

УДК 616.24—002—036.12:612.17

Е. А. Кречковский, С. Б. Французова, Л. И. Антоненко,
Н. А. Колесова, Л. А. Стеченко, С. В. Вислова,
Т. В. Андреевко, В. В. Волынец, Т. Г. Васильева

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И СТРУКТУРНЫЕ ОСНОВЫ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ СЕРДЦА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПНЕВМОНИИ

Особенности метаболических, структурных и функциональных взаимоотношений в сердце при его повреждении в условиях хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) до настоящего времени недостаточно изучены. Это обусловлено незначительным числом экспериментальных исследований, отражающих последовательность вовлечения в патологический процесс сердечно-сосудистой системы и степень ее поражения в зависимости от глубины и длительности патологического процесса в легких, а также недостаточностью представлений о взаимосвязи характера функциональных расстройств в сердце с уровнем развития компенсаторных процессов. Между тем тесная анатомо-функциональная связь дыхательной и сердечно-сосудистой систем обуславливает сочетанное нарушение их функции и лежит в основе развития легочно-сердечной недостаточности (ЛСН) — одной из наиболее тяжелых форм сердечно-сосудистой патологии [4].

Целью настоящего исследования явилась комплексная оценка развития метаболических, структурных и функциональных изменений в миокарде в динамике экспериментальной хронической пневмонии (ХП) — наиболее часто встречающейся формы ХНЗЛ, приводящей впоследствии к развитию гипертонии малого круга кровообращения (ГМК) и ЛСН.

Методика исследований

Опыты выполнены на 54 собаках обоего пола, содержавшихся на обычном режиме вивария. Моделирование ХП проведено по разработанному в лаборатории способу (А. с. СССР № 826401) путем внутривенного введения 50 % взвеси куриных эритроцитов (КЭ) на изотоническом растворе натрия хлорида из расчета 5—8 мл/кг массы животного. Для обострения процесса повторно вводили 2—5 мл/кг КЭ через 1,5 и 3 мес при шестимесячном сроке наблюдения и каждые 3 мес (т. е. четыре раза) при длительности эксперимента 1 год. Соответствующие группы животных были взяты на исследование через 3,6 и 12 мес от момента воспроизведения патологии. В остром опыте под дроперидол-гексеналовым наркозом (0,5 мг/кг массы животного) внутримышечно и 1 мл 5 % раствора на кг массы внутрибрюшинно соответственно осуществляли регистрацию основных параметров кардио- и гемодинамики посредством катетеризации полостей сердца и магистральных сосудов. Во всех опытах определяли системное артериальное давление (САД) в бедренной артерии, давление (P) в левом и правом желудочках и максимальное значение его первой производной (dP/dt_{max}), максимальную скорость снижения давления в желудочках (dP/dt_{min}), рассчитывали индексы сократимости $\frac{(dP/dt_{max})}{P}$ и расслабления и показатель степени перегрузки правого желудочка $\frac{(P_{\text{максимальное}})}{\text{давление в аорте}}$ [6]. Давление в легочной артерии измеряли

прямым путем. Для регистрации использовали Мингограф-34 (фирма «Элема»). Помимо этого методом термодилуции [1] регистрировали минутный объем крови (МОК), частоту сердечных сокращений (ЧСС) определяли по ЭКГ. Расчетным путем вычисляли ударный объем крови (УОК), общее периферическое сопротивление (ОПС) и другие показатели гемодинамики. Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики.

После окончания опыта извлекали сердце и легкие и забирали образцы ткани для проведения морфологического, гистохимического и электронно-микроскопического исследования.

