

О.Ю. БАРНЕТТ, к. мед. н.

/Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького/

Клітинне ремоделювання міокарда при артеріальній гіпертензії як фактор ризику розвитку серцевої недостатності та ішемічної хвороби серця

Резюме

Клітинні механізми ремоделювання міокарда при артеріальній гіпертензії і причини виникнення серцевої недостатності на сьогоднішній день опинилися в центрі уваги багатьох дослідників. Термін «ремоделювання міокарда» введений в літературу N. Sharp наприкінці 70-х років для позначення структурних і геометричних змін серця після гострого інфаркту міокарда. Пошкодження зазнають три важливі компоненти міокарда, а саме кардіоміоцити, строма і судинне русло. Важливим в даній ситуації є застосування оптимальних заходів, здатних протидіяти ремоделюванню міокарда.

Ключові слова: ремоделювання міокарда, апоптоз, гібернація кардіоміоцитів, систолічна дисфункція лівого шлуночка

Артеріальна гіпертензія (АГ) є незалежним фактором ризику розвитку серцевої недостатності (СН) та ішемічної хвороби серця (ІХС) [3]. За наявності ознак гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) загроза розвитку ІХС зростає у 3–5 разів, а СН – від 6 до 17 разів [8]. Клітинні механізми ремоделювання міокарда при АГ і причини виникнення СН на сьогоднішній день опинилися в центрі уваги багатьох дослідників [5]. Фундаментальні дослідження у клітинній кардіології віднесені до пріоритетних у сфері діяльності НАМН і МОЗ України на найближчі 25–30 років.

Термін «ремоделювання міокарда» введений в літературу N. Sharp наприкінці 70-х років для позначення структурних і геометричних змін серця після гострого інфаркту міокарда (ІМ) [13]. У буквальному сенсі ремоделювання – це процес зміни існуючої структури, її перебудова. Ремоделювання серця – це його структурно-геометричні зміни, що виникають під дією патологічного чинника і призводять фізіологічну і анатомічну норму до патології. Основні геометричні типи ремоделювання ЛШ пов'язані з умовами, в яких вони формуються. Наприклад, перевантаження тиском при артеріальній гіпертензії призводить до збільшення числа саркомерів і товщини кардіоміоцитів, товщини стінок і формування концентричного типу геометрії ЛШ. З іншого боку, перевантаження об'ємом викликає збільшення довжини кардіоміоцитів, зменшення товщини стінок ЛШ, збільшення розміру порожнини шлуночка та формування ексцентричного типу геометрії. ІМ є поєднанням цих патогенетичних механізмів, коли розтягнення і збільшення інфарктної зони призводить до зростання об'єму ЛШ одночасно з перевантаженням об'ємом і тиском позаінфарктних ділянок міокарда [1, 10]. Основу цих процесів складають порушення на клітинному рівні як кардіоміоцитів, так і інтерстиційного матриксу [7, 9].

Кардіоміоцити – високодиференційовані спеціалізовані клітини, внаслідок чого у них втрачена здатність до поділу. У відповідь на зростання навантаження при ІМ, АГ кардіоміоцити гіпертрофуються, в них підвищується синтез білка і продукція саркоплазма-

тичних скорочувальних одиниць. Пусковими стимулами гіпертрофії є норадреналін, ангіотензин ІІ, ендотелін, локальні пептиди, що стимулюють ріст клітин, та фізичні фактори, такі як збільшення перед- і післянавантаження, що викликає розтягнення кардіоміоцитів. У той час як інші клітини у відповідь на молекулярні сигнали, викликані впливом несприятливих факторів, здатні ділитися, кардіоміоцити, зупинені в G0-фазі клітинного циклу, здатні відповісти тільки гіпертрофією.

Роль проліферації фібробластів і ендотеліальних клітин при АГ та ІМ має не менш важливе значення у розвитку СН. Фібробласти і ендотеліальні клітини активуються у відповідь на ішемічне ушкодження. В результаті стимуляції фібробластів підвищується синтез колагену, що призводить до фіброзу як інфарктних, так і неінфарктних ділянок міокарда, збільшенню його «жорсткості» з виникненням діастолічної дисфункції.

