

Морфофункциональная характеристика миокарда у людей при сердечной недостаточности и ее фармакологическая коррекция

Вивчалися скоротливі властивості та мікроморфологія міокарда людини на біоптатах правого вушка серця за умов серцевої недостатності та її фармакологічної корекції. Показано, що хроноіотропна залежність трабекулярних м'язів серця людини має негативний характер. Розростання сполучної тканини в міокарді починається ще на стадії розвитку його гіпертрофії. Дигоксин у поєднанні з диуретиками забезпечує покращення скоротливих властивостей і зменшення вираженості дистрофічних змін міокардіоцитів. Поєднання вказаних засобів із блокаторами ренінаангіотензинової системи, зокрема з капотеном, призводить не тільки до поліпшення стану скоротливого апарату серця, але й до зворотного розвитку гіперплазованої сполучної тканини.

Введение

Несмотря на значительное число работ, посвященных изучению механизмов сердечной недостаточности [7—10], в литературе практически отсутствуют данные о засимости функционального состояния миокарда человека от его структуры. Целью наших исследований являлось изучение морфологического и функционального состояния миокарда человека при сердечной недостаточности и ее фармакологической коррекции.

Методика

Изучение сократительной способности и микроморфологии миокарда проведены на биоптатах правого ушка сердца человека. Первую, условно-контрольную группу обследуемых, составили пациенты, прооперированные с целью аортокоронарного шунтирования при отсутствии гипертрофии миокарда и признаков до- и послеоперационной сердечной недостаточности. Вторую группу обследуемых составили пациенты, прооперированные с целью коррекции митрального клапана сердца при наличии гипертрофии миокарда, но отсутствии признаков сердечной недостаточности в покое. В зависимости от протекания послеоперационного периода вторую группу обследуемых разделили на 2 такие подгруппы: пациенты без признаков сердечной недостаточности и пациенты с наличием таковых. Гипертрофию миокарда определяли с помощью эхо- [1, 3] и электрокардиографии [2]. Третью группу составили пациенты, прооперированные с целью коррекции клапанных нарушений, у которых имелись признаки сердечной недостаточности в покое. В зависимости от полученного предоперационного лечения, которое проводили на протяжении 3—4 нед., обследуемых третьей группы разделили на 2 такие подгруппы: пациенты, которые получали курс общепринятого лечения дигоксином (0,1—0,2 мг/сут) и диуретиками, и пациенты, которые кроме указанного лечения получали капотен (20—75 мг/сут) — блокатор ангиотензинпревращающего фермента.

Дозу дигоксина устанавливали в зависимости от состояния проводящей системы сердца, определяемого по электрокардиограмме, дозу мочегонных препаратов — в зависимости от интенсивности суточного диуреза. Дозировку капотена определяли в зависимости от состояния таких показателей сердечно-сосудистой системы: частоты сердечных сокращений и артериального давления. Сократительную функцию миокарда оценивали по результату анализа силы сокращений изолированных трабекулярных мышц правого ушка сердца, помещенных в модифицированный раствор Кребса следующего состава (ммоль/л): NaCl — 120; KCl — 5,4; CaCl₂ — 2,5; MgCl₂ — 1,1; глюкоза — 10,0; трис- HCl — 30; pH 7,4 (при непрерывной аэрации газовой смесью, состоящей из 5 % кислорода и 95 % углекислого газа). Изометрическую силу сокращений регистрировали на самописце Н-3031/4 с помощью механотрона типа 6МХ1С. Частоту сокращений мышц от 0,5 до 3,5 Гц достигали с помощью задаваемых электростимулятором типа ЭСЛ-2 сверхпороговых прямоугольных импульсов электрического тока длительностью 0,5 мс. Максимальную силу сокращений при частоте стимуляции 0,5 Гц принимали за 100 %.

Для изучения морфологической структуры миокарда биоптаты правого ушка фиксировали в 10 %-ном растворе нейтрального формалина, обезживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали парафином. Гистологические срезы толщиной 8 мкм окрашивали гематоксилин-эозином и по ван-Гизон, ставили ШИК реакцию. На препаратах измеряли длину и ширину кардиомиоцитов и их ядер; рассчитывали объем указанных структур и соотношение значений их объема, площадь поверхности кардиомиоцитов и ее отношение к внутриклеточному объему.

