

УДК 576.31:616-071:616-003. 96:616. 12:616-001. 8

**О. С. Третьякова,
И. В. Заднипряный, Енг Лу Сан,
Эмероди Чидера Кенечукву Розе**

ФЕНОМЕН «ОГЛУШЕННОГО» МИОКАРДА ПРИ ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА НОВОРОЖДЕННЫХ

ГУ «Крымский государственный
медицинский университет
им. С. И. Георгиевского»
(Украина, г. Симферополь)

Ключевые слова: новорожденные,
«оглушенный» миокард, гипоксия,
ишемия, эксперимент.

Резюме. В условиях клинических наблюдений и эксперимента исследовано состояние сердечной мышцы при перинатальной гипоксии. Биохимические и ультраструктурные изменения кардиомиоцитов, обнаруженные как у новорожденных, так и в эксперименте, указывают на развитие ишемии миокарда. Рассматривается вопрос о правомерности использования термина «оглушенный» миокард при транзиторной ишемии миокарда новорожденных.

ВСТУПЛЕНИЕ

В ходе исследований последних лет доказано, что действие перинатальной гипоксии у части новорожденных приводит к развитию ишемии сердечной мышцы, которая реализуется снижением сократительной способности миокарда, нарушениями ритма, проводимости и развитием сердечно-сосудистой недостаточности, что в тяжелых случаях предопределяет летальный исход заболевания [6,9,10].

Основой продолжительного снижения контрактильности миокарда принято считать реперфузионное повреждение [4,8,11]. Доказано, что миокард в стадии восстановления кровотока даже после кратковременной, обратимой ишемии, проявляет длительное угнетение контрактильной функции – так называемый «miocardial stunning», что является следствием ряда ультраструктурных, метаболических, сосудистых, электрофизиологических и иных нарушений [4,8,12].

Ишемия и реперфузия миокарда приводят к выраженным нарушениям процессов энергообразования и повреждению клеточных структур кардиомиоцитов, выраженность которых значительно возрастает в условиях восстановления снабжения клетки кислородом [3,5,8]. Низкое обеспечение миокарда кислородом и энергетическими субстратами сопровождается недостаточным вымыванием потенциально опасных метаболитов – лактата, ионов водорода, углекислого газа, а также увеличенным выходом аденозина и ионов калия из клетки [1,9]. Фактически эти метаболические последствия ишемии направлены на защиту клеточного метаболизма и призваны предохранять ресурсы клеток от быстрого использования [3,11].

Переключение на анаэробный метаболический путь приводит к тому, что вследствие преобразования в АДФ и АМФ с ограниченной возможностью рефосфорилирования, запасы АТФ снижаются [1]. При более тяжелом или более продолжительном дефиците кислорода поддержка достаточных уровней богатых энергией фосфатных соединений, в особенности АТФ, становится невозможной. Большая часть энергозависимых процессов замедляется или прекращается [1,7,10]. Это ведет к более глубоким нарушениям клеточной функции, неспособности поддерживать ионное равновесие и, в конечном результате, к гибели клетки.

Общеизвестно, что степень и качество восстановления функции зависят, прежде всего, от продолжительности ишемического периода [7]. Восстановление энергетического метаболизма в участке ишемии, как и сократительной способности миокарда, после кратковременной (не более 3-5 мин.) ишемии, происходит полностью. Более того, кардиомиоциты приобретают повышенную резистентность к последующему ишемическому влиянию, т. е. возникает защитный эффект ишемической предпосылки (прекондиционирования) [3]. Однако, если возобновление кровотока происходит после периода продолжительной ишемии, т. е. через 5-20 мин. с момента возникновения острой ишемии, то сократительная функция сердца может нормализоваться и в условиях неполного восстановления энергетических ресурсов клетки, тогда как исчезновение биохимических маркеров ишемии часто отмечается через часы или даже недели [7]. Для такого состояния в литературе используется термин «оглушенный» (stunning) или «реперфузионный» миокард [4].

