

РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST: УЧАСТЬ ТЕХНОГЕННИХ КСЕНОБІОТИКІВ

Г.В. Світлик, Ю.Г. Кияк, М.О. Гарбар, М.П. Галькевич, О.Ю. Барнетт, Г.Ю. Кияк, Ю.О. Світлик

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова:
інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, професійно-шкідлива праця, післяінфарктне ремоделювання міокарда, хронічна аневризма лівого шлуночка, ультраструктурні зміни кардіоміоцитів, функціональний стан міокарда.

Клінічна та експериментальна патологія Т.17, №1 (63). С.105-112.

DOI:10.24061/1727-4338.XVII.1.63.2018.86

E-mail: h.svitlyk@gmail.com

Мета роботи - з'ясувати роль професійно-шкідливої праці як фактора ризику ремоделювання міокарда та погіршення його функціонального стану після перенесеного гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST.

Матеріали і методи. У проспективне дослідження залучено 244 пацієнти з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST, 119 з яких спостерігали впродовж 5 років в амбулаторних умовах. Враховували наявність в анамнезі професійно-шкідливої праці. З'ясовували функціональний стан міокарда (згідно результатів електрокардіографічного обстеження). Досліджували ультраструктуру кардіоміоцитів периферичних ділянок аневризми лівого шлуночка, отриманих під час оперативного втручання - аортокоронарного шунтування з резекцією аневризми.

Результати. Встановлено, що у пацієнтів із професійно-шкідливою працею при виникненні гострого інфаркту міокарда достовірно нижча фракція викиду лівого шлуночка, менш відчутна її позитивна динаміка упродовж стаціонарного етапу лікування та в умовах амбулаторної післяінфарктної реабілітації, частіше формується хронічна аневризма лівого шлуночка. При ультраструктурному дослідженні кардіоміоцитів периферичних ділянок аневризми з'ясовано, що в цих осіб значно більша кількість гібернованих та апоптично змінених клітин, які нерідко гинуть шляхом вторинного некрозу.

Висновки. Тривалий пошкоджуючий вплив техногенних ксенобіотиків на кардіоміоцити підвищує їх схильність до гібернації, апоптозу і вторинного некрозу. Реваскуляризація міокарда з покращенням його перфузії сприяє відновленню функціонального стану кардіоміоцитів та міокарда в цілому.

Ключевые слова:
инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, профессионально-вредный труд, послеинфарктное remodelирование миокарда, хроническая аневризма левого желудочка, ультраструктурные изменения кардиомиоцитов, функциональное состояние миокарда.

Клиническая и экспериментальная патология Т.17, №1 (63). С.105-112.

Клінічна та експериментальна патологія. 2018. Т.17, №1 (63)

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ЭЛЕВАЦИЕЙ СЕГМЕНТА ST: УЧАСТИЕ ТЕХНОГЕННЫХ КСЕНОБИОТИКОВ

Г.В. Світлик, Ю.Г. Кияк, М.О. Гарбар, М.П. Галькевич, О.Ю. Барнетт, Г.Ю. Кияк, Ю.А. Світлик

Цель работы: выяснить роль профессионально-вредного труда как фактора риска remodelирования миокарда и ухудшения его функционального состояния после перенесенного острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST.

Материалы и методы: 244 пациента с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST наблюдали на стационарном этапе лечения, 119 из них - в течение 5 лет в амбулаторных условиях. Учитывали наличие в анамнезе профессионально-вредного труда. Выясняли функциональное состояние миокарда (согласно результатам эхокардиографического обследования). Исследовали ультраструктуру кардиомиоцитов периферических участков аневризмы левого желудочка, полученных во время оперативного вмешательства - аортокоронарного шунтирования с резекцией аневризмы.

Результаты. Установлено, что у пациентов с профессионально-вредным трудом при возникновении острого инфаркта миокарда достоверно ниже фракция выброса левого желудочка, менее ощутима ее положительная динамика в течение стационарного этапа лечения и в условиях амбулаторной послеинфарктной реабилитации, чаще формируется хроническая аневризма левого желудочка. При ультраструктурном исследовании кардиомиоцитов периферических участков аневризмы выяснено, что в этих лиц значительно больше гибернированных и апоптично измененных клеток, которые нередко поддаются вторичному некрозу.

ISSN 1727-4338

<https://www.bsmu.edu.ua>

Висновки. Длительное повреждающее влияние техногенных ксенобиотиков на кардиомиоциты повышает их склонность к гибернации, апоптозу и вторичному некрозу. Реваскуляризация миокарда с улучшением его перфузии способствует восстановлению функционального состояния кардиомиоцитов и миокарда в целом.

REMODELING OF THE LEFT VENTRICLE IN PATIENTS FOLLOWING ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST-SEGMENT ELEVATION: ROLE OF TECHNOGENIC XENOBIOTICS

H.V. Svitlyk, Y.H. Kyryak, M.O. Harbar, M.P. Halkevych, O.Y. Barnett, H.Y. Kyryak, Yu.O. Svitlyk

Objective. Determine the role of occupational hazards as a risk factor for left ventricle remodeling and left ventricle function reduction in patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI).

Materials and methods. Prospective study included 244 STEMI patients, 119 patients were observed in outpatient clinic for 5 years. We took into account the history of occupationally harmful work. The functional state of the myocardium has been determined (according to the electrocardiographic study). The ultrastructure of cardiomyocytes of regions near the scars (obtained during aneurism resection in bypass grafting surgery) was evaluated.

Results. We have established that in STEMI patients with occupational hazards ejection fraction of left ventricle is significantly lower and its improvement on hospital stage becomes less noticeable, whilst chronic aneurisms of left ventricle are more often formed. The ultrastructure examination of regions near the scars revealed more cells in hibernation and apoptosis, which often die by apoptosis.

