

Д. В. Сироїд, В. М. Сокрут, І. Р. Швиренко

Вплив тривалості коронарної оклюзії на загоювання експериментального інфаркту міокарда

В опытах на 38 собаках с окклюзионной моделью инфаркта миокарда (ИМ) проводили реперфузию после 0,5, 1,5, 3 и 5-ти часов ишемии снятием лигатур на фоне тромболитической терапии целиазой. О течении некротических процессов в миокарде судили по активности креатинкиназы и аспаратаминотрансферазы, о репаративных — по активности γ -глутамилтранспептидазы в крови. Исход заживления ИМ изучали на 15-е сутки опыта. Установлено, что динамика некротических и репаративных процессов и заживление ИМ зависят от длительности ишемии перед восстановлением коронарного кровотока. Чем позднее проводится реперфузия, тем в большей степени активизируются некротические процессы, но ослабляются и задерживаются репаративные. Противоречие этих процессов, особенно при реперфузии после 3-х и более часов ишемии, способствует осложненному заживлению ИМ с формированием аневризмы сердца.

Вступ

Ускладнене загоювання інфаркту міокарда (ІМ) спостерігається у 25 % випадків і становить одну з основних причин летальності [2, 4, 7]. Встановлено, що ускладненому загоюванню ІМ сприяє десинхронізація некротичних і репаративних процесів [4, 8]. Можливо, підвищення кількості формування постінфарктних аневризм (АС) і розривів серця пов'язане з ятрогенним впливом на процеси загоювання в зоні інфаркту (ЗІ). Для лікування ІМ більш широке використання знаходить реперфузія ішемізованої зони міокарда [5, 6]. Але деякі автори визнають, що відновлення коронарного кровотоку сприяє більш частому розвитку постінфарктних АС і розривів серця [10]. Якнайшвидше проведення тромболітичної терапії сприяє кращому відновленню функції серця і зменшує смертність хворих на ІМ [1, 3, 6]. Однак дані про можливість використання «пізньої» реперфузії неоднозначні та суперечливі [6]. Метою нашого дослідження було встановити вплив тривалості ішемії міокарда на загоювання в ЗІ.

Методика

Досліди проведено на 38 дорослих собаках. Експериментальний ІМ моделювали під загальним знеболюванням за допомогою лігування передньої міжшлункової артерії в двох місцях: на межі верхньої та середньої, а також у нижній її третині. Тварин було розподілено на п'ять серій. У І серії (7 собак) створювали базову модель ІМ без проведення реперфузії. В II–V серіях (по 6–7 собак на серію) проводили реперфузію після 0,5, 1,5, 3 і 5-ти годин

ішемії міокарда відповідно. Для цього на фоні тромболітичної терапії з коронарної артерії знімали лігатури. Як тромболітик застосовували целіазу, яку вводили крапельно по 25000 ОД/кг внутрішньовенно протягом 1-ї години, починаючи за 30 хв до знімання лігатур. Ефективність реперфузії контролювали за зміною кольору зони ішемії після внутрішньовенного введення розчину синього Евансу. Контролем у біохімічних дослідженнях були 5 собак, яким здійснювали лише торакотомію та перикардотомію. У всіх тварин до операції, на 3, 6, 12, 15, 18, 21, 24-ту годину, 2, 4, 7, 9, 11, 15-ту добу після моделювання ІМ забирали кров. Перебіг некротичних процесів спостерігали за активністю креатинкінази (КК) і аспартатамінотрансферази (АсАТ). Про репаративні процеси судили за активністю γ -глутамілтранспептидази (ГГТП). Тварин виводили з експерименту відповідно до існуючих інструктивних документів. Наслідки загоювання ІМ у всіх серіях вивчали на 15-ту добу досліді. Результати обробляли з використанням методів математичної статистики.

Результати та їх обговорення

За результатами аутопсії в I, IV і V серіях у всіх випадках розвивався трансмуральний ІМ. У II серії в однієї собаки сформувався трансмуральний, а в інших — субендокардіальний ІМ. У III серії у шести собак утворився трансмуральний, у однієї — субендокардіальний ІМ. Площа ЗІ з боку ендокардіальної поверхні лівого шлуночка в усіх серіях становила в середньому (по серії) 3,2, 1,9, 2,5, 3,0, 3,7 см² відповідно. Вона підвищувалася при збільшенні часу між початком ішемії та відновленням коронарного кровообігу. На 15-ту добу досліді у 2/3 тварин, у тому числі в усіх собак I і II серії, форма та розміри лівого шлуночка відповідали таким у нормі, визначалися ознаки незначної гіпертрофії міокарда. Відношення середньої товщини інтактного міокарда до мінімальної товщини стінки в ЗІ у цих тварин не було більше ніж удвічі, що дало змогу стверджувати про неускладнене загоювання. У 29, 67 і 83 % собак III–V серій відповідно сформувалася післяінфарктна АС, під якою розумілося витончення стінки серця в два та більше разів порівняно з інтактним міокардом [10]. Форма її в кожному з вивчених серій була схожа. Відношення середньої товщини інтактного міокарда до мінімальної товщини стінки в ЗІ збільшувалось з підвищенням строку ішемії міокарда перед проведенням реперфузії. Обчислення критерію χ -квадрат дозволило стверджувати з достовірністю ($P < 0,05$), що підвищення строку ішемії перед відновленням коронарного кровотоку від 0,5 до 5 год сприяє ускладненому загоюванню ІМ. Загоювання в ЗІ збігалось з динамікою показників некротичних і репаративних процесів. Результати визначення КК і АсАТ наведені в табл. 1.