Підвищена продукція альдостерону при АГ, як наслідок активації РААС, стимулює синтез колагену фібробластами, а також може відігравати певну роль в загибелі кардіоміоцитів шляхом впливу на електролітний баланс [2, 4, 11, 14]. Ураження інтерстицію при ІМ ініціює запальну реакцію з лейкоцитарною інфільтрацією і вивільненням протеолітичних ферментів, зокрема матриксних металопротеїназ (ММП), які відіграють важливу роль у подальшій деградації колагену і експансії інфаркту. Згодом починає переважати активність тканинного інгібітора ММП-1 і процес зміщується у бік інфільтрації фібробластами, відкладання колагену і формування рубця [6–12].

Враховуючи той факт, що пошкодження зазнають три важливі компоненти міокарда, а саме кардіоміоцити, строма і судинне русло, а також беручи до уваги різнопланові незворотні ускладнення, зумовлені підвищеною концентрацією альдостерону при серцево-судинній патології, важливими в даній ситуації є оптимальні заходи, здатні протидіяти ремоделюванню міокарда. Максимальний захист кардіоміоцитів, строми, клітин судинного русла,

а також блокада негативних наслідків підвищеної продукції альдостерону, як складова кардіо- і васкулопротекторної та нейро-модуючої терапії, повинна розглядатися в якості важливого терапевтичного підходу у попередженні ремоделювання міокарда та профілактиці прогресування СН, порушень ритму, а також раптової смерті.

Мета дослідження – з'ясувати особливості клітинного ремоделювання міокарда під впливом АГ та ІХС і розкрити причини розвитку діастолічної та систолічної дисфункції лівого шлуночка для покращення лікування і профілактики цих коморбідних захворювань.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 50 пацієнтів, у 75% яких була АГ у поєднанні з інфарктом міокарда (ІМ), післяінфарктним кардіосклерозом чи стенокардією. Досліджували ультраструктуру біоптатів міокарда, отриманих при аорто-коронарному шунтуванні (n=18) і/або після інфарктної аневризмектомії (n=8), а також вивчали експрес-некропати ЛШ у померлих від інфаркту (n=24). Біопсію міокарда проводили за інформованої згоди пацієнтів, а експрес-некропію – згідно з наказом МОЗ України №81 від 12.05.92 р. Серед оперованих були чоловіки віком 38–61 рік (медіана 51,5 року), а серед померлих – 18 чоловіків і 8 жінок (медіана 61 рік). У переважної більшості оперованих хворих була систолічна дисфункція ЛШ (28–50%). Контролем служив міокард 7 осіб (медіана 50,6 року), які померли від екстракардіальних причин. Підрахунок гіпертрофованих, гібернованих, оглушених, апоптично і некротично змінених кардіоміоцитів (КМЦ) виконували за допомогою напівкількісного методу за S. Naguech (1999).

Результати та їх обговорення

Майже 10% КМЦ у померлих контрольної групи мали ознаки гіпертрофії, апоптоз виявлено у 1–2% міоцитів і у 4–5% ендотеліоцитів кровоносних капілярів (низький рівень ремоделювання). З'ясовано, що вже на першій стадії АГ спричиняє гіпертрофію і ремоделювання КМЦ. При II і III стадіях захворювання спостерігається збільшення ширини і довжини КМЦ в результаті потовщення міофібрил і появи додаткових саркомерів; відбувається потов-

