

Захарова В. П.¹, д-р мед. наук, завідувач відділу патології з патологічною анатомією, <https://orcid.org/0000-0003-3139-0366>

Крикунов О. А.¹, д-р мед. наук, завідувач відділу хірургічного лікування інфекційного ендокардиту, <https://orcid.org/0000-0001-7769-458X>

Семенів П. М.¹, кардіохірург відділу хірургічного лікування патології серця з поліорганною недостатністю, <https://orcid.org/0000-0001-8382-925X>

Балабай А. А.², канд. мед. наук, доцент кафедри патологічної анатомії № 1, лікар-патологоанатом, <https://orcid.org/0000-0001-6716-5334>

Гулч А. А.¹, лікар-інтерн відділення хірургічного лікування патології серця з поліорганною недостатністю, <https://orcid.org/0000-0002-9836-6865>

¹ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна

²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Реакція мікросудин міокарда на кристалоїдну кардіоплегію різної тривалості у хворих з багатоклапанною патологією та ішемічною хворобою серця

Резюме

Мета – вивчити морфологічні прояви реакції капілярів міокарда на кардіоплегію у хворих з клапанними вадами та ішемічною хворобою серця (ІХС).

Матеріали та методи. Морфологічне дослідження проводили на операційному та секційному матеріалі. Для мікроскопічного дослідження були отримані фрагменти міокарда від хворих на різних етапах операцій на відкритому серці та пацієнтів, що померли на етапі консервативного лікування без оперативного втручання. Як контроль досліджено аналогічні зразки міокарда здорового молодого чоловіка, який помер від травм, несумісних із життям. Для електронно-мікроскопічного дослідження матеріал отриманий від пацієнтів під час оперативного втручання на різних етапах кардіоплегії (від 20 до 185 хв).

Результати. На гістологічних препаратах міокарда відзначається виражена дифузна гіпертрофія кардіоміоцитів (КМЦ), інколи в стадії декомпенсації (перинуклеарний набряк, випадання міофібрил, явища апоптозу). Така трансформація КМЦ, очевидно, була пов'язана з їх функціональним перевантаженням, спричиненим поєднаними вадами мітрального та аортального клапанів. Зміни м'язових волокон супроводжувалися інтерстиціальним та перинуклеарним фіброзом. У басейні уражених атеросклерозом коронарних артерій спостерігалися ознаки дрібновогнищового коронарофіброзу, а також грубі постінфарктні рубці у 3 хворих. У всіх хворих спостерігалися ознаки гострого гіпоксичного ураження міокарда у вигляді вкорочення КМЦ та інтерстиціального набряку.

Висновки. У хворих з поєднаними вадами аортального і мітрального клапанів серця з ІХС переважають явища фіброзу міокарда. Вади серця в поєднанні з ІХС призводять до розвитку як альтернативних, так і компенсаторно-приспосувальних процесів у судинах мікроциркуляторного русла. Найбільша втрата життєво важливих органел у дрібних судинах спостерігається через 185 хв після введення кардіоплегічного розчину, необоротні зміни розвиваються через 3 год після перфузії.

Ключові слова: електронна мікроскопія, клапанні вади серця, захист міокарда, кардіоміоцити, мікросудини.

Вступ. Операції на відкритому серці потребують відключення цього життєво важливого органа від системи кровообігу для іммобілізації міокарда, а також

для запобігання крововтраті з операційного доступу. З цієї метою на висхідну аорту накладається затискач з негайним переведенням на штучний кровообіг (ШК) всіх органів із басейнів дуги та низхідної аорти. При цьому серце виявляється в зоні ішемії, тому життєздатність міокарда підтримується за рахунок

значного зниження його потреби в енергетичному забезпеченні. Це досягається за допомогою холоду, за якого сповільнюються метаболічні та дегенеративні процеси, а також шляхом зупинки систоло-діастолічної активності кардіоміоцитів (КМЦ), на яку припадає більша частка кисню, що надходить у міокард. Для кардіоплегії – зупинки серця в стані розслаблення – використовуються різні гіперкаліємічні розчини, які блокують потрапляння іонів кальцію в КМЦ, що необхідний для ініціації молекулярних механізмів скорочення саркомерів КМЦ [1].

У літературі багато робіт, присвячених впливу кардіоплегії на морфологічну характеристику міокарда. Причому ультраструктурні зміни вивчали здебільшого на експериментальних тваринах [2, 3]. Але результати цих досліджень не можна повною мірою екстраполювати на пацієнтів кардіохірургічних клінік, тому що хворі, на відміну від тварин, поступають на операційний стіл вже із скомпрометованим міокардом. Крім того, в цих роботах автори основну увагу приділяли КМЦ. Впливу кардіоплегії на гемокапіляри, на рівні яких відбуваються всі метаболічні процеси, так само як і іншим мікросудинам, присвячено значно менше досліджень [4].

Мета – вивчити морфологічні прояви реакції капілярів міокарда на кардіоплегію у хворих з клапанними вадами та ішемічною хворобою серця (ІХС).