Наряду с полным морфологическим исследованием легких, правых и левых отделов сердца гистохимически изучена активность ряда окислительно-восстановительных

ферментов: СДГ (по Нахласу с соавт.), МДГ, ЛДГ, глюкозо-6-фосфат ДГ (по Гесс, Скарпелли и Пирс), НАД-Н и НАДФ-Н-ДГ (по Фарберу) [5]. Материал для электронно-микроскопического изучения фиксировали забуференным 2% OsO_4 в течение 2 ч на холоде при $\text{pH}=7,2-7,4$, обезживали в этаноле возрастающей крепости и заливали в аралдит. Ультратонкие срезы, полученные на ультратоме ЛКВ, контрастировали 2% раствором уранилацетата в 70° этаноле и цитратом свинца. Просматривали срезы в электронном микроскопе ЭМВ-100 Л при ускоряющем напряжении 75 кВ.

Результаты исследований и их обсуждение

Результаты проведенных исследований показали, что введение КЭ приводит к развитию патологического процесса в легких, протекающего по типу ХП со всеми характерными для нее морфологическими признаками. Через 3 мес от момента воспроизведения патологии в легких определяются очаговые изменения; хронический бронхит, пневмосклероз, дистелектазы, ателектазы и эмфизема. Изменения, протекающие по типу пневмосклероза, преобладают чаще в нижних долях, в верхних преобладают различной степени выраженности явления эмфиземы. При электронно-микроскопическом исследовании обнаружены ультраструктурные изменения всех звеньев аэро-гематического барьера. Эндотелий капилляров истончен, содержащее просветов характеризуется наличием преципитатов белка, клеточного детрита, большого количества элементов крови. О нарушении тканевой проницаемости свидетельствует утолщение аэро-гематического барьера за счет разрыхления базальных мембран, появление участков новообразования коллагеновых волокон.

Фиксируется нарушение функции больших альвеолоцитов, продуцирующих поверхностно-активное вещество легочной ткани — сурфактант, что документируется увеличением числа митохондрий, их гипертрофией, повышением количества осмиофильных телец и выходом их в просвет альвеол.

В этот же срок, т. е. на ранних этапах экспериментальной патологии, выявляется комплекс структурно-метаболических нарушений, касающихся как правого, так и левого отделов сердца и проявляющихся в левом желудочке дистрофическими изменениями миоцитов, протекающими преимущественно по типу мутного набухания. Эти изменения развиваются на фоне снижения активности дегидрогеназ цикла Кребса, гликолиза и терминального окисления и отражают в комплексе начальные этапы повреждения миокарда. Об этом свидетельствуют и данные электронно-микроскопического исследования, выявившего очаговые повреждения как миоцитов, так и гемомикроциркуляторного русла сердца. В правых отделах сердца наряду с незначительными дистрофическими изменениями мышечных клеток выявляются морфологические признаки гипертрофии части миоцитов, характеризующихся высоким энергетическим уровнем, увеличением размеров митохондрий, расширением канальцев саркоплазматического ретикулума, гиперплазией структур комплекса Гольджи, что может служить структурной основой компенсаторных реакций миокарда.

Вместе с тем анализ функционально-структурных и метаболических взаимоотношений в этот срок наблюдений (тенденция к снижению сердечного выброса, рост ОПС, повышение давления в правом желудочке, снижение активности ряда ферментов дыхания и терминального окисления) свидетельствует о невозможности эффективной мобилизации компенсаторных механизмов и активации сократительной функции миокарда. Подтверждением этому служит динамика изменений в сердечно-сосудистой системе к 6 мес после воспроизведения ХП. В этот период выявлены выраженные изменения кардио- и гемодинамики, проявляющиеся в снижении сократительной активности и интенсивности процесса диастолического расслабления как правого, так и левого желудочка (см. таблицу). Указанные сдвиги лежат в основе падения

Основные параметры

Показатели гемодинамики

САД, мм рт. ст.
ЧСС, уд/мин
МОК, мл/мин
УОК, мл
ОПС, $\text{дин}/\text{с} \cdot \text{см}^{-5}$

Давление макс, мм рт. ст.
 dP/dt_{max} , мм рт. ст./с
 dP/dt_{min} , мм рт. ст./с
Индекс сократимости, с^{-1}
Индекс расслабления, с^{-1}

Давление макс, мм рт. ст.
 dP/dt_{max} , мм рт. ст./с
 dP/dt_{min} , мм рт. ст./с
Индекс сократимости, с^{-1}
Индекс расслабления, с^{-1}
Степень перегрузки правого желудочка

Давление систолич. мм рт. ст.

