

УДК 616.127-005.8-02:616.13-007.64]-018.63-002.4-009.56:576.38

СВІТЛИК Г.В., КИЯК Ю.Г., ЧНГРЯН Г.В., БЕШ Д.І., ГАРБАР М.О., БАРНЕТТ О.Ю.
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ХРОНІЧНА ПІСЛЯІНФАРКТНА АНЕВРИЗМА: ГІБЕРНАЦІЯ, АПОПТОЗ І ВТОРИННИЙ НЕКРОЗ КАРДІОМІОЦИТІВ

Резюме. Обстежено 119 хворих (середній вік — $52,18 \pm 6,38$ року) зі стабільними формами ішемічної хвороби серця, які 5–6 років тому перенесли гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST. Серед досліджуваних пацієнтів 54 (група 1) піддавались тривалому впливу ксенобіотиків у зв'язку з професійно шкідливою працею (ПШП) в анамнезі, а 65 із них (група 2) з виробничими шкідливостями не контактували. Стаціонарний етап лікування супроводжувався ремоделюванням лівого шлуночка (ЛШ) зі зниженням його систолічної функції, більш вираженим в осіб із ПШП. У цих хворих у реабілітаційний період гірше порівняно з особами групи 2 відновлювалась скоротлива здатність міокарда ЛШ, частіше формувалась хронічна аневризма ЛШ і виникали інші несприятливі події. Дослідження ультраструктури кардіоміоцитів (КМЦ) периферичних зон виявило більш виражені процеси апоптозу і вторинного некрозу гібернованих КМЦ в осіб із ПШП.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST; хронічна післяінфарктна аневризма лівого шлуночка; ультраструктура периферичної зони; гібернація, апоптоз і вторинний некроз кардіоміоцитів.

Утворення післяінфарктного рубця значно впливає на стан міокарда, змінюючи його структуру і функцію. У частини хворих формується аневризма лівого шлуночка (ЛШ), що знижує скоротливу здатність міокарда і погіршує прогноз пацієнта [1–3, 9].

Кардіоміоцити (КМЦ) пери- і внутрішньорубцевих ділянок аневризми, що перебувають у зоні кровопостачання критично звуженої коронарної артерії, переходять у стан сповільненої життєдіяльності — гібернації, яка є адаптивною реакцією клітин у відповідь на ішемію. В умовах тривалої гіпоперфузії гіберновані КМЦ доволі часто піддаються апоптозу і вторинному некрозу [5–8, 10–14].

Некроз — це смерть клітини внаслідок її пошкодження (хімічного, термічного та ін.). При цьому змінюється будова зовнішньої плазматичної мембрани і всередину клітини починає проникати вода. Всі органели набрякають, лізосоми перетравлюють весь вміст клітини. Клітина руйнується, її вміст виходить у міжклітинний простір, викликаючи запалення, а сама клітина поглинається макрофагами [9, 14].

Апоптоз (грец. *απόπτωσης* — опадання листа), на відміну від некрозу, є генетично запрограмованим захисним механізмом, спрямованим на самознищення патологічно змінених клітин (вірусом, хімічними агентами, іонізуючим випромінюванням та ін.). При апоптозі клітина зменшується в розмірах і фрагментується з формуванням апоптичних тілець, які поглинаються (шляхом фагоцитозу) сусідніми клітинами або, як і у випадку некрозу, клітинами-санітарами. Викиду вмісту клітини в

наколишнє середовище й розвитку запалення не відбувається [9, 14].

Мета роботи. Оцінити характер ремоделювання ЛШ після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) з елевацією сегмента ST (ГІМ↑ST) і стан КМЦ периферичних ділянок аневризми з урахуванням тривалого контакту пацієнта з виробничими шкідливостями.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням перебувало 119 пацієнтів (середній вік $52,18 \pm 6,38$ року) із стабільними формами ішемічної хвороби серця (ІХС) (стабільна стенокардія, післяінфарктний кардіосклероз, безбольова форма ІХС), які 5–6 років тому перенесли ГІМ↑ST.

Серед досліджуваних пацієнтів 54 особи (група 1) тривало лікувалися ксенобіотиками у зв'язку з професійно шкідливою працею (ПШП) в анамнезі, а умови праці 65 пацієнтів (група 2) з професійними шкідливостями пов'язані не були.

Контрольну групу становили 29 практично здорових волонтерів віком $53,04 \pm 5,64$ року.

Геометрію ЛШ оцінювали за допомогою ехокардіографічного обстеження. Фракцію викиду (ФВ) ЛШ визначали згідно з формулою Simpson biplane.