Conclusions. The long-term harmful effect of technogenic xenobiotics on cardiomyocytes increases their predisposition to develop hibernation, apoptosis and secondary necrosis. Myocardial revascularization improves its perfusion and improves the function of cardiomyocytes and myocardium in general.

Key words: acute myocardial infarction with ST-segment elevation, occupational hazards, left ventricle remodeling, chronic left ventricle aneurism, ultrastructural changes of cardiomyocytes, myocardial function.

Clinical and experimental pathology. Vol.17, №1 (63). P.105-112.

Вступ

Втрата значної маси міокарда при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST (ГІМЕСТ) супроводжується патологічним ремодельованням лівого шлуночка (ЛШ) з дилатацією його порожнини та погіршенням систолічної функції. Процес ремодельовання визначається величиною зони ураження та гемодинамічним навантаженням, розпочинається в перші години інфаркту міокарда (ІМ) і продовжується тривалий час. Ця універсальна компенсаторно-приспосувальна реакція охоплює зміни як геометрії ЛШ та його маси, так і біології кардіомиоцитів (КМЦ) та компонентів позаклітинного матриксу [1-6].

На клітинному рівні післяінфарктне ремодельовання серця характеризується гіпертрофією, гібернацією та поступовою втратою КМЦ. Гібернація є адаптивною реакцією клітин у відповідь на ішемію і спрямована на збереження цілісності та життєздатності міокарда. Питання про спосіб клітинної смерті КМЦ залишається дискусійним, однак дані клінічних та експериментальних досліджень вказують, що саме апоптоз є провідним у післяінфарктному ремодельованні серця [2, 4, 7].

Апоптоз (грец. $\rho\lambda\tau\omega\sigma\iota\zeta$ - опадання листя), на відміну від некрозу, є генетично запрограмованим висококонтрольованим захисним механізмом, спрямованим на самознищення патологічно змінених клітин. При апоптозі клітина зменшується в розмірах і фрагментується з формуванням апоптичних тілець, які поглинаються здебільшого макрофагами. Відтермінований фагоцитоз апоптичних тілець, за умови важкої ішемії, завершується (шляхом лізису мембрани) їх вторинним некрозом [4].

На сьогоднішній день все більшу увагу дослідників привертає функціональний стан міокарда в пацієнтів, які тривало контактували з виробничими шкідливостями у зв'язку з наявністю професійно-шкідливої праці (ПШП). Шляхом електронномікроскопічних досліджень встановлено, що ксенобіотики зумовлюють як дегенеративні зміни, апоптоз і некроз КМЦ, так і їх компенсаторну гіпертрофію. Вказані патогістологічні зміни лежать в основі ремодельовання міокарда з виникненням дилатації порожнин серця, гіпертрофією його стінок та формуванням так званої токсичної кардіоміопатії [4, 8]. Безперечно, ІМ у пацієнтів із ПШП виникає на фоні попередньо існуючих змін у КМЦ. Однак характер післяінфарктного ремодельовання КМЦ за наявності ПШП на сьогодні встановлений недостатньо.

Мета роботи

З'ясувати роль ПШП як фактора ризику ремодельовання міокарда та погіршення його функціонального стану після перенесеного ГІМЕСТ.

Матеріал і методи дослідження

Проспективне дослідження проведено за участю 244 пацієнтів з ГІМЕСТ, які спостерігались на стаціонарному етапі лікування та впродовж 5 років в амбулаторних умовах. При поступленні до стаціонару вивчали професійний маршрут пацієнта. Наявність в анамнезі ПШП - професійної діяльності в якості водія, слюсаря, токаря, монтажника радіоапаратури, зварювальника, маляра, столяра, штукатура та ін. упродовж не менше 10 років розцінювали як тривалий контакт пацієнта з професійними шкідливостями (група А - 113 осіб у віці Клінічна та експериментальна патологія. 2018. Т.17, №1 (63)

55,18±4,53 років). Групу порівняння склали пацієнти (група Б - 131 особа, середній вік 54,24±6,34 років), умови праці яких із професійними шкідливостями пов'язані не були. Геометрію ЛШ та його функціональний стан визначали з допомогою ЕхоКГ (апарат Sonoline Versa Plus, Siemens, Німеччина), контрольну групу при оцінці результатів склали 29 практично здорових осіб.

На амбулаторному етапі спостерігали 119 пацієнтів із зазначеної вибірки (244 пацієнти з GIMEST): 54 особи - із групи А; 65 осіб - із групи Б. Дев'ять з цих пацієнтів виконано операцію аортокоронарного шунтування (АКШ) з резекцією аневризми ЛШ. Досліджено ультраструктуру біоптатів із периферичних ділянок ЛШ, отриманих під час резекції аневризми.

Результати та їх обговорення

Наводимо динаміку (в процесі нашого спостереження) середніх значень показників, які найбільш інформативно характеризують геометрію ЛШ - кінцево-діастолічний розмір (КДР) та його функціональний стан - фракцію викиду (ФВ) ЛШ (табл. 1 - стаціонарний етап спостереження; табл. 3 - амбулаторний етап).

Виникнення ІМ супроводжувалось незначним зростанням середніх значень КДР ЛШ ($p > 0,05$, група А; $p < 0,05$, група Б; $p_{A-B} = 0,0068$) і статистично значимим зниженням середніх значень ФВ ЛШ в обох групах пацієнтів ($p < 0,05$), без істотної різниці між групами ($p = 0,3717$).

Динаміка досліджуваних показників упродовж стаціонарного етапу лікування розкрила суттєву розбіжність у характері їх змін у межах кожної з груп (А і Б). У всіх пацієнтів спостерігалось помірне збільшення КДР

ЛШ. Однак, якщо серед хворих групи Б ці зміни були незначними (+1,65 %, $p = 0,2586$), то у хворих із ПШП КДР ЛШ зростав на 7,97 % ($p < 0,0001$) і його значення наприкінці стаціонарного етапу лікування статистично значимо ($p_{A-B} = 0,0300$) переважали відповідні у пацієнтів без ПШП.

