

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Российский университет дружбы народов»

*На правах рукописи*

**КУЛЬБИЦКИЙ Борис Николаевич**

**СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ  
ИЗМЕНЕНИЙ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА  
ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ  
И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

3.3.5. Судебная медицина

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
**Сундуков Дмитрий Вадимович,**  
доктор медицинских наук

Москва – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>10</b>
1.1. Структурно-функциональная организация основных структур проводящей системы сердца .....	10
1.2. Алкогольная кардиомиопатия в генезе скоропостижной смерти .....	17
1.2.1. Особенности фармакокинетики этилового спирта и его влияние на сердечно-сосудистую систему.....	17
1.2.2. Патопфизиология АКМП .....	29
1.3. Морфофункциональная характеристика миокарда при ишемической болезни сердца .....	32
1.4. Резюме .....	43
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>49</b>
2.1. Материал проводимых исследований и его объем .....	49
2.2. Изъятие и подготовка материала .....	51
2.2.1. Синоатриальный узел .....	51
2.2.2. Пучок Гиса.....	53
2.2.3. Методика изъятия и подготовка материала.....	54
2.3. Методы гистологического исследования .....	54
2.4. Постановка ИГХ-исследования и оценка результатов.....	55
2.5. Морфометрический метод исследования .....	57
2.6. Статистический метод исследования .....	58
<b>Глава 3. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО И МОРФОМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....</b>	<b>60</b>
3.1. Результаты проведенного морфологического исследования .....	60
3.1.1. Исследование случаев АКМП .....	60
3.1.2. Исследование случаев ИБС.....	63
3.1.3. Исследование группы сравнения (травма).....	68
3.2. Морфометрическое исследование и статистический анализ.....	71
3.3. Резюме .....	89
<b>Глава 4. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МИОКАРДА .....</b>	<b>93</b>
4.1. Антитела, использованные в ИГХ-методе .....	93
4.2. Результаты проведенных ИГХ исследований .....	97
4.3. Обсуждение полученных результатов ИГХ реакции .....	101
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>103</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>107</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>108</b>

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>	<b>110</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>111</b>
<b>Приложение А (обязательное). Первичные результаты морфометрии.....</b>	<b>134</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

В современном мире скоропостижная смерть, несмотря на развитие высокотехнологичных медицинских методов диагностики и лечения, традиционно занимает первые места в структуре смертности. Ежегодно в Российской Федерации от заболеваний сердечно-сосудистой системы умирает более 1 млн человек и этот показатель гораздо больше, чем в развитых странах Европы, США и Японии [Чазов Е. И., 2014]. Известно, что среди всех причин скоропостижной смерти одно из первых мест занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) и другие заболевания, вызывающие нарушения в проводящей системе сердца.

По проведенным в последние годы статистическим исследованиям скоропостижная смерть является наиболее частым вариантом летальных исходов ИБС, таким образом погибает около 70% лиц, более чем в 2/3 случаев продолжительность фатального приступа не превышала 1 часа. Алкогольная кардиомиопатия (АКМП), является одним из самых опасных проявлений хронической алкогольной интоксикации, которое занимает одно из лидирующих мест по смертности в России, по данным статистических исследований последнего десятилетия. При этом следует отметить, что возраст скоропостижно умерших помолодел значительно, в большинстве своём это трудоспособного возраста люди, которые могли принести значительную пользу своему государству.

Несмотря на то, что смерть от заболеваний обычно является предметом исследования патологоанатомов, часто с вышеперечисленными смертельными заболеваниями приходится иметь дело судебным-медицинским экспертам, так как умершие на исследование могут доставляться без медицинских документов. К тому же под видом скоропостижной смерти может «прятаться» одна из причин насильственной смерти, и очень важно это диагностировать.

Основным пусковым фактором при скоропостижной смерти является электрическая нестабильность миокарда, приводящая к фибрилляции желудочков [Lovn B., De Silva R. A., Reich P., 1980]. А. Ф. Синев, Л. Д. Крымский писали следующее: «С. Веck еще в 1958 г. отметил, что даже при достаточном насыщении

кислородом, если его перфузия в разных отделах миокарда неравномерная, возникает диссонанс при электровозбудимости миокарда, а неравномерная электровозбудимость может привести к фибрилляции желудочков и смерти» [Синев А. Ф., Крымский Л. Д., 1985]. Факторы, способствующие электрической нестабильности сердца, могут быть обусловлены вегетативными нарушениями, гипертиреозом, гипертрофией миокарда, хронической алкогольной интоксикацией, интоксикацией симпатомиметиками и ингибиторами моноаминоксидазы и др. По данным Т. Н. Копьевой (1981), морфологические проявления электрической нестабильности сердца характеризуются 1) очагами ишемии миокарда; 2) кровоизлияниями и очагами повреждения по ходу нодальных трактов синусового узла; 3) кровоизлияниями или очагами повреждения, захватывающими большинство специфических мышечных волокон одного из центральных узлов проводящей системы или узкой части ножки пучка Гиса [Копьева Т. Н., 1981].

На сегодняшний день опубликовано много научных работ, в которых прямо либо косвенно затрагивалась тема скоропостижной смерти. Однако остаются неясными триггерные (пусковые) механизмы фатального нарушения в проводящей системе сердца, приводящие к нарушению ритма и коронарного кровотока, методы визуализации этих механизмов в целях постановки точного диагноза.

В современной патоморфологии широко используется иммуногистохимический метод выявления различных антигенов в тканях. Однако данный метод пока не нашел должного применения в разработке судебно-медицинских аспектов патологии при скоропостижной смерти. Морфологические изменения в проводящей системе сердца в данном случае – целесообразный материал для изучения с помощью иммуногистохимического метода.

Таким образом, исследования, приведённые в данной диссертационной работе, направлены на выявление морфологических изменений в проводящей системе сердца у умерших вследствие АКМП и ИБС и разработку на этой основе методики дифференциальной диагностики этих заболеваний, являются актуальными.

**Целью исследования** явилась разработка критериев судебно-медицинской оценки скоропостижной смерти от АКМП и ИБС на основе морфометрического и

ИГХ-исследования структур проводящей системы сердца (ППС) и сократительного миокарда сердца.

### **Задачи исследования**

1. Изучить изменения в структурах проводящей системы сердца и сократительного миокарда межжелудочковой перегородки при АКМП и ИБС с помощью морфометрического метода и ИГХ-исследования.

2. Провести сравнительный анализ обнаруженных морфологических изменений у лиц, умерших от АКМП и ИБС и вследствие травмы (группа сравнения).

3. Разработать дополнительные дифференциально-диагностические критерии скоропостижной смерти от АКМП и ИБС на основе ИГХ и морфометрического исследования изменений структур проводящей системы сердца и сократительного миокарда межжелудочковой перегородки.

**Научная новизна.** Проведено морфометрическое исследование и, впервые, ИГХ исследование структур проводящей системы и сократительного миокарда межжелудочковой перегородки сердца при АКМП и ИБС. Были выявлены дополнительные дифференциально-диагностические морфологические критерии смерти от АКМП и ИБС, полученные путем морфометрического и ИГХ исследования проводящей системы сердца и сократительного миокарда. Впервые проведена адаптация ИГХ-метода для решения судебно-медицинских задач при скоропостижной сердечной смерти.

**Теоретическая и практическая значимость.** Использование предложенных критериев позволяет облегчить и уточнить дифференциальную диагностику, а также составить более полную картину танатогенеза при скоропостижной смерти от АКМП и ИБС и, таким образом, повысить качество судебно-медицинской диагностики ИБС и АКМП как в повседневной, так и в научной практике судебно-медицинских экспертов.

**Личное участие автора.** Все экспериментальные исследования, включающие в себя набор материала, гистологическое, ИГХ и морфометрическое исследования, выполнены автором лично. Танатологическое исследование, набор

материала, работа с медицинской документацией осуществлялись в танатологических отделениях № 2 и № 10 ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения города Москвы» в 2010–2018 гг. Гистологическое, ИГХ- и морфометрическое исследования проводились на базе лаборатории патоморфологических и постмортальных исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский центр судебно-медицинской экспертиза» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва), а также на базе кафедры судебной-медицины лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования России. Анализ литературы, изложение результатов полученных данных, их статистическая обработка, составление заключения, формулирование выводов, разработка практических рекомендаций выполнены автором лично.

**Апробация диссертации.** Результаты исследования обсуждены и доложены на заседаниях ученого совета ФГБУ «РЦСМЭ» Минздрава России (Москва, 2010–2014); научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы судебно-медицинской экспертизы» (Москва, 2012); на научно-практической конференции «Актуальные вопросы судебной медицины и патологической анатомии» (Хабаровск, 2012); научно-практической конференции молодых ученых и специалистов с международным участием «Судебно-медицинская наука и практика» (Москва, 2012); научно-практической конференции, посвященной 50-летию медико-криминалистического отделения ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы» Московской области «Актуальные вопросы медико-криминалистической экспертизы: современное состояние и перспективы развития» (Москва, 2013); международных конференциях «Декабрьские чтения по судебной медицине в РУДН» (РУДН 2018, 2019, 2020, 2021); на международных конгрессах «Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики» (МОНИКИ, 2018, 2019).

**Внедрение результатов исследования.** Результаты работы внедрены в практическую деятельность ФГБУ «РЦ СМЭ» Минздрава России в ходе ответственного исполнения и реализации положений государственного задания на 2012–

2014 г., утвержденного 26.12.2011 заместителем Министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации В. И. Скворцовой, при выполнении фундаментальных научных исследований по теме: «Изучение морфологических эквивалентов танатогенеза при токсической кардиомиопатии и сочетании её с другими поражениями»; ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения города Москвы», а также внедрены в учебный процесс кафедры судебной медицины лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» и кафедры судебной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано **11** научных работ, в том числе **5** в изданиях, включенных в перечень ВАК, из них **4** в журналах, входящих в Scopus, и **1** в зарубежном научном журнале WoS.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 138 страницах компьютерной печати и состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Текст иллюстрирован 11 таблицами и 33 рисунками. Список литературы включает 239 источников, из них 121 отечественных и 118 зарубежных авторов.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Изучение изменений сердца при ИБС и АКМП с применением комплексного морфологического исследования с привлечением гистостереометрических и иммуногистохимических методов, продемонстрировало как черты сходства, так и различия в морфологической характеристике и танатогенезе этих заболеваний, что может быть использовано для дифференциальной диагностики.

2. При АКМП наблюдается умеренная экспрессия виментина в строме миокарда, включая структуры ПСС, умеренное снижение экспрессии саркомерного актина в кардиомиоците, а также значительная дисперсия поперечника кардиомиоцита по сравнению с аналогичным показателем при ИБС и менее выраженный фиброз стромы как в проводящем, так и в рабочем миокарде, преобладание липоматоза.

3. При ИБС выявляется значительная экспрессия виментина в строме миокарда, включая структуры ПСС, миозина ГМК и кальдесмона в меди артерий и



артериол и значительное снижение экспрессии саркомерного актина в гипертрофированных кардиомиоцитах.

4. Выраженная экспрессия фибриногена при смерти от обоих изученных заболеваний как в строме, так и в паренхиме рабочего миокарда, в большей степени в структурах сократительного миокарда межжелудочковой перегородки при АКМП, что свидетельствует о терминальной экссудации плазменных субстанций в структуры миокарда, включая ПСС, что говорит о повышении проницаемости сосудов и мембран клеток ПСС для этих субстанций и является маркером терминальной сосудисто-метаболической катастрофы как при ИБС, так и при АКМП. Этот признак может быть использован для выявления пусковых механизмов танатоге-неза при этих страданиях.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

«Среди главнейших проблем судебно-медицинской танатологии, проблема диагностики скоропостижной и внезапной смерти традиционно занимает видное место, так как с ее решением связана возможность ответа на вопросы следственных органов, в том числе о роде и темпе наступления смерти» [Богомолов Д. В., Пешкова И. А., Богомолова И. Н. и др., 2000; Бонитенко Ю. Ю., Ливанов Г. А., Бонитенко Е. Ю., Калмансон М. Л., 2000]. «При этом в литературе понятия внезапной и скоропостижной смерти являются неоправданно суженными. Как правило, под внезапной смертью подразумевается неожиданная смерть внешне здоровых лиц с коротким агональным периодом или вовсе без такового» [Компетентность эксперта ...].

«Между тем Д. В. Богомоллов и соавт. (2000) на большом клиническом материале продемонстрировали частую встречаемость неожиданной смерти среди пациентов стационара, при том что качество диагностики либо само течение заболевания не позволяло предполагать столь быстрый и неожиданный исход» [Богомоллов Д. В., Пешкова И. А., Богомолова И. Н. и др., 2000]. «Причем это касается далеко не только кардиологических отделений больниц» [Компетентность эксперта ...]. С учетом такой корректировки частота неожиданной смерти оказывается значительной. Генез скоропостижной смерти может быть различным и не последнюю роль в этом играют патологические изменения в структурах проводящей системы сердца.

### **1.1. Структурно-функциональная организация основных структур проводящей системы сердца**

«В современной литературе отмечается незначительное количество работ, посвященных изучению проводящей системы сердца как в норме, так и при патологии. Данный момент, вероятнее всего, в своей основе несколько факторов, замедляющих появление подобных исследований» [Столяров В. В., 2006]. Основные из них – это скрупулезность, методичность и длительность поиска структур проводящего миокарда сердца в гистологических препаратах.

Если подробнее углубиться в историю, можно увидеть, что кардиоморфологи

предвидели наличие синоатриального узла сердца еще до описания его морфологического компонента. Позже в результате детального микроскопического изучения произошло открытие синоатриального узла, выполняющего роль водителя ритма сердца, данный факт был доказан при помощи детального изучения и сопоставления электрофизиологических и анатомических аспектов. «Проводящая система сердца состоит из специализированных клеток, которые координируют сокращение камер сердца и инициируют сердцебиение.

**Синоатриальный узел** – это небольшая группа специализированных мышечных волокон сердца, которая находится в стенке правого предсердия. Он расположен справа от места впадения верхней полой вены и в норме вырабатывает электрический импульс для сокращения» [Патофизиология заболеваний ..., 2007]. Невооруженным глазом узел не распознается, так как по цвету сливается с окружающей тканью. Узел имеет форму плоского эллипса или полумесяца, расположенного горизонтально, с длиной около 10–15 мм, высотой 5 мм и толщиной 1,5 мм. «Особенностью синусно-предсердного узла является наличие непропорционально большой артерии, идущей в центре узла вдоль его продольной оси.

**Морфология синоатриального (СА) узла.** В СА-узле выделяется три вида мышечных волокон, морфологически отличающихся друг от друга» [Shimada T., Noguchi T., 1986]. «Так называемые П-волокна, которые составляют большинство, небольшие по размерам, имеют просто устроенные митохондрии и скудные миофибриллы» [Love E., Hartwich T., Takia M., 1988]. «Пустая саркоплазма является отличает эти волокна от двух других. Небольшое количество обычных сокращающихся мышечных волокон и переходные волокна между ними составляют другие два вида» [Чукбар А. В., 1987; Davies M. J., Pomerance A., 1971]. «Участок, содержащий большое количество П-волокон, обладает максимальной пейсмекерной активностью» [Chuagui B., 1972; Truex R. C., 1974]. «Центр синоатриального узла пронизывает непропорционально большая артерия» [Травин А. А., Михайлин С. И., Филиппов В. В., Шинкаренко А. А., 1982; Anderson K. R., Ho S. V., Anderson R. H., 1979]. «Существует гипотеза, что между пейсмекерными клетками синоатри-

ального узла и пульсацией этой артерии существует взаимосвязь, осуществляющаяся через эластические волокна, которые передают пульсацию на пейсмекерные волокна, данный факт является предпосылкой стабильного ритма» [Truex R. C., 1977].

**Топография атриовентрикулярного (АВ) узла.** АВ-узел находится в задней части межпредсердной перегородки, под эндокардом. Однако автор на практике столкнулся с некоторыми трудностями обнаружения данной структуры из-за некоторой топографической особенности variability расположения.

**«Морфофункциональная характеристика атриовентрикулярного узла.** Если касаться морфологии атриовентрикулярного узла, то данные литературы гораздо обширнее, что связано с его ролью в нарушении АВ-проводимости и местом его расположения. Большинство исследователей проводящей системы сердца в настоящее время согласны с тем, что предсердно-желудочковый узел является новым образованием и дискретной структурой в сердце птиц и млекопитающих, который развивается из внутреннего слоя дорсальной стенки предсердно-желудочкового канала и клеток мышечного гребня межжелудочковой перегородки» [Столяров В. В., 2006] (см. также [Синев А. Ф., Крымский Л. Д., 1985; Cheng G., Litchenberg W., Cole G. et al., 1999; Gorza L., Schiffmo S., Vitadello M., 1988; Moorman A. F. M., de Long F., Denyn M. M. F. J., Lamers W. H., 1998]).

«В атриовентрикулярном узле происходит урежение ритма сердечных сокращений, замедление скорости проведения, блокада распространения возбуждения, периодика Венкебаха. Есть предположения, что эти феномены обусловлены структурными особенностями атриовентрикулярного узла: различием в диаметре контактирующих клеток, принадлежащих к разным зонам узла; объединением клеток атриовентрикулярного узла в извилистые переплетенные волокна, контактирующие один с другим под разными углами; наличием тонких веточек, с помощью которых одна клетка контактирует с несколькими соседними. Основанием для этих предположений служат морфологические работы, не содержащие морфологических параметров и количественных измерений клеток атриовентрикулярного узла» [Столяров В. В., 2006] (см. также [Anderson R. H., 1972; Kum S., Baba N., 1971;

Tatsao S., Tsuyoshi N., 1986; Truex R. C., 1974]). «В узле выделяют три зоны, которые отличаются по форме, величине и способу взаимной ориентации составляющих волокон: зона перехода узла в пучок Гиса (нодальная – зона пучка Гиса – Н-Г) и атрионодальная (А-Н), собственно узловая зона (нодальная – Н-зона). Отношение площади окружающей соединительной ткани к площади, занятой проводящими кардиомиоцитами, примерно 4 : 1. Внутри соединительной ткани проходят множественные сосуды и нервные волокна» [Столяров В. В., 2006] (см. также [Anderson R. H., 1972; Marino T. A., Truex R. C., Marino D. R., 1979; Tatsao S., Tsuyoshi N., 1986; Truex R. C., 1974]).

Увеличению времени задержки возбуждения способствуют геометрические особенности А-Н и Н зон, а блокаде возбуждения – параметры мест взаимодействия Н и Н-Г зон [Венслаускас М. И., Макутенайте Р. К., 1975]. В АВ узле имеется «4 типа клеток: идентичные клеткам синоатриального узла – П-клетки; клетки типа Пуркинье; проводящие клетки; обычные сократительные клетки» [James T. N., Sherf L., 1968]. «Количество П-клеток, являющиеся генераторами ритма в АВ узле, небольшое или они отсутствуют» [Ventura C, Spurgeon H. A., Lakatta E. G. et al., 1992].

«При обычных условиях атриовентрикулярный узел не является источником ритма, а при отсутствии импульсов из синоатриального узла становится им. В обоих узлах проводимость довольно медленная (около 0,05 м/с), на что оказывает влияние отсутствие между П-клетками и проводящими клетками соединений типа нексусов и десмосом маленький и диаметр узловых проводящих волокон» » [Столяров В. В., 2006] (см. также [Rosen K. M., Wie D., Denes P. et al., 1975; Salonen J. T., Puska P., Nissinen A., 1983]). «Клетки типа Пуркинье являются наиболее специфичным типом клеток в пучке Гиса. Они имеют мало миофибрилл, содержащих небольшое количество миофиламентов, по размеру они шире и короче, чем рабочие кардиомиоциты. Перинуклеарная область большая и светлая. Вследствие небольшого числа миофибрилл, ориентированных случайно, складчатость сарколеммы выражена слабо. Отмечается обилие митохондрий в перинуклеарной области» [Столяров В. В., 2006] (см. также [James T. N., Sherf L., 1971; Meine T. J., Al-Khatib S. M., Alexander J. H. et al., 2005]).

**Топография пучка Гиса.** «Пучок Гиса отходит от АВ-узла и проходит через межжелудочковую перегородку спереди назад. Пучок Гиса внутри перегородки разделяется на широкую сеть волокон, которые проходят по левой части перегородки – левую ножку пучка Гиса, и на компактную часть в виде провода, идущего по правой стороне, – правую ножку пучка Гиса» [Патофизиология заболеваний ..., 2007].

**Морфология пучка Гиса.** «Пучок Гиса характеризуется, по сравнению с окружающим миокардом, более высокой холинэстеразной активностью, что говорит о наличии большого количества нервных окончаний» [Chuagui B., 1972]. «Некоторые исследователи выделяют 3 типа клеток, другие придерживаются мнения, что клетки проводящей системы столь гетерогенны, что их невозможно подразделить на какие-либо типы. У крыс большого количества клеточных типов не выявлено в пучке Гиса» [Червова И. А., Павлович Е. Р., 1979].

**«Особенности иннервации проводящей системы сердца и кровоснабжения.** В проводящей системе сердца наилучшая выраженность капиллярного русла характерна для области водителя ритма – пейсмекера (САУ), а наименьшая – для атриовентрикулярного узла и ножек пучка Гиса. Меньшая выраженность капиллярного русла в атриовентрикулярной части проводящей системы по сравнению с рабочим миокардом может являться показателем отличий в степени потребления кислорода проводящими элементами и рабочими кардиомиоцитами, что согласуется с ультраструктурными и гистохимическими данными о преобладании гликолиза в проводящей системе» [Червова И. А., Павлович Е. Р., 1981].

«Исследование иннервационных отношений сократительного и проводящего миокарда свидетельствует о выраженных различиях строения проводящего миокарда» [Столяров В. В., 2006] и нервно-мышечного аппарата рабочего миокарда [Червова И. А., Павлович Е. Р., 1979; Klatsky A. L., 1994]. Стоит отметить «неоднородность иннервации миоцитов не только в одной и той же части у разных типов клеток, но и в пределах разных частей проводящей системы» [Червова И. А., Павлович Е. Р., 1982]. «Больше выражены нервные волокна и терминали в предсердной части проводящей системы (синусовый и АВ-узел), чем в желудочковой (пучок Гиса и его ножки). Контролирующая функция нервной системы больше выражена

для проводящего миокарда, чем рабочего» [Столяров В. В., 2006].

Роль нейроэндокринных влияний в условиях нарастающей гипоксии снижается в пользу сердечного автоматизма, что ведёт к увеличению значения ПСС в обеспечении функционирования сердца.

«Как стали известны сами узлы обсуждается природа миокардиальной ткани, проводящей импульсы от синоатриального узла к атриовентрикулярному» [Столяров В. В., 2006]. Неуклонно уделяется внимание проблемам межузловой проводимости и выявлением морфологического субстрата [Anderson R. H., Ho S. V., Smith A., Becker A. E., 19; Hoffman B. F., 1979; Moorman A. F. M., Christoffels V. M., Anderson R. H., 2005]. «С использованием техники визуализации проводящих путей холинэстеразной реакцией и модифицированным методом окраски по Массону, в правом предсердии выявлено три пути специализированных мышечных волокон, связывающих синоатриальный и атриовентрикулярный узлы» [Copenhaver W. M., 1979].

«Сравнение субпопуляций клеток межузловых проводящих путей и миокарда правого предсердия выявило достоверные отличия в содержании мышечных и соединительнотканых элементов и недостоверные в содержании нервных структур» [Павлович Е. Р., 1983]. Межузловые проводящие пути образованы 1–3 мышечными пучками, исходящими из синусового узла [Червова И. А., Павлович Е. Р., 1981]. «Их кардиомиоциты имеют вытянутую веретенообразную форму, содержат меньшее число миофибрилл, по размерам меньше кардиомиоцитов рабочего миокарда правого предсердия» [Ayette A. S., 1987].

«Ритмическое сокращение сердца обеспечивается последовательным прохождением электрического импульса по проводящей системе. Признаком электрической стимуляции является потенциал возбуждения, который образуется за счет ионных токов через специальные каналцы сарколеммы» [Патофизиология заболеваний ..., 2007]. Ответственные за электрическое возбуждение «сердечные клетки, в соответствии с электрофизиологическими свойствами, разделены на 3 типа, изученными благодаря внутриклеточному введению микроэлектродов:

- 1) клетки пейсмекеры – водителя ритма (в САУ и АВУ);

2) специализированная, быстро проводящая ткань (например, волокна Пуркинье в пучке Гиса);

3) мышечные клетки желудочков и предсердий» [Патофизиология заболеваний ..., 2007].

В норме ритм сердца обеспечивается функцией синусово-предсердного узла, как сказано выше, в клетках которого происходит генерация синусовых импульсов. Если исходить из общепризнанных представлений о том, что возникновение фибрилляции связано с нарушениями возбудимости, проводимости и автоматизма сердца, большую актуальность приобретает изучение проводящей системы сердца, осуществляющей формирование и распространение импульсов возбуждения сердечных сокращений.

Детальный анализ зарегистрированных непосредственно перед смертью электрокардиограмм показывает, что в основе любого сердечного заболевания, в большинстве случаев приведшего к внезапной смерти, лежат острые нарушения ритма сердечной деятельности, переходящие в фибрилляцию желудочков или асистолию.

**«Ультраструктурная и метаболическая характеристика клеток проводящей системы.** Клетки проводящей ткани сердца отличаются от рабочих кардиомиоцитов толщиной и структурой гликокаликса сарколеммы, наличием меньшего количества миофибрилл, не имеющих упорядоченного расположения, меньшим размером митохондрий и более периферическим их расположением, умеренно выраженной саркоплазматической сетью, слабой выраженностью Т-системы» [Ventura C, Spurgeon H. A., Lakatta E. G. et al., 1992]. «Имеется ряд цитохимических особенностей. Клетки миокарда и проводящей системы различаются не только гистологически, но и биохимически. Волокна Пуркинье, в частности, синтезируют суданфильный жир при инкубации в сыворотке с добавлением олеиновой кислоты. Такой способностью не обладают обычные сердечные волокна» [Хитров Н. К., Пауков В. С., 1991].

«Представляют интерес данные о более сильной реакции на холинэстеразу в клетках проводящей ткани по сравнению с рабочим миокардом» [Wojzech-Moller F.



G., Trandum-Jensen J., 1972; Copenhaver W. M., 1981]. «В клетках всех отделов проводящей системы отмечается значительно более высокое, чем в рабочих кардиомиоцитах, содержание гликогена, который отличается от гликогена миокарда большей устойчивостью к аутолизу, действию кислот, относительно не растворим в воде» [Thornell L. E., 1974]. «Полагают, что в проводящей ткани гликолитический тип обмена веществ интенсивнее, чем окислительный. Ферменты метаболизма гликогена более активны в проводящей системе, чем в рабочем миокарде» [Racker D. K., Kadish A. H., 2000]. «С другой стороны, в кардиомиоцитах проводящей системы ниже активность таких ферментов, как сукцинатдегидрогеназа и цитохромоксидаза. Некоторые ультраструктурные характеристики и цитохимические показатели сближают клетки проводящей системы с эмбриональными клетками» [Ерохина И. Л., 1977; Gourdie R. G., Wei V., Kim V. et al., 1998]. «Активность аденилатциклазы и гуанилатциклазы, которые являются своеобразными маркерами синапсов, определяющих адрен- и холинергическую нервную передачу, локализована в сарколемме. Более высокая активность этих ферментов наблюдается в нексусах. В АВУ активность гуанилатциклазы выше, чем аденилатциклазы. В волокнах Пуркинье и ножек пучка Гиса аденилатциклаза более активна, чем гуанилатциклаза» [Бархина Т. Г., Щипакина Т. Г., Кондратьев В. Е., 1988].

## **1.2. Алкогольная кардиомиопатия в генезе скоропостижной смерти**

Среди основных заболеваний, приводящих к скоропостижной смерти, не последнюю роль играет алкогольная кардиомиопатия. Достаточно подробно описана морфология этого поражения сердца [Богомолов Д. В., Пиголкин Ю. И., Пешкова И. А. и др., 2003; Богомолов Д. В., Богомолова И. Н., Должанский О. В., 2005].

### ***1.2.1. Особенности фармакокинетики этилового спирта и его влияние на сердечно-сосудистую систему***

«Одни из первых упоминаний об алкогольных напитках встречаются в древнейших памятниках культуры каменного века, которые свидетельствуют о том, что человечество было знакомо с алкоголем ещё во времена палеолита. Ученые полагают, что

на заре развития человечества употребление алкоголя был коллективным и, возможно, сопровождало какие-либо внутриплеменные знаковые события.

Со временем, по мере усовершенствования социальной структуры общества, употребление алкоголя становится все более разнообразным и индивидуальным, и в то же время увеличивается число факторов, обуславливающих злоупотребление им» [Шляхтина Н. В., 2009] (см. также [Холмтрин Е., Литвак В., 1996; Шабанов П. Д., 1998; Criqui M. H., Ringel B. L., 1994; Greenspon A. J., Schaal S. F., 1983; Shkolnikov V., Mesle F., Vallin J., 1995]).

«Слово алкоголь происходит от арабского *al-kuh* или *al-kohl*, что переводится как «квинтэссенция, сущность». Под термином «алкоголь» мы подразумеваем этиловый спирт. В человеческом организме не обнаружено специфических рецепторов, чувствительных к этанолу. Однако он взаимодействует со многими компонентами клеток, включая вне- и внутриклеточные рецепторы, расположенные в мембранах многих органов, с вторичными посредниками рецепторов и ферментными системами клеток» [Шляхтина Н. В., 2009] (см. также [Брусин К. М., Сенцов В. Г., Меледин В. Ю., 2002; Eriksson C. J., 2001]).

«По виду воздействия на организм человека этиловый спирт является депримирующим средством. Однако за счет стимуляции возбуждающих медиаторных систем головного мозга прием его в небольших дозах способен тонизировать центральную нервную систему. При выраженной интоксикации этанолом возбуждаются тормозные системы центральной нервной системы, особенно гамма-аминомасляные и опиатэргические. С их функциональным действием связано увеличение угнетения сознания, нарушение гемодинамики и дыхания, которые возникают при тяжелых отравлениях этанолом» [Шляхтина Н. В., 2009] (см. также [Афанасьев А. А., Рубитель Л. Т., Афанасьев А. В., 2002; Головкин А. И., Бовтюшко В. Г., Ивницкий Ю. Ю., 1998; Капанадзе Р. В., Хоперия Л. А., Геченава Л. С. и др., 1983; Кушаковский М. С., 2000; Gronbaek M., Deis A., Sorensen T. I. et al., 1995; Hennekens C. H., 1998]).

«Концентрация этилового спирта в крови здорового человека в норме составляет 0,00015 г%, при этом этанол и продукты его разложения, такие как уксусная кислота, ацетальдегид, также взаимодействуют в динамическом равновесии друг с

другом и их концентрации жестко гомеостазированы. При злоупотреблении алкогольными напитками (более 60 мл в переводе на чистый этиловый спирт в сутки) это равновесие может нарушаться и изменять биохимические циклы деятельности человеческого организма» [Шляхтина Н. В., 2009] (см. также [Шевчук М. К., Петров А. Н., Георгианова Е. К., 1999; Grimm W., Sharcova J., Maisch B., 2002; Lieber C. S., 1991; Renaud S. C., Guéguen R., Schenker J., d'Houtaud A., 1998]).

«В клетках внутренних органов, а также нейронах головного и спинного мозга этанол начинает угнетать гексокиназную ферментную систему, обеспечивающую перфузию глюкозы через клеточные мембраны и трансформацию ее в глюкозо-6-фосфат. С этим механизмом взаимодействия при сахарном диабете связано гипогликемическое действие этанола. Вещества биохимической трансформации этилового спирта влияют на обмен веществ в нейронах, гепатоцитах, кардиомиоцитах под действием ферментных систем» [Шляхтина Н. В., 2009] (см. также [Говорин А. В., Горбунов В. В., 2008; Fulop M., 1993; Hegsted D. M., Ausman L. M., 1988]).

«Ключевым биохимическим следствием действия этанола и его метаболитов становится увеличение концентрации НАДН<sup>+</sup> в клетках многих органов и снижение концентрации НАД<sup>+</sup> в них. Нарушение биохимического равновесия в системе окислительно-восстановительных коферментов дегидрогеназ блокирует глюконеогенез, больше всего в таких значимых органах, как печень и почки. Проявлениями вышеперечисленных и иных молекулярных механизмов воздействия этанола являются нарушение образования энергии, изменение работы центральной нервной системы, отложение жира в паренхиматозных органах, гипогликемия и нарушение их функции в целом» [Шляхтина Н. В., 2009] (см. также [Головко А. И., Бовтюшко В. Г., Ивницкий Ю. Ю., 1998; Inoue H., Stickel F., Seitz H., 2001; Salonen J. T., Puska P., Nissinen A., 1983; Wrenn K. D., Slovis C. M., Minion G. E., Rutkowski R., 1991]).

«Возникающие патологические изменения в клетках при приеме этилового спирта лежат в основе нарушений деятельности гормональных, цитокиновых, синаптических и других систем организма» [Шляхтина Н. В., 2009] (см. также [Freiberg M. S., Samet J. H., 2005; Janszky I., Ljung R., Ahnve S. et al., 2008; Jokinen V., Tapanainen J. M., Seppanen T., Huikuri H. V., 2003; Vybiral T., Glaeser D. H.,

Goldberger A. L. et al., 1993]).

«Особенности фармакокинетики этанола необходимо знать для того, чтобы правильно оценить соотношение между принятой дозой спиртных напитков, концентрацией этилового спирта в плазме крови и возникающими при этом клиническими признаками отравления. Принятые внутрь алкогольные напитки всасываются преимущественно в тонкой кишке. Только 20% от их дозы всасывается в желудке. У здоровых людей «на голодный желудок» адсорбция этилового спирта завершается в течение 1 ч после однократного приема спиртных напитков. Пища значительно снижает их адсорбцию» [Шляхтина Н. В., 2009] (см. также [Бонитенко Ю. Ю., Ливанов Г. А., Бонитенко Е. Ю., Калмансон М. Л., 2000; Маркизова Н. Ф., Гребенюк А. Н., Ивницкий Ю. Ю., 2001]).

«20%-е растворы этанола всасываются быстрее, особенно с гидрокарбонатными водами. Жирная пища, напротив, замедляет всасывание этанола. Крепкие виды алкоголя (коньяк, виски, водка или «чистый» спирт) всасываются медленнее за счет вызванного ими пилороспазма и, следовательно, задержки эвакуации их из желудка» [Шляхтина Н. В., 2009] (см. также [Куценко С. А., 2003; Маркизова Н. Ф., Гребенюк А. Н., Ивницкий Ю. Ю., 2001]).

«В токсикокинетике этанола выделяют две фазы: резорбции и элиминации. Время от приема алкоголя до момента достижения максимальной концентрации его в крови составляет период резорбции. Время всасывания неодинаково на протяжении периода резорбции. В начале этого периода его резорбция довольно медленная, пока этанол находится в желудке, затем, при начале поступления в тонкую кишку, нарастает скорость всасывания, а в самом конце фазы резорбции всасывание опять замедляется. Полагают, что в зависимости от степени привыкания к алкоголю и индивидуальных особенностей организма резорбция заканчивается в разное время, но для каждого человека это время мало вариабельно. В фазе резорбции насыщение этанолом тканей и органов происходит быстрее, чем его метаболические превращения и выделение, поэтому и наступает увеличение его концентрации в крови» [Шляхтина Н. В., 2009] (см. также [Куценко С. А., 2003; Лужников Е. А., Костомарова Л. Г., 2002; Freiberg M. S., Samet J. H., 2005]).

«Насыщение тканей и органов алкоголем обратно пропорционально содержанию жира и прямо пропорционально содержанию в них воды. В организме взрослых мужчин общее содержание воды составляет в среднем 60%, у женщин (за счёт большего содержания в теле жира) – 65%, однако в цельной крови вода составляет 80% массы. Поэтому при установлении диффузионного равновесия содержание алкоголя в крови бывает выше, чем в среднем для большинства тканей организма» [Шляхтина Н. В., 2009] (см. также [Бонитенко Ю. Ю., Ливанов Г. А., Бонитенко Е. Ю., Калмансон М. Л., 2000; Маркизова Н. Ф., Гребенюк А. Н., Ивницкий Ю. Ю., 2001]).

«Гематоэнцефалический барьер этанол преодолевает довольно легко. Алкоголь достаточно хорошо сорбируется мозговой тканью, сей факт можно аргументировать хорошо выраженной васкуляризацией головного мозга и высоким содержанием воды. Возможно, именно с этим связана выраженная нейротропность и нейротоксичность этилового спирта» [Шляхтина Н. В., 2009] (см. также [Афанасьев А. А., Рубитель Л. Т., Афанасьев А. В., 2002; Кошкин И. В., 2011; О мерах по совершенствованию..., 2002; Bottiger L., 1998]).

«После всасывания 90–98% принятого алкоголя наступает фаза его экскреции. Из организма в неизменном виде выводится от 2 до 10% от всего всосавшегося этанола с выдыхаемым воздухом, мочой, потом, слюной и калом в течение 7–12 ч, оставшийся этанол окисляется до воды и углекислого газа. Длительность элиминации колеблется в пределах суток и во много раз превышает резорбцию. В среднем, алкоголь может удерживаться в организме несколько суток, с учетом индивидуальных особенностей» [Шляхтина Н. В., 2009] (см. также [Скворцов Ю. И., Панченко Л. Ф., Скворцов К. Ю., 2004; Ушакова Е. А., 2002]).

«В элиминационный период ткани и органы алкоголь выводят также пропорционально их степени кровоснабжения. В нервной ткани часто содержание алкоголя превышает его концентрацию в крови» [Шляхтина Н. В., 2009], а транспорт из спинномозговой жидкости и вещества мозга значительно отстает от экскреции из крови других тканей и органов. Этот факт объясняется тем, что при отсутствии алкоголя в конце фазы элиминации в крови он еще обнаруживается в тканях головного и спинного мозга. Большое практическое значение «это обстоятельство имеет

для клинической медицины, так как проясняется вопрос, почему действие этанола на центральную нервную систему дольше продолжается, чем можно было бы предполагать, исходя из динамики его содержания в крови» [Шляхтина Н. В., 2009] (см. также [Головкин А. И., Бовтюшко В. Г., Ивницкий Ю. Ю., 1998; Bottiger L., 1998; Child J. S., Kovick R. B., Levisman J. A., Pearce M. L., 1979]).