Чим пізніше проводилася реперфузія, тим раніше реєструвалося достовірне порівняно з початковими значеннями підвищення активності КК, її пік і максимальна швидкість приросту були більше виражені. Пік активності АсАТ і максимальна швидкість її приросту також були більше виражені та реєструвалися раніше. Динаміка активності АсАТ при відновленні коронарного кровотоку після 0,5-годинної оклюзії нагадувала таку при ІМ без проведення реперфузії, але відрізнялася менше вираженим піком. У цілому, динаміка

Таблиця 1. Динаміка активності креатинкінази (Од/мл) і аспаргатамінотрансферази (мкмоль/л) у плазмі крові собак з інфарктом міокарда ($M \pm m$)

Схема досліджу	Вихідні значення	Після інфаркту міокарда через								
		3 год	6 год	12 год	15 год	18 год	21 год	24 год	48 год	96 год
Креатинкіназа										
Інфаркт міокарда (n = 7)	7±2	7±1	12±1	23±2*	29±2*	62±3*	72±4*	66±5*	21±2*	11±2
Реперфузія після ішемії через										
0,5 год (n = 6)	7±2	19±5	34±9	29±8	32±5*	32±7*	49±8*	29±6	33±7*	13±3
1,5 год (n = 7)	7±2	21±7	39±10	58±7*	39±4*	66±7*	27±3*	35±6*	27±7	21±8
3,0 год (n = 7)	7±2	9±2	32±4*	42±7*	71±6*	65±10	53±6*	46±11	35±8*	17±6
5,0 год (n = 6)	7±2	12±4	48±11	31±14	35±17	38±6*	76±12	93±9*	38±4*	14±3
Аспаргатамінотрансфераза										
Інфаркт міокарда (n = 7)	0,40±0,06	0,48±0,01	0,69±0,15	1,32±0,19*	1,75±0,22*	1,94±0,15*	2,11±0,10*	2,32±0,14*	0,19±0,09*	0,49±0,05
Реперфузія після ішемії через										
0,5 год (n = 6)	0,40±0,06	0,44±0,12	0,51±0,15	0,72±0,09*	0,70±0,22	0,69±0,21	0,94±0,13*	0,98±0,12*	0,58±0,19	0,42±0,14
1,5 год (n = 7)	0,40±0,06	0,50±0,19	0,62±0,15	0,75±0,07*	0,72±0,19	1,16±0,17*	1,49±0,12*	0,85±0,21	0,67±0,11	0,41±0,24
3,0 год (n = 7)	0,40±0,06	0,51±0,07	0,58±0,13	0,74±0,14	1,26±0,24*	1,71±0,22*	1,43±0,19*	0,99±0,11*	0,85±0,10*	0,69±0,24
5,0 год (n = 6)	0,40±0,06	0,44±0,12	0,61±0,15	1,67±0,17*	1,98±0,14*	1,29±0,20*	1,26±0,18*	1,19±0,23*	0,81±0,21	0,45±0,12

* P < 0,05 порівняно з вихідними значеннями (тут і в табл. 2).

показників некротичних процесів при проведенні реперфузії свідчила про прискорення деструкції в ЗІ, яке було більш виражене, що пізніше відновлювався коронарний кровотік. Цікавим виявилось дослідження балансу між некротичними та репаративними процесами. Результати визначення показника репаративних процесів (ГГТП) наведені в табл. 2.

Що більшим був термін між початком ішемії та відновленням коронарного кровообігу, то пізніше рееструвалися пік активності ГГТП, максимальної швидкості її приросту й інволюції, а швидкість інволюції була менш значною. При проведенні реперфузії після 0,5 і 1,5 год ішемії міокарда динаміка ГГТП нагадувала таку при неускладненому ІМ. Раніше була відзначена важлива роль у загоюванні ІМ спільного перебігу некротичних і репаративних процесів [4]. Причому, умовою неускладненого загоювання ІМ є інтервал часу між піками некротичних і репаративних процесів не більше ніж 7 діб. Зазначений інтервал додержувався лише при ІМ у I–III серіях. У IV і V серіях спостерігалася десинхронізація некротичних і репаративних процесів з подовженням часового інтервалу між їх піками. Що пізніше відбувалося відновлення коронарного кровообігу то більш вираженою була десинхронізація.