* Изменения достоверны

насосной функции сердечного выброса приводит к развитию толы, который по более ранним изменениям кардио- и тенденции к повышению в легочной гипоксии и нарастание изменений кардиометаболические сдвиги бретают четкую картину, выявленные микроскопии и на структурной органжающих их соединяющих. Развитие недостаточности выявляемый в это

Основные параметры кровообращения в динамике экспериментальной хронической пневмонии

Показатели гемодинамики	Контроль (n=30)	Сроки наблюдения, мес		
		3 (n=8)	6 (n=9)	12 (n=7)
САД, мм рт. ст.	121,1±3,29	143,8±11,3	117,75±8,45	118,6±7,23
ЧСС, уд/мин	161,0±6	162±8	169±15	176±12
МОК, мл/мин	2262,6±223,3	1947±344,8	1656±249*	2460±392,3
УОК, мл	15,04±2,19	11,22±2,0	9,37±1,19*	13,8±1,76
ОПС, дин/с·см ⁻⁵	5236±454	8033±1779	6241±1450	4524,8±975,5
Левый желудочек				
Давление макс, мм рт. ст.	153,5±4,88	191,6±15,36*	146,38±5,47	145,3±10,47
dP/dt_{max} , мм рт. ст./с	2712,1±248,9	3199±412	1894±262	2386±272
dP/dt_{min} , мм рт. ст./с	2273,2±245,9	1947,6±168,3	1684±285	1602,6±231,9
Индекс сократимости, с ⁻¹	26,4±1,77	29,4±2,61	20,54±2,02*	19,2±1,97*
Индекс расслабления, с ⁻¹	21,8±1,73	17,6±0,92*	17,74±1,66	13,3±1,66*
Правый желудочек				
Давление макс, мм рт. ст.	25,47±1,24	29,7±1,68*	26,65±2,38	38,06±4,81*
dP/dt_{max} , мм рт. ст./с	545,5±32,8	653,5±67,63	416,5±40,22	812,7±111,5
dP/dt_{min} , мм рт. ст./с	445,6±44,4	374,5±31,7	348,58±43,31	571,5±137,6*
Индекс сократимости, с ⁻¹	25,4±1,45	30,1±3,76	21,22±1,98	22,1±3,48
Индекс расслабления, с ⁻¹	21,2±2,17	17,15±1,45	17,8±3,18	14,9±2,1*
Степень перегрузки правого желудочка	0,22±0,01	0,21±0,01	0,234±0,03	0,32±0,043*
Легочная артерия				
Давление систолич. мм рт. ст.	16,32±0,74	19,4±1,72	20,82±2,38	30±3,63*

* Изменения достоверны в сравнении с группой контрольных собак ($p < 0,05$).

насосной функции сердца и тем самым обуславливают уменьшение сердечного выброса. Нарушение релаксационных свойств миокарда приводит к развитию так называемого синдрома незавершенной диастолы, который по современным представлениям [2, 3] является наиболее ранним признаком сердечной недостаточности. Описанные изменения кардио- и гемодинамики отмечены на фоне четко выраженной тенденции к повышению как систолического, так и диастолического давления в легочной артерии, что является отражением альвеолярной гипоксии и нарастающего легочно-сосудистого сопротивления. В основе изменений кардио- и гемодинамики лежат выраженные структурно-метаболические сдвиги, которые к данному сроку наблюдения приобретают четкую характеристику, — дистрофические процессы в миоцитах, выявленные в правом и левом отделах сердца при световой микроскопии и на ультраструктурном уровне. Нарушения ультраструктурной организации касаются как кардиомиоцитов, так и окружающих их соединительнотканых элементов, обменных микрососудов. Развитие недостаточности сократительной функции сердца определяет выявляемый в этот период частичный лизис сократительного аппарата