«За переработку или трансформацию этанола в организме в уксусную кислоту ответственны два фермента: спиртовая алкогольдегидрогеназа и ацетальдегиддегидрогеназа. Первый фермент вырабатывается печенью. В очень малых количествах она содержится в желудке» [Шляхтина Н. В., 2009]. Если данный вопрос рассмотреть на гендерном уровне, то можно сказать, что алкогольдегидрогеназы вырабатывается у мужчин в среднем в 2 раза больше, чем у женщин. Учитывая данный факт, «при употреблении одинакового количества этанолсодержащих напитков в плазме крови женщин концентрация этанола возрастает быстрее» [Шляхтина Н. В., 2009] (см. также [Маркова М. К., Афанасьев В. В., Цыбульский Э. К., 1999; Шабанов П. Д., 1998; Энтин Г. М., Гофман А. Г., Музыченко А. П., Крылов Е. Н., 2002; Evans H., Lewis M. J., Shah A., 1993]).

«Так называемый пресистемный метаболизм этанола частично метаболизируется в желудке, где вырабатываемой преимущественно микробной флорой желудка происходит его расщепление с помощью алкогольдегидрогеназы. Биологическая трансформация этанола – это типовая реакция токсификации, при которой образуются более токсичные по сравнению с исходным продуктом метаболиты» [Куценко С. А., 2003]. «Примерно около 10% принятого внутрь спирта выводится тканями почек и легких практически в неизменённом виде, в печени окисляется остальная его часть» [Bottiger L., 1998; Dimmer C., Szili-Torok T., Tavernier R. et al., 2003].

«Базовый путь биологической переработки этанола – окисление цитозольной алкогольдегидрогеназой до ацетальдегида, который в последующем в митохондриях гепатоцитов окисляется до уксусной кислоты» [Шабалин А. В., Гусева И. А., Шляхтина Н. В. и др., 2006]. Далее, «уксусная кислота утилизируется в цикле Кребса, для этого необходимы следующие условия: нормальная концентрация кислорода в крови ( $pO_2$  артериальное), в гепатоцитах активное протекание гликолиза,

достаточное количество гликогена в них, наличие запасов окислительно-восстановительных коферментов (флавиновых коферментов, тиамина, липоевой кислоты, пиридин-нуклеотидов и др.), что характерно для людей непьющих и ведущих здоровый образ жизни» [Афанасьева Е. Ю., Борисова Е. Я., Верстакова О. Л. и др., 2008] (см. также [Бонитенко Ю. Ю., Ливанов Г. А., Бонитенко Е. Ю., Калмансон М. Л., 2000; Evans H., Lewis M. J., Shah A., 1993; Lieber C. S., 1991; Zaidi M., Robert A., Fesler R. et al., 1997]).

Этанол биотрансформируют «оба вида дегидрогеназы, при чем практически с постоянной скоростью, которая составляет 7–10 г этанола в час, потребляют НАД<sup>+</sup>, которая восстанавливается до НАДН. Однако следует отметить следующий факт: чем большее количество этанола человеком принято, тем в клетке меньше становятся запасы НАД<sup>+</sup>» [Шляхтина Н. В., 2009] (см. также [Пауков В. С., Ерохин Ю. А., 2004; Aberle N., Ren J., 2003]).

«Таким образом, этанол истощает запасы НАД<sup>+</sup> в клетке, тем самым нарушая ход важнейших биохимических реакций, в которых участвует НАД<sup>+</sup>. Глюконеогенез является одной из таких реакций. Глюконеогенез – главный источник питания для нейронов головного мозга, он поддерживает энергообеспечение в клетках печени и почек. Если концентрация НАД<sup>+</sup> недостаточна, возникает гипогликемия, голодание мозга, снижается оборот цитратного цикла и продукция тепла» [Шляхтина Н. В., 2009] (см. также [Grimm W., Sharcova J., Maisch B., 2002; Kaufman D. W., Rosenberg L., Helmrich S. P., Shapiro S., 1985; Zaidi M., Robert A., Fesler R. et al., 1997]).

«Следует отметить, что есть и запасной вариант синтеза глюкозы из гликогена (гликогенолиз). Однако даже в здоровой печени запасы гликогена небольшие и их хватает максимум на сутки, в среднем на несколько часов. На некоторое время гликогенолиз покрывает расход глюкозы нейронами мозга и другими тканями, а затем истощение запасов гликогена усугубляет гипогликемию и вызывает связанные с ней осложнения.

Признаки острой алкогольной интоксикации возникают при достижении концентрации этанола в крови 1‰. Считают, что на этом уровне прекращается глюконеогенез» [Шляхтина Н. В., 2009].

«Выделяют 5 степеней тяжести отравления этанолом:

- 1) легкая степень – концентрация этанола 1–1,5‰;
- 2) средняя степень тяжести – 1,5–2,5‰;
- 3) тяжелая степень – 2,5–3‰;
- 4) тяжелое отравление с возможным смертельным исходом – 3–5‰;
- 5) смертельное отравление — 5‰ и более» [Гудвин Д. У., 2002].

«В каждой степени выделяют неосложненную и осложненную формы интоксикации. Тяжесть и частота и осложнений по мере роста концентрации этанола в плазме крови увеличиваются. У человека может возникнуть желудочковая экстрасистолия уже при концентрации этанола в крови 2‰. Острая интоксикация этанолом средней степени тяжести в этом случае становится опасной для жизни» [Шляхтина Н. В., 2009] [Гудвин Д. У., 2002; Жиров И. В., 2004; De Tsai W., Tsai J. H., 2002; Djousse L., Levy D., Benjamin E. J., et al., 2004; Dorozynski A., 1998].

«Осложнения острой интоксикации этиловым спиртом чаще возникают у людей умеренно, но постоянно пьющих, у лиц с отягощенным соматическим анамнезом, а также у пациентов с генетическими дефектами биотрансформации лекарственных веществ (например, у корейцев и иных представителей монголоидной расы). Основные осложнения острой интоксикации этанолом включают в себя: нарушение внешнего дыхания, гипертензию, гипотензию, алкогольный кетоацидоз, вторичную кому» [Шляхтина Н. В., 2009] (см. также [Куценко С. А., 2003; Bottiger L., 1998; Gorza L., Schiffmo S., Vitadello M., 1988; Zaidi M., Robert A., Fesler R. et al., 1997]).

Одним из фатальных осложнений является «состояние гипотензии, обусловленное нарушением сократительной способности миокарда вследствие его ишемии (стенокардия при острой алкогольной интоксикации наблюдается в 21% случаев), алкогольной кардиомиопатии или инфаркта миокарда, аритмиями» [Шляхтина Н. В., 2009] (см. также [Chomette G., Charpenter V., Auriol M., Tranbaloe P., 1981; Healthcare series for Windows ...; Hegsted D. M., Ausman L. M., 1988; Koskinen P., Kupari M., Leinonen H., 1987]).

«Достаточно частыми нарушениями ритма сердца, связанными с действием



этанолом, являются пароксизмы фибрилляции предсердий. Желудочковая тахикардия, желудочковая экстрасистолия встречаются реже. К примеру, научные исследования, проводимые на животных показали, что алкоголь значительно снижает порог фибрилляции желудочков сердца, поэтому безопасная для здорового человека желудочковая экстрасистола (экстрасистолы) может привести к фатальной фибрилляции желудочков сердца» [Шабалин А. В., Гусева И. А., Шляхтина Н. В. и др., 2006] (см. также [Поскребышева А. С., Смурова Ю. В., Трофимов Е. С., 2003; Copenhaver W. M., 1981; Djousse L., Levy D., Benjamin E. J. et al., 2004; Pochmalicki G., Genest M., Jibril H., 1997; Ruidavets J., Bataille V., Dallongeville J. et al., 2004; Wannamethee G., Shaper A., 1992]).

А. В. Пермяковым (1998) на основе данных литературы и на основании результатов собственных исследований выделены следующие заболевания и процессы, которые «могут быть непосредственной причиной смерти при алкогольном отравлении:

- механическая асфиксия от закрытия дыхательных путей пищевыми массами;
- угнетение и паралич дыхательного центра; геморрагический панкреонекроз (4%);
- алкогольная кардиомиопатия;
- блокада проводящей системы сердца в результате отёка и кровоизлияний (17%);
- панкреатит;
- алкогольный гепатит;
- жировой гепатоз (65%);
- цирроз печени;
- пигментный нефроз;
- гепаторенальный синдром;
- жировая эмболия сосудов лёгких и сердца» [Витер В. И., Пермяков А. В., Наумов Э. С., Наумова Е. Ю., 1999].

«Алкоголь, вызывающий расширение периферических артерий, может приводить к "синдрому обкрадывания", снижению перфузионного давления и перфузии тканей в жизненно важных органах дистальнее места стенозирования сосуда.

Данный эффект происходит вследствие снижения артериального давления и перераспределения крови в организме в пользу периферических артерий (например, кожи). Вероятно, данный факт объясняет смерть некоторых людей, которые в состоянии алкогольного опьянения принимали горячую ванну: в результате наступает фибрилляция желудочков из-за снижения перфузии миокарда» [Салихов И. Г., 2004] (см. также [Зотова Т. Ю., 2001; Coates R. A. et al., 1995; Mukamal K. J., Ding E. L., Djousse L., 2006; Rimoldi O., Pierini S., Ferrari A. et al., 1990; Rosenberg L., Slone D., Shapiro S. et al., 1981; Ruidavets J., Bataille V., Dallongeville J. et al., 2004]).

«Неадекватная реакция на окружающие события или физическая нагрузка во время алкогольного опьянения часто становятся причиной резкого повышения АД или фатальных аритмий у людей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Человек, впавший в алкогольную кому, погибает прежде всего от угнетения или гибели жизненно важных структур мозга» [Шляхтина Н. В., 2009], последствием которого является фибрилляция желудочков сердца [Лукошьявичюте А. И., Стасюкинене В. Р., 1989; Freiberg M. S., Samet J. H., 2005; Pochmalicki G., Genest M., Jibril H., 1997; Renaud S. C., Guéguen R., Schenker J., d'Houtaud A., 1998; Wrenn K. D., Slovis C. M., Minion G. E., Rutkowski R., 1991]. Существует и иное мнение, согласно которому «нарушения ритма сердца могут возникнуть уже после приема 90 мл водки у большинства лиц, хронически употребляющих спиртное, они сопровождаются чувством дурноты, нехватки воздуха и могут вызвать декомпенсацию гемодинамики и развитие коллапса» [Шляхтина Н. В., 2009] (см. также [Горбунов В. В., 2006; Маркова М. К., Афанасьев В. В., Цыбульский Э. К., 1999; Brown R., Crawford M., Natavio M. et al., 1998]).

«Алкогольное поражение сердца развивается вследствие прямого токсического воздействия алкоголя и, в большей степени, ацетальдегида, глубоких метаболических перестроек и изменений физико-химических свойств клеточных мембран, а также воздействия избыточно высвобождаемых катехоламинов в миокарде» [Шляхтина Н. В., 2009] (см. также [Bottiger L., 1998; Levy T., Walker S., Mason M. et al., 2001; Wrenn K. D., Slovis C. M., Minion G. E., Rutkowski R., 1991]).

«Влияние алкоголя на сосуды и сердце связано с тем, что этанол является

сосудистым ядом, при этом общее нарушение регуляции сосудистого тонуса проявляется на фоне вызываемых алкоголем изменений метаболизма, структуры и функции сердечной мышцы. Этанол, как и другие спирты, является типичным кардиотоксическим веществом, причем данный эффект усиливается отрицательным влиянием алкоголя на коронарный кровоток» [Шляхтина Н. В., 2009] (см. также [Витер В. И., Пермяков А. В., Наумов Э. С., Наумова Е. Ю., 1999; Лужников Е. А., Костомарова Л. Г., 2002; Di Castelnuovo A., Costanzo S., Bagnardi V. et al., 2006; Janszky I., Ljung R., Ahnve S. et al., 2008; Klatsky A. L., 1994]).

«Влияние этанола на сердечно-сосудистую систему в клиническом плане укладывается в картину алкогольной кардиомиопатии. Часть нарушений деятельности сердца, вызванных действием этанола, по клинической картине напоминает диспротеинемический миокардит, который может происходить на фоне алкогольной гепатопатии. Кроме этого, при явлениях хронической алкогольной интоксикации могут выявляться очаги ожирения миокарда, диффузный мелкоочаговый кардиосклероз, расширение полостей сердца» [Шляхтина Н. В., 2009] (см. также [Пауков В. С., Ерохин Ю. А., 2004; Сударикова Ю. В., Бакеева Л. Е., Цыпленкова В. Г., 1998; Freiberg M. S., Samet J. H., 2005]).

С недавнего времени «алкогольная кардиомиопатия считается основной формой так называемых «вторичных» кардиомиопатий, или специфических заболеваний миокарда. Термин «алкогольная болезнь сердца» в качестве нозологического был предложен McKenzi в 1906 г.» [Шляхтина Н. В., 2009].

Клинические данные, полученные в 1993 г., свидетельствуют о том, что нарушение диастолической функции левого желудочка прямо пропорционально зависит от употребления алкогольных напитков [Шиллер Н., Осипов М. А., 2005; Aguilar D., Skali H., Moye L., 2004; Fans R., Coats A. J., Henein M. Y., 2002; Kupari M., Koskinen P., 1991]. Это доказывает, что у людей, систематически употребляющих даже небольшие количества алкоголя, можно обнаружить наличие начальных, доклинических, нарушений диастолической функции левого желудочка.

Достаточно сложным и актуальным остается вопрос о возможном развитии расширения полостей (дилатации) сердца при алкогольной болезни. К примеру, в

некоторых высокоразвитых странах десятки миллионов больных с хронической формой алкогольной болезни, а типичное проявление, такое, как выраженная морфологическая картина АКМП, встречается не очень часто. При исследовании случаев смерти от АКМП морфологические маркеры этого заболевания обнаруживаются не всегда. Поэтому в таких случаях очень актуален вопрос о дифференциальной диагностике АКМП [Ерохин Ю. А., 2009; De Tsai W., Tsai J. H., 2002; Prazak P., Pfisterer M., Osswald S. et al., 1996].

Большинством исследователей признано существование АКМП как самостоятельной нозологической группы в наше время. Кардиомегалия является основным макроскопическим признаком АКМП, которая развилась «после длительного (не менее чем в течение 5 лет) систематического потребления алкогольных напитков в количествах, эквивалентных 80 мл чистого этилового алкоголя в день» [Шляхтина Н. В., 2009].

В большинстве случаев, у злоупотребляющих систематически алкоголем имеются признаки поражения сердца [Гудвин Д. У., 2002; Guillo P., Mansourati J., Maheu B. et al., 1997; Mukamal K. J., Ding E. L., Djousse L., 2006].

У многих вследствие данного нарушения наступает внезапная смерть, обусловленная сердечной патологией. Одним из главных грозных симптомов поражения миокарда при этом является остановка сердца вследствие фатального нарушения сердечного ритма. Доказано, что одной из частых причин смерти больных хроническим алкоголизмом являются выявленные предсмертные нарушения сердечного ритма [Lieber C. S., 1991; Wannamethee G., Shaper A., 1992].

«В остром периоде отмены алкоголя нарушения ритма сердца наиболее часто выявляются в виде нарушения автоматизма синусового узла, включающие в себя синусовую брадикардию, синусовую тахикардию и синусовую аритмию. У большинства обследованных имелись нарушения возбудимости» [Шляхтина Н. В., 2009] и проблемы с проводимостью – атриовентрикулярная блокада (реже) и синоатриальная (чаще) [Koskinen P., Kupari M., Leinonen H., 1987; Mäki T., Toivonen L., Koskinen P. et al., 1998].

### *1.2.2. Патофизиология АКМП*

«Структура неразрывно связана с функцией. Как же морфологически формируются описанные изменения, клинической картиной которых являются дисфункция желудочков сердца и снижение сократимости миокарда?

Хронический избыточный приём алкоголя является главным этиологическим фактором развития алкогольной кардиомиопатии. По оценкам разных авторов, истинная АКМП обычно развивается при потреблении алкоголя в количестве, эквивалентном  $\approx 100$  мл чистого этанола, в течение 10–20 лет ежедневно. Данные цифры могут показаться внушительными неискушённому, но здесь необходимо вспомнить о том, что среднее потребление алкоголя на душу населения в России колеблется около отметки 15 л, что соответствует 40 мл чистого этанола в день. 82% взрослого мужского населения России являются потребителями спиртного, а из этого множества каждый пятый злоупотребляет алкоголем злостно. Основным моментом диалектики алкоголизма является бифазное, кардиопротективно/кардиотоксическое действие алкоголя на органы человеческого организма. Эффекты алкоголя представляются дозозависимыми: рост вероятности развития ИБС отмечают как при полном воздержании от алкоголя, так и при злоупотреблении им. Рассмотрение кардиопротективного действия алкоголя, нивелирующегося при развитии алкогольной кардиомиопатии, выходит за рамки данной работы. Очертим круг возможных механизмов кардиомиопатогенного действия этанола» [Драпкина О. М., 2008]. «Наиболее важными из них представляются следующие:

- 1) влияние на метаболизм и энергообеспечение клетки;
- 2) прямое токсическое действие ацетальдегида и этанола на синтез белка;
- 3) срыв сопряжения между возбуждением и сокращением;
- 4) свободнорадикальное повреждение;
- 5) нарушение липидного обмена;
- 6) дисбаланс катехоламинов и других гормонов;
- 7) воздействие на цитоскелет;
- 8) ионный дисбаланс;
- 9) активация провирусов;

- 10) изменение процессов проведения и возбуждения в сердечной мышце;
- 11) токсическое действие алкогольных напитков, обусловленное примесями металлов (например, кобальта)» [Драпкина О. М., 2008].

**«Влияние алкоголя на метаболизм и энергообеспечение кардиомиоцитов.** Яркая картина жировой дистрофии миокарда имеет свои корни, глубоко уходящие в метаболизм. При высоких дозах алкоголя отношение НАДН + Н<sup>+</sup>/НАД<sup>+</sup> увеличивается. В то же время ацетальдегид, концентрация которого неуклонно растёт, ингибирует НАДН-дегидрогеназу митохондриальной цепи переноса электронов, в результате снижается окисление интермедиатов цикла Кребса. Результатом чего является ингибирование трех биохимических путей в печени (МЦПЭ, цикл Кребса, глюконеогенез) и двух – в сердце (МЦПЭ, цикл Кребса). Последствия вышеописанного биомеханизма следующие:

1. Часть «алкогольного» ацетил-КОА не окисляется в цикле Кребса, а используется для синтеза липидов (в печени), в миокарде же сходным образом ингибируется окисление липидов, что и приводит к жировой дистрофии.

2. Восстановленные интермедиаты начинают окисляться не на первом комплексе МЦПЭ (НАДН-дегидрогеназа ингибирована), а на втором, НАД-независимом, которым является сукцинатдегидрогеназа. Окисление глюкозы и гликогенолиз также ингибируются, морфологическим эквивалентом чего являются значительные скопления гликогена внутри вакуолей кардиомиоцитов» [Драпкина О. М., 2008].

**«Прямое токсическое действие этанола и ацетальдегида на процессы синтеза белка в кардиомиоцитах.** В настоящее время в этой ипостаси ведущая роль отводится не самому этанолу, а его чрезвычайно реакционному метаболиту – ацетальдегиду. Основной механизм повреждающего действия ацетальдегида заключается в связывании его с каталитическими центрами ферментов и нарушении метаболизма клетки. Показано, что этанол ингибирует синтез белка в кардиомиоцитах только в летальных концентрациях, в то время как даже низкие концентрации ацетальдегида (сопоставимые с таковыми у больных АКМП) значительно угнетают

его. Кроме этого, ацетальдегид оказывает опосредованно положительный хронотропный эффект на кардиомиоциты. Этот эффект, по-видимому, достигается за счёт повышения высвобождения из симпатических нервных волокон норадреналина. Как описано выше, при АКМП в надпочечниках накапливаются избыточные количества катехоламинов. Таким образом, характерная для АКМП дисфункция миокарда развивается при двойном дисбалансе катехоламинов: нейромедиаторов в синаптической щели (норадреналин) и гормонов в крови, омывающей миокард (адреналин). Представляет интерес тот факт, что назначение в эксперименте пропранолола с целью нивелирования излишнего влияния катехоламинов, как и предполагалось, сводит на нет положительные хронотропный и инотропный эффекты ацетальдегида, но не влияет на снижение синтеза белка! Значит, ингибирование синтеза белка ацетальдегидом опосредуется другим, отличным от катехоламинового, механизмом» [Драпкина О. М., 2008].

*«Нарушение сопряжения между сокращением и возбуждением.* «Guarnieri и соавт. в 1990 г. в серии проведенных экспериментов на перфузируемой раствором этанола, изолированной сосочковой мышце, доказали, что алкоголь вмешивается в сокращение сердечной мышцы и нарушает его. Критическим этапом здесь является взаимодействие между миофибриллами и  $\text{Ca}^{2+}$ . Кроме того, алкоголь в высоких концентрациях проявляет себя как антагонист  $\text{Na}^{+}$ - и  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов. Однако данные эффекты исчезали после прекращения поступления этанола к кардиомиоцитам. Исследователи предположили, что повышение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозоле кардиомиоцитов может улучшить сократительную функцию миокарда» [Ventura C., Spurgeon H. A., Lakatta E. G. et al., 1992].

«Освещённые выше механизмы, реализуя своё пагубное действие на структуры сердца, приводят в конечном итоге к развитию нарастающей сердечной недостаточности. Принципиально важным процессом является ремоделирование сердца. Это понятие включает в себя нарушение структуры сократительного аппарата кардиомиоцитов, их функциональную асимметрию, изменение межклеточных взаимодействий, интерстициальный фиброз, деспирализацию хода мышечных пуч-

ков и изменение формы полостей сердца. Употребление термина «ремоделирование» в данном аспекте спорно, так как он подразумевает обратное развитие патологических изменений, нежели их формирование. Вероятно, такое понятие, как «демоделирование сердца», более соответствующее приведённой дефиниции, войдет в кардиологический актив, при этом процессы, происходящие в миокарде при назначении  $\beta$ -блокаторов и иАПФ, вполне оправданно можно будет называть ремоделированием» [Драпкина О. М., 2008].

«Субклинически на стадии формирования интерстициального фиброза увеличивается ригидность стенки желудочка. На фоне снижения конечно-диастолического объема растёт конечно-диастолическое давление. Именно так формируется диастолическая дисфункция. В дальнейшем при АКМП на передний план выходит систолическая дисфункция миокарда, которая и приводит к сердечной недостаточности. Параллельно этому происходит растягивание фиброзных колец клапанов сердца, обусловленное дилатацией желудочков. В первую очередь это касается митрального клапана, следствие данного процесса – клапанная регургитация, которая приводит к дилатации полостей предсердий, а впоследствии – к лёгочной гипертензии. Последняя, однако, редко достигает высокой степени при АКМП» [Драпкина О. М., 2008].

### **1.3. Морфофункциональная характеристика миокарда при ишемической болезни сердца**

«Различные проявления ишемической болезни сердца в индустриально развитых странах продолжают оставаться одной из основных причин смертности (в среднем 53% случаев от числа всех сердечно-сосудистых заболеваний)» [Столяров В. В., 2006]. Однако недостаточность кровообращения, возникающая при ишемии миокарда, во многом определяется величиной стенозированной артерии, которая отвечает за кровоснабжение пораженного участка сердечной мышцы.

Изменения, развивающиеся в околоинфарктной зоне, а также в очаге ишемии и инфаркта, изучались с помощью различных методов на различных уровнях [Автандилов Г. Г., Круглова И. С., Салбиев К. Д., 1976; Егорова И. Ф., Попов Ю. В.,



1987; Непомнящих Л. М., 1984; Akijama K., Konno N., Vanagshita T. et al., 1986; Milo S., Ho S. V., Wilkinson I. Z. et al., 1980].

Полученные Г.Г. Автандиловым и соавтор. данные (1976) «указывают, что при резком уменьшении коронарного кровотока, обусловленном спазмом коронарной артерии, резко снижается активность всех исследованных ферментов (4 ч после экспериментального инфаркта миокарда). В срок от 4 до 12 ч в ответ на гипоксию развиваются реакции компенсаторного и адаптационного характера в неповрежденном миокарде, что проявляется резким подъемом ферментативной активности к 12 ч» [Автандилов Г. Г., Круглова И. С., Салбиев К. Д., 1976].

«Возникновение тяжёлых контрактурных повреждений может быть объяснено механизмом вторично-кальциевой смерти клеток, когда ишемически поврежденная саркоlemma становится нерегулируемо проницаемой для ионов кальция, которые в большом количестве проникают в клетки и вызывают контрактуру всех или некоторых мышечных волокон и разрывы соседних участков миофибрилл» [Шаров В. Г., 1985].

Описанные факты нужно «рассматривать не как признаки нормализации состояния кардиомиоцитов, их внутриклеточных органелл, а также обменных процессов, протекающих в них в этот период, но лишь как выражение компенсаторных функций отдельных относительно сохранившихся митохондрий, поддерживающих жизнеспособность ультраструктур в условиях нарастающей гипоксии. Продолжающаяся ишемия приводит ко второму спаду активности окислительных ферментов, а затем к постепенному ее исчезновению в очаге некроза (24–48 ч). На 7–14-е сутки эксперимента наблюдается резкий подъем активности дегидрогеназ в околоишемической зоне. Полученные исследователями данные о динамике гистоэнзимологии миокарда, имеющей своеобразные фазы, ритмы, амплитуды вариабильности активности ферментов, могут быть учтены при дифференцированной по дозировкам и срокам при ишемических повреждениях метаболической защите органа.

Исходя из этого, изучение воздействия на процессы восстановления в сердечной мышце при инфаркте миокарда должно включать изыскание возможных путей влияния не только на формирование окончательных размеров зоны некроза, но и

на метаболические сдвиги в перинекротической зоне и участках миокарда, удаленных от зоны некроза» [Вихерт А. М., Черпаченко Н. М., 1987].

Важно «отметить, что посмертное определение активности окислительно-восстановительных ферментов в ткани миокарда позволяет установить наличие ишемии и/или инфаркта миокарда в случае внезапной сердечной смерти. В литературе большое внимание уделяется изучению внезапной смерти, развивающейся у больных ишемической болезнью сердца» [Столяров В. В., 2006] (см. также [Healthcare series for Windows ...; Hegsted D. M., Ausman L. M., 1988; Hennekens C. H., 1998; Hoffman B. F., 1979; Inoue H., Stickel F., Seitz H., 2001; Jain G., Hudson C. J., Littmann L., 2005; James T. N., Schant R. C., Marshall T. K., 1978]).

«Структурные основы и патогенез внезапной коронарной смерти во многих аспектах остаются неясными. Однако установлено, что преобладающее большинство больных ишемической болезнью сердца погибает от острой фибрилляции желудочкового миокарда. Существует ряд фактов, которые свидетельствуют, что предвестниками развития фибрилляции являются экстрасистолия и другие нарушения ритма» [Столяров В. В., 2006] (см. также [Чазов Е. И., 1974; Marino T. A., Truex R. C., Marino D. R., 1979; Zipes D. P., Wellens H. J., 1998]), «обусловленные развитием очаговых повреждений миокарда, возникающих при общей или ограниченной (очаговой) гипоксии органа» [Непомнящих Л. М., 1981].

«Появление нарушений ритма сердечных сокращений – одно из наиболее частых и неблагоприятных осложнений в прогностическом отношении при различных формах ишемической болезни» [Столяров В. В., 2006] (см. также [Мазур Н. А., 1984; Янушкевичус З. И., Бредикис Ю. Ю., Лукошевичюте А. И. и др., 1984]). «Это может быть связано с патологическими изменениями структур как самой проводящей системы, обеспечивающей ритмичность сердечной деятельности, так и сократительного миокарда, реализующего электрический импульс в виде мышечного сокращения» [Копьева Т. Н., 1981].

«Среди многочисленных исследований различных аспектов нарушений сердечного ритма, в том числе и при инфаркте миокарда, наименее освещены изменения в структурах различных отделов проводящей системы сердца, их взаимоотношения с

рабочими кардиомиоцитами и нервными структурами» [Столяров В. В., 2006].

«Проведенные исследования G. T. Lie и I. Z. Titus (1975) сопровождались значительными затруднениями при обнаружении морфологических повреждений проводящей системы при внезапной коронарной смерти» [Lie G. T., Titus I. Z., 1975]. Первая сложность была в обнаружении постмортальных изменений в аутопсийном материале. Другая сложность была «в невозможности раннего обнаружения ишемических повреждений при морфологическом исследовании. Единственная возможность избежать воздействия постмортальных аутолитических факторов может быть достигнута организацией ранних вскрытий (до 24 ч), что поможет произвести гистохимическое и электронно-микроскопическое исследование. Для выявления морфологической картины ранних повреждений мышечных клеток сердца были предложены специальные способы окраски, основанные на фуксинофилии поврежденных кардиомиоцитов (методы Селье, Ли и др.), а также различные гистоэнзимологические и люминесцентные методики. Однако они не всегда удаются на трупном материале и дают возможность диагностировать изменения кардиомиоцитов только через 3–4 ч от начала процесса» [Непомнящих Л. М., 1981]. Очевидно, что для судебной медицины эти сроки далеко не оптимальны, исходя из практических данных по срокам вскрытия внезапно умерших. «Однако применение в последнее время поляризационной микроскопии и метода фотохимического флюорохромирования позволяет выявлять повреждения кардиомиоцитов практически сразу после повреждающего воздействия» [Столяров В. В., 2006] (см. также [Целлариус Ю. Г., Семенова Л. А., Непомнящих Л. М., 1979; Целлариус Ю. Г., Непомнящих Л. М., Семенова Л. А., 1984]).

«Появление нарушений ритма патогенетически связано с возникновением в миокарде высокочастотного очага эктопической активности вследствие самых различных патологических состояний: острой очаговой ишемии миокарда, механической травмы, электрического раздражения, кардиосклероза, постинфарктной аневризмы. Частота и тяжесть желудочковых аритмий зависят от объема миокарда, подвергшегося ишемии. Это предположительно объясняется существованием взаимосвязи между величиной пораженного участка и возможностью распространения

волны возбуждения по замкнутому кругу или возможностью возникновения участков с усиленным автоматизмом» [Столяров В. В., 2006] (см. также [Князев М. Д., Кириченко А. А., Аслибекян И. С., 1982; Zaidi M., Robert A., Fesler R. et al., 1997]).

«Исследованиями G. Opolskiy и соавт. (1986) установлено, что у 72 больных с нарушениями проводимости размеры инфаркта миокарда, определявшиеся косвенным методом по активности МВ-КФК в сыворотке крови, были существенно большими, чем у больных без нарушений проводимости» [Opolskiy G., Kraska T., Ostrzycki A. et al., 1986]. «Размер инфаркта миокарда у больных с нижней локализацией инфаркта и полной атриовентрикулярной (АВ) блокадой был достоверно больше, чем у больных без нарушения проводимости импульса» [Parel R., McArdle J. J., Regan T. J., 1991].

«В зоне синусового узла, внутрисердечных трактов, атриовентрикулярного узла, системе Гиса – Пуркинье, а также в дополнительных путях (пучки Кента, Махайма, Джеймса) выявлялась очаговая атрофия кардиомиоцитов и значительная инфильтрация адипоцитами. Подобный фибро- и липоматоз наиболее выражен в области межжелудочковой перегородки и правом желудочке сердца. Отмечались обструктивные поражения и облитерация артерии синусового узла, что создавало условия для формирования стабильных очагов ишемии в области проводящей системы сердца» [Столяров В. В., 2006] (см. также [Розенберг В. Д., 1989; Cheng G., Litchenberg W., Cole G. et al., 1999]).

«Фокально-деструктивные повреждения сердца могут иметь небольшое функциональное значение, если они не являются распространенными. В связи с этим существует ошибочное мнение о несущественном значении подобных изменений также вблизи АВ-узла и пучка Гиса. Единичное повреждение диаметром 1мм может быть безобидным для миокарда стенки левого желудочка, однако повреждение того же самого размера, будучи расположенным в пучке Гиса, может полностью прервать в нем прохождение импульса вследствие малого диаметра пучка (1 мм). АВ-узел и пучок Гиса являются весьма небольшими образованиями, но их структурная целостность существенна для нормальной электрической активности сердца. Следовательно, даже

очень маленькие повреждения в этой системе могут повлечь за собой катастрофический исход, включая летальную электрическую нестабильность и внезапную смерть» [Ohmae M., Kishimoto C., Tomioka N., 2005].

«С тех пор, как случаи внезапной смерти стали связывать с электрической нестабильностью сердца, было предложено: ни одно вскрытие не считать полным без исследования проводящей системы и ее кровоснабжения» [Столяров В. В., 2006].

**«Морфофункциональная характеристика проводящей системы сердца при патологических состояниях сердечной мышцы.** Морфофункциональное состояние проводящей системы при ишемии, инфаркте миокарда и скоропостижной смерти изучено недостаточно, и имеющиеся сведения часто противоречивы» [Столяров В. В., 2006].

«Н. Д. Бакрадзе (1974) предполагал, что главные узлы проводящей системы достаточно чувствительны к ишемии, а периферические структуры отличаются более высокой устойчивостью к повреждающим факторам» [Бакрадзе Н. Д., 1974]. «В. М. Ватаман (1981) находил нарушение метаболических процессов в проводящей системе в остром периоде инфаркта миокарда» [Дадыка И. В., 2007]. «Е. Е. Матова и соавтор. (1980) при ранее проводимом исследовании проводящей системы в 100 случаях быстрой смерти от атеросклеротической болезни сердца не выявили гистоэнзиматических изменений» [Матова Е. Е., Галахов Е. И., Легенькая Н. М., 1980].

«Исследования А. М. Вихерта и соавт. (1980) при внезапной смерти не выявили дисциркуляторных расстройств в проводящей системе сердца. Патологические изменения в мелких сегментах проводящей системы сердца были крайне редки и включали в себя перерывы, «обусловленные врожденной аномалией проводящих путей», в области соединения АВ-узла с пучком Гиса, а также склеротические изменения в пучке Гиса и его разветвлениях. В большинстве случаев, даже при тяжелом атеросклерозе коронарных артерий, не было найдено признаков гипоксии САУ и АВУ. Авторы делают вывод о высокой устойчивости проводящей системы к развитию кислородного голодания. [Вихерт А. М., Цыпленкова В. Г., Черпаченко Н. М., Брагин М. А., 1980].

«J. Voigt (1976), в частности, считает, что даже значительные гистопатологические изменения проводящей системы не приводят к уменьшению ее проводимости» [Voigt J., 1976].

«Достаточно важным обстоятельством при изучении патогенеза нарушений ритма является поиск патоморфологических критериев поражения проводящей системы сердца при быстрой сердечной смерти» [Столяров В. В., 2006] (см. также [Burulianova J., Wassilew G., Radanov S., 1987; James T. N., Sherf L., 1971; Kupari M., Koskinen P., 1991; Lovn B., De Silva R. A., Reich P., 1980]). «В данном случае важен ответ на вопрос, какие качественные и количественные морфологические изменения проводящей системы сердца однозначно приводят к нарушению ее функции. Однако нарушения сердечного ритма иногда могут возникать и без морфологических изменений в структурах ПСС» [Tatsao S., Tsuyoshi N., 1986]. «В то же время у лиц, умерших внезапно, достаточно часто находят структурные морфологические изменения в проводящей системе сердца, которые всегда сопровождались нарушениями ритма» [Bharati S., Lev M., 1986].

«Исследование А. В. Толокальникова и В. Г. Шарова (1987) гистоструктуры клеток Пуркинье субэндокарда и ложных сухожилий левого желудочка сердца на материале ранних вскрытий при внезапной коронарной смерти показало, что измененные клетки Пуркинье субэндокарда могут являться потенциальным источником эктопической активности и рассматриваются как один из факторов риска быстрой коронарной смерти. Частичная, либо полная атрофия клеток Пуркинье в части ложных сухожилий ведет к нарушению последовательности распространения электрохимического импульса в разные области миокарда, что существенно повышает риск нарушений сердечного ритма и внезапной коронарной смерти» [Шаров В. Г., Толокальников А. В., 1987].

«Многие исследования в большинстве случаев с постоянным АВ-блоком обнаруживают морфологические изменения около 70% специфических проводящих волокон в АВ-узле и пучке Гиса, например, как в случае, описанном К. М. Rosen и соавт. (1975), в котором наблюдалось восстановление нормального ритма после полного атриовентрикулярного блока» [Rosen K. M., Wie D., Denes P. et al., 1975].

«При вскрытии в области перепончатой части межжелудочковой перегородки были обнаружены известковые отложения, оказывающие давление на пучок Гиса. 50–75% специфических волокон левой ножки и 25–50% правой были замещены соединительной тканью. Однако при столь тяжелом поражении проводящей системы некоторые волокна сохраняются и обеспечивают функционирование всей системы. Авторы считают, что проводимость в области пучок Гиса – волокна Пуркинье подчиняется закону *все или ничего*» [Rosenberg L., Slone D., Shapiro S. et al., 1981].

«В случае утолщения перепончатой части межжелудочковой перегородки вследствие врожденного дефекта наблюдается изменение топографии АВ-узла, а также истончение проводящих волокон левой и правой ножек пучка Гиса» [Столяров В. В., 2006] (см. также [Умовист М. Н., 1973; Moorman A. F. M., Christoffels V. M., Anderson R. H., 2005]).

«Считается, что изменения в проводящей ткани при увеличении толщины межжелудочковой перегородки можно добавить к списку причин внезапной смерти» [Sogaard P., Gotzsche C. O., Ravkilde J. et al., 1994].

«У больных с удлинённым интервалом  $QT$ , который проявляется аритмией, обмороками, и может быть причиной внезапной смерти в детском возрасте, в проводящей системе обнаруживаются фиброз и липоматоз в области узлов и пучков, повреждения митохондрий, усиленный пиноцитоз в П-клетках и переходные изменения Т-клеток синусового узла» [Павлович Е. Р., Вихерт А. М., Бокерия Л. А., Кругляков И. В., 1989]. Сходную клиническую картину даёт эндомиокардиальный фиброз. При этом страдания соединительнотканые пучки проникают субэндокардиально, нарушая структуру ПСС.

«В тех случаях, когда нарушение ритма не сопровождается морфологическими изменениями проводящей системы, оно может быть обусловлено воздействием прежде всего вегетативной нервной системы. Так, при изучении адренергических нервов сердца у внезапно умерших больных без признаков острого инфаркта миокарда морфометрически обнаружено значительное уменьшение объемной плотности сплетений с очаговым исчезновением их в области обоих желудоч-

ков. В автономных ганглиях выражены дегенеративные изменения. При электронной микроскопии в симпатических нейронах наряду с расширением эндоплазматической сети отмечены повреждения внутренней мембраны и появление осмиофильных плотных телец в митохондриях, значительное увеличение их объемной плотности» [Столяров В. В., 2006] (см. также [Меерсон Ф. З., Белкина Л. М., Дюсенов С. С., 1986; Guyomar Y., Thomas O., Marquié C. et al., 2003]).