Полученные результаты обрабатывали на ПЭВМ IBM PC/AT с помощью пакета программ «COPLOT».

Результаты и их обсуждение

Электростимуляция миокарда частотой от 0,5 до 3,5 Гц сопровождалась отрицательной хроноинотропной зависимостью во всех группах (табл. 1). Однако во 2-й подгруппе второй группы при частоте стимуляции 2 Гц и более возникала контрактура. При этом, с увеличением частоты стимуляции минимальное диастолическое напряжение продолжало возрастать. В 1-й и 2-й подгруппах обследуемых второй группы диастолическое напряжение продолжало возрастать. В 1-й и 2-й подгруппах обследуемых третьей группы контрактура наблюдалась только в половине случаев. Кроме того, если у обследуемых первой группы альтерация силы сокращений не отмечалась, то у обследуемых этой группы она наблюдалась при частоте стимуляции 3 Гц и выше в 38,2 % случаев (1-я группа) или была закономерной (2-я подгруппа). В 1-й и 2-й подгруппах третьей группы альтерация силы сокращений отмечалась в половине случаев.

Увеличение частоты стимуляции осуществляли дискретно: период электростимуляции (0,5 мс) сменялся периодом покоя (30 с) при каждом новом значении частоты стимуляции (0,5 — 3,5 Гц). Это позволило изучить хроноинотропную зависимость и зависимость постэкстрасистолических сокращений от частоты стимуляции. Оказалось, что у обследуемых первой и второй (1-я подгруппа) групп эти зависимости имели прямой характер и с увеличением значения частоты стимуляции значение постэкстрасистолического сокращения, например, возрастало. У обследуемых второй (2-я подгруппа) и третьей (1-я подгруппа) групп последняя зависимость имела обратный характер, с ростом значения частоты стимуляции значения постэкстрасистолических сокращений уменьшались. У обследуемых 2-й подгруппы третьей группы указанная зависимость снова обретала прямой характер.

Таблица 1. Влияние предоперационной фармакологической коррекции нарушений миокарда у человека на хроноинотропную зависимость силы сокращения изолированных трабекулярных мышц правого ушка сердца от частоты электростимуляции ($M \pm m$)

Частота электростимуляции	Сила сокращения мышц, % максимальной силы при 0,5 Гц				
	Операция с целью аортокоронарного шунтирования; нет гипертрофии и сердечной недостаточности (n=8)	Операция с целью коррекции нарушений митрального клапана; есть гипертрофия миокарда		Фармакологическая терапия, предваряющая операцию с целью коррекции клапанных нарушений; есть сердечная недостаточность	
		нет сердечной недостаточности (n = 15)	есть сердечная недостаточность (n = 9)	дигоксином и диуретиками (n = 8)	капотеном, дигоксином и диуретиками (n = 5)
0,5 Гц	100,0 $\pm$ 0,0	100,0 $\pm$ 0,0	100,0 $\pm$ 0,0	100,0 $\pm$ 0,0	100,0 $\pm$ 0,0
1,0 Гц	89,0 $\pm$ 3,7	86,9 $\pm$ 2,7	83,4 $\pm$ 5,2	89,3 $\pm$ 3,0	84,8 $\pm$ 4,7
1,5 Гц	72,1 $\pm$ 4,7	72,5 $\pm$ 3,2	74,6 $\pm$ 6,4	80,8 $\pm$ 5,2	70,0 $\pm$ 8,4
2,0 Гц	61,6 $\pm$ 6,6	65,0 $\pm$ 2,9	63,9 $\pm$ 5,8	73,1 $\pm$ 5,5	60,8 $\pm$ 11,4
2,5 Гц	54,9 $\pm$ 6,7	52,3 $\pm$ 2,9	57,9 $\pm$ 5,8	65,3 $\pm$ 7,2	53,8 $\pm$ 12,8
3,0 Гц	48,5 $\pm$ 7,0	43,5 $\pm$ 2,4	47,7 $\pm$ 6,0	56,6 $\pm$ 6,7	45,4 $\pm$ 9,5
3,5 Гц	40,3 $\pm$ 6,3	33,8 $\pm$ 2,3	36,6 $\pm$ 4,8	44,8 $\pm$ 4,8	38,6 $\pm$ 6,2