Позитивними в процесі лікування виявились зміни ФВ ЛШ. Однак у пацієнтів без ПШП значення цього показника зростали статистично значимо (+4,47 %, $p = 0,0003$), на відміну від пацієнтів із ПШП (+2,20%, $p = 0,0931$), і напередодні виписки були достовірно кращими ($p_{A-B} = 0,0049$).

Перебіг захворювання на амбулаторному етапі прослідковано у 119 осіб. Ці пацієнти (середній вік 52,18±6,38 роки) мали стабільний перебіг ІХС: у 86 осіб (72,27%) на фоні післяінфарктного кардіосклерозу спостерігалась клініка стабільної стенокардії напруги ІІ-ІІІ функціонального класу (ФК) (згідно класифікації Канадської асоціації кардіологів), у 33 (27,73%) - безбольова форма ІХС.

Серцева недостатність ФК І (згідно критеріїв Нью-Йоркської Асоціації серця - NYHA) була наявна у 10 (8,40%) хворих, ФК ІІ - у 82 (68,91%) та ФК ІІІ - у 27 (22,69%) осіб (табл. 2).

Відсоток осіб із збереженою систолічною функцією ЛШ серед пацієнтів без ПШП (група Б) суттєво переважав відповідний серед хворих із ПШП ($p < 0,0001$).

Ехокардіографічне обстеження, проведене на амбулаторному етапі спостереження, виявило позитивну динаміку середніх значень КДР ЛШ у всіх пацієнтів (група А: -5,43%, $p = 0,0001$; група Б: -1,62%, $p = 0,0014$), при цьому статистично значимої різниці між величи-

Таблиця 1

Зміни КДР ЛШ та ФВ ЛШ пацієнтів із GIMEST на стаціонарному етапі лікування, з врахуванням наявності ПШП

Показник	Група А (n=113)		Група Б (n=131)		Контрольна група (n=29)
	1	2	1	2	
КДР ЛШ, см	5,27±0,44	5,69±0,79** (+7,97%, $p < 0,0001$)	5,44±0,52*	5,51±0,48* (+1,65%, $p = 0,2586$)	5,11±0,77
ФВ ЛШ, %	45,02±5,38*	46,01±3,16** (+2,20%, $p = 0,0931$)	45,64±5,41*	47,68±5,52** (+4,47%, $p = 0,0003$)	62,00±3,18

Примітки: 1. * - відмінність середніх значень показників, у порівнянні з даними практично здорових осіб, статистично значима ($p < 0,05$); 2. ** - зміни величин впродовж стаціонарного етапу лікування статистично значимі ($p < 0,05$); 3. 1 - поступлення до стаціонару, 2 - виписка; КДР₁: $p_{A-B} = 0,0068$; КДР₂: $p_{A-B} = 0,0300$; ФВ ЛШ₁: $p_{A-B} = 0,3717$; ФВ ЛШ₂: $p_{A-B} = 0,0049$.

Таблиця 2

Клінічні стадії, варіанти (залежно від ФВ ЛШ) та функціональні класи ХСН у досліджуваних пацієнтів (n=119)

Клінічні стадії ХСН*	Група А (n=54)		Група Б (n=65)	
	ФВ ЛШ >40%	ФВ ЛШ ≤40%	ФВ ЛШ >40%	ФВ ЛШ ≤40%
ХСН І (І ФК)	3 (5,55%)	0	7 (10,77%)	0
ХСН ІІ А (ІІ ФК)	21 (38,89%)	9 (16,67%)	49 (75,38%)	3 (4,62%)
ХСН ІІ Б (ІІІ ФК)	5 (9,26%)	16 (29,63%)	1 (1,54%)	5 (7,69%)
Всього	29 (53,70%)	25 (46,30%)	57 (87,69%)	8 (12,31%)

Примітка. * - клінічні стадії ХСН за класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка (1935).

нами КДР ЛШ в осіб обох груп наприкінці амбулаторного періоду спостереження не відмічалось (КДР ЛШ₂: р_{A-B}=0,0818) (табл. 3).

Зросли середні значення ФВ ЛШ - як у пацієнтів групи А (+3,53%, р=0,0058), так і групи Б (+8,39%, р<0,0001). Однак параметри останніх у пацієнтів із ПШП були суттєво нижчими, ніж в осіб без ПШП (на 15,47%, р_{A-B}<0,0001).

У 19 пацієнтів - 15 осіб (27,78%) групи А і 4 (6,15%) - групи Б на амбулаторному етапі спостереження сформувалась хронічна аневризма (ХА) ЛШ. Дев'яти хворим

(6 особам групи А і 3 - групи Б) було проведено оперативне втручання - АКШ з резекцією аневризми. Досліджено ультраструктуру біоптатів, отриманих із перирубцевих зон ЛШ під час резекції аневризми.

Наводимо результати ультраструктурного дослідження біоптатів у двох пацієнтів, із врахуванням наявності ПШП (пацієнт Д., 52 роки) та без неї (пацієнт М., 54 роки), які можуть слугувати класичними моделями післяінфарктного ремоделювання міокарда з врахуванням тривалого попереднього впливу на організм техногенних ксенобіотиків.

Таблиця 3

Динаміка КДР ЛШ та ФВ ЛШ у пацієнтів після перенесеного ГІМЕСТ упродовж 5 років амбулаторного спостереження

Показник	Група А (n=54)		Група Б (n=65)		Контрольна група (n=29)
	1	2	1	2	
КДР ЛШ, см	5,71±0,54*	5,40±0,18* (-5,43%, p=0,0001)	5,54±0,18*	5,45±0,13* (-1,62%, p=0,0014)	5,11±0,77
ФВ ЛШ, %	43,12±3,17*	44,64±2,38* (+3,53%, p=0,0058)	47,55±5,62*	51,54±2,74* (+8,39%, p<0,0001)	62,00±3,18

Примітки: 1. 1 - значення показника на момент виписки пацієнта зі стаціонару (19-20-а доба захворювання); 2 - значення показника наприкінці амбулаторного етапу спостереження (через 5 років після перенесеного ГІМЕСТ); 3. * - різниця середніх значень показників, у порівнянні з даними практично здорових осіб, статистично значима, р<0,05; 4. р_{A-B} - достовірність різниці між групами (КДР ЛШ₁: р_{A-B}=0,0187; КДР ЛШ₂: р_{A-B}=0,0818; ФВ ЛШ₁: р_{A-B}<0,0001; ФВ ЛШ₂: р_{A-B}<0,0001).

