

Миронова Т.Ф.<sup>1</sup>, Давыдова Е.В.<sup>2</sup>

УДК 616.12-073.97:615.47

DOI 10.25694/URMJ.2018.10.19

# Гистоморфология дистрофии синоатриального узла сердца у больных профессиональными заболеваниями и автономной кардионейропатией

1 — ФБУН Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий Роспотребнадзора, Екатеринбург, 2 — ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск

Mironova T. F., Davydova E. V.

## Histomorphology of sinoatrial heart node in patients with occupational diseases and autonomic cardioneuropathy

### Резюме

У работающих в контакте с вредными производственными и профессиональными факторами доказана повышенная предрасположенность к формированию сердечно-сосудистых заболеваний, как проявление коморбидности. Этиопатогенетическую связь кардиопатии у больных профессиональными болезнями с воздействием неблагоприятных факторов производственной среды при стандартных методах кардиологического обследования доказать сложно. Вероятно, симптомы дифференциальной диагностики могут быть выявлены в ранних дизрегуляторных проявлениях кардиоваскулярного нездоровья при профессиональных болезнях. Вредные производственные факторы способствуют формированию периферической вегетативной дизрегуляции синусового узла сердца, что было определено по данным изучения вариабельности сердечного ритма. С помощью электронной микроскопии изучены гистологические препараты синоатриального узла сердца у погибших больных вибрационной болезнью, пневмокониозом, хронической профессиональной интоксикацией соединениями марганца и фтора, имевших при жизни автономную кардионейропатию. Выявлены неспецифические признаки дистрофического процесса ультраструктур в области синусового узла сердца, как следствие полиорганного повреждения при профессиональном заболевании.

**Ключевые слова:** синусовый узел, автономная кардионейропатия, вибрационная болезнь, пневмокониоз, хроническая профессиональная интоксикация соединениями марганца, хроническая профессиональная интоксикация соединениями фтора

### Summary

In working in contact with harmful production and professional factors, an increased predisposition to the formation of cardiovascular diseases as a manifestation of comorbidity is proved. Etiopathogenetic relationship of cardiopathy in patients with occupational diseases with exposure to adverse factors of the working environment with standard methods of cardiac examination is difficult to prove. Probably, the symptoms of differential diagnosis can be detected in the early dysregulatory manifestations of cardiovascular disease in occupational diseases. Harmful production factors contribute to the formation of peripheral autonomic dysregulation of the sinus node of the heart, which was determined by the study of heart rate variability. With the help of electron microscopy, histological preparations of sinoatrial heart node were studied in patients with vibration disease, pneumoconiosis, chronic professional intoxication with manganese and fluorine compounds, who had Autonomous cardioneuropathy during their lifetime. Non-specific signs of the dystrophic process of ultrastructures in the sinus node of the heart, as a consequence of multi-organ damage in professional disease, were revealed.

**Keywords:** sinus node, autonomic cardioneuropathy, vibration disease, pneumoconiosis, chronic occupational intoxication with manganese compounds, chronic occupational intoxication with fluorine compounds

### Введение

Актуальность исследования обусловлена известными данными медицинской статистики о приоритетности

кардиоваскулярной смертности и инвалидизации во всём мире. Опыт работы с пациентами, заболевшими профессиональным заболеванием убеждает в более раннем фор-