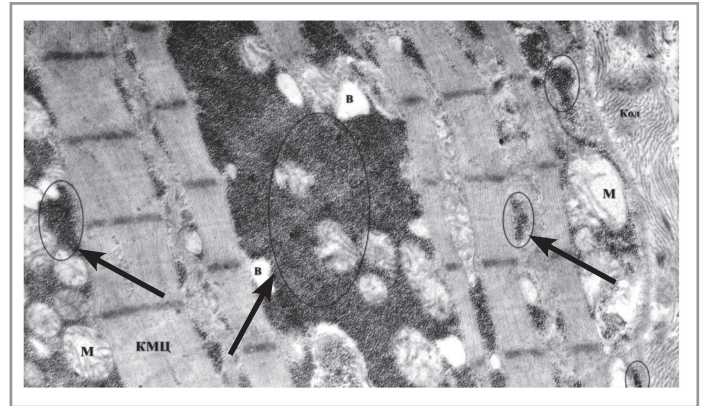


Рис. 2. Тяжка гібернація гіпертрофованого кардіоміоцита (КМЦ). Ішемія і дегенерація мітохондрій (М). Накопичення маси глікогену (→) в центральній частині КМЦ, а також між міофібрилами. Вакуолізація (В) саркоплазми. Міжміоцитарний фіброз міокарда за рахунок збільшення кількості колагенових фібрил (Кол). АГ, III ст. ІМ. Інтактна зона. Збільш. x 10.000

щення ендотелію капілярів і артеріол, звуження їх просвіту, а також руйнування та редукція мікроциркуляційного русла. За цих умов виникає нерівномірний перерозподіл мітохондрій в КМЦ, фрагментація і вогнищевий лізис міофібрил, а також нагромадження гранул глікогену в місцях деструкції саркоплазми, що є передумовою і класичною ознакою гібернації гіпертрофованих клітин (рис. 1). В інтактних ділянках гіпертензивного серця при наявності ІМ виявлено до 50% гібернованих КМЦ (рис. 2), що є однією з причин гіпокінезії ЛШ (помірний рівень ремоделювання). У біоптатах і некроптатах із гіпокінетичних стінок ЛШ поза зоною інфаркту, при смерті від гострої серцевої недостатності виявлено >50% гібернованих КМЦ і присутні клітини з ознаками апоптозу та некрозу (>10%) – високий рівень ремоделювання (рис. 3). Ознакою апоптозу КМЦ є нерівномірна конденсація гетерохроматину в ядрах із подальшим їх каріореक्सом, поява дрібних мітохондрій і вакуолізація саркоплазми. За наявності ІМ, але відсутності АГ, кількість гібернованих, апоптично і некротично змінених КМЦ в інтактних ділянках ЛШ не перевищує 20–30%, що залежить від ступеня хронічної коронарної недостатності і стану мікроциркуляторного

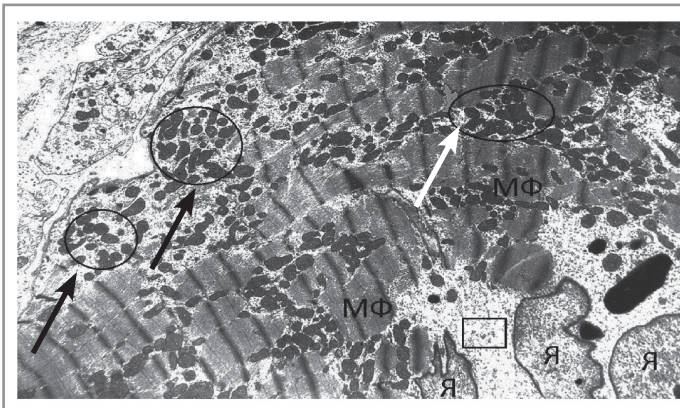


Рис. 1. Електронна мікрофотографія гіпертрофованого кардіоміоцита округлої форми зі збільшенням дрібних мітохондрій (→) та концентрично розташованими міофібрилами (МФ). Навколо поліплоїдних ядер (Я) збільшена кількість гранул глікогену (□) як ознака його гібернації. Пац. А., 60 р. ІМ. АГ, III стадія. Гіпертензивне серце. Збільш. x 2000