Следует различать понятие «оглушенного» («реперфузионный») и «гибернарованного» («спящего») миокарда (табл. 1). Считается, что «спящий» миокард развивается при хронической ишемии, «оглушенный» – в ходе реперфузии, после преходящей ишемии [4,8]. При «спящем» миокарде кровоток хронически снижен, при «оглушенном» он практически нормальный [13]. Функция левого желудочка в обоих случаях снижена [8]. При «спящем» миокарде имеется соответствие между изменением функции левого желудочка и нарушением кровотока, при «оглушенном» этого соответствия нет: функция левого желудочка и сократимость изменены, есть ишемическая дисфункция, а кровоток нормальный или несущественно снижен [4,8].

Известно, что глубокое угнетение функции сердечной мышцы при «спящем» миокарде длится неопределенное время и если коронарный кровоток не улучшается, то происходит прогрессирование изменений, вплоть до ее некроза [3,8,11]. Функция левого желудочка при «гибернарованном» («спящем») миокарде восстанавливается лишь при нормализации кровотока [4,8], в то время как при «оглушенном» миокарде наблюдается спонтанное постепенное восстановление функции сердечной мышцы.

Цель исследования

Целью исследования явилось выявление морфологических маркеров «оглушенности» миокарда при транзиторной ишемии миокарда у новорожденных.

Материал и методы

В группу обследованных включены 273 новорожденных раннего неонатального периода, на-

ходившиеся на лечении в отделении реанимации новорожденных с диагнозом перинатального повреждения центральной нервной системы (ЦНС) гипоксически-ишемического (или травматического) генеза. Все пациенты имели клинико-инструментальные признаки транзиторной ишемии миокарда [7]. Из числа обследованных были исключены дети с врожденной и наследственно обусловленной патологией сердечно-сосудистой системы. У 64 детей заболевание закончилось летально вследствие несовместимых с жизнью осложнений вследствие перинатальной гипоксии. Морфологическое исследование секционного материала сердец новорожденных было проведено в 56 случаях.

Экспериментальное исследование выполнено на 18 крысах – самках линии Вистар и их потомстве (64 новорожденных крысят). Модель гипоксии создавалась по соответствующей методике [2]: животное размещалось в специальной барокамере открытого типа «КГ» ежедневно по 30 минут на протяжении всей беременности, где с помощью компрессорной установки УК – 40-2 М создавалось давление – 0,5 атм, что соответствовало подъему на высоту 5500 метров. Гипоксия у крысят вызывалась интранатально и в первые часы жизни путем применения гипобарической (высотной) модели, которая максимально приближена к условиям хронической внутриутробной гипоксии плода и рекомендована для отбора потенциальных кардиопротекторов противоишемического действия [1]. Перед забоем каждое животное подвергалось тиопенталовому наркозу, после проведения торако- и перикардиотомии сердце вынималось и сразу размещалось в кардиоплегический раствор (0,9% KCl при температуре 0° С, при

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОТЛИЧИЯ «ГИБЕРНАЦИИ» И «ОГЛУШЕННОСТИ» МИОКАРДА

Признак	«Гибернарованный» («спящий»)	«Оглушенный» («реперфузионный»)
Ишемия	хроническая	преходящая
Кровоток	хронически снижен	нормальный либо незначительно снижен
Функция левого желудочка	снижена	снижена
Соответствие между нарушением функции левого желудочка и нарушением кровотока	есть	нет (ишемическая дисфункция)
Восстановление функции левого желудочка	при нормализации кровотока	спонтанное, постепенное (в условиях неполного восстановления энергетических ресурсов)
Морфология кардиомиоцитов		
Вакуолизация	отсутствует	выражена
Липидные включения	отсутствуют	выражены
Мембранолиз	отсутствует	выражен
Отек митохондрий	отсутствует	выражен
Гликоген	сохранен	отсутствует
Миофибриллы	утрачены	в наличии

этом часть КС1 была в виде льда), чем достигалась остановка сердца в диастолу. Разрез сердца проводился с учетом расположения магистральных путей проводящей системы.