Матеріали та методи. Морфологічне оцінювання структур серця проводили на операційному та секційному матеріалі. У першій серії досліджень вивчали фрагменти міокарда, отримані хірургами на різних етапах операції на відкритому серці: до підключення апарату штучного кровообігу, на 15–30-й хвилині кардіоплегії (Custodiol) та наприкінці цього етапу, перед відкриттям аорти. Зразки тканин брали з країв операційного розрізу міокарда передсердь у випадку збільшення розмірів останніх. Окрім того, матеріалом для гістологічних досліджень були фрагменти папілярних м'язів, видалених при резекції мітрального клапана під час операції з протезування мітрального клапана.

Для визначення змін міокарда на світлооптичному рівні, з якими хворі поступали на операцію, тобто змін, обумовлених початковою клапанною патологією та ІХС, вивчали препарати різних відділів серця 5 хворих, померлих на етапі консервативного лікування, без хірургічного втручання. Для порівняння досліджували аналогічні зразки міокарда здорового молодого чоловіка, який помер від травм, несумісних із життям. Так само вивчали гістологічну структуру міокарда 2 хворих, померлих на операційному столі у зв'язку з неможливістю відключити апарат штучного кровообігу. Ці спостереження послугували зразком змін, пов'язаних із тривалим періодом штучного кровообігу та кардіоплегії (190 та 230 хв відповідно). В одного з них на 185-й хвилині перфузії взято зразок

міокарда для електронної мікроскопії. Кількісні характеристики матеріалу для морфологічних досліджень представлені в таблиці 1.

Під час розтину для гістологічного дослідження із серця брали не менше ніж 8 шматочків міокарда, що фіксували у 10 % нейтральному формаліні, а потім за стандартною методикою зневоднювали в розчині етанолу нарощуваних концентрацій з подальшою заливкою зразків парафіном. Парафінові зрізи завтовшки 5–7 мкм виготовляли на мікротомі Leica SM2000R і фарбували гематоксиліном та еозином для проведення оглядової мікроскопії. Для оцінювання сполучної тканини використовували фарбування пікрофуксином за Ван Гізоном. Стан еластичних волокон визначали на препаратах, пофарбованих фукселіном за Вейгертом. Компоненти крові (еритроцити, плазма, фібрин різного ступеня полімеризації) вивчали за допомогою методики MSB. Ця сама методика під час дослідження міокарда дає змогу оцінити скоротливу здатність КМЦ. Готові гістологічні препарати вивчали на системі візуалізації, включно із мікроскопом Olympus BX 41, цифровою фотокамерою Olympus DP 21 та комп'ютерною програмою CellSens Dimension, зі створенням мікрофотографій як фотодокументації. Ця ж система дозволила провести морфометричне визначення діаметра КМЦ.

Операційний матеріал, окрім світлооптичної мікроскопії, використовували також для електронної мікроскопії. Для цього кожен зразок відразу після його отримання на різних етапах операцій фіксували в глютаральдегіді на фосфатному буфері (рН 7,4) протягом 2 годин з наступною дофіксацією в 1 % розчині чотириоксиду осмію при 4 °С. Потім шматочки тканини після промивання буферним розчином зневоднювали в етиловому спирті нарощуваних концентрацій та ацетону. Заключили зрізи в пластичну суміш епон-аралдиту (по 2–3 бло-

Таблиця 1

Розподіл морфологічного матеріалу за часом забору зразків та видом дослідження

Характер матеріалу	Час отримання матеріалу	Кількість спостережень	Методи досліджень	
			гістологічні	електронна мікроскопія
Секційний матеріал	До хірургії	5	5	–
	Після смерті на операційному столі	2	2	–
Операційний матеріал	До ШК	8	8	8
	15–30 хв ШК	6	6	5
	60–120 хв ШК	8	8	6
	185 хв ШК	–	–	1
Усього		29	29	20