«Нарушение основных структурно-функциональных характеристик нейроцитов и синаптических связей приводит к извращенным воздействиям на проводящую систему и сократительный миокард, вызывает нарушения ритма» [Vassal-Adams P. R., 1983], «что усугубляет течение инфаркта миокарда» [Капанадзе Р. В., Хоперия Л. А., Геченава Л. С. и др., 1983]. «В адренергических терминалях уменьшается содержание медиатора и изменяется его распределение по ходу нервных волокон не только в зоне самого инфаркта миокарда, но и во внеинфарктных зонах» [Швалев В. Н., Сосунов А. А., Афонская Н. И., Зыско А. П., 1981].

«Результаты исследований Н.Д. Бакрадзе (1974) показали, что при инфаркте миокарда у человека характер структурных изменений в различных отделах проводящей системы неодинаков» [Бакрадзе Н. Д., 1974]. «Клетки Пуркинье, ножки пучки Гиса характеризуются более высокой устойчивостью к повреждающим факторам, чем волокна САУ и АВУ. Частота структурной поражаемости САУ составляет 31,6%, в то время как других отделов ПСС – от 5% (клетки Пуркинье) до 15,8% (АВ-узел). Выжившие клетки Пуркинье характеризуются повышенной метаболической и функциональной активностью и являются источниками аритмий в поздней стадии как экспериментального инфаркта миокарда» [Розенштраух Л. В., Шаров В. Г., Вихерт А. М., 1981], «так и при инфаркте миокарда у человека» [Бакрадзе Н. Д., 1974].

«Выживание клеток Пуркинье в зоне инфаркта и постинфарктных рубцах считается проявлением компенсации, так как благодаря сохранению выживших специфических клеток обеспечивается проведение импульсов в пораженные участки сердца. Инфаркт миокарда предсердий, захватывающий синусовый узел, разрушает обычные пути деполяризации мембран кардиомиоцитов. Кроме того, си-



нусовый узел тесно связан с перикардом и может вовлекаться в процесс при перикардитах любой этиологии» [James T. N., Sherf L., 1968].

«В некоторых случаях блокада ножек появляется во время острого инфаркта миокарда и сохраняется в последующем» [Столяров В. В., 2006] даже после его рубцевания, и это объясняется плохой проводимостью электрического импульса фиброзной тканью. «Частичное поражение левой ножки в области старого инфаркта в верхнем отделе межжелудочковой перегородки было зарегистрировано у 4 лиц с неполной блокадой левой ножки пучка Гиса. Во всех 4 случаях была обнаружена гипертрофия левого желудочка и в 3 случаях – тромбоз правой и передней ветвей левой коронарной артерии. Авторы считают, что левая и правая ножки пучка Гиса, получая кровоснабжение из терминальных ветвей правой коронарной артерии и имея анастомозы с передней ветвью левой коронарной артерии, становятся легко уязвимыми в случае тромбоза обеих» [Urthaler F., Millar K., Burgess M. J. et al., 1973].

«Патоморфологическая основа блокады ножек пучка Гиса, вызываемая не ишемической болезнью сердца, менее изучена. Она может быть вызвана миокардитом или субэндокардиальным склерозом, а также врожденной аномалией – отсутствием сегмента ножки или гипертрофией желудочков» [Столяров В. В., 2006] (см. также [Millis R. M., Stephens T. A., Harris V. et al., 1985; Opolskiy G., Kraska T., Ostrzycki A. et al., 1986]). «Точная связь желудочковой гипертрофии с блокадой ножек пучка Гиса все еще не определена. Возможно, что гипертрофия, расширяя комплекс *QRS*, стимулирует блокаду» [James T. N., Schant R. C., Marshall T. K., 1978]. «Однако также не стоит забывать и о поражении ПСС при операциях по поводу врожденных пороков сердца» [Скворцов Ю. И., Панченко Л. Ф., Скворцов К. Ю., 2004]. «Однако патоморфологическая основа блокады ножек, выявленная при массовых обследованиях с помощью ЭКГ, остается все-таки не ясной» [Mäki T., Toivonen L., Koskinen P. et al., 1998]. «Существует мнение, что повреждения ножек или пучка Гиса не играют никакой роли в возникновении изменений на ЭКГ. Патоморфологические изменения ножек могут не вызывать изменения электрокардиографической картины, а в случаях с ЭКГ-признаками блокады правой или левой ножки пучка Гиса в них могут не обнаруживаться гистологические изменения»

[Столяров В. В., 2006], что, конечно, вызывает сомнения ввиду непреложности принципа клинко-морфологического параллелизма.

Патоморфологические и функциональные нарушения «в проводящей системе сердца при ишемии с использованием перевязки коронарных артерий изучались несколькими исследователями» [Столяров В. В., 2006] (см. также [Алекминская Л. А., Лишманов Ю. Б., Слепушкин В. Д., Титов М. И., 1985; Armiger L. C., Kuell C. M., 1989]). «При этом наблюдался инфаркт АВ-узла, а также развитие полной АВ-блокады после перевязки перегородочной артерии у собак. Было отмечено, что до стадии полного некроза ишемизированные клетки ПСС характеризуются уменьшением содержания гликогена и набуханием митохондрий» [Voigt J., 1976]

«Наиболее ранние гистологические изменения в проводящих клетках заключались в широко распространенном расширении саркоплазматической сети, глыбчатости ядерного хроматина, исчезновении гликогеновых гранул и дегенерации митохондрий с их набуханием, потерей матрикса и исчезновением крист, наличием электронно-плотных включений. Данные нарушения, очевидно, связаны с переходом клеток на анаэробный гликолиз в условиях тяжелой ишемии. Через 3 ч тяжесть изменений в проводящей системе сердца была такой же, как и в окружающем миокарде. Авторы считают, что проводящая ткань не обладает повышенной резистентностью к ишемии по сравнению с рабочим миокардом» [Armiger L. C., Wilson C. C., 1982].

«Ультраструктура рабочего миокарда у животных с нарушениями ритма значительно отличается от нормы, в то время как волокна Пуркинье проводящей системы сохраняют свою структуру без каких-либо существенных изменений. Так, при резко выраженной синусовой тахикардии и частой желудочковой экстрасистолии в кардиомиоцитах наблюдался отек саркоплазмы с уменьшением содержания гранул гликогена. Выявлялись множественные очаги пересокращения миофибрилл, которые сочетались с нарушением структуры митохондрий. При этом митохондрии были набухшие, содержали редуцированное количество крист. Количество липопротеидных включений в саркоплазме было увеличенным. Отмечалось расширение элементов саркоплазматического ретикулула. В отличие от сократи-

тельного миокарда клетки Пуркинье ПСС сохраняли свою структуру неизменной» [Ульянинский Л. С., Бескровнова Н. Н., Макарычев Б. А. и др., 1984].

«При экспериментальном инфаркте миокарда у собак в поздней стадии, в зоне ишемии жизнеспособными выглядели только клетки Пуркинье. В тех из них, которые отличались от контрольных повышенным количеством липидных капель и лизосом, отмечено почти полное исчезновение третьего слоя сарколеммы. Сама плазмолемма, по-видимому, интактна, так как лантан не проникает в клетки Пуркинье зоны ишемии» [Розенберг В. Д., 1989].

«При изучении ультраструктуры клеток Пуркинье субэндокарда и ложных сухожилий при экспериментальном инфаркте миокарда, осложненном фибрилляцией, было найдено большое количество пересокращенных клеток в субэндокарде (сократительных и проводящих кардиомиоцитов). Трансмембранный трейсер ионной проницаемости лантан обнаруживался при этом в матриксе митохондрий, что свидетельствовало о наличии дефектов в сарколемме и мембранах митохондрий клеток. При неосложненном инфаркте миокарда клетки Пуркинье были неизменными, их сарколемма непроницаема для лантана. При внезапной сердечной смерти в части клеток Пуркинье обнаруживались ультраструктурные изменения, идентичные тем, которые наблюдаются в тех же отделах проводящей системы при экспериментальном инфаркте миокарда у собак, осложненном ранней (до 30 мин) фибрилляцией» [Столяров В. В., 2006].

#### 1.4. Резюме

Таким образом, проведенный анализ литературы достаточно полно даёт нам понять, что структурные основы и патогенез смерти от АКМП и ИБС «во многих аспектах остаются неясными. Возможно, прежде всего это касается сопоставления характера, выраженности и направленности структурно-функциональных изменений основных компартментов сердца в изучаемых патологических условиях.

Нарушения ритма сердечных сокращений являются одним из частых и неблагоприятных осложнений в диагностически-прогностическом отношении при АКМП и различных формах ИБС» [Столяров В. В., 2006]. «Данный неоспоримый

факт может быть связан с патоморфологическими изменениями структур как самой проводящей системы, обеспечивающей ритмичность сердечной деятельности, так и сократительного миокарда, воспринимающего электрический импульс в виде мышечного сокращения. Среди многочисленных научных изысканий, направленных на изучение различных аспектов нарушений сердечного ритма при АКМП и ИБС, в том числе и при инфаркте миокарда, наименее освещены изменения в структурах проводящей системы сердца, их взаимоотношения с рабочими кардиомиоцитами и нервными структурами.

На сегодняшний день имеется очень небольшое количество научных работ, в которых освещены результаты изучения проводящей системы сердца как в норме, так и при патологии. Данный факт в своей основе имеет несколько причин, тормозящих появление результатов подобных исследований. Основные из них – это длительность и скрупулезность поиска проводящей системы сердца на гистологических срезах» .

Таким образом, предпринятый нами анализ данных тематической литературы позволяет заключить, что имеющиеся данные о патологии смерти при АКМП и ИБС неполные. Из этого следует целесообразность её исследования всеми доступными методами, в том числе и методом ИГХ.

«Касаясь танатогенеза смерти от АКМП, нужно учесть многие обстоятельства. Как правило, такая смерть наступает в период небольшой степени алкогольной интоксикации либо же и вовсе в абстинентном состоянии и сопровождается различными аритмиями. Известен факт снижения смертельного уровня алкоголемии при наличии АКМП» [Скворцов Ю. И., Панченко Л. Ф., Скворцов К. Ю., 2004]. «При этом в миокарде морфологически обнаруживают картину фибрилляции и, реже, асистолии, причем цитоллиз кардиомиоцитов отмечается не всегда в отличие от истинного острого отравления этанолом» [Казанцева Г. П., 1977]. «Каковы интимные пусковые механизмы этих фатальных аритмий, неясно. Возможно, они связаны с дисбалансом катехоламинов в иннервирующих сердце структурах» [Розенштраух Л. В., Шаров В. Г., Вихерт А. М., 1981].

Л. С. Велишева и соавт. (1981) «продемонстрировали участие центральных

механизмов нейроэндокринной регуляции в провоцировании декомпенсации АКМП» [Велишева Л. С., Вихерт А. М., Швалёв В. Н. и др., 1981]. «В. В. Горбунов (2006) показал роль вегетативной дисфункции в возникновении аритмий» [Горбунов В. В., 2006].

«Происходит активация липолиза, повышение уровня насыщенных жирных кислот, далее активация ПОЛ и увеличение продукции некоторых интерлейкинов, ФНО-альфа, что ведет к повреждению миокарда. Н. С. Сапронов и соавт. ещё в 1990 г. подробно описали стрессорные нарушения метаболизма» [Сапронов Н. С., Хныченко Л. К., Шелемеха С. Е., 2009]. Возможная роль нарушения кальциевого метаболизма в механизме аритмии сердца практически уже стала доказанной и общепризнанной. Однако тонкие моменты этих механизмов до сих пор не ясны.

«Спорными остаются вопросы специфических изменений проводящей системы сердца при смерти от АКМП. Авторами предпринята попытка выяснения ИГХ-маркеров таких изменений в САУ. Показана повышенная экспрессия фибриногена в строме и кардиомиоцитах. Однако вопрос нуждается в дальнейших углубленных и тщательно выверенных исследованиях» [Компетентность эксперта ...].

«Разработка общих вопросов танатогенеза принадлежит патологам петербургской школы» [Сутулов Ю. Л., Казанцева Г. П., 1981]. «Их эстафету в этих разработках приняли специалисты ФГБУ «РЦСМЭ» МЗ РФ. Ими, помимо классического спектра типов танатогенеза, был выделен коагулопатический тип, характерный, в частности, для отравлений суррогатами алкогольных напитков или ХАИ с компонентами такого отравления» [Богомолов Д. В., Богомолова И. Н., 2002]. «Также предложены кондиционалистские подходы к определению причины смерти При этом под причиной смерти понимается комплекс неравновесных условий, которые лишь в совокупности ведут к фатальному исходу» [Богомолов Д. В., 1999]. Применительно к АКМП эти проблемы рассматривали Д. В. Богомолов и соавт. (2003). «Выяснено, что при ОАИ наступает миоцитолиз кардиомиоцитов с последующей фибрилляцией, а при АКМП преобладают явления фибрилляции на фоне гиперрелаксации кардиомиоцитов» [Богомолов Д. В., Пиголкин Ю. И., Пешкова И. А. и др., 2003]

И. В. Дадыка в 2007 г. «в своём исследовании обосновал роль при алкогольной интоксикации повышенной активности сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного и фибринолитического звеньев гемостаза на фоне снижения активности антитромбина. Появляется дисфункция эндотелия, при этом сосуды микроциркуляции всех органов извиты, могут быть с аневризмами, сладжем и венозным стазом. Всё это усугубляется при хронизации алкоголизации, хотя изменения при острой и хронической алкогольной интоксикации однонаправлены» [Дадыка И. В., 2007].

«Роль эндотелия в патологии микроциркуляции миокарда при АКМП несомненна» [Молекулярная биология клетки ..., 2011]. Эндотелий способен вырабатывать: вазодилататоры – азот, простаглицин, брадикинин и другие; вазоконстрикторы – эндотелин, простаглицин А<sub>2</sub>, модуляторы коагуляции – ангиотензин 2-про, антитромбодулин, активаторы плазминогена и др. [Маянский Д. Н., 2008; Молекулярная биология клетки ..., 2011]. Все больше завоевывает сторонников «концепция эндотелиальной дисфункции в качестве механизма патогенеза атеросклероза и алкогольной ангиопатии, что связано как с увеличивающимся объемом знаний о функции и патологии эндотелия, так и с трудностями иных, классических теорий атерогенеза и ангиопатий» [Молекулярная биология клетки ..., 2011].

«Интимные механизмы патологии АКМП и ИБС сводятся к следующему. В норме АТФ в кардиомиоцитах расходуется на поддержание градиента ионов водорода и электрического градиента на мембранах митохондрий. Натрий выводится из митохондрий, а водород и ионизированный кальций входят внутрь» [Семенов Г. Г., 2010].

«При гипоксии, к которой сводится большинство поражений сердца, выделяют три стадии:

1. Фаза начальных изменений. Все вышеуказанные процессы постепенно прекращаются, а кальций выходит из митохондрий в цитоплазму, где активирует фосфоорилазу, вызывая гликолиз. Наблюдается накопление лактата, закисление цитоплазмы. Дефицит АТФ ведет к прекращению синтеза белка и нарушению строения мембран, из митохондрий выходит вода и калий, набухает эндоплазматическая сеть. Конденсация хроматина к мембране ядра характеризует данный этап.

2. Фаза обратимых изменений. После краткой псевдофизиологической конденсации матрикса митохондрий ионы натрия и воды проникают в закисленный матрикс. Набухают митохондрии и эндоплазматический ретикулум. От недостатка АТФ сокращаются микрофибриллы, отмечается вакуолизация цитоплазмы. Лизосомы пока не меняются.

3. Фаза необратимых изменений. Происходит выход ионов в среду, в митохондриях волокна протеинатов кальция, мультимембранные структуры из фосфолипидов, рибосомы отделяются от мембран ретикулума. Набухают лизосомы. Далее собственно некроз с активацией лизосом, кариолиз, трубчатые образования и везикулы из остатков мембран. Появляются т.н. миелиноподобные структуры Вирхова. Исчезает креатинфосфат, через 1 мин. прекращается сокращение кардиомиоцитов» [Семенов Г. Г., 2010]. «Постепенно тормозится гликолиз в цитоплазме и бета-окисление жирных кислот в митохондриях (дефицит ацетил-КоА). Релаксация обратима, истощение фосфатов-макроэргов и их сокращение уже необратимы. То есть гибель клетки от её некроза отделена временем, а гибель клетки от аноксии для сердца – 20 минутами» [Ohmae M., Kishimoto S., Tomioka N., 2005].

Именно эти вышеперечисленные «патофизиологические механизмы находят свое морфологическое выражение в феноменах контрактурных повреждений, глыбчатого распада, миоцитолитоза и фрагментации кардиомиоцитов» [Компетентность эксперта ...].

«Среди методов изучения скоропостижной смерти при АКМП и ИБС особенно выделяется морфометрический» [Пиголкин Ю. И., Богомолов Д. В., Должанский О. В., Оздамирова Ю. М., 1999] и ИГХ [Ионесий П. Ф., Ватаман В. М., Савва В. М., 1983]. «Что касается первого, то его приоритеты связаны с возможностью количественной оценки патологических процессов, которые в дальнейшем переходят в качественные патоморфологические изменения, выявляемые уже при рутинных методах исследования. Что же касается ИГХ-методов, то они позволяют наблюдать некоторые молекулярные основы патогенеза и биохимии патологических процессов. А ведь именно на этом уровне кроется нередко самая суть послед-

них, не говоря уже о преимуществах специфичности и точности выявления локализации субстрата окрасок в ИГХ-исследовании» [Богомолов Д. В., Шехонин Б. В., Орехов П. Ю., 1998].

«Немало в отношении диагностики смерти от АКМП и ИБС может дать танатологический анализ» [Богомолова И. Н., Богомолов Д. В., Пиголкин Ю. И. и др., 2004]. Так, «темп умирания и последовательность развития танатогенетически значимых событий при различных формах скоропостижной смерти неодинаковы. Может найти свое место в интерпретации наблюдаемых феноменов и теория функциональных систем П. К. Анохина» (1998) [Анохин П. К., 1998].

«Собственно, в расшифровке происходящих в финале танатогенеза в миокарде процессов незаменимым оказывается поляризационное микроскопическое исследование» [Целлариус Ю. Г., Семенова Л. А., 1972]. А вот «для выяснения предшествующих патохимических сдвигов несомненны преимущества ИГХ-метода» [Коржевский Д. Э., 2012]. При этом важно подчеркнуть, «что эти два метода более прочих соответствуют актуальным требованиям доказательной медицины» [Власов В. В., 2001]. «Необходимо отметить ряд биохимических исследований АКМП и ИБС, в которых показаны некоторые особенности протекания метаболических процессов при этих страданиях» [Компетентность эксперта ...] (см. также [Антонов А. В., 2004; Власова, Н. В., 2009; Морозов Ю. Е., 2001]).



## **Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Для достижения поставленных целей и реализации запланированных задач потребовалось разделить диссертационное исследование на три этапа. Основные макроскопические закономерности в проявлении АКМП и ИБС и их морфологические эквиваленты на уровне рутинного исследования были изучены в рамках секционного этапа, который был проведен на базе танатологических отделений № 10 и № 2 «Бюро судебно-медицинской экспертизы» Департамента здравоохранения города Москвы. Второй этап – клинико-анатомические и судебно-медицинские аспекты вышеописанных патологий изучались как на базе танатологических отделений № 10 и № 2 ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения города Москвы», так и в лаборатории патоморфологических и пост-мортальных исследований ФГБУ «РЦСМЭ» Минздрава России. Третий этап – постановка гистологических и иммуногистохимических методов, микроскопическое изучение морфологических эквивалентов и выявление танатогенетических закономерностей были предприняты на базе лаборатории патоморфологических и пост-мортальных исследований ФГБУ «РЦСМЭ Минздрава России».

### **2.1. Материал проводимых исследований и его объем**

В рамках проводимого исследования был осуществлен набор материала, представленный 105 наблюдениями, из них 41 случай ИБС, 40 случаев АКМП, 24 случая быстрой смерти от различных видов травмы (кроме травмы сердца) – контрольная группа (Таблица 1). Взятие трупного материала для проведения гистологического исследования и в его рамках ИГХ-исследования осуществлялось собственноручно во время проведения судебно-медицинского исследования трупа в моргах ГБУЗ «БСМЭ ДЗ Москвы», в период совмещения с 10.2010 по 01.2013. Из указанного количества случаев было изъято 210 фрагментов миокарда из области межжелудочковой перегородки, синоатриального узла, пучка Гиса, а также фрагменты других внутренних органов; из взятых фрагментов было приготовлено 1680 гистопрепаратов.

**Таблица 1** – Случаи наблюдений в рамках проводимого исследования

Патология	ИБС	АКМП	Травма
Возраст	35–85 лет	29–58 лет	18–28 лет
Количество случаев	41 (жен. 14, муж. 27)	40 (жен. 8, муж. 32)	24 (муж. 22, жен. 2)

При проведении исследования были использованы следующие оборудование и расходные материалы:

- 1) стандартный секционный набор;
- 2) автомат для обработки (проводки) биологических тканей;
- 3) станция для заливки биологических тканей в парафин;
- 4) микротом ротационный;
- 5) иммуногистостейнер;
- 6) аппарат для заключения срезов под покровное стекло;
- 7) формалин 10% забуференный;
- 8) предметные стекла, в том числе стекла с адгезивным покрытием для ИГХ-срезов;
- 9) лабораторная посуда, инструменты, расходные материалы, реактивы и красители (гематоксилин и эозин, метод Ван-Гизона), используемые в повседневной работе судебно-гистологических отделений;
- 10) реагенты для ИГХ-исследования – антитела (перечень в Таблице 2), система визуализации EnVision™+, буферы и прочие стандартные реагенты.

**Таблица 2** – Перечень реагентов (антител) для ИГХ-исследования

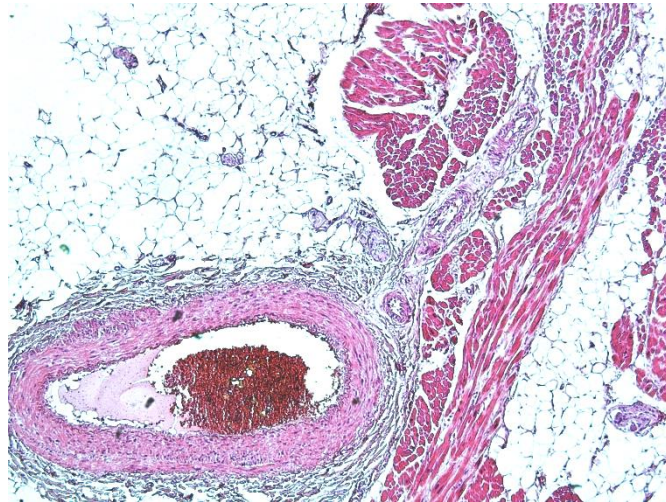
<i>Наименование антител</i>	<i>Описание выявляемого белка</i>
Моноклональные мышечные антитела к <i>саркомерному актину</i>	<i>Саркомерный актин</i> – сократительный белок, образует основные сократительные элементы поперечно-полосатых (в том числе и сердечных) мышц – актиномиозиновые комплексы саркомеров
Моноклональные мышечные антитела к <i>виментину</i>	<i>Виментин</i> – белок промежуточных филаментов соединительных тканей и других тканей мезодермального происхождения. Этот белок применяется как маркер мезодермальных тканей, а антитела к нему используются для окрашивания стромальных клеток
Поликлональные мышечные антитела к <i>фибриногену</i>	<i>Фибриноген</i> – бесцветный белок, растворённый в плазме крови, является предшественником фибрина и маркером острого повреждения.
Моноклональные мышечные антитела к <i>миозину гладкомышечных клеток</i>	<i>Гладкомышечный миозин</i> – сократительный белок, обнаруживается в гладкой мускулатуре (стенки сосудов и др.)
Моноклональные мышечные антитела к <i>кальдесмону</i>	<i>Кальдесмон</i> – сложно структурируемый белок, обнаруживаемый в тканях, содержащих кальций

## 2.2. Изъятие и подготовка материала

Морфологическому исследованию был подвергнут материал, набранный собственноручно при проведении судебно-медицинских вскрытий, в танатологических отделениях ГБУЗ «БСМЭ ДЗМ» в период 2010–2013 гг. Во всех случаях для получения сопоставимых результатов процедура гистологического и количественного морфологического исследования была максимально стандартизирована, для тканей проводящей системы и миокарда сердца были сохранены стандартные точки вырезки структур синоатриального узла, пучка Гиса, миокарда сердца.

### 2.2.1. Синоатриальный узел

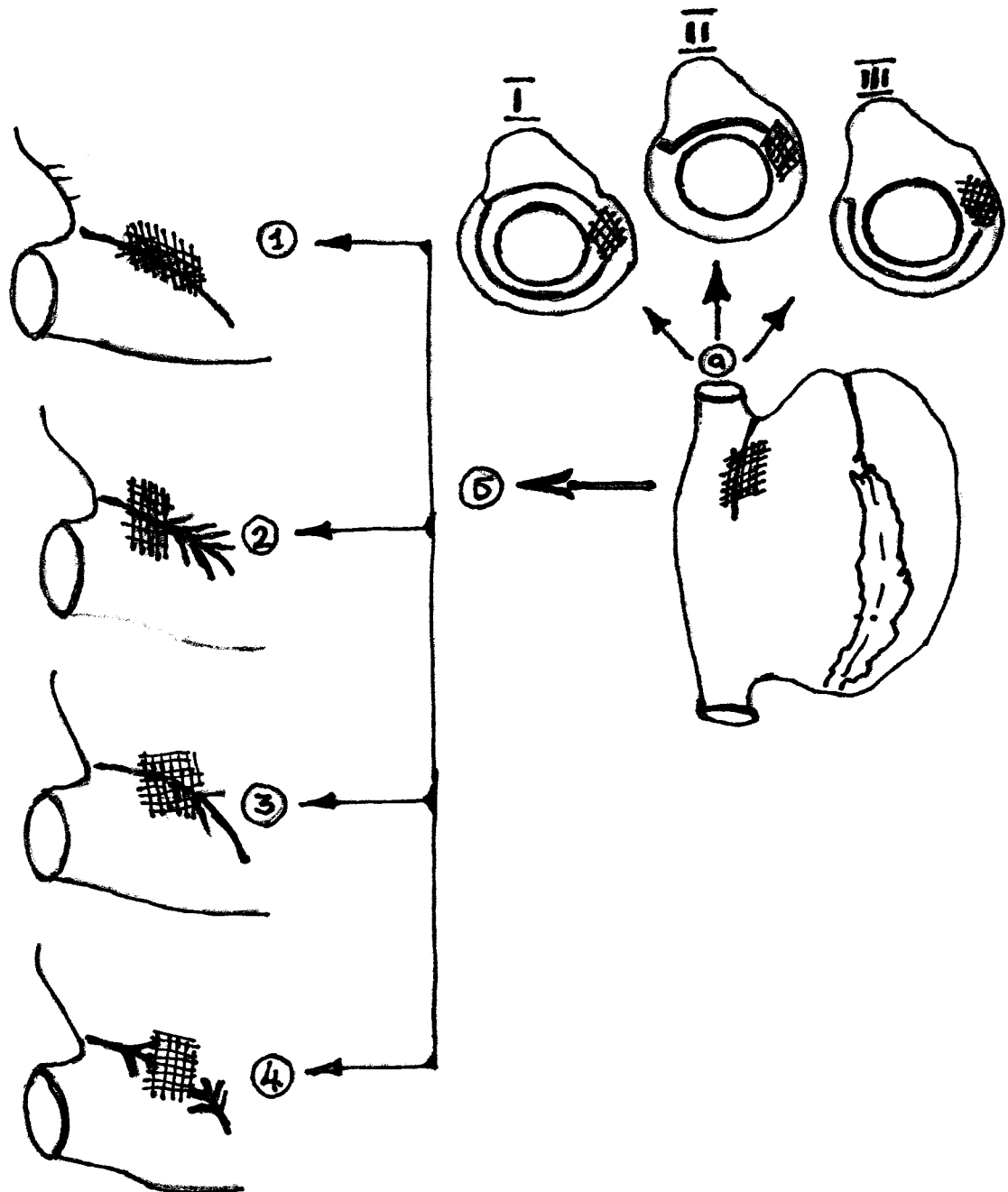
Невооруженным глазом узел трудно распознается, так как по цвету практически сливается с окружающей тканью. Узел имеет форму плоского эллипса или полумесяца, расположенного горизонтально, с длиной приблизительно 10–15 мм, высотой 5 мм и толщиной 1,5–3 мм. Обнаружение узла основано на принципе значительного постоянства связи структур ПСС и их топографо-анатомического своеобразия (Рисунок 1).



**Рисунок 1** – Синоатриальный узел (×50)

«Особенностью синусно-предсердного узла является наличие непропорционально большой артерии, идущей в центре узла вдоль его продольной оси. Эта артерия (в большинстве случаев) является одной из первых ветвей правой коронар-

ной артерии, отходящей непосредственно от аорты; в остальных случаях она отходит от начальной части огибающей ветви левой коронарной артерии» [Богза М. В., Сорокина В. В., Конев В. П., Голошубина В. В., 2011], однако есть некоторые особенности строения и расположения этой артерии, представленные на Рисунке 2.



*Примечание* – *a* – верхняя полая вена, варианты расположения синусовой артерии: I – артериальное кольцо; II – переднее расположение синусовой артерии; III – заднее расположение синусовой артерии; *б* – варианты взаиморасположения синусовой артерии относительно синоатриального узла (синоатриальный узел заштрихован): 1) узловая артерия может проходить через центр узла; 2) узловая артерия может разветвляться в теле узла; 3) узловая артерия может проходить эксцентрично; 4) узловая артерия может быть не выражена

**Рисунок 2** – Варианты взаиморасположения СА-узла и его артерии

### **2.2.2. Пучок Гиса**

«Пучок Гиса, названный еще и атриовентрикулярным пучком, начинается непосредственно в нижней части атриовентрикулярного узла, и между ними нет четкой границы.

Пучок Гиса проходит по правой части соединительнотканного кольца между предсердиями и желудочками, названного центральным фиброзным телом. Эта часть известна под названием «начальная проксимальная или пенетрирующая часть пучка Гиса».

Затем пучок Гиса переходит в задненижний край мембранозной части межжелудочковой перегородки и доходит до ее мышечной части. Это так называемая мембранозная часть пучка Гиса.

Пучок Гиса состоит из клеток Пуркинье, расположенных в виде параллельных рядов с незначительными анастомозами между ними, покрытых мембраной из коллагеновой ткани.

Пучок Гиса расположен совсем рядом с задней некоронарной створкой аортального клапана. Длина его около 20 мм. Питание пучка Гиса осуществляется артерией атриовентрикулярного узла. До пучка Гиса доходят нервные волокна блуждающего нерва, но в нем нет ганглиев этого нерва.

Пучок Гиса в нижней части, названной бифуркацией, разделяется на две ножки – правую и левую, которые идут субэндокардиально или интракардиально по соответствующей стороне межжелудочковой перегородки» [James T. N., Sherf L., 1968]. Однако исследование ножек пучка Гиса в наши задачи не входило.

Учитывая вышеописанную вариабельность (Рисунок 2) топографии синоатриального узла, а также морфологические особенности расположения пучка Гиса, мы использовали следующую методику его изъятия, изложенную ниже.

Основой данного метода является предварительное выделение участков сердечной мышцы в проекции центральных структур ПСС в соответствии с их топографо-анатомическими данными для дальнейшего гистологического исследования, в частности СА-узла и пучка Гиса.

### **2.2.3 Методика изъятия и подготовка материала**

При исследовании во всех случаях проводили полное отсечение сердца на уровне образования сердечной сорочки. Далее через верхнюю полую вену проводили четыре взаимно перпендикулярных разреза правого предсердия. Поперечными разрезами выделяли пограничный гребень, затем, отступив от устья верхней полую вены вглубь предсердия на 5 мм, вырезали фрагмент шириной 20x25 мм, толщиной 5x8 мм, полученный фрагмент можно разделить на два.

Пучок Гиса выделяли вместе с участком межжелудочковой перегородки на 5 мм вглубь желудочков, с учетом особенностей его топографии, ниже линии фиброзного кольца артериального клапана, по заднелатеральному краю межжелудочковой перегородки. Вырезали фрагмент шириной 20×20 мм, толщиной 5×6 мм, полученный фрагмент можно разделить на два (10×20×5).

Учитывая тот факт, что, кроме стандартных гистологических методик применялось ИГХ-исследование, материал изымали у трупов с давностью наступления смерти не более 24 ч. При этом необходимым условием являлось хранение трупов в холодильной камере при температуре от 0 °С (не ниже) до +10 °С.

В качестве фиксатора использовался 10%-й забуференный формалин. Изъятый на исследование материал помещали в фиксирующую жидкость очень быстро, в течение 20–30 мин. Минимальное время фиксации составляло 1 ч на 1 мм среза, оптимальная продолжительность – 24 ч, допустимое (максимальное) время фиксации – до 48 ч. Таким образом, влажный архив хранился не более 48 ч, так как изымать оттуда ткани для ИГХ-исследования по истечении этого времени нецелесообразно.

### **2.3. Методы гистологического исследования**

Проведение гистологического исследования включало этапы:

- 1) стандартная проводка;
- 2) изготовление парафиновых блоков;
- 3) получение срезов на микротоме;
- 4) окраска гематоксилином и эозином;
- 5) окраска методом Ван-Гизона.

Проводку гистологических тканей в спиртах и заливку их в парафин производили по общепринятым стандартным и сертифицированным схемам. Использовали парафин с известным сроком годности. Тщательно контролировали, чтобы температура парафина была не выше 60 °С (строго!). Так как материал в парафиновых блоках может храниться длительное время без какого-либо изменения структуры антигенов, мы использовали полученные парафиновые блоки и для повторных ИГХ-экспериментальных исследований.

Из парафиновых блоков на микротоме изготавливали срезы толщиной 4 мкм, наклеивали их на стекла. Далее срезы высушивали в течение 1 ч при 60 °С (строго!), депарафинировали и регидратировали стандартными методами. Депарафинизация была проведена качественно, до полного удаления парафина. Далее окрашивали гематоксилином и эозином, методом Ван-Гизона, заключали в покровную среду и исследовали под микроскопом в проходящем свете.

Полученные результаты были занесены в таблицу для последующего математического анализа с помощью компьютерной программы статистического учета Statistica 10.

#### **2.4. Постановка ИГХ-исследования и оценка результатов**

Для верификации клеточных типов и детализации межклеточных взаимоотношений при исследуемых патологиях в тканях проводящей системы и миокарда сердца было проведено иммуногистохимическое исследование.

«Этапы постановки ИГХ-реакций включали:

- 1) пробоподготовку, при которой производились изъятие материала, фиксация, проводка и заливка в парафин;
- 2) приготовление срезов, депарафинизация и демаскировка антигенов;
- 3) постановку соответственно ИГХ-реакций;
- 4) интерпретацию полученных результатов ИГХ-реакций» [Путинцев В. А., 2018].

Пробоподготовку проводили по стандартным методикам. «Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 4 мкм на микротоме «Lіеса» и помещали их

на специальные стекла с полиимизиновым покрытием фирмы Мензель» [Путинцев В. А., 2018]. Адгезивное покрытие необходимо для того, чтобы срезы не отклеивались и не смывались при промывке во время постановки высокочувствительных ИГХ-реакций.

«Вследствие формалиновой фиксации в ткани образуются кальциевые мостики, блокирующие некоторые антигены, которые становятся недоступными для антител. Для открытия эпитопов антигенов для связывания их с антителом необходим процесс демаскировки. Нами был применён самый распространённый метод демаскировки – высокотемпературная обработка (95 °С) в водяной бане в специальном цитратном буфере с определенным рН (обычно 6,0 или 9,0), который проводился по сертифицированному протоколу в специальном аппарате – РТ-модуле фирмы «ДАКО», обеспечивающим также и предварительную депарафинизацию срезов. Данный аппарат обеспечивает стандартизацию и автоматизацию процесса» [Путинцев В. А., 2018].

«ИГХ-метод заключается в реакции со специфическими (первичными) антителами, с мечеными вторичными антителами, гистохимическом выявлении метки. Специфические антитела поставляются различными фирмами в концентрированном виде или в готовом разведении, кроме того, они предназначены для научных или для диагностических целей (должны обязательно иметь сертификат для использования на территории РФ)» [Путинцев В. А., 2018].

Мы использовали антитела к саркомерному актину, виментину, фибриногену, кальдесмону, миозину ГМК (Таблица 2) «для диагностических целей, сертифицированные для использования их на территории Российской Федерации. Для данных антител уже прописаны стандартные протоколы проведения ИГХ-реакции. Необходимым этапом любого варианта ИГХ-метода является визуализация результатов реакции антиген – антитело» [Путинцев В. А., 2018]. В работе была применена непрямая иммуногистохимическая реакция с системой визуализации EnVision™+ и хроматогенного субстрата 3,3 диаминбензидинового комплекса (фирма «ДАКО»).



Иммуностейнер модели «Autosteiner Link 48» фирмы «ДАКО» применяли для постановки ИГХ-реакций. После проведения ИГХ-реакции срезы были заключены в покровную среду и изучены путем микроскопического исследования в проходящем свете, далее следовала оценка полученных результатов.

При оценке результатов выявляли наличие и степень выраженности специфического окрашивания. «Для проверки достоверности результатов обязательно учитывали результаты отрицательного и положительного контроля. В качестве положительного контроля использовали ткань с заведомо известным содержанием и локализацией исследуемого антигена, в нашем случае это были препараты из группы сравнения. Отрицательный контроль подразумевает использование ткани с заведомо известным отсутствием заданного антигена: в нашем случае это были препараты после инкубирования при 100 °С и 24-часового нахождения в термостате, т. е. с термически разрушенной антигенной структурой» [Путинцев В. А., 2018].

Оценку интенсивности реакции осуществляли с применением полуколичественного метода, т. е. была указана локализация реакции и далее составлена таблица, где в условных единицах оценивали площадь положительно прореагировавших субстратов (отрицательная реакция 0 или –(минус), слабоположительная 1 или +, умеренно положительная 2 или ++, выраженная 3 или +++).

## **2.5. Морфометрический метод исследования**

Данный метод был проведен с помощью микроскопа DM 4000 В фирмы «Leica» с программой анализа изображений и системой фиксации и гистостереометрического анализа изображения.

Проводили морфометрическое исследование следующих структур:

- 1) синоатриальный узел;
- 2) пучок Гиса;
- 3) сократительный миокард из области межжелудочковой перегородки.

Во всех вышеперечисленных структурах измеряли следующие параметры:

– диаметры 10 кардиомиоцитов в 3 полях зрения в каждом препарате при увеличении 400х с последующим вычислением среднего диаметра кардиомиоцита в структуре;

– средняя площадь соединительнотканых структур (фиброза) в 3 полях зрения при увеличении 400х (площадь фиброза в 3 полях зрения / общую площадь 3 полей зрения);

– средняя площадь липоматоза в 3 полях зрения при увеличении 400х (площадь липоматоза в 3 полях зрения / общую площадь 3 полей зрения);

Вышеперечисленные данные заносились в таблицу для проведения последующей статистической обработки данных.