С целью выявления микроскопических признаков гипоксии миокарда были применены традиционные гистологические методики (окраска парафиновых срезов 8-15 мкм гематоксилин-эозином, по Ван Гизону, Ли с дальнейшим просмотром под микроскопом NU-5 [производства Carl Zeiss, Jena, Germany]). Для выявления ультраструктурных признаков повреждения сердечной мышцы в 19 случаях (в том числе секционный материал миокарда новорожденных – 8 случаев, сердца крысят – 11) применялась методика ультраструктурного анализа. Для этого после фиксации секционного материала 5% раствором глутарового альдегида на 0,1 М растворе фосфатного буфера (рН 7,3-7,4), постфиксации четырехокисью осмия, проводки по спиртам возрастающей концентрации, обезвоживании в промежуточной среде (100% ацетоне), осуществлялась его заливка в пластическую смесь Epon-Araldit. Ультратонкие срезы изготавливали на ультратоме LKB (Швеция), красили толудиновым синим, контрастировали цитратом свинца и уранилацетатом. Просмотр и фотографирование выполняли на микроскопах JEM-100 В (Япония) и JEM-100 СХ (Япония) при ускоряющем напряжении 100 кВ.

Для выяснения состояния стабильности клеточных мембран определялась активность кардиоспецифического изоэнзима МВ-креатинфосфокиназы (МВ-КФК) в гепаринизированной плазме. Энзимологическая активность МВ-КФК изучалась кинетическим методом с применением тест-набора фирмы "Human" (Германия) на микроанализаторе "Cobas Mira S" (Австрия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клинико-экспериментального исследования сердечной мышцы новорожденных

(секционный материал), а также новорожденных крысят свидетельствуют о развитии ее ишемии. Свидетельством этого являются изменения биохимических показателей жизнеспособности клеток сердца, а также ультраструктурные изменения сердечной мышцы. Среди наиболее значимых лабораторных признаков ишемического повреждения сердечной мышцы новорожденных обращает внимание увеличение активности кардиоспецифического изофермента МВ-креатинфосфокиназы (рис. 1). Доказано, что МВ-КФК является внутриклеточным кардиоспецифическим изоферментом, значительная часть которого содержится непосредственно в митохондриях. Поэтому выявление активности этого изофермента в плазме крови свидетельствует о выходе внутриклеточного фермента за пределы кардиомиоцита, т.е. о нарушении проницаемости мембран сердечных клеток и их органелл, развивающихся в условиях гипоксии.

Помимо биохимических проявлений ишемии миокарда, как у обследуемых новорожденных, так и в эксперименте были выявлены ультраструктурные ее проявления в виде мембранолиза сарколеммы сердечных клеток, повреждения их органелл. Среди органелл значительные изменения претерпевали митохондрии, которые в условиях кислородного дефицита теряли не только фрагменты мембран, но и имели признаки разрушения крист, что делало их энергетически несостоятельными (рис. 2). Это явление, в сочетании с выходом за пределы сердечных клеток кардиоспецифического изофермента, рассматривается как проявление вторичной митохондриальной недостаточности, сопровождающей тяжелую транзиторную ишемию миокарда новорожденных [10].

Ультраструктурным признаком ишемического повреждения сердечной мышцы, свидетельством нарушения клеточной проницаемости, является также выявление липидных включений в кардиомиоцитах, вакуолизация последних (рис. 3).

