
ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ОСТРОЙ ДИФТЕРИЙНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**А.Ю. Коршунова, М.Л. Благоднаров,
В.А. Фролов**

Кафедра общей патологии и патологической физиологии
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

М.М. Азова

Кафедра биологии и общей генетики
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

На протяжении многих лет дифтерия относится к управляемым инфекциям благодаря широкой иммунопрофилактике, при этом в мире по-прежнему сохраняются эндемичные регионы, откуда приходят сообщения о дифтерийной инфекции с летальным исходом, обусловленным в основном кардиотоксическим действием гистоксина дифтерийной коринебактерии.

В эксперименте на модели острой диффузной дифтерийной интоксикации исследовали структурные изменения миокарда левого желудочка. Установлено, что наиболее выражено воспалительный процесс проявляется на 5-е сутки эксперимента, о чем свидетельствуют значимые инфилтративно-дегенеративные изменения миокарда.

Ключевые слова: миокард, левый желудочек, дифтерийная интоксикация.

Дифтерия — острая антропонозная бактериальная инфекция, известная еще с древних времен, считавшаяся одной из самых опасных инфекционных детских болезней с высоким уровнем летальности. Основным фактором патогенности возбудителя дифтерии (*Corynebacterium diphtheriae*) является экзотоксин, обуславливающий развитие воспалительно-дегенеративных изменений не только в области входных ворот инфекции, но и внутренних органов: сердца, нервной системы, почек, надпочечников [3].

Дифтерия относится к управляемым инфекциям благодаря разработанному в начале прошлого века Г. Рамоном противодифтерийному анатоксину, который используется в настоящее время для иммунопрофилактики дифтерии. В мире заболеваемость дифтерией носит спорадический характер, а в некоторых развитых странах даже полностью ликвидирована.

В Российской Федерации эпидемическая ситуация по дифтерии остается стабильной, охват прививками составляет от 96,3% до 97,8%, что превышает рекомендуемый ВОЗ уровень 95% [2]. При этом на данный момент речи о прекращении вакцинации против дифтерии не идет. Это связано прежде всего с тем, что даже полная иммунизация не исключает возможность заражения, так как антитела прививочной вакцины направлены только против токсина, а антитоксин ни предотвращает колонизацию бактерии, ни искореняет носительство.

В России соотношение выявленных бактерионосителей к заболевшим дифтерией на 2012 г. составляло 1 : 2. Все выявленные 11 носителей, за исключением

2 взрослых, были привиты против дифтерии [2]. При этом недостаточная напряженность противодифтеритического иммунитета может приводить к развитию инфекционного заболевания [6].

Несмотря на широкий охват профилактической вакцинацией против дифтерии, по-прежнему сохраняются эндемичные районы данной инфекции. По данным ВОЗ за 2012 г., наибольшее число случаев дифтерии выявлено в странах Юго-Восточной Азии, среди которых лидирует Индия (3123 случая за 2012 г.) [1], откуда периодически поступают сообщения о летальных исходах от дифтерийной инфекции.

Причиной смерти в большинстве случаев (50—60%) становится развитие дифтерийного миокардита [8], для которого характерно не только токсическое поражение кардиомиоцитов, но и проводящей системы сердца, в частности возникновение полной блокады атриовентрикулярного узла [7].

Тяжесть данной патологии обусловлена, в первую очередь, кардиотоксическим действием дифтерийного экзотоксина [5].

Целью исследования является изучение динамики морфологических изменений миокарда левого (ЛЖ) желудочка при моделировании острого диффузного поражения миокарда, вызванного дифтерийной интоксикацией.

Материалы и методы. Исследование проводилось на кроликах-самцах породы «Шиншилла» массой 3—3,5 кг. Животные были разделены на 4 группы по 5 особей: 1 контрольная (интактные кролики) и 3 опытные (кролики с острой дифтерийной интоксикацией длительностью 1, 3 и 5 суток, моделирование которой выполнялось путем однократного внутривенного введения 0,3 DLM/1 кг нативного дифтерийного токсина, предварительно оттитрованного на морских свинках). У всех кроликов в соответствующие сроки под наркозом вскрывалась грудная клетка и производилась экстирпация сердца. Эксперименты проводились в соответствии с Европейской конвенцией о защите животных (Директива 86/609/ЕЕС).

