

Кузнецов Евгений Викторович

МОРФОЛОГИЯ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ И УЛЬТРАСТРУКТУРА
КАПИЛЛЯРОВ МИОКАРДА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СОЧЕТАННОЙ
ИНТОКСИКАЦИИ ОПИАТАМИ И ЭТАНОЛОМ

14.03.02 – патологическая анатомия

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск - 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Новоселов Владимир Павлович
Савченко Сергей Владимирович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Волков Александр Михайлович

(Новосибирский Научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени Е. Н. Мешалкина, зав. лабораторией патоморфологии и электронной микроскопии)

доктор медицинских наук, профессор **Логвинов Сергей Валентинович**

(Сибирский государственный медицинский университет, декан лечебного факультета, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии)

Ведущая организации: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ___ » _____ 2013 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.06.05, созданного на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52, тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52)

Автореферат разослан « ___ » _____ 2013г

Ученый секретарь
диссертационного совета

Волков Аркадий Васильевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Отравления этанолом и наркотическими веществами являются ведущими в структуре отравлений в большинстве стран мира (Иванца Н.Н., 2008; Sendi P. Et al., 2003; Appenzeler V.M. et al., 2005). Одним из внутренних органов, в котором достаточно быстро развиваются морфо-функциональные изменения при хронической алкогольной или наркотической интоксикации, является сердце (Пиголкин Ю.И., 2004; Пауков В.С. и соавт., 2005; Кактурский Л.В., 2009, 2011). Однако вопросы оценки патоморфологических изменений миокарда при сочетанной интоксикации опиатами и этанолом остаются недостаточно изученными (Бородин С.А., 2006).

Согласно современным данным, при различных патологических процессах, развивающихся в сердце структурным компонентом, тонко реагирующим на ишемическое или токсическое воздействие, является эндотелий кровеносных микрососудов (Волков А.М., 2003; Шахламов В.Л., 2007; Biegelsen H.S., Loscalzo J., 1999). Это связано с высокой специализацией эндотелиальной клеточной системы, осуществляющей многочисленные функции и играющей важнейшую роль в физиологических процессах, протекающих в сердце, а также в регуляции возникающих патологических процессов (Казанская Г.М. и соавт., 2010; Simon B.C., Noll B., 1999; Deban I. et al., 2008).

Цель исследования. Оценить изменения морфологии миокарда и ультраструктуры его кровеносных капилляров при хронической сочетанной интоксикации опиатами и этанолом.

Задачи исследования:

1. Провести органомерический анализ сердца при хронической сочетанной интоксикации опиатами и этанолом на аутопсийном материале.
2. Методами световой микроскопии определить характер патоморфологических изменений в мышце сердца при вторичной токсической кардиомиопатии при хронической сочетанной интоксикации опиатами и этанолом.
3. Установить особенности электронно-микроскопических изменений

эндотелия кровеносных капилляров миокарда при хроническом потреблении психоактивных веществ.

Научная новизна. Впервые проведен макроскопический и органометрический анализ сердца при хронической сочетанной интоксикации опиатами и этанолом, позволивший выявить увеличение массы и размеров сердца, высоты и ширины обоих предсердий и желудочков, изменения желудочкового и сердечного индексов. Впервые было установлено, что при хронической сочетанной интоксикации опиатами и этанолом развиваются патоморфологические изменения, свидетельствующие о формировании у потребителей психоактивных веществ вторичной токсической кардиомиопатии. Получены новые данные о гетерогенности ультраструктуры кровеносных капилляров миокарда, обусловленной течением компенсаторно-приспособительных процессов в сердечной мышце.

Практическая значимость. Органометрически определены изменения параметров различных отделов сердца при хронической сочетанной интоксикации опиатами и этанолом. Для выявления характерных патоморфологических изменений миокарда определен алгоритм проведения макро- и микроскопического исследования, что позволяет улучшить диагностику органопатологии, развивающейся у потребителей психоактивных веществ, включающий макроскопическое исследование с определением размеров отделов сердца и массы при их отдельном взвешивании; расширенное микроскопическое исследование миокарда с применением окрасок по ван-Гизон, по Маллори для определения паренхиматозно-стромальных взаимоотношений миокарда; проведение поляризационной микроскопии, с целью выявления острых очаговых повреждений миокарда.