У 9 пацієнтів проведено ультраструктурне дослідження біоптату, отриманого з периферичних

© Світлик Г.В., Кияк Ю.Г., Чнгрян Г.В., Беш Д.І.,
Гарбар М.О., Барнетт О.Ю., 2013

© «Медицина невідкладних станів», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

зон ЛШ під час операції коронарного шунтування (КШ) з резекцією аневризми ЛШ.

Результати дослідження та їх обговорення

Гострий ІМ, перенесений досліджуваними пацієнтами 5–6 років тому, характеризувався ураженням значного об'єму міокарда ЛШ. Ехокардіографічне обстеження, проведене в першу-другу добу стаціонарного етапу лікування, виявило зростання ($p > 0,05$) середніх значень кінцево-діастолічного розміру (КДР) ЛШ в обох групах хворих (різниця між групами невірогідна, $p = 0,181$) і зниження середніх значень ФВ ЛШ у всіх пацієнтів ($p < 0,0001$), вірогідно значніше в осіб групи 1 ($p < 0,0001$) (табл. 1).

Важливо відмітити, що в досліджуваній нами вибірці пацієнтів серед осіб групи 1, які тривало контактували з виробничими шкідливостями, у більшості випадків виникав передній ІМ (87,04 %, 47 хворих). У цих же пацієнтів частіше розвивалась гостра аневризма ЛШ (35,19 %, 19 осіб). У той же час відсоток осіб із переднім ІМ серед пацієнтів групи 2 був набагато нижчим і становив 50,77 % (33 хворих), а гостра аневризма ЛШ виникла у 20,00 % випадків (13 осіб).

Нами взято до уваги суттєвий фактор ризику ІХС — куріння. Тривалість куріння серед досліджуваних пацієнтів становить $28,30 \pm 1,29$ року і $27,86 \pm 1,40$ року ($p_{1-2} = 0,137$), а кількість вичурених за день сигарет — $21,90 \pm 1,10$ і $22,31 \pm 1,45$ ($p_{1-2} = 0,102$) відповідно в осіб груп 1 і 2 без суттєвої відмінності між групами. Отже, досліджувані хворі були порівнянними щодо ступеня шкідливого впливу сигаретного диму на міокард.

Довготривале (5–6 років) спостереження за пацієнтами виявило покращення систолічної функції ЛШ, більш виражене серед хворих групи 2, і практично відсутню позитивну динаміку середніх значень КДР у всіх досліджуваних осіб (табл. 2).

Хронічна аневризма ЛШ сформувалась у 19 пацієнтів — 15 осіб (27,78 %) групи 1 і 4 (6,15 %) — групи 2. Дев'яти хворим (4 особам групи 1 і 5 — групи 2) проведено оперативне втручання — КШ з резекцією аневризми. Досліджено ультраструктуру біоптатів, отриманих з периферичних зон ЛШ під час резекції аневризми.

Результати ультраструктурного дослідження матеріалу, отриманого під час резекції АЛШ у пацієнта, який піддавався тривалому впливу виробничих шкідливостей, наведено на рис. 1–3.

Поряд із практично незмінними КМЦ виявлено гіберновані, а також клітини з ознаками апоптозу і вторинного некрозу. Гіберновані КМЦ характеризуються зменшенням розмірів, кількість міофібрил зменшується, відповідно, клітина втрачає скоротливий матеріал (рис. 1); простір, який займали міофіламенти, заповнюється глікогеном (рис. 2, 3).

В окремих ділянках спостерігається заміщення капілярів гістіоцитами (рарифікація мікроциркуляторного русла), що, у свою чергу, ініціює появу фіброзу і сприяє розвитку гібернації (рис. 2).

Класичною ознакою гібернованих КМЦ є поява дрібних, заокругленої форми мітохондрій із проявами кристалізації й накопичення глікогену в місцях зруйнованих мітохондрій та міофібрил, що найчастіше виникає в центральній (біля ядра) і периферичній зонах КМЦ (рис. 3).

Дослідження ультраструктури міокарда периферичної ділянки ЛШ у пацієнтів, професійна діяльність яких не була пов'язана з виробничими шкідливостями (група 2), виявило дещо інший характер змін, порівняно з вищеописаними в осіб з ПШП (група 1) (рис. 4).

Так, гіберновані КМЦ у досліджуваних зразках зустрічались рідше, інтенсивність їх апоптозу, а також частота проявів вторинного некрозу теж були меншими.