## 2.6. Статистический метод исследования

Полученные после проведения морфометрического исследования данные были обработаны статистически с использованием программы Statistica 10 с определением стандартных отклонений и корреляционным анализом.

Целью проведенного статистического анализа трех выборок – АКМП, ИБС и группы сравнения (контроля) – являлась оценка разности между выборочными средними, а также изучение взаимосвязи между параметрами.

При анализе разности обычно возникает вопрос о ее достоверности. Достоверность выборочной разности – это свойство выборочной разности правильно, с заданной надежностью оценивать генеральную разность, т. е. переносить полученный результат на генеральную совокупность. Если же получена недостоверная разность между выборочными средними, то это значит, что не получено никакого определенного ответа о разности между соответствующими генеральными параметрами. В качестве критерия достоверности разности выборочных средних был применён *t*-критерий Стьюдента с минимальным порогом достоверности, равным 0,95. Однако при использовании этого критерия нами были учтены два варианта: если вычисленное значение критерия  $t_d$  больше или равно стандартному значению критерия, определяемого по таблице критериев Стьюдента  $t_{st}$ , то разность достоверна с определенной надежностью, в противном случае по выборочной разности

нельзя сделать никакой оценки и оставалось недоказанным как наличие, так и отсутствие различия между генеральными средними [Пауков В. С., Ерохин Ю. А., 2004]. Достоверность разности обуславливается тремя следующими факторами: объемом выборки, разнообразием признаков и величиной разности. Действительно, чем больше изучено объектов в выборке, тем больше исследование приближается к сплошному, чем больше разнообразие признака, тем менее достоверной становится разность при том же объеме выборки и той же величине самой разности. С этой целью были проверены переменные на нормальность распределения и однородность дисперсий.

Согласно современной научной методологии в целях дифференциальной диагностики оптимальным считается системный подход [Богомолова И. Н., 2014]. Под системой чаще всего понимают множество элементов, которые взаимосвязаны между собой, поэтому суть системного подхода в реальном или мысленном разделении изучаемого объекта на составные части и изучении не только этих частей, то также их взаимосвязей и поведения системы в целом [Антонов А. В., 2004; Славин М. Б., 1989]. Функциональные системы организма в норме давно изучены, но в условиях патологии их структура и поведение, а также свойства и взаимоотношения их элементов изменяются при разных нозологических формах по-разному. Иногда в качестве системы рассматривают и саму совокупность патологических процессов, так как они тоже взаимосвязаны [Богомолова И. Н., 2014].

На практике это достигается прежде всего путем математического исследования взаимосвязей измеряемых параметров системы в целом и ее элементов. Поэтому первый и главный математический инструмент системного анализа применительно к патологии – это корреляционный анализ [Славин М. Б., 1989], который мы и применили в этих целях.

Комплексное и последовательное применение указанных методов позволило полностью решить поставленные задачи. Полученные результаты изложены в соответствующей главе.

### Глава 3. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО И МОРФОМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

#### 3.1. Результаты проведенного морфологического исследования

##### 3.1.1. Исследование случаев АКМП

Было исследовано 40 случаев умерших от АКМП, из них 32 мужчины и 18 женщин. Средняя масса сердца –  $428,7 \pm 38,5$  г, что значительно отличается от нормы (до 350 г). Из поступившей медицинской документации было известно, что все умершие состояли на учете у нарколога, а из информации, полученной от родственников, – более 10 лет употребляли значительные дозы алкоголя ежедневно (более 100 мл в пересчете на этанол). Смерть в большинстве случаев наступала мгновенно: во время бытовой нагрузки в 32 случаях, 3 умерли во сне, 5 были обнаружены мертвыми не позднее 12 часов от момента, когда их в последний раз видели в живых.

**Макроскопическое исследование.** При макроскопическом исследовании обращали на себя внимание следующие ярко выраженные морфологические признаки, прямо либо косвенно подтверждающие диагноз АКМП: достаточно крупное по размерам сердце массой около 400 г (средняя масса  $428,7 \pm 38,5$  г), обычно увеличенное в поперечнике, с закругленной верхушкой.

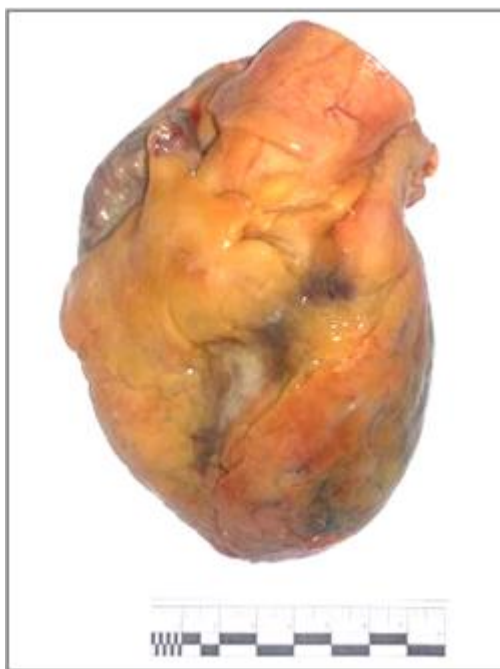
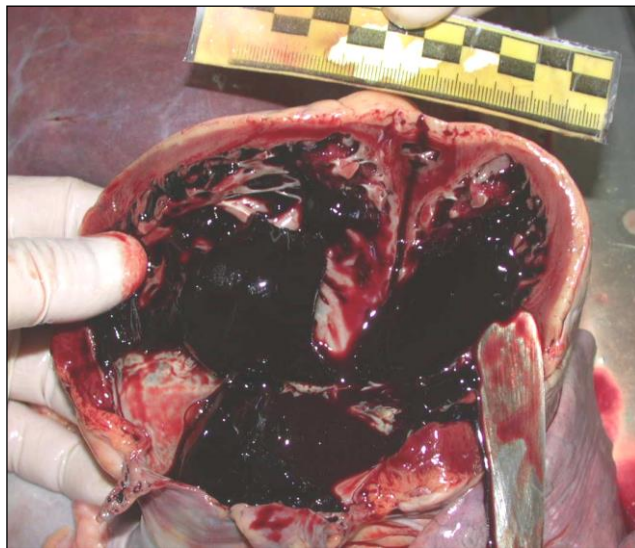


Рисунок 3 – Сердце при АКМП

Под эпикардом на передней поверхности сердца отмечалось повышенное количество жировой ткани. Венечные артерии сердца вскрывали поперечными разрезами сосудов через каждые 5 мм с последующим продольным вскрытием каждого сегмента. Стенки сосудов практически во всех исследованных случаях были незначительно утолщены, в просветах обнаружена жидкая темно-красная кровь. На внутренней поверхности были видны единичные, либо немногочисленные, плотноватые, полулунной реже циркулярной формы желтые бляшки, не суживающие, либо суживающие просвет сосудов до 30%. В бляшках кровоизлияний не обнаружено. В большинстве исследованных случаев (38) тип кровоснабжения сердца был правый, и в 2 случаях – средний. Сердце во всех случаях вскрывали методом, предложенным Абрикосовым, по току крови. Полости сердца были расширены (Рисунок 4).



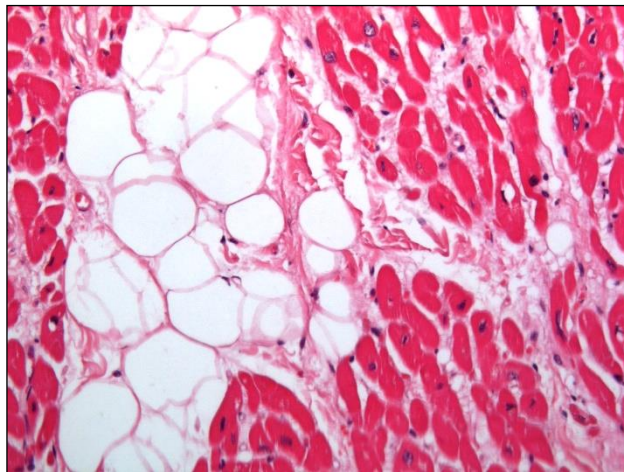
**Рисунок 4** – Сердце при АКМП на разрезе

Сосочковые и трабекулярные мышцы немного утолщены, хордальные нити не укорочены. Клапанный аппарат сформирован правильно, створки клапанов тонкие, эластичные, подвижные. Эндокард в подклапанных отделах белесоватого цвета, утолщен, на остальном протяжении тонкий, гладкий, блестящий, неравномерно прокрашен кровяным пигментом, под ним кровоизлияний нет. Толщина стенки левого желудочка не превышала 1,5 см, правого – 0,5 см, межжелудочковой перегородки – 1,5 см. Мышца сердца на разрезах серо-коричневого цвета, иногда (5 случаев) с единичными мелкими полосовидными прослойками соединительной

ткани, располагающимися преимущественно в миокарде левого желудочка и межжелудочковой перегородки.

Таким образом, «основными морфологическими критериями АКМП являлись расширенные полости сердца при минимальной неравномерной гипертрофии миокарда, и в большинстве случаев на секции обращало на себя внимание массивное субэпикардальное скопление жировой клетчатки» [Гордеева М. В., Митрофанова Л. Б., Пахомов А. В. и др., 2012].

**Гистологическое исследование.** В ткани миокарда межжелудочковой перегородки – неравномерная гипертрофия кардиомиоцитов, местами прогрессирующая атрофия, липофусциноз цитоплазмы кардиомиоцитов, слабовыраженный стромальный фиброз и выраженный липоматоз (Рисунок 5); эозинофилия, мелкокапельное ожирение и набухание саркоплазмы миоцитов, миоцитоллиз отдельных волокон.



**Рисунок 5** – Сократительный миокард при АКМП (×200)

**В ткани синоатриального узла:**

1) «значительное увеличение пропорции соединительнотканного остова (фиброз или фиброэластоз узла) с одновременным уменьшением количества специализированных волокон» [Богза М. В., Сорокина В. В., Конев В. П., Голошубина В. В., 2011] (Рисунок 6).

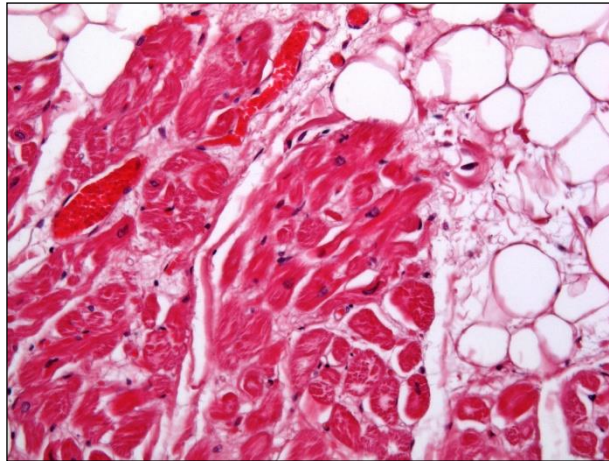
2) неравномерная гипертрофия, местами прогрессирующая атрофия мышечных волокон;

3) единичные лимфоидные инфильтраты в ткани узла;

4) слабовыраженный стеноз, обусловленный циркулярным разрастанием фиброзной ткани в синусовой артерии;

5) «эозинофилия, гомогенизация и набухание саркоплазмы миоцитов, миоцитоллиз отдельных специализированных волокон, местами мелкокапельное ожирение саркоплазмы» [Богза М. В., Сорокина В. В., Конев В. П., Голошубина В. В., 2011];

6) очаговое ожирение стромы.



**Рисунок 6** – Участок САУ при АКМП ( $\times 200$ )

#### **В ткани пучка Гиса:**

- 1) значительное увеличение пропорции соединительнотканного остова пучка;
- 2) единичные мелкие лимфоидные инфильтраты в ткани пучка;
- 3) стеноз, обусловленный умеренным циркулярным разрастанием фиброзной ткани в артериолах пучка;
- 4) неравномерно выраженная эозинофилия, гомогенизация и набухание саркоплазмы миоцитов, миоцитоллиз отдельных специализированных волокон.

### ***3.1.2. Исследование случаев ИБС***

При макроскопическом исследовании были исследованы случаи с ИБС с острым инфарктом миокарда (5), крупноочаговым постинфарктным кардиосклерозом (21), резко выраженным сужением (10), либо тромбозом коронарной артерии (5) (без макроскопически видимого инфаркта миокарда и независимо от наличия кардиосклероза и степени выраженности коронарного атеросклероза), которые стали

причиной смерти. В этой группе также подавляющее большинство составили мужчины (27).

Средний возраст умерших был значительно старше, чем в остальных группах, причем 11 человек были старше 60 лет. Средний индекс массы тела был выше нормы: 26 из 41 умершего имелось ожирение I-II степени. Масса сердца была увеличена и в среднем составляла 415,5 г.

Только 5 человек перед смертью жаловались на боли в области сердца по типу стенокардии, практически все (39) из них наблюдались кардиологом с диагнозом ИБС.

Соответственно, у оставшихся (2) скоропостижная сердечная смерть являлась первой фатальной манифестацией заболевания. Смерть наступила мгновенно в 28 случаях, из них во время бытовой нагрузки – у 15, во время физической нагрузки – у 10, на фоне психоэмоционального напряжения – у 3. Во сне умерли 5 человек.

8 человек были обнаружены мертвыми не позднее 12 часов от момента, когда их в последний раз видели в живых. Гемодинамически значимый стеноз (более 75%) ствола левой коронарной артерии (КА) был выявлен у 5 человек, трехсосудистое поражение – у 2.

Стеноз или субокклюзия передней межжелудочковой ветви левой КА обнаружены в 4 случаях, еще у 4 были обнаружены множественные стенозы до 75%, включающие стеноз ствола левой КА, множественные стенозы передней межжелудочковой КА и устья левой огибающей КА. Нестабильная атероматозная бляшка с тромбозом правой коронарной артерии выявлена у 1 умершего.

**Макроскопическое исследование.** При макроскопическом исследовании обращали на себя внимание следующие ярко выраженные морфологические признаки, прямо либо косвенно подтверждающие диагноз ИБС: сердце увеличено, с заостренной верхушкой, в большинстве случаев массой более 400 г, плотное на ощупь, с поверхности слабо обложено жировой клетчаткой либо она отсутствует (Рисунок 7).



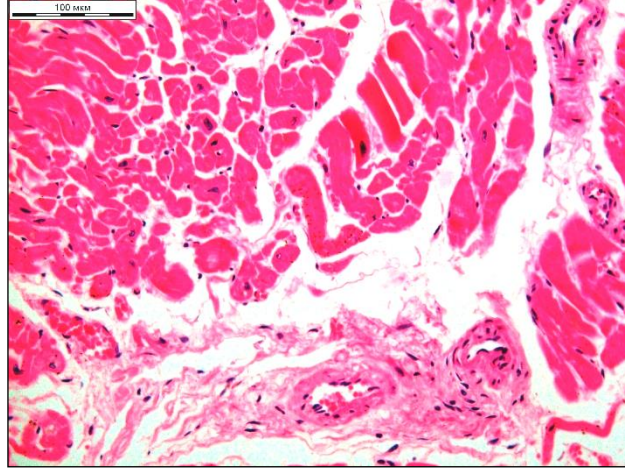


**Рисунок 7 – Сердце при ИБС**

Левый желудочек в большинстве случаев (38) контурируется. Под эпикардом умеренное количество мелкоочечных темно-красных кровоизлияний (пятна Гардье). В полостях сердца следы темно-красной жидкой крови. Сосочковая мышца конической формы, умеренно утолщена.

Хордальные нити и створки утолщенные, местами уплотнены. Верхушка сердца несколько заострена. Полости сердца несколько сужены. В полостях сердца тёмная жидкая кровь, с небольшим количеством темных сгустков. Поверхности клапанов гладкие, без изъязвлений. Толщина миокарда левого желудочка в среднем 1,8 см, правого – 0,6 см. Длина окружности аорты 7,3 см, легочного ствола 7,5 см. Устья коронарных артерий сужены, просвет их непроходим на всем протяжении, внутренняя поверхность серая, с большим количеством плотных, желтоватых атеросклеротических бляшек, размером до 0,6 см, местами циркулярно суживающих просвет на 75%. Мышца сердца на разрезе красно-коричневого цвета, неравномерного кровенаполнения, передняя стенка и перегородка более светлого оттенка, задняя стенка и верхушка более темного, с большим количеством серых точек и крупных очагов, иногда в миокарде левого желудочка либо межжелудочковой перегородки встречались крупные сероватые пятна постинфарктного кардиосклероза либо очаги свежего инфаркта от светло-красного до желтоватого цвета.

**Гистологическое исследование. Сократительный миокард межжелудочковой перегородки:** гипертрофия кардиомиоцитов, выраженный коронаросклероз интрамуральных артерий в стадии выраженного фиброза, стромальный фиброз, разнокалиберный кардиосклероз (Рисунок 8).



**Рисунок 8** – Сократительный миокард МЖП (×200)

**В ткани синоатриального узла:**

1) «умеренное увеличение пропорции соединительнотканного остова (фиброз или фиброэластоз узла) с одновременным уменьшением количества специализированных волокон;

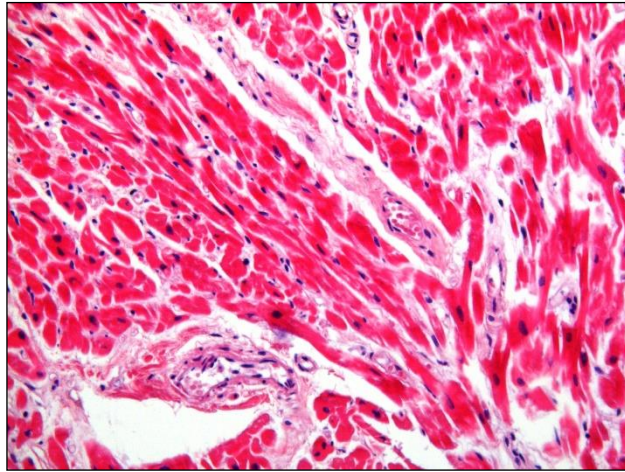
2) могут быть единичные нейтрофильные инфильтраты в ткани СА-узла» [Богза М. В., Сорокина В. В., Конев В. П., Голошубина В. В., 2011];

3) атеросклероз в стадии фиброза (на ранних стадиях) и иногда кальциноза (в далеко зашедших стадиях), в одном случае обнаружен тромбоз синусовой артерии;

4) «эозинофилия, гомогенизация и набухание саркоплазмы миоцитов, местами миоцитолит и единично глыбчатый распад, реже единичные микроинфаркты отдельных специализированных волокон;

5) микрокровоизлияния в окружности узла, частично проникающие в ткань узла и окружающие нервные стволы и нервные ганглии;

6) гиперхроматоз кардиомиоцитов, вакуолизация, эксцентрическое смещение ядер, пикноз их и кариолизис» [Богза М. В., Сорокина В. В., Конев В. П., Голошубина В. В., 2011] (Рисунок 9).



**Рисунок 9 – САУ при ИБС (×200)**

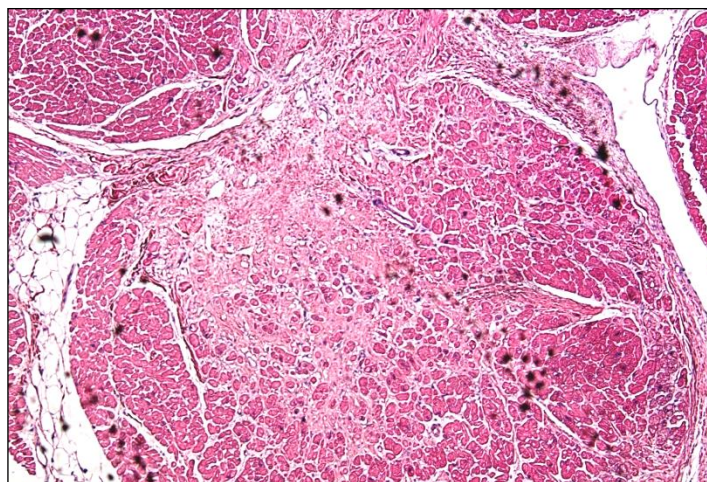
**В ткани пучка Гиса:**

1) в большинстве случаев незначительное либо умеренное «увеличение пропорции соединительнотканного остова (фиброз или фиброэластоз пучка) с одновременным уменьшением количества специализированных волокон» [Богза М. В., Сорокина В. В., Конев В. П., Голошубина В. В., 2011] (Рисунок 10);

2) могут быть единичные нейтрофильные инфильтраты в ткани пучка Гиса;

3) атеросклероз, чаще в стадии фиброза (на ранних стадиях) и реже в стадии кальциноза (в далеко зашедших стадиях), в одном случае обнаружен тромбоз синусовой артерии;

4) «эозинофилия, гомогенизация и набухание саркоплазмы миоцитов, мелкоочаговый миоцитоллиз, реже микроинфаркты отдельных специализированных волокон» [Богза М. В., Сорокина В. В., Конев В. П., Голошубина В. В., 2011].



**Рисунок 10 – Пучок Гиса при ИБС (×100)**

### 3.1.3. Исследование группы сравнения (травма)

Было исследовано 24 случая умерших от различной травмы, из них 17 мужчин и 7 женщин. Средняя масса сердца составляла  $330,5 \pm 20,5$  г, что является практически вариантом нормы (до 350 г). Из поступившей медицинской документации и из информации, полученной от родственников, было известно, что все умершие вели здоровый образ жизни и пристрастия к алкогольным напиткам, а также к каким-либо наркотическим или сильнодействующим лекарственным средствам не имели. Смерть во всех случаях наступала на месте происшествия в короткий промежуток времени. Данный факт был подтвержден при проведении танатологического и гистологического исследования.

**Макроскопическое исследование.** При макроскопическом исследовании сердце было тщательно изучено, однако морфологических признаков, указывающих на какую-либо патологию, не обнаружено: сердце с незаостренной верхушкой, в большинстве случаев массой около 300 г, умеренно плотноватое на ощупь, с поверхности слабо обложено жировой клетчаткой (Рисунок 11).

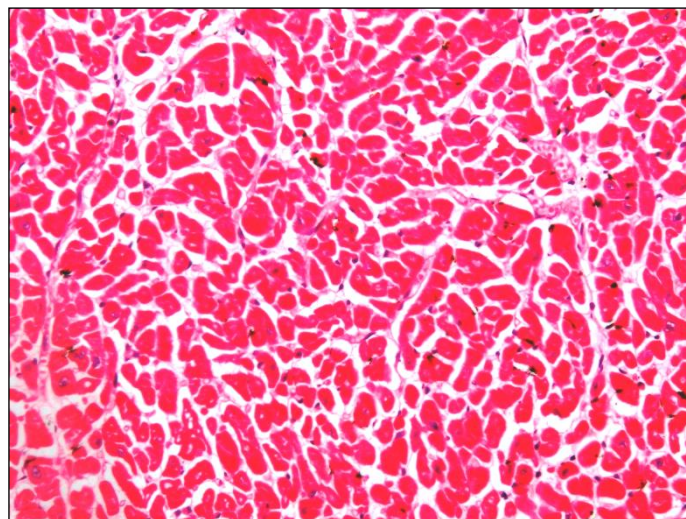


**Рисунок 11** – Сердце из группы сравнения (травма)

На разрезе полости сердца не расширены. Кровоизлияний под оболочками сердца нет. В полостях сердца жидкая кровь, сгустков либо пристеночных тромбов не обнаружено. Сосочковые мышцы конической формы, не утолщены. Хорды и створки клапанов не утолщены, эластичные. Поверхности клапанов гладкие, без изъязвлений.

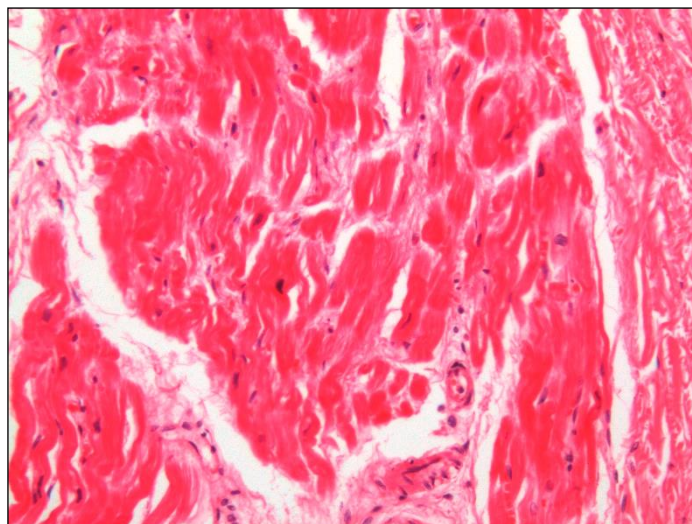
Толщина миокарда левого желудочка в большинстве случаев не превышала 1,3 см, правого – 0,5 см, межжелудочковой перегородки – 1,2 см. Устья коронарных артерий не сужены, просвет их проходим на всем протяжении, внутренняя поверхность серая, в 3 случаях с единичными мелкими желтоватыми атеросклеротическими бляшками диаметром до 0,2 см, не суживающими просвет сосуда. Мышца сердца на разрезе красно-коричневого цвета, неравномерного кровенаполнения, передняя стенка и перегородка более светлого оттенка, задняя стенка и верхушка более темного.

***Гистологическое исследование.*** В сократительном миокарде интактные, более объемные в сравнении с проводящими кардиомиоциты. Интактная, иногда слабо отечная малокровная строма (последствия смерти от травмы) (Рисунок 12). Неравномерное кровенаполнение сосудов микроциркуляции, редко слабый артериоспазм.



**Рисунок 12** – Сократительный миокард межжелудочковой перегородки в группе сравнения ( $\times 200$ )

**В области синоатриального узла и в пучке Гиса** кардиомиоциты интактные, более тонкие и светлые в отличие от сократительного миокарда межжелудочковой перегородки. Интактная, иногда слабо отечная строма (последствия смерти от травмы). Неравномерное кровенаполнение сосудов микроциркуляции. В нескольких случаях встречался неравномерный, слабый артериоспазм, но в основном артерии САУ и миокарда МЖП оставались относительно интактны (Рисунок 13).



**Рисунок 13** – Интактный САУ в группе сравнения (×200)

Нередко удавалось наблюдать наличие подобия капсулы вокруг САУ, что облегчало его верификацию.

**Гистологическое проявление исследуемых патологий в других органах.** По другим органам отмечено наличие либо классических признаков быстро наступившей смерти (полнокровие, петехиальные кровоизлияния, обильная темная кровь), либо, реже (в 10 наблюдениях из группы ИБС), признаки бивентрикулярной сердечной недостаточности (мускатная печень, бурая индурация легких, их отек, цианотическая индурация почек и селезенки). При АКМП были отмечены классические признаки алкогольной болезни – жировой гепатоз, энцефалопатия, панкреатофиброз и другие общеизвестные патологические проявления.

Таким образом, изученные нозологии имеют черты как сходства, так и различия, выявляемые макроскопическим и гистологическим методами. Это потребовало проведения дополнительных исследований, в том числе с привлечением морфометрического и ИГХ-методов.

Препараты всех трех групп для дополнительной верификации диагноза были окрашены методом Ван-Гизона. Результаты изложены в Таблице 3.

**Таблица 3** – Результаты окраски препаратов методом Ван-Гизона

Патология	АКМП			ИБС			Группа сравнения (травма)		
	САУ	миокард	пучок Гиса	САУ	миокард	пучок Гиса	САУ	миокард	пучок Гиса
Патологические изменения	Слабовыраженная фуксинофилия пери-васкулярных и стромальных пространств	Слабовыраженная, реже умеренно выраженная фуксинофилия пери-васкулярных и стромальных пространств	Умеренно выраженная фуксинофилия пери-васкулярных и стромальных пространств	Умеренно выраженная фуксинофилия пери-васкулярных и стромальных пространств	Выраженная фуксинофилия пери-васкулярных и стромальных пространств	Умеренно выраженная фуксинофилия пери-васкулярных и стромальных пространств	Слабовыраженная фуксинофилия пери-васкулярных и стромальных пространств	Слабовыраженная фуксинофилия пери-васкулярных и стромальных пространств	Слабовыраженная фуксинофилия пери-васкулярных и стромальных пространств

### 3.2. Морфометрическое исследование и статистический анализ

Морфометрическое исследование было проведено с помощью микроскопа DM 4000 В фирмы «Leica» с программой обеспечения анализа изображений и системой фиксации и гистостереометрического анализа изображения. Все морфометрические измерения были занесены в таблицу с проведением в последующем статистического анализа с использованием программы Statistica 10.

#### *Результаты исследования в группе 1 (АКМП)*

Неравномерная гипертрофия кардиомиоцитов во всех изучаемых структурах и вследствие этого увеличение среднего диаметра кардиомиоцита как в сократительном миокарде, так и в САУ и в пучке Гиса по сравнению с группой 3 (травма). Отмечалось значительное преобладание площади липоматоза над площадью фиброза в сократительном миокарде межжелудочковой перегородки и в САУ, незначительное – в пучке Гиса по сравнению с группой 3 (травма).

#### *Результаты исследования в группе 2 (ИБС)*

Выраженная гипертрофия кардиомиоцитов в миокарде МЖП, относительно выраженная гипертрофия кардиомиоцитов в САУ и пучке Гиса и вследствие этого увеличение среднего диаметра кардиомиоцитов как в сократительном миокарде, так и в САУ и в пучке Гиса по сравнению с группой 1 (АКМП) и группой 3 (травма),

преобладание площади фиброза над площадью липоматоза в сократительном миокарде МЖП, в САУ и пучке Гиса по сравнению с группой 1 (АКМП) и группой 3 (травма).

Целью статистического анализа трех выборок – АКМП, ИБС и группы сравнения (контроля) являлась оценка разности между выборочными средними. При анализе такой разности возник вопрос о ее достоверности.

Достоверность выборочной разности – это свойство выборочной разности правильно, с заданной надежностью оценивать генеральную разность, т.е. переносить полученный результат на генеральную совокупность.

Если же получена недостоверная разность между выборочными средними, то это значит, что не получено никакого определенного ответа о разности между соответствующими генеральными параметрами.

В качестве критерия достоверности разности выборочных средних обычно применяют  $t$ -критерий Стьюдента с минимальным порогом достоверности, равным 0,95. При использовании этого критерия возможны два варианта: если вычисленное значение критерия  $t_d$  больше или равно стандартному значению критерия, определяемого по таблице критериев Стьюдента  $t_{st}$ , то разность достоверна с определенной надежностью, в противном случае по выборочной разности нельзя сделать никакой оценки и осталось недоказанным как наличие, так и отсутствие различия между генеральными средними.

Достоверность и доказательность разности обуславливаются тремя следующими факторами: объемом выборки, разнообразием признаков и величиной разности. Действительно, чем больше изучено объектов в выборке, тем больше исследование приближается к сплошному, чем больше разнообразие признака, тем менее достоверной становится разность при том же объеме выборки и той же величине самой разности. С этой целью проверяют переменные на нормальность распределения и однородность дисперсий.

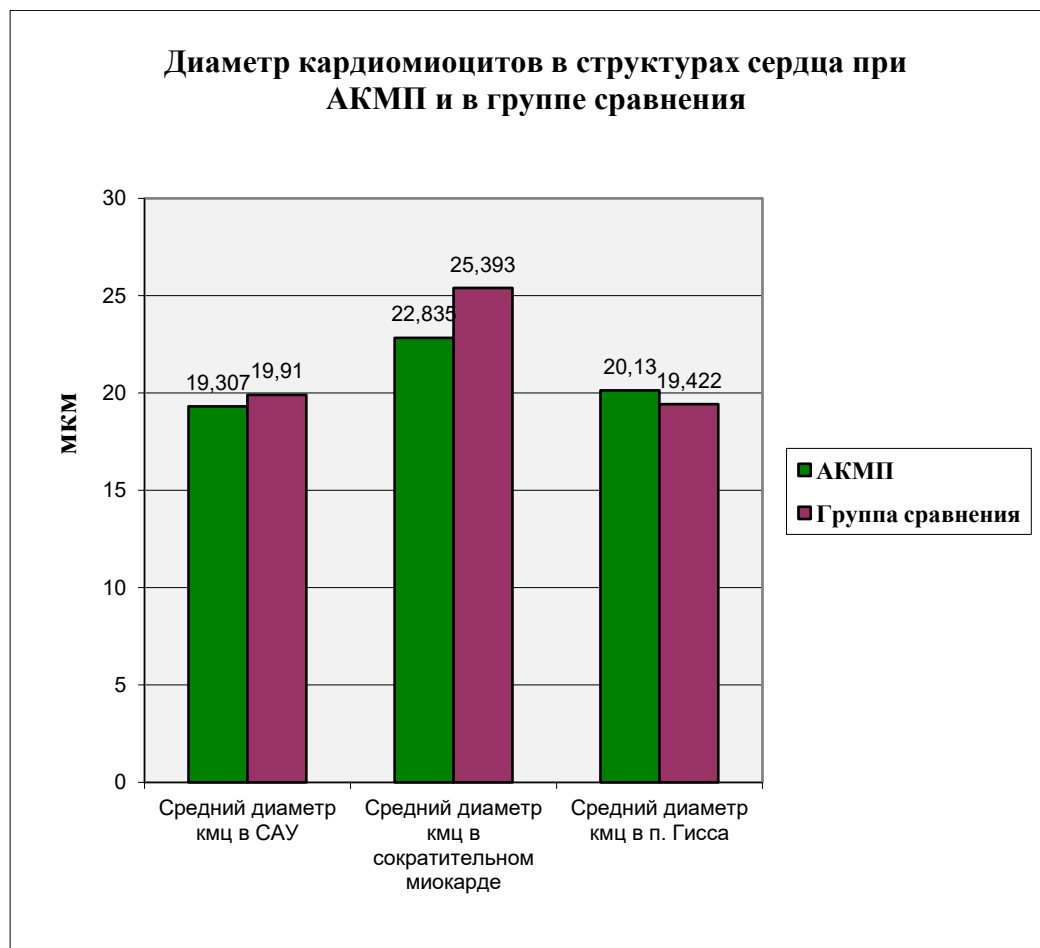
Вычисления для каждой выборки представлены в Таблицах 4–9.



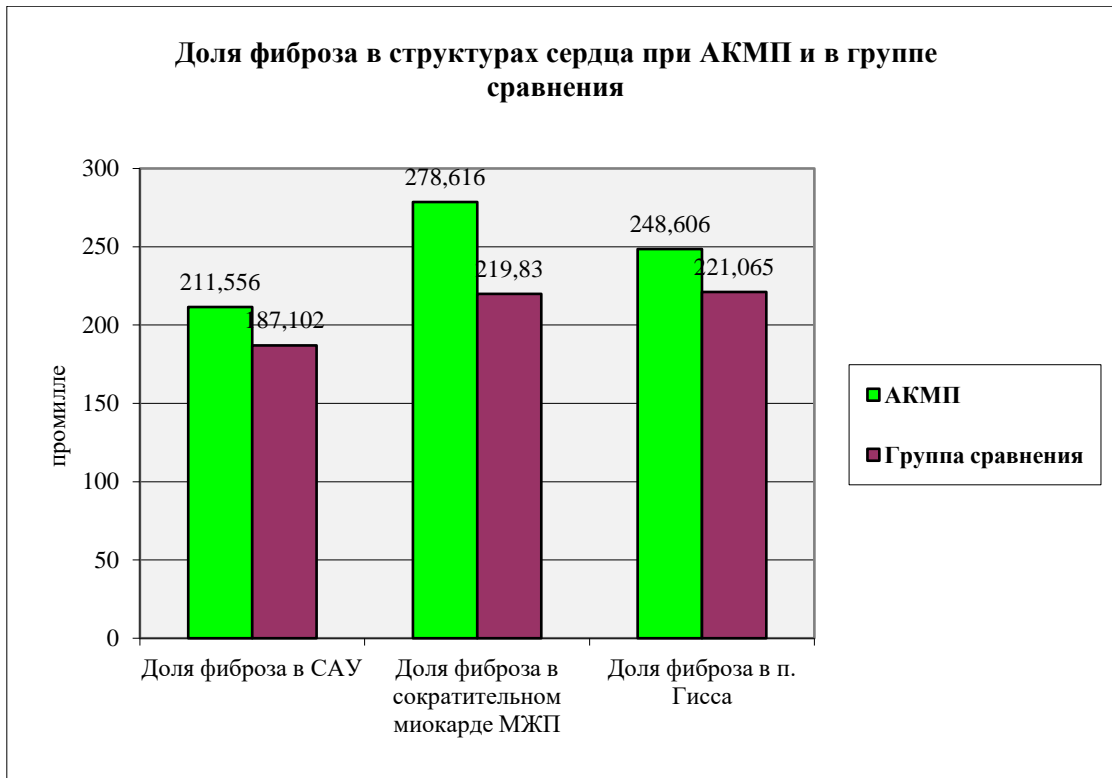
Таблица 4 – *t*- критерий для группы АКМП и группы сравнения

	Сред- нее - 1	Сред- нее - 3	<i>t</i> -знач.	сс	<i>p</i>	<i>N</i> набл. - 1	<i>N</i> набл. - 3	Ст. откл. - 1	Ст. откл. - 3	<i>F</i> -отн. - дисперс.	<i>p</i> – дис- перс.
Средний диаметр кардиомиоцита в синоатриальном узле, мкм	19,307	17,196	7,422	62	0,000	40	24	0,994	1,263	1,614	0,184
Средний диаметр кардиомиоцита в сократительном миокарде межжелудочковой перегородки, мкм	22,835	22,800	0,123	62	0,903	40	24	1,095	1,115	1,038	0,896
Средний диаметр кардиомиоцита в пучке Гиса, мкм	20,130	19,650	2,164	62	0,034	40	24	0,935	0,713	1,721	0,169
Доля фиброза в синоатриальном узле в 148200 кв. мкм (площадь трех полей зрения)	211,556	187,102	2,229	62	0,029	40	24	44,141	39,528	1,247	0,582
Доля фиброза в сократительном миокарде в 148 200 кв. мкм (площадь трех полей зрения)	278,616	219,830	4,015	62	0,000	40	24	66,464	34,318	3,751	0,001
Доля фиброза в пучке Гиса в 148 200 кв. мкм (площадь трех полей зрения)	248,606	221,065	2,166	62	0,034	40	24	56,307	34,109	2,725	0,013
Доля липоматоза в синоатриальном узле в 148200 кв. мкм. (площадь трех полей зрения)	377,910	129,675	19,245	62	0,000	40	24	54,219	41,746	1,687	0,185
Доля липоматоза в сократительном миокарде в 148200 кв. мкм (площадь трех полей зрения)	467,571	83,980	28,534	62	0,000	40	24	58,894	37,763	2,432	0,026
Доля липоматоза в пучке Гиса в 148200 кв. мкм (площадь трех полей зрения)	322,335	71,013	22,912	62	0,000	40	24	49,523	26,575	3,473	0,002
<i>Примечание</i> – Группа 1 – АКМП, группа 3 – группа сравнения											

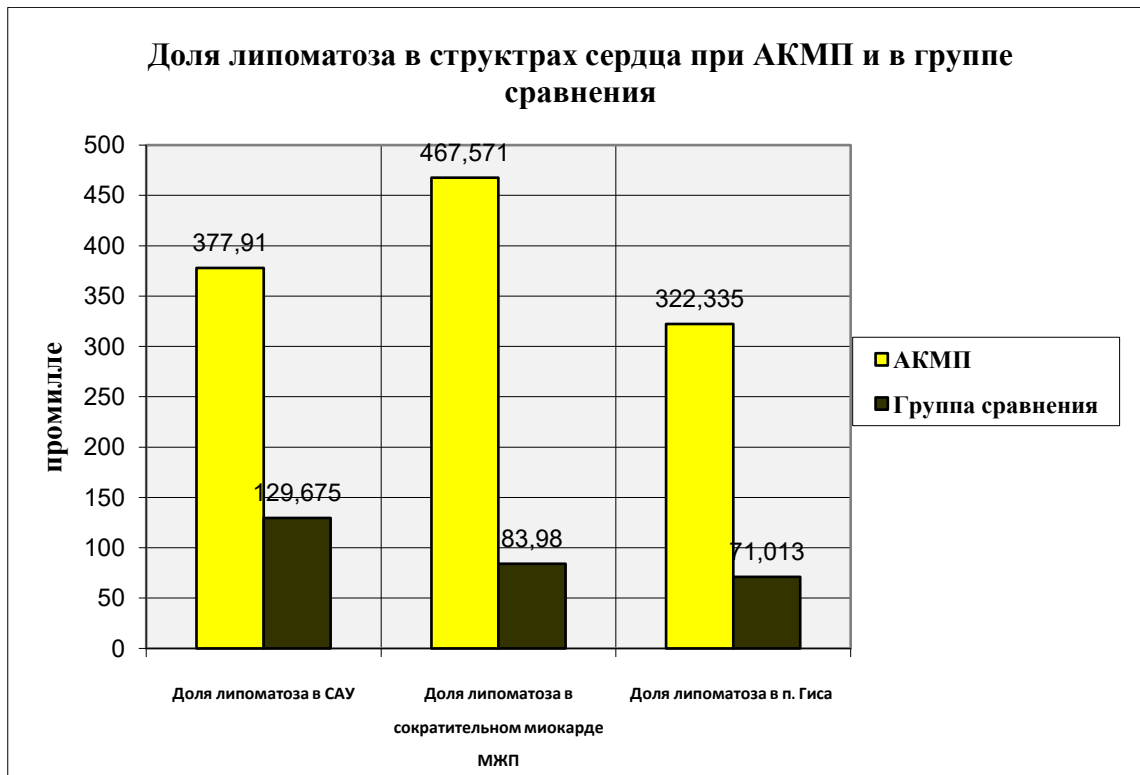
Как видно из Таблицы 4, разность средних недостоверна для признака «средний диаметр кардиомиоцита в сократительном миокарде межжелудочковой перегородки (мкм)» скорее всего из-за малой разности средних (0,035) и неоднородности дисперсий (1,095 и 1,115). Та же причина очевидна для признака «средний диаметр кардиомиоцита в пучке Гиса» из Таблицы 5. Причиной недостоверности последних трех признаков из этой же таблицы скорее всего служит неоднородность дисперсий, большой размах значений признаков в сравниваемых выборках. В остальных случаях разность выборочных средних достоверна с точностью не менее 0,05. Данные, полученные при морфометрическом и проверенные при статистическом исследованиях, представлены на Рисунках 14–16.