Предложено морфологическое обоснование причины развития гетерогенности капилляров мышцы сердца в результате сочетанного токсического воздействия, основанное на выявленных ультраструктурных изменениях эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования внедрены в практическую работу судебно-гистологического и

танатологического отделений ГБУЗ НСО «Новосибирское бюро судебно-медицинской экспертизы», лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина», патологоанатомических отделений ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» и ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 34». Материалы, полученные в процессе выполнения работы, внедрены в процесс преподавания на кафедрах патологической анатомии, гистологии и судебной медицины Новосибирского и Алтайского государственных медицинских университетов, Тюменской государственной медицинской академии, кафедре патологической анатомии и судебной медицины Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей, кафедре гистологии Омской государственной медицинской академии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При хронической сочетанной интоксикации опиатами и этанолом отмечаются морфологические изменения сердца, характеризующиеся увеличением массы и размеров его предсердий, желудочков, показателей желудочкового и сердечного индекса.

2. У потребителей опиатов и этанола отмечается гетерогенность патоморфологических изменений сердечной мышцы, связанная с острыми очаговыми повреждениями миокарда с последующей организацией и образованием диффузного кардиосклероза, что приводит к изменению паренхиматозно-стромальных взаимоотношений в сердце и формированию вторичной токсической кардиомиопатии.

3. Ультраструктурные изменения эндотелиальных клеток характеризуются дистрофическими изменениями, которые обусловлены снижением количества органелл белкового синтеза и накоплением микропиноцитозных везикул, а также увеличением объемной плотности мембран гранулярной эндоплазматической сети, а также содержания прикрепленных и свободных полисомальных рибосом, митохондрий с хорошо выраженными кристами.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и

обсуждены на совместном заседании кафедр патологической анатомии, гистологии и судебной медицины Новосибирского государственного медицинского университета (2010, 2012); на итоговых конференциях Ассоциации «Судебные медики Сибири» (2008, 2009); на совместной конференции сотрудников патологоанатомического отдела ФГБУ «НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина» и гистологического отделения ГБУЗ НСО «Новосибирского областного клинического бюро судебно-медицинской экспертизы» (2009, 2011); на итоговых научных конференциях молодых ученых Новосибирского государственного медицинского университета «Авиценна» (2009, 2010, 2011).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 6 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 130 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, трех глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающей 155 источников, в том числе зарубежных 47. Диссертация содержит 8 таблиц, 5 графиков и 33 микрофотографии.

Личный вклад автора. Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан и проанализирован лично автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материал для исследования был получен от 134 умерших обоего пола. Средний возраст погибших составил $28 \pm 2,77$ лет ($p < 0,05$). Среди умерших был 121 мужчина и 13 женщин. Согласно данным анкетирования родственников, погибшие практически каждый день сочетали прием опиатов и этанола в течение 3 лет и более; 118 потребителей психоактивных веществ из числа погибших состояли на учете в Новосибирском Областном и Городском наркологических диспансерах. При химическом исследовании в биологических

средах умерших (кровь, желчь, моча) были обнаружены опиаты, а в крови и моче – этанол.

Контрольную группу составили 30 умерших на догоспитальном этапе в результате механических повреждений (23 случая) и механической асфиксии (7 наблюдений), средний возраст составил $29 \pm 2,19$ лет ($p < 0,05$), 28 мужчин и 2 женщины. По данным опроса родственников, погибшие при жизни не употребляли наркотические и другие сильнодействующие вещества, частота приема алкоголя не превышала 1-2 раза в месяц, все они не имели кардиальной патологии и не состояли на учете в наркологических диспансерах.

Вскрытие сердца проводилось по методике А.И. Абрикосова (1936) в модификации А.В. Смольяникова и Н.Д. Наддачиной (1963). При этом отмечали массу сердца, оценивали состояние миокарда, наличие в нем склеротических изменений, исследовали венечные сосуды. Степень поражения их атеросклерозом оценивалась визуально-планиметрическим методом, предложенным Г.Г. Автандиловым (1990). Кроме того, согласно методике, предложенной Л.Б. Митрофановой и Х.К. Аминовой (1998), осуществлялось детальное измерение ряда макроскопических показателей сердца, проводилось раздельное взвешивание частей сердца, рассчитывались сердечный, желудочковый и предсердный индексы.