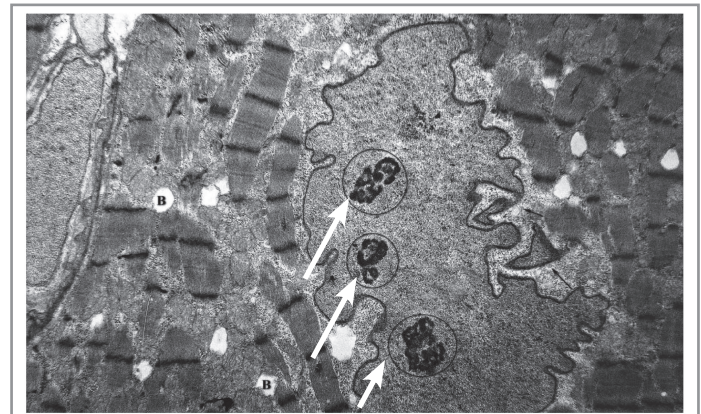


Рис. 3. Фрагмент гібернованого кардіоміоцита з ознаками апоптозу: різка його деформація з ознаками каріореक्सису, конденсація ядерного гетерохроматину у формі компактних і фрагментованих псевдо-ядерців (→). Вакуолізація саркоплазми (В). АГ, III стадія. ІМ нижньої стінки ЛШ. Кардіогенний шок. Збільш. x 4000

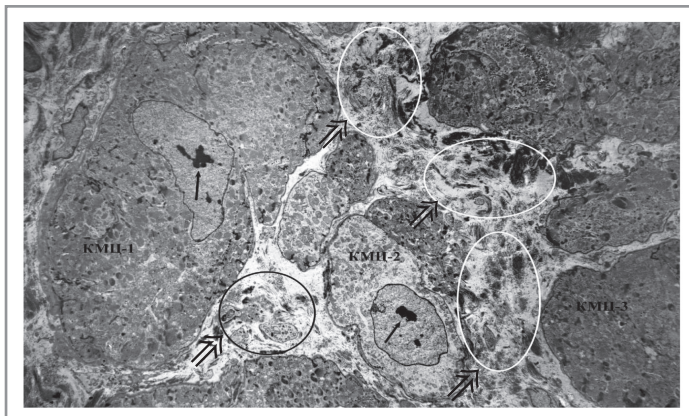


Рис. 4. Дисоціація гібернованих КМЦ, які гинуть шляхом апоптозу, про що свідчить конденсація ядерного гетерохроматину (→). Вони дисоційовані, розмежовані набряклою стромою і пучками колагенових фібрил (⇒). Навколорубцева ділянка при післяінфарктному кардіосклерозі. Збільш. x 1 500

русла. З'ясовано, що гібернація, апоптоз і вогнищеві некрози КМЦ у навколорубцевих та інтактних ділянках ЛШ, при поєднанні АГ з ІМ, асоційовані з руйнуванням кровоносних капілярів. За цих обставин виникає набряк інтерстицію і дисоціація КМЦ (рис. 4), що переважно трактується як *slippage* (проковзування). Цей феномен супроводжується збільшенням кількості неміоцитарних клітин в інтерстиції (моноцитів/макрофагів, лейкоцитів, лімфоцитів, тканинних базофілів), котрі продукують прозапальні цитокіни, що призводить до лізису колагенових фібрил, сприяє апоптозу КМЦ та появі систолічної дисфункції ЛШ. Дещо пізніше в інтерстиції збільшується кількість фібробластів, які започатковують фіброз міокарда, синтезуючи колагенові фібрили і еластичні волокна в ділянці інфаркту та позаінфарктній зоні (рис. 4).

