

С.А. Бортулев¹, М.В. Александров¹, В.А. Ильина¹,
С.А. Васильев¹, М.Б. Иванов²,
В.А. Баринов², В.С. Черный³

Морфологическая характеристика кардиомиопатии при остром тяжелом отравлении оксидом углерода

¹Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

²Институт токсикологии федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург

³Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. На экспериментальной модели острого тяжелого отравления оксидом углерода оценены морфологические изменения в исходе токсической кардиомиопатии. Эксперименты с моделированием острого тяжелого отравления оксидом углерода выполнены на 24 белых нелинейных половозрелых крысах самцах. Острые ингаляционные затравки экспериментальных животных оксидом углерода осуществляли статическим способом. Установлено, что острое тяжелое отравление оксидом углерода вызывает у крыс воспаление сердечной мышечной ткани, электрокардиографическими коррелятами которого служат тахикардия, политопные групповые желудочковые экстрасистолы, атривентрикулярные блокады, удлинение электрической систолы (интервала Q-T), ишемические нарушения реполяризации. Нарушения электрических свойств миокарда носят стойкий характер, сохраняясь к исходу 30 суток с момента острого отравления. В результате острой токсической кардиомиопатии развивается прогрессирующее поражение паренхимы сердца с исходом в мелкоочаговый диффузный кардиосклероз. Так, патоморфологические изменения кардиомиоцитов в отдаленном периоде (30–31-е сутки) характеризовались исчезновением поперечной исчерченности мышечных волокон, восковидной дегенерацией, зернистой и вакуольной дистрофией. В ряде случаев выявлялись очаги некроза отдельных кардиомиоцитов с перифокальной воспалительной инфильтрацией. Выявленные патоморфологические изменения позволяют говорить о формировании у крыс, перенесших тяжелое отравление оксидом углерода, выраженной токсической кардиомиопатии.

Ключевые слова: отравление, оксид углерода, морфологические изменения миокарда, токсическая кардиомиопатия, гистологическое исследование, электрокардиография, тахикардия, экстрасистолия.

Введение. Исходя из механизма токсического действия оксида углерода (СО) совершенно очевидно, что при тяжелых отравлениях он способен вызывать поражение миокарда [1, 8, 12]. Однако следует признать, что описание механизмов кардиотоксичности сводится лишь к острой гипоксической травме. Как правило, в работах отмечается, что на фоне тяжелого отравления угарным газом снижается сократительная функция миокарда, появляются нарушения ритма и проводимости [4, 6, 11]. Накопленный клинический опыт показывает, что в исходе токсической кардиомиопатии формируются процессы электрической нестабильности миокарда, способствующие возникновению фатальных нарушений ритма [2, 3, 9, 13]. При этом практически не рассматриваются морфологические изменения в миокарде, развивающиеся в исходе острой токсической кардиомиопатии.

Цель исследования. На экспериментальной модели острого тяжелого отравления СО оценить морфологические изменения в исходе токсической кардиомиопатии.

Материалы и методы. Эксперименты с моделированием острого тяжелого отравления СО выполнены на 24 белых нелинейных половозрелых крысах

самцах, массой 200–220 г, полученных из питомника Российской академии медицинских наук «Рапполово».

Требуемую концентрацию СО при моделировании острого отравления создавали, используя расчетный метод: экспериментальная модель воспроизводила острое кратковременное (5–15 мин) воздействие СО на человека при концентрациях в диапазоне от 3 до 5 г/м³. Данное воздействие вызывает у человека повышение концентрации карбоксигемоглобина в крови до 60% и выше, что клинически проявляется острым отравлением тяжелой степени [5, 7]. Острые ингаляционные затравки экспериментальных животных СО осуществляли статическим способом в стеклянных эксикаторах объемом 8,3 л, размещенных в вытяжном шкафу. Оксид углерода получали методом разложения муравьиной кислоты в присутствии концентрированной серной кислоты при нагревании и хранили в стеклянной емкости, позволяющей отбирать необходимый объем газа для затравок. После помещения четырех крыс в эксикатор его герметизировали и в течение 10 с вводили такое количество чистого СО, которое создавало концентрацию газа 16 г/м³. СО в данной концентрации приводил к острой интоксикации тяжелой степени. Через 3 мин от начала затравки

у животных наблюдалась атаксия, к исходу четвертой минуты все животные находились в боковом положении. По истечении 5 мин животных извлекали из эксикатора. Затем опыт повторяли с другой группой животных. Общее число животных, взятых в опыт, составляло 24, из них выжили 22. Крысы, выжившие после острого ингаляционного отравления, помещались в виварий для дальнейшего наблюдения.

Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) высокого разрешения у животных и последующий анализ осуществлялись на аппаратно-программном комплексе «Полиспектр» общества с ограниченной ответственностью «Валента» (Россия). Исследование выполнялось в исходном состоянии, в первые сутки непосредственно после ингаляционного воздействия, на 21-е и 31-е сутки с момента отравления.

У выживших животных для морфологических исследований на 30–31 сутки забирались внутренние органы. У погибших животных забор внутренних органов осуществлялся непосредственно после гибели. Исследование сердечной мышцы проводили на поперечных топографических срезах, проходящих через базальный, средний и верхушечный слои, что позволяет оценить все слои сердца. Для гистологического исследования материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, заливали в парафин и изготавливали серийные срезы толщиной 5–7 мкм. После чего срезы окрашивали гематоксилином и эозином и трихромом по Массону [9].

Результаты и их обсуждение. Нормальная ЭКГ крыс характеризуется как синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 350–430 уд/мин. В исследованной группе животных в исходном состоянии ЧСС составила 382 ± 26 уд/мин (табл. 1). При регистрации ЭКГ в первые сутки непосредственно после ингаляционного воздействия длительность интервалов R–R не превышала 100–120 мс, что соответствовало ЧСС 500–600 уд/мин. В 20 случаях со-

хранялся синусовый ритм. У 2 крыс возникла частая наджелудочковая экстрасистолия (более 5 в мин). В 20 случаях наблюдались выраженные отклонения сегмента S–T от изолинии: депрессия более 2 мм или элевация более 1,5 мм. Таким образом, выбранная модель острого тяжелого отравления CO вызывала острые грубые ишемические нарушения в миокарде. Гипоксия миокарда проявлялась, по крайней мере, выраженной тахикардией и грубыми нарушениями реполяризации.

Выжившие после острого отравления 22 крысы были помещены в виварий для дальнейшего наблюдения. Регистрация ЭКГ на 21-е и 31-е сутки с момента отравления выявила нарастание в динамике нарушений основных свойств миокарда. К исходу наблюдения (30-е сут) практически у трети крыс сохранялась выраженная тахикардия, достигавшая у некоторых особей 470–550 уд/мин. На этом фоне практически у всех крыс регистрировались выраженные нарушения автоматизма (рис. 1). У 8 крыс регистрировалась политопная желудочковая экстрасистолия, у 14 – монотопная. У каждой третьей крысы к исходу срока наблюдения (30 сут) формировалась частая наджелудочковая экстрасистолия. В половине наблюдений выявлялась АВ-блокада 2 степени (по типу Мёбитц-II).

Длительность интервала Q–T в исходном состоянии у крыс составила $39,1 \pm 0,9$ мс. Интервал Q–T считали удлиненным, если он превышал значение $Q-T_{cp} \pm 3\sigma$, зарегистрированное в исходном состоянии. Длительность интервала QT в исходном состоянии, как правило, не превышала 42 мс. В остром периоде (первые сутки) практически у половины животных регистрировались выраженные изменения длительности электрической систолы. У некоторых особей длительность интервала Q–T достигала 55–60 мс. В дальнейших наблюдениях число особей с удлиненным интервалом Q–T уменьшилось не значительно.

Таблица 1

Изменение электрофизиологических свойств миокарда у экспериментальных животных, перенесших острое тяжелое отравления CO, %

Электрокардиографический параметр		Частота регистрации нарушений в различные сроки		
		1-е сут	21-е сут	31-е сут
Синусовый ритм	нормокардия	0±5	55±4	64±4
	тахикардия	100	46±4	36±4
Наджелудочковая экстрасистолия		9±5	23±4	32±5
Желудочковая экстрасистолия	монотопная	0±5	9±5	68±5
	политопная	0±5	18±5	36±4
АВ-блокада 2 ст (типа М-II)		0±5	14±5	50±5
Грубые нарушения реполяризации		100	23±4	18±4
Удлинение интервала Q–T		64±5	55±4	41±5

Примечание: АВ – атрио-вентрикулярная блокада.



Рис. 1. ЭКГ крысы на 30-е сутки после тяжелого отравления CO. Желудочковая экстрасистолия: эпизод полиморфной групповой экстрасистолии, частые одиночные политопные экстрасистолы

В конце периода наблюдения (30 сут) выраженное удлинение электрической систолы наблюдалось у 9 животных. В среднем по группе длительность интервала Q–T была достоверно выше, чем в исходном состоянии: $46,1 \pm 1,9$ мс.