Забор кусочков из сердца для микроскопического исследования осуществлялся согласно рекомендациям Ю.Г. Целлариуса и соавт., (1980). Кусочки для микроскопического исследования маркировали и фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. Гистологические препараты готовили путем заливки кусочков в парафин с последующей проводкой и окраской срезов гематоксилин-эозином и толуидиновым синим. Для определения паренхиматозно-стромальных взаимоотношений миокарда была применена окраска по ван-Гизону и по Маллори. Для поляризационной микроскопии использовались неокрашенные срезы. Микроскопическое исследование проводилось на микроскопе Carl Zeiss Axio Scope A.1 с видеокамерой Axio Cam ICs 3.

Образцы миокарда для проведения электронной микроскопии забирали с

учетом рекомендаций В.Г. Цыпленковой (1988) – в ранние сроки после наступления смерти, не превышающие 2-3 часа. Образцы миокарда фиксировали в 2,5 % растворе глутаральдегида на фосфатном буфере, затем в 1 % растворе OsO_4 на фосфатном буфере, дегидратировали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключали в эпон. Из полученных блоков готовили полутонкие срезы толщиной 1 мкм, окрашивали их толуидиновым синим, изучали под световым микроскопом. Из отобранного материала получали ультратонкие срезы, толщиной 35-45 нм на ультратоме LKB – 8800, контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата, цитрата свинца и изучали в электронном микроскопе JEM -1010. Морфологическое исследование было выполнено в лаборатории электронной микроскопии ГУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН г. Новосибирска (зав. лабораторией – профессор Н.П. Бгатова).

При выполнении работы использовали руководство по гистологической технике и электронной микроскопии (Уикли Б., 1975). Морфометрические исследования клеток выполняли по общепринятым принципам и методам с использованием открытой тестовой системы. При оценке структурно-функциональных изменений миокарда определяли средние величины морфометрических показателей и ошибку средней ($M \pm m$). Статистическую обработку количественных показателей проводили с помощью t-критерия Стьюдента, считая значимыми различия при $p < 0,05$ (Гублер Е.В., 1990).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

При проведении макро- и микроскопической оценки в обеих группах выраженных патологических изменений со стороны внутренних органов обнаружено не было. В 41 случае были обнаружены признаки атеросклеротического поражения стенок коронарных артерий в стадии липидных пятен и полосок, занимавших не более 10 % поверхности сосудов, из них 12 случаев относились к контрольной группе.

Полученные при органомерическом исследовании данные свидетельствуют о расширении всех полостей сердца при длительном употреблении опиатов в сочетании с этанолом (табл. 1).

Таблица 1 – Органометрические показатели сердца умерших, при жизни длительно употреблявших опиаты и этанол

Отдел сердца	Ширина отдела		Высота отдела		Толщина стенки	
	ИГ ¹ (см)	КГ ² (см)	ИГ ¹ (см)	КГ ² (см)	ИГ ¹ (см)	КГ ² (см)
Правое предсердие	3,5 ± 0,1*	2,9 ± 0,1*	3,7 ± 0,1*	3,1 ± 0,1*	не опред.	не опред.
Левое предсердие	3,2 ± 0,1*	2,6 ± 0,1*	3,3 ± 0,1*	2,7 ± 0,1*	не опред.	не опред.
Правый желудочек	4,6 ± 0,1*	3,6 ± 0,1*	4,7 ± 0,1*	3,7 ± 0,1*	0,4 ± 0,06*	0,35 ± 0,07*
Левый желудочек	6,1 ± 0,2*	5,9 ± 0,1*	5,9 ± 0,1*	4,2 ± 0,1*	1,6 ± 0,1*	1,3 ± 0,1см*

Примечания: 1 – исследуемая группа; 2 – контрольная группа; * – статистически значимые различия при 95 % уровне значимости ($p < 0,05$)

Из приведенных данных следует, что ширина и высота правого предсердия в исследуемой группе превышали на 18 % и 17 % соответственно аналогичные показатели в контрольной группе. Ширина и высота левого предсердия в исследуемой группе превышали аналогичные размеры в контрольной группе на 19 %. В исследуемой группе ширина и высота правого желудочка почти на 22 % и 21,3% соответственно была выше показателей в контрольной группе. Ширина и высота левого желудочка исследуемой группы превышала аналогичные размеры в контрольной группе на 29,5 % и 28,9 % соответственно. Толщина правого желудочка в исследуемой группе превышала толщину в контрольной группе на 12,5 %. Толщина левого желудочка была почти на 19 % больше, чем в контрольной группе.