клетки (миофибрилл), а в части клеток — лизис сарколеммы и выход клеточных органелл в интерстициальное пространство. Прогрессивно угнетается энергетический потенциал миокардиальных клеток, что находит отражение в снижении активности ферментов дыхательной цепи и уровня адениловых нуклеотидов — интегрального показателя интенсивности процессов энергообразования в миокарде.

Совокупность полученных данных о структурных, метаболических и функциональных изменениях миокарда позволяет заключить, что к

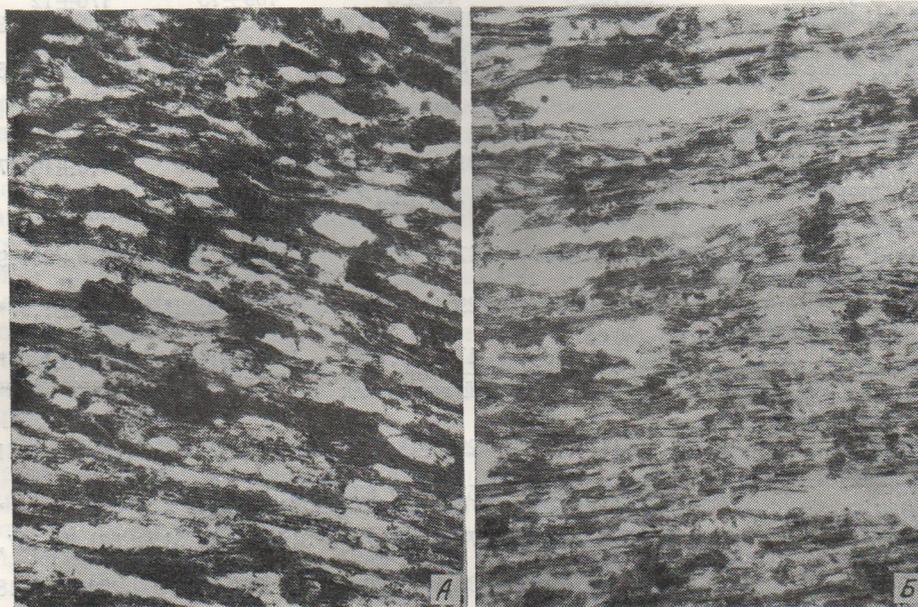


Рис. 1. Динамика угнетения активности СДГ в кардиомиоцитах левого желудочка (метод Нахласа с соавт.).

А — 3 мес от начала эксперимента, $\times 180$. Б — 12 мес, $\times 150$.

6 мес наблюдения (при двукратном обострении процесса в легких) формируется симптомокомплекс изменений, который можно рассматривать как раннюю (доклиническую) стадию сердечной недостаточности.

Выявленные изменения в сердце развиваются на фоне усугубления хронической пневмонии у всех подопытных животных с морфологическими признаками обострения, выявляемыми преимущественно перибронхиально и занимающими различные по протяженности и форме участки. При этом ведущим компонентом ультраструктурных изменений легких является патология капиллярного отрезка микроциркуляторного русла (повышенная микровезикуляция, микропузыреобразование, нарушение целостности плазмолеммы эндотелия и др.), сочетающаяся с реологическими расстройствами, обеспечивающими в комплексе нарушение сосудистой проницаемости.

