

## ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ LONG-COVID: ОТ МИКРОАНГИОПАТИИ К ХРОНИЧЕСКОМУ ВОСПАЛЕНИЮ

Тоджалиева Мунира Боходир кизи

Ташкентский Государственный Медицинский Университет

Умарова Зулфия Хосиловна

Научный руководитель:

**Аннотация:** *Статья посвящена гистологическому анализу постковидного синдрома как системного патологического процесса. Авторы обосновывают, что морфологическим субстратом заболевания выступает микроангиопатия, связанная с деструкцией эндотелия и потерей гликокаликса. На ультраструктурном уровне выявлена митохондриальная дисфункция, проявляющаяся разрушением крист и дефицитом АТФ в паренхиматозных клетках. Описана трансформация интерстиция, где активация миофибробластов ведет к избыточному накоплению коллагена и хроническому фиброзу органов-мишеней. Исследование доказывает, что нарушение регенераторного потенциала тканей обусловлено истощением пула стволовых клеток и неполной поляризацией макрофагов. Работа подчеркивает необходимость разработки таргетной терапии для стабилизации сосудистого барьера и предотвращения необратимого склерозирования тканей в постковидный период.*

**Abstract:** *The article provides a histological analysis of post-COVID syndrome as a systemic pathological process. The authors establish that the morphological substrate of the disease is microangiopathy associated with endothelial destruction and loss of glycocalyx. At the ultrastructural level, mitochondrial dysfunction is identified, manifesting as cristae destruction and ATP deficiency in parenchymal cells. The transformation of the interstitium is described, where myofibroblast activation leads to excessive collagen accumulation and chronic fibrosis of target organs. The study proves that tissue regeneration impairment is caused by stem cell pool exhaustion and incomplete macrophage polarization. The work emphasizes the need for targeted therapy to stabilize the vascular barrier and prevent irreversible tissue sclerosis during the post-COVID period.*

**Ключевые слова:** Long COVID, микроангиопатия, эндотелиальная дисфункция, митохондриальная недостаточность, фиброз интерстиция, регенерация тканей, макрофаги.



**Keywords:** *Long COVID, microangiopathy, endothelial dysfunction, mitochondrial failure, interstitial fibrosis, tissue regeneration, macrophages.*

## **ВВЕДЕНИЕ**

Целью настоящего исследования является изучение морфофункциональных состояний тканей и микроциркуляторного русла в условиях персистенции постковидного синдрома (Long COVID) методом литературного обзора. Актуальность данной проблемы в современной медицине и биологии продиктована беспрецедентным масштабом отдаленных осложнений после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 [2,4], затрагивающих мультиорганные системы. В отличие от острой фазы, характеризующейся выраженной экссудацией, хроническая стадия патологии базируется на скрытой, вялотекущей альтерации структурных компонентов межклеточного матрикса и эндотелиальной выстилки [3].

С биологической точки зрения Long COVID представляет собой уникальную модель нарушения тканевого гомеостаза, где вирус-индуцированная микроангиопатия перерастает в системный метаболический стресс. Понимание гистологических механизмов этого перехода — от повреждения эндотелиоцитов к диффузному интерстициальному фиброзу — является критически важным для фундаментальной биомедицины. Изучение морфологических изменений на клеточном и субклеточном уровнях позволяет верифицировать субстрат клинических проявлений, таких как хроническая усталость и когнитивный дефицит, переводя их из разряда функциональных жалоб в категорию объективных структурных нарушений. Таким образом, гистологическая верификация постковидных изменений становится фундаментом для разработки стратегий регенеративной терапии и профилактики преждевременного старения тканей.

**Морфологическая характеристика: архитектура сосудов и интерстициальный матрикс**

При микроскопическом анализе тканей в постковидном периоде ключевым объектом альтерации выступает система микроциркуляции. Морфологическим субстратом Long COVID является деструктивная эндотелиопатия [6], затрагивающая все звенья микроциркуляторного русла.

1. Ультраструктурные изменения эндотелия и митохондриальная дисфункция



Основой системных нарушений при Long COVID является повреждение эндотелиальной выстилки. Эндотелиоциты, в норме образующие гладкий барьер, демонстрируют выраженные признаки дистрофии. На светооптическом уровне это проявляется набуханием клеток и сужением просвета капилляров. Однако наиболее демонстративны изменения, выявляемые при электронной микроскопии.