Таким образом, острое однократное воздействие СО в выбранной дозе привело к развитию токсической кардиомиопатии у лабораторных животных. Электрокардиографическими коррелятами выраженного поражения миокарда служат тахикардия, грубые нарушения ритма и проводимости, удлинение электрической систолы, нарушения реполяризации. Выявленные нарушения носят стойкий характер, сохраняясь к исходу 30 суток с момента острого отравления.

У погибших в остром периоде интоксикации животных забор внутренних органов осуществлялся непосредственно после гибели. У них при исследовании внутренних органов кроме признаков внезапной смерти специфических изменений не обнаружено.

Исследование сердечной мышцы в отдаленный период (30–31-е сут) показали, что патоморфологические изменения были как со стороны кардиомиоцитов, так и в интерстиции. Во всех подвергнутых исследованию препаратах наблюдались следующие патоморфологические изменения кардиомиоцитов: исчезновение поперечной исчерченности мышечных волокон, восковидная дегенерация, зернистая и вакуольная дистрофия (рис. 2). В ряде случаев выявлялись очаги некроза отдельных кардиомиоцитов с перифокальной воспалительной инфильтрацией. Это свидетельствовало о том, что спустя 30 суток с момента острого отравления СО процесс поражения остановился не у всех животных.

Изменения в интерстициальной ткани во всех исследованных препаратах представляли собой картину диффузного мелкоочагового фиброза на фоне отека. При этом наиболее выраженные изменения наблюдались со стороны эндокарда (рис. 3), что считается более тяжелым поражением. Лишь в одном случае наблюдалось крупноочаговое разрастание грануляционной ткани.

Таким образом, выявленные патоморфологические изменения позволяют говорить о формировании у крыс, перенесших тяжелое отравление СО, выраженной токсической кардиомиопатии. Вследствие токсического действия СО на кардиомиоциты развивается миокардитическое поражение, характеризующееся медленным, но прогрессирующим течением с поражением паренхимы сердца и исходом в кардиосклероз.

Выводы

1. Острое тяжелое отравление СО вызывает у крыс токсическую кардиомиопатию, электрокардиографическими коррелятами которой служат тахикардия, политопные групповые желудочковые экстрасистолы, атривентрикулярные блокады, удлинение электрической систолы (интервала Q–T), ишемические нарушения реполяризации.

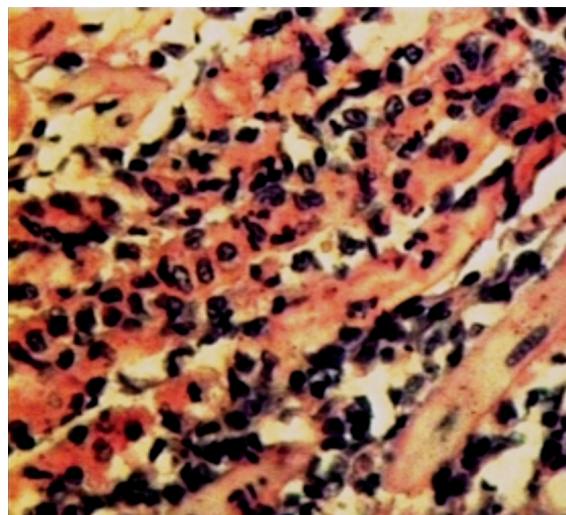


Рис. 2. Сердце крысы. Некроз отдельных кардиомиоцитов со смешанноклеточной реакцией (наличие лейкоцитов, лимфоцитов и гистиоцитов). Окраска гематоксилин и эозин. Ув. $\times 400$

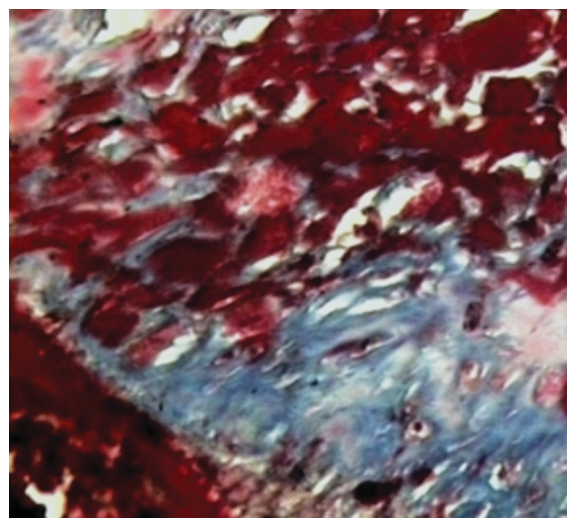


Рис. 3. Сердце крысы. Разрастание фиброзной ткани под эндокардом с вмурованными мышечными волокнами. Окраска трихром по Массону. Ув. $\times 400$

2. Нарушения электрических свойств миокарда носят стойкий характер, сохраняясь к исходу 30-х суток с момента острого отравления.