Чистая масса сердца в исследуемой группе составила 390 г ± 17,4 г, что на 18 % больше, чем в контрольной группе. Масса эпикардиальной жировой клетчатки в исследуемой группе составила 17 г ± 3,4 г, что было меньше, чем в контрольной группе почти на 35 %. Отмечалось увеличение массы предсердий в исследуемой группе: правое весило в среднем 22 г ± 0,7 г, а левое 24 г ± 1,2 г, что выше аналогичных показателей в контрольной группе на 20,5 % и 25,5 % соответственно. Масса межпредсердной перегородки у лиц, при жизни длительно употреблявших опиаты и этанол, составила 9,8 г ± 0,4 г, превышая таковую в контрольной группе на 23 %. Масса правого желудочка в группе лиц,

длительно употреблявших опиаты и этанол, составила $85 \text{ г} \pm 4,2 \text{ г}$, что на 25,9 % больше, чем в контрольной группе. Левый желудочек в исследуемой группе весил $145 \text{ г} \pm 10,8 \text{ г}$, что превышало аналогичный показатель в контрольной группе на 28 %. Масса межжелудочковой перегородки в исследуемой группе составила $87 \text{ г} \pm 13,1 \text{ г}$, что выше аналогичного показателя в контрольной группе на 26,5 %.

Сердечный индекс в группе лиц, при жизни длительно употреблявших опиаты в сочетании с этанолом, на 18,7 % превышал таковой в контрольной группе. Желудочковый индекс в исследуемой группе составил $0,51 \pm 0,03$, превышая аналогичный показатель в контрольной группе на 21,5 %. Предсердный индекс в исследуемой группе уменьшился по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе на 3,2 %.

Таким образом, в исследуемой группе отмечалось увеличение ширины и высоты полостей сердца. При этом в большей степени увеличились размеры желудочков, увеличение полостей предсердий имело несколько менее выраженный характер. При этом, толщина стенок желудочков изменилась не столь значительно, как ширина и высота данных полостей.

При микроскопии была отмечена гетерогенность различных участков миокарда. По характеру патоморфологических изменений было выделено 3 основных группы изменений. В первой группе преобладали очаговые повреждения миокарда и выраженный отек стромы. При поляризационной микроскопии были выявлены выраженные очаговые повреждения кардиомиоцитов в виде сегментарных контрактур 1-й, 2-й и 3-й степеней, внутриклеточного миоцитолизиса, а также глыбчатого распада миофибрилл. Также были выявлены экстравазаты в виде мелких очагов внесосудисто рыхло лежащих эритроцитов с чёткими контурами, без реактивных изменений.

Отмечалось умеренное разрастание соединительной ткани в окружности сосудов, в ряде случаев волокна соединительной ткани располагались между мышечными волокнами. На фоне склеротических изменений в 64 % случаев была обнаружена умеренная инфильтрация стромы миокарда лимфоцитами и гистиоцитами, располагавшихся преимущественно между мышечными

волокнами в виде мелких очагов. Кроме того, в 62 % наблюдений преимущественно между мышечными волокнами и вокруг сосудов были выявлены тучные клетки, которые в 35 % случаев находились в состоянии дегрануляции, чего не наблюдалось в контрольной группе.

При проведении морфометрической оценки срезов отмечалось увеличение объемной плотности кардиомиоцитов по сравнению с контрольной группой на 10 %. Объемная плотность интерстиция в исследуемой группе составила $9,56 \% \pm 0,38 \%$ ($p < 0,05$), что меньше по сравнению с контрольной на 22,5 %. Объемная плотность сосудистого русла была меньше в исследуемой группе, чем в контрольной группе на 67,5 % и составила $2,81 \% \pm 0,15 \%$ ($p < 0,05$). Площадь ядер в исследуемой группе составила $123 \text{ мкм}^2 \pm 2,71 \text{ мкм}^2$, в контрольной – $121 \text{ мкм}^2 \pm 2,52 \text{ мкм}^2$.