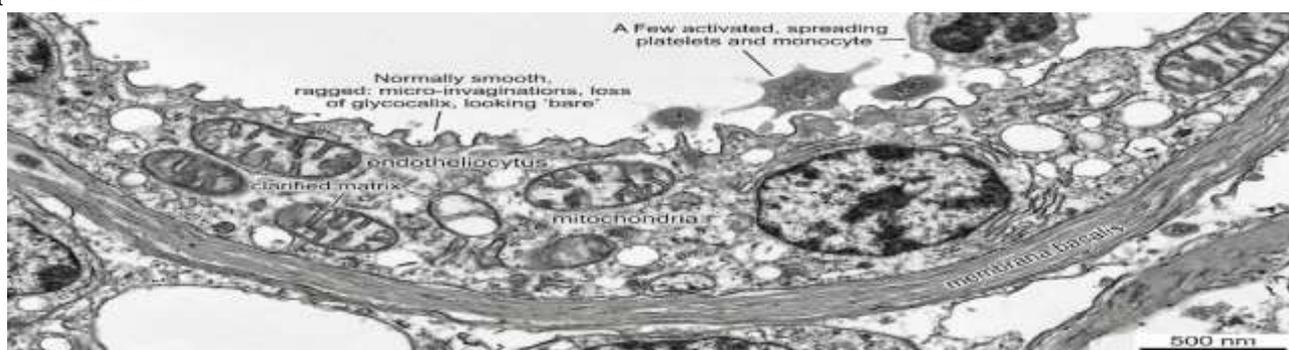


Рис.1. Ультраструктура эндотелиоцита капилляра легкого (электронная микроскопия, TEM). Масштаб:500 нм. Четко видна выраженная митохондриальная дисфункция. Митохондрии в цитоплазме выглядят набухшими, с разрушенными и фрагментированными кристами и просветленным матриксом. Апикальная поверхность выглядит "лысой" из-за частичной утраты гликокаликса, а в просвет суженного капилляра адгезируют тромбоциты и лейкоцит [1]. В легких и миокарде фиксируется стойкая трансформация интерстиция. Наблюдается инфильтрация межальвеолярных перегородок мононуклеарными клетками и гиперплазия миофибробластов, синтезирующих коллаген I и III типов [8].

## 2. Трансформация интерстиция в паренхиматозных органах (легкие)

Изменения в паренхиме органов, особенно в легких, в постковидном периоде характеризуются не ослаблением, а стойкой перестройкой интерстиция. Если в острую фазу наблюдалась экссудация, то при Long COVID доминирует клеточная пролиферация.

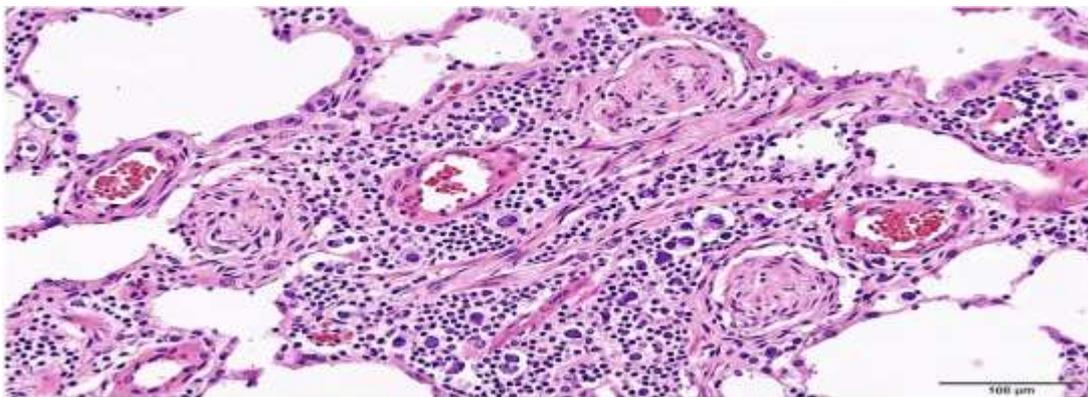


Рис.2. Ткань легкого при хроническом постковидном воспалении (окраска гематоксилином и эозином). Масштаб: 100 мкм.

Четко видна выраженная мононуклеарная инфильтрация межальвеолярных перегородок (интерстиция). Наблюдается гиперплазия фибробластов и миофибробластов, что приводит к утолщению септ и сужению просветов альвеол. Клетки альвеолярного эпителия (*alveocyti typus II*) выглядят редко расположенными из-за истощения.

На Рис.2 отчетливо видно диффузное утолщение межальвеолярных перегородок за счет инфильтрации мононуклеарными клетками (лимфоцитами и макрофагами). Подобная картина не характерна для завершающей стадии воспаления. Одновременно в межклеточном пространстве фиксируется гиперплазия фибробластов и миофибробластов, которые активно синтезируют коллаген I и III типов. Эти процессы ведут к редукции капиллярного русла, что еще больше усиливает ишемию тканей. Функция альвеолоцитов II типа, как камбиальных клеток утрачивается.