Пацієнт Д., 52 роки, понад 20 років працював у контакті з пестицидами. Переніс ГІМЕСТ ЛШ (трансмуральний передньо-перегородково-верхівково-боковий) з появою зубця QS на ЕКГ та формуванням аневризми передньо-бокової стінки ЛШ.

Коронарографія. Збалансований тип. Ліва коронарна артерія (ЛКА): стовбур прохідний; оклюзія проксимального відділу передньої міжшлуночкової гілки, яка виповнюється через колатералі з огинаючої гілки; огинаюча гілка - стеноз проксимального відділу (50%). Права коронарна артерія - пристінкові зміни. Лівобічна вентрикулографія: аневризма передньо-верхівкового сегмента.

Виконана операція: ендовентрикулопластика ЛШ та АКШ.

КДР ЛШ: 6,2 см - до оперативного втручання, 5,3 см - після його виконання; ФВ ЛШ: 40 і 39%, відповідно.

Результати ультраструктурного дослідження біоптату з перирубцевої ділянки ХА ЛШ наведені на рисунках 1, 2, 3.

Поруч із практично незміненими, виявлено гіберновані КМЦ, а також клітини з ознаками апоптозу і вторинного некрозу. Як відомо, основою патогенетичних механізмів гібернації КМЦ є їх вуглеводна дистрофія, зумовлена ішемією. В результаті ураження мітохондрій синтез ними макроергічних сполук знижується; як наслідок, порушується окислення глікогену і його гранули накопичуються в саркоплазмі клітин. Життєздатність КМЦ при цьому зберігається, однак їх скоротлива функція суттєво знижується. Гібернація КМЦ є адаптивною реакцією у відповідь на гіперперфузію. В умовах тривалої гіперперфузії гіберновані КМЦ поступово гинуть - шляхом апоптозу та вторинного некрозу апоптично змінених клітин [4].

Привертають увагу три КМЦ (КМЦ-1, КМЦ-2, КМЦ-3). КМЦ-1 - з ознаками гібернації: спостерігається нагромадження гранул глікогену (Г) в ділянці деструкції міофібрил. КМЦ-2 - з ознаками апоптозу: наявна конденсація гетерохроматину в ядрі (о) та вакуолізація саркоплазми (В). КМЦ-3 - з ознаками апоптозу (присутні дрібні та ущільнені мітохондрії, □), а також вторинного некрозу - візуалізується відшарування сарколеми (<->) і набряк саркоплазми (НС).

Візуалізується гібернований КМЦ: компактні маси гранул глікогену (о) займають значну площу саркоплазми і знаходяться на місці зруйнованих міофібрил (МФ) і мітохондрій (М); останні мають ознаки ішемії та набряку. Наявна вакуолізація ендоплазматичної сітки (В) як характерна ознака апоптозу.

Отже, на периферії хронічної післяінфарктної аневризми, в зоні погіршеного кровопостачання оклюзованою (критично звуженою) коронарною артерією, кількість гібернованих КМЦ є доволі чисельною. Характерним для гібернованих КМЦ є зменшення їх розмірів та редукція міофібрил.

Вираженість гібернації міокарда в найбільшій мірі визначається наявністю значної кількості гранул глікогену в саркоплазмі КМЦ [4, 7]. Гранули глікогену розташовуються в КМЦ, як правило, поодинокі (β-частинки) (рис. 1), однак в окремих клітинах вони можуть бути зібрані у розетки і ланцюжки, що відповідає α-частинкам глікогену, характерним для гепатоцитів. Наявність щільно розташованих гранул глікогену в КМЦ свідчить про втрату ними органоспецифічності (так звана "гепатизація" КМЦ) (рис. 2). Здатність цих клітин до скорочення втрачається. Така трансформація КМЦ виникає, як правило, в умовах тривалої гіперперфузії міокарда, часто виявляється у пацієнтів з артеріальною



Рисунок 1. Електронна мікрофотографія перирубцевої ділянки ЛШ. Пацієнт Д., 52 р. Збільшення x 3 000. Біоптат отримано під час АКШ з резекцією аневризми ЛШ

гіпертензією, цукровим діабетом [2, 4, 7], а в нашому випадку виявлена за наявності ПШП.

Найявний гіпертрофований КМЦ з ознаками гібернації та ранніми проявами апоптозу. На місці зруйнованих міофібрил, а також між ішемічно зміненими мітохондріями (М) і навколо ядра (Я) візуалізуються значні депозити гранул глікогену (о), а також конденсований гетерохроматин у вигляді щільного "ядерця" (-->).