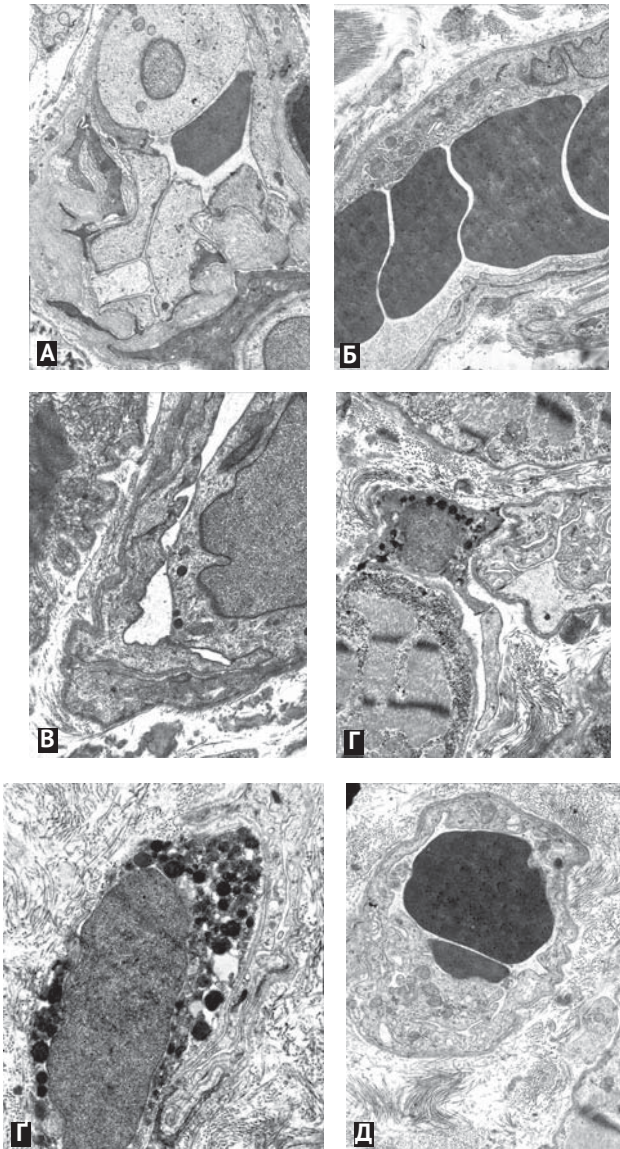


Рисунок 1. Електронна мікроскопія мікросудин міокарда хворих з патологією клапанів та ІХС до кардіоплегії: А – артеріоли з різко розширеною та деформованою базальною мембраною, набряком ендотеліоцитів та ядра, звуженням просвіту та дистрофією гладком'язової клітини, зб. 4000; Б – еритроцитарний сладж-ефект в просвіті посткапіляра, зб. 6400; В – капіляр з великою кількістю мікропіноцитозних везикул та помірною деформацією ядра, зб. 8000; Г – капіляр з набряком ендотелію та вогнищевим розклеюванням базальної мембрани, макрофаг, фрагменти двох КМЦ з великою кількістю глікогену, фіброз інтерстицію, зб. 6400; Е – фіброз інтерстицію, сплющений капіляр із стоншеним і дистрофованим ендотелієм, до нього прилягає мастоцит, який секретує гранули з вазоактивними речовинами, зб. 8000; Д – знову утворений капіляр в єдиному ендотеліоциті, багато рибосом, полірибосом, широких цистерн ендоплазматичного ретикулуму, в інтерстиції помірний набряк, зб. 6400

ки з кожного зразка). Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультратомі LKB-III, контрастували розчином гідроксиду свинцю, потім розглядали та фотографували на електронному мікроскопі ПМ-125. Електронно-мікроскопічні дослідження проводили в лабораторії електронної мікроскопії НМУ імені О. О. Богомольця.

Результати. На гістологічних препаратах міокарда хворих з клапанными вадами та ІХС, померлих до хірургічного втручання, відзначалася виражена дифузна гіпертрофія КМЦ, іноді у стадії декомпенсації (перинуклеарний набряк, втрата міофібрил, явища апоптозу). Середній діаметр КМЦ з ознаками декомпенсованої гіпертрофії становив $34,1 \pm 4,7$ мкм, з відсутністю таких ознак – 24,8 мкм. Гіпертрофічна трансформація КМЦ, очевидно, була пов'язана з їх функціональним перевантаженням, обумовленим комбінованими вадами мітрального та аортального клапанів. Зміни м'язових волокон супроводжувались інтерстиційним та периваскулярним фіброзом. У басейні вільцевих артерій, уражених атеросклерозом, було видно ознаки дрібновогнищового фіброзу, а також грубі постінфарктні рубці у 3 пацієнтів.

Під час електронно-мікроскопічного вивчення операційного матеріалу, отриманого до переведення пацієнта на ШК, у препаратах 2 хворих визначені артеріоли зі значними структурними змінами (рисунок 1, А): різко розширена базальна мембрана, некротизовані гладком'язові клітини, набряк ендотеліоцитів, у тому числі ядра, що спричинило майже повну оклюзію просвіту судини.

У посткапілярах (рисунок 1, Б) та венулах іноді траплялися сладжовані еритроцити. Можливо, це було пов'язано з ІХС, за якої прохідність вільцевих артерій буває значно зниженою. Унаслідок цього може зменшитися градієнт тиску між артеріальною та венозною ланками мікроциркуляторного русла (МЦР), що призводить до венозного застою, першою ознакою якого є сладж-ефект.

У більшості визначених капілярів спостерігалася підвищена кількість мікропіноцитозних везикул, відповідальних за трансендотеліальний транспорт метаболітів (рисунок 1, В).

Це вказує на високу функціональну активність ендотеліоцитів капілярів. Проте нерідко зустрічалися пошкоджені капіляри за рахунок набряку (рисунок 1, Г), а також за рахунок вираженого фіброзу інтерстицію, що призводило до сплюснення капіляра (рисунок 1, Г).

Деструктивні зміни мікросудин іноді супроводжувалися реакцією на зруйновані структури макрофагів, а також деколи – мастоцитів, які містилися в інтерстиції (рисунок 1, Г, Г). Незважаючи на наявність патологічних процесів у МЦР міокарда хворих, які страждають на вади клапанів та ІХС, у деяких препаратах зустрічалися також молоді новоутворені капіляри (рисунок 1, Д).

