребности в кислороде, микрососудистая дисфункция, негативное влияние симпатической активации, повреждение миокарда в условиях дыхательной недостаточности, гипоксии, чрезмерного воспалительного ответа и цитокинового шторма. Установлен сравнительно высокий уровень экспрессии АПФ2 на перицитах. Поражение перицитов может определять дисфункцию эндотелиальных клеток капилляров и микрососудистую дисфункцию, которые в свою очередь приводят к некрозу отдельных кардиомиоцитов и признакам острого повреждения миокарда. При острой ишемической дистрофии в миокарде развиваются контрактурные нарушения, зернистость и гомогенное уплотнение цитоплазмы, базофилия, диффузная позитивная ШИК-реакция, исчезновение поперечной исчерченности, уплотнение, деформация и разрушение ядер, фрагментация мышечных волокон, некробиоз, скопление лейкоцитов.

Результаты микроскопического исследования миокарда умерших от коронавирусной инфекции показали развитие полиморфных патоморфологических изменений, которые проявились контрактурными нарушениями, гомогенным уплотнением цитоплазмы кардиомиоцитов, исчезновением поперечной исчерченности миофибрилл,

очаговым развитием базофилии, ШИК-положительной метаплазией кардиомиоцитов, фрагментацией и некробиозом мышечных волокон, уплотнением, деформацией и разрушением ядер кардиомиоцитов, которые отмечаются и в многочисленными авторами и исследователями. Сильный отек интерстиция миокарда сопровождался разрыхлением, деформацией и фрагментацией кардиомиоцитов. При этом в саркоплазме и саркомере кардиомиоцитов отмечается исчезновение поперечной исчерченности, гомогенизация миофибрилл, появление коричневых пигментов в саркоплазме (рис. 1). Иногда к отеку интерстиция присоединилась воспалительная реакция в виде инфильтрации стромы миокарда лимфоидными и полинуклеарными клетками. Известно, что находящиеся в составе интерстиция гликозамингликаны, соединяясь с белками, превращаются в протеогликаны. При этом, гиалионан не соединяется с белками, и является крупномолекулярным дихаридом, содержащим в себе воды в 1000 раз больше своего веса. Количество гиалуронана в составе соединительной ткани увеличивается при повреждении миокарда коронавирусом и развитии реакции воспаления, нарушения метаболизма и дисрегенерации, что способствует миграции лейкоцитов CD44 и выработке цитокинов. Данное повреждение морфологически проявляется отеком, мукоидным и фибриноидным набуханием, а также миксаматозом интерстициальной соединительной ткани миокарда (рис.2). В зонах воспалительной инфильтрации отмечается распад и фибриноидный некроз соединительнотканых элементов и краевой миолиз кардиомиоцитов. Со стороны мышечных волокон отмечается утолщение волокон, исчезновение поперечной исчерченности и гомогенизация миофибрилл. Ядерные структуры находятся в состоянии кариопикноза и кариолизиса.

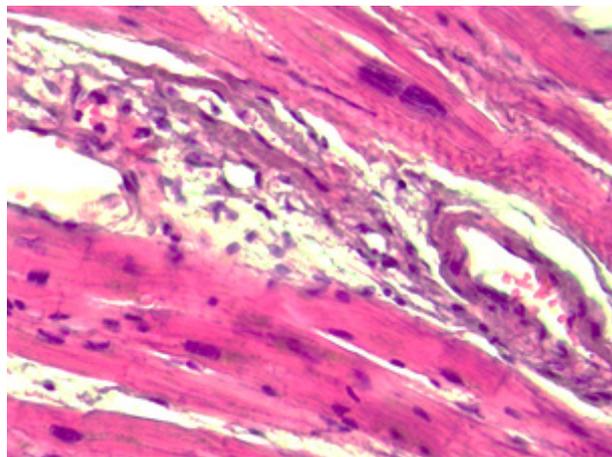


Рис 1. Сильный отек интерстиция, деформация кардиомиоцитов. Ок: Г-Э. Ув: 10x40.