Отже, у перирубцевих ділянках ЛШ переважають

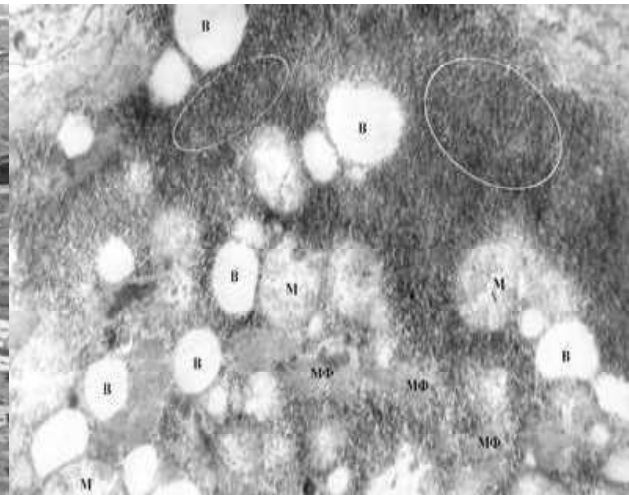


Рисунок 2. Електронна мікрофотографія перирубцевої ділянки ЛШ. Пацієнт Д., 52 р. Збільшення x 10 000. Біоптат отримано під час АКШ та резекції аневризми ЛШ

гіберновані КМЦ, більшість з яких гине шляхом апоптозу (рис. 1, 2, 3), а у частині випадків - вторинного некрозу (рис. 1), зумовленого розладами мікроциркуляції та сповільненням фагоцитозу апоптичних тілець внаслідок зменшення кількості макрофагів. Як відомо, апоптичні тілця в ділянках рубцювання, за умови прогресування ішемії, можуть досить довго (дні, місяці, роки) персистувати і не зазнавати фагоцитозу. "Відтермінований" (або ослаблений) фагоцитоз апоптичних тілець

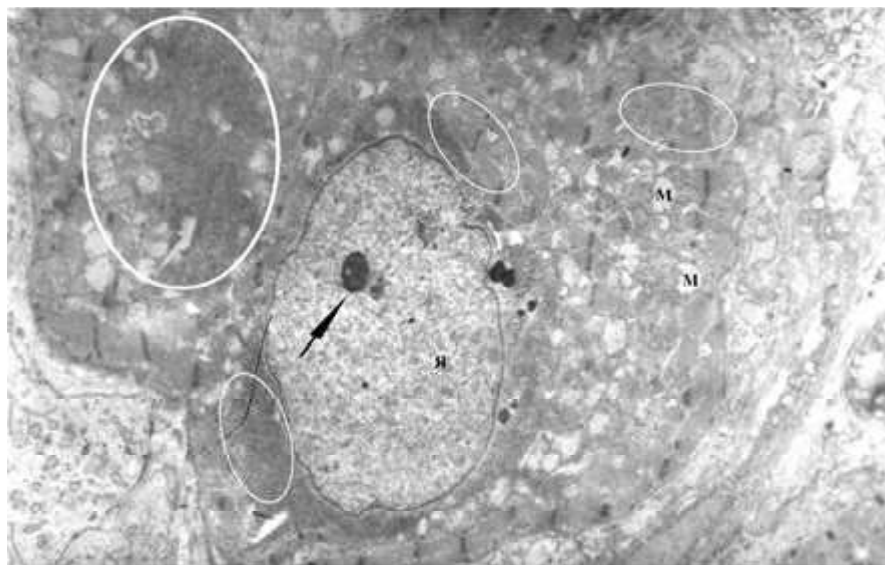


Рисунок 3. Електронна мікрофотографія перирубцевої ділянки ЛШ. Пацієнт Д., 52 р. Збільшення x 2 000. Біоптат отримано під час АКШ та резекції аневризми ЛШ

через певний час завершується їх вторинним некрозом [4].

Пацієнт М., 54 роки, службовець. Переніс ГІМЕСТ ЛШ (трансмуральний передньо-перегородково-верхівково-боковий) з появою зубця QS на ЕКГ та формуванням аневризми передньо-бокової стінки ЛШ.

Коронарографія: оклюзія проксимального відділу передньої міжшлуночнової гілки ЛКА, стеноз проксимального відділу огинаючої гілки ЛКА (85%). Лівобічна вентрикулографія: аневризма передньо-верхівкового

сегмента.

Оперативне втручання: ендовентрикулопластика ЛШ та АКШ.

КДР ЛШ: 6,1 см - до оперативного втручання, 5,2 см - після його виконання; ФВ ЛШ: 32 і 55%, відповідно (зросла на 23%).

Результати ультраструктурного дослідження біоптату з перирубцевої ділянки ХА ЛШ наведені на рисунках 4, 5, 6, 7.

Найявний гіпертрофований КМЦ без явних ознак

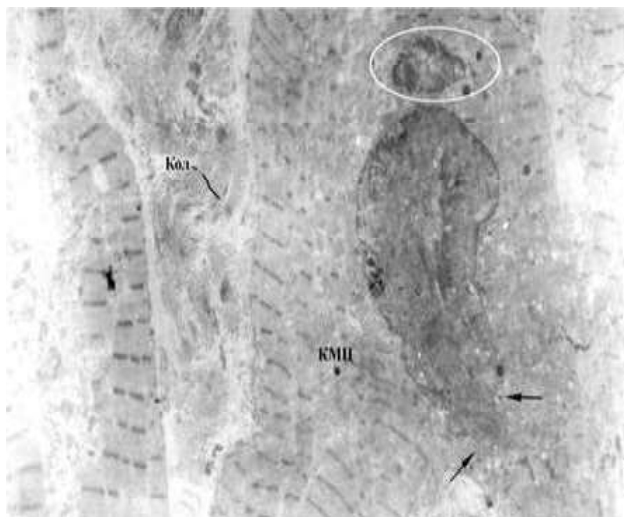


Рисунок 4. Електронна мікрофотографія перирубцевої ділянки ЛШ. Збільшення x 14 000. Пацієнт М., 54 р. Біоптат отримано під час операції АКШ та резекції аневризми ЛШ