Таблиця 1. Результати ехокардіографічного обстеження пацієнтів у першу-другу добу стаціонарного етапу лікування з приводу ГІМ[†]ST

Показник	Група 1 (n = 54)	Група 2 (n = 65)	Контрольна група (n = 29)
КДР ЛШ, см	$5,46 \pm 0,15$	$5,51 \pm 0,13$ ($p_{1-2} = 0,064$)	$5,10 \pm 0,88$
ФВ ЛШ, %	$40,88 \pm 2,70^*$	$48,10 \pm 2,75^*$ ($p_{1-2} < 0,0001$)	$62,00 \pm 3,18$

Примітки: * — різниця середніх значень показників порівняно з даними осіб контрольної групи статистично вірогідна, $p < 0,0001$; p_{1-2} — вірогідність різниці між досліджуваними групами.

Таблиця 2. Результати ехокардіографічного обстеження пацієнтів через 5–6 років від моменту перенесеного ГІМ[†]ST

Показник	Група 1 (n = 54)	Група 2 (n = 65)	Контрольна група (n = 29)
КДР ЛШ, см	$5,42 \pm 0,20$ (–0,73 %, $p > 0,05$)	$5,49 \pm 0,13$ (–0,36 %, $p > 0,05$) ($p_{1-2} = 0,269$)	$5,10 \pm 0,88$
ФВ ЛШ, %	$41,80 \pm 3,44^*$ (+2,25 %, $p > 0,05$)	$51,18 \pm 3,52^*$ (+6,40 %, $p < 0,05$) ($p_{1-2} < 0,0001$)	$62,00 \pm 3,18$

Примітки: * — різниця середніх значень показників порівняно з даними осіб контрольної групи статистично вірогідна, $p < 0,0001$; p_{1-2} — вірогідність різниці між досліджуваними групами.