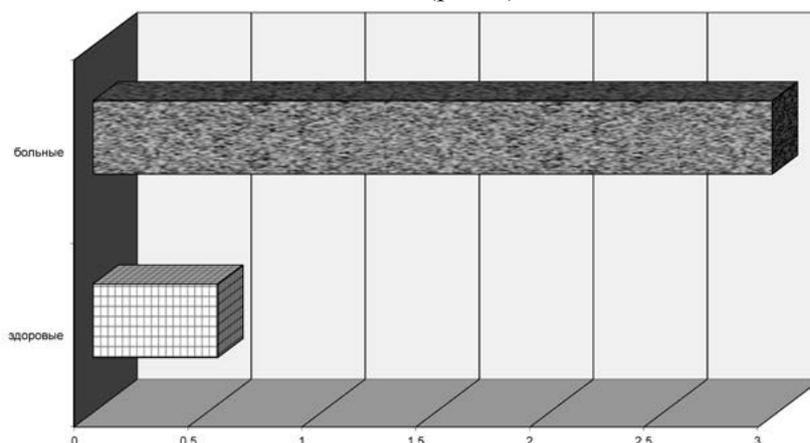


Рис. 1. Активность МВ-КФК у новорожденных с транзиторной ишемией миокарда



Рис. 2. Вакуолярный тип дистрофии сократительного кардиомиоцита новорожденного. Сократительный кардиомиоцит с признаками очагового повреждения. Митохондрии гетерогенные и содержат пустоты с неровными краями. Кристы митохондрий повреждены. Мембрана локально лизирована. Электроннограмма. Ув. x 25500

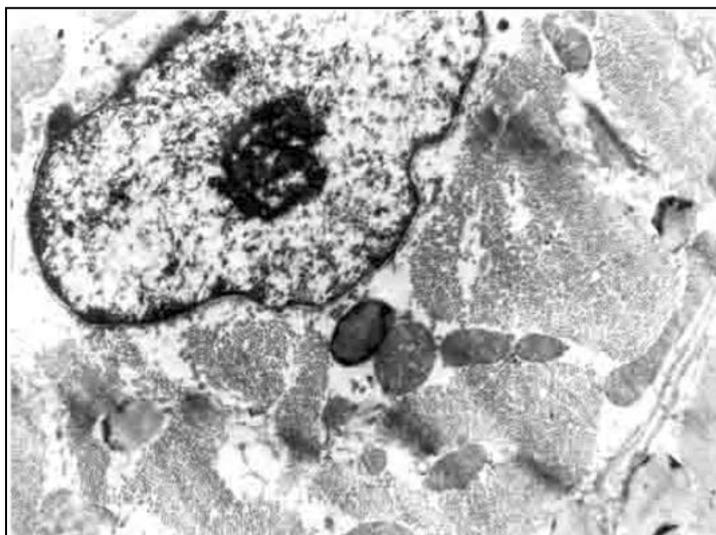


Рис. 3. Сократительный кардиомиоцит новорожденного крысенка в условиях перинатальной гипоксии. Появление остроугольных инвагинатов кариолеммы. Вакуолярный тип повреждения митохондрий и миофибрилл. Саркоплазма содержит липидные включения. Электроннограмма. Ув. x 22500

Для полноты понимания процессов, происходящих в сердце новорожденных под воздействием перинатальной гипоксии, представляет интерес рассмотрение вопроса: какой же феномен развивается при транзиторной ишемии миокарда новорожденных – «гибернация» или «оглушенность»?

Результаты исследования позволяют утверждать, что при транзиторной ишемии миокарда новорожденных развивается феномен «оглушенного» миокарда. Свидетельством этому является наличие дегенеративных изменений (вакуолизация, отек, отечность митохондрий, разрыв мембран, жировые включения), которые, как известно, характерны для ишемического повреждения и клеточной атрофии, и при «гибернированном»

миокарде не прослеживаются [8]. Это, наряду с наличием биохимических проявлений ишемии позволяет рассматривать морфологические изменения, развивающиеся при тяжелой перинатальной гипоксии, как проявление феномена «оглушенного» миокарда [8]. Еще один электронно-микроскопический признак позволяет утверждать, что при гипоксическом повреждении миокарда новорожденных развивается именно «оглушенность», а не «гибернация» – это отсутствие гранул гликогена в кардиомиоцитах новорожденных с транзиторной ишемией миокарда и в экспериментальном материале (рис. 2,3) (в то время как для «гибернации» характерно наличие большого количества гранул гликогена в цитоплазме клеток миокарда) [8], а также потеря кардиомиоцитами

сократительного материала – миофибрилл: в наших же исследованиях миофибриллы выявлялись, хотя и имели признаки ишемического повреждения (рис. 2). Так, поперечная исчерченность миофибрилл была нарушена, что создавало картину разволокнённости, в продольном сечении сократительных кардиомиоцитов значительное число таких поврежденных миофибрилл образовывало миофибриллоподобную массу. Выявлялись также участки пересокращения миофибрилл, так называемые «ригорные» комплексы (рис. 4).