Во второй группе изменений преобладали признаки регенерации миокарда и формирования нежной волокнистой соединительной ткани.

При окраске по ван-Гизону и по Маллори соединительная ткань располагалась преимущественно в окружности сосудов, значительно реже - в межмышечных пространствах. В составе соединительной ткани преобладали эластические и ретикулярные волокна. Коллагеновые волокна определялись только в периваскулярных участках соединительной ткани. Соединительнотканые волокна располагались в виде тонких рыхлых тяжей с четкой ориентацией волокон, среди которых отмечалось большое количество фибробластов. Очаговые повреждения кардиомиоцитов были представлены обратимыми изменениями в виде контрактур 1-й и 2-й степени, а также субсегментарных контрактур и полос диссоциации кардиомиоцитов.

При проведении микроскопической морфометрии в данных участках миокарда было отмечено увеличение объемной плотности интерстиция по отношению к контрольной группе на 17 % ($14,94 \% \pm 0,39 \%$ при $p < 0,05$). При этом, объемная плотность коллагена составила $1,62 \% \pm 0,25 \%$ ($p < 0,05$), в то время как в контрольной группе коллагеновые волокна обнаружены не были. Объемная плотность кардиомиоцитов составила $81,17 \% \pm 0,34 \%$ ($p < 0,05$) и превышала аналогичный показатель в контрольной группе всего на 3 %. При

этом площадь ядер составляла $148,63 \text{ мкм}^2 \pm 3,11 \text{ мкм}^2$ ($p < 0,05$), что на 17 % больше, чем в контрольной группе. Так же отмечалось снижение объемной плотности сосудов до $4,13 \% \pm 0,21 \%$ ($p < 0,05$), данный показатель был ниже, чем в контрольной группе более, чем в 2 раза (53,4 %).

В третьей группе изменений было выявлено формирование диффузного стромального кардиосклероза, наблюдалась атрофия кардиомиоцитов. В срезах, окрашенных по ван-Гизону и по Маллори, волокна соединительной ткани располагались в окружности сосудов, в межмышечных пространствах, а также между отдельными мышечными волокнами. В части полей зрения отмечалось разрастание соединительной ткани в виде очагов с замещением кардиомиоцитов. В ряде полей зрения наблюдалась дезорганизация мышечных волокон. Склеротические изменения отмечались также и в стенках артерий. При исследовании срезов миокарда в поляризованном свете в некоторых мышечных волокнах препаратов этой группы просматривались единичные сегментарные контрактуры 1-й и 2-й степени, субсегментарные контрактуры и полосы диссоциации кардиомиоцитов.

При морфометрической микроскопии было отмечено значительное расширение межмышечных пространств за счет кардиосклеротических изменений и отека стромы миокарда. Объемная плотность интерстиция на этих участках в исследуемой группе на 60 % превышала показатели в контрольной группе и составила $20,67 \% \pm 0,77 \%$ ($p < 0,05$). Также отмечалось уменьшение объемной плотности кардиомиоцитов и сосудов соответственно на 10 % и 39 % по сравнению с контрольной группой. Объемная плотность коллагена составила $5,30 \% \pm 0,57 \%$ ($p < 0,05$), волокна которого располагались преимущественно периваскулярно. Площадь ядер кардиомиоцитов составляла $101 \text{ мкм}^2 \pm 2,29 \text{ мкм}^2$, что на 16,5 % меньше, чем в контрольной группе.

Результаты проведенного ультраструктурного морфометрического исследования эндотелиоцитов микрососудов в контрольной группе показали, что объемная плотность структур митохондрий составила $9,16 \% \pm 0,73 \%$, а этот же показатель для гранулярной эндоплазматической сети $12,32 \% \pm 0,56 \%$. При морфометрическом подсчете микропиноцитозных везикул было выявлено,

что объемная плотность люминальных микропиноцитозных везикул была $10,14 \% \pm 1,22 \%$, объемная плотность базальных микропиноцитозных везикул цитоплазмы составила $8,11 \% \pm 0,92 \%$, а этот же показатель для микропиноцитозных везикул был равен $7,36 \% \pm 1,42 \%$.