Вони були представлені лише одним ендотеліоцитом з великою кількістю органел, що відповідають за білковий синтез (ендоплазматичний ретикулум, рибосом, полірибосом).

У перші 15–30 хв після насичення міокарда кардіоплегічним розчином найбільш характерною відмінністю судин МЦР були виражені ознаки мікроклазмоцитозу у вигляді формування своєрідних виростів ендотелію (рисунок 2, А).

Просвіти описаних судин були електронно-прозорими.

Молоді новоутворені капіляри, вже в першому періоді спостереження відрізнялись від більш зрілих структур МЦР набряком ядра та їх єдиної ендотеліальної клітини (рисунок 2, Б).

Після 60 хв перфузії поверхня ендотеліальних клітин мікросудин ставала більш гладкою, в ендотеліоцитах відзначалась підвищена кількість мікропіноцитозних везикул (рисунок 2, В).

Вміст судин до цього часу, на відміну від перших хвилин

ШК, набув деякої електронної щільності та мав вигляд світлих, пухких пластівців, швидше білкової природи. В інтерстиції наростає набряк і траплялися невеликі фрагменти клітинного детриту, серед якого іноді диференціювались невеликі структури у вигляді пухирців (рисунок 2, В, Г).

У подальшому стінки венул і, особливо, капілярів стоншувались. Так, у біоптатах хворого Ж. після 115' ШК у деяких капілярах ендотеліоцити зберегли свою транспортну функцію (мікропіноцитозні везикули) лише на невеликих ділянках біля КМЦ. На іншій протяжності товщина ендотеліального вистелення була мінімальною (рисунок 2, Г).

У міжклітинному просторі відзначався набряк та фрагменти різних зруйнованих клітинних структур. Набряклими були також КМЦ, прилеглі до капілярів.