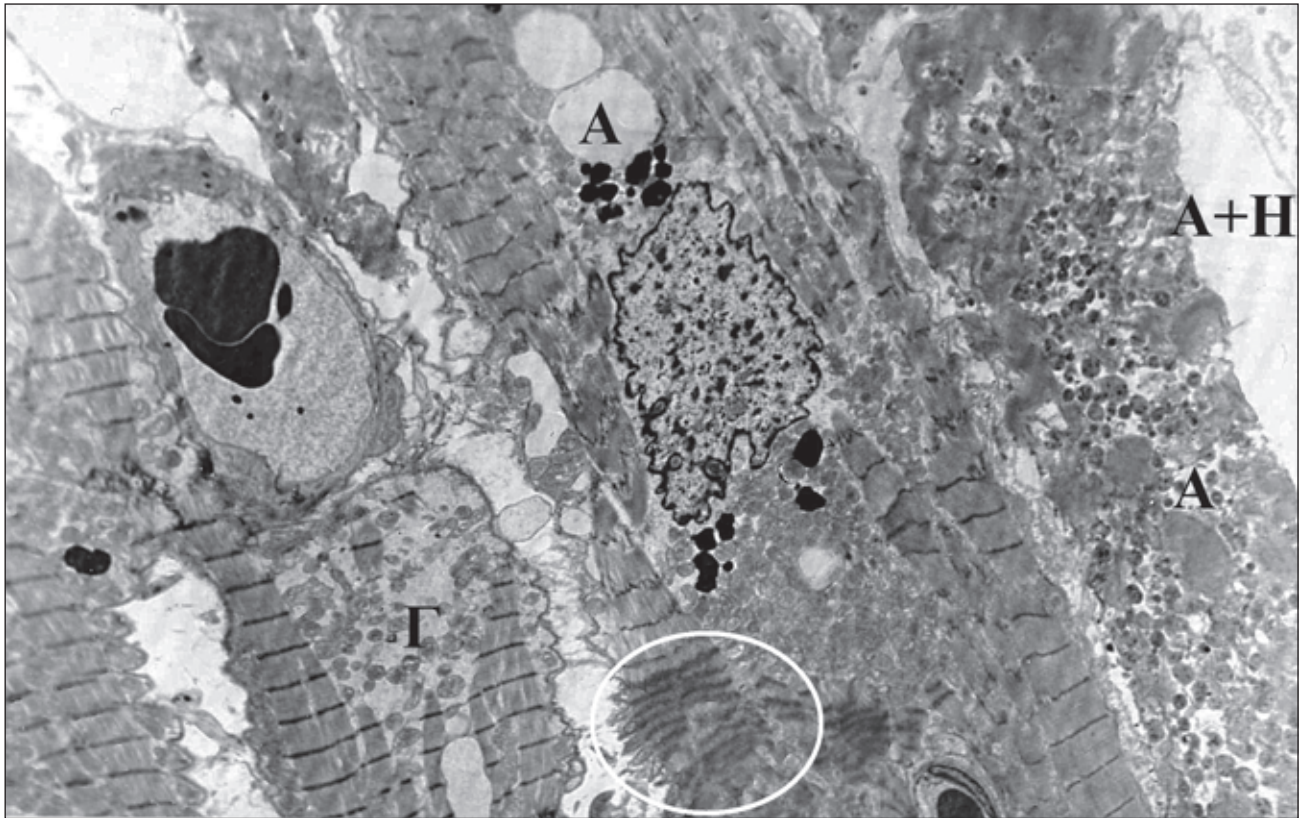


Рисунок 1. Електронна мікрофотографія перирубцевої ділянки ЛШ: гібернація (Г), апоптоз (А), вторинний некроз (А + Н) апоптично зміненого КМЦ (відшарування сарколеми і набряк саркоплазми). Збільшення в 3000 разів. Пацієнт Д., 62 років

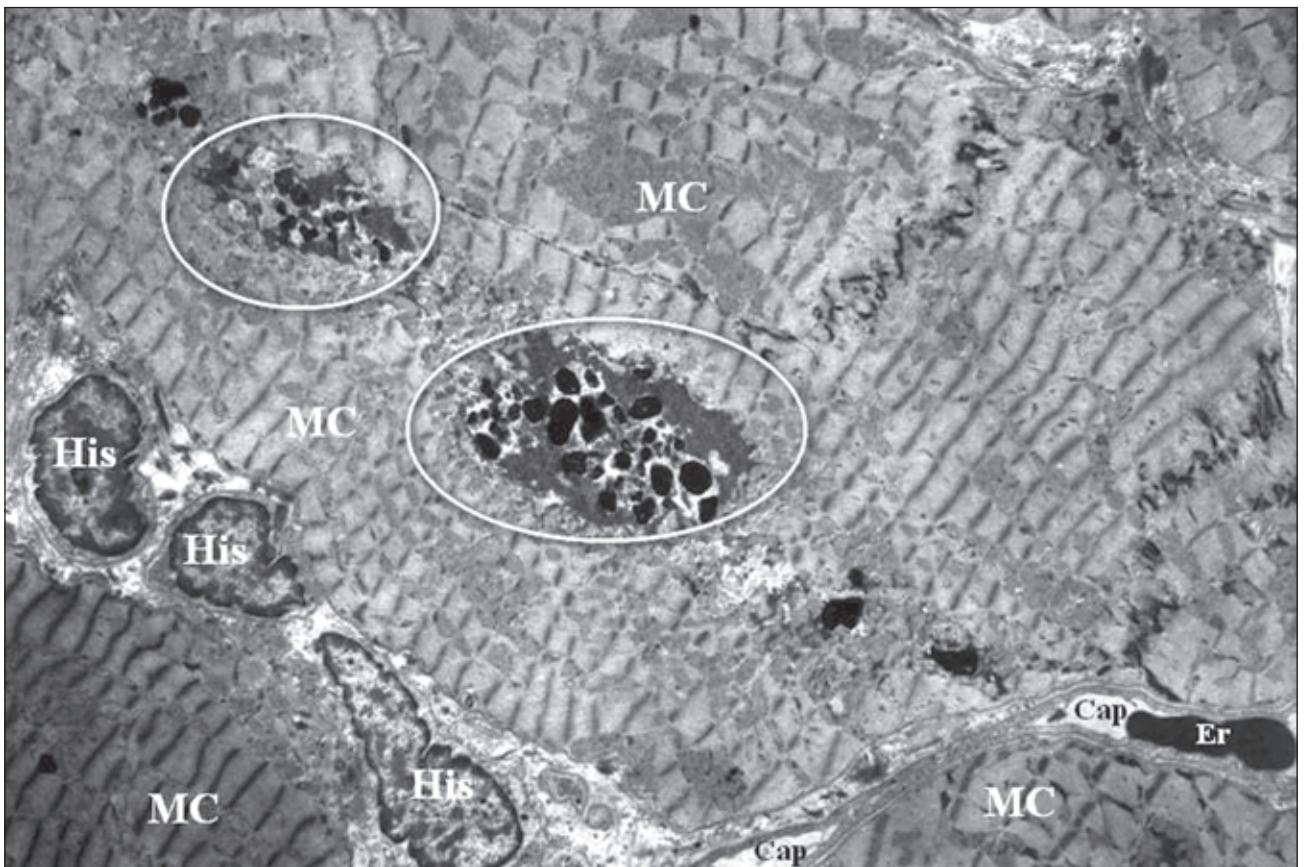


Рисунок 2. Електронна мікрофотографія перирубцевої ділянки ЛШ: компактні маси глікогену (на рисунку обведено кружечком) в центральній ділянці клітини; між КМЦ наявні гістіоцити (His). Збільшення у 2000 разів. Пацієнт Д., 62 років