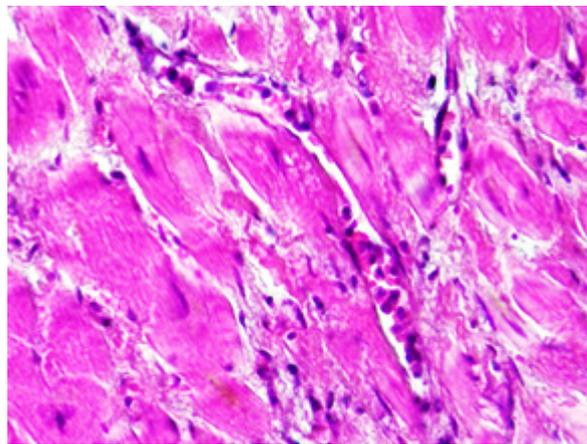


Рис 2. Интерстициальное воспаление миокарда, белковая дистрофия миофибрилл, кариолизис и кариопикноз. Ок: Г-Э. Ув: 10x40.

Интерстициальная дезорганизация и воспаление сопровождаются поражением кардиомиоцитов в виде отека, разрыхления, миолиза и дегенерации миофибрилл с исчезновением поперечной исчерченности и скоплением в саркоплазме пигментов и кальциноза (рис 3). Отек и миолиз саркомера отмечается в местах более выраженной воспалительной инфильтрации интерстиция, при этом воспалитель-

ные клетки проникают в толщу саркоплазмы кардиомиоцитов. Со стороны мышечных волокон отмечается разрыхление, разволокнение и появление очагов отека и пигментации между миофибриллярными пучками. В ядрах кардиомиоцитов также наблюдались различные морфологические изменения: некоторые из них приобретали удлиненную неправильную форму, другие находились в состоянии кариопикноза и кариолизиса. При коронавирусной инфекции в миокарде параллельно с интерстициальными дезорганизационными и воспалительными изменениями отмечается очаговый некроз кардиомиоцитов. В зоне некроза кардиомиоцитов в интерстиции наблюдается скопление лимфоцитов. Некроз кардиомиоцитов проявляется гомогенизацией цитоплазмы и кариолизисом ядра (рис 4).

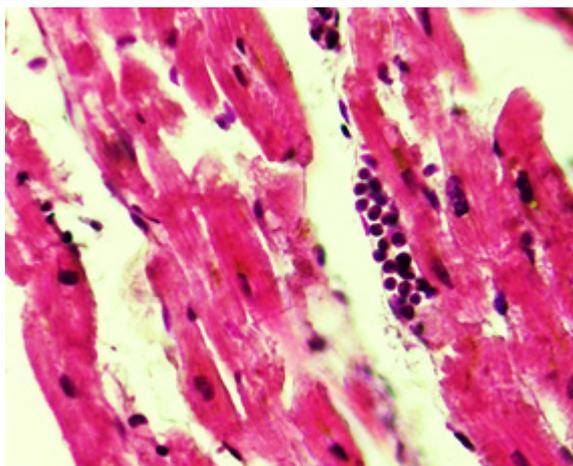


Рис 3. Интерстициальное воспаление, отек и миолиз саркоплазмы кардиомиоцитов. Ок: Г-Э. Ув: 10x40.

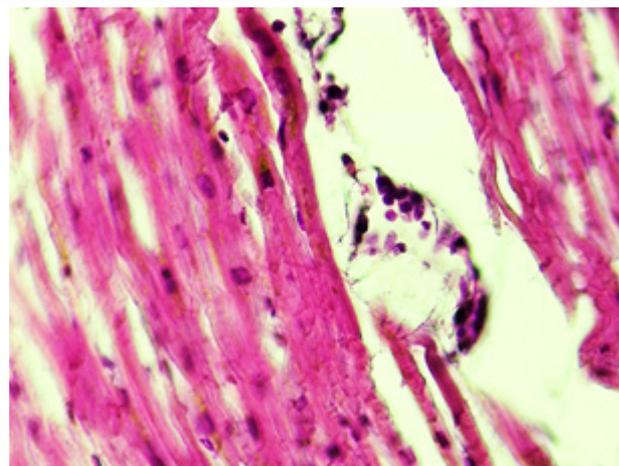


Рис 4. Очаговый некроз кардиомиоцитов, скопление лимфоцитов вокруг некроза при коронавирусной инфекции. Ок: Г-Э. Ув: 10x40.

