Кандидат медицинских наук

Ассистент кафедры патологической анатомии

ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России

Врач-патологоанатом отделения клинической патологии № 2 ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии»

**МОРФОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ СОСУДИСТОГО**

**(КАПИЛЛЯРНОГО) КОМПОНЕНТА КОММУНИКАЦИОННЫХ СИСТЕМ В ОРГАНИЗАЦИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения

Российской Федерации

**Актуальность:** Инфаркт миокарда (ИМ) – заболевание, острый период которого пациент может перенести, не обращаясь за медицинской помощью, а может закончиться смертью, несмотря на усилия специалистов. В настоящее время кардиомиоциты (КМЦ) считаются клетками, не способными к делению для восстановления дефекта, что обуславливает высокие показатели смертности и инвалидизации трудоспособного населения из-за развития хронической сердечной недостаточности за счет постинфарктного, затрагивающего как саму зону повреждения, так и интактный миокард. Морфологическая основа ремоделирования включает в себя развитие фиброза, перестройку сосудистого русла, апоптоз КМЦ и стромальных элементов. Данные процессы в первую очередь зависят от клеточных популяций, формирующих микроокружение как в самой зоне некроза, так и в интактных участках в процессе организации ИМ, поступающими в миокард преимущественно из капиллярного отрезка микроциркуляторного русла (МЦР).

В настоящее время в ряде исследований процессы становления опухолевых заболеваний рассматриваются с позиций концепции коммуникационных систем. Учитывая наличие тесной взаимосвязи между всеми компонентами, участвующими в организации ИМ, в данной работе это понятие применяется к общепатологическому процессу – некрозу. Последний в своем развитии имеет относительно большую спонтанность, чем опухолевый рост, и, вероятно, иные возможности становления и развития отношений и связей между элементами системы.

**Цель:** Изучить качественные и количественные особенности капиллярного русла, перикапиллярного клеточного окружения, а также процессы апоптоза элементов паренхимы и стромы в различных топографоанатомических зонах сердца как материальный субстрат организации инфаркта и постинфарктного ремоделирования миокарда.

**Задачи:** 1. Изучить динамику изменения перикапиллярного клеточного окружения в зоне некроза, пограничной и интактных зонах сердца при организации ИМ.

1. Определить количественные особенности перикапиллярных клеточных популяций в различных топографоанатомических зонах сердца при остром (ОИМ) и повторном (ПИМ) инфаркте миокарда.
2. Выявить существование корреляционных взаимосвязей между перикапиллярными клеточными популяциями в пределах одной исследуемой зоны, а также между зоной некроза и другими исследуемыми зонами.
3. Изучить динамику изменения площади капиллярного русла (ПКР) в различных топографоанатомических зонах сердца при организации ИМ сравнить данный показатель для ОИМ и ПИМ.
4. Изучить особенности экспрессии каспазы-3 (КС-3) клетками паренхиматозного и стромального компонентов в исследуемых зонах при организации ИМ.
5. Выявить количественные особенности перикапиллярного клеточного инфильтрата у пациентов, непосредственной причиной смерти которых стала фибрилляция желудочков (ФЖ), рассчитать пороговые значения клеточных популяций, их диагностические коэффициенты и информативность, на основании чего создать методику верификации смерти от данного осложнения.

**Материалы и методы:** Исследовали фрагменты миокарда 105 умерших. Для исследования были выделены следующие группы: ОИМ и ПИМ давностью 1-2 дня, 3-5 дней и более 7 дней и случаи постинфарктного кардиосклероза. Во всех случаях ИМ был трансмуральным, патологический очаг был ограничен одной из стенок левого желудочка. Дополнительно были отобраны случаи (20 случаев), где на ЭКГ была зарегистрирована ФЖ, ставшая непосредственной причиной смерти. Группу сравнения составили умершие (29 случаев) без нарушений ритма. При некропсии забирали кусочки миокарда объемом 1см3 из центра зоны повреждения (некроз или рубец), пограничной зоны, отдаленных интактных зон – центра межжелудочковой перегородки и центра правого желудочка, забранных на уровне изъятого участка из центра патологического процесса.