Примечание. Коэффициент достоверности изменений силы сокращения мышц при всех значениях частоты их электростимуляции по сравнению с максимальным значением силы при частоте 0,5 Гц, принятой за 100 %, $P > 0,5$ для биоптатов всех исследуемых групп больных.

При изучении микроморфологии миокарда человека, функционировавшего в условиях обычной гемодинамической нагрузки (условно-контрольная группа), оказалось, что кардиомиоциты расположены параллельно. Они равномерно окрашиваются, имеют прямоугольную форму, нечеткие границы и содержат, как правило, одно ядро. Длина и ширина клеток варьируют в незначительных пределах и составляют $71 \text{ мкм} \pm 1,6 \text{ мкм}$ и $14,3 \text{ мкм} \pm 0,7 \text{ мкм}$ соответственно. Ядра клеток преимущественно овальной формы, расположены в центральной части кардиомиоцитов и имеют длину $6,8 \text{ мкм} \pm 0,6 \text{ мкм}$, ширину $3,6 \text{ мкм} \pm 0,6 \text{ мкм}$. В цитоплазме определяются равномерно расположенные миофибриллярные миофиламенты с хорошо заметной поперечной исчерченностью. На поперечных срезах кардиомиоцитов также наблюдается равномерное (на всем срезе клеток) расположение сократительных элементов. Между сократительными клетками заметны тонкие прослойки соединительнотканного каркаса с отдельными фибробластами и единичными тонкими извилистыми коллагеновыми волокнами, ориентированными вдоль сократительных клеток. При большом увеличении микроскопа вокруг кардиомиоцитов определяются очень тонкие слабофуксиночувствительные коллагеновые волокна, образующие широкопетлистую сеть.

Микроскопическое изучение миокарда человека в условиях его длительной гемодинамической перегрузки, однако без признаков до- и послеоперационной сердечной недостаточности показало, что кардиомиоциты имеют также нечеткие границы. Ядра расположены в центре, округлой формы. Длина и ширина кардиомиоцитов составляют $79,8 \text{ мкм} \pm 2,8 \text{ мкм}$ ($P < 0,05$) и $15,9 \text{ мкм} \pm 1,4 \text{ мкм}$ ($P > 0,5$) соответственно; ядер — $10,4 \text{ мкм} \pm 0,4 \text{ мкм}$ ($P < 0,01$) и $9,9 \text{ мкм} \pm 0,4 \text{ мкм}$ ($P < 0,01$). Таким образом, достоверно изменялись только длина кардиомиоцитов и размер их ядер. Возможно, это обусловлено увеличением числа саркомеров вследствие адаптации к увеличенной нагрузке. Морфометрическая оценка объема ядер показала досто-

верное его увеличение с $91,6 \pm 14,9$ до $818,2 \text{ мкм}^3 \pm 95,1 \text{ мкм}^3$ ($P < 0,001$). Об активации внутриклеточных компенсаторных процессов свидетельствовало уменьшение ядерно-цитоплазматического отношения с $138 \pm 15,0$ до $21,0 \pm 4,2$ ($P < 0,001$). Обеспечение в этих условиях внутриклеточных структур кислородом и другими веществами еще не нарушено, так как увеличение отношения площади поверхности к внутриклеточному объему еще не достигает критического значения (табл. 2).