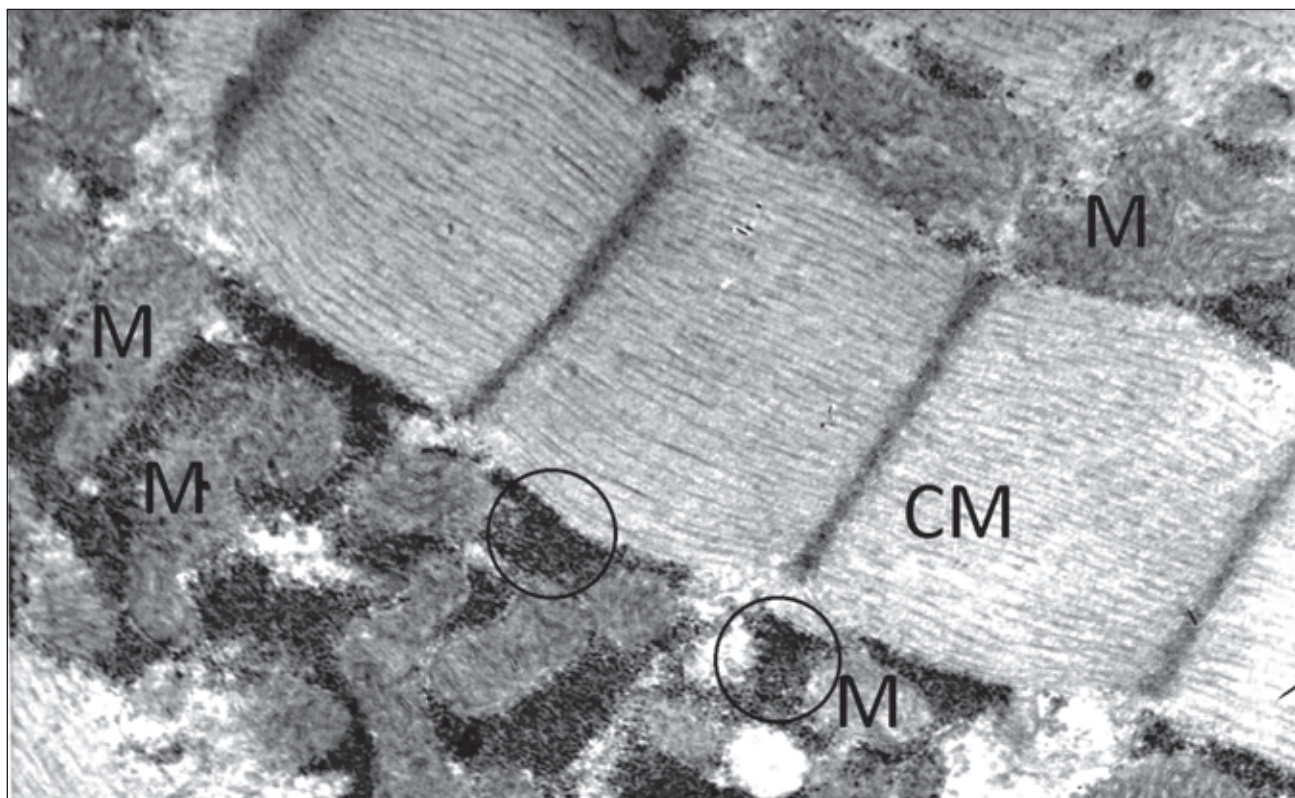


Рисунок 3. Електронна мікрофотографія перирубцевої ділянки ЛШ: акумуляція глікогену (на рисунку обведено кружечком) навколо дегенеративно змінених, гомогенізованих мітохондрій (М) і вздовж саркомерів (СМ). Збільшення в 14 000 разів. Пацієнт Д., 62 років