3. В результате острой токсической кардиомиопатии развивается прогрессирующее поражение паренхимы сердца с исходом в мелкоочаговый диффузный кардиосклероз.

Литература

1. Александров, М.В. Экстремальная токсикология / М.В. Александров [и др.]. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2011. – 256 с.
2. Бортулев, С.А. Токсическое поражение миокарда при тяжелых отравлениях продуктами горения / С.А. Бортулев [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2013. – Т. 14, № 2. – С. 78–83.

3. Бортулев, С.А. Электрофизиологическая характеристика токсической кардиомиопатии при остром отравлении продуктами горения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.А. Бортулев. – СПб., 2013. – 24 с.
4. Лужников, Е.А. Токсическое поражение сердца при острых отравлениях химической этиологии / Е.А. Лужников, А.С. Савина, И.Е. Галанкина // Кардиология. – 1986. – Т. 26, № 5. – С. 5–11.
5. Маркизова, Н.Ф. Токсичные компоненты пожаров: серия «Токсикология для врачей» / Н.Ф. Маркизова [и др.]. – СПб.: 2008. – 208 с.
6. Марупов, З.Н. Экспресс оценка степени тяжести и прогноза острых отравлений угарным газом / З.Н. Марупов [и др.] // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 34–37.
7. Полозова, Е.В. Влияние алкогольной интоксикации на течение острых отравлений угарным газом, осложненных термическим поражением дыхательных путей / Е.В. Полозова, В.В. Шилов, О.А. Кузнецов // Скорая медицинская помощь. – 2010. – № 4. – С. 53–58.
8. Тиунов, Л.А. Токсикология окиси углерода / Л.А. Тиунов, В.В. Кустов. – М.: Медицина, 1980. – С. 75–92.
9. Цитология и общая гистология / В.Л. Быков. – СПб.: Сотис, 2007. – 520 с.
10. Шилов, В.В. Анализ динамики и структуры острых отравлений в мегаполисе / В.В. Шилов // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – Прилож. – 2008. – № 3. – С. 66–67.
11. Dileo, P.A. Late stent thrombosis secondary to carbon monoxide poisoning / P.A. Dileo [et al.] // Cardiovascular Revascularization Medicine. – 2011. – Vol. 12. – Iss. 1. – P. 56–58.
12. Duenas-Laita, A. Cardiovascular Manifestations of Carbon Monoxide Poisoning / A. Duenas-Laita [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2006. – Vol. 47. – Iss. 3. – P. 690–691.
13. Lee, S.J. A Case Report of Carbon Monoxide Poisoning Induced Cardiomyopathy Complicated with Left Ventricular Thrombus / S.J. Lee [et al.] // Journal Cardiovascular Ultrasound. – 2011. – № 2. – P. 83–86.

S.A. Bortulev, M.V. Alexandrov, V.A. Ilyina, S.A. Vasilyev, M.B. Ivanov, B.A. Barinov, V.S. Cherny

Morphological characteristic of cardiomyopathy at acute poisoning by carbon oxide

Abstract. *In an experimental model of acute severe carbon monoxide poisoning we evaluated morphological changes in the outcome of the toxic cardiomyopathy. Experiments with simulated severe acute carbon monoxide poisoning were performed on 24 white non-linear sexually mature male rats. Acute inhalation seed experimental animals with carbon monoxide was carried out by static method. It was found that acute severe carbon monoxide poisoning in rats causes inflammation of the heart muscle tissue, electrocardiographic correlates which are tachycardia, ventricular arrhythmia politopic group, atrioventricular blockade extension electric systole (the interval Q-T), ischemic repolarization. Violations of the electrical properties of myocardium have staunch character, remaining by the end of 30 days from the date of acute poisoning. As a result of the acute toxic cardiomyopathy there develops progressive parenchymal heart disease with the outcome of diffuse small-focal cardiosclerosis. Thus, pathological changes of cardiomyocytes in the long term (30-31 days) were characterized by the disappearance of the cross-striation of muscle fibers, waxy degeneration, granular and vacuolar degeneration. In a number of cases detected foci of necrosis of certain cardiomyocytes with perifocal inflammatory infiltration. Revealed pathological changes suggest that severe toxic cardiomyopathy is forming in rats with severe carbon monoxide poisoning.*

Key words: *poisoning, carbon oxide, morphological changes of a myocardium, toxic cardiomyopathy, histologic research, electrocardiography, tachycardia, extrasystole.*

Контактный телефон: 8-911-929-79-11, e-mail: 9297911@mail.ru