Висновки

АГ призводить до гіпертрофії КМЦ і ремоделювання мікроциркуляторного русла, що свідчить про існування гіпертензивної кардіоміопатії і васкулопатії. Гіпертрофія міокарда сприяє гібернації КМЦ, яка є передвісником їх апоптозу. Електрокардіографічні і Ехо-КГ ознаки гіпертензивного серця та діастолічної дисфункції міокарда корелюють з наявністю гібернованих КМЦ. ІМ, крім некрозу, призводить до апоптозу і некрозу КМЦ у різних ділянках міокарда та переходу діастолічної дисфункції ЛШ – у систолічну. Апоптоз і некроз гіпертрофованих КМЦ сприяє експансії інфаркту, зменшенню маси і скоротливої здатності міокарда та виникненню хронічної і гострої СН. Важливим чинником підтримки життєздатності гібернованих КМЦ і профілактики СН є своєчасне призначення васкуло- і кардіопротекторів з доведеною здатністю попереджувати апоптоз клітин міокарда (ІАПФ, карведілол, спіронолактон) та вчасна реваскуляризація.

Список використаної літератури

1. Арипов М.А., Бережинский И.В., Иващенко А.А. // Ишемическое ремоделирование левого желудочка: методологические аспекты, вопросы диагностики и лечения / под ред. Л.А. Бокерия и др. – М., 2002.
2. Глезер М.Г. // Клиническая геронтология. – 2000. – Т. 6, №1–2. – С. 33–43.
3. Свіщенко Є.П. Виявлення та лікування артеріальної гіпертензії в Україні: реальність та перспективи // Український кардіологічний журнал. – 2010. – Додаток 1. – С. 13–15.
4. Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. et al. // J. Coll. Cardiol. [Amer.]. – 2000. – Vol. 35. – P. 569–582.
5. Henry S., Lee B., Randall B., Lee J. et al. // JACC. – Vol. 57. – P. 9–17.
6. Hirohata S., Kusachi S., Murakami M. et al. // Heart. – 1997. – Vol. 78, №3. – P. 278–284.
7. Mannaerts H.F.J., Van der Heide J. A., Kamp O. et al. // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 680–687.
8. National Clinical Guideline Center. Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 127: Methods, evidence, and recommendations, 2011.
9. Olivetti G., Quaini F., Sala R. et al. // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1994. – Vol. 28. – P. 2005–2016.
10. Opie L.H., Commerford P.J., Gersh B.J. et al. // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 356–367.
11. Vantrimpont P., Rouleau J., Ciampi A. et al. // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 1552–1563.
12. Volders P.G.A., Willems I.E.M.G., Cleutjens J.P.M. et al. // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1993. – Vol. 25. – P. 1317–1323.
13. White H.D., Norris R.M., Brown M.A. et al. // Ibid. – 1987. – Vol. 76. – P. 44–51.
14. Yousef Z.R., Redwood S.R., Marber M.S. // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 2000. – Vol. 14. – С. 243–252.

Резюме

Клеточное ремоделирование миокарда при артериальной гипертензии как фактор риска развития сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца

О.Ю. Барнетт

Клеточные механизмы ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии и причины возникновения сердечной недостаточности на сегодняшний день оказались в центре внимания многих исследователей. Термин «ремоделирование миокарда» введен в литературу N. Sharp в конце 70-х годов для обозначения структурных и геометрических изменений сердца после острого инфаркта миокарда. Повреждениям подвергаются три важные компонента миокарда, а именно кардиомиоциты, строма и сосудистое русло. Важным в данной ситуации является применение оптимальных мер, способных противодействовать ремоделированию миокарда.

Ключевые слова: ремоделирование миокарда, апоптоз, гибернация кардиомиоцитов, систолическая дисфункция левого желудочка

Summary

Cellular Myocardial Remodeling in Hypertension as a Risk Factor of Heart Failure and Coronary Artery Disease

O.Yu. Barnett

Cellular mechanisms of myocardial remodeling in hypertension and heart failure are at the interest of many researchers. The term «myocardial remodeling» was introduced by N. Sharp in late 70s and is referred to the structural and geometrical changes of the heart caused by acute myocardial infarction. Damage to undergo three important components of the myocardium, such as cardiomyocytes, stroma and vasculature. Additionally, it is important to use the best measures that are able to prevent the myocardium remodeling.

Key words: myocardium remodeling, apoptosis, cardiocyte hibernation, left ventricular systolic dysfunction