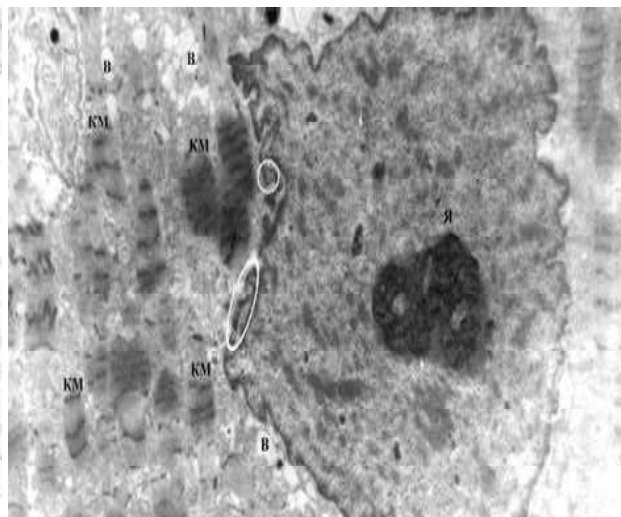


Рисунок 5. Електронна мікрофотографія ділянки ЛШ, прилеглої до стінки хронічної післяінфарктної аневризми. Збільшення x 14 000. Пацієнт М., 54 р. Біоптат отримано під час операції АКШ та резекції аневризми ЛШ

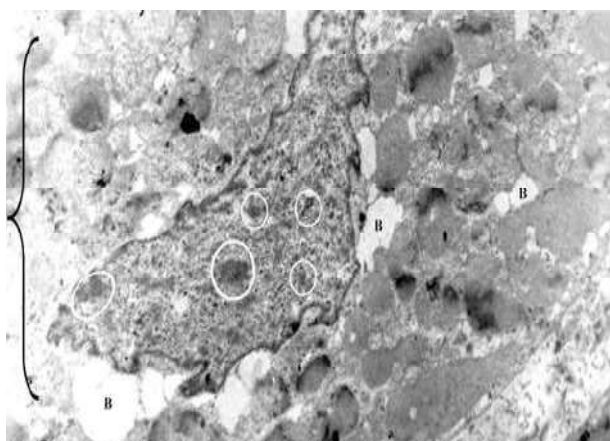


Рисунок 6. Електронна мікрофотографія перирубцевої ділянки ЛШ. Збільшення x 14 000. Пацієнт М., 54 роки. Біоптат отримано під час операції АКШ та резекції аневризми ЛШ

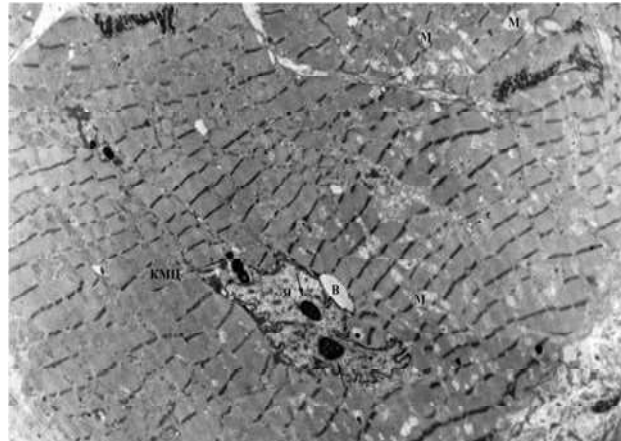


Рисунок 7. Електронна мікрофотографія перирубцевої ділянки ЛШ. Збільшення x 14 000. Пацієнт М., 54 роки. Біоптат отримано під час операції АКШ та резекції аневризми ЛШ

ішемії та гібернації, але з проявами апоптозу (каріорексис ядра, о) і вторинного некрозу (лізис каріолеми одного з його фрагментів, ->). Присутні колагенові (Кол) фібрили як ознака міжміоцитарного фіброзу.

Спостерігається апоптоз оглушеного КМЦ: наявні контрактурні зміни міофібрил (КМ), конденсація гетерохроматину у ядрі (Я) і ознаки його каріорексису (о), вакуолізація (В) саркоплазми.

Наявний апоптоз КМЦ з ознаками вторинного некрозу: конденсація гетерохроматину в ядрі (о), вакуолізація саркоплазми (В) і деструкція сарколеми ({}).

Спостерігається гіпертрофія КМЦ з помірними проявами ішемії - вакуолізацією деяких мітохондрій (М). Наявні ознаки апоптозу ядра (Я), яке містить два щільні "псевдоядерця" (->), утворені гетерохроматином, а також маргінальна конденсація гетерохроматину вздовж каріолеми та глибокі інвагінації саркоплазми з появою зубчастої конфігурації ядра. Присутність вакуолей (В) свідчить про апоптоз КМЦ і початок його вторинного некрозу.

Аналіз наведених електронних мікрофотографій

свідчить, що характерними ознаками апоптозу КМЦ є зморщення клітин з появою дрібних, компактних мітохондрій і виступів (екструзій) на поверхні ядра та клітини (рис. 1), фрагментація ДНК у ядрах із конденсацією ядерного гетерохроматину (рис. 1, 3), яка передуює каріорексису (рис. 4, 5), а також вакуолізація саркоплазми (рис. 1, 2). Відбувається також розпад КМЦ на фрагменти з появою апоптичних тілець, оточених мембраною, які фагоцитуються макрофагами, що попереджує вихід клітинного вмісту в інтерстицій та розвиток запалення [4]. Виявлено, що частина апоптично змінених КМЦ, за відсутності достатньої кількості макрофагів в умовах важкої ішемії, руйнується шляхом вторинного некрозу (рис. 1, 4, 6), внаслідок активації в них протеолітичних процесів [4].

Можна підсумувати, що у перирубцевих ділянках ХА ЛШ переважають гіберновані КМЦ, велика кількість яких гине шляхом апоптозу, а в частині випадків - вторинного некрозу. У пацієнтів без ПШП дегенеративні зміни в КМЦ помірні, значно менша кількість гібернованих та апоптично змінених клітин.

Згідно літературних даних, кількість гібернованих та апоптично змінених КМЦ корелює з важкістю ХСН [2, 9]. Нами оцінено стан міокарда ЛШ у прооперованих пацієнтів (пацієнт Д., 52 р., та пацієнт М., 54 р.) через 2 роки після оперативного втручання (резекція аневризми ЛШ, вентрикулопластика та АКШ):

Пацієнт Д., 52 роки (з наявністю ПШП): КДР ЛШ - 5,7 см; ФВ ЛШ - 39 %.