**Рисунок 14** – Графическое изображение диаметра кардиомиоцитов в структурах сердца при АКМП и в группе сравнения



**Рисунок 15** – Графическое изображение доли фиброза в структурах сердца при АКМП и в группе сравнения



**Рисунок 16** – Графическое изображение доли липоматоза в структурах сердца при АКМП и в группе сравнения

Таблица 5 – *t*- критерий для группы ИБС и группы сравнения

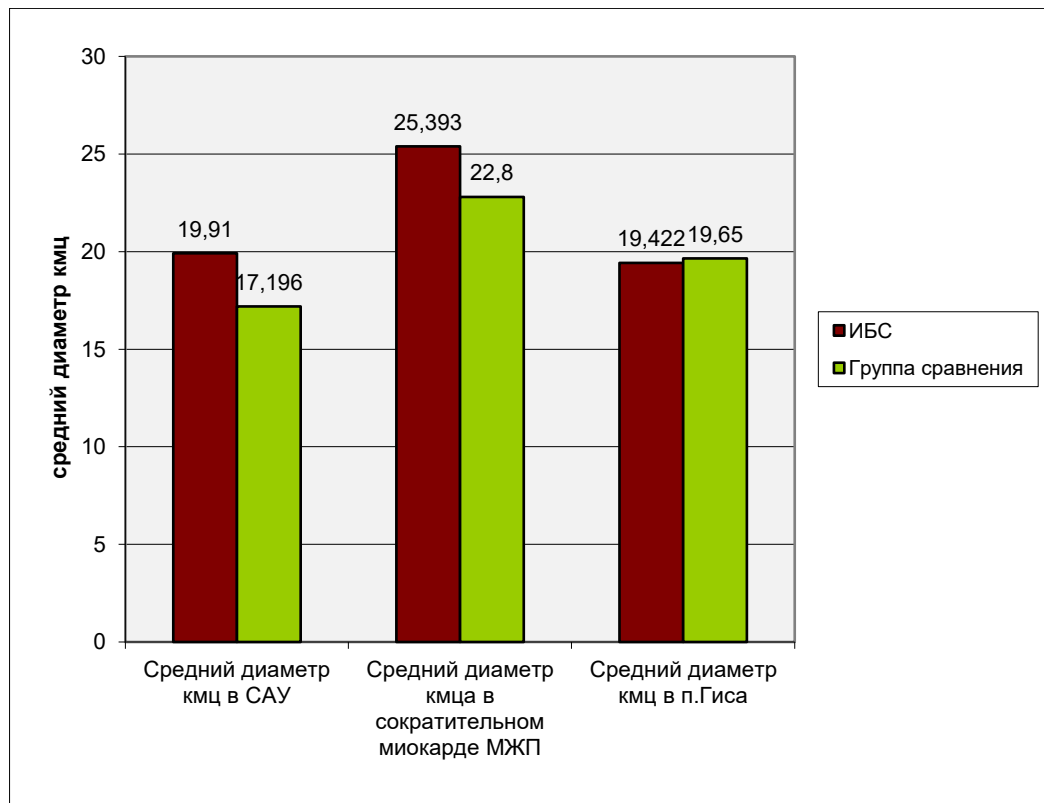
	<i>Среднее</i> - 2	<i>Среднее</i> - 3	<i>t-знач.</i>	<i>сс</i>	<i>p</i>	<i>N</i> набл. - 2	<i>N</i> набл. - 3	<i>Ст.</i> <i>откл.</i> - 2	<i>Ст.</i> <i>откл.</i> - 3	<i>F-отн.</i> - <i>дисперс.</i>	<i>p</i> – <i>дис-</i> <i>перс.</i>
Средний диаметр кардиомиоцита в синоатриальном узле, мкм	19,910	17,196	7,478	63	0,000	41	24	1,491	1,263	1,393	0,401
Средний диаметр кардиомиоцита в сократительном миокарде межжелудочковой перегородки, мкм	25,393	22,800	7,463	63	0,000	41	24	1,471	1,115	1,739	0,160
Средний диаметр кардиомиоцита в пучке Гиса, мкм	19,422	19,650	-1,128	63	0,264	41	24	0,827	0,713	1,345	0,453
Доля фиброза в синоатриальном узле в 148 200 кв. мкм (площадь трех полей зрения)	441,708	187,102	18,155	63	0,000	41	24	61,572	39,528	2,426	0,026
Доля фиброза в сократительном миокарде в 148200 кв. мкм (площадь трех полей зрения)	525,929	219,830	21,362	63	0,000	41	24	64,948	34,318	3,582	0,002
Доля фиброза в пучке Гиса в 148200 кв. мкм (площадь трех полей зрения)	384,236	221,065	9,204	63	0,000	41	24	82,607	34,109	5,865	0,000
Доля липоматоза в синоатриальном узле в 148200 кв. мкм. (площадь трех полей зрения)	113,500	129,675	-1,395	63	0,168	41	24	46,936	41,746	1,264	0,557
Доля липоматоза в сократительном миокарде в 148200 кв. мкм (площадь трех полей зрения)	101,571	83,980	1,304	63	0,197	41	24	59,332	37,763	2,469	0,024
Доля липоматоза в пучке Гиса в 148200 кв. мкм (площадь трех полей зрения)	87,836	71,013	1,330	63	0,188	41	24	58,383	26,575	4,826	0,000
<i>Примечание</i> – Группа 2 – ИБС, группа 3 – группа сравнения											

Как видно из Таблицы 5, разность средних недостоверна для признака «средний диаметр кардиомиоцита в пучке Гиса», так же, как и в Таблице 4, данный факт объясняется малой разности средних (0,128) и неоднородности дисперсий (0,827 и 0,713).

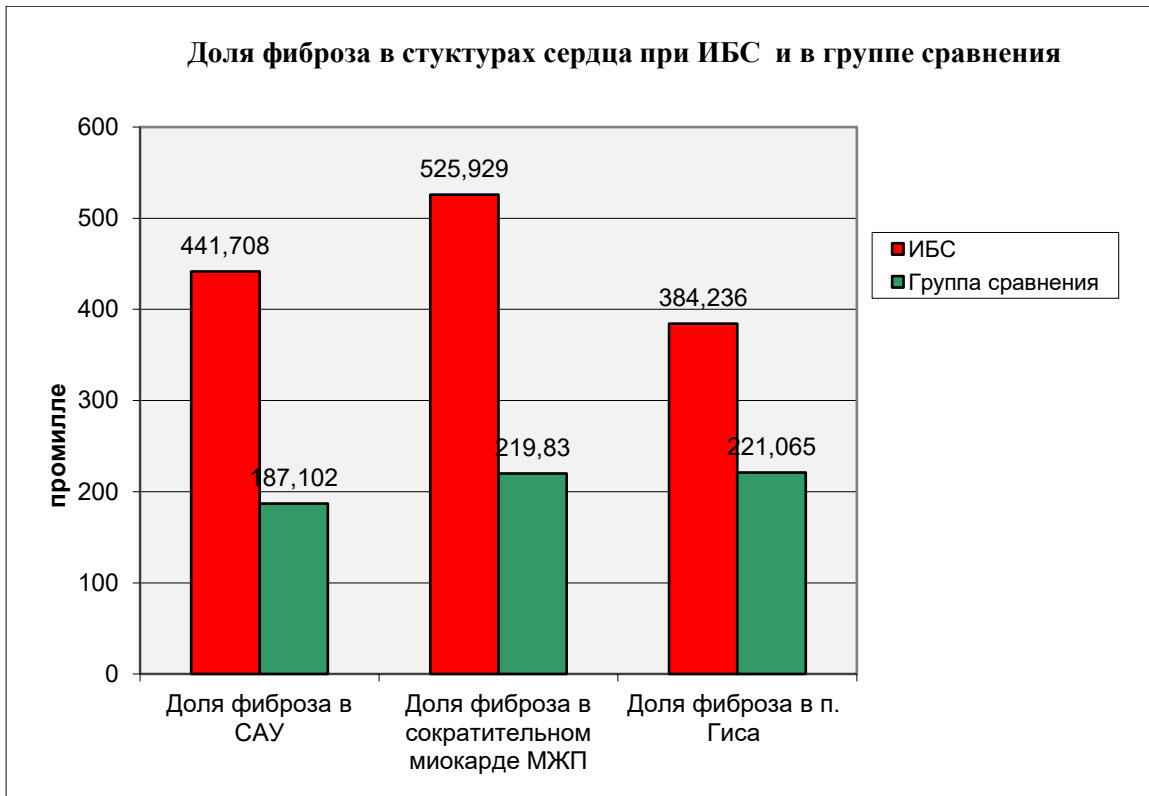
Причиной недостоверности этих признаков скорее всего служит неоднородность дисперсий, большой размах значений признаков в сравниваемых выборках.

В остальных случаях разность выборочных средних достоверна с точностью не менее 0,05.

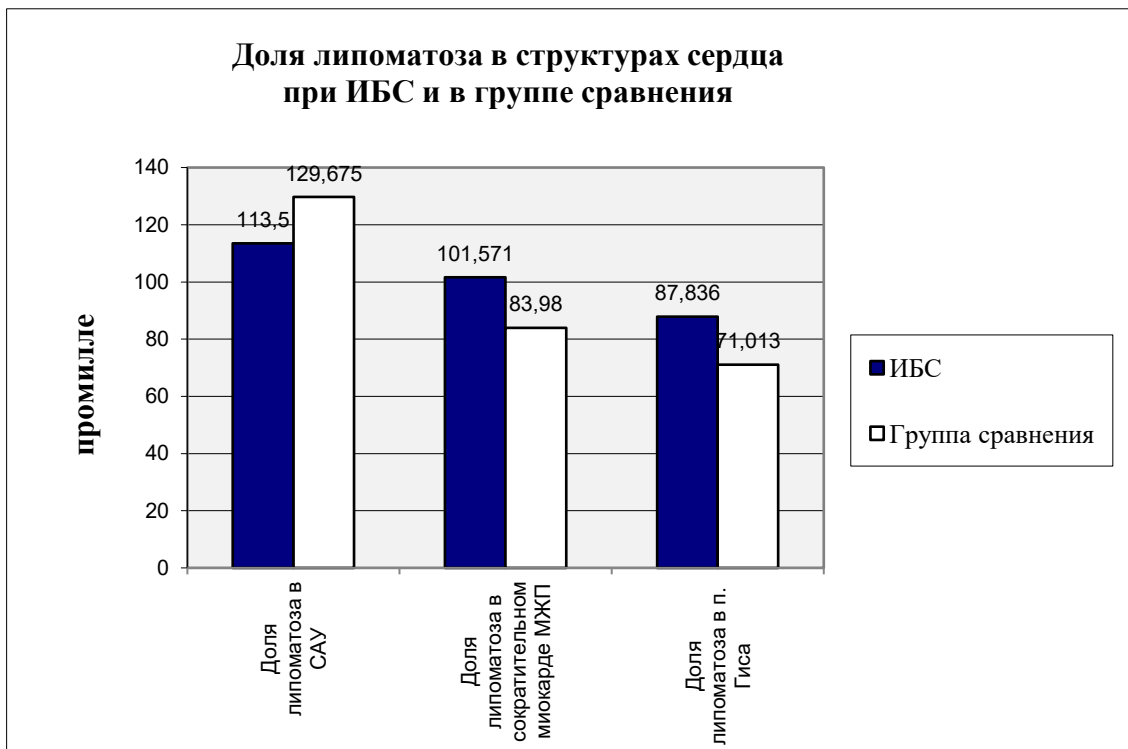
Данные, полученные при морфометрическом и проверенные при статистическом исследованиях, показаны на Рисунках 17–19.



**Рисунок 17** – Графическое изображение диаметра кардиомиоцитов в структурах сердца при ИБС и в группе сравнения



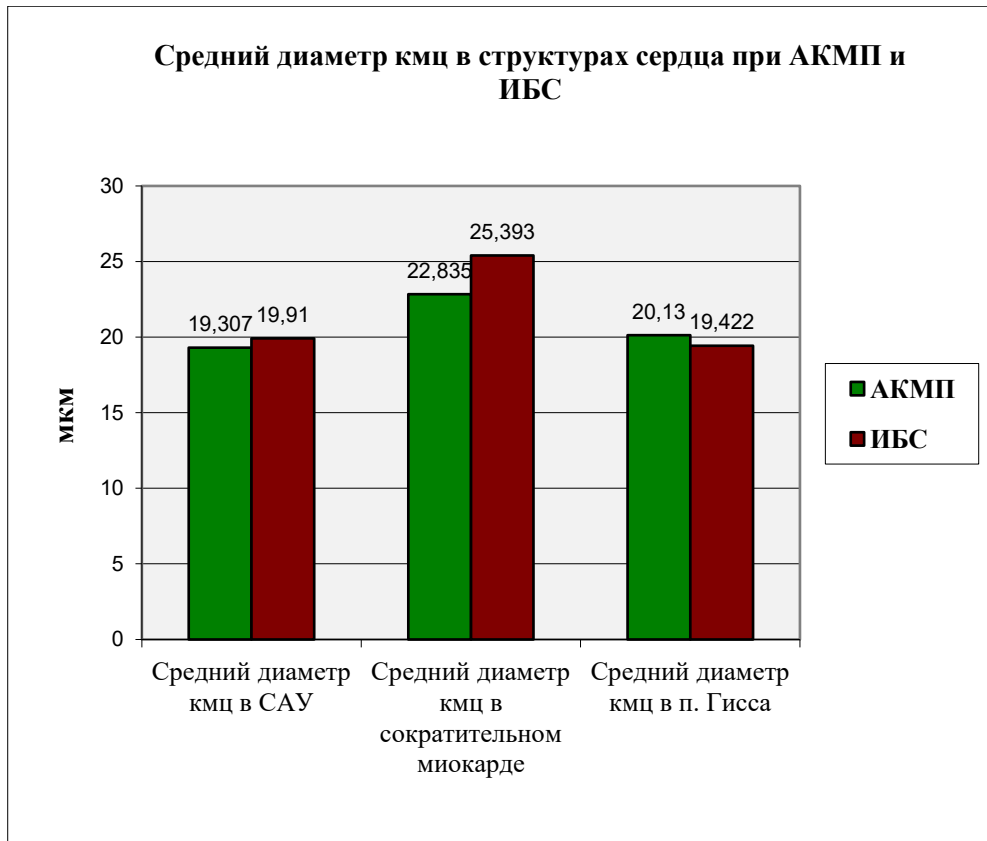
**Рисунок 18** – Графическое изображение доли фиброза в структурах сердца при ИБС и в группе сравнения



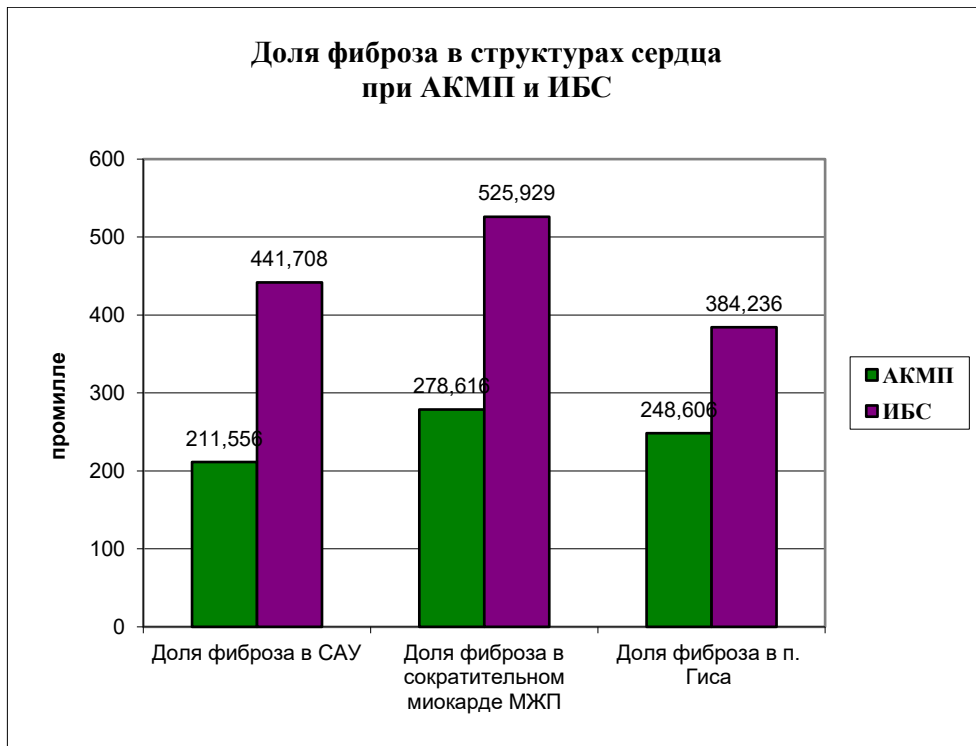
**Рисунок 19** – Графическое изображение доли липоматоза в структурах сердца при АКМП и в группе сравнения

Таблица 6 – *t*- критерий для группы АКМП и ИБС

	<i>Среднее</i> - 1	<i>Среднее</i> - 2	<i>t-знач.</i>	<i>сс</i>	<i>p</i>	<i>N</i> набл. - 1	<i>N</i> набл. - 2	<i>Ст.</i> <i>откл. - 1</i>	<i>Ст.</i> <i>откл. - 2</i>	<i>F-отн. -</i> <i>дисперс.</i>	<i>p – дис-</i> <i>перс.</i>
Средний диаметр кардиомиоцита в синоатриальном узле, мкм	19,307	19,910	-2,133	79	0,036	40	41	0,994	1,491	2,248	0,013
Средний диаметр кардиомиоцита в сократительном миокарде межжелудочковой перегородки, мкм	22,835	25,393	-8,862	79	0,000	40	41	1,095	1,471	1,805	0,068
Средний диаметр кардиомиоцита в пучке Гиса, мкм	20,130	19,422	3,613	79	0,001	40	41	0,935	0,827	1,279	0,442
Доля фиброза в синоатриальном узле в 148 200 кв. мкм (площадь трех полей зрения)	211,556	441,708	-19,293	79	0,000	40	41	44,141	61,572	1,946	0,040
Доля фиброза в сократительном миокарде в 148200 кв. мкм (площадь трех полей зрения)	278,616	525,929	-16,938	79	0,000	40	41	66,464	64,948	1,047	0,884
Доля фиброза в пучке Гиса в 148200 кв. мкм (площадь трех полей зрения)	248,606	384,236	-8,613	79	0,000	40	41	56,307	82,607	2,152	0,018
Доля липоматоза в синоатриальном узле в 148200 кв. мкм. (площадь трех полей зрения)	377,910	113,500	23,484	79	0,000	40	41	54,219	46,936	1,334	0,368
Доля липоматоза в сократительном миокарде в 148200 кв. мкм (площадь трех полей зрения)	467,571	101,571	27,858	79	0,000	40	41	58,894	59,332	1,015	0,964
Доля липоматоза в пучке Гиса в 148200 кв. мкм (площадь трех полей зрения)	322,335	87,836	19,471	79	0,000	40	41	49,523	58,383	1,390	0,306
<i>Примечание – Группа 1 – АКМП, группа 2 – ИБС</i>											



**Рисунок 20** – Графическое изображение диаметра кардиомиоцитов в структурах сердца при АКМП и ИБС



**Рисунок 21** – Графическое изображение доли фиброза в структурах сердца при АКМП и ИБС





**Рисунок 22** – Графическое изображение доли липоматоза в структурах сердца при АКМП и ИБС

Кроме представленных данных в таблицах и графических изображениях, определенный интерес представляет сравнение выборочных средних переменных: средний диаметр кардиомиоцита в синоатриальном узле (мкм), средний диаметр кардиомиоцита в сократительном миокарде межжелудочковой перегородки (мкм) и средний диаметр кардиомиоцита в пучке Гиса (мкм) в каждой из исследованных групп. Результаты представлены в Таблицах 7–9.

Таблица 7 – *t*- критерий для переменных в группе АКМП

	<i>Среднее</i> - пер. 1	<i>Среднее</i> - пер. 2	<i>t-знач.</i>	<i>сс</i>	<i>p</i>	<i>N</i> набл. - пер. 1	<i>N</i> набл. - пер. 2	<i>Ст.</i> <i>откл. –</i> <i>пер. 1</i>	<i>Ст.</i> <i>откл. –</i> <i>пер. 2</i>	<i>F-отн. -</i> <i>дисперс.</i>	<i>p – дис-</i> <i>перс.</i>
1. Средний диаметр кардиомиоцита в синоатриальном узле (мкм) vs. 2. Средний диаметр кардиомиоцита в сократительном миокарде межжелудочковой перегородки (мкм)	19,307	22,835	-15,085	78	0,000	40	40	0,994	1,095	1,212	0,552
1. Средний диаметр кардиомиоцита в синоатриальном узле (мкм) vs. 2. Средний диаметр кардиомиоцита в пучке Гиса (мкм)	19,307	20,130	-3,811	78	0,000	40	40	0,994	0,935	1,132	0,701
1. Средний диаметр кардиомиоцита в сократительном миокарде межжелудочковой перегородки (мкм) vs. 2. Средний диаметр кардиомиоцита в пучке Гиса (мкм)	22,835	20,130	11,885	78	0,000	40	40	1,095	0,935	1,371	0,329

Таблица 8 – *t*- критерий для переменных в группе ИБС

	<i>Среднее</i> - пер. 1	<i>Среднее</i> - пер. 2	<i>t-знач.</i>	<i>сс</i>	<i>p</i>	<i>N</i> набл. - пер. 1	<i>N</i> набл. - пер. 2	<i>Ст.</i> <i>откл. –</i> <i>пер. 1</i>	<i>Ст.</i> <i>откл. –</i> <i>пер. 2</i>	<i>F-отн. -</i> <i>дисперс.</i>	<i>p – дис-</i> <i>перс.</i>
1. Средний диаметр кардиомиоцита в синоатриальном узле (мкм) vs. 2. Средний диаметр кардиомиоцита в сократительном миокарде межжелудочковой перегородки (мкм)	19,910	25,393	-16,764	80	0,000	41	41	1,491	1,471	1,028	0,931
1. Средний диаметр кардиомиоцита в синоатриальном узле (мкм) vs. 2. Средний диаметр кардиомиоцита в пучке Гиса (мкм)	19,910	19,422	1,832	80	0,071	41	41	1,491	0,827	3,253	0,000
1. Средний диаметр кардиомиоцита в сократительном миокарде межжелудочковой перегородки (мкм) vs. 2. Средний диаметр кардиомиоцита в пучке Гиса (мкм)	25,393	19,422	22,662	80	0,000	41	41	1,471	0,827	3,165	0,000

Таблица 9 – *t*- критерий для переменных в группе сравнения

	<i>Среднее</i> - пер. 1	<i>Среднее</i> - пер. 2	<i>t-знач.</i>	<i>сс</i>	<i>p</i>	<i>N</i> набл. - пер. 1	<i>N</i> набл. - пер. 2	<i>Ст.</i> <i>откл. –</i> <i>пер. 1</i>	<i>Ст.</i> <i>откл. –</i> <i>пер. 2</i>	<i>F-отн. -</i> <i>дисперс.</i>	<i>p – дис-</i> <i>перс.</i>
1. Средний диаметр кардиомиоцита в синоатриальном узле (мкм) vs. 2. Средний диаметр кардиомиоцита в сократительном миокарде межжелудочковой перегородки (мкм)	17,196	22,800	-16,293	46	0,000	24	24	1,263	1,115	1,284	0,554
1. Средний диаметр кардиомиоцита в синоатриальном узле (мкм) vs. 2. Средний диаметр кардиомиоцита в пучке Гиса (мкм)	17,196	19,650	-8,289	46	0,000	24	24	1,263	0,713	3,143	0,008
1. Средний диаметр кардиомиоцита в сократительном миокарде межжелудочковой перегородки (мкм) vs. 2. Средний диаметр кардиомиоцита в пучке Гиса (мкм)	22,800	19,650	11,661	46	0,000	24	24	1,115	0,713	2,449	0,037

В Таблицах 7–9 мы наблюдаем достоверные различия в выборочных средних переменных, кроме различий между переменными «средний диаметр кардиомиоцита в синоатриальном узле (мкм)» и «средний диаметр кардиомиоцита в пучке Гиса (мкм)» в Таблице 5 выборке ИБС, данный факт будет объяснен ниже. Как видно, здесь и разность между средними переменными достаточно велика, и дисперсия значительна [Плохинский Н. А., 1970].

Далее с помощью корреляционного анализа были исследованы взаимосвязи микроморфологических параметров, характерных для смерти от ИБС, АКМП и механической травмы (контрольная группа), а также изучена возрастная динамика параметров.

### ***Результаты исследования в группе 3 (травма)***

При смерти от травмы (условной норме) сильной корреляции между какими-либо из изученных параметров не выявлено. Положительная корреляция средней силы отмечена у следующих пар параметров: доля фиброза в САУ и доля липоматоза в САУ; доля фиброза в сократительном миокарде и доля липоматоза в нем же; доля фиброза в сократительном миокарде и доля липоматоза в САУ. Кроме того, доля липоматоза в сократительном миокарде оказалась взаимосвязана с долями липоматоза в САУ и пучке Гиса. При сравнении этих данных со сведениями о средних величинах этих параметров становится ясно, что фиброз и липоматоз миокарда разных отделов в норме незначительны, особенно в зоне пучка Гиса, и имеют тенденцию нарастать параллельно друг другу. Липоматоз при этом нарастает равномерно во всех отделах.

Доля липоматоза САУ связана со средним диаметром кардиомиоцита в пучке Гиса. Возможно, это отражает компенсаторную гипертрофию кардиомиоцитов нижележащих отделов проводящей системы при структурных изменениях САУ, способных нарушить его функцию. Тогда отсюда следует вывод, что липоматоз нарушает функцию элементов проводящей системы сильнее, чем фиброз. Иных корреляций среднего диаметра кардиомиоцита в изученных отделах с прочими параметрами не было выявлено.

С возрастом увеличиваются только доля фиброза в САУ и средний диаметр кардиомиоцита там же.

### ***Результаты исследования в группе 1 (АКМП)***

При АКМП картина совсем иная. Большинство параметров коррелируют друг с другом средне или сильно, все связи положительные. С возрастом при АКМП нарастают доли фиброза и липоматоза во всех исследованных отделах, особенно доля липоматоза сократительного миокарда (корреляция с возрастом сильная). Закономерно, что при этом они все коррелируют и между собой, особенно доли липоматоза в САУ и сократительном миокарде (связь сильная). В частности, связаны друг с другом доли фиброза во всех отделах, и эта связь тоже сильная. Имеется корреляция доли липоматоза сократительного миокарда с долей фиброза во всех трех отделах, но связь долей фиброза и липоматоза сократительного миокарда слабая. Кроме того, коррелируют друг с другом средние диаметры кардиомиоцитов во всех трех изученных областях, особенно в САУ и пучке Гиса.

Эти данные отражают динамику реакций миокарда на токсическое действие алкоголя. Они несколько снижают значение каждого параметра по отдельности (параметры, коррелирующие друг с другом, считаются малоинформативными), при этом не изменяют их дифференциально-диагностическую роль в каждом конкретном случае. Если фиброз, липоматоз и изменения диаметра кардиомиоцитов значительны и поражают равномерно как проводящий, так и сократительный миокард, это аргумент в пользу диагноза АКМП.

### ***Результаты исследования в группе 2 (ИБС)***

При смерти от ИБС, в отличие от результатов, описанных выше, многие коэффициенты корреляции являются отрицательными. В частности, с возрастом увеличивается только доля фиброза пучка Гиса, тогда как средний диаметр кардиомиоцита в той же зоне и доли липоматоза во всех изученных областях с возрастом, напротив, снижаются. При этом доли липоматоза в разных зонах коррелируют друг с другом положительно, имеется также положительная связь средней силы между долей фиброза САУ и долями фиброза в других отделах.

Этот результат кажется парадоксальным, ведь ИБС – типичное возрастное заболевание, и патологические изменения при нем должны бы нарастать с возрастом. Однако обнаруженным фактам есть объяснение, важное для практических нужд. Диффузный, затрагивающий проводящую систему, фиброз и тем более липоматоз не являются характерными признаками для ИБС и вызваны иными причинами, поэтому они и не имеют положительной возрастной динамики, а также мало связаны друг с другом.

Для ИБС, по полученным данным, типично преимущественное поражение пучка Гиса, причем доля фиброза пучка Гиса обратно коррелирует с долями липоматоза той же зоны и сократительного миокарда, то есть для ИБС характерен именно фиброз, а не липоматоз. Доля фиброза пучка Гиса при ИБС нарастает с возрастом в ответ на атрофию и гибель кардиомиоцитов, поэтому средний диаметр кардиомиоцита в этой зоне с возрастом уменьшается. И, наконец, имеется положительная связь средней силы между средними диаметрами кардиомиоцитов в пучке Гиса и в САУ, что, очевидно, отражает компенсаторную гипертрофию менее поврежденных отделов проводящей системы.

Результаты обобщены в Таблице 10.

**Таблица 10** – Коэффициенты корреляции между микроморфологическими параметрами сердца при разных причинах смерти

<i>Параметр</i>	<i>Параметр</i>	<i>АКМП</i>	<i>ИБС</i>	<i>Травма</i>
Возраст	Ср. диаметр КМЦ САУ	-0,01915	-0,07705	0,56015
Возраст	Ср. диаметр КМЦ МЖП	-0,1837	-0,12895	0,068338
Возраст	Ср. диаметр КМЦ ПГ	-0,10855	-0,31091	0,189366
Возраст	Доля фиброза САУ	0,577441	-0,0131	0,440411
Возраст	Доля фиброза СМ	0,401407	-0,22162	-0,08205
Возраст	Доля фиброза ПГ	0,55489	0,336179	0,099953
Возраст	Доля липоматоза САУ	0,514922	-0,33163	0,098228
Возраст	Доля липоматоза СМ	<b>0,694397</b>	-0,41735	0,086459
Возраст	Доля липоматоза ПГ	0,44691	-0,36281	0,076928

Продолжение таблицы 10

<i>Параметр</i>	<i>Параметр</i>	<i>АКМП</i>	<i>ИБС</i>	<i>Травма</i>
Ср. диаметр КМЦ САУ	Ср. диаметр КМЦ МЖП	0,432466	0,135603	0,213257
Ср. диаметр КМЦ САУ	Ср. диаметр КМЦ ПГ	<b>0,624463</b>	<b>0,438395</b>	0,092965
Ср. диаметр КМЦ САУ	Доля фиброза САУ	0,06973	0,342186	0,289918
Ср. диаметр КМЦ САУ	Доля фиброза СМ	0,233645	0,033839	-0,22381
Ср. диаметр КМЦ САУ	Доля фиброза ПГ	0,132708	-0,09977	0,104599
Ср. диаметр КМЦ САУ	Доля липоматоза САУ	-0,16196	0,068105	0,165477
Ср. диаметр КМЦ САУ	Доля липоматоза СМ	0,003739	0,062196	-0,02811
Ср. диаметр КМЦ САУ	Доля липоматоза ПГ	0,008463	0,290362	0,181051
Ср. диаметр КМЦ МЖП	Ср. диаметр КМЦ ПГ	0,520119	0,272227	0,229797
Ср. диаметр КМЦ МЖП	Доля фиброза САУ	-0,10524	-0,11804	0,186659
Ср. диаметр КМЦ МЖП	Доля фиброза СМ	0,06376	0,059361	-0,10747
Ср. диаметр КМЦ МЖП	Доля фиброза ПГ	-0,30426	-0,2468	0,003386
Ср. диаметр КМЦ МЖП	Доля липоматоза САУ	-0,27271	0,130516	-0,11304
Ср. диаметр КМЦ МЖП	Доля липоматоза СМ	-0,17088	0,318842	0,159252
Ср. диаметр КМЦ МЖП	Доля липоматоза ПГ	-0,06361	0,170291	0,053979
Ср. диаметр КМЦ ПГ	Доля фиброза САУ	-0,23683	0,092784	0,356616
Ср. диаметр КМЦ ПГ	Доля фиброза СМ	0,046677	0,377867	0,354733
Ср. диаметр КМЦ ПГ	Доля фиброза ПГ	-0,17172	0,022028	-0,38942
Ср. диаметр КМЦ ПГ	Доля липоматоза САУ	-0,26734	-0,11221	<b>0,502604</b>
Ср. диаметр КМЦ ПГ	Доля липоматоза СМ	-0,13138	0,188885	0,339385
Ср. диаметр КМЦ ПГ	Доля липоматоза ПГ	0,014732	0,235344	0,096292
Доля фиброза САУ	Доля фиброза СМ	<b>0,706444</b>	<b>0,438847</b>	0,08339
Доля фиброза САУ	Доля фиброза ПГ	<b>0,707119</b>	<b>0,337486</b>	0,189159
Доля фиброза САУ	Доля липоматоза САУ	0,218152	-0,08301	<b>0,370806</b>
Доля фиброза САУ	Доля липоматоза СМ	<b>0,435002</b>	-0,09602	0,012553
Доля фиброза САУ	Доля липоматоза ПГ	0,074173	0,170852	0,151901
Доля фиброза СМ	Доля фиброза ПГ	<b>0,634753</b>	0,276595	-0,30082
Доля фиброза СМ	Доля липоматоза САУ	-0,09279	-0,08896	<b>0,536248</b>



Продолжение таблицы 10

<i>Параметр</i>	<i>Параметр</i>	<i>АКМП</i>	<i>ИБС</i>	<i>Травма</i>
Доля фиброза СМ	Доля липоматоза СМ	0,348407	0,080652	0,466173
Доля фиброза СМ	Доля липоматоза ПГ	-0,10567	0,123727	0,259238
Доля фиброза ПГ	Доля липоматоза САУ	0,262653	-0,17877	-0,04005
Доля фиброза ПГ	Доля липоматоза СМ	0,436198	-0,47464	-0,13218
Доля фиброза ПГ	Доля липоматоза ПГ	0,182928	-0,39382	0,062725
Доля липоматоза САУ	Доля липоматоза СМ	0,685566	0,513181	0,370733
Доля липоматоза САУ	Доля липоматоза ПГ	0,509615	0,485938	0,221327
Доля липоматоза СМ	Доля липоматоза ПГ	0,499242	0,669926	0,533854

*Примечание* – КМЦ – кардиомиоциты, МЖП – межжелудочковая перегородка, СМ – сократительный миокард, ПГ – пучок Гиса; желтым выделены коэффициенты корреляции от 0,3 до 0,6, голубым – сильной связи (более 0,6)

Таким образом, корреляционный анализ гистоморфометрических параметров сердца помог установить, что в норме с возрастом более всего изнашивается и фиброзируется миокард САУ, при ИБС – пучка Гиса, а при АКМП морфологические изменения равномерны во всех зонах и видах миокарда. Этот вывод имеет не только теоретическое значение, он может использоваться на практике при дифференциальной диагностике указанных причин смерти. Кроме того, полученные нами данные подтверждают, что среди изученных нами причин смерти липоматоз миокарда характерен только для АКМП, что повышает его диагностическую ценность.