В миокарде умерших от коронавирусной инфекции обнаружены характерные дегенеративные изменения в кардиомиоцитах. По-видимому, эти изменения развиваются за счет непосредственного действия патогенных факторов коронавируса на кардиомиоцит и опосредованного действия через пути гуморальной, иммунной, генетической и метаболической регуляции кардиомиоцитов. Эти механизмы повреждения кардиомиоцитов приводят к набуханию и вакуолизации цитоплазмы, перераспределению биохимических продуктов с развитием дистрофии и дегенерации, снижению числа и активности рецепторов клеточных мембран, нарушению межклеточных контактов и т.д. При этом в поврежденном кардиомиоците изначально отмечаются следующие изменения: вакуолизация саркоплазмы, изменение окрашиваемости и формы ядра, затем происходит укрупнение и гиперхромазия ядра в виде дисплазии (рис 5); со стороны саркоплазмы отмечается гомогенизация, метахромазия и окрашивание в голубой цвет. В последующем ядро лизируется, метахромазия охватывает всю цитоплазму кардиомиоцита и клетка погибает (рис 6).

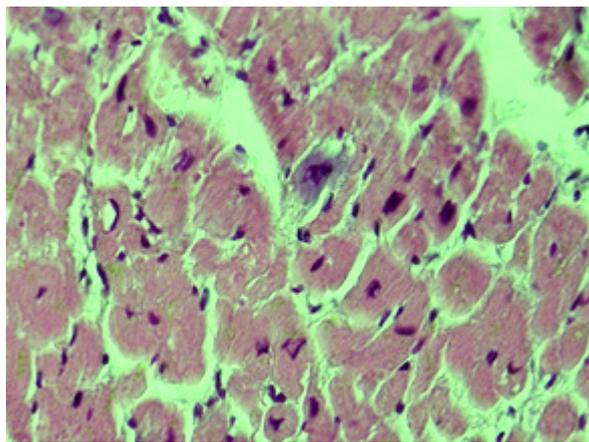


Рис 5. Дегенерация ядра и цитоплазмы кардиомиоцита при коронавирусной инфекции. Ок: Г-Э. Ув: 10x40.

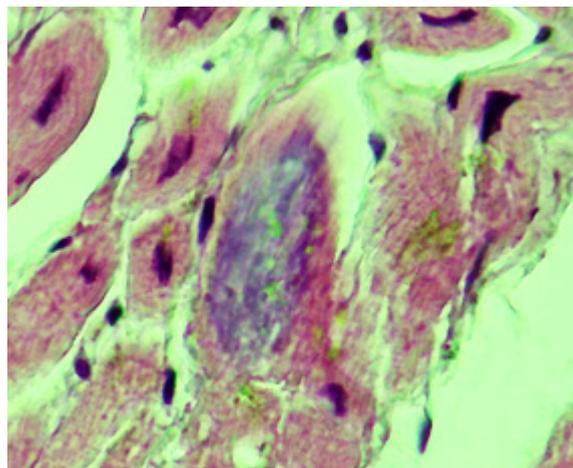


Рис 6. Очаговый некроз кардиомиоцита после дегенеративных изменений при коронавирусной инфекции. Ок: Г-Э. Ув: 10x40.

Обсуждение:

Острое повреждение миокарда встречалось у 7–27,8% госпитализированных пациентов с COVID-19 в Китае, чаще у пациентов с тяжелым и осложненным течением COVID-19, и ассоциировалось с неблагоприятными исходами [1,2,5,8]. Повышение уровня тропонина определено как независимый предиктор внутрибольничной летальности при COVID-19. Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы, в частности миокарда, остаются недостаточно изученными [3,4]. Острыми сердечно-сосудистыми событиями при COVID-19 являются острое повреждение миокарда, миокардит, стрессовая кардиомиопатия Такоцубо, острый коронарный синдром, аритмии и внезапная сердечная смерть, венозный тромбоз, острая сердечная недостаточность. Обсуждается роль прямой инвазии вируса SARS-CoV-2 в миокард, сигнальные пути ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), разрыв атеросклеротической бляшки, прокоагулянтные и протромбогенные эффекты вирус-опосредованного воспаления, ишемия миокарда вследствие несоответствия доставки и потребности в кислороде, микрососудистая дисфункция, негативное влияние симпатической активации, повреждение миокарда в условиях дыхательной недостаточности, гипоксии, чрезмерного воспалительного ответа и цитокинового шторма [6,7].