Таким образом, транзиторная ишемия миокарда новорожденных сопровождается развитием феномена «оглушенного» миокарда. Основной

проблемой этого состояния является пролонгация поврежденных внутриклеточных структур, обусловленная действием большого количества свободных радикалов, образующихся при реперфузии, и поддерживающих метаболические нарушения в сердечной мышце, то есть его ишемическую дисфункцию [4,8]. Известно, что размеры некроза обусловлены, главным образом, состоянием метаболизма ишемизированной ткани, а не дефицитом кровотока [1]. Продолжительная ишемия является причиной гибели кардиомиоцитов, а реперфузия в этой стадии ассоциируется с дальнейшим дополнительным повреждением миокарда.

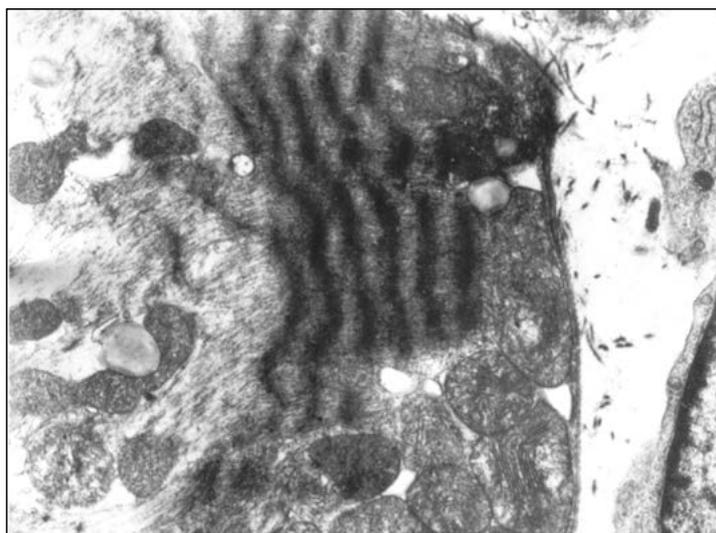


Рис. 4. Сократительный кардиомиоцит крысенка при перинатальной гипоксии

Появление зон пересокращений миофибрилярного аппарата, липидные включения. В митохондриях содержатся электронноплотные включения. Цистерны саркоплазматического ретикулаума значительно расширены. Электроннограмма. Ув.х 25500

Выводы

1. При транзиторной ишемии миокарда новорожденных развивается феномен «оглушенного» («реперфузированного») миокарда, базовым состоянием которого является прогрессирующее повреждение внутриклеточных структур, обусловленное образованием большого количества свободных радикалов, вызывающих дисметаболизм сердечной мышцы и приводящих в конечном итоге к «клеточному инсульту».
2. Развитие феномена «оглушенности» миокарда требует применения патогенетически обоснованной метаболической терапии, направленной на стабилизацию мембран кардиомиоцитов, оптимизацию энергетического обмена ишемизированного миокарда.

Перспективным направлением дальнейших исследований является разработка эффективных методов кардиопротекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галенко-Ярошевский П. А. Экспериментальные аспекты оптимизации фармакотерапии острой ишемии миокарда / П. А. Галенко-Ярошевский, В. В. Гацура. – М.: Медицина, 2000. – 374 с.
2. Загоруйко А. К. Использование компрессионной установки УК-40-2 М в комплексе с камерой избыточного давления КГ для создания повышенного давления и вакуума: Рац. предложение № 1141 от 16.09.1986.
3. Защитный эффект ишемической предпосылки (прекондиционирования): влияние длительности ишемии / А. Н. Хаткевич, С. Н. Дворянцев, В. И. Капелько [и др.] // Кардиология. – 1998. – № 5. – С. 4-8.
4. Ишемия миокарда: от понимания механизмов к адекватному лечению (кр. стол). // Кардиология. – 2000. – № 9. – С. 106-119.
5. Капелько В. И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца / В. И. Капелько // Кардиология. – 2000. – № 9. – С. 78-90.
6. Лутай М. І. Ішемічна хвороба серця та систолічна дисфункція лівого шлуночка. Частина І. Механізми виникнення систолічної дисфункції лівого шлуночка / М. І. Лутай, Ю. Ю. Борсук // Укр. кардіол. журнал. – 1999. – № 1. – С. 57-61.