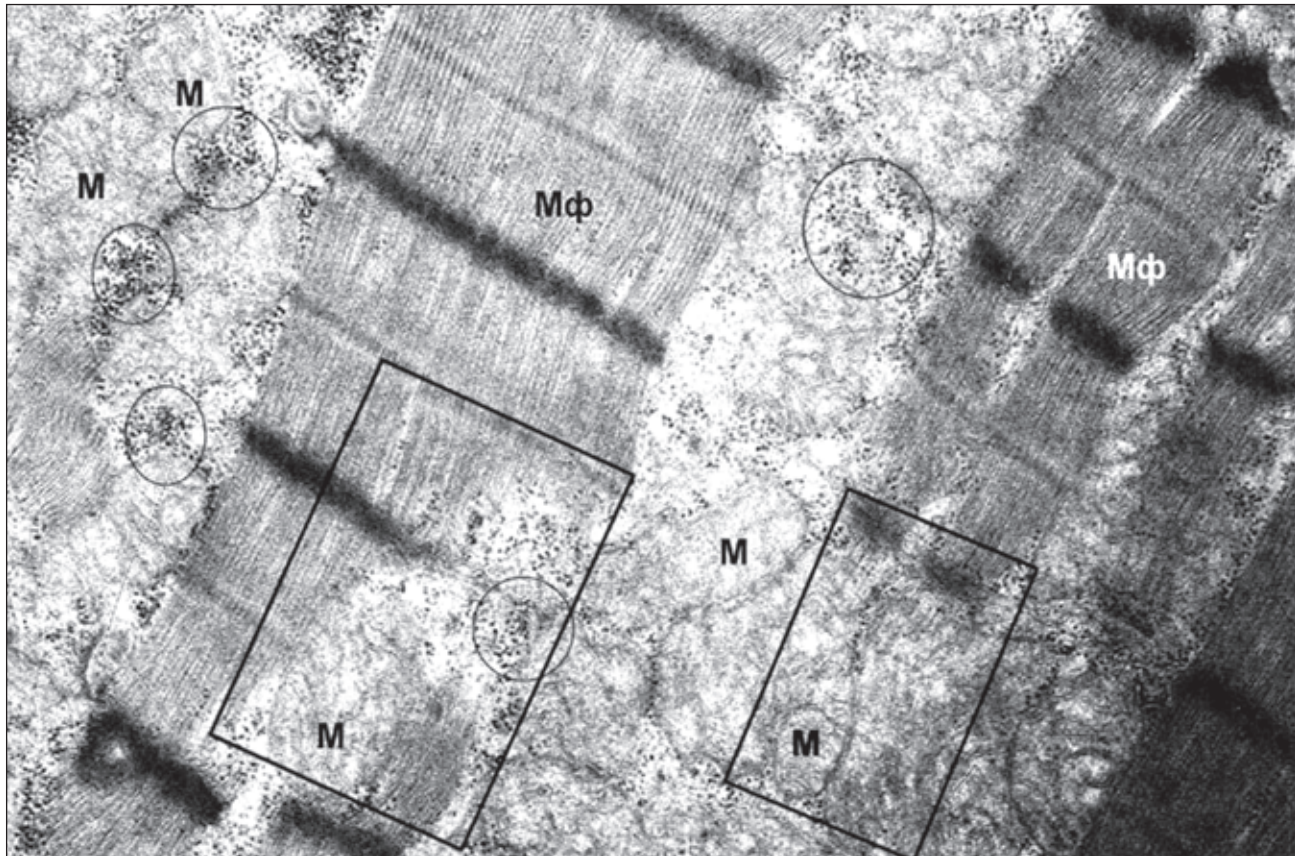


Рисунок 4. Електронна мікрофотографія перирубцевої ділянки ЛШ: акумуляція глікогену (на рисунку обведено кружечком) навколо дегенеративно змінених і гомогенізованих мітохондрій (М). Збільшення в 14 000 разів. Пацієнт Г., 63 років

Важливо відмітити, що госпітальний перебіг ГІМ↑ST у пацієнтів із ПШП частіше супроводжувався виникненням стійкої шлуночкової пароксизмальної тахікардії і фібриляції шлуночків — різних ускладнень, які тісно межують із небезпекою раптової смерті. У даній категорії хворих зареєстровано більшу кількість випадків надшлуночкової пароксизмальної тахікардії, порушень провідності (зокрема, атріовентрикулярних блокад II–III ступеня), шлуночкових екстрасистол високих градацій, вдвічі частіше візуалізувались тромби в порожнині ЛШ і виникали рецидиви ІМ [4]. Амбулаторний етап спостереження за досліджуваними пацієнтами характеризувався теж частішим виникненням несприятливих подій (ішемічний інсульт; госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії, повторного ІМ, прогресування серцевої недостатності; смерть пацієнта) в осіб з ПШП.

