

¹Новаковская С. А., ¹Рыжковская Е. Л., ¹Фёдорова Е. В.,
²Рубахов К. О., ¹Арчакова Л. И.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ МИОКАРДА НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

¹ Институт физиологии НАН Беларуси,

² Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск

Заболевания сердечно-сосудистой системы остаются одной из основных причин нетрудоспособности и высокой смертности населения во многих странах мира. Развивающаяся при этом сердечная недостаточность является следствием системных и локальных гемодинамических нарушений, либо некоронарогенных заболеваний мышцы сердца — кардиомиопатий [1, 2]. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) является наиболее распространенной формой кардиомиопатий, этиология которой во многих случаях остается невыясненной. Около половины всех случаев ДКМП составляют семейные формы, течение которых является наиболее злокачественным. Известны четыре типа наследования ДКМП: ауто-сомно-доминантный, ауто-сомно-рецессивный, сцепленный с X-хромосомой и через митохондриальную ДНК. Наиболее распространенным является ауто-сомно-доминантный тип наследования с передачей мутантных генов. В настоящее время существует вирусно-иммунная гипотеза развития ДКМП, согласно которой сочетание активной вирусной инфекции и предрасполагающих иммуногенетических предпосылок может привести к нарушению Т-клеточной толерантности к собственным миокардиальным антигенам и хроническому миоцитолиту вследствие гуморального или клеточно-опосредованного органоспецифического ответа. [3]. Важное патогенетическое значение в прогрессировании сердечной недостаточности при прогрессировании ДКМП придают пептиду эндотелину-1,

внутрисаркомерному цитоскелетному белку тайтину, миозину. Большую роль в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности и эндотелиальной дисфункции играют провоспалительные цитокины — ФНО- α , интерлейкин-1 α , интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, интерлейкин-8, которые содержатся в плазме крови больных с ДКМП и оказывают разрушающее действие на внеклеточный коллагеновый матрикс миокарда.

В патогенезе ДКМП принимает участие апоптоз, который активируется преимущественно фактором некроза опухоли, интерлейкином-1, g-интерфероном, продуктами перекисного окисления липидов, гипоксией. В индукции апоптоза кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток центральную роль отводят пептиду ангиотензину II, принимающего непосредственное участие в развитии кардиоваскулярного фиброза. Повышенный уровень данного пептида связан с активностью некротического и трансформирующих ростовых факторов, а также специфических апоптозных белков и каспаз.

Развитию апоптоза кардиомиоцитов способствует также накопление в организме оксида азота, который в высоких дозах становится медиатором воспалительных и иммунных реакций. В результате усиливается синтез белка супрессора опухолей p53, активируются протеазы из семейства каспаз, участвующих в процессах программированной клеточной гибели [4].

Несмотря на многочисленные клинические исследования, проводимые с целью диагностики ДКМП, до настоящего времени не определены ультраструктурные критерии данного заболевания. Поэтому целью настоящих исследований явилось изучение ультраструктурных основ клеточных механизмов развития прогрессирующей сердечной недостаточности у больных с клиническим диагнозом ДКМП на разных стадиях заболевания.

Материалы и методы

Объектом исследования являлся миокард желудочков сердца пациентов, страдающих ДКМП. Структурно-функциональная организация миокарда изучалась от 8 больных с начальными стадиями ДКМП и 9 больных на терминальной стадии данного заболевания. Исследования выполнялись на биоптатах миокарда, полученных путем трансфеморального доступа с использованием направляющего катетера из зоны выходного тракта правого желудочка, а также на биопсийном материале, иссеченном из пораженного миокарда во время операции на сердце. Работа выполнена электронно-микроскопическим методом исследования.

Материал обрабатывали по общепринятой методике [5]. Срезы готовили на ультратоме LKB (Швеция) и просматривали в электронном микроскопе JEM-100 CX (Япония).

Результаты и обсуждение

Электронно-микроскопическими исследованиями биоптатов миокарда больных с ДКМП на начальной стадии заболевания установлено, что наряду с кардиомиоцитами (КМЦ) с интактной структурой в миокарде определяются клетки с деструктивными изменениями различного характера. Во многих КМЦ имеются выраженные дистрофические изменения, характеризующиеся вакуолизацией саркоплазмы и полиморфизмом клеточного ядра. Отмечается дезориентация и изменение формы миофибрилл за счет разобщения миофиламентов и их истончения, в результате чего они приобретают контуры «бамбукового ствола».