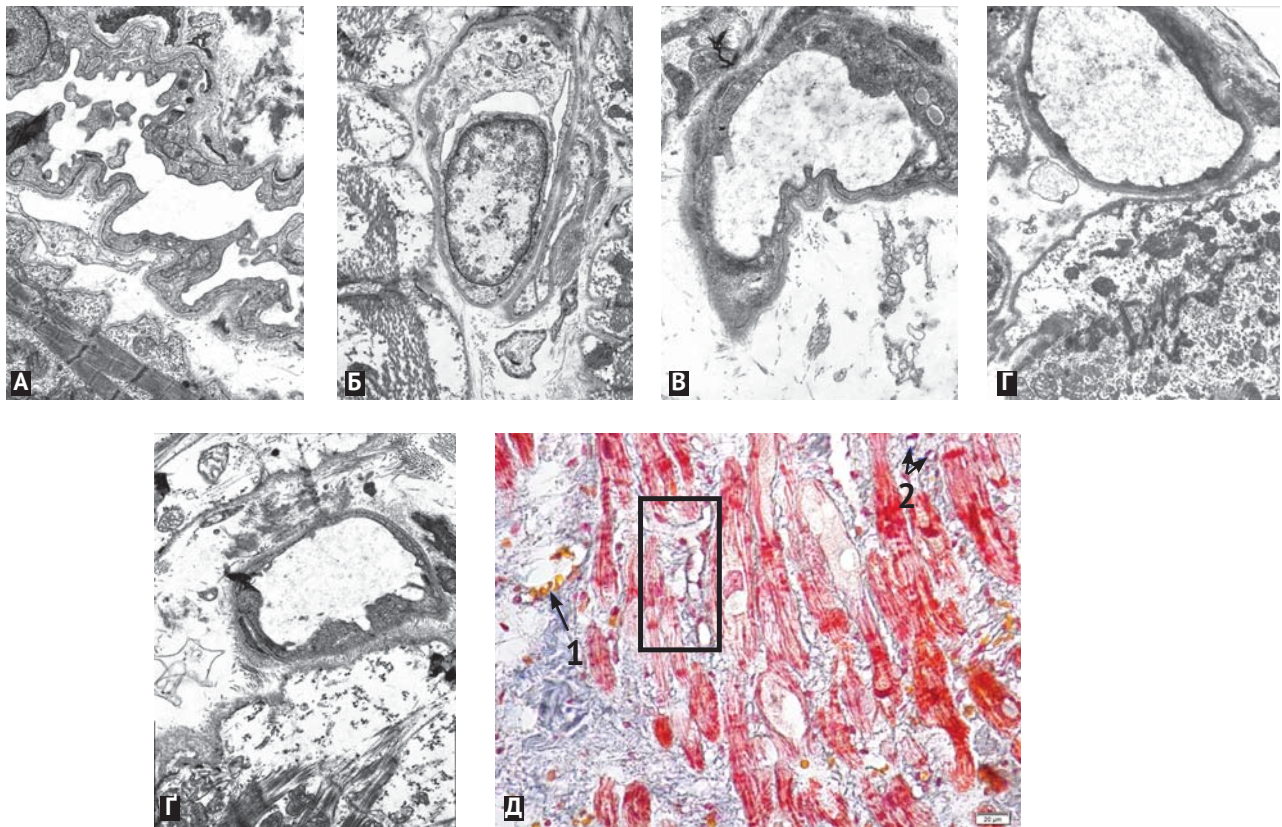


Рисунок 2. Зміни мікросудин міокарда, які перфузовані кардіоплегічним розчином (А–Г – електронна мікроскопія, Д – світлова мікроскопія): А – перфузія 22 хв, прекапіляр із гофрованим контуром, електронно-прозорим просвітом та вираженими явищами клазмоцитозу, зб. 8000; Б – перфузія 30 хв, молодий капіляр з набряком ендотеліоцита та ядра, просвіт судини електронно-прозорий; В – перфузія 70 хв, в ендотелії капіляра підвищене число мікропіноцитозних везикул, у просвіті невелика кількість білкового матеріалу, в інтерстиції виражений набряк і клітинний детрит; Г – перфузія 115 хв, стоншення ендотеліальної вистілки на великій довжині периметра капіляра, зрощеного з КМЦ, мікропіноцитозні везикули візуалізуються тільки на ділянці стінки капіляра, набряк інтерстицію і КМЦ; Г – перфузія 185 хв, розтягнута мікросудина з надзвичайно тонким і електронно-щільним шаром ендотелію, в просвіті дрібнодисперсний, щільний, глибокий білковий матеріал, в інтерстиції клітинний детрит та набряк, у КМЦ деструкція ультраструктур, зб. 4800; Д – exitus letalis, на 90-й хвилині перфузії, більшість судин балоновані, вільні від крові, фіброзований інтерстицій набряклий, депозити ліпофусцину – 1, в КМЦ після контрактурного некрозу з розривом міофібрил – 2, забарв. MSB, зб. 400

Тенденція до дилатації мікросудин, а також стоншення їх стінок особливо чітко проявлялась при тривалому ШК (хворий Т, 185 хв перфузії). Капіляри, посткапіляри та венули мали балоноподібний вигляд, стоншений шар ендотелію був дуже темним, тобто електронно-щільним (рисунок 2, Г), хоча руйнування базальної мембрани були дуже рідкісними та локальними. У КМЦ та інтерстиціальному просторі також відзначалися значно виражені ознаки набряку та дистрофії.

Описані зміни можна було спостерігати навіть на світло-оптичному рівні (рисунок 2, Д).

Особливий інтерес викликав факт наявності еритроцитів у просвіті деяких мікросудин, в умовах перфузії коронарного русла великою кількістю кристалоїдного кардіоплегічного розчину. В перші 15–30 хв після початку кардіоплегії затримка еритроцитів у МЦР була у вигляді сладж-ефекту при мало змінених структурах судинної стінки (рисунок 3, А).

Через 60 хв еритроцити починали деформуватися, втрачали чіткість контурів, гомогенність електронної щільності (рисунок 3, Б).

Примітно, що в сусідніх КМЦ з'являлися смуги перескорочення саркомерів – найбільш достовірної з ранніх ознак гіпоксичного ураження клітини. Тобто в цій ділянці кардіоплегічного захисту міоцитів від гіпоксії не відбулося.

Наприкінці 2-ї години ШК еритроцити, не вимиті кардіоплегічним розчином з капілярів, демонстрували пікнотичні зміни, а в стінці капіляра ендотеліальне вистелення на великій довжині ущільнювалося і стоншувалося аж до розривів. Базальна мембрана була деформована і набрякла. Можна припустити, що життєздатність такого капіляра обмежена (рисунок 3, В).

Більші судини МЦР, які містили еритроцити, також піддавались значним змінам вже наприкінці 1-ї години кардіоплегічного арешту серця. На рисунку 3, Г (60 хв перфузії) представлений прекапіляр, різко деформований за рахунок набряку фіброзованого інтерстицію. Просвіт цієї судини майже повністю перекритий, у збереженій порожнині спостерігається деформований еритроцит та полімеризовані білки плазми крові. Базальна мембрана потовщена, контури її розмиті.

Обговорення результатів. При стенозі аортального клапана оптимальне значення ударного об'єму крові може бути досягнуто тільки при підвищенні тиску в лівому шлуночку під час систоли шляхом посилення скорочення КМЦ. Надлишкове функціональне навантаження на міокард потребує відповідного морфологічного забезпечення. КМЦ є клітинами з термінальним диференціюванням, тобто вони не розмножуються. Тому потреба в посиленому скороченні міокарда реалізується шляхом внутрішньоклітинної проліферації міоцитарних скорочувальних елементів – міофібрил. Це призводить до збільшення діаметра КМЦ, тобто розвивається так звана поперечна або систолічна гіпертрофія міокарда [5], яка спочатку має адаптаційно-приспосувальну роль. Але потовщення стінок лівого шлуночка супроводжується зменшенням його порожнини та підвищенням трансмурального тиску, тому подальша зміна КМЦ набуває характеру декомпенсації. За нашими даними, се-