В тканях миокарда и скелетных мышц морфологическая картина дополняется признаками стойкого межклеточного отека. Кардиомиоциты утрачивают четкую поперечную исчерченность и демонстрируют признаки вакуолизации саркоплазмы, а в зонах ишемии наблюдается фрагментация мышечных волокон. В почечных тельцах в постковидный период фиксируется гломерулосклероз и периваскулярный фиброз в корковом веществе, что морфологически подтверждается уплотнением эпителия проксимальных канальцев и утратой ими щеточной каемки. Таким образом, гистологическая картина при Long COVID свидетельствует о переходе от острого экссудативного процесса к системному склерозированию и дистрофическим изменениям клеточных популяций.

Гистофизиология: молекулярные механизмы функциональных нарушений

Гистофизиологический анализ Long COVID позволяет проследить прямую причинно-следственную связь между деструкцией субклеточных структур и полиорганной недостаточностью. В основе патологического процесса лежит нарушение трех фундаментальных функций: сосудистого гомеостаза, энергетического обмена и тканевой проницаемости.

### 1. Деградация эндотелиального барьера и потеря сосудистого тонуса

В норме эндотелиоциты выполняют роль активного биологического фильтра и эндокринного органа. Утрата гликокаликса, зафиксированная на электронных микрофотографиях, приводит к потере отрицательного заряда поверхности сосуда. Это инициирует каскад патологических реакций: вместо отталкивания форменных элементов крови, эндотелий начинает их адгезировать. Секреторный профиль клеток смещается в сторону гиперпродукции эндотелина-1 при критическом снижении синтеза оксида азота (NO) [5].

Гистофизиологически это проявляется стойким спазмом прекапиллярных сфинктеров и феноменом no-reflow (отсутствие восстановления кровотока), что лишает ткани адекватного притока кислорода даже при отсутствии крупных тромбов. Нарушение плотных контактов между эндотелиоцитами ведет к неконтролируемой трансудации плазмы в интерстиций, формируя хронический периваскулярный отек.

### 2. Митохондриальная недостаточность как драйвер астении

Разрушение крист митохондрий, описанное в морфологической части, означает физическую невозможность адекватного окислительного фосфорилирования. На клеточном уровне это приводит к дефициту АТФ, что особенно критично для метаболически активных тканей: миокарда, нейронов и скелетных мышц [9].

Дисфункциональные митохондрии становятся источником избыточного количества активных форм кислорода (АФК), которые повреждают ядерную ДНК и запускают механизмы преждевременного старения клетки (сенесценции). Этот процесс объясняет клинический феномен «мышечной слабости» и «тумана в голове»: клетки физически присутствуют, но их «энергетические станции» разрушены, что переводит метаболизм на менее эффективный анаэробный путь.

### 3. Нарушение диффузионной способности и газообмена





В легких гистофизиологический баланс нарушается из-за утолщения аэрогематического барьера. Увеличение дистанции диффузии за счет разрастания коллагеновых волокон в интерстиции приводит к тому, что скорость прохождения газов резко падает. Макрофаги, вместо того чтобы очищать альвеолярное пространство, переходят в состояние «стерильного воспаления», постоянно выделяя трансформирующий фактор роста бета (TGF). Это создает порочный круг: воспаление стимулирует фиброз, а фиброз усиливает гипоксию, которая, в свою очередь, снова активирует провоспалительные сигнальные пути.

Таким образом, гистофизиология Long COVID — это картина «запертой» клетки, которая не может получать достаточно энергии и эффективно выводить продукты метаболизма из-за разрушения окружающей её микросреды и собственных органелл.

#### Регенерация и возрастной детерминизм

Процессы восстановления тканей при постковидном синдроме претерпевают серьезные изменения, превращаясь из созидательного процесса в деструктивный. В норме повреждение должно активировать стволовые клетки, которые замещают погибшие элементы. Однако при Long COVID этот механизм «поломан» на нескольких уровнях.

##### 1. Истощение пула стволовых клеток

Основной удар приходится на специфические клетки-предшественники. В легких это альвеолоциты 2-го типа, которые в здоровом организме являются продуцентами сурфактанта и одновременно источником регенерации эпителия. При хроническом постковидном воспалении эти клетки подвергаются преждевременному старению. Вместо того чтобы делиться и восстанавливать целостность альвеол, они начинают выделять сигнальные молекулы, которые привлекают фибробласты. В результате вместо реституции, происходит субституция — замещение функциональной ткани соединительным рубцом [7].

