



В.Н. Благодаров, М.В. Данилишина, Н.Н. Лагода, О.Г. Рудницкая

МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Ключові слова: зміни міокарда, ішемія міокарда, гостра і хронічна коронарна недостатність, ішемічна хвороба серця.

Ключевые слова: изменения миокарда, ишемия миокарда, острая и хроническая коронарная недостаточность, ишемическая болезнь сердца.

Key words: coronary deficiency, myocardial ischemia, structural - metabolic changes, ischemic heart disease.

Структурні та метаболічні зміни міокарда в умовах гострої і хронічної ішемії виявляються нерівномірністю морфологічних проявів. В основі цієї гетерогенності лежить багатокомпонентний процес, що включає взаємодетерміновані адаптаційні й альтеративні зміни кардіоміоцитів. Функціональна активність одних клітин міокарда суттєво відрізняється від активності інших. Це зумовлено початковим різним структурним і функціональним станом кардіоміоцитів і поглиблюється за рахунок поєднання процесів альтерації і адаптації, що перебігають паралельно на фоні ішемії міокарда. Тому можемо спостерігати зменшення функціональних потенцій в одних клітинах на фоні гіперфункції інших. В умовах хронічної ішемії виявляється превалювання нарощування маси міокарда за рахунок замісної та робочої гіпертрофії кардіоміоцитів і за рахунок склеротичних змін стромы міокарда, що приєднуються до цих процесів. Такі морфологічні зміни призводять до розвитку міокардіальної недостатності й можуть супроводжуватись змінами електричної стабільності міокарда.

Структурные и метаболіческие изменения миокарда в условиях острой и хронической ишемии проявляются неравномерностью морфологических проявлений. В основе данной гетерогенности лежит многокомпонентный процесс, включающий взаимопровоцирующиеся адаптационные и альтеративные изменения кардиомиоцитов. Функциональная активность одних клеток миокарда существенно отличается от активности других. Это обусловлено изначальным различным структурным и функциональным состоянием кардиомиоцитов и усугубляется сочетанием параллельно протекающих на фоне ишемии миокарда процессов альтерации и адаптации. Поэтому можем наблюдать уменьшение функциональных потенциалов в одних клетках на фоне гиперфункции других. В случае хронической ишемии выявляется превалирование наращивания массы миокарда за счет заместительной и рабочей гипертрофии кардиомиоцитов и за счет присоединяющихся склеротических изменений стромы миокарда. Данные морфологические изменения приводят к развитию миокардиальной недостаточности и могут сопровождаться изменением электрической стабильности миокарда.

Structural and metabolic changes of myocardium in acute and chronic ischemia have different morphologic features. Multicomponent process which includes interprovoked adaptational and alternative changes of cardiac hystiocytes is in the basis of this heterogeneity It is caused by a primary various structural and functional state of cardiomyocytes and it is aggravated by combination of processes of alteration and adaptation simultaneously proceeding against the background of myocardial ischemia. Therefore, we can observe reduction of functional potentialities in one cells against hyperfunction of others. In case of a chronic ischemia the prevalence of escalating of weight of myocardium because of a replaceable and working hypertrophy of cardiomyocytes and due to the joining sclerous changes of myocardium stroma. This morphological changes lead to deficiency of cardiomyocytes and can be accompanied by the changes of the electric stability of myocardium.

Енергетическое обеспечение насосной функции сердца в широком диапазоне его деятельности – от состояния покоя до уровня максимальной нагрузки – происходит за счет коронарного резерва. Его величина определяется способностью сосудистого русла во много раз увеличивать коронарный кровоток соответственно потребности миокарда в кислороде. В обычных условиях при интактных артериях сердце находится в состоянии «суперперфузии», т. е. доставка кислорода несколько превышает уровень потребления кислорода миокардом [8].

Известно, что в основе развития ишемической болезни сердца лежит ограничение гемоперфузии миокарда [1]. Классически острая ишемия характеризуется развитием дистрофических и некротических изменений миокарда, хроническая же – явлений склероза [1,4,6,8]. Вместе с тем, характер изменений миокарда морфологически намного сложнее.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести исследование для более глубокого ознакомления со структурно-функциональными особенностями миокарда в условиях острой и хронической ишемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследованы сердца людей, страдавших при жизни хронической ишемической болезнью сердца (30 наблюдений), а также использована вазопрессиновая модель рецидивирующей

шей коронарной недостаточности (0,2 ед/кг вазопрессина внутривенно 1 раз в сутки в течение 1, 2 и 4 недель).

Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизон, гликозаминогликаны выявляли альциановым синим, нейтральные мукополисахариды – PAS-реакцией.

Для электронной микроскопии образцы ткани из различных отделов левого желудочка фиксировали в забуферных изотонических растворах 4% параформа, 1% OsO₄ и заключали в эпоксидные смолы по стандартной прописи. Ультратонкие срезы получали на приборе LKB-8800, контрастировали солями тяжелых металлов и исследовали в электронном микроскопе ПЭМ-125. Ультрацитохимически выявляли некомпенсированные отрицательные заряды гликозаминогликанов (тест с ферризолеом).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований показали, что изменения миокарда при остром прекращении его кровоснабжения и при постепенно развивающемся и прогрессирующем ограничении коронарного кровотока структурно-метаболически и, соответственно, клинически различны. Как правило, в миокарде и при острой, и при хронической ишемии наблюдается сочетание патологических изменений и адаптационных реакций, что,



в результате, способствует развитию морфологической гетерогенности кардиомиоцитов.

В патогенезе коронарной недостаточности играют роль факторы, влияющие на уровень потребления кислорода миокардом и на величину коронарного кровотока. Во многих случаях причиной возникновения острой ишемии является распространение поражения коронарных артерий с развитием критической степени их сужения в связи с прогрессирующим атеросклерозом, спазмом коронарных артерий, присоединившимся коронарным тромбозом, субинтимальными кровоизлияниями.

Многочисленные клинические исследования доказали существенную роль спазма коронарных артерий в патогенезе ишемии и развитии инфаркта миокарда. Установлено, что стенокардия Принцметалла, при которой ведущим в патогенезе является спазм коронарных артерий, в 20% случаев заканчивается трансмуральным инфарктом миокарда. Патоморфологическим фактором, способствующим развитию фатального спазма коронарных артерий, выступает атероматозный стеноз в сочетании с повышенной агрегационной способностью тромбоцитов [6].

В действительности имеет место сочетание всех факторов, ведущих к окклюзии коронарных артерий. Тромбоз коронарных артерий чаще всего происходит в местах наиболее выраженного атеросклеротического поражения вследствие альтеративных изменений интимы этих артерий, а в сочетании с ангиоспазмом способствует развитию критической ишемии миокарда [5].

В механизме развития острой коронарной недостаточности принципиальным является прямая связь с остро возникшим прекращением или резким уменьшением кровотока в одной или нескольких ветвях венечных артерий. Именно внезапно возникшее нарушение кровоснабжения миокарда или внезапное увеличение его степени ведет к развитию фатальной ишемии и, возможно, некрозу области сердца, соответствующей бассейну данного сосуда. В отдельных случаях острая коронарная недостаточность может возникнуть, очевидно, и на фоне неизменной венечной системы при чрезмерной физической нагрузке на сердце [8].

Таким образом, клинические проявления и исход острого коронарного криза зависят от степени выраженности и распространенности атеросклероза, эффективности коллатерального кровообращения, особенностей строения венечной системы, а также от непосредственных механизмов, ответственных за острое нарушение коронарного кровообращения.

В этих условиях важнейшее значение имеет длительность острого эпизода нарушения коронарного кровообращения. При исследовании сократительной способности левого желудочка сердца через 5 минут после перевязки левой коронарной артерии у животных появлялась умеренная тахикардия, нарастающая до 40-й минуты эксперимента, с дальнейшей тенденцией к уменьшению. Энергетический дефицит появлялся уже через 5 минут после перевязки венечной артерии, сохранялся на том же уровне в течение 20 минут, затем к 40-й минуте начинал уменьшаться, а к

третьим суткам эксперимента полностью исчезал [6].

Изначально наблюдается не одинаковое состояние кардиомиоцитов, что в условиях острой коронарной недостаточности приводит к перераспределению функциональной нагрузки между ними. Это сочетается с неравномерностью микроциркуляторных нарушений, усугублением ишемии в отдельных клетках, и в итоге провоцирует доминирование в одних кардиомиоцитах изменений альтеративного характера, которые существенно отличаются по глубине в различных клетках, а в других – адаптационного характера. Таким образом формируется морфологическая гетерогенность миокарда.