7. Прахов А. В. Транзиторная ишемия миокарда новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / А. В. Прахов // Педиатрия. – 1996. – № 1. – С. 94-97.
8. «Оглушенный» миокард: экспериментальный феномен или клинический синдром / А. А. Марголина, О. И. Писаренко, И. М. Студнева [и др.] // Анест. и реаниматол. – 1997. – № 2. – С. 25-27.
9. Третьякова О. С. Технологія лікування та вторинна профілактика гіпоксично ушкодженого міокарда у новонароджених / О. С. Третьякова // Охорона здоров'я України. – 2003. – № 1 (8). – С. 70-74.
10. Третьякова О. С. Вторинна мітохондріальна недостатність кардіоміоцитів як маркер енергетичної неспроможності міокарду за умов перинатальної гіпоксії / О. С. Третьякова, І. В. Задніпр'яний // Перинатол. та педіатрія. – 2002. – № 4. – С. 15-17.
11. Genade S. Ishaemic preconditioning (PC): are the opioids involved? / S. Genade, J. A. Moolman, E. Marais // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1999. – Vol.31. – № 6. – P.95.
12. Kersten J. Multifactorial basis for coronary collateralization: a complex adaptive response to ischemia / J. Kersten, P. Pagel, W. Chilian // Cardiovasc. Res. – 1999. – Vol.43. – № 1. – P.44-57.
13. Van der Vusse G. Cardiac fatty acid uptake and transport in health and disease / G. Van der Vusse, M. Van Bilsen, J. Glatz // Cardiovasc. Res. – 2000. – Vol.45. – № 2. – P.279-293.

**ФЕНОМЕН «ПРИГОЛОМШЕНОГО» МІОКАРДУ
ПРИ ТРАНЗИТОРНІЙ ІШЕМІЇ МІОКАРДУ
НОВОНАРОДЖЕНИХ**

*О. С. Третьякова, І. В. Задніпр'яний, Енг Лу Сан, Емероді
Чідера Кенечукву Розе*

**ДУ «Кримський державний медичний
університет ім. С. І. Георгієвського»,
(Україна, м. Сімферополь)**

Резюме. В умовах клінічних спостережень та експерименту досліджено стан серцевого м'язу при перинатальній гіпоксії. Біохімічні та ультраструктурні зміни кардіоміоцитів, виявлені як у новонароджених, так і в експерименті, вказують на розвиток ішемії міокарду. Розглядається питання правомірності використання терміну «приголомшений» міокард при транзиторній ішемії міокарду новонароджених.

Ключевые слова: новонароджені, «приголомшений» міокард, гіпоксія, ішемія, експеримент.

**PHENOMENON OF THE «STUNNED»
MYOCARDIUM AT TRANSITIONAL ISCHEMIA
OF THE MYOCARDIUM OF NEWBORNS**

*O. S. Tretjakova, I. V. Zadnipyrianyj, Eng Lu Sun, Emerodi
Chidera Kenechukvu Rose*

**Crimean State Medical University
named by S. I. Heorhiyevsky
(Ukraine, Simferopol)**

Summary. In the conditions of clinical supervision and experiment the cardiac muscle was investigated at perinatal hypoxia. Biochemical and ultrastructural changes of cardiomyocytes, revealed both at newborns, and in experiment, testify to development of an ischemia of a myocardium. The question of legitimacy of application of the term «the deafened» myocardium is considered at transitional ischemia of a myocardium of newborns.

Key words: the newborns, «the stunned» myocardium, a hypoxia, an ischemia, experiment.

Рецензент: Завідувач кафедри педіатрії № 1
Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова
д.мед.н., професор Яблонь О. С.