Пацієнт М., 54 роки (без наявності ПШП): КДР ЛШ - 5,3 см; ФВ ЛШ - 54 %.

Як бачимо, ФВ ЛШ через 2 роки після проведення вентрикулопластики й АКШ у пацієнта з ПШП залишилась такою ж (39 %) - не зросла (внаслідок тривалого токсичного впливу на КМЦ техногенних ксенобіотиків), однак і не зменшилась, що, на нашу думку, зумовлене правильною обраною тактикою ведення пацієнта (реваскуляризація міокарда та оптимальна фармакотерапія).

У пацієнта без ПШП геометрія ЛШ та його функціональний стан через 2 роки після оперативного втручання залишались задовільними.

Отже, покращення кровопостачання міокарда внаслідок його реваскуляризації суттєво зменшило схильність КМЦ до розвитку гібернації, апоптозу і вторинного некрозу в умовах хронічної гіперперфузії і, відповідно, позитивно вплинуло на функціональний стан міокарда [10, 11, 12].

Висновки

Ремоделювання ЛШ із зниженням його систолічної функції при виникненні ГІМЕСТ достовірно значніше у пацієнтів із ПШП. У цих пацієнтів упродовж стаціонарного етапу лікування менш відчутна позитивна динаміка ФВ ЛШ, достовірно зростає КДР ЛШ та частіше формується гостра аневризма ЛШ.

У пацієнтів із ПШП важче відновлюється функціональний стан міокарда ЛШ на амбулаторному етапі післяінфарктної реабілітації. У цих осіб частіше формується ХА ЛШ.

Тривалий пошкоджуючий вплив техногенних ксенобіотиків на КМЦ підвищує їх схильність до гібернації, апоптозу і вторинного некрозу. Реваскуляризація міокарда з покращенням його перфузії сприяє відновленню функціонального стану КМЦ та міокарда в цілому.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення особливостей життєдіяльності КМЦ за наявності ПШП на молекулярному рівні дасть можливість з'ясувати суть негативного впливу ксенобіотиків на гомеостаз людини і віднайти механізми захисту організму від їх токсичної дії. Розв'язання цих питань вимагає проведення подальших досліджень.

Список літератури

1. Torabi A, Cleland JG, Khan NK, Loh PH, Clark AL, Alamgir F, et al. The timing of development and subsequent clinical course of heart failure after a myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2008;29(7):859-70. doi: 10.1093/eurheartj/ehn096
2. Кияк ЮГ, Барнетт ОЮ. Ремоделювання, гібернація і апоптоз кардіоміоцитів при артеріальній гіпертензії та інфаркті як предиктор серцевої недостатності. *Ліки України плюс*. 2011;2:27-34.
3. Сиволап ВД, Михайловська ВС. Особливості клінічна та експериментальна патологія. 2018. Т.17, №1 (63)

післяінфарктного ремоделювання серця у хворих на Q-інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. *Запорозький медичний журнал*. 2012;2:56-9.

4. Кияк ЮГ, Барнетт ОЮ, Ковалишин ВІ, Кияк ГЮ. Кореляції між клінічною і клітинною кардіологією (клініко-ультраструктурні дослідження). Львів: Кварт; 2012. 160 с.

5. Joyce E, Hoogslag GE, Leong DP, Fox K, Schalij MJ, Marsan Na, et al. Association between discharge heart rate and left ventricular adverse remodelling in ST segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2013;99:556-61. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2012-303406>

6. Бабий ЛН, Строганова НП, Хоменко ЮО. Ремоделирование левого желудочка сердца у больных с острым инфарктом миокарда при консервативном и интервенционном лечении. *Кардиохирургия та інтервенційна кардіологія*. 2014;3:18-26.

7. Барнетт ОЮ, Кияк ЮГ, Кияк ГЮ, Ковалишин ВІ, Беш ДІ. Гібернація міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця. *Львівський клінічний вісник*. 2013;2:18-22.

8. Медведик ЛО, Соломенчук ТМ, Кузик ПВ. Дилатаційна кардіоміопатія токсичного генезу: клініко-морфологічні паралелі. *Український медичний часопис*. 2005;2:52-5.

9. Heusch G, Schuitz R. A radical view on the contractile machinery in human heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(3):310-2. doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.057

10. Dalman J, Boerima E, Flater M, Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: meta-analysis with 5-year patients - data from ARTSERACHI-II and SOS trial. *Circulation*. 2008;118:1146-54.

11. Руденко АН, Урсуненко ВІ, Гогаєва ЕК, Купчинский АВ. Клиника, диагностика и показания к хирургическому лечению ишемической болезни сердца. *Информационный бюллетень*. Киев; 2012. 16 с.

12. Беловол АН, Князькова ИИ. Клеточные, молекулярные и структурные механизмы ремоделирования левого желудочка при сердечной недостаточности. *Практична ангіологія*. 2013;4:53-65.