Через 1 год после воспроизведения ХП у всех подопытных животных формируется стойкая гипертония малого круга, выявляемая прямым измерением давления в легочной артерии. Отмечается дальнейшее прогрессирование дистрофических изменений миоцитов левого желудочка, сочетающихся с угнетением активности окислительно-восстановительных ферментов (рис. 1), а также обнаруживаются морфологические признаки гипертрофии правого желудочка. Выявляемые на ультраструктурном уровне деструктивные и некробиотические процессы в кардиомиоцитах и соединительнотканых элементах миокарда свидетельствуют о нарушении сократительной способности сердца и являются ультраструктурными эквивалентами его недостаточности (рис.

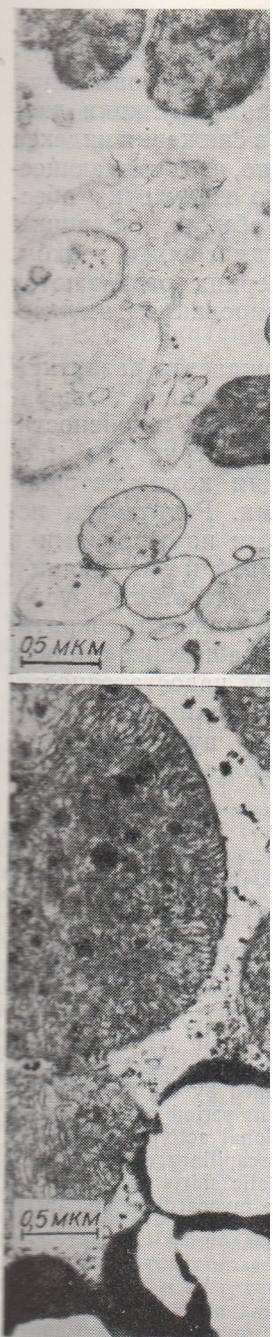


Рис. 2. Нарушение ультра

А — выход митохондрий в
Б — изменения ульт

2). Анализ параметр
желудочке к этому
ность изменений вел
ства, что и через 6 м
сократимости и инд
дочке несколько уве
развиваемого и мак

олеммы и
. Прогрес-
х клеток,
дыхатель-
го показа-
е.
Болических
ить, что к



желудочка
в легких)
рассматри-
гачности.
сугубления
фологичес-
енно пери-
и форме
ных изме-
икроцирку-
узыреобра-
и др.), со-
ающими в

ных живот-
емая пря-
дальнейшее
желудоч-
восстанови-
фологичес-
аемые на-
ие процес-
миокарда
сердца и
ности (рис.