Результаты наших исследований подтверждают поражение коронарных сосудов и миокарда у умерших от COVID-19. В начальных отделах коронарных артерий обнаружено лишь поражение внутренней оболочки стенки в виде набухания, уплощения, десквамации эндотелиоцитов, отека, мукоидного набухания базальной и внутренней эластической мембраны. У умерших от COVID-19 отмечалось поражение мелких ветвей и артериол коронарных сосудов в виде эндотелиита, панваскулита и периваскулита с формированием в просвете сладж-синдрома, эритроцитарных, лимфоцитарных тромбов. Результаты микроскопического исследования миокарда умерших от коронавирусной инфекции показали развитие полиморфных патоморфологических изменений, которые проявились контрактурными нарушениями, гомогенным уплотнением цитоплазмы кардиоми-

оцитов, исчезновением поперечной исчерченности миофибрилл, очаговым развитием базофилии, ШИК-положительной метаплазии кардиомиоцитов, фрагментацией и некробиозом мышечных волокон, уплотнением, деформацией и разрушением ядер кардиомиоцитов, которые согласуются с литературными данными по изучаемому вопросу. В миокарде умерших от коронавирусной инфекции обнаружены характерные дегенеративные изменения в отдельных кардиомиоцитах. По-видимому, эти изменения развиваются за счет непосредственного действия патогенных факторов коронавируса на кардиомиоцит и опосредованного действия через механизмы гуморальной, иммунной, генетической и метаболической регуляции кардиомиоцитов. При этом в поврежденном кардиомиоците отмечают вначале нарушения вакуолизации саркоплазмы, изменение окраски и формы ядра, затем происходит укрупнение и гиперхромазия ядра в виде дисплазии. Со стороны саркоплазмы наблюдались гомогенизация, метахромазия и окрашивание в голубой цвет, в дальнейшем ядро лизируется, метахромазия охватывает всю цитоплазму кардиомиоцита и клетка погибает.

Выводы:

Отек и мукоидное набухание интерстициальной ткани миокарда при COVID-19 происходит за счет накопления гиалуронана, развития дистрофии, дисрегенерации и воспаления сосудов и соединительнотканых структур.

В миокарде отмечались контрактурные нарушения, гомогенное уплотнение цитоплазмы кардиомиоцитов, исчезновение поперечной исчерченности миофибрилл, очаговое развитие базофилии, ШИК-положительная метаплазия кардиомиоцитов, фрагментация, дегенерация и некробиоз мышечных волокон, уплотнение, деформация и разрушение ядер кардиомиоцитов,

Повреждение кардиомиоцитов проявляется вначале вакуолизацией саркоплазмы, изменением окрашиваемости и формы ядра, затем происходит укрупнение и гиперхромазия ядра в виде дисплазии; со стороны саркоплазмы отмечается гомогенизация, метахромазия и окрашивание в голубой цвет с последующим лизисом ядра, метахромазия охватывает всю цитоплазму кардиомиоцита и клетка погибает.

Литература:

1. Ackermann M., Verleden S. E., Kuehnel M. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
2. De Rosa S., Spaccarotella C., Basso C. et al.; on behalf of Societa Italiana di Cardiologia and the CCU Academy investigators group. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J.* 2020; doi:10.1093/eurheartj/ehaa409.
3. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 811-818.
4. Kuster G. M., Pfister O., Burkard T. et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin -angiotensin system be with drawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J.* 2020; 41: 1801-1803.
5. Lax S. F., Skok K., Zechner P. et al. Pulmonary Arterial Thrombosis

- in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med.* 2020; <https://doi.org/10.7326/M20-2566>
6. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China // *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 802-810.
7. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T. et al. Renin -Angiotensin -AldosteroneSystem Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1653-1659.
8. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)