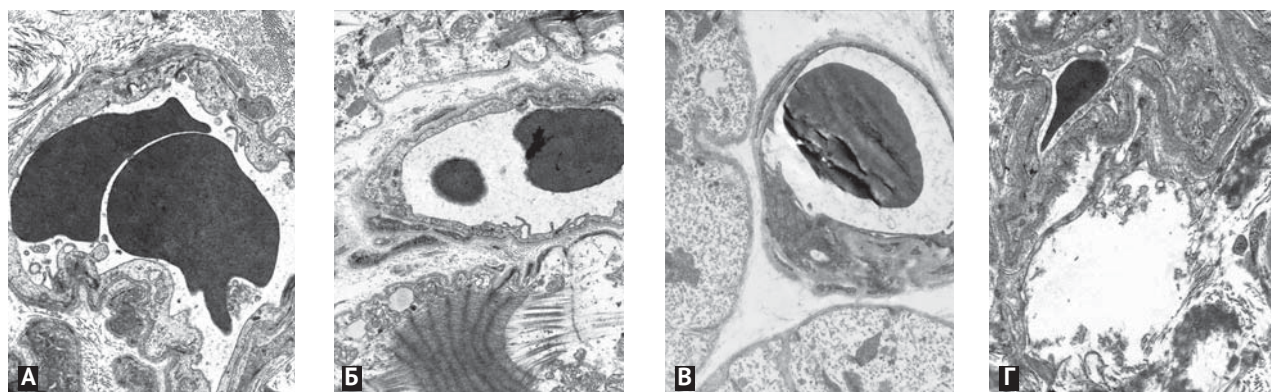


Рисунок 3. Електронна мікроскопія мікросудин, які містять еритроцити, не вимиті кардіоплегічним розчином:

А – 30 хв перфузії, сладжовані еритроцити і клітинний детрит у мікросудині з помірно гофрованими стінками, поодинокими мікроплазматичними виростами та відносно малою кількістю мікропіноцитозних везикул, інтерстицій фібрований, набряк незначний, зб. 6400; Б – 55 хв перфузії, еритроцити в просвіті капілярів фрагментовані, з розмитим контуром, ендотеліальна вистілка стоншена, з поодинокими миготливими ворсинками, в просвіті світлий, дрібнодисперсний вміст, інтерстицій набряклий, у КМЦ – набряк перескороченої групи саркомерів з розривом сусідніх міофібрил, зб. 6400; В – 125 хвилини перфузії, пікноз еритроцита, ущільнення і на значному проміжку стоншення ендотеліоцитів з розривом контакту, деформацією і гомогенізацією базальної мембрани, зб. х 6400; Г – прекапіляр різко деформований набряком інтерстицію, в редукованому просвіті фрагмент еритроцита і полімеризовані білки плазми, базальна мембрана стовщена і набрякла, зб. х 8000

редній діаметр гіпертрофованих КМЦ в стадії компенсації становить $24,8 \pm 3,4$ мкм, у стадії декомпенсації $34,1 \pm 4,7$ мкм. Гіпертрофія міокарда при перевантаженні його тиском супроводжується дифузним інтерстиціальним та периваскулярним фіброзом. У нашому дослідженні у пацієнтів з ІХС до цього приєднується дрібновогнищевий коронарогенний замісний фіброз і грубі постінфарктні рубці (у 3 хворих).

Дуже важливу роль у процесі гіпертрофічного ремоделювання міокарда відіграють судини МЦР [6]. Спостерігається, що при перевантаженні міокарда тиском посилюється ангиогенез, що сприяє адаптації КМЦ до патологічних викликів [7]. Водночас у 2005 році була висловлена точка зору, що тільки фізіологічна гіпертрофія супроводжується посиленням ангиогенезу, тоді як при патологічній гіпертрофії коронарний ангиогенез відстає від збільшення розмірів КМЦ, чим автори пояснюють розвиток ознак декомпенсації гіпертрофованого ремоделювання міокарда [8]. У 2015 році за допомогою імуногістологічних технологій був підтверджений факт значного зниження щільності мікросудин у міокарді хворих із серцевою недостатністю [9].

У нашому ультраструктурному дослідженні в міокарді із систолічною гіпертрофією були виявлені мікросудини з ознаками різних морфофункціональних станів. Зустрічалися юні, новоутворені капіляри, в яких домінували прояви активного білкового синтезу. У більшості зрілих мікросудин відзначалося підвищення кількості мікропіноцитозних везикул, що свідчить про активний трансендотеліальний транспорт метаболітів, який забезпечує гіпертрофію КМЦ. Але нерідкими знахідками були також дегенерування мікросудин. Примітно, що альтерація резидентних клітин міокарда (КМЦ, ендотеліоцити, фібробласти) викликало оперативну реакцію нерезидентних елементів – макрофагів, мастоцитів з їх судинорозширюючими можливостями, лейкоцитів. Останні, можливо, були відповіддю на гіпоксичне ураження міокарда у зв'язку з ІХС. Але інші із зазначених клітин реагували швидше на ураження, зумовлене саме патологічною гіпертрофією КМЦ і фіброзом, який часто ніби замурував та сплющував капіляри.