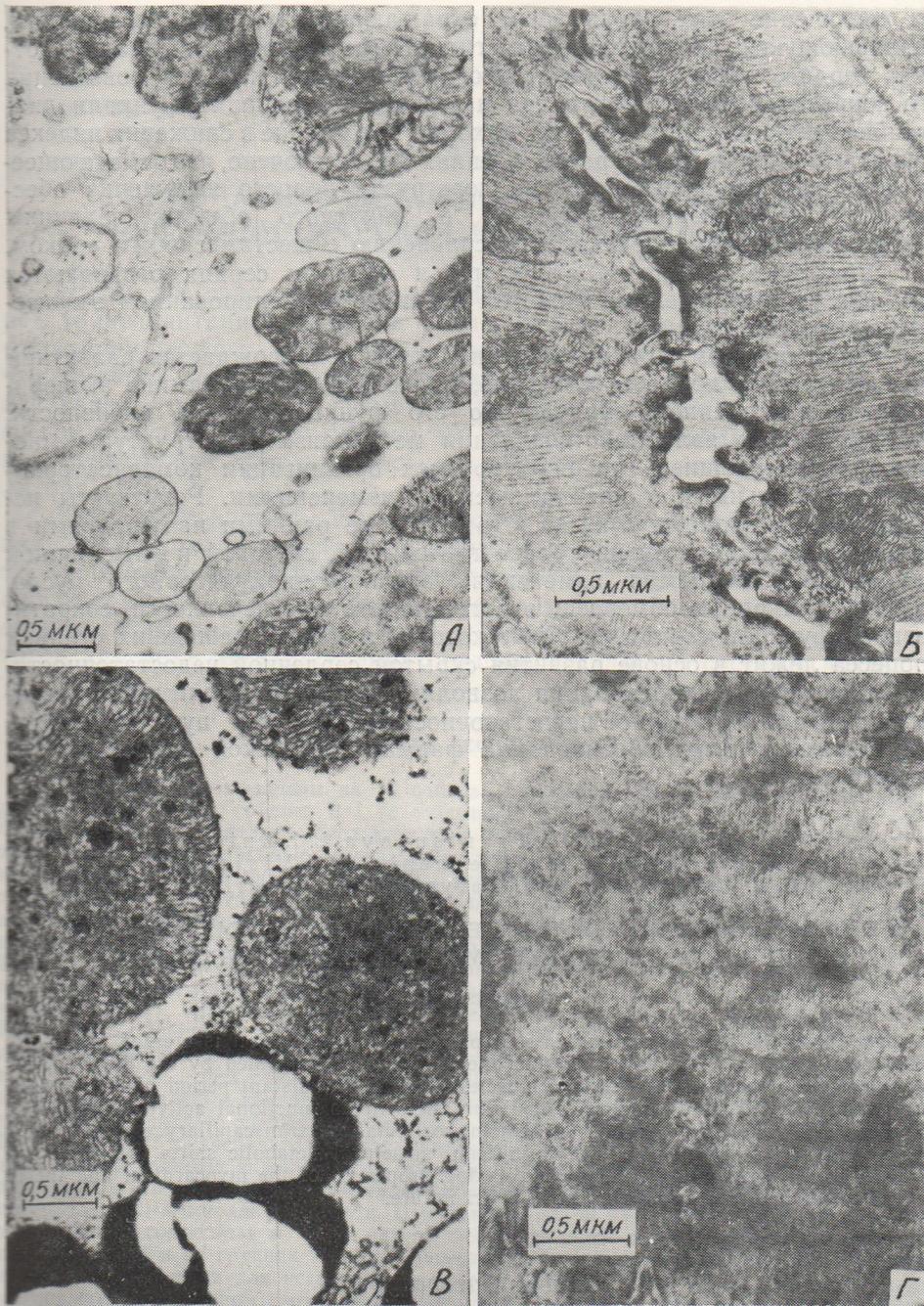


Рис. 2. Нарушение ультраструктурной организации кардиомиоцитов через 1 год после создания хронической пневмонии.

А — выход митохондрий в интерстициальное пространство, Б — расширение вставочного диска, В — изменения ультраструктуры митохондрий, Г — пересокращения миофибрилл.

2). Анализ параметров кардиогемодинамики показывает, что в левом желудочке к этому сроку наблюдений сохраняется та же направленность изменений величин, характеризующих его сократительные свойства, что и через 6 мес: снижение dp/dt_{max} и dp/dt_{min} , а также индекса сократимости и индекса расслабления. Вместе с тем в правом желудочке несколько увеличивается сила и скорость его сокращений (рост развиваемого и максимального давления, увеличение dp/dt_{max}). Одна-

ко увеличение этих параметров, отражающих, по всей вероятности, развивающуюся компенсаторную гипертрофию миоцитов правого отдела сердца, является недостаточно эффективным как для повышения его сократительной функции, так и для интенсификации функции диастолического расслабления, что находит отражение в снижении индекса сократимости и индекса расслабления. Не исключено, что отмечающееся при этом увеличение степени перегрузки правого желудочка обеспечивает стабилизацию ударного и минутного объема, величины которых несколько возрастают по сравнению с шестимесячным сроком.

Описанные изменения структуры и функции сердца развиваются на фоне усиливающейся патологии легких с превалированием эмфизематозного компонента.

