doi: 10.17116/sudmed201558230-31

Иммуногистохимическое исследование структур проводящей системы сердца при смерти от алкогольной кардиомиопатии

Д.м.н. А.В. КОВАЛЕВ, д.м.н. Д.В. БОГОМОЛОВ, н.с. Б.Н. КУЛЬБИЦКИЙ, д.б.н. Л.Э. ЗАВАЛИШИНА, д.м.н. М.В. ФЕДУЛОВА

ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» (дир. — д.м.н. А.В. Ковалев) Минздрава России, Москва, Россия, 125284

The immunohistochemical study of the structures of the cardiac conduction system in the case of death from alcoholic cardiomyopathy

A.V. KOVALEV, D.V. BOGOMOLOV, B.N. KUL'BITSKY, L.E. ZAVALISHINA, M.V. FEDULOVA

Federal state budgetary institution «Russian Centre of Forensic Medical Expertise», Russian Ministry of Health, Moscow, Russia, 125284

Цель исследования — изучение морфологических критериев токсической кардиомиопатии с помощью гистологических и иммуногистохимических методов. Приведены результаты ИГХ-исследования САУ и рабочего миокарда при АКМП. Выявлены незначительное повышение экспрессии виментина, снижение экспрессии саркомерного актина, повышение экспрессии фибриногена в структурах САУ и сократительного миокарда. Высказано предположение о роли повреждения мембранного аппарата клеток водителя ритма в возникновении аритмий, характерных для танатогенеза при АКМП.

Ключевые слова: хроническая алкогольная интоксикация, алкогольная кардиомиопатия, иммуногистохимическое исследование, танатогенез.

The objective of the present study was to study the morphological criteria for toxic cardiopathy with the use of histological and immunohistochemical methods. The results of immunohistochemical studies of the sinoatrial node---???---(SAN) and the working myocardium in the patients presenting with alcoholic cardiomyopathy (ACMP) are presented. It was shown that vimentin expression in the SAN structures and the contractile myocardium is slightly increased whereas the expression of sarcomeric actin is decreased and that of fibrinogen is increased too. The authors put forward an assumption about the role of lesions in the membrane apparatus of the pacemaker cells in the development of arrhythmia characteristic of tanatogenesis associated with alcoholic cardiomyopathy.

Keywords: chronic alcohol intoxication, alcoholic cardiomyopathy, immunohistochemical studies, tanatogenesis.

Судебно-медицинская диагностика хронического отравления этанолом и одного из его самых частых проявлений, а именно — алкогольной кардиомиопатии (АКМП), до сих пор остается в числе наиболее актуальных и сложных в диагностическом отношении проблем судебно-медицинской экспертизы и патологической анатомии.

В литературе существует мнение, что гистологические признаки АКМП неспецифичны и сходны с таковыми при дилатационной кардиомиопатии [1, 2]. Смерть пьющего человека при несмертельной алкоголемии остается проблемной в диагностическом отношении, особенно если имеется сочетание признаков АКМП и ишемической болезни сердца (ИБС), а это далеко не казуистика в судебно-медицинской практике.

Классические судебно-гистологические методы, служащие базой экспертной оценки патологии АКМП, имеют значительные недостатки. Так, в частности, возможен лишь описательный метод при такой диагностике, позволяющий в лучшем случае судить об общей картине патологии сердца при АКМП, не уточняя тонкостей нарушения внутрисердечного гомеостаза, характерных для конкретного танатогенеза.

Клинические и секционные наблюдения отдают пальму первенства при таких расстройствах фатальному нарушению проводимости и возбудимости миокарда. При ИБС доказана роль реперфузионных поражений, ведущих к нарушению сердечного ритма, чего нельзя сказать об АКМП. В связи с этим подлежат изучению изменения в структурных элементах некоторых узлов проводящей системы сердца (ПСС) при скоропостижной смерти от АКМП.

На современном этапе большое значение имеют методы иммуногистохимии (ИГХ) для решения различных диагностических задач [3—5]. Несомненно, что методики ИГХ в странах с развитой системой диагностики сегодня являются обязательной частью многих исследований, например в онкоморфологии. Только они обеспечивают достоверно специфическую визуализацию локализации в тканях различных клеток, их рецепторов, ферментов, иммуноглобулинов, компонентов клеточного цитоскелета (сократительные и промежуточные филаменты) и даже отдельных генов. Они позволяют изучать секреторные, экссудативные и репаративные процессы фактически на молекулярном уровне. При большинстве видов отравлений именно на молекулярном уровне находятся патохи-

© Коллектив авторов, 2015

e-mail: kovalev@rc-sme.ru

Результаты ИГХ-исследования

Антитела	АКМП		Группа сравнения (травма)	
	сократительный миокард	САУ	сократительный миокард	САУ
Фибриноген	+++	++	+	+
Саркомерный актин	++	+	+++	++
Виментин	++	++	+	+

Примечание. + — признак слабо выражен; ++ — умеренно выражен; +++ — резко выражен.