Ці дані свідчать про динамічність стану МЦР міокарда у досліджуваного контингенту хворих: у відповідь на наростаючу гіпертрофію КМЦ мікросудини підвищують свою функціональну активність, однак фіброз інтерстицію і високий трансмуральний тиск призводить до їх ушкодження. Разом з тим зрідка трапляються також свідчення неангіогенезу. Мабуть, баланс цих трьох процесів залежить від тяжкості та тривалості захворювання.

На введення в коронарне русло кардіоплегічного розчину мікросудини міокарда відповідали клазмотозом. Фізіологічний сенс цього явища, очевидно, зводиться до збільшення за потреби площі гемоендотеліального контакту. Кардіоплегічний розчин, що заповнює коронарне русло при ШК, значно відрізняється

за складом від крові, тому в цьому випадку клазмотоз мікросудин можна розглядати як компенсаторно-прістосувальну реакцію.

Просвіт мікросудин на початку перфузії їх кардіоплегічним розчином виглядали електронно-прозорими, але через 60 хв після початку кардіоплегії вміст мікросудин при електронній мікроскопії ставав видимим завдяки дуже світлим хмароподібним включенням, швидше білкової природи. Ці зміни могли бути пов'язані з накопиченням продуктів життєдіяльності мікросудин у стоячому кардіоплегічному розчині, а також з активним трансендотеліальним виходом рідини з капілярів в інтерстицій. Про це свідчить велика кількість мікропіноцитозних везикул в ендотеліоцитах капілярів, деяке набухання їх базальних мембран і значний міжклітинний набряк. У набряковій рідині зустрічались утворення, які зазвичай кваліфікуються як клітинний детрит. Однак іноді в ньому диференціювалися малі замкнуті структури, які швидше є екзосомами, що заповнені метаболітами різних клітин. Нині в літературі активно обговорюється питання значущості екзосом у механізмах міжклітинної передачі інформації, зокрема і в кооперації з телоцитами [10, 11].

У подальшому в міру подовження строку кардіоплегії зміни мікросудин розвивались у сторону скорочення транспортної функції ендотелію і поступового стоншення й ущільнення судинних стінок. Поступово наростали ознаки набряку міжклітинного матриксу і гіпоксичного ураження КМЦ.

Найбільш сильно страждали ділянки міокарда у басейні коронарних артерій, ушкоджених атеросклерозом, де частина капілярів заповнилися кардіоплегічним розчином повністю (ймовірно, завдяки добре розвинутому колатералю), в інших судинах збереглися еритроцити. КМЦ у басейні неперфузованих капілярів насамперед страждали від гіпоксії, а самі капіляри до 180-ї хвилини перфузії зазнавали незворотних змін. Слід відзначити, що в експериментах на здорових свинях показано, що до 120-ї хвилини перфузії ультраструктура КМЦ і мікросудин зовсім не відрізнялася від вихідних показників і перші значні зміни з'явилися лише на 180-й хвилині [3].

Отже, у пацієнтів, які страждають на вади мітрального та аортального клапанів, що поєднуються з ІХС, у міокарді розвиваються зміни всіх його структур (КМЦ, мікросудини, міжклітинний матрикс). Це значно підвищує ризик операцій на відкритому серці, і ступінь цього ризику посилюється в міру подовження часу перфузії.

Висновки

1. У хворих із комбінованими вадами аортального та мітрального клапанів, що поєднуються з ІХС (секційний матеріал 5 хворих, померлих на доопераційному етапі), у міокарді лівого шлуночка та передсердь відзначалася виражена гіпертрофія КМЦ, фіброз ендо- і перимізію, дрібновогнищевий замісний фіброз, а також грубі постінфарктні рубці у 3 хворих.

2. Ультроструктурне дослідження екземплярів міокарда, отриманих до перфузії коронарних артерій кардіоплегічним розчином, показало, що більшість капілярів на цих препаратах демонстрували ознаки активації трансендотеліального транспорту, про що свідчить велика кількість мікропіноцитозних везикул. Однак у деяких судинах відзначався набряк ендотеліоцитів та інші патологічні зміни. Поряд із цим траплялися поодинокі юні новоутворені капіляри. Тобто вади клапанів та ІХС призводили до розвитку як альтеративних процесів, так і компенсаторно-приспосувальних реакцій у судинах МЦР міокарда.

3. Введення в коронарне русло кардіоплегічного розчину в перші хвилини викликало в мікросудинах явище клазмоцитозу, що збільшувало площу дотику ендотеліоцитів і вмісту просвіту. Після 60 хв перфузії в ендотеліоцитах капілярів зберігалася велика кількість мікропіноцитозних везикул та зникали ознаки клазмоцитозу, але спостерігався значний набряк інтерстицію з включеннями клітинного детриту. У подальшому зміни мікросудин розвивались у сторону стоншення та ущільнення їх стінок із втратою життєво важливих органел (185 хв перфузії).