мировании кардиоваскулярной патологии у работников, подвергающихся хроническому воздействию неблагоприятных условий производственно-профессионального труда. Помимо неспецифического патогенного влияния на сердце и сосуды из-за психо-эмоционально-сомато-вегетативной дезинтеграции, патогенез почти каждого профессионального заболевания (ПЗ) имеет звено, усугубляющее вредное действие на кардиоваскулярную систему. Ингаляционный контакт с фиброгенной пылью поражая воздухоносные пути и паренхиму лёгких периваскулярным и перибронхиальным фиброзом, создаёт патогенные условия для субэпикардального поражения сердца при венечной окклюзии. Хроническое действие вибрации создаёт дисбаланс метаболических и биохимических процессах. Сварочный аэрозоль, связывая пиридоксал фосфат, нарушает синтез допамина и адреналина, что вызывает расстройства адаптационно-трофической функции симпатического отдела автономной системы и т.п. [1, 2] Одним из проявлений кардиоваскулярных осложнений (КВО) при ПЗ является синдром автономной кардиопатии (АКН) [2]. Впервые синдром был описан D.Ewing (1978), определён, как автономная денервация синусового узла (СУ). АКН с угнетением симпатопарасимпатической регуляции пейсмекерной активности СУ сердца. АКН обычно не определяется стандартными кардиологическими методами и манифестирует КВО при тяжёлых формах ПЗ, является для них фоном, при выраженной форме индикатором высокого риска летального исхода. В наших исследованиях использовался метод ритмокардиографии (РКГ) (КАП-РК-01 «Микор», ООО «Микор» с разрешением  $1000 \pm 3$  Гц (Регистрационное удостоверение №ФС 02262005/2447.06). Были обследованы 112 больных ВБ от локальной вибрации (группа ВБ), 104 больных пневмокопированием (группа ПК), 116 больных хронической профессиональной интоксикацией соединениями марганца и фтора (группа ФМИ), группы контроля составили 48 здоровых мужчин, сопоставимого возраста. Признаками АКН, глубокой выраженности периферических вегетативных дисрегуляций в СУ сердца были снижение ВСР вплоть до стабилизации ритма, отсутствия реактивности на стимулы в пробах, переключения руководства ритмом на неэффективный гуморально-метаболический уровень [2]. О формировании стабилизации у больных свидетельствовало снижение значения показателя sl, sm, ss, SDNN. Стабилизация формировалась за счет снижения временных показателей парасимпатического (ss – HF) и симпатического влияния на ВСР. Отличия по временному показателю, связанному с гуморально-метаболическим влиянием в СУ (sl - VLF) оказались менее выраженными. (табл. 1, 2) По распределению мощности спектральной плотности разночастотных колебаний в энергетическом спектре ритма (табл.2) можно было отметить снижение симпатопарасимпатической доли (LF%, HF%), гуморальная доля (VLF%), напротив являлась преобладающей в сравнении с контролем. АКН, таким образом, была диагностирована у 67 (59,82%) пациентов ВБ, 50 (48,07%) пациентов ПК, 52 (44,83%) пациентов ФМИ.

Таблица 1. Результаты анализа временных ВСР показателей у пациентов с профессиональными болезнями и синдромом АКН в группах ВБ, ПК, ФМИ

Примечание: \*  $p < 0.05-0.01$ ; \*\*  $p < 0.001$

Таблица 2. Результаты спектрального анализа ВСР в группах ВБ, ПК, ФМИ с признаками АКН и в контроле

Примечание: \*  $p < 0.05-0.01$ ; \*\*  $p < 0.001$

Были изучены гистоморфологический аутопсийный материал СУ сердца у 8 умерших больных с выявленной при жизни АКН и названными ПЗ, различными по патогенезу, с известными кардиоваскулярными осложнениями в терминальной стадии. АКН являлся маркером кардиоваскулярной патологии на фоне ПЗ [3]. Объектом морфологического исследования являлся СУ и элементы проводящей системы сердца, которые выделяли на изолированном вскрытом сердце в ходе аутопсии. Представлялось перспективным гистоморфологическое изучение СУ у умерших лиц с зарегистрированной при жизни АКН. Препараты СУ были получены при аутопсии 8 трупов – диспансерных пациентов областного центра пофпатологии. Больные погибли от внесердечных причин, не имели признаков сахарного диабета и другой хронической органной патологии. Из исследования исключали препараты сердца с признаками ишемических повреждений, при атеросклеротическом поражении коронарных сосудов более 50%. Во всех случаях образцы СУ получали не позднее 12 часов с момента наступления смерти. Гистологическая картина СУ различалась у названных больных и контроля (6 мужчин без ПЗ и кардиоваскулярной патологии). Серийно-ступенчатые срезы с парафиновых блоков окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизон. Полутонкие срезы с эпоксидных блоков окрашивали толуидиновым синим и основным фуксином, метиленовым синим и просматривали в световом микроскопе. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом свинца и цитратом свинца. Контрастированные образцы просматривали на электронном микроскопе с камерой 4 мпикс. Всего изучено 14 образцов в диапазонах электронно-оптических увеличений 1250-20000X.