Висновки

Перебіг ГІМ↑ST на стаціонарному етапі лікування супроводжується ремоделюванням ЛШ зі зниженням його систолічної функції, більш вираженим у пацієнтів із ПШП. У даній категорії хворих частіше виникає гостра аневризма ЛШ і вагомішими є ускладнення, що виникають в ранній післяінфарктний період. У цих же пацієнтів на амбулаторному етапі післяінфарктної реабілітації важче відновлюється скоротлива здатність міокарда ЛШ, частіше формується хронічна аневризма ЛШ і, відповідно, є гіршим прогноз.

Тривалий пошкоджуючий вплив техногенних ксенобіотиків на КМЦ підвищує їх схильність в умовах хронічної гіперфузії (за наявності ІХС) до розвитку гібернації, апоптозу і вторинного некрозу.

Оскільки гібернація — це викликаний ішемією адаптивний стан, спрямований на збереження цілісності і життєздатності міокарда, то, очевидно, покращення коронарного кровотоку (стентування коронарної артерії, КШ) здатне зупинити розвиток

цього процесу і відновити функцію гіперфузованого міокарда.

Список літератури

1. Апоптоз и гибернация кардиомиоцитов периферической зоны как фактор прогрессирования хронической аневризмы сердца / Т.А. Браниште, Р.И. Соколова, В.С. Жданов и др. // Кардиология. — 2004. — № 5. — С. 4-7.
2. Клиника, диагностика и показания к хирургическому лечению ишемической болезни сердца. Информационный бюллетень / А.Н. Руденко, В.И. Урсуненко, Е.К. Гогаева, А.В. Купчинский. — Киев, 2012. — 16 с.
3. Лутай М. Систолічна дисфункція лівого желудочка у больных с ИБС. Клиническое значение гибернированного миокарда // Doctor. — 2001. — № 4. — С. 30-34.
4. Світлик Г.В. Систолічна дисфункція лівого шлуночка як несприятливий чинник перебігу гострого інфаркту міокарда у пацієнтів з професійно-шкідливою працею / Г.В. Світлик, І.П. Катеренчук, М.О. Гарбар // Світ медицини і біології. — 2013. — № 2. — С. 159-161.
5. Цыпленкова В.Г. Критические заметки по поводу парадигмы «гибернирующий и оглушенный миокард» // Кардиология. — 2005. — № 9. — С. 43-46.
6. Gerd Heusch, Rainer Schulz, Shahbudin H. Rahimtoola. Myocardial hibernation: a delicate Balance // Am. J. Physiol. — 2005. March 1. — V. 3, № 288. — P. 984-999.
7. Heusch G, Schulz R. Characterization on hibernating and stunned myocardium // Eur. heart J. — 1997. — V. 18 (Suppl. D). — P. D102-110.
8. Heusch G. Myocardial Hibernation // Circulation research. — 2004. — V. 8, № 94. — P. 1005-1007.
9. Heusch G., Schuitz R. A radical view on the contractile machinery in human heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. — 2011. — Vol. 57(3). — P. 310-312.
10. Heusch G., Sipido K. Myocardial Hibernation. A Double-Edged Sword // Circulation research. — 2004. — V. 8, № 94. — P. 1005-1007.
11. Kloner R.A., Bolli R., Marban E. et al. Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: an NHLBI workshop // Circulation. — 1998. — Vol. 97. — P. 1848-1867.
12. Rahimtoola S.H. The hibernating myocardium // American heart journal. — 1989. — Vol. 117. — P. 211-221.
13. Schulz R., Heusch G. Myocardium Hibernating // Heart. — 2000. — V. 84. — P. 587-594.
14. Vanoverschelde J.J., Melin J.A. The Pathophysiology of Myocardial Hibernation: Current Controversies and Future Directions // Progr. Cardiovasc. Dis. — 2001. — V. 43, № 5. — P. 387-398.

Отримано 04.04.13 □

Світлык Г.В., Кияк Ю.Г., Чнгрян Г.В., Беш Д.И., Гарбар М.О., Барнетт О.Ю.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОСЛЕИНФАРКТНАЯ АНЕВРИЗМА: ГИБЕРНАЦИЯ, АПОПТОЗ И ВТОРИЧНЫЙ НЕКРОЗ КАРДИОМИОЦИТОВ

Резюме. Обследовано 119 больных (средний возраст — 52,18 ± 6,38 года) со стабильными формами ишемической болезни сердца, перенесших 5–6 лет назад острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST. Среди исследуемых пациентов 54 (группа 1) подвергались длительному влиянию ксенобіотиков в связи с профессионально вредным трудом (ПВТ) в анамнезе, а 65 из них (группа 2) с производственными вредностями не контактировали. Стационарный этап лечения сопровождался ремоделированием левого желудочка (ЛЖ) со снижением его систолической функции, более выраженным у лиц с ПВТ. У этих больных в реабилитационный период хуже по сравнению с лица-