После обзорной микроскопии с использованием окраски гематоксилином и эозином в срезах всех исследуемых зон в 10 полях зрения вокруг капилляра, помещенного в центр поля зрения, проводился подсчет абсолютных значений стромальных клеточных популяций. Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах с использованием моноклональных антител: 1) CPP-32 – КС-3, являющихся маркером необратимой стадии апоптоза. Результаты реакции с КС-3 в КМЦ оценивали полуколичественным методом, а также оценивали гистотопографию положительно окрашенных структур; 2) СD34 class II, используемых в дальнейшем для подсчета ПКР с применением программы «Видеотест 4.0. Морфология». Поля зрения выбирали таким образом, чтобы они не перекрывались. Для статистической обработки данных использовали программу Excel, в которой были созданы программные модули для решения поставленных задач, использовали непараметрические методы статистического анализа.

**Результаты:** Выявленные статистическими методами количественные различия между одноименными клеточными популяциями ИМ различной давности отражают вовлечение в патологический процесс не только зоны некроза, но также пограничных и отдаленных зон сердца. Знание особенностей реакции перикапиллярного клеточного микроокружения и микроциркуляторного русла при ОИМ и ПИМ позволяет практически оценить темпы организации ишемического повреждения. При организации ПИМ в зоне некроза не происходит значимого повышения количества плазматических клеток, наблюдаемого при ОИМ. Изменения пограничной зоны характеризуются повышением количества лимфоцитов, нарастающим при формировании нового очага некроза при повторном инфаркте. Реакция миокарда межжелудочковой перегородки характеризуется увеличением количества лимфоцитов при формировании острого инфаркта, что не отмечается при повторном инфаркте. В правом желудочке при организации ОИМ выявлено повышение количества фибробластов, возрастающее при формировании нового очага некроза, что, возможно, отражает вовлечение правого желудочка в процессы ремоделирования. Сравнение одноименных перикапиллярных клеточных популяций в группах ОИМ и ПИМ одинаковой давности выявило количественное преобладание клеток фибробластического ряда в группах ПИМ миокарда во всех исследуемых временных интервалах.

В процессе последовательной смены временных интервалов (стадий) при организации ИМ между клеточными популяциями во всех исследуемых зонах наблюдается изменение характера корреляционных связей и увеличение их силы по мере увеличения сроков ИМ. Наибольшее количество корреляционных связей возникало между лимфоцитами, фибробластами и фиброцитами, формирующими между собой положительные связи. В большинстве случаев подтверждена обратная корреляционная связь между нейтрофильными гранулоцитами и клетками фибробластического ряда. Данный факт является теоретической базой для оптимизации терапии ИМ, позволяющей избежать миомаляции зоны некроза и предупредить избыточное формирование соединительной ткани. Большинство корреляционных взаимосвязей между клеточными популяциями зоны некроза и другими исследуемыми зонами формировали между собой фибробласты, фиброциты, лимфоциты и нейтрофильные гранулоциты. Наибольшее количество статистически значимых корреляционных связей формировали клеточные популяции зоны некроза и пограничной зоны. Количество корреляционных взаимосвязей нарастало волнообразно: максимальное их число приходилось на группу ОИМ давностью более 7 дней; существенное количество было в группах постинфарктного кардиосклероза и ПИМ давностью 1–2 дня, в дальнейшем количество связей уменьшалось. Выявленные корреляционные взаимосвязи между перикапиллярными клеточными популяциями зоны некроза и остальными исследуемыми зонами отражают морфогенетическую цепочку при организации инфаркта миокарда и со временем могут стать основой диагностических и прогностических критериев для ИМ.

В условиях острой ишемии наблюдалось отсутствие процессов апоптоза, слабо выраженная клеточная инфильтрация и сохранение островков КМЦ, окруженных соединительной тканью, что подтверждает положительный терапевтический эффект прекондиционирования на миокард в отношении ишемического повреждения.