АКН - это синдром полиэтиологичный и всегда вторичный [3]. Он является маркером риска неблагоприятного исхода и кардиоваскулярных осложнений различных заболеваний [4]. Так как при АКН стабилизированная ВСР не реагирует ни на нагрузочные стимулы, ни на какие-либо фармакологические воздействия, то было выдвинуто предположение о вегетативной периферической денервации СУ и его функциональной несостоятельности на синаптическом уровне. У больных ПЗ при светооптическом исследовании была выявлена гипертрофия клеток сократительного миокарда в области СУ, проявляющаяся увеличением диаметра и интенсивности окрашивания ядер и увеличением клеток в размерах. Интерстициальная ткань миокарда была с умеренным диффузным отеком, резко выражены нарушения микроциркуляции в виде расширения и полнокровия сосудов, проявлений стаза. СУ и элементы проводящей системы (в исследованном объеме) были с явлениями дистрофических и

Таблица 1. Результаты анализа временных ВСР показателей у пациентов с профессиональными болезнями и синдромом АКН в группах ВБ, ПК, ФМИ

Группы сравнения	Показатель общей амплитуды всех волн ВСР- $\sigma$ RR(SDNN), сек	Показатель амплитуды парасимпатических волн ВСР- $\sigma$ s, сек	Показатель амплитуды симпатических волн ВСР- $\sigma$ m, сек	Показатель амплитуды гуморальных волн ВСР- $\sigma$ i, сек
Контроль, n=48	0,054±0,011	0,039±0,02	0,024±0,011	0,026±0,011
ВБ(n-67)	0,025±0,010**	0,007±0,002**	0,011±0,009**	0,021±0,01*
ПК(n-50)	0,027±0,012**	0,007±0,002**	0,011±0,002**	0,018±0,011**
ФМИ (n-52)	0,012±0,004**	0,005±0,002**	0,004±0,001**	0,012±0,004**

Примечание: \*  $p < 0.05-0.01$ ; \*\*  $p < 0.001$

Таблица 2. Результаты спектрального анализа ВСР в группах ВБ, ПК, ФМИ с признаками АКН и в контроле

Группы сравнения	Показатель спектральной доли гуморального воздействия в СУ (VLF) %	Показатель спектральной доли симпатического воздействия в СУ (LF) %	Показатель спектральной доли парасимпатического воздействия в СУ (HF) %
Контроль, n=48	21,73±12,81	23,76±3,6	56,005±18,01
ВБ(n-67)	59,73±17,31**	29,104±11,94*	11,16±10,58**
ПК(n-50)	66,56±10,72**	17,85±6,12*	15,59±8,71**
ФМИ (n-52)	75,44±12,35**	11,39±4,64**	13,16±7,54**

Примечание: \*  $p < 0.05-0.01$ ; \*\*  $p < 0.001$

некробиотических изменений клеток, проявляющихся базофилией цитоплазмы, плазморекисом и пикнозом клеточных ядер (рис. 1). При электронно-микроскопическом исследовании в клетках проводящей системы сердца у больных ВБ, ПК и ФМИ были выявлены многочисленные крупные митохондрии с очаговой деструкцией крист (набухание органелл и разрывы мембран, как проявление посмертных аутолитических процессов, при анализе препаратов не учитывалось), формированием липидных капель (рис 2). В условиях энергетического дефицита в клетках проводящей системы в первую очередь прекращается энергозависимый транспорт ионов  $Ca^{++}$  из митохондрий. Повышение концентрации  $Ca^{++}$  в митохондриях вызывает дегенеративные изменения в виде образования кальциатов в митохондриях (рис. 2). По данным биохимических исследований у больных ВБ, ПК, ФМИ интенсифицировались процессы свободнорадикального окисления липидов и белков, а антиоксидантная защита претерпевала угнетение [5]. Окисление липидов и белков активными формами кислорода способствует повреждению мембраны митохондрий и самих пейсмекеров, вызывает энергетический дефицит клеток СУ. Для покрытия энергетического дефицита клетка открывает ионные каналы вначале во внутренней митохондриальной, а затем и в клеточной мембранах. Происходит инверсия работы ионных насосов, первоначально  $H^+$  – АТФ-азы митохондрий. С открытием протонных каналов ионы устремляются по градиенту концентраций из цитоплазмы в матрикс. По мере увеличения концентрации ионов в матриксе за счет осмоса повышалось содержание воды, что приводило к набуханию митохондрий и других органелл (рис.2, 3), а затем к разрушению органелл и клеток, жировой дистрофии. Следом за  $H^+$