ми группы 2 возобновлялась сократительная способность миокарда ЛЖ, чаще формировалась хроническая аневризма ЛЖ и возникали другие неблагоприятные события. Исследование ультраструктуры кардиомиоцитов (КМЦ) периферических зон обнаружило более выраженные процессы апоптоза и вторичного некроза гибернированных КМЦ у лиц с ПВТ.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST; хроническая послеинфарктная аневризма левого желудочка; ультраструктура периферической зоны; гибернация, апоптоз и вторичный некроз кардиомиоцитов.

Svitlyk G.V., Kiyak Yu.G., Tchngryan G.V., Besh D.I.,

Garbar M.O., Barnett O.Yu.

Lviv National Medical University named after Danylo Galytsky, Lviv, Ukraine

CHRONIC POSTINFARCTION ANEURISM: HYBERNATION, APOPTOSIS AND SECONDARY NECROSIS OF CARDIOMYOCYTES

Summary. Postinfarction scar formation modifies the structure and function of the myocardium. Formation of chronic aneurysms reduces the contractility of the left ventricle and worsens the prognosis of the patient.

Objective. To assess the nature of remodeling of left ventricle (LV) after myocardial infarction with ST elevation (STEMI) and condition of cardiomyocytes of pericardial areas of aneurysms with taking into account the patient's prolonged contact with industrial hazards.

Material and Methods. The study involved 119 patients (mean age 52.18 ± 6.38 years) with stable forms of ischemic heart disease who underwent 5–6 years ago STEMI. Among the examined patients 54 individuals (group 1) had prolonged exposure to xenobiotics due to the professional harmful work, and work of 65 patients (group 2) was not associated with occupational hazards. 9 patients underwent ultrastructural study of biopsy from pericardial zones of LV during coronary artery bypass grafting with resection of left ventricular aneurysm.

Results and Discussion. Acute myocardial infarction (MI) underwent 5–6 years ago was characterized by a large area of myocardial damage. Echocardiography, performed on first-second day of hospital period, revealed increasing ($p > 0.05$) of mean values of end-diastolic diameter (EDD) of LV in both assessed groups (the difference between groups was not significant, $p = 0.181$) and decreasing of mean values of ejection fraction (EF) of LV in all patients ($p < 0.0001$), significantly greater in first group ($p < 0.0001$). Most of patients of first group had anterior myocardial infarction (87.04 %, 47 patients) and acute aneurysms of LV in those patients developed more frequently (35.19 %, 19 persons). Among the patients of second group rate of people with anterior MI was 50.77 % (33 patients), acute aneurism developed in 20.00 % of cases (13 persons).

Long-term (5–6 years) monitoring of patients showed improved of LV systolic function, significantly greater

($p_{1-2} < 0.0001$) in patients of second group, and practically absence of the positive dynamics of the average values of EDD in all investigated persons ($p > 0.05$).

Chronic ventricular aneurysm was formed in 19 patients — in 15 persons (27.78 %) of first group and in 4 persons of second group (6.15 %). Nine patients (4 from first group and 5 — second) underwent surgery — coronary artery bypass grafting with resection of aneurism.

Examination of ultrastructure of biopsies, obtained from peryscars zones after resection of aneurysms of LV, revealed the presence of hibernated cardiomyocytes, and also cells with signs of apoptosis and secondary necrosis. The described changes were more typical in patients with professional hazards.

Conclusions. The course of STEMI on the stationary phase is accompanied by remodeling of the left ventricle and lowering of systolic function, more pronounced in patients with professionally harmful work. These patients more often had severe left ventricular aneurysm and complications in the early postinfarction period. During rehabilitation period these patients had not so prominent restoring of contractility of the myocardium, more often had forming of chronic left ventricular aneurysm and due to this worsened prognosis.

In case of chronic hypoperfusion long-term exposition of man-made xenobiotics increased susceptibility of cardiomyocytes to development of hibernation, apoptosis and secondary necrosis.

Improvement of coronary blood flow (coronary artery stenting, coronary artery bypass grafting) can stop a hibernation of cardiomyocytes and restore function of hypoperfused myocardium.

Key words: acute myocardial infarction with ST elevation, chronic postinfarction left ventricular aneurysm, ultrastructure of pericardial area, hibernation, apoptosis and secondary necrosis of cardiomyocytes.