### 3.3. Резюме

«Таким образом, полученные нами результаты морфометрического исследования не противоречат современным знаниям о патоморфологии изучаемых заболеваний и такие признаки, как масса сердца, степень её увеличения, степень гипертрофии миокарда сердца являются определёнными критериями дифференциальной диагностики ишемической болезни сердца и алкогольной кардиомиопатии» [Власова, Н. В., 2009].

Что касается группы условного контроля (травма), то результаты наших исследований показали, что средний диаметр кардиомиоцита в сократительном миокарде

равен 22,8 мкм, при этом в синоатриальном узле – 17,2 мкм, а в пучке Гиса – 19,6 мкм. Доля площади стромы колебалась от 187 до 221 мкм<sup>2</sup>, при этом липоматоз составил от 19 до почти 23 у. е., причем доля липоматоза была максимальной в синоатриальном узле. Эти данные соответствуют имеющимся в литературе, т.е. проводящие кардиомиоциты несколько меньше рабочих и проводящие структуры имеют в норме более выраженный стромальный каркас [Синев А. Ф., Крымский Л. Д., 1985].

При преобладании гистологических признаков АКМП отмечаются следующие признаки. Так, средний диаметр кардиомиоцита в САУ 19,3 мкм, что достоверно выше, чем в группе контроля (травма), при этом такая же закономерность и в пучке Гиса. Вместе с тем кардиомиоциты рабочего миокарда в среднем не различаются, видимо, из-за высокой дисперсии этого показателя при АКМП (неравномерная гипертрофия с очагами атрофии). Доля фиброза и особенно липоматоза при АКМП заметно выше, чем в норме, причем по липоматозу – в несколько раз. Различия достоверны.

Таким образом, патология АКМП характеризуется неравномерной гипертрофией с прогрессирующей атрофией мышечных волокон рабочего миокарда, гипертрофией кардиомиоцитов САУ, выраженным фиброзом и липоматозом как в рабочем, так и в проводящем миокарде. «В диагностике алкогольной кардиомиопатии, кроме выявления характерных изменений в сердце (дистрофические изменения и неравномерное кровенаполнение миокарда, отсутствие стеноза коронарных артерий, расширение полостей сердца) большую роль играет наличие признаков длительной экзогенной интоксикации в других внутренних органах» [Власова Н. В., 2009].

Иная картина наблюдается при преобладании гистологических признаков ИБС. Так, средний диаметр кардиомиоцита в САУ 19,9 мкм, что достоверно выше, чем в контроле (17,2 мкм), при этом такая же закономерность и в сократительном миокарде МЖП (25,3 мкм при ИБС против 22,8 мкм в группе сравнения). При этом кардиомиоциты пучка Гиса практически не изменены, что нуждается в более логическом объяснении, которое приведено ниже. Доля фиброза и липоматоза при ИБС заметно выше, чем в норме, причем это различие максимально для ПСС. Этого

нельзя сказать о липоматозе, где по данному показателю различия этих двух групп недостоверны.

Для ИБС характерны гипертрофия как рабочего миокарда, так и проводящего в САУ, при этом пучок Гиса не сильно подвергается гипертрофии, что связано с отличием реакции на ишемию сократительных и проводящих кардиомиоцитов. Также характерно закономерное преобладание фиброза, причем преимущественно в структурах ПСС, что может иметь свои корреляты в клинической картине заболевания.

При макроскопическом изучении ИБС отмечались «более выраженные увеличение массы сердца и степень гипертрофии мышечной стенки за счёт утолщения мышечных волокон с увеличением размеров их ядер. Данный факт, по нашему мнению, обусловлен избыточной рабочей нагрузкой мышцы, особенно левого желудочка, в условиях недостаточности коронарного кровообращения» [Власова, Н. В., 2009].

«Морфологическим субстратом ишемической болезни сердца является атеросклеротическое поражение венечных артерий сердца с развитием абсолютной или относительной коронарной недостаточности, в результате чего в области миокарда, плохо снабжаемой кровью, постепенно развивается атрофия мышечных волокон с последующим их склерозом, а при быстром возникновении недостаточности кровоснабжения – инфаркт миокарда, поэтому, кроме описанных выше, наиболее достоверными макроскопическими признаками данного заболевания являются выраженное сужение просвета венечных артерий, мелко- и крупноочаговый (как следствие перенесённого инфаркта миокарда) кардиосклероз» [Власова, Н. В., 2009].

***Микроскопические и морфометрические критерии дифференциальной диагностики ишемической болезни сердца и алкогольной кардиомиопатии.*** Рассмотренная микроскопической картины ишемической болезни сердца показывает нам, что «данная патология характеризуется наличием мелко- и крупноочагового, субэндокардиального, периваскулярного кардиосклероза, очаговой фрагментации мышечных волокон, нефросклероза, иногда бурой индурации лёгких и «мускатной печени», тогда как в случаях смерти от алкогольной кардиомиопатии на

первый план выходят признаки длительной экзогенной интоксикации в виде очаговой атрофии мышечных волокон, жировой инфильтрации миокарда, жирового гепатоза, фиброза и липоматоза поджелудочной железы».

«Полученные результаты свидетельствуют о том, что по некоторым показателям были выявлены достоверные различия между случаями смерти от алкогольной кардиомиопатии и ишемической болезни сердца» [Власова, Н. В., 2009], при этом в первой группе (АКМП) изменения структур ПСС были менее выраженными. Учитывая патофизиологические особенности, это связано с тем, что структуры ПСС отличаются относительной автономией в реакции на ишемическое и токсическое повреждение, что находит своё выражение в морфометрических показателях (достоверные различия показателей САУ и рабочего миокарда как в норме, так и при патологии).

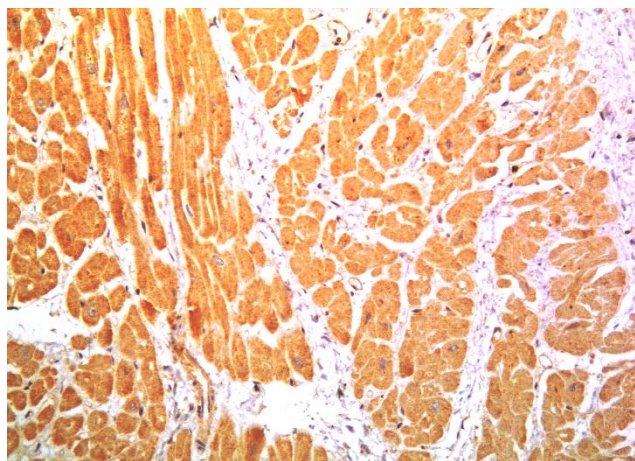
## Глава 4. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МИОКАРДА

Для верификации полученных результатов, выявления дифференцирующих признаков, характеризующих особенности структуры ПСС по сравнению с сократительным миокардом при смерти от АКМП или осложнений ИБС, мы применили метод ИГХ.

Все используемые нами ИГХ-антитела (сыворотки) сертифицированы и лицензированы для использования их как в научной, так и в клинической практике на территории Российской Федерации и стран Евросоюза.

### 4.1. Антитела, использованные в ИГХ-методе

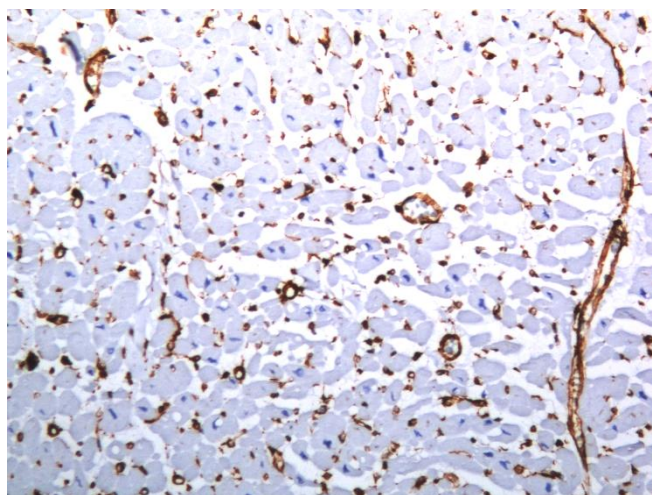
*Антитела (моноклональные) к саркомерному актину.* Саркомерный актин – сократительный белок, который образует основные сократительные элементы поперечно-полосатых (в том числе и сердечных) мышц – актиномиозиновые комплексы саркомеров (Рисунок 23).



**Рисунок 23** – Экспрессия саркомерного актина в структурах сердца в группе сравнения как условный вариант нормы ( $\times 200$ )

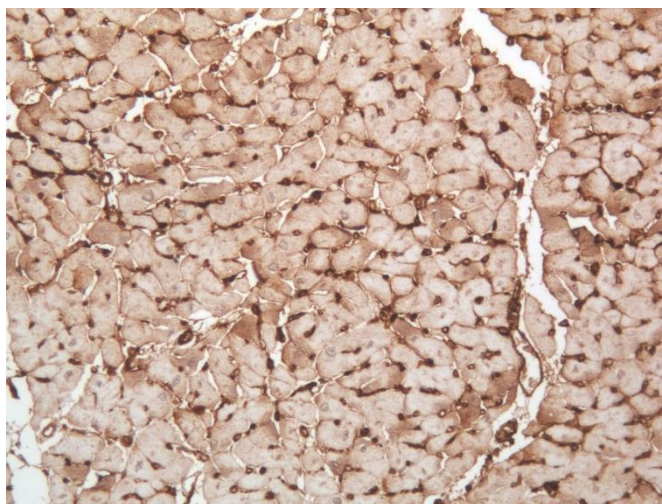
Данное антитело нами было выбрано для оценки сократительной активности кардиомиоцитов в тканях сократительного миокарда по сравнению с тканями проводящей системы сердца в синоатриальном узле и пучке Гиса, а также для сравнения контрольной группы (травма), групп ИБС и АКМП.

**Антитела (моноклональные) к виментину.** Виментин — белок промежуточных филаментов соединительных тканей и других тканей мезодермального происхождения, что позволяет использовать его в качестве маркера мезодермальных тканей (Рисунок 24). Антитела к нему можно применять для выявления стромальных клеток. Данное моноклональное антитело нами было выбрано для оценки стромальных соотношений в тканях сократительного миокарда по сравнению с тканями проводящей системы сердца в синоатриальном узле и пучке Гиса, а также для сравнения контрольной группы (травма), групп ИБС и АКМП для проведения дифференциального диагноза и возможного установления танатогенеза.



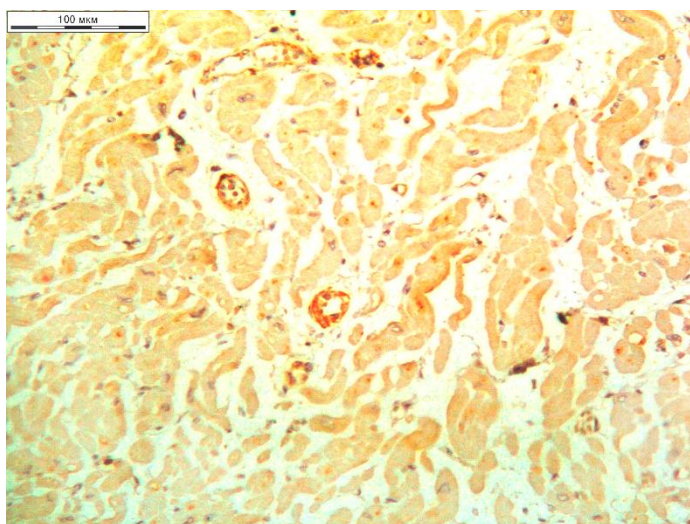
**Рисунок 24** – Экспрессия виментина в миокарде МЖП группы сравнения как условный вариант нормы ( $\times 200$ )

**Антитела (поликлональные) к фибриногену.** Фибриноген – бесцветный белок, растворённый в плазме крови, является маркером острого повреждения и предшественником фибрина (Рисунок 25). Данное антитело нами было выбрано для оценки начальных повреждений («пропотевание» фибриногена в стромальные компоненты и внутриклеточно) в тканях сократительного миокарда по сравнению с тканями проводящей системы сердца в синоатриальном узле и пучке Гиса, а также для сравнения контрольной группы (травма), групп ИБС и АКМП.



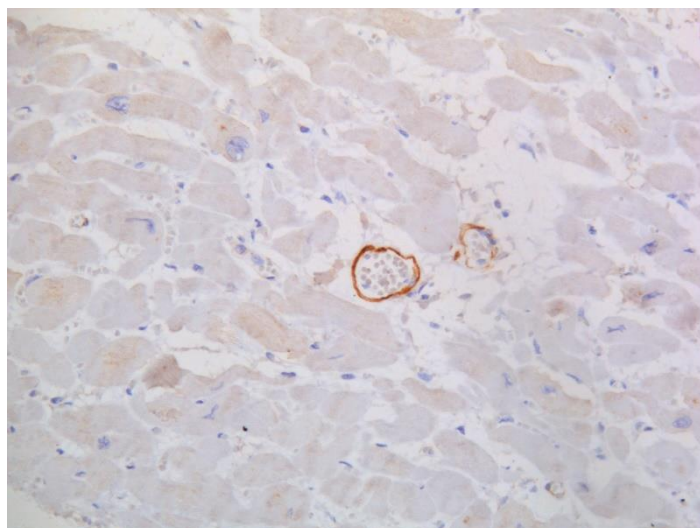
**Рисунок 25** – Экспрессия фибриногена в миокарде МЖП группы сравнения как условный вариант нормы ( $\times 200$ )

*Антитела (моноклональные) к миозину гладкомышечных клеток.* Миозин гладкомышечных клеток – сократительный белок обнаруживается в гладкой мускулатуре (стенки сосудов и др.) (Рисунок 26). Данное антитело нами было выбрано для оценки изменения структуры стенок сосудов микроциркуляторного русла в тканях сократительного миокарда по сравнению с тканями проводящей системы сердца в синоатриальном узле и пучке Гиса, а также для сравнения контрольной группы (травма), групп ИБС и АКМП.



**Рисунок 26** – Экспрессия миозина ГМК в САУ группы сравнения как условный вариант нормы ( $\times 200$ )

**Антитела (моноклональные) к кальдесмону.** Кальдесмон – сложно структурируемый белок, обнаруживаемый в тканях, содержащих кальций, в том числе и мышечных (Рисунок 27). Данное антитело нами было выбрано для оценки стромальных соотношений в тканях сократительного миокарда по сравнению с тканями проводящей системы сердца в синоатриальном узле и пучке Гиса, а также для сравнения контрольной группы (травма), групп ИБС и АКМП.



**Рисунок 27** – Экспрессия миозина ГМК в САУ группы сравнения как условный вариант нормы ( $\times 200$ )

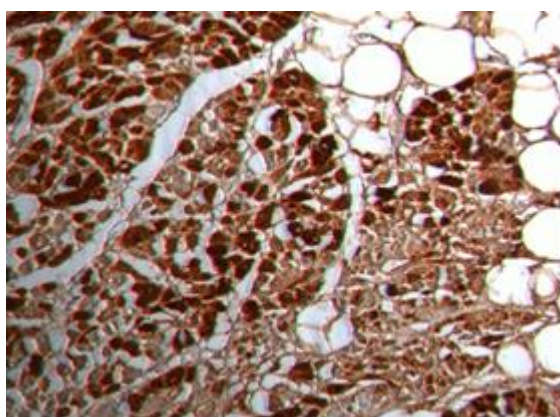
Полученные результаты были четко верифицированы с использованием высокоинформативной микроскопической техники с применением системы фиксации изображений. При ИГХ-исследовании проводилось сравнение полученных результатов между собой, учитывая использование положительного и отрицательного видов контроля, препараты с искусственной окраской нами из научных исследований изымались. Данные результаты изложены в Таблице 10, а некоторые примеры окрашивания ИГХ-антителами представлены на Рисунках 23–32. Учитывая ясность и показательность картины, математическая обработка результатов ИГХ-исследования не проводилась.



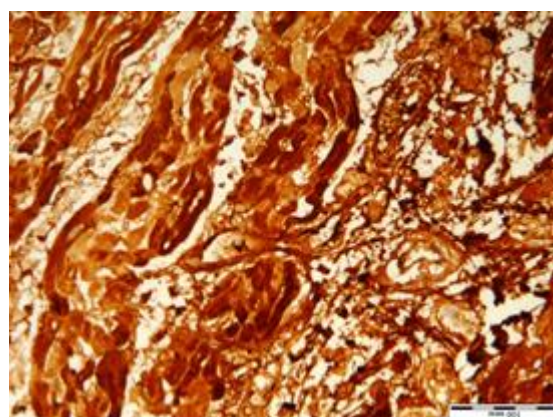
#### 4.2. Результаты проведенных ИГХ исследований

Очевидно, что по сравнению с условной нормой (группа сравнения) при смерти как от АКМП, так и от ИБС отмечается ряд как общих, так и отличных при данных страданиях признаков:

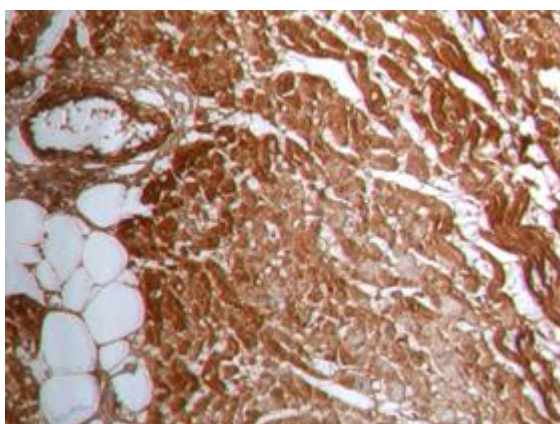
1. Более выраженная экспрессия фибриногена как в строме, так и паренхиме проводящего миокарда САУ и пучка Гиса, а также сократительного миокарда межжелудочковой перегородки сердца во всех случаях по сравнению с нормой, особенно в сократительном миокарде при АКМП (Рисунок 28).



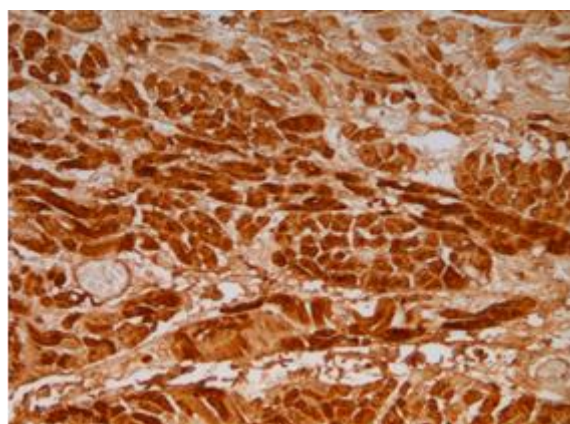
А) Фибриноген в структурах САУ при АКМП (×200)



Б) Фибриноген в структурах САУ при ИБС (×200)



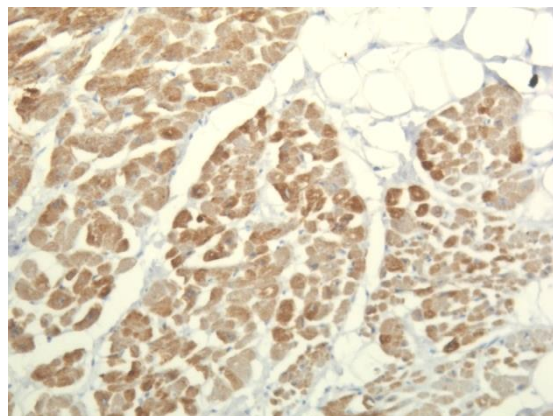
В) Фибриноген в структурах сократительного миокарда при АКМП (×200)



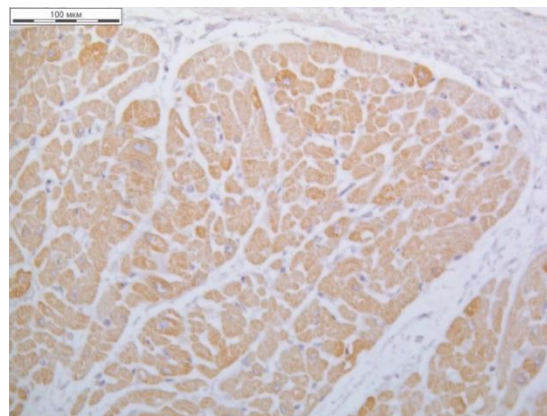
Г) Фибриноген в структурах сократительного миокарда при ИБС (×200)

**Рисунок 28** – Экспрессия фибриногена в структурах сердца в группах 1 (АКМП) и 2 (ИБС)

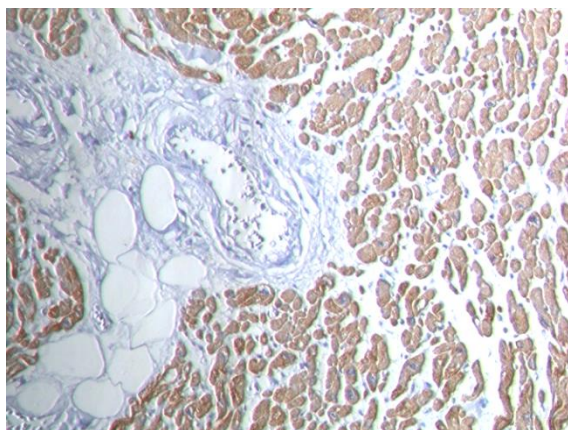
2. Сниженная экспрессия саркомерного актина как в строме, так и паренхиме проводящего миокарда САУ и пучка Гиса, а также сократительного миокарда межжелудочковой перегородки во всех случаях по сравнению с нормой, кроме того, что при АКМП сохраняется экспрессия саркомерного актина в сократительном миокарде (Рисунок 29).



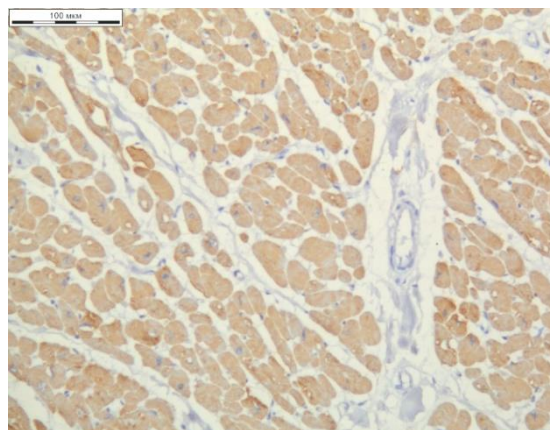
Саркомерный актин в структурах САУ при АКМП (×200)



Саркомерный актин в структурах САУ при ИБС (×200)



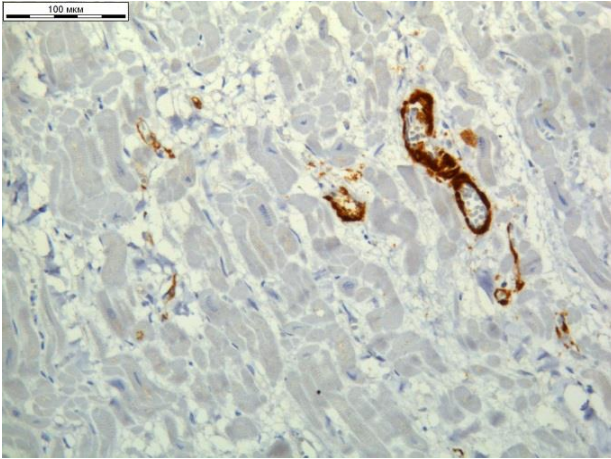
Саркомерный актин в структурах сократительного миокарда при АКМП (×200)



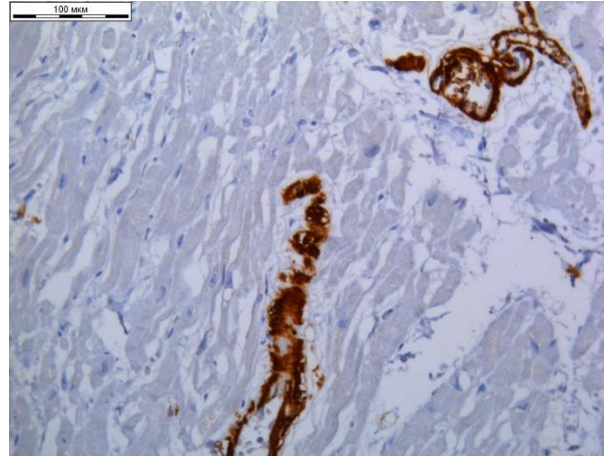
Саркомерный актин в структурах сократительного миокарда при ИБС (×200)

**Рисунок 29** – Экспрессия саркомерного актина в структурах сердца в группах 1 (АКМП) и 2 (ИБС)

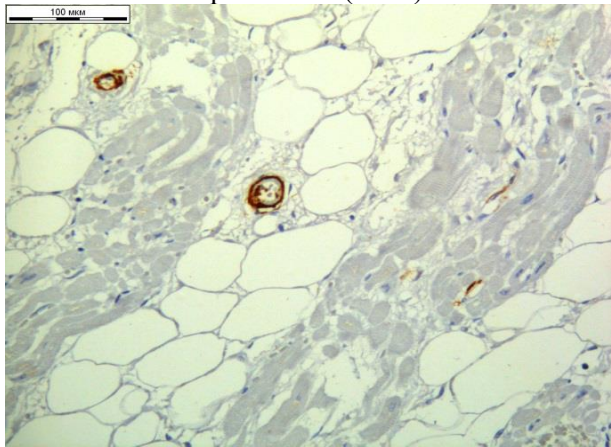
3. Повышенная экспрессия кальдесмона как в структурах стенках сосудов, так и в тканевых структурах стромы проводящего миокарда САУ и пучка Гиса, а также сократительного миокарда межжелудочковой перегородки в группе 2 (ИБС) по сравнению с группой 1 (АКМП) и нормой (Рисунок 30).



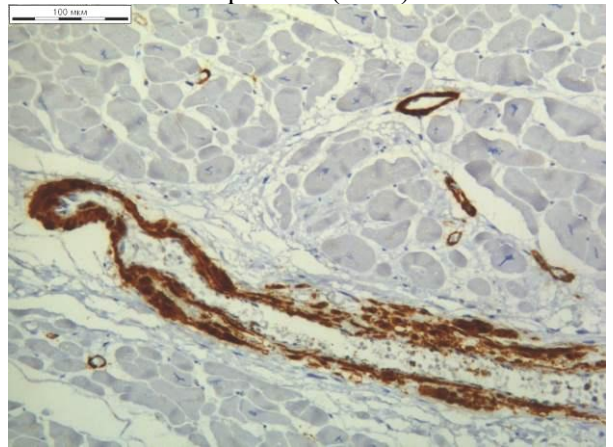
Кальдесмон в структурах САУ  
при АКМП (×200)



Кальдесмон в структурах САУ  
при ИБС (×200)



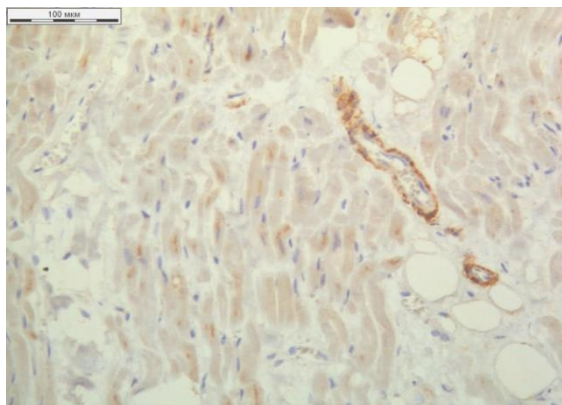
Кальдесмон в структурах сократительного мио-  
карда при АКМП (×200)



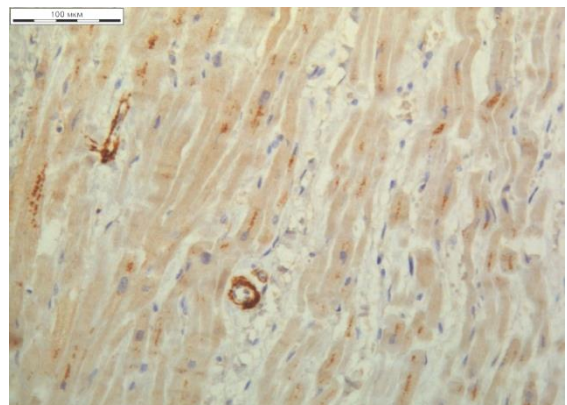
Кальдесмон в структурах сократительного мио-  
карда при ИБС (×200)

**Рисунок 30** – Экспрессия кальдесмона в структурах сердца  
в группах 1 (АКМП) и 2 (ИБС)

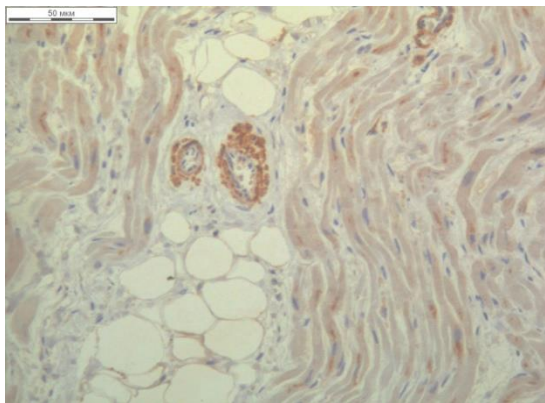
4. Сниженная экспрессия миозина ГМК в стенках сосудов проводящего мио-карда САУ и пучка Гиса при АКМП по сравнению с нормой, а также повышенная экспрессия данного антигена в сократительном миокарде межжелудочковой перегородки при ИБС, нежели при АКМП (Рисунок 31).



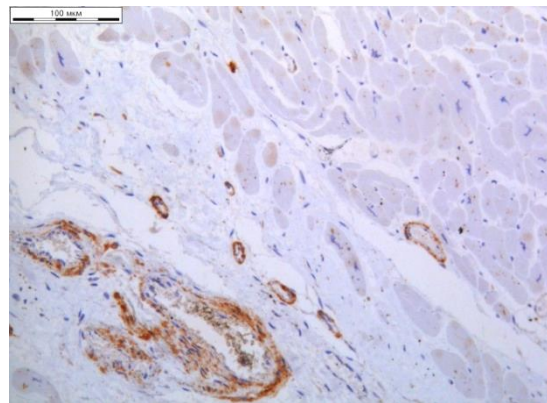
ГМК-Миозин в структурах САУ  
при АКМП (×200)



ГМК-Миозин в структурах САУ  
при ИБС (×200)



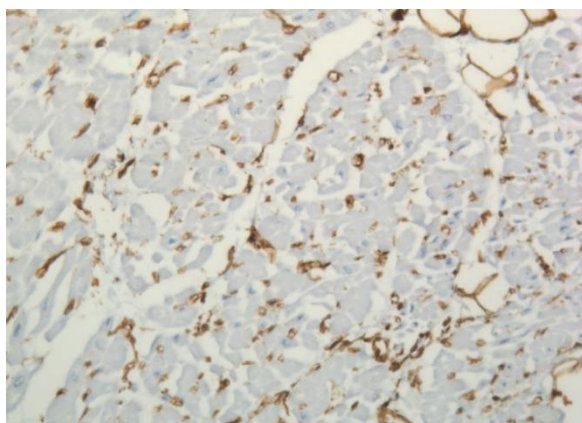
ГМК-Миозин в структурах сократительного миокарда при АКМП ( $\times 200$ )



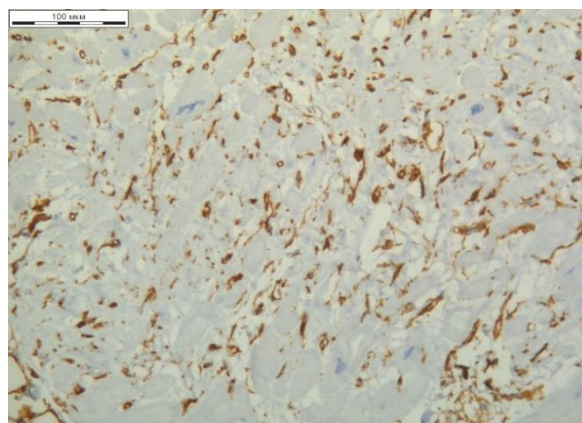
ГМК-Миозин в структурах сократительного миокарда при ИБС ( $\times 200$ )

**Рисунок 31** – Экспрессия миозина ГМК в структурах сердца при АКМП и ИБС

5. Повышенная экспрессия виментина в строме проводящего миокарда САУ и пучка Гиса, а также сократительного миокарда межжелудочковой перегородки во всех случаях по сравнению с нормой, более выраженная при ИБС, нежели при АКМП (Рисунок 32).



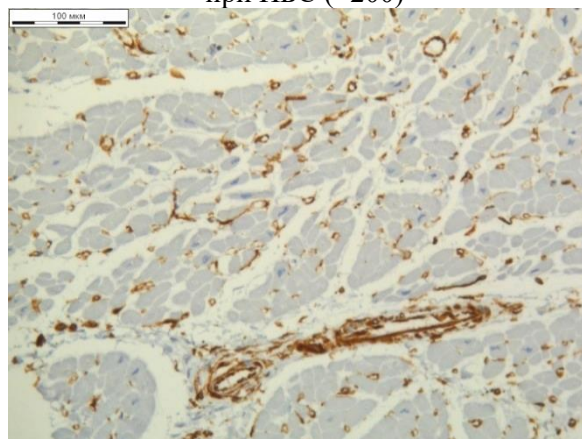
Виментин в структурах САУ при АКМП ( $\times 200$ )



Виментин в структурах САУ при ИБС ( $\times 200$ )



Виментин в структурах сократительного миокарда при АКМП ( $\times 200$ )



Виментин в структурах сократительного миокарда при ИБС ( $\times 200$ )

**Рисунок 32** – Экспрессия виментина в структурах сердца при АКМП и ИБС

### 4.3. Обсуждение полученных результатов ИГХ реакции

Анализ полученных нами данных показал, что как при гистологическом, так и при ИГХ-исследовании сократительного миокарда и миокарда проводящей системы сердца при алкогольной кардиомиопатии и ишемической болезни сердца обнаружены признаки, свидетельствующие о том, что миокард проводящей системы сердца имеет ряд принципиальных отличий как на клеточном, так и на субклеточном уровне. Данные отличия позволяют выявить выраженные дифференциально-диагностические признаки при АКМП, проявляющиеся нарушениями стромально-паренхиматозных отношений и экспрессии плазменных компонентов в строме. ИГХ-исследование можно использовать как дополнительный метод окраски сократительного миокарда и миокарда проводящей системы сердца при смерти от АКМП по сравнению с другими видами скоропостижной смерти, который может дать более полную картину танатогенеза, а при затруднениях постановки диагноза поможет провести дифференциальную диагностику.

Касаясь интерпретации полученных результатов, следует отметить следующие моменты.

Одним из трудно разрешимых вопросов диагностики при применении рутинных окрасок является морфологическая оценка насосной функции сердца. В то время как морфологические маркеры терминальных осложнений нарушения некоторых функций сердечной мышцы в виде миоцитолита, контрактурных повреждений и фрагментации могут быть успешно диагностированы с использованием рутинных методик, насосная функция не относится к таковым [Богомолов Д. В., Пиголкин Ю. И., Пешкова И. А. и др., 2003; Богомоллова И. Н., Богомолов Д. В., Пиголкин Ю. И. и др., 2004]. Естественным желанием морфолога при оценке сократительной функции миокарда является обнаружение субстрата сокращения, т.е. фибриллярного аппарата сердечных волокон. Одним из таких маркеров может служить саркомерный актин. В наших исследованиях было выявлено диффузное снижение экспрессии саркомерного актина по сравнению с нормой в кардиомиоцитах как сократительного, так и проводящего аппарата сердца. Учитывая данный факт, мы ду-

маем, что этот феномен является морфологическим признаком снижения сократительной способности миокарда, столь характерного для клинического течения алкогольной болезни сердца.

Пусковые механизмы фибрилляции, исходя из наших данных, могут быть предположительно таковы: проникновение фибриногена и других плазменных медиаторов в САУ вкупе с нарушениями характерными, для ХАИ и абстинентного стресса [Богомолова И. Н., Богомолов Д. В., Пиголкин Ю. И. и др., 2004], ведет к дисфункции водителей ритма, что приводит к его нарушениям ритма и в финале к фатальной фибрилляции. Возможно, свой вклад в это вносят также липоматоз и фиброз стромы и её отек, а также снижение сократимости, что обсуждалось выше. Как известно, жировая и фиброзная ткани являются в некоторой степени диэлектриками, учитывая данный факт, можно объяснить и снижение электрической проводимости с увеличением фиброза и липоматоза в строме и паренхиме сердца, однако достоверных исследований на данную тему ещё никто не проводил.

Сравнительные данные по экспрессии антигенов проводящей системы и сократительного миокарда сердца, выявленной ИГХ-методом, изложены в Таблице 11.

**Таблица 11** – Сравнительные данные по экспрессии антигенов проводящей системы и сократительного миокарда сердца, полученные ИГХ-методом

Антигены	Патология								
	Алкогольная кардиомиопатия			Ишемическая болезнь сердца			Группа сравнения (травма)		
	сократительный миокард	СА. узел	пучок Гиса	сократительный миокард	СА. узел	пучок Гиса	сократительный миокард	СА. узел	пучок Гиса
Фибриноген	+++	++	++	++	++	++	+	+	+
Саркомерный актин	++	+	+	+	+	+	+++	++	++
Виментин	++	++	++	+++	+++	+++	+	+	+
Кальдесмон	++	+	+	+++	++	++	+	+	+
Миозин ГМК	++	+	+	+++	++	++	++	++	++
<i>Примечание</i> – + – признак слабо выражен, ++ – умеренно выражен, +++ – резко выражен									

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ** (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ)

Объясняя различия патологии АКМП и ИБС, следует учитывать различную реакцию миокарда на гипоксическое и токсическое повреждение. При этом несомненно, что первое из них осуществляется при обоих страданиях. При ИБС это связано с атеросклерозом как проявление макроангиопатии, а при АКМП – с фиброзом сосудов микроциркуляции как проявление токсической микроангиопатии. Нельзя не учитывать также, что оба заболевания зачастую сопровождаются различными формами артериальной гипертензии.

Объяснение различия морфологических изменений ПСС и рабочего миокарда следует искать в разном строении этих компонентов сердечной мышцы. Так, известна слабость развития сократительного аппарата в клетках структур ПСС и в то же время наличие некоторых дополнительных черт, отличающих различные типы клетки ПСС от рабочих кардиомиоцитов. В силу этих различий и их реакция на типовые повреждения очевидно отличается, данный факт демонстрируют проведенные морфометрические исследования. Так, например, известный факт неравномерной гипертрофии кардиомиоцитов при АКМП может быть связан с сочетанием токсического и ишемического воздействия в условиях транзиторной алкогольной гипертензии, чего нет при ИБС. Отличия структур ПСС при этих двух страданиях также могут быть объяснены различием токсического и ишемического воздействия при условии различного строения соответствующих кардиомиоцитов. Так, очевидно, что проводящие кардиомиоциты более устойчивы к гипоксии, нежели сократительные, исходя из их структуры. Эти особенности получили подтверждение в наших морфометрических исследованиях.