Исходя из понимания единства структуры и функции, можно считать, что чем сложнее функция той или иной структуры, тем сложнее должна быть ее организация и тем более широкая гамма изменений может возникнуть при воздействии на эту структуру. Наиболее сложную организацию в клетках миокарда имеют митохондрии, основной функцией которых является генерация энергии. Именно они первыми подвергаются изменениям в патологических условиях. Одной из ранних стереотипных реакций митохондрий, отражающих повышение их функциональной активности, является набухание этих органелл, связанное с изменением интенсивности их дыхания. Одновременно с набуханием происходит фрагментация, гомогенизация крист и расширение межмембранных пространств.

При острой коронарной недостаточности выявляются также изменения миофибрилл кардиомиоцитов, а именно появляются участки деструкции и участки гомогенизации, неравномерное их сокращение. Изменения саркоплазмы заключаются в появлении различной степени отека и снижении при этом ее электронной плотности. Канальцы саркоплазматического ретикулума резко расширены, со скоплением в них осмиофильной массы или внутриклеточных органелл, в основном разрушенных.

Характерная высокая скорость образования энергии в миокарде необходима для удовлетворения постоянной потребности его в АТФ, который расходуется при сократительных процессах, на поддержание градиентов ионов и на другие метаболические функции. Именно регуляция коронарного кровотока обеспечивает постоянное поступление кислорода к кардиомиоцитам, а также коронарный кровоток поддерживает на стабильном уровне необходимое поступление экзогенных субстратов: глюкозы, лактата и свободных жирных кислот [8].

При аноксии тканевое содержание АТФ и фосфокреатина уменьшается, а поглощение глюкозы, распад гликогена и анаэробный гликолиз увеличиваются.

Ишемизация миокарда сопровождается угнетением митохондриального окисления, что сочетается с уменьшением скорости поглощения свободных жирных кислот. Изначально наблюдается накопление $NADH_2$ в митохондриях, приводящее к ингибированию окисления жирных кислот и проявляющееся накоплением ацетил-СоА, ацилкарнитина и свободных жирных кислот внутри клеток [8–10]. Изменения липидного метаболизма при ишемии также выражаются в синтезе аномальных мембранных фосфолипидов, которые



могут оказывать аритмогенное действие [8,9].

В случае пролонгирования ограничения коронарной гемоперфузии логично развитие атрофических процессов на фоне склеротических изменений. Однако установлено, что при хронической ишемической болезни сердца на фоне указанных изменений наблюдается превалирование иных процессов, а именно гипертрофических изменений миокарда.

Таким образом, в морфогенезе хронической рецидивирующей ишемии миокарда привлекает внимание многофакторность качественной и количественной перестройки кардиомиоцитов и стромы миокарда. Известно, что кардиомиоциты – высокодифференцированные постмитотические клетки – у большинства млекопитающих не способны к делению во взрослом возрасте, поэтому компенсация дисфункции сердечной мышцы в результате гибели части кардиомиоцитов осуществляется за счет внутриклеточной регенерации жизнеспособных клеток. При этом наблюдается гипертрофия неповрежденных клеток, обусловленная гиперплазией клеточных органелл, ответственных за функцию, – в первую очередь, миофибрилл. То есть, внутриклеточная реорганизация кардиомиоцитов характеризуется уменьшением суммарного объемного отношения основных цитоплазматических органелл к объему миофибрилл.

Данные изменения соответствуют фазе адаптационной гипертрофии кардиомиоцитов, обусловленной дополнительным функциональным напряжением механизмов физиологической регенерации клетки. Позднее рабочая гипертрофия дополняется гипертрофией заместительной, которая является следствием перераспределения сократительной функции между поврежденными и неповрежденными клетками, сохраняющими способность к гиперфункции [6].

Перестройка миокарда сопровождается прогрессирующим энергодиффицитом и ограничением сократительной функции клеток миокарда, а в дальнейшем – формированием миокардиальной недостаточности.

Реорганизационные процессы миокарда осуществляются параллельно с уменьшением объемной плотности капилляров и изменениями интерстиция, обусловленными увеличением объемной плотности соединительной ткани, что при пролонгировании ишемии приводит к развитию диффузного кардиосклероза. Это объясняется гипоксической стимуляцией клеточных элементов фибробластического ряда с выраженным сдвигом в сторону их юных форм, которые интенсивно продуцируют гликозаминогликаны и склеропротеиды [2].