Далее изготавливались гистологические срезы миокарда ЛЖ и исследовались методом световой микроскопии. При этом оценивалось содержание (в объемных процентах, об. %) миофибрилл, ядер кардиомиоцитов, участков деструкции и инфльтрации, объем внеклеточного пространства по Г.Г. Автандилову. Также проводился расчет «ядерно-цитоплазматического соотношения»: отношение объемной доли ядер кардиомиоцитов к объемной доле мышечных волокон.

Для определения достоверности отличий средних применялся *t*-критерий Стьюдента (за достоверную принималась разность средних при $p \leq 0,05$).

Результаты исследования. В остром эксперименте деструктивные изменения в миокарде обоих желудочков наблюдаются уже в 1-е сутки после возникновения диффузного поражения миокарда. По сравнению с контролем миокард имеет более гомогенную структуру, сопровождающуюся исчезновением поперечно-полосатой исчерченности за счет внутриклеточного отека, местами приобретая «волнообразную» направленность мышечных волокон, границы миофибрилл размыты, что наиболее выражено в очагах деструкции, появляются участки избыточного сокращения кардиомиоцитов, множество ядер кардиомиоцитов деформированы.

Деструктивные изменения выражены умеренно, носят преимущественно очаговый характер и сопровождаются интерстициальной инфильтрацией.

Среди накапливающихся клеточных элементов в межклеточном пространстве зон деструкции в первую очередь выявляются гистиоциты и лимфоциты, составляющие основу инфильтрата, реже — нейтрофильные лейкоциты, появляющиеся в наиболее крупных очагах разрушения мышечных волокон.

По морфометрическим данным выявлено достоверное увеличение участков деструкции и инфильтрации миокарда (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительные данные морфометрии гистологических срезов миокарда левого желудочка в контроле, через 1, 3 и 5 суток от возникновения острого поражения миокарда дифтерийным токсином, объемные проценты (об. %)

Структурные элементы	Контроль	Сроки исследования		
		1 сутки	3 сутки	5 сутки
Мышечные волокна	88,04 ± 0,37	81,52 ± 1,25*	<u>84,51 ± 0,86*</u>	<u>78,57 ± 1,74*</u>
Ядра	5,48 ± 0,21	4,02 ± 0,26*	<u>5,10 ± 0,24</u>	5,16 ± 0,34
Ядерно-цитоплазматический индекс	0,06 ± 0,00	0,05 ± 0,00	0,06 ± 0,00	0,06 ± 0,00
Сосуды	1,01 ± 0,77	0,61 ± 0,21	0,44 ± 0,27	0,69 ± 0,19
Участки деструкции	0,29 ± 0,06	2,10 ± 0,43*	1,32 ± 0,32*	<u>5,04 ± 0,76*</u>
Участки инфильтрации	0,00 ± 0,00	1,89 ± 0,31*	<u>1,09 ± 0,25*</u>	<u>4,91 ± 0,86*</u>
Внеклеточное пространство	6,19 ± 0,32	10,01 ± 0,88*	<u>7,40 ± 0,58</u>	<u>5,39 ± 0,70</u>

Примечание: * — данные, достоверно отличающиеся от контроля; подчеркнутым шрифтом отмечены результаты, имеющие достоверное отличие по сравнению с предыдущими сутками.

Через 3-е суток в миокарде ЛЖ выявлено нарастающее нарушение архитектоники миокарда с постепенным развитием так называемого «растворения» мышечных волокон (myolysis cordis toxica) [4]: увеличение внутриклеточного отека, гомогенности и зон пересокращения миофибрилл, границы кардиомиоцитов выглядят более размытыми по сравнению с первыми сутками воздействия гистотоксина, отмечается достоверное увеличение участков деструкции, инфильтрация носит более распространенный характер по сравнению с первыми сутками диффузного поражения дифтерийным токсином, где она носила преимущественно периваскулярный характер.

На 5-е сутки после введения дифтерийного токсина отмечается нарастающее увеличение очагов деструкции по сравнению с 3-ми сутками, сопровождающееся появлением нейтрофильной инфильтрации. Инфильтративные изменения периодически выявляются не только в межклеточном пространстве, но и в области пораженных кардиомиоцитов.

Общее количество ядер практически не изменяется на протяжении всего периода интоксикации, в связи с чем можно сделать предположение, что это связано с развитием регенеративных процессов в кардиомиоцитах на фоне повреждения миокарда. Ядерно-цитоплазматическое соотношение также сохраняется без существенной динамики на протяжении всего эксперимента.