– АТФ-азой митохондрий происходит инверсия  $Na^+$ ,  $K^+$  – АТФ-азы клеточных мембран. Ионы  $Na^+$  по градиенту концентраций устремляются внутрь клетки, а ионы  $K^+$  выходят в межклеточное пространство. При этом, с ростом внутриклеточной концентрации ионов, наблюдается отек клетки – явления гидропической дистрофии (Коган, А.Х., 1999). Как проявление этого на гистологических препаратах выявлено расширение цистерн Т-системы, вакуолизация цитоплазмы (рис. 3). Элементы саркоплазматического ретикулума имели избыточно складчатые извитые мембранные каналы. По мере снижения величины мембранного потенциала митохондриальной и клеточной мембраны нарушаются транспортные потоки, и дезорганизуется деятельность клеточных органелл и самой клетки, нарушается энергетический обмен внутри клетки, формируется внутриклеточная гипоксия. У больных ВБ, ПК, ФМИ с АКН после смерти в клетках СУ были выявлены маргинация хроматина клеточных ядер (рис. 4), внутриклеточные скопления липофусцина (рис. 3), которые расценивались как признаки внутриклеточного ацидоза. Периваскулярный фиброз и интерстициальный отек ткани СУ способствовал формированию капиллярно-паренхиматозного блока. На светооптическом уровне выявлены признаки необратимых повреждений пейсмекерных клеток СУ и волокон Пуркинье проводящей системы. Выявленные на ультраструктурном уровне признаки повреждения энергетического аппарата клетки (гиперплазия и деструкция митохондрий) вероятнее всего не имеют специфичности при ВБ, ПК или ФМИ, хотя и связаны с основным профзаболеванием, могли являться субстратом для нарушения функции СУ, как водителя ритма первого порядка и формирования автономной кардионейропатии [6].

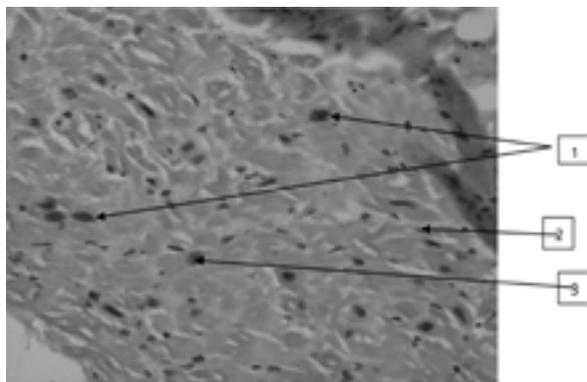


Рис. 1. Гистологический препарат ткани синусового узла погибшего больного ВБ с явлениями автономной кардионейропатии. Гипертрофия элементов (1) проводящей системы (увеличение размеров клеток переходного типа и интенсивное окрашивание ядер), базофилия цитоплазмы, плазморексис (2), кариопикноз (3) клеточных ядер (увеличение 400X). Окраска гематоксилином и эозином.

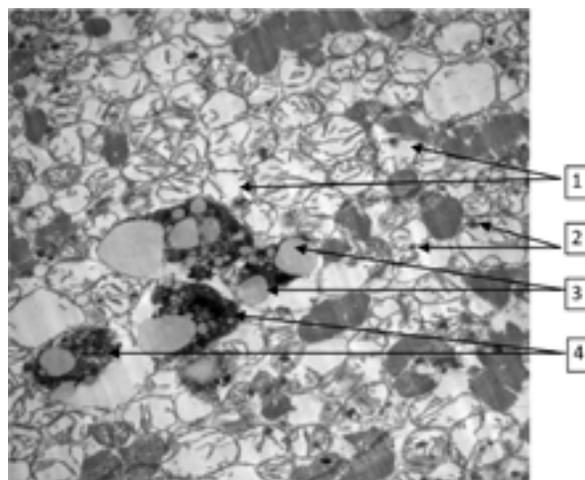


Рис. 2. Электронно-микроскопическое изображение ультраструктур клетки переходного типа проводящей системы сердца в области синусового узла погибшего больного силикозом с автономной кардионейропатией. Ультратонкий срез, контрастированный уранилацетатом и цитратом свинца (увеличение 1984X). Набухание множественных митохондрий и разрушение митохондриальных крист (1), кальцинаты в митохондриях (2). Внутриклеточные включения липидных капель (3) и липофусцина (4).