В структуре эндотелиоцитов кровеносных капилляров миокарда у потребителей психоактивных веществ были выявлены клетки с различной ультраструктурной организацией.

В зонах острых очаговых повреждений кардиомиоцитов и выраженного отека стромы миокарда эндотелиальные клетки находились в состоянии набухания. Об этом свидетельствовало снижение объемной плотности митохондрий и гранулярной эндоплазматической сети в таких клетках на 48% и 54% по сравнению с контрольной группой, составившей соответственно $4,38 \% \pm 0,94 \%$ и $6,65 \% \pm 0,39 \%$. Также в исследуемой группе объемная плотность цитоплазматических и люминальных микропиноцитозных везикул была меньше, чем в контрольной группе на 53% и 30% соответственно и составила $4,31 \% \pm 0,65 \%$ и $7,16 \% \pm 0,38 \%$. При этом объемная плотность базальных микропиноцитозных везикул ($9,12 \% \pm 0,68 \%$) была увеличена по сравнению с контролем на 20% . Также отмечалось снижение количества полисомальных рибосом и отсутствие крист в митохондриях.

В зонах регенерации миокарда и формирования нежной волокнистой соединительной ткани были выявлены эндотелиальные клетки с повышенной на 60% по сравнению с контролем объемной плотностью мембран гранулярной эндоплазматической сети ($20,25 \% \pm 1,27 \%$). Объемная плотность митохондрий увеличилась по сравнению с контрольной группой на 15% и составила $10,74 \% \pm 1,54 \%$. Отмечалось снижение объемной плотности люминальных и цитоплазматических микропиноцитозных везикул на 23% и $39,6 \%$ соответственно, при этом объемная плотность базальных микропиноцитозных везикул увеличилась по сравнению с контролем на 34% . Кроме того, в данных эндотелиоцитах отмечалось увеличение содержания прикрепленных и свободных полисомальных рибосом, количества микроворсинок на люминальной поверхности эндотелиоцита и их клазмотоз. Согласно

литературным данным, указанные изменения свидетельствуют о повышенной транспортной (обменной) функции эндотелиальных клеток (Шахламова В. А., 2007).

В зоне формирования диффузного кардиосклероза в эндотелиальных клетках отмечалось снижение объемной плотности гранулярной эндоплазматической сети на 25 %. Объемная плотность митохондрий по сравнению с контрольной группой незначительно увеличилась (на 3 %). Объемная плотность люминальных и цитоплазматических базальных микропиноцитозных везикул увеличилась по сравнению с контрольной группой на 38 % и 42 % соответственно. Объемная плотность базальных микропиноцитозных везикул возросла по сравнению с контрольной группой почти в 3,3 раза. Также отмечалось снижение количества полисомальных рибосом.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что при хронической сочетанной интоксикации опиатами и этанолом развивается вторичная токсическая кардиомиопатия, протекающая по типу дилатационной. Выявленные патоморфологические изменения миокарда свидетельствуют о стадийности течения патологического процесса в связи с сочетанным использованием этих психотропных веществ. В ответ на острую интоксикацию опиатами и этанолом развиваются острые очаговые повреждения миокарда с последующим замещением погибших клеток соединительной тканью. Развитие компенсаторно-приспособительных процессов сопровождается гипертрофией кардиомиоцитов, при этом отмечается усиление транспортной функции эндотелиоцитов. Дальнейшее сочетанное использование опиатов и этанола сопровождается истощением компенсаторно-приспособительных механизмов, развитием дистрофических изменений эндотелиоцитов и нарушением транспортных процессов в клетке, что приводит к атрофии кардиомиоцитов.

ВЫВОДЫ

1. При хронической сочетанной интоксикации опиатами и этанолом происходит увеличение массы и размеров сердца, высоты и ширины обоих предсердий и желудочков, желудочкового и сердечного индексов, что

свидетельствует о развитии вторичной токсической кардиомиопатии.