##### 2. Влияние возраста на восстановительный потенциал

Возрастной детерминизм играет роль «ускорителя» патологии. У молодых пациентов запас стволовых клеток выше, а механизмы очистки тканей от белкового «мусора» работают эффективнее. С возрастом же клетки накапливают повреждения в ДНК и митохондриях. У пациентов старше 50 лет Long COVID накладывается на уже имеющееся возрастное воспаление (так называемое inflammaging) [10]. Это приводит к тому, что микроангиопатия быстрее переходит





в необратимый склероз органов. Стареющие клетки не просто перестают делиться, они приобретают «провоспалительный фенотип», становясь постоянным источником токсичных веществ для соседних здоровых клеток.

### 3. Нарушение межклеточных взаимодействий

Регенерация невозможна без четкой «команды» от иммунной системы. При постковидном синдроме макрофаги — главные дирижеры восстановления — «застревают» в агрессивном состоянии. Вместо того чтобы дать сигнал к очистке ткани и росту новых сосудов, они продолжают стимулировать выработку коллагена. Это создает ситуацию, когда ткань пытается восстановиться, но из-за неправильных сигналов строит не функциональный орган, а «стену» из фиброзной ткани, что окончательно блокирует доставку кислорода.

Клиническое значение: от микроскопа к диагнозу

Гистологические нарушения при постковидном синдроме являются прямым фундаментом для широкого спектра клинических проявлений. Понимание этих связей позволяет врачу видеть не просто набор жалоб, а конкретную тканевую катастрофу.

Кардиоваскулярные осложнения: Микроангиопатия и интерстициальный фиброз миокарда объясняют развитие аритмий и сердечной недостаточности даже у пациентов с чистыми крупными коронарными артериями. Разрушение структуры капилляров ведет к ишемии, которую невозможно устранить простым расширением сосудов.

Неврологический дефицит («мозговой туман»): Активация микроглии и периваскулярный отек в тканях мозга нарушают работу гематоэнцефалического барьера. Это приводит к замедлению передачи нервных импульсов и когнитивным расстройствам.

Дыхательная недостаточность: Утолщение барьера между альвеолами и кровью из-за разрастания соединительной ткани объясняет стойкую одышку при физической нагрузке, даже если объем легких на спирометрии остается в пределах нормы.

Заключение. Подводя итог проведенному патоморфологическому анализу отечественных и зарубежных публикаций, посвящённых изучению морфологических аспектов Long-COVID, можно сделать следующие выводы:



Центральное звено: Постковидный синдром — это не функциональное расстройство, а системное тканевое заболевание, в основе которого лежит хроническая эндотелиопатия и митохондриальная дисфункция.

Трансформация воспаления: Патология характеризуется переходом от острого повреждения к персистирующей альтерации. Неспособность иммунных клеток (макрофагов) переключиться на режим восстановления поддерживает состояние «стерильного» воспаления.

Прогноз: Исчерпание регенераторного потенциала стволовых клеток и возрастной детерминизм определяют развитие необратимого склероза органов-мишеней у группы риска.

Таким образом, Long COVID требует разработки новых подходов в терапии, направленных не только на снятие симптомов, но и на восстановление ультраструктуры клеток: защиту митохондрий и стабилизацию сосудистой стенки. Только через регенерацию на гистологическом уровне возможно достижение полного выздоровления пациентов.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Ackermann, M., et al. (2020). Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(2), 120-128.
2. Carfi, A., et al. (2021). Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*, 324(6), 603-605.
3. Libby, P., & Lüscher, T. (2021). COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *European Heart Journal*, 41(32), 3038-3044.
4. Nalbandian, A., et al. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*, 27(4), 601-615.
5. Pretorius, E., et al. (2022). Combined triple-fluorescence and scanning electron microscopy of microclots. *Cardiovascular Diabetology*, 21(1), 1-15.
6. Teuwen, L. A., et al. (2020). COVID-19: the vasculature unleashed. *Nature Reviews Immunology*, 20(7), 389-391.
7. Быков В. Л. (2024). Цитология и общая гистология: функциональная морфология клеток и тканей. Учебник для медицинских вузов.
8. Пауков В. С. (2023). Патологическая анатомия COVID-19. Руководство для врачей.
9. Davis, H. E., et al. (2023). Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews Microbiology*, 21, 133-146.





10. Su, Y., et al. (2022). Multiple Early Factors Anticipate Post-Acute COVID-19 Sequelae. *Cell*, 185(5), 881-895.