Объем внеклеточного пространства постепенно уменьшается, что связано вероятнее всего с внутриклеточным отеком, а также с инфильтративными изменениями интерстиция.

Установленные особенности инфильтративно-дегенеративных поражений миокарда, такие как «myolysis cordis toxica», характерная гистиоцитарно-лимфоцитарная инфильтрация в очагах деструкции согласуются с данными работ, описывающих подобные изменения, выявленные при микроскопическом исследовании миокарда больных кардиотоксической формой дифтерии [4].

Вывод. При диффузном поражении миокарда дифтерийным токсином наиболее выражено воспалительный процесс проявляется на 5-е сутки эксперимента, о чем свидетельствуют значимые инфильтративно-дегенеративные изменения миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Мировая статистика здравоохранения 2012 г. // Всемирная организация здравоохранения. 2013. С. 85—95.
- [2] *Онищенко Г.Г.* О заболеваемости дифтерией и состоянии антитоксического иммунитета населения России в 2012 году // Письмо № 01/10230-13-32. 2013.
- [3] *Покровский В.И. и др.* Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник. М.: Гэотар-Медиа, 2012.
- [4] *Скворцов М.А.* Патологическая анатомия важнейших заболеваний детского возраста. М.: Медгиз, 1946.
- [5] *Фролов В.А., Далин М.В.* Дифтерийное сердце. М.: Фонд «За экономическую грамотность», 1996.
- [6] *Loreli Munford et al.* Cardiac diphtheria in a previously immunized individual // Journal of the National Medical Association. 2003. V. 95. № 9. P. 875—878.
- [7] *Mithun J. Varghese et al.* Complete heart block due to diphtheritic myocarditis in the present era // Annals of Pediatric Cardiology. 2013. V. 6. № 1. P. 34—38.
- [8] *Pooja J. Dholakia et al.* Early Detection of Subclinical Diphtheritic Myocarditis by Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) Estimation // The Southeast Asian Journal of Case Report and Review. 2013. V. 2. № 5. P. 309—314.

REFERENCES

- [1] World Health Statistics 2012 // World Health Organization. 2013. P. 85—95.
- [2] *Onishchenko G.G.* About diphtheria and antitoxic immunity status of the population of Russia in 2012 // Letter № 01/10230-13-32. 2013.
- [3] *Pokrovsky V.I. et al.* Infectious diseases and epidemiology: a textbook. M.: GEOTAR Media, 2012.
- [4] *Skvortsov M.A.* Pathological anatomy of the major children's diseases. M.: Medgiz 1946.
- [5] *Frolov V.A., Dalin M.V.* Diphtheria heart. M.: Foundation "For economic literacy", 1996.
- [6] *Loreli Munford et al.* Cardiac diphtheria in a previously immunized individual // Journal of the National Medical Association. 2003. Vol. 95. № 9. P. 875—878.
- [7] *Mithun J. Varghese et al.* Complete heart block due to diphtheritic myocarditis in the present era // Annals of Pediatric Cardiology. 2013. Vol. 6. № 1. P. 34—38.
- [8] *Pooja J. Dholakia et al.* Early Detection of Subclinical Diphtheritic Myocarditis by Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) Estimation // The Southeast Asian Journal of Case Report and Review. 2013. Vol. 2. № 5. P. 309—314.

FEATURES OF THE LEFT VENTRICULAR MYOCARDIUM STRUCTURE IN EXPERIMENTAL ACUTE DIPHTHERIA INTOXICATION

**A.Yu. Korshunova, M.L. Blagonravov,
V.A. Frolov**

Department of General Pathology and Pathological Physiology
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

M.M. Azova

Department of Biology and General Genetics
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

Diphtheria is considered to be vaccine-preventable disease due to organized immunization programmes. However there are still endemic regions of diphtheria, whence reports of mortal cases are coming. Most of deaths are caused by cardiotoxic effect of diphtheria toxin.

Structural changes of left ventricular myocardium were investigated on a model of acute diffuse diphtheria intoxication. It was found that the most significant inflammatory signs manifest on the 5th day of the experiment which is confirmed by profound infiltrative-degenerative changes of the myocardium.

Key words: myocardium, left ventricle, diphtheria intoxication.