В цитоплазме клеток гипертрофированного миокарда, как и не гипертрофированного (условно-контрольная группа), наблюдалось равномерное распределение миофибриллярных миофиламентов с хорошо заметной попереч-

Таблица 2. Морфометрические показатели структуры миокарда в норме и на различных

Морфометрический показатель кардиомиоцита и его ядра	Нет гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности (1-я группа; n = 7)	Послеоперационное	
		Есть гипертрофия	
		нет сердечной недостаточности (2-я группа, 1 подгруппа; n = 6)	
		M±m	P
Клетка			
Длина клетки, мкм	71,9±1,6	79,8±2,8	<0,05
Ширина клетки, мкм	14,3±0,7	15,9±1,4	>0,5
Объем клетки, мкм ³	11748±1331	16105±2523	>0,2
Площадь поверхности клетки, мкм ²	3557±239	4361±847	>0,5
Отношение площади поверхности к объему, мкм ⁻¹	0,31±0,01	0,29±0,02	>0,5
Ядро			
Длина ядра клетки, мкм	6,8±0,6	10,4±0,4	<0,01
Ширина ядра клетки, мкм	3,6±0,5	9,9±0,4	<0,01
Объем ядра, мкм ³	91±14	818±95	<0,01
Отношение объема клетки к объему ядра	138,7±15,0	21,0±4,2	<0,01

* Достоверность изменений показателей 2-й подгруппы 2-й группы, 1-й и 2-й подгруппы

** Достоверность изменений показателей 1-й и 2-й подгруппы 3-й группы относительно

*** Достоверность изменений показателей 2-й подгруппы 3-й группы относительно тако-

ной исчерченностью. Между кардиомиоцитами заметны тонкие прослойки соединительной ткани с отдельными навитыми коллагеновыми волокнами, которые содержат больше, чем в контроле, макрофагов и лимфоцитов. Увеличивается площадь соединительной ткани вокруг элементов гемомикроциркуляторного русла. В последних часто наблюдается краевое стояние лейкоцитов. Исследование гистологической структуры миокарда, длительное время функционировавшего в условиях гемодинамической перегрузки, с отсутствием до- и наличием послеоперационной сердечной недостаточности показало, что миокард имеет однородное строение. Однако в отдельных кардиомиоцитах отмечено неравномерное распределение миофибрилярного аппарата в цитоплазме, что может свидетельствовать об их повреждающих стадиях развития сердечной недостаточности

состояние миокарда					
миокарда		Нет гипертрофии, есть сердечная недостаточность			
есть сердечная недостаточность (2-я группа, 2-я подгруппа; n = 6)		терапия дигоксином и диуретиками (3-я группа, 1-я подгруппа; n = 6)		терапия капотеном, дигоксином и диуретиками (3-я группа, 2-я подгруппа; n = 4)	
M±m	P	M±m	P	M±m	P
92,5±2,8	<0,01 <0,02*	77,5±2,5	>0,1 >0,5* <0,01**	75,8±2,6	>0,5 >0,5* <0,01** >0,5***
16,7±1,0	>0,1 >0,5*	15,9±0,9	>0,2 >0,5* >0,5**	16,0±1,0	>0,2 >0,5* >0,5** >0,5***
20962±2976	<0,05 >0,5*	15868±1981	>0,1 >0,5* >0,2**	14771±1104	>0,2 >0,5* >0,1** >0,5***
5339±468	<0,01 >0,5*	4410±280	<0,05 >0,5* >0,1**	4121±265	>0,2 >0,5* <0,05** >0,5***
0,26±0,01	<0,01 >0,2*	0,27±0,01	<0,05 >0,5* >0,5**	0,29±0,01	>0,2 >0,5* <0,05** >0,2***
10,7±0,5	<0,01 >0,5*	8,0±0,5	>0,2 <0,01* <0,01**	7,0±0,3	>0,5 <0,01* <0,01** >0,5***
10,5±0,5	<0,01 >0,5*	6,9±0,1	<0,01 <0,01* <0,01**	6,7±0,3	<0,01 <0,01* <0,01** >0,5***
964±114	<0,01 >0,5*	298±16	<0,01 <0,01* <0,01**	248±30	<0,01 <0,01* <0,01** >0,2***
22,5±2,5	<0,01 >0,5*	54,2±7,3	<0,01 <0,01* <0,01**	63,4±11,7	<0,01 <0,01* <0,01** >0,5***

3-й группы относительно таковых 1-й подгруппы 2-й группы.
таковых 2-й подгруппы 2-й группы.
вых 1-й подгруппы 3-й группы.