мические мишени действия яда, в том числе этанола, и метод ИГХ позволяет эти процессы визуализировать.

Основную группу составили 30 наблюдений (18 мужчин и 12 женщин в возрасте от 35 до 60 лет) скоропостижной и внезапной смерти от АКМП. Алкоголемия составила от 0,5 до 1,0‰, а концентрация этанола в моче — от 0,3 до 1,5‰. На вскрытии и при последующем гистологическом исследовании отметили различные комбинации синдромов хронической алкогольной болезни и классическую картину АКМП. Группу сравнения составили 10 наблюдений смерти от различных видов травмы без наличия этанола и каких-либо малейших признаков ИБС и/или АКМП.

Синоатриальный узел (САУ) выделяли по общепринятой методике [6], также изъяли рабочий миокард из межжелудочковой перегородки.

Помимо гистологического исследования миокарда с применением стандартных окрасок (гематоксилин и эозин и по методу Ван-Гизона) были поставлены ИГХ-реакции с антителами по стандартному протоколу, указанному в инструкции к применению антител. При проведении ИГХ-исследования обязательно ставили положительный и отрицательный контроль.

При ИГХ-исследовании в случаях смерти от АКМП отметили повышенную экспрессию фибриногена по сравнению с нормой как в строме, так и в цитоплазме пораженных кардиомиоцитов **(рис. 1, на цв. вклейке)**, что свидетельствует о повышении сосудистой и мембранной проницаемости. Эта картина была менее выражена в тканях САУ. Выявили незначительное увеличение экспрессии виментина: мелкоочагово-диффузное (сетчатое) в паренхиме, мелкоочаговое в строме и в толще стенок сосудов. Необходимо отметить, что в САУ данное явление менее выражено, чем в сократительном миокарде.

Одной из проблем диагностики при использовании рутинных окрасок является морфологическая оценка насосной функции сердца. Морфологические маркеры терминальных осложнений нарушения некоторых функций сердечной мышцы в виде миоцитолиза, контрактурных повреждений и фрагментации могут быть успешно выявлены с помощью рутинных методик, однако для оценки насосной функции они непригодны [1, 2]. Задача морфолога при оценке сократительной функции миокарда — обнаружение субстрата сокращения, т.е. фибриллярного аппарата сердечных волокон. Одним из таких маркеров может служить саркомерный актин [4, 7]. Нами выявлено диффузное снижение экспрессии саркомерного актина по сравнению с нормой в кардиомиоцитах как сократительного, так и проводящего аппарата сердца **(рис. 2, на цв. вклейке)**. Возможно, этот феномен является морфологическим признаком снижения сократительной способности миокарда, столь характерного для клинического течения алкогольной болезни сердца.

Пусковым механизмом фибрилляции, исходя из наших данных, могут быть предположительно следующие процессы. Проникновение фибриногена и других плазменных медиаторов в САУ в связи с характерными нарушениями для хронической алкогольной интоксикации и абстинентного стресса [1, 2] ведет к дисфункции водителей ритма, что приводит к нарушениям их ритма, а в финале — к фатальной фибрилляции. Возможно, свой вклад в это вносят также липоматоз и фиброз стромы и ее отек, а также снижение сократимости.

Таким образом, приведенные факты свидетельствуют о диагностической значимости методов ИГХ в диагностике АКМП, в том числе для уточнения особенностей танатогенеза **(см. таблицу)**.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Кактурский Л.В.* Внезапная сердечная смерть (клиническая морфология). М: Медицина для всех 2000.
2. *Швалев В.Н., Сосунов А.А., Гуски Г.* Морфологические основы иннервации сердца. М: Наука 1992.
3. Иммуногистохимические методы. Руководство. Под ред. Г.А. Франка, П.Г. Малькова. М: Dako 2011.
4. *Богомолов Д.В., Кульбицкий Б.Н., Путинцев В.А.* Примеры использования иммуногистохимических методов в судебной медицине. В кн.: Актуальные вопросы профилактики и лабораторной диагностики в судебной медицине. Сборник материалов расширенной научно-практической конференции, посвященной 95-летию СПБ «Городское бюро судебно-медицинской экспертизы». СПб 2013.
5. *Коржевский Д.Э.* Теоретические основы и практическое применение методов иммуногистохимии. Руководство. СПб: Спецлит 2012.
6. *Автандилов Г.Г.* Основы патологоанатомической практики. М: РМАПО 1998; 115—117.
7. *Збруева Ю.В., Кульбицкий Б.Н., Кабакова С.С., Джуваляков П.Г., Богомолов Д.В., Федулова М.В.* Иммуногистохимические исследования ушиба сердца. Суд-мед эксперт 2013; 56: 1: 54—55.