2. При вторичной токсической кардиомиопатии, сформировавшейся в результате хронической сочетанной интоксикации опиатами и этанолом, выявлены острые очаговые повреждения кардиомиоцитов с последующим развитием перимускулярного и паравазального кардиосклероза, при этом компенсаторно-приспособительные процессы приводят к гипертрофии мышечных волокон, а развивающееся истощение компенсаторных возможностей сопровождается атрофией кардиомиоцитов.

3. При хронической сочетанной интоксикации опиатами и этанолом отмечена гетерогенность структуры кровеносных капилляров в участках миокарда, где развиваются его острые очаговые повреждения на фоне выраженного отека стромы; в процессе регенерации образуется нежная волокнистая соединительная ткань и развивается диффузный кардиосклероз.

4. В зонах острых очаговых повреждений миокарда и выраженного отека стромы эндотелиальные клетки находятся в состоянии набухания, о чем свидетельствует снижение электронной плотности цитоплазматического матрикса, уменьшение объемной плотности мембран гранулярной эндоплазматической сети, снижение содержания прикрепленных и свободных полисомальных рибосом, всех видов микропиноцитозных везикул, отсутствие крист в митохондриях.

5. В зонах регенерации миокарда и формирования нежной волокнистой соединительной ткани были обнаружены эндотелиальные клетки с повышенной объемной плотностью мембран гранулярной эндоплазматической сети, увеличенным содержанием прикрепленных и свободных полисомальных рибосом, а также митохондрий с хорошо выраженными кристами, что свидетельствует о повышенной транспортной (обменной) функции данных клеточных элементов.

6. В зонах формирования диффузного кардиосклероза в эндотелиальных клетках развиваются дистрофические изменения, связанные со снижением количества органелл белкового синтеза и накоплением микропиноцитозных везикул, как результат нарушения транспортных процессов в клетке.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При аутопсии в случаях хронической сочетанной интоксикации опиатами и этанолом, для объективности морфологической диагностики вторичной токсической кардиомиопатии, исследование сердца необходимо проводить в следующей последовательности: а) при макроскопической оценке целесообразно проводить органометрический анализ в соответствии с имеющимися методическими рекомендациями по макроскопической и органометрической оценке сердца Л.Б. Митрофановой и Х.К. Аминева (1998), в ходе проведения которого необходимо установление желудочкового и сердечного индексов; б) забор кусочков из сердца для микроскопического исследования рекомендуется осуществлять в соответствии с рекомендациями Ю.Г. Целлариуса и соавт. (1980); в) для определения паренхиматозно-стромальных взаимоотношений миокарда при проведении микроскопического исследования следует использовать срезы, окрашенные по ван-Гизон или по Маллори; г) с целью выявления острых очаговых повреждений миокарда рекомендуется проводить оценку нативных срезов с применением поляризационной микроскопии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Патоморфология миокарда при острой и хронической комбинированной интоксикации наркотическими веществами и этанолом / В.П. Новоселов, С.В. Савченко, С.А. Бородин, **Е.В. Кузнецов**, В.Г. Циммерман // **Патология кровообращения и кардиохирургия.** – 2006. – № 3. – С. 82-84.
2. Особенности органопатологии у потребителей наркотиков по данным материалов аутопсий / В.П. Новоселов, С.В. Савченко, А.Ю. Гусаков, **Е.В. Кузнецов** // **Сибирский вестник психиатрии и наркологии.** – 2008. – № 2. – С. 58-60.
3. Морфология миокарда при острой и хронической интоксикации опиатами и этанолом / В.П. Новоселов, С.В. Савченко, С.А. Бородин, **Е.В. Кузнецов**, Д.А. Степаков // **Сибирское медицинское обозрение.** – 2010. – № 4. – С. 39-43.
4. Морфологическое обоснование формирования самостоятельного

варианта токсической кардиомиопатии при хронической интоксикации опиатами и этанолом / В.П. Новоселов, С.В. Савченко, **Е.В. Кузнецов**, Б.Ф. Титаренко // **Сибирский медицинский журнал (Томск)**. – 2011. – № 2. – С. 30-33.

5. Оценка ультраструктурных изменений кардиомиоцитов при хронической интоксикации опиатами и этанолом / В.П. Новоселов, С.В. Савченко, **Е.В. Кузнецов**, Б.Ф. Титаренко // **Сибирское медицинское обозрение**. – 2011. – № 5. – С. 17-20.