нии. Сократительные клетки, как и прежде, сохраняют нечеткие границы, ядра их преимущественно округлые. Длина кардиомиоцитов и их ядер составляла $92,5 \text{ мкм} \pm 2,8 \text{ мкм}$ ($P < 0,001$) и $10,7 \text{ мкм} \pm 0,5 \text{ мкм}$ ($P < 0,001$), ширина $16,7 \text{ мкм} \pm 2,0 \text{ мкм}$ ($P < 0,1$) и $10,5 \text{ мкм} \pm 0,5 \text{ мкм}$ ($P < 0,001$) соответственно. Таким образом, наблюдается дальнейшее увеличение длины кардиомиоцитов и тенденция к увеличению их ширины, увеличение размеров ядер. Вследствие этого соотношение значений объема остается практически прежним (см. табл. 2). Более выраженное увеличение длины кардиомиоцитов совпадает с экспериментальными данными, полученными на гипертрофированном миокарде лабораторных крыс [5]. Однако это также может быть обусловлено не только увеличением числа саркомеров, но и перерастяжением миокарда. Снижение значения отношения площади поверхности к объему цитоплазмы с $0,31 \pm 0,01$ до $0,26 \pm 0,01$ ($P < 0,01$) может свидетельствовать о нарушениях обменных процессов между миокардиоцитами и их окружающей средой. В отличие от результатов, полученных в предыдущих исследованиях, о второй группе (2-я подгруппа) наблюдается вакуолизация цитоплазмы некоторых кардиомиоцитов, а иногда — деформация ядер. Миофибриллярный аппарат части клеток утрачивает четко выраженную поперечную исчерченность. В кровеносных сосудах, преимущественно венозных, отмечаются явления гиперемии. Заметно возрастает толщина прослоек соединительной ткани между пучками функциональных мышечных волокон с увеличением числа коллагеновых волокон и их толщины.

В миокарде у больных с сердечной недостаточностью, получавших предоперационное лечение дигоксином и мочегонными средствами, наблюдается разнонаправленность морфологических изменений миокардиоцитов и полиморфизм этих клеток. При этом уменьшается длина кардиомиоцитов (до $77,5 \text{ мкм} \pm 2,46 \text{ мкм}$), а также размер ядра ($8,0 \text{ мкм} \pm 0,5 \text{ мкм}$ и на $6,9 \text{ мкм} \pm 0,1 \text{ мкм}$), значения которых приближаются к контрольным. Ядерно-цитоплазматическое отношение, проявляя тенденцию к восстановлению, остается достоверно уменьшенным (см. табл. 2). Существенно реже, по сравнению с предыдущей группой больных, встречаются мышечные клетки с вакуолизированной цитоплазмой и дезорганизацией миофибриллярного аппарата. Гиперемия артериальных сосудов не отмечается, хотя и сохраняется некоторое венозное полнокровие. Сохраняется явное увеличение толщины соединительнотканых прослоек, а иногда обнаруживается ее разрастания в виде небольших островков. В составе соединительной ткани отмечается увеличение числа клеток фибробластического ряда, возрастают число коллагеновых волокон и их толщина. Исследование влияния общепринятой комбинации лекарственных средств с капотеном на структуру миокарда при исходной сердечной недостаточности показало заметную нормализацию строения сократительных клеток, что проявлялось уменьшением явлений дезорганизации миофибриллярных филаментов. На поперечных срезах кардиомиоцитов миофибриллы расположены, как правило, диффузно и только в отдельных случаях скапливаются на периферии. Отмечается дальнейшая нормализация всех морфометрических показателей (см. табл. 2), хотя и неполная. Так, значение отношения объема цитоплазмы к объему ядра уменьшается до значений, статистически недостоверно отличающихся от таковых у обследуемых без сердечной недостаточности (см. табл. 2). Отмечается большой полиморфизм ядер кардиомиоцитов, практически отсутствует вакуолизация цитоплазмы, фрагментация миофибриллярного аппарата. Исследование соединительнотканного комплекса показало заметное уменьшение числа коллагеновых волокон и их толщины.