Избыточное количество гликозаминогликанов и грубодисперсных протеидов в интерстиции приводит к накоплению белково-полисахаридных комплексов, которые провоцируют изменения проницаемости основного вещества соединительной ткани и осаждаются на фибриллах

коллагена, нарушая его свойства и способствуя прогрессированию склеротических процессов в миокарде [2,3].

Таким образом, гетерогенность миокарда при хронической коронарной недостаточности объясняется наращиванием массы и кардиомиоцитов, и стромальных структур.

ВЫВОДЫ

Ультрамикроскопически подтверждено, что структурные и метаболические изменения миокарда при развитии ишемии различной длительности, как острой, так и хронической, проявляются морфологической и функциональной гетерогенностью, в основе которой лежит многокомпонентный процесс, включающий взаимодействующие адаптационные и патологические изменения кардиомиоцитов. Это сопровождается снижением функциональной активности одних групп кардиомиоцитов на фоне компенсаторного ее повышения в других. Компенсаторная гиперфункция со временем сменяется периодом относительного покоя кардиомиоцитов, что в последующем способствует их ускоренному износу и дезинтеграции. Все эти морфофункциональные признаки альтернативного и компенсаторного характера создают предпосылки для развития сердечной недостаточности и для нарушения электрической стабильности миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни сердечно-сосудистой системы / Под ред. Е. Браунвальда, К.Дж. Иссельбахера, Р.Г. Петерсона, Д.Д. Вильсон, Б.Д. Мартина, А.С. Фаучи – М.: Медицина, 1995. – 446 с.
2. Гавриш А.С. Морфофункциональные эквиваленты адаптационной и патологической перестройки сократительного миокарда при коронарной недостаточности / Гавриш А.С. // Укр. кард. журн. – 2000. – №4. – С. 76–81.
3. Гавриш А.С. Структурно-метаболические аспекты гетерогенности вентрикулярных кардиомиоцитов при коронарной недостаточности / Гавриш А.С., Благодаров В.Н., Вербицкий В.В., Данилишина М.В. // Лікарська справа. – 2003. – №7. – С. 34–39.
4. Непомнящих Л.М. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце / Непомнящих Л.М. – Новосибирск: Наука, 1991. – 315 с.
5. Орлов Л.Л. Сократительная функция и ишемия миокарда / Орлов Л.Л., Шилов А.М., Ройтберг Г.Е. – М.: Наука, 1987. – 248 с.
6. Пауков В.С. Элементы патологии сердца / Пауков В.С., Фролов В.А. – М.: Медицина, 1982. – 272 с.
7. Петрищев Н.Н. Ишемическая адаптация миокарда: патофизиологические механизмы и возможные перспективы практического применения / Петрищев Н.Н., Шляхто Е.В., Власов Т.Д., Галарудза М.М. // Рос. физиол. журнал. – 2001. – №5. – С. 688–705.
8. Сперелакис Н. Физиология и патофизиология сердца: В 2 т. / Сперелакис Н. – Т. 1. – М.: Медицина, 1990. – 624 с.
9. Botchway A.N.S. Electrophysiological changes during myocardial ischaemia and reperfusion associated with regression of left ventricular hypertrophy for 42 days in the guinea-pig: Abstr. Sci. Meet. Physiol. Soc., Pucon, 13-16 Nov., 1999. / Botchway A.N.S., Turner M.A., Fry C.H., Sheridan D.J., Flores N.A. // J. Physiol. Proc. – 2000. – 523. – С. 105–106.
10. Das Anibh M. Regulation of mitochondrial ATP synthase activity in human myocardium / Das Anibh M. // Clin. Sci. – 1998. – №5. – С. 499–504.
11. Theroux P. Protection of the myocardial cell during / Theroux P. // Amer. J. Cardiol. – 1999. – №10A. – С. 36–96.

Сведения об авторах:

Благодаров В.М., д. мед. н., профессор, зав. каф. патоморфологии НМУ им. А.А. Богомольца.

Данилишина М.В., к. мед. н., доцент каф. патоморфологии НМУ им. А.А. Богомольца.

Лагода Н.Н., к. мед. н., доцент каф. патоморфологии НМУ им. А.А. Богомольца.

Рудницкая О.Г., к. мед. н., доцент каф. патоморфологии НМУ им. А.А. Богомольца.

Адрес для переписки:

Лагода Наталья Николаевна. 02105, г. Киев, пр-т Гагарина, 3, кв. 70. Тел.: (044) 234 43 54. E-mail: n.n.lagoda965@gmail.com