References

1. Torabi A, Cleland JG, Khan NK, Loh PH, Clark AL, Alamgir F, et al. The timing of development and subsequent clinical course of heart failure after a myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2008;29(7):859-70. doi: 10.1093/eurheartj/ehn096
2. Kiyak YuH, Barnett Olu. Remodeliuvannia, hibernatsiia i apotoz kardiomiotsytiv pry arterialnii hipertenzii ta infarkti yak predyktor sertsevoi nedostatnosti [Remodelling, hibernation and apoptosis of cardiomyocytes at arterial hypertension and infarction as premonitory sign of heart failure]. *Liky Ukrainy plus*. 2011;2:27-34. (in Ukrainian).
3. Syvolap VD, Mykhailovs'ka VS. Osoblyvosti pisliainfarktnoho remodeliuvannia sertsia u khvorykh na Q-infarkt miokarda ta tsukrovyy diabet 2 typu [Features of post-infarction heart remodeling in patients with Q-myocardial infarction and type 2 diabetes]. *Zaporozhskiy meditsynskiy zhurnal*. 2012;2:56-9. (in Ukrainian).
4. Kiyak YuH, Barnett Olu, Kovalyshyn VI, Kiyak Hlu. Koreliatsii mizh klinichnoi i klitynoiu kardiologiiu (kliniko-ultrastrukturni doslidzhennia) [Correlation between clinical and cellular cardiology (clinical and ultrastructural studies)]. Lviv: Kwart; 2012. 160 s. (in Ukrainian).
5. Joyce E, Hoogslag GE, Leong DP, Fox K, Schalij MJ, Marsan Na, et al. Association between discharge heart rate and left ventricular adverse remodelling in ST segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2013;99:556-61. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2012-303406>
6. Babiy LN, Stroganova NP, Khomenko YuO. Remodelirovanie levogo zheludochka serdtsa u bol'nykh s ostrym infarktomyokarda pri konservativnom i interventsionnom lechenii [Left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction under conservative and interventional treatment]. *Kardiokhirurhiia ta interventsiiina kardiologia*. 2014;3:18-26. (in Russian).
7. Barnett Olu, Kiyak YuH, Kiyak Hlu, Kovalyshyn VI, Besh

DI. Hibernatsiia miokarda u khvorykh na arterial'nu hipertenziiu ta ishemichnu khvorobu sertsia [Myocardial Hibernation in Patients with Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease as a Cause of Heart Failure]. *L'viv's'kyi klinichnyi visnyk*. 2013;2:18-22. (in Ukrainian).

8. Medvedyk LO, Solomenchuk TM, Kuzyk PV. Dylatatsiina kardiomiopatiia toksychnoho henezu: kliniko-morfologichni paraleli [Dilated cardiomyopathy of toxic origin: clinical-morphological parallels]. *Ukrains'kyi medychnyi chasopys*. 2005;2:52-5. (in Ukrainian).

9. Heusch G, Schuitz R. A radical view on the contractile machinery in human heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(3):310-2.

doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.057

10. Dalman J, Boerima E, Flater M. Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: meta-analysis with 5-year patients - data from ARTSE-RACHI-II and SOS trial. *Circulation*. 2008;118:1146-54.

11. Rudenko AN, Ursulenko VI, Gogaeva EK, Kupchinskiy AV. Klinika, diagnostika i pokazaniya k khirurgicheskomu lecheniyu ishemicheyskoy bolezni serdtsa [Clinic, diagnosis and indications for surgical treatment of coronary heart disease]. *Informatsionnyy byulleten'*. Kiev; 2012. 16 s. (in Russian).

12. Belovol AN, Knyaz'kova II. Kletochnye, molekulyarnye i strukturnye mekhanizmy remodelirovaniya levogo zheludochka pri

serdechnoy nedostatochnosti [Cellular, molecular and structural mechanisms of left ventricular remodeling in heart failure]. *Praktychna anhiolohiia*. 2013;4:53-65. (in Russian).

Відомості про авторів:

Світлик Галина Володимирівна - професор кафедри сімейної медицини ФПДО, д.мед.н., Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Кияк Юліан Григорович - завідувач кафедри сімейної медицини ФПДО, д.мед.н., професор, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Гарбар Мирослава Орестівна - доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ФПДО, к.мед.н., Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Галькевич Марта Петрівна - аспірант кафедри сімейної медицини ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Барнетт Ольга Юліанівна - доцент кафедри терапії №1 і медичної діагностики ФПДО, к.мед.н., Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Кияк Григорій Юліанович - асистент кафедри терапії №1 і медичної діагностики ФПДО, к.мед.н., Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Світлик Юлія Орестівна - асистент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ФПДО, к.мед.н., Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Сведения об авторах:

Свитлык Галина Владимировна - профессор кафедры семейной медицины ФПДО, д.мед.н., Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Кыяк Юлиан Григорьевич - заведующий кафедры семейной медицины ФПДО, д.мед.н., профессор, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Гарбар Мирослава Орестовна - доцент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии ФПДО, к.мед.н., Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Галькевич Марта Петровна - аспирант кафедры семейной медицины ФПДО, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Барнетт Ольга Юлиановна - доцент кафедры терапии №1 и медицинской диагностики ФПДО, к.мед.н., Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Кыяк Григорий Юлианович - ассистент кафедры терапии №1 и медицинской диагностики ФПДО, к.мед.н., Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Свитлык Юлия Орестовна - ассистент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии ФПДО, к.мед.н., Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Information about authors:

Svitlyk Halyna Volodymyrivna - PhD, professor, Department of Family Medicine Danylo Halatsky Lviv National Medical University

Kuyak Yulian Hryhorovych - PhD, professor, chef of the Department of Family Medicine Danylo Halatsky Lviv National Medical University

Harbar Myroslava Orestivna - PhD, associate professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care Danylo Halatsky Lviv National Medical University

Halkevych Marta Petrivna - PhD-student, Department of Family Medicine Danylo Halatsky Lviv National Medical University

Barnett Olha Yulianivna - PhD, associate professor, Department of Therapy N1 and Medical Diagnostics Danylo Halatsky Lviv National Medical University

Kiyak Grigory Yulianovich - PhD, professor assistant, Department of Therapy N1 and Medical Diagnostics Danylo Halatsky Lviv National Medical University

Svitlyk Yulia Orestivna - PhD, professor assistant, Department of Anesthesiology and Intensive Care Danylo Halatsky Lviv National Medical University

Стаття надійшла до редакції 12.02.2018

Рецензент – проф. Т. О. Ілащук

© Г.В. Світлик, Ю.Г. Кияк, М.О. Гарбар, М.П. Галькевич, О.Ю. Барнетт, Г.Ю. Кияк, Ю.О. Світлик, 2018