Формирование зоны некроза сопровождается при ОИМ и ПИМ увеличением ПКР в пограничной зоне, а при увеличении давности инфаркта – увеличением площади капиллярного русла в правом желудочке при снижении данного показателя в пограничной зоне. При формировании рубца отмечается компенсаторное увеличение ПКР в межжелудочковой перегородке при ОИМ и пограничной зоне при ПИМ, при снижении данного показателя в остальных зонах. ПКР при ОИМ и ПИМ в зоне повреждения, а также интактных зонах больше при ОИМ давностью 1–2 дня по сравнению с ПИМ. При ПИМ давностью 3–5 дней и более 7 дней данный показатель выше в тех же зонах, но ниже по сравнению с ОИМ в пограничной зоне.

Наиболее выраженная экспрессия КС-3 КМЦ у больных, умерших через несколько часов от начала ишемии, может свидетельствовать о гибели данных клеток на начальных этапах ишемического повреждения через механизмы апоптоза, с последующей сменой их некрозом, что может использоваться как диагностический критерий в случаях смерти от острой коронарной недостаточности. В пограничной зоне отмечается усиление экспрессии КС-3 по мере организации ИМ. Подтверждено вовлечение в процессы апоптоза КМЦ отдаленных зон в ходе ремоделирования. Выявленная экспрессия КС-3 клетками стромы при заживлении ИМ подтверждается подсчетом клеточных популяций, показывающим уменьшение количества клеток фибробластического ряда, а также уменьшение и ПКР при переходе от ОИМ И ПИМ давностью более 7 дней к постинфарктному рубцу. Выявленные процессы апоптоза, возникающие во все временные интервалы ИМ, помогут обосновать дальнейшие разработки по использованию ингибиторов апоптоза для уменьшения постинфарктного ремоделирования в кардиологической практике.

Статистически значимые различия между перикапиллярными клеточными популяциями у больных, умерших от ФЖ, показывают роль сосудистого компонента коммуникационных систем в патогенезе данного осложнения. На основании вычисленных различий создана методика посмертной верификации смерти от данного осложнения, основанная на подсчете клеточных популяций.

**Список наиболее значимых научных работ, опубликованных по теме исследования**

1. Корнева, Ю.С. Анализ смертельных осложнений инфаркта миокарда / Ю.С. Корнева // Аспирантский вестник Поволжья. – № 3-4. – 2010. – С.211-214.
2. Корнева, Ю.С. Особенности клеточного инфильтрата вокруг капилляров в миокарде при остром и повторном инфаркте миокарда / Ю.С. Корнева // Вестник Государственного медицинского университета. Специальный выпуск. – №1. – 2010. – С.294-295.
3. Korneva, Y.S. Cellular Interaction around Capillaries in Different Parts of Heart at Myocardial Infarction / D.V. Kozlov, Yu.S. Korneva, A.E. Dorosevich // International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health. – 2011. – Vol. 10, N 3. – P. 744-750.
4. Корнева Ю.С., Доросевич А.Е. Морфометрические особенности воспалительной реакции при организации острого и повторного инфаркта миокарда // Материалы IV Всероссийского съезда патологоанатомов.- Белгород, 2013.- С. 74-75.
5. Доросевич А.Е., Корнева Ю.С. Морфометрические особенности перикапиллярного клеточного окружения в миокарде больных, умерших от желудочковой фибрилляции как осложнения инфаркте миокарда //Актуальные вопросы патологической анатомии / Под. ред. Ю.В. Каминского и А.Н. Евсеева.- Хабаровск, 2012. – С. 75-82.
6. Корнева Ю.С., Доросевич А.Е. Экспрессия каспазы-3 клетками паренхимы и стромы в различных топографо-анатомических зонах сердца при организации инфаркта миокарда // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. - 2013 .- № 2(10).- С. 72-77.
7. Корнева Ю.С., Доросевич А.Е. Динамика изменения площади капиллярного русла миокарда при организации инфаркта миокарда // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2013.- № 3(47).- С. 34-38.
8. Korneva Yu.S., Dorosevich A.E. The Correlation Between Apoptosis Of Cardiomyocytes And Square Of Microcirculatory Bed In Patient During Organisation Of Myocardial Infarction // Virchows Archive.- 2014.- Vol.456, Suppl. 1.- P.126.