Касаясь преобладания липоматоза миокарда при АКМП по сравнению с таковым при ИБС, нужно вспомнить классические работы В. С. Паукова и Ю. А. Ерохина (2004), посвященные липоматозу при алкогольной интоксикации [Пауков В. С., Ерохин Ю. А., 2004]. Полученные нами данные лишь подтвердили эти закономерности. Различия липоматоза ПСС и сократительного миокарда при этих заболеваниях мы склонны объяснить исходя из свойственной ИБС десмоплазии

соединительной ткани и феномена неравномерной гипертрофии кардиомиоцитов при АКМП, что ведёт к чисто механическому, заместительному липоматозу.

Нельзя не учитывать и то, что средний возраст умерших от ИБС достоверно выше, чем от АКМП, а в литературе убедительно показано, что с годами поверхность кардиомиоцитов увеличивается непропорционально объему и массе, последние растут значительно быстрее. Всё это приводит к дефициту кальция на внешней мембране и снижению инотропной функции [Сауля А. И., Меерсон Ф. З., 1990]. Другими словами, объясняя отличия патологии АКМП и ИБС, нельзя не учитывать возрастной фактор.

В связи с этим, исходя из сложностей дифференциальной диагностики патологии сердца при ИБС и АКМП, нами было проведено ИГХ-исследование этих страданий. Объяснение полученных фактов, насколько это возможно, приведено ниже.

Снижение экспрессии саркомерного актина при АКМП и ИБС связано с ишемической и токсической регрессией синтеза сократительных филаментов. Причем эта регрессия более заметна при ИБС, так как именно при ней наиболее выражен энергетический дефицит. Очевидно, что менее выраженная экспрессия саркомерного актина в структурах ПСС связана с функцией этих образований, и снижение экспрессии при АКМП и ИБС не имеет достоверных различий. Снижение экспрессии саркомерного актина в сократительном миокарде свидетельствует о развивающейся сердечной недостаточности в её острой или хронической формах.

Повышенная экспрессия виментина в строме миокарда при ИБС и в меньшей мере при АКМП свидетельствует об активном фиброзе при этих заболеваниях. Это же верно и для ПСС при этих страданиях. Фиброгенный потенциал выше при ИБС, чем при АКМП, что нашло отражение в наших исследованиях. Известен фиброгенный потенциал ишемии [Маянский Д. Н., 2008] и, конечно, алкогольной интоксикации [Пауков В. С., Ерохин Ю. А., 2004]. Данный патогенетический механизм связан с повреждением структур сердца с активацией макрофагов с выделением ими факторов фибриллогенеза.

Миозин ГМК наиболее ярко экспрессируется в сократительном миокарде при



ИБС. Объяснить данный патогенетический механизм можно исходя из закономерного сочетания этого заболевания с артериальной гипертензией, вторая стадия которой сопровождается гипертрофией меди артерий и артериол. Что касается АКМП, то для неё более характерна преходящая гипертензия, что нашло отражение в наших ИГХ-исследованиях (умеренно выраженная экспрессия миозина ГМК сосудов при АКМП).

Для экспрессии кальдесмона были сделаны аналогичные выводы, что объясняется исходя из роли этого филамента в строении клеток [Молекулярная биология клетки ..., 2011].

Фибриноген является плазменным предшественником фибрина, и его экссудация в ткани свидетельствует о значительном повышении сосудистой проницаемости. Так, нами показано, что при реперфузии миокарда в исходе ангинозного приступа и стромы, и паренхима участка ишемии буквально наводняются фибриногеном. Сходная картина наблюдается и при смерти от ИБС и АКМП, причем она мало различается как в рабочем миокарде, так и в структурах ПСС. Нетривиальна цитоплазматическая экспрессия фибриногена, ибо она отражает значительное повышение проницаемости мембран кардиомиоцитов. Таким образом, патофизиологические изменения, наиболее вероятно приводящие к фатальному финалу течения ИБС и АКМП показаны на схеме ниже (Рисунок 33).

Структуры ПСС отличаются относительной автономией в реакции на ишемическое и токсическое повреждение, что находит своё выражение как в данных ИГХ-исследования, так и в морфометрических показателях. Это соответствует гипотезе потери высших механизмов регуляции при гипоксии и других повреждениях и переходе на автоматизм [Хитров Н. К., Пауков В. С., 1991]. Несомненны генетические и иные отличия ПСС и рабочего миокарда [Синев А. Ф., Крымский Л. Д., 1985], да и функциональное их значение различно. Можно полагать, что при истощении сократительного резерва миокарда, будь то в течение ишемического повреждения при ИБС, либо токсического при АКМП (что подтверждается нашими данными по саркомерному актину), сосудистый фактор в виде ишемии или резкого повышения проницаемости ведет к экссудации

фибриногена в строму миокарда, её отеку, ишемии кардиомиоцитов и повышению проницаемости их мембран, что мы и наблюдали в виде цитоплазматической экспрессии фибриногена в препаратах как ПСС, так и рабочего миокарда.



**Рисунок 33** – Схема патофизиологических изменений при фатальном финале течения ИБС и АКМП

Таким образом, нам удалось продемонстрировать иммуногистохимические и морфометрические особенности ИБС и АКМП в дифференциально-диагностическом отношении и высказать обоснованные соображения по поводу танатогенеза при этих двух весьма распространенных страданиях.

***Были выполнены следующие задачи:***

1. Изучены изменения в структурах проводящей системы в сравнении с сократительным миокардом межжелудочковой перегородки при АКМП и ИБС с помощью морфометрического и ИГХ-исследования.
2. Проведено сравнение обнаруженных изменений между группами АКМП и ИБС и контрольной группой.
3. Разработаны дополнительные дифференциально-диагностические критерии скоропостижной смерти от АКМП и ИБС на основе гистологических, ИГХ-исследований морфологических изменений структур проводящей системы сердца и сократительного миокарда межжелудочковой перегородки.

**ВЫВОДЫ**

1. Морфологические изменения сердца при ИБС и АКМП можно дифференцировать с использованием комплексного морфологического исследования с привлечением гистостереометрических и иммуногистохимических методов.
2. Для АКМП характерна высокая экспрессия фибриногена как в строме, так и в паренхиме рабочего и проводящего миокарда, а также умеренная экспрессия виментина в строме миокарда, включая структуры ПСС, и умеренное снижение экспрессии саркомерного актина.
3. Для ИБС характерна значительная экспрессия виментина в строме миокарда, включая структуры ПСС, миозина ГМК и кальдесмона в медию артерий и артериол и значительное снижение экспрессии саркомерного актина в кардиомиоцитах.
4. Морфометрически миокард при АКМП отличается значительным разбросом диаметров кардиомиоцитов по сравнению с таковыми при ИБС и менее выраженным фиброзом при преобладании липоматоза стромы как в проводящем, так и в рабочем миокарде.
5. Структуры ПСС отличаются относительной автономией в реакции на ишемическое и токсическое повреждение, что находит своё выражение как в

иммуногистохимических, так и в морфометрических показателях.

6. В танатогенезе изученных страданий несомненную роль играет экссудация плазменных субстанций в структуры ПСС, что было продемонстрировано при окраске препаратов антителами к фибриногену. Повышение проницаемости сосудов и мембран клеток ПСС для этих субстанций является маркером терминальной сосудисто-метаболической катастрофы как при ИБС, так и при АКМП, которая ведет к нарушению генерации и проведения электрического импульса из ПСС в рабочий миокард и в финале к фибрилляции желудочков сердца или асистолии.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Алгоритм судебно-медицинской оценки (включая гистологическое и ИГХ-исследование) проводящей системы и сократительного миокарда сердца при скоропостижной смерти от ИБС или АКМП должен включать в себя несколько этапов:

**На первом этапе** проводится анализ медицинской документации с особым вниманием к выявлению имевшихся в анамнезе признаков скоропостижной сердечной смерти, а также темпа и обстоятельств умирания. Далее при судебно-медицинском исследовании трупа производится предварительное выделение участков сердечной мышцы в проекции центральных структур ПСС в соответствии с их топографо-анатомическими данными для дальнейшего гистологического исследования, в частности СА-узла и пучка Гиса с прилегающим сократительным миокардом.

**На втором этапе** производят вырезку участков СА-узла и пучка Гиса с прилегающим сократительным миокардом и помещают их в забуференный 10%-й раствор формалина, для последующей фиксации. Фиксация вырезанных фрагментов в формалине производится не более 48 ч. После фиксации из вырезанных фрагментов готовятся парафиновые блоки, из которых в последующем готовятся срезы и помещаются на стекла.

**На третьем этапе** срезы после стандартной автоматизированной проводки фрагментов и заливки их в парафин окрашивают гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону. После окраски, убедившись, что структуры СА-узла и пучка Гиса

находятся в срезах, из соответствующих блоков дополнительно нарезают срезы для проведения ИГХ-метода и последующего исследования согласно стандартным протоколам, указанным в инструкциях к антителам. После этого производится окраска ИГХ-антителами: фибриногеном, саркомерным актином, кальдесмоном, виментином и миозином ГМК.

**На четвертом этапе** производится тщательное микроскопическое исследование изготовленных гистологических и ИГХ-препаратов. При этом при ИГХ исследовании обязательным является изучение препаратов группы контроля, которые являются доказательством нормально прошедшей экспрессии ИГХ-антигенов в гистологическом срезе.

**На пятом этапе** проводится оценка полученных результатов судебно-гистологического и ИГХ-исследования, соотношение их с результатами танатологического исследования и с Таблицей 10 либо с выпущенными в рамках данного исследования нашими методическими рекомендациями. На основании данной оценки составляется заключение о преобладающем патологическом процессе и при возможности выявляются особенности танатогенеза в конкретном случае смерти.

**Примечание:** материал от трупов с давностью смерти более 48 ч (при хранении в холодильной камере) до момента вскрытия для ИГХ-исследования не пригоден.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АВУ – атриовентрикулярный узел

А/г – антиген

АД – артериальное давление

АКМП – алкогольная кардиомиопатия

АТФ – аденозинтрифосфат

ВКС – внезапная коронарная смерть

ВС – внезапная смерть

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИМ – инфаркт миокарда

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИГХ – иммуногистохимия

ИГХи – иммуногистохимическое исследование

КА – коронарная артерия

КМП – кардиомиопатия

КМЦ – кардиомиоциты

МЖП – межжелудочковая перегородка

МИОЗИН ГМК – миозин гладкомышечных клеток

МЦПЭ – митохондриальная цепь переноса электронов

НАД<sup>+</sup> – никотинамидаденин

НАДН<sup>+</sup> – никотинамидадениндинуклеотид

ОАИ – острая алкогольная интоксикация

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПСС – проводящая система сердца

САУ – синоатриальный узел

ФНО-альфа – фактор некроза опухоли-альфа

ХАИ – хроническая алкогольная интоксикация

ЦНС – центральная нервная система

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абрикосов, А. И. Патологическая анатомия: учебник / А. И. Абрикосов, А. И. Струков. – М. : Медгиз, 1954. – Ч. 2. – 486 с.
2. Автандилов, Г. Г. Микроспектрофотометрическое исследование активности окислительных ферментов при экспериментальной ишемии миокарда / Г. Г. Автандилов, И. С. Круглова, К. Д. Салбиев // Кардиология. – 1976. – № 11. – С. 42–44.
3. Алекминская, Л. А. Энкефалины и состояние симпатико-адреналовой системы при острой ишемии миокарда / Л. А. Алекминская, Ю. Б. Лишманов, В. Д. Слепушкин, М. И. Титов // Бюллетень экспериментальной биологии. – 1985. – № 5. – С. 269–271.
4. Анохин, П. К. Кибернетика функциональных систем: избранные труды / П. К. Анохин. – М.: Медицина, 1998. – 400 с.
5. Антонов, А. В. Системный анализ: учебник для вузов / А. В. Антонов. – М. : Высшая школа, 2004. – 454 с.
6. Асташкина, О. Г. Комплексная судебно-медицинская лабораторная диагностика причин внезапной смерти: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О. Г. Асташкина. – М., 2012. – 49 с.
7. Асташкина, О. Г. Способ дифференциальной диагностики смерти от ишемической болезни сердца и алкогольной кардиомиопатии с использованием диагностических коэффициентов / О. Г. Асташкина, Н. В. Власова // судебно-медицинская экспертиза. – 2008. – Т. 51 (№ 5). – С. 12–15.
8. Афанасьев, А. А. Острая интоксикация этиловым спиртом: оперативное руководство / А. А. Афанасьев, Л. Т. Рубитель, А. В. Афанасьев // Ассоциация клинической фармакологии и клинической токсикологии. – СПб., 2002. – 198 с.
9. Афанасьева, Е. Ю. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов / Афанасьева Е. Ю., Борисова Е. Я., Верстакова О. Л. [и др.] ; под ред. Н. И. Калетиной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1015 с.
10. Бакрадзе, Н. Д. Клинико-морфологическое изучение проводящей системы сердца при инфаркте миокарда : автореф. дис.... д-ра мед. наук / Н. Д. Бакрадзе. –

Тбилиси, 1974. – 36 с.

11. Бархина, Т. Г. Ультраструктурные особенности локализации ферментов обмена циклических нуклеотидов в головном мозге млекопитающих / Т. Г. Бархина, Т. Г. Щипакина, В. Е. Кондратьев // Бюллетень экспериментальной биологии. – 1988. – № 3. – С. 354–357.

12. Богза, М. В. Морфофункциональные параллели при алкогольной кардиомиопатии в аспекте внезапной смерти / М. В. Богза, В. В. Сорокина, В. П. Конев, В. В. Голошубина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки = University proceedings Volga region. Medical Sciences. – 2011. – № 2(18). – С. 19–24.

13. Богомолов, Д. В. Роль системной дезорганизации сократительного цитоскелета гладкомышечных клеток в патогенезе атеросклероза и послеоперационных интимальных утолщениях общей сонной артерии человека / Д. В. Богомолов, Б. В. Шехонин, П. Ю. Орехов // Современные вопросы судебной медицины и экспертной практики. – Ижевск : Экспертиза, 1998. – Вып. 10. – С. 234–235.

14. Богомолов, Д. В. Некоторые логико-гносеологические проблемы современной судебной медицины. / Д. В. Богомолов // Актуальные аспекты судебной медицины. – Ижевск : Экспертиза, 1999. – Вып. 5. – С. 5–8.

15. Богомолов, Д. В. К вопросу о скоропостижной сердечной смерти в стационаре / Д. В. Богомолов, И. А. Пешкова, И. Н. Богомолова [и др.] // Актуальные аспекты судебно-медицинской экспертизы и экспертной практики. – Ижевск : Экспертиза, 2000. – Вып. 6. – С. 79–81.

16. Богомолов, Д. В. Роль и перспективы использования прикладной логики в современной судебной медицине (к современной парадигме методологии науки) / Д. В. Богомолов, И. Н. Богомолова // Проблемы экспертизы в медицине. – Ижевск. – 2002. – Т. 2, № 3. – С. 5–8.

17. Богомолов, Д. В. Патоморфологические проявления различных форм алкогольной болезни / Д. В. Богомолов, Ю. И. Пиголкин, И. А. Пешкова [и др.] // Архив патологии. – 2003. – Т. 65, № 4. – С. 28–32.



18. Богомолов, Д. В. Патоморфологические проявления различных форм алкогольной болезни / Д. В. Богомолов, Ю. И. Пиголкин, И. А. Пешкова [и др.] // Архив патологии. – 2003. – Т. 65, №4. – С. 28–32.
19. Богомолова, И. Н. Роль системного подхода в установлении судебно-гистологического диагноза / И. Н. Богомолова // Судебно-медицинская экспертиза. – 2014. – Т. 57, № 5. – С. 7–12.
20. Богомолова, И. Н. Судебно-медицинская диагностика отравлений этанолом и его суррогатами по морфологическим данным / И. Н. Богомолова, Д. В. Богомолов, Ю. И. Пиголкин [и др.]. – М. : МИА, 2004. – 439 с.
21. Богомолов, Д. В. Установление механизма смерти при судебно-медицинском исследовании трупа / Д. В. Богомолов, И. Н. Богомолова, О. В. Должанский // Судебно-медицинская экспертиза. – 2005. – Т. 48, № 6. – С. 9–12.
22. Бонитенко, Ю. Ю. Острые отравления алкоголем и его суррогатами (патогенез, клиника, диагностика и лечение): пособие для врачей / Ю. Ю. Бонитенко, Г. А. Ливанов, Е. Ю. Бонитенко, М. Л. Калмансон. – СПб. : Лань, 2000. – 112 с.
23. Брусин, К. М. Функциональная диагностика нарушений сердечного ритма и проводимости при острых отравлениях: методическое письмо / К. М. Брусин, В. Г. Сенцов, В. Ю. Меледин. – М., 2002. – 26 с.
24. Бусалаева, Е. И. Проблема алкогольной кардиопатии / Е. И. Бусалаева // Медицинский вестник. – 29.08.2009. – С. 6–7.
25. Велишева, Л. С. Внезапная сердечная смерть при алкогольной кардиомиопатии / Л. С. Велишева, А. М. Вихерт, В. Н. Швалёв [и др.] // Архив патологии. – 1981. – Т. 43, № 3. – С. 32–37.
26. Венслаускас, М. И. Морфометрический анализ строения АВ-узла сердца овцы / М. И. Венслаускас, Р. К. Макутенайте // Архив анатомии. – 1975. – № 7. – С. 36–40.
27. Витер, В. И. Варианты танатогенеза при острой алкогольной интоксикации. Актуальные аспекты судебной медицины: сборник научных работ / В. И. Витер, А. В. Пермяков, Э. С. Наумов, Е. Ю. Наумова. – Ижевск : Экспертиза. – 1999. – Вып. 5. – С. 128–133.

28. Вихерт, А. М. Гистопатология миокарда при внезапной смерти / А. М. Вихерт, В. Г. Цыпленкова, Н. М. Черпаченко, М. А. Брагин // Бюллетень Всесоюзного кардиологического научного центра. – 1980. – № 2. – С. 11–20.

29. Вихерт, А. М. Изучение ранних ишемических повреждений миокарда при внезапной сердечной смерти / А. М. Вихерт, Н. М. Черпаченко, Н. Е. Галахов // Архив патологии. – 1980. – № 9. – С. 28–34.

30. Вихерт, А. М. Гистохимическое изучение активности ферментов в миокарде внезапно умерших с постинфарктным кардиосклерозом / А. М. Вихерт, Н. М. Черпаченко // Архив патологии. – 1987. – № 8. – С. 41–46.

31. Власов, В. В. Введение в доказательную медицину / В. В. Власов. – М. : Медиа Сфера, 2001. – 392 с.

32. Власова, Н. В. Комплексная дифференциальная диагностика ишемической болезни сердца и алкогольной кардиомиопатии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Власова. – Москва, 2009. – 32 с.

33. Говорин, А. В. Алкогольное поражение сердца: вопросы патогенеза, диагностики и лечения / А. В. Говорин, В. В. Горбунов // Кардиоангиология и ревматология. – 2008. – № 1/2. – С. 44–49.

34. Головкин, А. И. Биохимия синапса: учебное пособие / А. И. Головкин, В. Г. Бовтюшко, Ю. Ю. Ивницкий. – СПб. : Воен.-мед. акад., 1998. – 74 с.

35. Горбунов, В. В. Острое алкогольное поражение сердца: механизмы развития и принципы патогенетического лечения: автореф. дис.... д-ра мед. наук / В. В. Горбунов. – Чита, 2006. – 36 с.

36. Гордеева, М. В. Внезапная сердечная смерть молодых людей / М. В. Гордеева, Л. Б. Митрофанова, А. В. Пахомов [и др.] // Вестник аритмологии. – 2012. – № 68. – С. 34–44.

37. Гудвин, Д. У. Алкоголизм / Д. У. Гудвин. – М.: Олимп бизнес, 2002. – 224 с.

38. Драпкина, О. Проблема алкогольной кардиомиопатии / О. Драпкина, Я. Ашихмин, В. Ивашкин // Врач. – 2005. – № 8. – С. 48–50.

39. Драпкина, О. М. Проблема алкогольной кардиомиопатии / О. М. Драпкина // Фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. – 2008. – № 1. – С. 30–34.

40. Дадыка, И. В. Система гемостаза и сосудистая реактивность у больных хроническим алкоголизмом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. В. Дадыка. – Барнаул, 2007. – 22 с.
41. Егорова, И. Ф. Оценка состояния миокарда по результатам реакции гистохимического выявления дегидрогеназ в случае обнаружения гранулярного диформаза / И. Ф. Егорова, Ю. В. Попов // Архив патологии. – 1987. – № 12. – С. 74–77.
42. Ерохина, И. Л. Включение 3Н-тимидина в клетки проводящей системы сердца (синоатриальный и атриовентрикулярный узлы, пучок Гиса) в процессе кардиогенеза мышцы / И. Л. Ерохина // Онтогенез. – 1977. – № 5. – С. 451–459.
43. Ерохин, Ю. А. Патологическая анатомия алкогольной болезни : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ю. А. Ерохин. – М., 2009. – 59 с.
44. Жиров, И. В. Алкоголь и сердечная недостаточность / И. В. Жиров // Сердечная недостаточность. – 2004. – Т. 5, № 6. – С. 252–254.
45. Зотова, Т. Ю. Механизм формирования острой коронарной недостаточности у больных с хронической алкогольной интоксикацией / Т. Ю. Зотова // Вестник новых медицинских технологий. – 2001. – Т. 8, № 4. – С. 68–69.
46. Ивашкин, В. Т. Алкогольная кардиомиопатия / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина, Я. И. Яшихмин // Медицинская помощь. – 2006. – № 3. – С. 11–15.
47. Ивашкин, В. Т. Алкогольная кардиомиопатия / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина, Я. И. Ашихмин // Медицинская помощь. – 2017. – № 9. – С. 6–9.
48. Иммуногистохимические методы. Руководство / под ред. Г. А. Франка, П. Г. Малькова. – М. : Дако, 2011. – 224 с.
49. Ионесий, П. Ф. Тромбообразующие свойства артериальной стенки при атеросклерозе / П. Ф. Ионесий, В. М. Ватаман, В. М. Савва // Патология сосудистой стенки и гемостаз. – М., 1983. – С. 74–76.
50. Казанцева, Г. П. Судебно-медицинские аспекты диагностики кардиального механизма смерти в танатогенезе отравления алкоголем: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г. П. Казанцева. – М., 1977. – 23 с.

51. Кактурский, Л. В. Внезапная сердечная смерть (клиническая морфология) / Л. В. Кактурский. – М., 2000.
52. Кактурский, Л. В. Внезапная сердечная смерть: современное состояние проблемы / Л. В. Кактурский // Архив патологии. – 2005. – № 3. – С. 8–11.
53. Капанадзе, Р. В. Изучение нейрогистологических изменений нейронов и их отростков в синусовом узле и состоянии структуры питающей артерии при внезапной сердечной смерти / Р. В. Капанадзе, Л. А. Хоперия, Л. С. Геченава [и др.] // Сообщения АН ГССР. – 1983. – № 3. – С. 641–644.
54. Князев, М. Д. Динамика нарушений ритма и проводимости при хирургическом лечении ишемической болезни сердца / М. Д. Князев, А. А. Кириченко, И. С. Аслибемян // Кардиология. – 1982. – № 11. – С. 15–19.
55. Компетентность эксперта. Судебно-медицинская подготовка врачей. – URL: <https://docplayer.ru/65376690-Competentnost-eksperta-sudebno-medicinskaya-podgotovka-vrachey.html>.
56. Копьева, Т. Н. Изменения проводящей системы сердца при внезапной сердечной смерти / Т. Н. Копьева // Архив патологии. – 1981. – № 3. – С. 26–31.
57. Коржевский, Д. Э. Теоретические основы и практическое применение методов иммуногистохимии: руководство / Д. Э. Коржевский. – СПб. : Спецлит, 2012. – 111 с.
58. Кошкин, И. В. Алкогольное поражение сердца. Современные подходы к терапии / И. В. Кошкин. – Набережные Челны, 2001. – 112 с.
59. Кушаковский, М. С. Метаболические болезни сердца (миокардии – миокардозы – миокардиодистрофии – кардиомиопатии) / М. С. Кушаковский. – СПб. : Фолиант, 2000. – 127 с.
60. Куценко, С. А. Основы токсикологии / С. А. Куценко. – Текст : электронный // Medline.ru: мед.-биол. информ. портал. – 2003. – URL: <http://www.medline.ru/public/monografy/>.
61. Лужников, Е. А. Острые отравления / Е. А. Лужников, Л. Г. Костомарова. – 2-е изд. – М. : Медицина, 2002. – 434 с.
62. Лукошьявичюте, А. И. Нарушения сердечного ритма и проводимости у

больных хроническим алкоголизмом / А. И. Лукошявичюте, В. Р. Стасюкинене // Кардиология. – 1989. – № 11. – С. 111–113.

63. Мазур, Н. А. Пароксизмальные тахикардии / Н. А. Мазур. – М. : Медицина, 1984. – 206 с.

64. Маркизова, Н. Ф. Токсикология спиртов / Н. Ф. Маркизова, А. Н. Гребенюк, Ю. Ю. Ивницкий. – СПб. : Фолиант, 2001. – 380 с.

65. Маркова, М. К. Клиническая токсикология детей и подростков / М. К. Маркова, В. В. Афанасьев, Э. К. Цыбульский. – СПб. : Интермедика, 1999. – 246 с.

66. Матова, Е. Е. Изменения миокарда предсердий при внезапной смерти от ишемической болезни / Е. Е. Матова, Д. Ю. Ходжаева, Н. А. Мазур // Архив патологии, 1975. – № 4. – С. 30–36.

67. Матова, Е. Е. Проводящая система при внезапной смерти / Е. Е. Матова, Е. И. Галахов, Н. М. Легенькая // Бюллетень Всесоюзного кардиологического научного центра. – 1980. – № 2. – С. 20–28.

68. Маянский, Д. Н. Лекции по клинической патологии / Д. Н. Маянский. – М. : Гэотар, 2008. – 463 с.

69. Меерсон, Ф. З. Устранение нарушений электрической стабильности сердца при постинфарктном кардиосклерозе с помощью адаптации к коротким стрессорным воздействиям и антиоксиданта ионола / Ф. З. Меерсон, Л. М. Белкина, С. С. Дюсенов // Бюллетень экспериментальной биологии. – 1986. – № 11. – С. 536–538.

70. Молекулярная биология клетки: руководство для врачей / Дж. М. Фаллер, Д. Шилдс. – М. : Бином- Пресс, 2011. – 256 с.

71. Морозов, Ю. Е. Оценка алкогольной интоксикации в зависимости от уровня активности этанолметаболизирующих ферментов головного мозга при смерти от ишемической болезни сердца / Ю. Е. Морозов // Судебно-медицинская экспертиза. – 2001. – № 4. – С. 14–18.

72. Непомнящих, Л. М. Патологическая анатомия и ультраструктура сердца / Л. М. Непомнящих. – Новосибирск: Наука, 1981. – 324 с.

73. Непомнящих, Л. М. Ультраструктура периинфарктной зоны миокарда /

Л. М. Непомнящих // Бюллетень экспериментальной биологии. – 1984. – № 2. – С. 188–192.

74. О мерах по совершенствованию оказания медицинской помощи больным с острыми отравлениями: материалы Российской научно-практической конференции. – Екатеринбург, 2002. – 48 с.

75. Павлович, Е. Р. Количественный анализ тканевых и клеточных компонентов специализированных проводящих межузловых путей сердца / Е. Р. Павлович // Кардиология. – 1983. – № 11. – С. 63–66.

76. Павлович, Е. Р. Ультраструктура синоаурикулярной области сердца при синдроме удлинённого интервала Q-T / Е. Р. Павлович, А. М. Вихерт, Л. А. Боке-рия, И. В. Кругляков // Архив патологии. – 1989. – № 6. – С. 25–31.

77. Патология заболеваний сердечно-сосудистой системы / ред. Л. Лилли ; пер. со 2-го англ. изд. под ред. Д. М. Аронова. – М. : БИНОМ. Лаб. знаний, 2007. – 582 с.

78. Пауков, В. С. Патологическая анатомия пьянства и алкоголизма / В. С. Пауков, Ю. А. Ерохин // Архив патологии. – 2004. – №4. – С. 3–9.

79. Пиголкин, Ю. И. Перспективы морфометрического анализа соматических поражений при хронической наркотической интоксикации / Ю. И. Пиголкин, Д. В. Богомолов, О. В. Должанский, Ю. М. Оздамирова // Актуальные аспекты судебной медицины. – Ижевск : Экспертиза. – 1999. – Вып. 5. – С. 171–173.

80. Плохинский, Н. А. Биометрия / Н. А. Плохинский. – 2-е изд. – М. : Изд-во Московского университета. – 1970. – С. 367.

81. Поскребышева, А. С. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в патогенезе хронической сердечной недостаточности / А. С. Поскребышева, Ю. В. Сму-рова, Е. С. Трофимов // Успехи физиологических наук. – 2003. – Т. 34, № 3. – С. 3–20.

82. Путинцев, В. А. Судебно-медицинская оценка динамики гистоморфологических изменений внутренних органов при критических и терминальных состояниях : дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.05 / Путинцев Владимир Александрович. – Москва 2018.

83. Розенберг, В. Д. Патоморфологические особенности аритмогенного сердца / В. Д. Розенберг // Врачебное дело. – 1989. – № 10. – С. 71–73.

84. Розенштраух, Л. В. Состояние сарколеммы субэндокардиальных клеток Пуркинье в поздней стадии экспериментального инфаркта миокарда у собак / Л. В. Розенштраух, В. Г. Шаров, А. М. Вихерт // Бюллетень экспериментальной биологии. – 1981. – №10. – С. 406–410.

85. Салихов, И. Г. Внезапная сердечная смерть // Практическая медицина – 2004. – № 1 (6). – С. 25–27.

86. Сапронов, Н. С. Стрессорные нарушения метаболизма и их фармакокоррекция / Н. С. Сапронов, Л. К. Хныченко, С. Е. Шелемеха. – СПб., 2009. – 240 с.

87. Сауля, А. И. Постстрессорные нарушения функции миокарда / А. И. Сауля, Ф. З. Меерсон. – Кишинёв : Штгница, 1990. – 163 с.

88. Семенов, Г. Г. Диагностическое значение признаков нарушения гемодинамики при некоторых видах механической асфиксии : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.05 / Семенов Гелий Гельевич. – Москва, 2010. – 411 с.

89. Синев, А. Ф. Хирургическая анатомия проводящей системы сердца / А. Ф. Синев, Л. Д. Крымский ; АМН СССР. – М. : Медицина, 1985. – 272 с.

90. Скворцов, Ю. И. Алкоголь и сердце: механизмы воздействия, клиника, лечение / Ю. И. Скворцов, Л. Ф. Панченко, К. Ю. Скворцов. – Саратов : Изд-во Саратовского мед. университета, 2004. – 103 с.

91. Славин, М. Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях / М. Б. Славин. – М. : Медицина, 1989. – 304 с.

92. Столяров, В. В. Морфологическая характеристика субэпикардиальных лимфангионов, проводящей системы и мышцы сердца в возрастном аспекте и при инфаркте миокарда : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.15 / Столяров Виктор Викторович. – Новосибирск, 2006.

93. Сударикова, Ю. В. Деструктивные изменения митохондрий кардиомиоцитов человека при алкогольном поражении сердца / Ю. В. Сударикова, Л. Е. Бакеева, В. Г. Цыпленкова // Архив патологии, 1998. – № 6. – С. 19–23.

94. Сутулов, Ю. Л. Диагностика кардиального механизма смерти при отравлении этиловым алкоголем: материалы 1-го Всероссийского съезда судебных медиков / Ю. Л. Сутулов, Г. П. Казанцева. – М., 1981.
95. Тимофеев, И. В. Терминальные состояния / И. В. Тимофеев. – СПб. : Специальная литература, 1997. – 223 с.
96. Травин, А. А. Хирургическая анатомия артерий синусно-предсердного и предсердно-желудочковых узлов сердца / А. А. Травин, С. И. Михайлин, В. В. Филиппов, А. А. Шинкаренко // Грудная хирургия. – 1982. – № 1. – С. 38–42.
97. Хитров, Н. К. Адаптация сердца к гипоксии / Н. К. Хитров, В. С. Пауков. – М. : Медицина, 1991. – 238 с.
98. Холмтрин, Е. Алкоголь, вино, здоровье / Е. Холмтрин, В. Литвак // Виноград и вино России. – 1996. – № 2. – С. 23–27.
99. Шабалин, А. В. Потребление алкоголя и сердечно-сосудистая система: клинично-функциональный статус и коррекция нарушений ритма сердца / А. В. Шабалин, И. А. Гусева, Н. В. Шляхтина [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2006. – № 4. – С. 88–91.
100. Шабанов, П. Д. Руководство по наркологии / П. Д. Шабанов. – 2-е изд. – СПб., 1998. – 349 с.
101. Шаров, В. Г. Возможные механизмы гибели кардиомиоцитов / В. Г. Шаров // Архив патологии. – 1985. – № 3. – С. 3–14.
102. Шаров, В. Г. Ультраструктура клеток Пуркинье субэпикарда и ложных сухожилий левого желудочка сердца при внезапной коронарной смерти / В. Г. Шаров, А. В. Толокольников // Архив патологии. – 1987. – № 3. – С. 25–31.
103. Швалев, В. Н. Электронно-микроскопическое и гистохимическое изучение нервного аппарата сердца при экспериментальном инфаркте миокарда / В. Н. Швалев, А. А. Сосунов, Н. И. Афонская, А. П. Зыско // Бюллетень Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР. – М., 1981. – № 3. – С. 82–86.
104. Швалёв, В. Н. Современные представления о роли вегетативной нервной системы в сердечно-сосудистой патологии / В. Н. Швалёв, А. А. Сосунов // Архив патологии. – 1983. – № 5. – С. 73–78.



105. Шевчук, М. К. Особенности взаимодействия алкоголя и лекарственных средств / М. К. Шевчук, А. Н. Петров, Е. К. Георгианова // Новости науки и техники. Серия Медицина. – 1999. – № 10. – С. 38–42.

106. Шиллер, Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М. А. Осипов. – 2-е изд. – М. : Практика, 2005. – 344 с.

107. Шляхтина, Н. В. Функциональное состояние проводящей системы сердца и контрактильная функция миокарда у больных острой алкогольной интоксикацией : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Шляхтина Наталья Викторовна. – Новосибирск, 2009.

108. Чазов, Е. И. Нарушение ритма и проводимости при ишемической болезни сердца / Е. И. Чазов // Кардиология. – 1974. – № 3. – С. 5–8.

109. Чазов, Е. И. Руководство по кардиологии : в 4 томах / Е. И. Чазов. – М. : Практика, 2014. – 3011 с.

110. Червова, И. А. Количественное исследование иннервационных взаимоотношений в синоаурикулярной области сердца крысы / И. А. Червова, Е. Р. Павлович // Архив анатомии. – 1982. – № 4. – С. 45–51.

111. Червова, И. А. Морфология основных отделов проводящей системы сердца крысы / И. А. Червова, Е. Р. Павлович // Архив анатомии. – 1979. – №8. – С. 67–77.

112. Червова, И. А. Морфометрический анализ мышечно-сосудисто-соединительнотканых взаимоотношений в проводящей системе сердца крысы / И. А. Червова, Е. Р. Павлович // Гистогематические барьеры и нейрогуморальная регуляция. – М. : Наука, 1981. – С. 221–224.

113. Чукбар, А. В. Различия в строении проводящей системы сердца человека и их значение для электрокардиографии / А. В. Чукбар // Клиническая медицина. – 1987. – № 3. – С. 85–88.

114. Целлариус, Ю. Г. Гистопатология очаговых метаболических повреждений миокарда / Ю. Г. Целлариус, Л. А. Семенова. – Новосибирск : Наука, 1972. – 212 с.

115. Целлариус, Ю. Г. Патологоанатомическая диагностика преднекротических изменений инфаркта методом поляризационной микроскопии: методические рекомендации / Ю. Г. Целлариус, Л. А. Семенова, Л. М. Непомнящих. – М., 1979. – 24 с.

116. Целлариус, Ю. Г. Применение фотохимического флюорохромирования для патологоанатомической диагностики преднекротических изменений и инфаркта миокарда: методические рекомендации / Ю. Г. Целлариус, Л. М. Непомнящих, Л. А. Семенова. – М. : Минздрав СССР, 1984. – 19 с.

117. Ульянинский, Л. С. Влияние двигательной активности на электрическую нестабильность сердца при экспериментальном стрессе / Л. С. Ульянинский, Н. Н. Бескровнова, Б. А. Макарычев [и др.] // Внезапная смерть: материалы III симпозиума. – Вильнюс, 1984. – С. 318–332.

118. Умовист, М. Н. Проводящая система при врожденных дефектах перегородок сердца / М. Н. Умовист. – Киев : Здоров'я, 1973. – 235 с.

119. Ушакова, Е. А. Лекарственные средства и алкоголь / Е. А. Ушакова // Новая аптека. – 2002. – № 3. – С. 22–28.

120. Энтин, Г. М. Алкогольная и наркотическая зависимость: практическое руководство для врачей / Г. М. Энтин, А. Г. Гофман, А. П. Музыченко, Е. Н. Крылов. – М. : Медпрактика-М, 2002. – 327 с.

121. Янушкевичус, З. И. Нарушения ритма и проводимости сердца / З. И. Янушкевичус, Ю. Ю. Бредикис, А. И. Лукошевичюте [и др.]. – М. : Медицина, 1984. – 287 с.

122. Aberle, N. Short-term acetaldehyde exposure depressed ventricular myocyte contraction: role of cytochrome P 450 oxidase, xanthine oxidase, and lipid peroxidation / N. Aberle, J. Ren // Alcoholism: Clinic. A. Experiment. Research. – 2003. – Vol. 27.–P. 577–583.

123. Aguilar, D. Alcohol consumption and prognosis in patient with left ventricular systolic dysfunction after a myocardial infarction / D. Aguilar, H. Skali, L. Moye // J. of Amer. College of Cardiology. – 2004. – Vol. 43. – P. 2015–2021.

124. Akijama, K. Ultrastructural changes in the sarcoplasmic reticulum in acute

myocardial ischemia / K. Akijama, N. Konno, T. Vanagshita [et al.] // *Jap. Circulat. J.* – 1986. – Vol. 50, № 9. – P. 829–838.