Таким образом, хроническая пневмония сопровождается развитием патологического процесса в сердце, приводящего в динамике эксперимента к выраженному нарушению его функциональной активности. Субстратом его являются нарушения метаболизма и структуры миоцитов, проявляющиеся на всех уровнях организации компенсаторно-приспособительными и патологическими изменениями. Результаты исследования позволяют считать, что наиболее ранними нарушениями в сердце, определяемыми на уровне гистохимии, световой и электронной микроскопии, являются изменения гемомикроциркуляторного русла, транскапиллярного обмена и энергетической обеспеченности сократительной функции сердца, дефицит которой в далеко зашедших стадиях процесса лежит в основе развития скрытой сердечной недостаточности.

Проведенные исследования позволяют подойти к пониманию механизмов развития сердечной недостаточности и намечают пути рациональной патогенетически обоснованной фармакологической коррекции легочного сердца.

E. A. Krechkovsky, S. B. Frantsuzova, L. I. Antonenko,
N. A. Kolesova, L. A. Stechenko, S. V. Vislova,
T. V. Andreenko, V. V. Volynets, T. G. Vasilieva

METABOLIC AND STRUCTURAL BASES OF FUNCTIONAL DISTURBANCES OF THE HEART UNDER EXPERIMENTAL CHRONIC PNEUMONIA

Summary

The model of chronic pneumonia and pulmonary hypertension is created in experiments on dogs. It is shown that chronic pneumonia is accompanied by the development of pathological process in the cardiac muscle, which in the distant period of observation (6, 12 months) will lead to significant disturbances in its functional activity. These disturbances are evoked by changes in hemomicrocirculation, transcapillary exchange and energy potential of cardiomyocytes. Significant structural-metabolic shifts determine the decrease in the contractile activity and relaxing properties of the myocardium and thereby lead to the development of the latent heart failure.

Central Research Laboratory,
Medical Institute, Kiev

Список литературы

1. Гуревич М. И., Берштейн С. А., Голов Д. А. и др. Определение сердечного выброса методом термодилуции.— Физиол. журн., СССР, 1967, 53, № 53, с. 350—354.
2. Капелько В. И., Новикова Н. А., Пшенникова М. Г., Меерсон Ф. З. Соотношение параметров сокращения и расслабления сердечной мышцы при компенсаторной гипертрофии сердца.— Кардиология, 1979, 19, № 9, с. 88—91.
3. Меерсон Ф. З. Адаптация сердца к большой нагрузке и сердечная недостаточность.— М.: Наука, 1975.— 260 с.
4. Мухарлямов Н. М. Легочное сердце.— М.: Медицина, 1973.— 264 с.
5. Пирс Э. Гистохимия.— М.: Изд-во иностр. лит., 1962.— 944 с.
6. Tomito Kazuo. Исследование функции сердца и коронарного кровотока при острой экспериментальной легочной микроэмболии.— Нихон дзюнканки гакуси, 1976, 40, № 9, с. 1067—1080, 1043—1045.

Центральная научно-исследовательская лаборатория
Киевского медицинского института

Поступила в редакцию
23.04.81

ГОРМ ПРИ

Одним из ред трансплан функционирующ что *in vivo* контролем — н ся центральн ной перестрой лятора [12].

Цель наст нальной регул та. Целесообр еще и тем, чт вируемого сер тогда как рол [10, 14, 16].

Исследовани разделены на чет СЛП определяли миокарде; проана кортикостерона, к тов, гликогена и зуемый для консе котором поддерж В целях изучения не выполнялась и «переживания»). Изучение состоян лило выделить неа в неадекватную, с живали гормональ кой собаки, для ч В IV группе (5 т вали изолированн желудочной и щит артериальной магн поддержания гоме ли СЛП. В III и I желудочков забир замораживали в ж методом на колон на спектрофотоме концентрацию гли риметрически [17] кортикостероидов фии по [9]. Получ

Как видно тикостероидов протекали небл достоверно сни