Таким чином, динаміка некротичних і репаративних процесів і наслідки загоювання експериментального ІМ при проведенні реперфузії залежать від строку ішемії перед її початком. Відновлення коронарного кровотоку супроводжується прискоренням і посиленням некрозу, але послабленням та запізненням репарації. Неузгодженість між некротичними та репаративними процесами сприяє ускладненому загоюванню ІМ. При проведенні реперфузії після 0,5 і 1,5 год ішемії переважно спостерігається неускладнене загоювання ІМ з формуванням повноцінного рубця, а після 3 і 5-ти годин – ускладнене загоювання з формуванням АС.

Таблиця 2. Зміна активності γ -глутамілтранспептидази (мккат/л) у плазмі крові собак з інфарктом міокарда ($M \pm m$)

Схема досліджу	Вихідні значення	Після інфаркту міокарда через					
		2 доби	4 доби	7 діб	9 діб	11 діб	15 діб
Інфаркт міокарда (n = 7)	0,22± ±0,05	0,64± ±0,19	1,22± ±0,21*	2,06± ±0,33*	0,22± ±0,05	1,23± ±0,18*	0,67± ±0,25
Реперфузія після ішемії через							
0,5 год (n = 6)	0,22± ±0,05	0,41± ±0,18	0,52± ±0,08*	0,98± ±0,10*	0,37± ±0,11	0,38± ±0,10	0,36± ±0,09
1,5 год (n = 7)	0,22± ±0,05	0,38± ±0,12	0,85± ±0,22	1,48± ±0,26*	1,12± ±0,15*	0,65± ±0,06*	0,43± ±0,10
3,0 год (n = 7)	0,22± ±0,05	0,32± ±0,12	0,48± ±0,15	0,46± ±0,08	0,86± ±0,12*	0,44± ±0,03*	0,35± ±0,06
5,0 год (n = 6)	0,22± ±0,05	0,39± ±0,19	0,41± ±0,15	0,42± ±0,11	0,51± ±0,08*	0,96± ±0,10*	0,37± ±0,15

D. V. Siroid, V. N. Sokrut, I. R. Shvirenko

**INFLUENCE OF DIFFERENT TERMS CORONAR OCCLUSION ON
THE HEALING OF EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION**

Increasing the period of myocardial ischaemia prior to conduction of reperfusion adequacy induces complicated healing of experimental myocardial infarction, thereby resulting in postinfarctional aneurysm of the heart. Complicated healing of myocardial infarction upon of coronary blood re-circulation after 3 or more hours of ischaemia, happens due to disbalance of necrotic and reparative processes in the infarct zone. Conduction of reperfusion induces activation of necrotic processes with retention and slowdown of reparative processes.

M.Gorky Medical University, Ministry of Public Health of Ukraine, Donetsk

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Варшавский С.Ю., Купцова А.П., Логиновская О.А. и др.* Догоспитальная тромболитическая терапия при остром инфаркте миокарда // Кардиология. — 1995. — **35**, № 1. — С. 4-8.
2. *Кузнецов В.А., Криночкин Д.В., Кузнецова Н.И. и др.* Разрывы сердца при инфаркте миокарда // Там же. — 1996. — **36**, № 10. — С. 10-13.
3. *Литвицкий П.Ф., Саидриков В.А., Демуров Е.А.* Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда. — М.: Медицина, 1994. — 320 с.
4. *Малая Л.Т., Яблучанский Н.И., Власенко М.А.* Неосложненные и осложненные формы заживления инфаркта миокарда. — К.: Здоровье, 1992. — 208 с.
5. *Малая Л.Т., Дыкун Я.В.* Современные подходы к лечению острого инфаркта миокарда // Укр. кардіол. журн. — 1994. — № 4. — С. 5-10.
6. *Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В.* Антитромботические препараты, применяемые при лечении сердечно-сосудистых заболеваний (часть IV) // Кардиология. — 1996. — **36**, № 5. — С. 74-85.
7. *Трофимов Г.А., Ардашев В.Н., Серова Л.С. и др.* Разрыв сердца в остром периоде инфаркта миокарда, прогнозирование и пути профилактики // Клин. медицина. — 1994. — № 6. — С. 22-25.
8. *Яблучанский Н.И., Сокрут В.Н.* Влияние нарушений реактивности на процесс заживления инфаркта миокарда // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 1990. — № 6. — С. 20-22.
9. *Va'albaki H.A., Clements S.D.* Left Ventricular Aneurysm: A Review // Clin. Cardiol. — 1989. — **12**, № 1. — P. 5-13.
10. *Rreithardt G., Hindrick G., Block M. et al.* Reperfusion arrhythmias: A myth? // Fibrinolysis. — 1995. — **9**. — Suppl. №.1. — С. 81-86.

*Донец, мед. ун-т ім. М. Горького
М-ва охорони здоров'я України*

*Матеріал надійшов
до редакції 14.12.98*