Во многих саркомерах образуются пустоты в результате внутриклеточного миоцитолитического процесса. Отмечаются характерные изменения и других ультраструктур сердечных миоцитов: деструкция и лизис митохондрий, уплотнение лизосом, содержащих материал высокой электронной плотности. По мере прогрессирования деструктивных процессов в миокарде повышается проницаемость и нарушается целостность клеточной оболочки КМЦ, органеллы, сконцентрированные у ее поверхности, мигрируют за пределы клетки в интерстициальное пространство.

Наряду с КМЦ с выраженными дистрофическими изменениями в миокарде выявляются апоптотически измененные сердечные миоциты. В них наблюдается выраженная складчатость нуклеолеммы, а также маргинальная конденсация хроматина, который образует в ядре серповидные «шапки» и осмиофильные полосы с повышенной электронной плотностью. Одновременно выявляются клетки с развернутыми признаками апоптотического процесса, при котором отмечаются уплотнение и деформация КМЦ, инвагинации кариолеммы с отшнуровыванием ядерных фрагментов, а в некоторых случаях — полная фрагментация кариоплазмы с образованием разобщенных участков ядра, не связанных между собой. На конечный этап апоптоза КМЦ указывает наличие фрагментов клеточных тел в межклеточном пространстве — остаточных телец, состоящих из фрагментов ядер и саркоплазмы.

Электронно-микроскопические исследования биоптатов миокарда больных на терминальной стадии ДКМП показали, что инволюционные изменения в сердечной мышце протекают одновременно по разным типам клеточной гибели — некрозу, апоптозу, аутофагической гибели. Отмечаются структурные изменения некробиотического и некротического характера, при которых разрушительные процессы охватывают многие компоненты саркоплазмы. Миофибриллы разрушаются, фрагментируются на саркомеры с утолщенными, смещенными относительно друг друга А- и Z-дисками, формируются зоны пересокращения миофибриллярного аппарата. Одновременно выявляются зоны с истонченными миофибриллами и участками тотального лизиса миофиламентов в пределах саркомера — феномен «таяния» миофибрилл с образованием пустых зон в сократительном аппарате миокарда. На периферии КМЦ выявляются объемные цитоплазматические выпячивания в сторону межклеточного матрикса с очагами некроза, содержащими скопления ламеллярных структур разрушенных органелл, детрита и очагов просветления саркоплазмы.

При апоптозе ультраструктурная реорганизация КМЦ на терминальной стадии ДКМП происходит на фоне отсутствия воспалительной реакции в миокарде. Резкая деформация ядер сопровождается выраженной складчатостью кариолеммы и агрегацией ядрышек с редукцией гранулярного компонента. Во многих КМЦ происходит фрагментация кариоплазмы с образованием разобщенных участков ядра, связанных между собой тонкой перемычкой. В миокарде среди сердечных миоцитов возрастает выявляемость остаточных телец. Процессы апоптоза сопровождаются разрастанием соединительной ткани, в связи с чем в миокарде на месте разрушенных мышечных клеток развивается интерстициальный фиброз, а при дальнейшем прогрессировании ДКМП — диффузный склероз.

При аутофагической гибели сердечных миоцитов в их цитоплазме образуются гигантские аутофаголизосомы, содержащие продукты распада митохондрий, саркоплазматического ретикулума и других цитоплазматических субстанций. Данный тип клеточной гибели проявляется отсутствием фрагментации ядер и сомы мышечных клеток, увеличением числа аутофагосом и аутофаголизосом с повышенной протеолитической активностью как в саркоплазме КМЦ, так и в межклеточном матриксе, истончением и фрагментацией миофибрилл, появлением очагов миоцитолиза.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что при ДКМП отмечается мозаичность поражения КМЦ. Наряду с клетками с сохраненной ультраструктурой в миокарде локализуются клетки с выраженными дистрофическими, некротическими и апоптозными изменениями, которые по мере развития заболевания нарастают и приводят к прогрессированию сердечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Новые* подходы к лечению ишемической болезни сердца: терапевтический ангиогенез в сочетании с хирургической реваскуляризацией миокарда / Л. А. Бокерия [и др.] // Терапевт. архив. 2004. № 6. С. 25–30.
2. *Карпов, Р. С.* Молекулярно-генетический анализ гипертрофии миокарда левого желудочка / Р. С. Карпов, К. В. Пузырев // Кардиология. 2001. № 6. С. 25–30.
3. *Гуревич, М. А.* Дилатационная кардиомиопатия — современные взгляды на этиологию и патогенез / М. А. Гуревич, Н. М. Григорьева // Клиническая медицина. 2001. № 5. С. 4–7.
4. *A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis, and its inhibitor ICAD* / M. Enari [et al.] // Nature. 1998. Vol. 391(6662), N 1. P. 43–50.
5. *Боголепов, Н. Н.* Методы электронно-микроскопического исследования мозга / Н. Н. Боголепов. М. : Наука 1976. 71 с.