Таким образом, ухудшение сократительных свойств миокарда при развитии сердечной недостаточности сопровождается, начиная с самых ранних стадий, дистрофическими изменениями кардиомиоцитов и разрастанием соединительной ткани. Дигоксин и мочегонные препараты, способствуя улучшению функционального состояния и нормализации строения кардиомиоцитов, не обеспечивают обратного развития избыточной соединительной ткани. Коррекция морфофункциональных нарушений оказывалась более существенной, когда к указанной комбинации лекарственных средств прибавляли блокатор ренин-ангиотензиновой системы — капотен. Нормализующее влияние капотена на этом фоне проявляется преимущественно изменениями в соединительнотканном каркасе миокарда. Это совпадает с литературными данными, свидетельствующими о наличии в миокарде собственной ренин-ангиотензиновой системы, активация которой сопровождается гипертрофией кардиомиоцитов и разрастанием соединительной ткани с последующим увеличением жесткости миокарда и ухудшением его сократительных свойств [6]. Блокаторы этой системы не только предупреждают эти явления, но и способствует их обратному развитию [4].

A.I.Pliska, A.N.Grabovoy

MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE MYOCARDIUM OF PATIENTS WITH THE HEART FAILURE AND ITS PHARMACOLOGICAL CORRECTION

Contractile properties and micromorphology of the human myocardium were studied in biopsies of the right auricle at the heart failure and its pharmacological correction. It is shown that the chronotropic dependence of trabecular muscles of the human heart is a negative one. Vegetation of the connective tissue in the myocardium begins at the stage of development of its hypertrophy. Digoxin in combination with diuretics improves contractile properties and decreases expressiveness of dystrophic changes in myocardiocytes. Combination of the mentioned means with a blocker of the renin-angiotensin system, capotenem in particular, not only improves the state of the contractile apparatus of the heart, but also causes a reverse development of the hyperplastic connective tissue.

A.A.Bogomoletz Ukrainian Medical University,
Ministry of Public Health of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Малая Л.Т., Яблучанский Н.И., Горб Ю.Г. и др. Интерпретация двухмерной эхокардиографии. — Харьков: Выща школа, 1989. — 224 с.
2. Орлов В.Н. Руководство по клинической электрокардиографии. — М.: Медицина, 1983. — 526 с.
3. Чарчоглян Р.А., Беленков Ю.Н. Эхокардиография в диагнозе идиопатической застойной кардиомиопатии // Терапевт. архив. — 1978. — № 8. — С. 131—134.
4. Bertram P.A. Angiotensin-converting inhibitors in patients with congestive heart failure: A class effect // Amer. J. Cardiol. — 1991. — 68, № 1. — P. 106—108.
5. Brooksby P., Levi A., Jones J.V. Contractile properties of isolated ventricular myocytes from spontaneously hypertensive rat (SHR) hearts // J. Physiol. — 1991. — 435. — P. 99.
6. Dzau V.J. Evidence for the existence of renin in the heart // Circul. Res. — 1987. — 73, Suppl. 1. — P. 134—136.
7. Frohlich E.D. Is reversal of left ventricular hypertrophy in hypertension beneficial // Hypertension. — 1991. — 18, № 3, Suppl. — P. 133—138.
8. Jalil J.E., Doering C.W., Janicki J.S. et al. Fibrillar collagen and myocardial stiffness in the intact hypertrophied rat left ventricle // Circul. Res. — 1989. — 64, № 6. — P. 1041—1051.
9. Leyton R.A., Sonnenblick E.H. Ultrastructure of the failing heart // Amer. J. Mol. Sci. — 1969. — 258. — P. 304—327.
10. Ollivier J.P. Remodelage ventriculaire gauche et hypertension arterielle: Evolution sous traitement antihypertenseur // Arch. Malad. coeur et vaiss. — 1991. — 84, № 4. — P. 73—77.

Укр. мед. ун-т ім. А.А.Богомольця
М-ва здравоохранения Украины, Киев

Материал поступил
в редакцию 21.10.93