6. Оценка состояния миокарда и ультраструктуры его микрососудов при хронической интоксикации опиатами и этанолом / В.П. Новоселов, С.В. Савченко, Н.П. Бгатова, **Е.В. Кузнецов**, Б.Ф. Титаренко, С.А. Старостин // **Патология кровообращения и кардиохирургия**. – 2011. – № 3. – С. 67-70.

7. Особенности формирования кардиомиопатии при длительной комбинированной интоксикации наркотическими веществами и этанолом / В.П. Новоселов, С.В. Савченко, С.А. Бородин, **Е.В. Кузнецов**, А.Ю. Гусаков // **Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики**. – Новосибирск, 2008. – Вып. 14. – С. 128-131.

8. Формирование токсической кардиомиопатии при хронической комбинированной интоксикации наркотическими веществами и этанолом / В.П. Новоселов, С.В. Савченко, **Е.В. Кузнецов**, Д.А. Степаков // **Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики**. – Новосибирск, 2009. – Вып. 15. – С. 166-169.

9. Особенности патологии миокарда при хронической сочетанной интоксикации опиатами и этанолом / В. П. Новоселов, С. В. Савченко, **Е. В. Кузнецов**, Д. А. Степаков // **Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики**. – Новосибирск, 2010. – Вып. 16. – С. 149-151.

10. Токсическая кардиомиопатия при хронической интоксикации опиатами и этанолом / В.П. Новоселов, С.В. Савченко, **Е.В. Кузнецов**, Б.Ф. Титаренко // **Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики**. – Барнаул-Новосибирск, 2011. – Вып. 17. – С. 150-154.

11. Ультраструктурные изменения миокарда при токсической кардиомиопатии в результате хронической комбинированной интоксикации

опиатами и этанолом / В.П. Новоселов, С.В. Савченко, **Е.В. Кузнецов**, Б.Ф. Титаренко // Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики. – Барнаул-Новосибирск, 2011. – Вып. 17. – С. 318-321

12. Морфология сердца при хронической интоксикации опиатами и этанолом / В.П. Новоселов, С.В. Савченко, **Е.В. Кузнецов**, Б.Ф.Титаренко // Вестник судебной медицины. – Новосибирск, 2012. – № 1. – С. 26-30.

13. Ультраструктурные особенности сосудов микроциркуляторного русла миокарда при хронической интоксикации наркотическими веществами и этанолом / В.П. Новоселов, С.В. Савченко, **Е.В. Кузнецов**, Б.Ф. Титаренко // Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики. – Барнаул-Новосибирск, 2012. – Вып. 18. – С. 236-239.

14. **Кузнецов, Е.В.** Особенности формирования кардиомиопатии при хронической сочетанной интоксикации опиатами и этанолом / **Е.В. Кузнецов**, Д.А. Степаков // Авиценна-2010 : материалы 1-ой Рос. (итоговой) конкурс-конф. студентов и молодых ученых. – Новосибирск, 2010. – С. 460-461.

15. **Кузнецов, Е.В.** Ультраструктурные особенности токсической кардиомиопатии при хронической сочетанной интоксикации наркотическими веществами и этанолом / **Е.В. Кузнецов**, Д.А. Степаков // Авиценна-2011 : материалы 2-ой Российской (итоговой) конкурс-конф. студентов и молодых ученых. – Новосибирск, 2011. – С. 413-414/

16. Морфологические изменения миокарда при вторичной токсической кардиомиопатии в случае хронической сочетанной интоксикации опиатами и этанолом / В.П. Новоселов, С.В. Савченко, **Е.В. Кузнецов**, Б.Ф. Титаренко // Задачи и пути совершенствования судебно-медицинской науки и экспертной практики в современных условиях : труды VII Всероссийского съезда судебных медиков. – М., 2013. – Том 1. – С. 267-269.

17. **Кузнецов, Е.В.** Морфологические критерии токсической кардиомиопатии при хронической интоксикации наркотическими веществами и этанолом / **Е.В. Кузнецов**, Д.А. Степаков // Авиценна-2009 : материалы ежегод. конкурс-конф. студентов и молодых ученых. – Новосибирск, 2009. – С. 307-308.