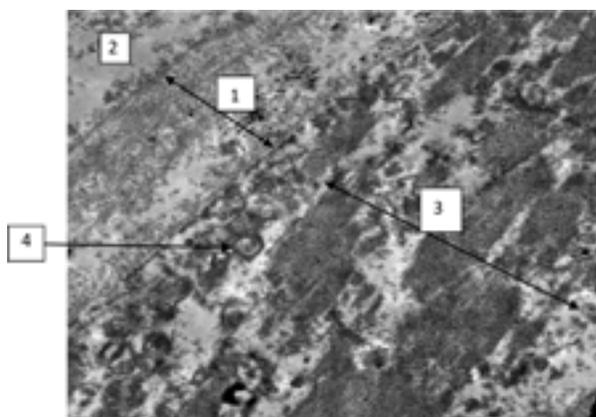


Рис. 3. Электронно-микроскопическое изображение структур в области синусового узла погибшего больного вибрационной болезнью с автономной кардионейропатией. Ультратонкий срез, контрастированный уранилацетатом и цитратом свинца (увеличение 4000X). Коллагеновые волокна в интерстиции (1). Капилляр (2). Кардиомиоцит (3). Внутриклеточный отек, расширение цистерн Т-системы (4).

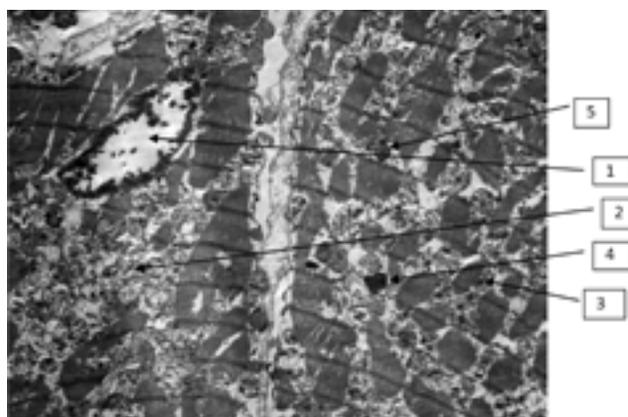


Рис. 4. Ультраструктура клеток переходного типа проводящей системы сердца в области синусового узла погибшего больного вибрационной болезнью с автономной кардионейропатией. Ультратонкий срез, контрастированный уранилацетатом и цитратом свинца (увеличение 1575X). Маргинация хроматина в ядре (1). Множество набухших митохондрий с разрушением крист (2). Депозиты кальция в митохондриях (3). Включения липофусцина (4) и липидных капель (5).

## Заключение

Таким образом, синдром автономной кардионейропатии - это не функциональная автономная денервация, а следствие структурных изменений в пейсмекерных клетках синоатриального узла, что свидетельствует о ремоделировании тканей сердца под воздействием вредных производственно-профессиональных факторов, обуславливающих тяжесть сердечно-сосудистых осложнений про-

фзаболеваний. ■

*Миронова Т.Ф., ФБУН Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий Роспотребнадзора, Екатеринбург, Россия; Давыдова Е.В., ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Российская Федерация*

**Литература:**

1. Миронова Т.Ф. Вариабельность сердечного ритма при профессиональных заболеваниях / Т.Ф. Миронова, Е.В. Давыдова, Т.А. Соколова // Клиническая информатика и телемедицина. – 2010. Т.6. №7. С. 200.
2. Mironova, V. Mironov *Clinical Analysis of Heart Rate Variability* / T. Mironova, V. Mironov. – Zauralie publishing- polegraphic enterprise, Kurgan: 2000. – 208 с.
3. Антюфьев В.Ф. Дисфункция синоатриального узла сердца / В.Ф. Антюфьев, Т.Ф. Миронова, В.А. Миронов. – Челябинск: Изд-во «Рекпол», 2009. – 195 с.
4. Давыдова Е.В. Диагностика кардиопатии по данным анализа ритмокардиографии и эхокардиографии у профбольных / Е.В. Давыдова // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. №10. С. 20-24.
5. Давыдова Е.В. Периферическая вегетативная регуляция пейсмекерной активности синусового узла сердца при хронической профессиональной интоксикации соединениями марганца и фтора // дисс. ... канд. мед. наук: Е.В. Давыдова. – Пермь: Типография «Рекпол», 2003.
6. Давыдова Е.В. Дизрегуляция активности синусового узла при кардиопатиях у больных вибрационной болезнью / Е.В. Давыдова // Клиническая медицина. – 2009. – Т.87, №2. – С. 27-31.