4. На усіх термінах спостереження в препаратах зустрічались мікросудини, що містили еритроцити, не вимиті з їх просвіту кардіоплегічним розчином. Через 60 хв перфузії в басейні таких судин КМЦ піддавалися гіпоксичному ушкодженню (смуга контрактурної дегенерації). Через 3 години перфузії зміни в таких судинах МЦР досягали ступеня незворотності.

Список використаних джерел

References

1. Hessel EA 2nd. What's new in cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(8):2296-326. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.01.039>
2. Vahl CF, Bonz A, Hagl C, Timek T, Herold U, Fuchs H, et al. "Cardioplegia on the Contractile Apparatus Level": Evaluation of a New Concept for Myocardial Preservation in Perfused Pig Hearts. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;43(4):185-93. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1013207>
3. Krasniqi L, Ipsen MH, Schröder HD, Hejbøl EK, Rojek AM, Kjeldsen BJ, et al. Stone heart syndrome after prolonged cardioplegia induced cardiac arrest in open-heart surgery – a pilot study on pigs. *Cardiovasc Pathol.* 2022;60:107427. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2022.107427>
4. Marten K, Schmiel A, Schnabel PA, Richter J. Structural Protection of the Myocardial Capillary Endothelium By Different Forms of Cardiac Arrest and Subsequent Global Ischemia at 5 Degrees C. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;47(4):205-12. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1013145>
5. Sheppard MN. *Practical Cardiovascular Pathology.* 2nd ed. London: CRC Press; 2011. <https://doi.org/10.1201/b13327>
6. Oka T, Akazawa H, Naito AT, Komuro I. Angiogenesis and Cardiac Hypertrophy: Maintenance of Cardiac Function and Causative Roles in Heart Failure. *Circ Res.* 2014;114(3):565-71. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.300507>
7. Dittrich GM, Froese N, Wang X, Kroeger H, Wang H, Szaroszyk M, et al. Fibroblast GATA-4 and GATA-6 promote myocardial adaptation to pressure overload by enhancing cardiac angiogenesis. *Basic Res Cardiol.* 2021;116(1):26. <https://doi.org/10.1007/s00395-021-00862-y>
8. Shiojima I, Sato K, Izumiya Y, Schiekofer S, Ito M, Liao R, et al. Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure. *J Clin Invest.* 2005;115(8):2108-18. <https://doi.org/10.1172/JCI24682>
9. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary Microvascular Rarefaction and Myocardial Fibrosis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2015;131(6):550-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009625>
10. Fang J, Zhang Y, Chen D, Zheng Y, Jiang J. Exosomes and Exosomal cargos: A Promising World for Ventricular Remodeling Following Myocardial Infarction. *Int J Nanomedicine.* 2022;17:4699-719. <https://doi.org/10.2147/IJN.S377479>
11. Liskova YV, Stadnikov AA, Salikova SP. [Role of telocytes in the heart in health and diseases]. *Arkh Patol.* 2017;79(2):58-63. Russian. <https://doi.org/10.17116/ptol201779258-63>

The Reaction of Myocardial Capillaries to Crystalloid Cardioplegia of Different Durations in Patients with Valvular Pathology and Coronary Heart Disease

Valentina P. Zakharova¹, Oleksii A. Krykunov¹, Petro M. Semeniv¹, Alina A. Balabai², Andrii A. Hulich¹

¹National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract

The aim. To study the morphological manifestations of the response of the myocardial capillaries to cardioplegia in patients with valvular defects and coronary heart disease.

Materials and methods. Morphological research of operative and sectional material was carried out. Myocardium fragments for microscopical study were obtained from patients at different stages of an open-heart surgery and patients who died at the stage of conservative treatment without surgical intervention. Similar samples of the myocardium of a healthy young man who died from injuries incompatible with life were studied as a control. For electron microscopy study, samples of myocardium were taken from patients at the 185th minute of perfusion.

Results. Histological preparations of the myocardium showed pronounced diffuse hypertrophy of cardiomyocytes (CMCs), sometimes at the stage of decompensation (perinuclear edema, loss of myofibrils, apoptosis). This transformation of CMCs was obviously related to their functional overload caused by combined defects of the mitral and aortic valves. Changes in muscle fibers were accompanied by interstitial and perinuclear fibrosis. In the pool of coronary arteries affected by atherosclerosis, signs of small focal coronary fibrosis were visible, as well as rough post-infarction scars in 3 patients. All the patients had signs of acute hypoxic damage to the myocardium in the form of CMCs shortening and interstitial edema.

Conclusions. In patients with combined defects of the aortic and mitral valves of the heart with coronary artery disease, the phenomena of myocardial fibrosis prevail. Heart valve disease combined with coronary heart disease lead to the development of both alterative and compensatory-adaptive processes in the vessels of the microcirculatory bed. The greatest loss of vital organelles in small vessels is observed at 185 min after administration of cardioplegic solution, irreversible changes develop 3 h after perfusion.

Keywords: *electron microscopy, heart defects, myocardial protection, cardiomyocytes, microvessels.*

Стаття надійшла в редакцію / Received: 03.11.2022

Після доопрацювання / Revised: 20.11.2022

Прийнято до друку / Accepted: 23.12.2022