125. Alpert, M.A. Complete heart block caused by hemorrhage into the atrioventricular conduction pathway / M. A. Alpert, J. D. Dix, P. C. Hamel // *Sonth. Med. J.* – 1982. – Vol. 75, № 5. – P. 601–604.

126. Anderson, K. R. The location and vascular supply of the sinus node in the human heart / K. R. Anderson, S. V. Ho, R. H. Anderson // *Brit. Heart J.* – 1979. – Vol. 41. – P. 28–32.

127. Anderson, R. H. Histologic and histochemical evidence concerning the presence of morphologically distinct cellular zones within the rabbit atrioventricular node / R. H. Anderson // *Anat. Res.* – 1972. – Vol. 173. – P. 7–24.

128. Anderson, R. H. The internodal atrialmyocardium / R. H. Anderson, S. V. Ho, A. Smith, A. E. Becker // *Anat. Rec.* – 1981. – Vol. 201. – P. 75–82.

129. Armiger, L. C. Non-uniform fine structural alteration in the sinus node after cessation or reduction of blood flow / L. C. Armiger, C. M. Kuell // *Exp. Pathol.* – 1989. – Vol. 36, № 2. – P. 105–112.

130. Armiger, L. C. The effects of ischemia on the fine structure of the atrioventricular conducting tissues of the dog heart / L. C. Armiger, C. C. Wilson // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1982. – Vol. 14, № 2. – P. 194–198.

131. Ayette, A. S. Ultrastructure of internodal myocardium in the rat heart / A. S. Ayette // *Anat. Rec.* – 1987. – Vol. 218, № 1. – P. 11.

132. Bharati, S. Congenital abnormalities of the conduction system in sudden death in young adults / S. Bharati, M. Lev // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1986. – Vol. 8, № 5. – P. 1096–1104.

133. Bojzeh-Moller, F. G. Rabbit heart nodal tissue, sino-atrial ring bundle and atrioventricular connexions identified as a neuromuscular system / F. G. Bojzeh-Moller, J. Tranum-Jensen // *J. Anat.* – 1972. – Vol. 112. – P. 367–382.

134. Bottiger, L. Alcohol and disease / L. Bottiger // *Acta Medica Scandinavica.* – 1998. – Vol. 223. – P. 97–99.

135. Brown, R. Dietary magnesium supplementation attenuates ethanol-induced

myocardial dysfunction / R. Brown, M. Crawford, M. Natavio [et al.] // *Alcoholism: Clinic, a. Experiment. Research.* – 1998. – Vol. 22. – P. 2062–2072.

136. Burulianova, J. A histological and a morphometric study on conduction system of human hearts with sudden coronary death / J. Burulianova, G. Wassilew, S. Radanov // *Pathol. Res. Pract.* – 1987. – Vol. 182, № 4. – 473 p.

137. Candinas, R. Die Moorphologie des krankeh Sinus-knoten / R. Candinas, J. Schneider // *Schweiz. med. Wochenschr.* – 1987. – Bd. 117, № 43. – P. 1692–1696.

138. Cheng, G. Development of the cardiac conduction system involves recruitment within a multipotentcardiomyogenic lineage / G. Cheng, W. Litchenberg, G. Cole [et al.] // *Development.* – 1999. – Vol. 126. – P. 5041–5049.

139. Child, J. S. Cardiac effects of acute ethanol ingestion unmasked by autonomic blockade / J. S. Child, R. B. Kovick, J. A. Levisman, M. L. Pearce // *Circulation.* – 1979. – Vol. 59. – P. 120–125.

140. Chomette, G. Les cellules des voles de conduction dans le faiscean de His human. Etude histoenzymologidue / G. Chomette, V. Charpenter, M. Auriol, P. Tranbaloe // *Arch. malad. Cooret. Vaiss.* – 1981. – Vol. 74, № 4. – P. 373–380.

141. Chuagui, B. Uber die Ausbrei tungsbundel des sinus Knoten. Eine kritische analyse der wichtigsten Arbeiten / B. Chuagui // *Virchows Arch. (Pathol. Anat.).* – 1972. – Vol. 355. – P. 179–208.

142. Coates, R.A. Alcohol consumption and blood pressure: analysis of data from Canada health survey / R. A. Coates [et al.] // *Preventive Medicine.* – 1995. – Vol. 14. – № 1. – P. 1–14.

143. Cohen, E. J. Alcohol use and supraventricular arrhythmia / E. J. Cohen, A. L. Klatsky, M. A. Armstrong // *Amer. J. of Cardiology.* – 1988. – Vol. 62. – P. 971–973.

144. Copenhaver, W. M. A Restudy of Cardiac Conduction Pathways by techniques for Visualization of Cholinesterase Reaction / W. M. Copenhaver // *Anat. Rec.* – 1981. – Vol. 201, № 1. – P. 51–54.

145. Copenhaver, W. M. Studies of the cardiac conduction system by techniques for demonstration of cholinesterase / W. M. Copenhaver // *Anat. Rec.* – 1979. – Vol. 193. – 511 p.

146. Criqui, M. H. Does diet or alcohol explain the French paradox? / M. H Criqui, B. L. Ringel // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344. – P. 1719–1723.

147. Davies, M. J. Quantitative study of aging changes in the human sinoatrial node and internodal tracts / M. J. Davies, A. Pomerance // *Brit. Heart. J.* – 1971. – Vol. 34. – P. 150–153.

148. De Tsai, W. Adenosine – induced ventricular flutter in an ethanol-intoxicated patient / W. De Tsai, J. H. Tsai // *Amer. J. of Emergency Medicine*. – 2002. – Vol. 20, № 2. – P. 135–136.

149. Di Castelnuovo, A. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies / A. Di Castelnuovo, S. Costanzo, V. Bagnardi [et al.] // *Archive of Intern. Medicine*. – 2006. – Vol. 166. – P. 2437–2445.

150. Dimmer, C. Initiating mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation / C. Dimmer, T. Szili-Torok, R. Tavernier [et al.] // *Europace*. – 2003. – Vol. 5. – P. 1–9.

151. Djousse, L. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingem study / L. Djousse, D. Levy, E.J. Benjamin, [et al.] // *Amer. J. of Cardiology*. – 2004. – Vol. 93. – P. 710–713.

152. Dorozynski, A. Moderate wine drinking reduces all cause mortality / A. Dorozynski // *Brit. Med. J.* – 1998. – Vol. 316. – 645 p.

153. Eriksson, C. J. The role of acetaldehyde in the action of alcohol (update 2000) / C. J. Eriksson // *Alcoholism: Clinic, a. Experiment. Research*. – 2001. – Vol. 25. – № 5. – P. 15–32.

154. Evans, H. Interleukin 1 beta modulates myocardial contraction via dexamethasone sensitive production of nitric oxide / H. Evans, M. J. Lewis, A. Shah // *Cardiovascular Research*. – 1993. – Vol. 27. – P. 1486–1490.

155. Fans, R. Echocardiography-derived variables predict outcome in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy with or without a restrictive filling pattern / R. Fans, A. J. Coats, M. Y. Henein // *Amer. Heart J.* – 2002. – Vol. 144. – P. 343–350.

156. Ferrieres, J. The French paradox. Lessons for other countries? / J. Ferrieres // *Heart*. – 2004. – Vol. 90. – P. 107–111.

157. Freiberg, M. S. Alcohol and coronary heart disease: the answer awaits a randomized controlled trial / M. S. Freiberg, J. H. Samet // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 1379–1381.

158. Fulop, M. Alcoholic ketoacidosis / M. Fulop // *Endocrinology Metabolism Clinics of North America*. – 1993. – Vol. 22. – 219 p.

159. Giovannucci, E. The assessment of alcohol consumption by a simple self-administered questionnaire / E. Giovannucci, G. Colditz, M. J. Stampfer [et al.] // *Amer. J. of Epidemiology*. – 1991. – Vol. 133. – P. 810–817.

160. Gorza, L. Heart conduction system: a neural crest derivative / L. Gorza, S. Schiffino, M. Vitadello // *Brain Research*. – 1988. – Vol. 457. – P. 360–366.

161. Gourdie, R. G. Endothelin-induced conversion of embryonic heart muscle cells into impulse-conduction Purkinje fibers / R. G. Gourdie, V. Wei, V. Kim [et al.] // *PNAS*. – 1998. – Vol. 95. – P. 6815–6818.

162. Greenspon, A. J. The "holiday heart": electrophysiologic studies of alcohol effects in alcoholics / A. J. Greenspon, S. F. Schaal // *Annals of Intern. Medicine*. – 1983. – Vol. 98. – P. 135–139.

163. Grimm, W. Prognostic significance of heart rate turbulence in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / W. Grimm, J. Šarčová, B. Maisch // *Europace*. – 2002. – Vol. 3. – P. 146–152.

164. Gronbaek, M. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits / M. Gronbaek, A. Deis, T. I. Sorensen [et al.] // *Brit. Med. J.* – 1995. – Vol. 310. – P. 1165–1169.

165. Guillo, P. Long-term prognosis in patient with alcohol cardiomyopathy and severe heart failure after total abstinence / P. Guillo, J. Mansourati, B. Maheu [et al.] // *Amer. J. of Cardiology*. – 1997. – Vol. 79. – 1276 p.

166. Guski, H. Morphometrische Untersuchungen des vegetativen Nervensystems bei plötzlichem Herztod / H. Guski, W. N. Schwalew, A. A. Sosunov // *Zbi. allg. Pathol. und pathol. Anat.* – 1986. – Vol. 132, № 3. – P. 243–252.

167. Guyomar, Y. Mechanisms of onset of atrial fibrillation: a multicenter, prospective, pacemaker-based study / Y. Guyomar, O. Thomas, C. Marquié [et al.] // *Pacing*

Clinic. Electrophysiology. – 2003. – Vol. 26. – P. 1336–1341.

168. Healthcare series for Windows. – Text : electronic // Micromedex Thomson Healthcare Poisindex. – URL: <http://HB.pdf>.

169. Hegsted, D. M. Diet, alcohol and coronary heart disease in men / D. M. Hegsted, L. M. Ausman // J. of Nutrition. – 1988. – Vol. 118, № 10. – P. 1184–1189.

170. Hennekens, C. H. Alcohol and health / C. H. Hennekens // Health News. – 1998. – Vol. 4, № 4. – P. 1-2.

171. Hoffman, B. F. Fine structure of internodal pathways / B. F. Hoffman // Am. J. Cardiol. – 1979. – Vol. 44. – P. 385–386.

172. Inoue, H. Individuelles Risikoprofil bei chronischem Alkoholkonsum / H. Inoue, F. Stickel, H. Seitz // Aktuel. Ernährungsmed. – 2001. – Bd. 26, № 2. – P. 39–46.

173. Jain, G. His bundle block / G. Jain, C. J. Hudson, L. Littmann // Heart & Lung. – 2005. – Vol. 34. – P. 321–323.

174. James, T. N. Randomly distributed focal myocardial lesions causing destruction in the His bundle or narrow-origin left bundle branch / T. N. James, R. C. Schant, T. K. Marshall // Circulation. – 1978. – Vol. 57. – P. 816–823.

175. James, T. N. Fine structure of His Bundle / T. N. James, L. Sherf // Circulation. – 1971. – Vol. 44. – P. 9–28.

176. James, T. N. Ultrastructure of the human atrioventricular node / T. N. James, L. Sherf // Circulation. – 1968. – Vol. 37. – P. 1049–1070.

177. Janszky, I. Alcohol and long-term prognosis after a first acute myocardial infarction: the SHEEP study / I. Janszky, R. Ljung, S. Ahnve [et al.] // Europ. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 45–53.

178. Jokinen, V. Temporal changes and prognostic significance of measures of heart rate dynamics after acute myocardial infarction in the beta-blocking era / V. Jokinen, J. M. Tapanainen, T. Seppanen, H. V. Huikuri // Amer. J. of Cardiology. – 2003. – Vol. 92. – P. 907–912.

179. Kaufman, D. W. Alcoholic beverages and myocardial infarction in young men / D. W. Kaufman, L. Rosenberg, S. P. Helmrich, S. Shapiro // Amer. J. of Epidemiology. – 1985. – Vol. 121. – P. 548–554.

180. Kent, K. M. Cholinergic innervation of the Canine and Human Ventricular Conducting system / K. M. Kent, S. E. Stephen, T. Cooper, D. M. Jacobowitz // *Circulation*. – 1974. – Vol. 50. – P. 948–955.

181. Klatsky, A. L. Epidemiology of coronary heart disease-influence of alcohol / A. L. Klatsky // *Alcoholism: Clinic, a. Experiment. Research*. – 1994. – Vol. 18. –P. 88–96.

182. Koskinen, P. Alcohol and new onset atrial fibrillation: a case-control study of a current series / P. Koskinen, M. Kupari, H. Leinonen // *Brit. Heart J.*, 1987. – Vol. 57. – P. 486–473.

183. Kum, S. Atrioventricular node and Purkinje fibers of the quinea pig heart / S. Kum, N. Baba // *Amer. J. Anat.* – 1971. – Vol. 132. – P. 339–353.

184. Kupari, M. Time of onset of supraventricular tachyarrhythmia in relation to alcohol consumption / M. Kupari, P. Koskinen // *Amer. J. of Cardiology*. – 1991. –Vol. 67. – P. 718–722.

185. Lane, R. E. Prediction and prevention of sudden cardiac death in heart failure / R. E. Lane, M. R. Cowie, A. W. C. Chow // *Heart*. – 2005. – Vol. 91. – P. 674–680.

186. Levy, T. Importance of rate control or rate regulation for improving exercise capacity and quality of life in patient with permanent atrial fibrillation and normal left ventricular function: a randomized controlled study / T. Levy, S. Walker, M. Mason [et al.] // *Heart*. – 2001. – Vol. 85. – P. 171–178.

187. Lie, G. T. Pathology of the Myocardium and the Conduction system in Sudden Coronary Death / G. T. Lie, I. Z. Titus // *Circulation*. – 1975. – Vol. 52. – P. 41–52.

188. Lieber, C. S. Hepatic, metabolic and toxic effects of ethanol: 1991 update / C. S. Lieber // *Alcoholism: Clinic, a. Experiment. Research*. – 1991. – Vol. 15. – P. 573–592.

189. Love, E. Ultrastructure of electrophysiologically identified human sinoatrial nodes / E. Love, T. Hartwich, M. Takia // *Basic Res. Cardiol.* – 1988. – Vol. 83. – 401 p.

190. Lovn, B. Sudden cardiac death / B. Lovn // *Circulation*. – 1979. – Vol. 60. – P. 1593–1599.

191. Lovn, B. Psychophysiologic factors in sudden cardiac death / B. Lovn, R. A. De Silva, P. Reich // *Am. J. Psychiat.* – 1980. – Vol. 137. – P. 1325–1335.



192. Machida, N. A histological study of the cardiac conduction system in a heifer with complete atrioventricular block / N. Machida, S. Katsuda, V. Kobayashi, K. Mitsumori // *J. Comparative Pathology*. – 2005. – Vol. 133. – P. 68–72.

193. Mäki, T. Effect of ethanol drinking, hangover, and exercise on adrenergic activity and heart rate variability in patients with a history of alcohol-induced atrial fibrillation / T. Mäki, L. Toivonen, P. Koskinen [et al.] // *Amer. J. of Cardiology*. – 1998. – Vol. 82, № 3. – P. 317–322.

194. Manttari, M. QT dispersion as a risk factor for sudden cardiac death and fatal myocardial infarction in a coronary risk population / M. Manttari, L. Oikarinen, V. Manninen, M. Viitasalo // *Heart*. – 1997. – Vol. 78. – P. 268–272.

195. Marino, T. A. The development of the atrio-ventricular node and bundle in the feiret heart / T. A. Marino, R. C. Truex, D. R. Marino // *Am. J. Anat.* – 1979. – Vol. 154. – P. 135–150.

196. Massing, G. K. Anatomical configuration of the His bundle and bundle branches in the human heart / G. K. Massing, T. N. James // *Circulation*. – 1976. – Vol. 53. – P. 609–621.

197. Meine, T. J. Incidence, predictors, and outcomes of high-degree atrioventricular block complicating acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy / T. J. Meine, S. M. Al-Khatib, J. H. Alexander [et al.] // *J. Am. Heart*. – 2005. – Vol. 149. – P. 670–674.

198. Millis, R. M. Histochemical assessment of cytochrome oxidase activity for monitoring ischemic injury / R. M. Millis, T. A. Stepphens, V. Harris [et al.] // *Exp. Neurol.* – 1985. – Vol. 88. – P. 2654–2760.

199. Milo, S. Surgical anatomy and atrioventricular conduction tissues of heart isolated ventricular septal defects / S. Milo, S. V. Ho, I. Z. Wilkinson [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1980. – Vol. 79. – P. 244–255.

200. Moorman, A. F. M. Anatomic substrates for cardiac conduction / A. F. M. Moorman, V. M. Christoffels, R. H. Anderson // *Heart Rhythm*. – 2005. – Vol. 2. – P. 875–886.

201. Moorman, A. F. M. Development of the cardiac conduction system / A. F. M.

Moorman, F. de Long, M. M. F. J. Denyn, W. H. Lamers // *Circ. Res.* – 1998. – Vol. 82. – P. 629–644.

202. Mukamal, K. J. Alcohol consumption, physical activity and chronic disease risk factors: a population-based cross-sectional survey / K. J. Mukamal, E. L. Ding, L. Djousse // *BMC Publ. Health.* – 2006. – Vol. 6. – P. 118.

203. Musil, J. *Zakladybiochemiechorobnychproces* / J. Musil. – Praha: Avicenum. – 1981. – P. 218–246.

204. Nakaya, V. Histopathologic of the conduction sys-system in marked left-axis deviation / V. Nakaya, T. Hirada, H. Mori // *Am. J. Cardiol.* – 1987. – Vol. 60. – P. 95–98.

205. Ohmae, M. Complete atrioventricular block in experimental murine myocarditis / M. Ohmae, C. Kishimoto, N. Tomioka // *J. Electrocardiology.* – 2005. – Vol. 38. – P. 230–234.

206. Opolskiy, G. The effect of infarct size on atrioventricular and intraventricular conduction disturbances in acute myocardial infarction / G. Opolskiy, T. Kraska, A. Ostrzycki [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 1986. – Vol. 10. – P. 141–147.

207. Parel, R. Increased ventricular vulnerability in a chronic ethanol model despite reduced electrophysiologic responses to catecholamines / R. Parel, J. J. McArdle, T. J. Regan // *Alcoholism: Clinic, a. Experiment. Research.* – 1991. – Vol. 15. – P. 785–789.

208. Pochmalicki, G. Late ventricular potentials and heavy drinking / G. Pochmalicki, M. Genest, H. Jibril // *Heart.* – 1997. – Vol. 68. – P. 163–165.

209. Prazak, P. Difference of disease progression in congestive heart failure due to alcoholic as compare to idiopathic dilated cardiomyopathy / P. Prazak, M. Pfisterer, S. Osswald [et al.] // *Europ. Heart J.* – 1996. – Vol. 17. – 251 p.

210. Priori, S. G. Genetics of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death / S. G. Priori, C. Napolitano // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2004. – Vol. 1015. – P 96–110.

211. Racker, D. K. Proximal atroventricular bundle, atrioventricular node, and distal atrioventricular bundle are distinct anatomic structures with unique histological characteristics and innervation / D. K. Racker, A. H. Kadish // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – 1049 p.

212. Renaud, S. C. Alcohol and mortality in middle-aged men from Eastern France

/ S. C. Renaud, R. Guéguen, J. Schenker, A. d'Houtaud // *Epidemiology*. – 1998. – Vol. 9. – P. 184–188.

213. Rimoldi, O. Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs / O. Rimoldi, S. Pierini, A. Ferrari [et al.] // *Amer. J. of Physiology*. – 1990. – Vol. 258. – P. 967–976.

214. Rohr, S. Role of gap junctions in the propagation of the cardiac action potential / S. Rohr // *Cardiovas. Res.* – 2004. – Vol. 62. – P. 309–322.

215. Rosen, K. M. Return of normal conduction after paroxysmal heart block / K. M. Rosen, D. Wie, P. Denes [et al.] // *Circulation*. – 1975. – Vol. 51. – P. 197–204.

216. Rosenberg, L. Alcoholic beverages and myocardial infarction in young women / L. Rosenberg, D. Slone, S. Shapiro [et al.] // *Amer. J. Publ. Health*. – 1981. – Vol. 71. – P. 82–85.

217. Rossinen, J. Effects of acute alcohol infusion on duration and dispersion of QT interval in male patients with coronary artery disease and in healthy controls / J. Rosenberg, J. Sinisalo, J. Partanen [et al.] // *Clinic. Cardiology*. – 1999. – Vol. 22, № 9. – P. 591–594.

218. Ruidavets, J. Alcohol intake and diet in France, the prominent role of life style / J. Ruidavets, V. Bataille, J. Dallongeville [et al.] // *Europ. Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 1153–1162.

219. Saffitz, J. E. Structure and function of cardiac gap junctions / J. E. Saffitz // *J. Electrocardiol.* – 2001. – Vol. 34. – P. 55.

220. Salonen, J. T. Intake of spirits and beer and risk of myocardial infarction and death – a longitudinal study in Eastern Finland / J. T. Salonen, P. Puska, A. Nissinen // *J. of Chron. Diseases*. – 1983. – Vol. 36. – P. 533–543.

221. Shimada, T. Three dimensional architecture of the sinoatrial and atrioventricular nodes of the sheep heart / T. Shimada, T. Noguchi // *J. Electron Microsc.* – 1986. – Vol. 35. – P. 2789–2790.

222. Shkolnikov, V. Health crisis in Russia: recent trends in life expectancy and causes of death from 1970 to 1993 / V. Shkolnikov, F. Mesle, J. Vallin // *Population*. – 1995. – Vol. 4/5. – P. 907–944.

223. Smeeton, W. M. Conduction tissue changes associated with enlarged membranous septum a cause of sudden death / W. M. Smeeton, K. R. Anderson, S. V. Ho [et al.] // *Brit. Heart J.* – 1981. – Vol. 46. – P. 636–642.

224. Sogaard, P. Ventricular arrhythmias in the acute and chronic phases after acute myocardial infarction. Effect of intervention with captopril / P. Sogaard, C. O. Gotzsche, J. Ravkilde [et al.] // *Circulation.* – 1994. – Vol. 90. – P. 101–107.

225. Tatsao, S. Three dimensional architecture of the sinoatrial and atrioventricular nodes of the sheep heart / S. Tatsao, N. Tsuyoshi // *J. Electron. Microsc.* – 1986. – Vol. 35.–P. 2789–2790.

226. Thornell, L. E. An ultrahistochemical study on glycogen in cow Purkinje fibers / L. E. Thornell // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1974. – Vol. 6. – P. 439–448.

227. Truex, R. C. Anatomy of cardiac conduction system with related blood supply and autonomic innervation / R. C. Truex // *Spectrum Publications.* – Juca. – 1977. – P. 3–30.

228. Truex, R. C. Structural basis of atrial and ventricular conduction / R. C. Truex // *Cardiovasc. Clin.* – 1974. – № 6. – P. 1–24.

229. Truex, R. C. The sinoatrial node and its connections with the atrial tissues / R. C. Truex // *The Conduction system of the Heart: Structures, Function and Clinical implication.* – New York. – 1976. – P. 209–226.

230. Unger, P. N. The anatomic basis of the electrocardiographic abnormality in incomplete left bundle branch block / P. N. Unger, M. Greenblatt, M. Lev // *Am. Heart J.* – 1968. – Vol. 76. – P. 486–490.

231. Urthaler, F. Comparative dependence on adrenergic neural zone by automaticity in the sinus node and in the atrioventricular junction / F. Urthaler, K. Millar, M. J. Burgess [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1973. – Vol. 187. – P. 269–279.

232. Vassal-Adams, P. R. Ultrastructure of the human atrioventricular conduction tissues / P. R. Vassal-Adams // *Eur. Heart J.* – 1983. – Vol. 4. – P. 449–459.

233. Ventura, C.  $\kappa$  and  $\delta$  opioid receptor stimulation affects cardiac myocyte function and  $\text{Ca}^{2+}$  release from an intracellular pool in myocytes and neurons / C. Ventura, H. A. Spurgeon, E. G. Lakatta [et al.] // *Circ. Res.* – 1992. – Vol. 70. – P. 66–81.

234. Voigt, J. Reflection on the value of histological examination of the cardiac

conducting system in cases of natural unexpected death / J. Voigt // *Foreins. Sci.* – 1976. – Vol. 8. – P. 29–31.

235. Vybiral, T. Conventional heart rate variability analysis of ambulatory electrocardiographic recordings fails to predict imminent ventricular fibrillation / T. Vybiral, D. H. Glaeser, A. L. Goldberger [et al.] // *J. of Amer. College of Cardiology.* – 1993. – Vol. 22. – P. 557–565.

236. Wannamethee, G. Alcohol and sudden cardiac death / G. Wannamethee, A. Shaper // *Brit. Heart J.* – 1992. – Vol. 68. – P. 443–448.

237. Wrenn, K. D. The syndrome of alcoholic ketoacidosis / K. D. Wrenn, C. M. Slovis, G. E. Minion, R. Rutkowski // *Amer. J. of Medicine.* – 1991. – Vol. 91. – P. 119–128.

238. Zaidi, M. Dispersion of ventricular repolarisation: a marker of ventricular arrhythmias in patients with previous myocardial infarction / M. Zaidi, A. Robert, R. Fesler [et al.] // *Heart.* – 1997. – Vol. 78. – P. 371–375.

239. Zipes, D. P. Sudden cardiac death / D. P. Zipes, H. J. Wellens // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98. – P. 2334–2351.

**Приложение А**  
**(обязательное).**  
**Первичные результаты морфометрии**

**Таблица А.1 – Случаи с АКМП**

№ случая	Возраст (полных лет на момент смерти)	Средний диаметр кардиомиоцита в синоатриальном узле, мкм	Средний диаметр кардиомиоцита в сократительном миокарде межжелудочковой перегородки, мкм	Средний диаметр кардиомиоцита в пучке Гиса, мкм	Доля фиброза в синоатриальном узле в 148 200 мкм <sup>2</sup> (площадь трех полей зрения)	Доля фиброза в сократительном миокарде в 148 200 мкм <sup>2</sup> (площадь трех полей зрения)	Доля фиброза в пучке Гиса в 148 200 мкм <sup>2</sup> (площадь трех полей зрения)	Доля липоматоза в синоатриальном узле в 148200 мкм <sup>2</sup> (площадь трех полей зрения)	Доля липоматоза в сократительном миокарде в 148 200 мкм <sup>2</sup> (площадь трех полей зрения)	Доля липоматоза в пучке Гиса в 148 200 мкм <sup>2</sup> (площадь трех полей зрения)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	35	17,5	23,6	19,4	0,1	0,09	0,11	0,27	0,3	0,2
2	44	18,4	22,3	20,6	0,16	0,11	0,15	0,22	0,28	0,25
3	43	20,4	21,8	19,3	0,15	0,18	0,2	0,24	0,3	0,25
4	52	20,2	22,4	20,1	0,18	0,19	0,23	0,27	0,34	0,23
5	41	18,6	24,3	20,3	0,17	0,23	0,15	0,26	0,32	0,21
6	36	18,3	24,2	19,8	0,09	0,09	0,1	0,28	0,28	0,24
7	39	19,1	22,5	20,2	0,13	0,14	0,12	0,3	0,33	0,2
8	41	18,6	20,6	18,7	0,12	0,14	0,18	0,31	0,34	0,25
9	54	19,7	23,6	19,8	0,18	0,19	0,17	0,33	0,36	0,28
10	50	20,2	24,3	22,3	0,13	0,16	0,17	0,28	0,35	0,28
11	43	19,5	23,1	20,8	0,12	0,15	0,18	0,29	0,3	0,23
12	56	20,5	22,8	21,3	0,12	0,18	0,14	0,32	0,4	0,28
13	55	18,6	21,9	19,3	0,17	0,2	0,17	0,28	0,33	0,18
14	57	19,7	23,6	19,8	0,16	0,18	0,18	0,27	0,3	0,24
15	58	16,9	20,8	18,4	0,18	0,23	0,17	0,26	0,31	0,22
16	39	18,3	22,6	18,6	0,13	0,18	0,16	0,23	0,28	0,2
17	38	19,8	22,3	20,3	0,14	0,2	0,17	0,23	0,3	0,2
18	57	19,2	23,6	20,8	0,12	0,19	0,18	0,24	0,32	0,22
19	29	19,3	22,6	20,1	0,08	0,12	0,1	0,2	0,2	0,18
20	29	19,2	22,5	19,8	0,1	0,13	0,09	0,2	0,27	0,19
21	39	20,3	23,5	21,5	0,1	0,19	0,11	0,21	0,3	0,2

## Продолжение таблицы А.1

22	54	19,3	23,2	19,5	0,16	0,22	0,19	0,29	0,4	0,28
23	55	17,8	21,6	18,8	0,15	0,2	0,2	0,3	0,39	0,25
24	53	19,8	22,4	18,9	0,2	0,23	0,22	0,28	0,35	0,22
25	37	20,6	24,6	21,1	0,12	0,18	0,14	0,21	0,23	0,18
26	44	19,2	21,5	20,2	0,11	0,14	0,12	0,25	0,33	0,19
27	39	19,4	24,2	19,8	0,13	0,2	0,15	0,2	0,31	0,2
28	40	18,8	21,6	18,8	0,15	0,2	0,2	0,3	0,33	0,22
29	44	19,4	22,3	21,6	0,14	0,23	0,16	0,23	0,3	0,21
30	43	20,4	23,4	20,3	0,19	0,27	0,2	0,23	0,33	0,22
31	52	20,1	22,4	20,2	0,16	0,24	0,22	0,27	0,36	0,2
32	44	18,6	24,3	20,3	0,15	0,23	0,14	0,25	0,34	0,24
33	39	20,5	24,4	21,3	0,13	0,24	0,2	0,22	0,28	0,2
34	39	19,2	21,6	20,2	0,14	0,17	0,2	0,3	0,32	0,18
35	45	16,6	20,8	18,9	0,15	0,21	0,22	0,23	0,3	0,21
36	44	19,4	22,3	21,6	0,14	0,23	0,19	0,24	0,31	0,22
37	43	20,4	23,4	20,5	0,2	0,27	0,22	0,23	0,31	0,2
38	56	20,1	22,4	20,5	0,17	0,21	0,22	0,27	0,34	0,21
39	41	19,8	24,6	20,3	0,17	0,23	0,15	0,21	0,31	0,11
40	36	20,6	23,5	21,2	0,12	0,15	0,14	0,2	0,27	0,23

Таблица А.2 – Случаи с ИБС

№ случая	Возраст (полных лет на момент смерти)	Средний диаметр кардиомиоцита в синоатриальном узле, мкм	Средний диаметр кардиомиоцита в сократительном миокарде межжелудочковой перегородки, мкм	Средний диаметр кардиомиоцита в пучке Гиса, мкм	Доля фиброза в синоатриальном узле в 148 200 мкм <sup>2</sup> (площадь трех полей зрения)	Доля фиброза в сократительном миокарде в 148 200 мкм <sup>2</sup> (площадь трех полей зрения)	Доля фиброза в пучке Гиса в 148 200 мкм <sup>2</sup> (площадь трех полей зрения)	Доля липоматоза в синоатриальном узле в 148200 мкм <sup>2</sup> (площадь трех полей зрения)	Доля липоматоза в сократительном миокарде в 148 200 мкм <sup>2</sup> (площадь трех полей зрения)	Доля липоматоза в пучке Гиса в 148 200 мкм <sup>2</sup> (площадь трех полей зрения)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	44	17,3	25,2	19,4	0,27	0,35	0,2	0,11	0,12	0,09
2	65	18,8	26,1	20,1	0,22	0,38	0,25	0,06	0,09	0,04
3	71	17,7	25,4	18,1	0,24	0,37	0,25	0,09	0,09	0,07
4	84	19,8	25,5	18,4	0,27	0,36	0,23	0,05	0,07	0,02
5	79	19,3	24,1	18,4	0,26	0,3	0,23	0,07	0,06	0,04
6	61	20,3	27,4	19,1	0,28	0,28	0,24	0,1	0,04	0,06
7	63	21,4	25,2	19,3	0,34	0,36	0,27	0,11	0,06	0,08
8	52	22,1	25,3	19,1	0,33	0,34	0,2	0,07	0,09	0,12
9	57	19,9	25,3	18,1	0,31	0,34	0,16	0,08	0,1	0,1
10	48	22,1	24,8	19,5	0,28	0,35	0,18	0,11	0,07	0,08
11	35	21,6	28,7	20,2	0,29	0,37	0,13	0,1	0,1	0,02
12	43	21,4	26,1	21,3	0,36	0,4	0,18	0,07	0,1	0,2
13	48	19,2	26,3	20,1	0,32	0,38	0,24	0,1	0,19	0,1
14	55	19,2	24,2	19,1	0,32	0,35	0,3	0,12	0,12	0,08
15	62	18,3	27,1	18,6	0,31	0,36	0,3	0,11	0,05	0,02
16	55	19,2	23,2	19,1	0,28	0,32	0,28	0,06	0,08	0,06
17	51	17,8	23,9	18,2	0,29	0,34	0,27	0,1	0,06	0,05
18	54	20,1	24,2	19,1	0,26	0,33	0,25	0,06	0,04	0,03
19	73	20,2	24,1	20,1	0,22	0,29	0,2	0,05	0,02	0,03
20	85	18,1	25,2	19,1	0,27	0,31	0,25	0,02	0,03	0,02
21	85	19,1	26,2	18,8	0,3	0,34	0,3	0,06	0,02	0,05
22	66	17,5	22,7	18,1	0,34	0,35	0,3	0,06	0,02	0,03
23	84	18,5	26,4	18,1	0,34	0,38	0,32	0,05	0,02	0,02
24	78	20,1	24,7	19,1	0,32	0,36	0,29	0,05	0,03	0,02



## Продолжение таблицы А.2

25	75	20,8	27,8	19,6	0,28	0,28	0,24	0,03	0,04	0,04
26	78	19,8	22,1	19,5	0,34	0,36	0,27	0,04	0,04	0,02
27	62	20,2	23,8	19,6	0,32	0,35	0,3	0,03	0,02	0,01
28	66	22,0	24,2	20,2	0,34	0,38	0,32	0,05	0,02	0,02
29	67	21,1	24,5	20,6	0,33	0,42	0,34	0,09	0,02	0,03
30	56	19,2	25,4	20,1	0,38	0,51	0,35	0,03	0,02	0,04
31	58	20,3	24,1	20,2	0,3	0,34	0,42	0,05	0,02	0,01
32	59	21,2	28,6	21,2	0,32	0,45	0,27	0,02	0,12	0,08
33	49	19,6	26,1	19,8	0,25	0,34	0,22	0,08	0,08	0,05
34	62	19,8	25,4	20,5	0,2	0,38	0,24	0,11	0,1	0,1
35	56	17,8	25,8	18,8	0,26	0,38	0,27	0,14	0,08	0,09
36	65	18,2	26,9	20,4	0,3	0,37	0,28	0,08	0,07	0,05
37	60	20,8	26,4	18,9	0,27	0,32	0,24	0,08	0,08	0,06
38	75	20,8	27,6	19,8	0,29	0,27	0,27	0,11	0,1	0,08
39	73	24,2	25	19,5	0,38	0,38	0,32	0,13	0,08	0,12
40	75	21,1	25,8	19,7	0,3	0,36	0,28	0,12	0,13	0,1
41	69	20,4	24,3	19,4	0,34	0,35	0,18	0,09	0,12	0,1

Таблица А.3 – Случаи травмы (группа сравнения)

№ случая	Возраст (полных лет на момент смерти)	Средний диаметр кардиомиоцита в синоатриальном узле, мкм	Средний диаметр кардиомиоцита в сократительном миокарде межжелудочковой перегородки, мкм	Средний диаметр кардиомиоцита в пучке Гиса, мкм	Доля фиброза в синоатриальном узле в 148 200 мкм <sup>2</sup> (площадь трех полей зрения)	Доля фиброза в сократительном миокарде в 148 200 мкм <sup>2</sup> (площадь трех полей зрения)	Доля фиброза в пучке Гиса в 148 200 мкм <sup>2</sup> (площадь трех полей зрения)	Доля липоматоза в синоатриальном узле в 148200 мкм <sup>2</sup> (площадь трех полей зрения)	Доля липоматоза в сократительном миокарде в 148 200 мкм <sup>2</sup> (площадь трех полей зрения)	Доля липоматоза в пучке Гиса в 148 200 мкм <sup>2</sup> (площадь трех полей зрения)
1	20	17,3	24,2	18,8	0,1	0,15	0,16	0,08	0,08	0,06
2	22	16,8	23,1	20,1	0,12	0,14	0,15	0,09	0,1	0,05
3	19	15,7	22,8	19,3	0,11	0,16	0,14	0,08	0,06	0,05
4	24	17,8	22,5	19,4	0,12	0,13	0,16	0,1	0,08	0,06
5	23	15,3	23,2	20,4	0,1	0,2	0,13	0,09	0,08	0,06
6	25	19,3	24,4	20,1	0,12	0,14	0,15	0,1	0,06	0,07
7	18	15,4	23,2	19,3	0,14	0,16	0,17	0,11	0,04	0,03
8	26	17,1	22,3	20,1	0,13	0,14	0,12	0,14	0,05	0,02
9	22	17,9	23,4	20,1	0,1	0,14	0,13	0,07	0,06	0,06
10	28	18,1	23,8	19,8	0,18	0,15	0,18	0,11	0,06	0,08
11	22	17,6	24,7	20,2	0,18	0,17	0,13	0,1	0,09	0,07
12	23	16,4	23,1	21,3	0,16	0,14	0,16	0,09	0,05	0,03
13	22	16,2	22,3	20,1	0,12	0,18	0,14	0,1	0,09	0,06
14	19	17,2	23,2	19,7	0,12	0,15	0,13	0,1	0,02	0,03
15	22	20	22,1	20,6	0,12	0,16	0,13	0,13	0,06	0,05
16	26	19,2	22,2	19,1	0,18	0,12	0,18	0,08	0,03	0,06
17	25	17,8	21,9	19,2	0,14	0,14	0,17	0,07	0,02	0,03
18	27	18,4	24,2	19,5	0,12	0,13	0,15	0,04	0,03	0,02
19	19	16,2	23,1	18,1	0,08	0,09	0,2	0,03	0,02	0,03
20	21	15,8	22,2	19,2	0,11	0,12	0,09	0,02	0,02	0,04
21	25	17,8	21,3	18,4	0,1	0,16	0,15	0,07	0,08	0,05
22	24	16,4	22,1	20,1	0,13	0,14	0,15	0,09	0,09	0,05
23	20	15,8	19,5	19,2	0,11	0,17	0,16	0,11	0,04	0,07
24	24	17,2	22,4	19,5	0,14	0,18	0,15	0,1	0,05	0,02