



**О. Ю. Барнетт, Ю. Г. Кияк, Г. Ю. Кияк,  
В. І. Ковалишин, Д. І. Беш**

Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького

## Гібернація міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця як причина серцевої недостатності

**Вступ.** Гібернація міокарда належить до «нових ішемічних синдромів», які за останні роки щораз частіше привертають увагу кардіологів і кардіохірургів [1–4]. До них належить також оглушеність та прекодиціювання.

Концепцію про гібернацію міокарда вперше запропонував на початку 80-х років ХХ ст. американський кардіолог Шахбудін Рахімтола. Він звернув увагу на те, що після ревазуляризації міокарда з приводу ішемічної хвороби серця (ІХС) у пацієнтів зменшуються розміри і ступінь дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) [5, 6]. Згідно з його визначенням, гібернація – це локальне порушення скоротливості міокарда ЛШ, яка виникає внаслідок вираженого й тривалого зниження коронарного кровоплину. Термін «гібернація» запозичений із зоології. Він означає пристосувальне зменшення скоротливості кардіоміоцитів (КМЦ) у відповідь на погіршення коронарного кровопостачання, яке є результатом енергетичного дефіциту та реакцією, спрямованою на збереження життєздатності міокарда [5–8]. За цих умов КМЦ залишаються життєздатними, про що свідчить внутрішньоклітинне надходження як глюкози, так і йонів калію. Вважають, що вони можуть реагувати на інотропні стимули, а після ревазуляризації гібернованого міокарда настає його досить швидко і значне функціональне відновлення.

Поки що достеменно невідомо, як довго міокард може перебувати у стані гібернації і який мінімальний рівень кровоплину потрібен для того, щоб не загинули КМЦ. Гібернація включає цілу низку пристосувальних реакцій: від пригнічення метаболічних процесів до більш складних і тривалих патофізіологічних змін, що призводять до скоротливої слабкості міокарда, дегенерації КМЦ та їх апоптозу [9–15].

Загальноприйнято вважати, що гібернація міокарда є клінічно важливим синдромом, який часто

супроводжується, за певних обставин минущою, дисфункцією ЛШ. Його важливо враховувати у клінічній практиці, оскільки гібернація є у хворих із майже всіма формами ІХС і вимагає як медикаментозного, так і хірургічного лікування [15–17].

Результати деяких досліджень останніх років дають змогу припустити, що майже у половині пацієнтів із вираженою дисфункцією ЛШ, у яких фракція викиду ЛШ менша ніж 30,0 %, є гібернація [17]. З'ясовано, що після проведення коронарної ангіопластики або аортокоронарного шунтування функція викиду ЛШ покращується у 34,0 % хворих зі стабільною стенокардією. Водночас прогноз за наявності гібернації без відповідного лікування незадовільний, а смертність пацієнтів через рік після діагностики дисфункції міокарда ЛШ досягає 50,0 %.

Клініко-функціональне обстеження пацієнтів та своєчасна діагностика гібернації міокарда мають важливе значення для обрання тактики лікування. Однак проблемність такої діагностики зумовлена труднощами виявлення гібернації міокарда. Сьогодні найважливіше клінічне значення для виявлення гібернації міокарда мають позитронно-емісійна томографія, скінтиграфія міокарда з аналізом перерозподілу радіоактивного талію, а також стрес-ехокардіографія з добутаміном [5, 7, 11].

Цитологічне дослідження біоптатів з гібернованого міокарда виявило клітинну дедиференціацію з ультраструктурними ознаками фетальних міоцитів [16], хоча є відомості й про переважно дегенеративні зміни у гібернованих КМЦ [14, 17].

**Мета дослідження.** З'ясувати патофізіологічні механізми виникнення і ультраструктурні ознаки гібернації КМЦ у хворих на артеріальну гіпертензію

(АГ) та інфаркт міокарда (ІМ), а також роль гібернації у виникненні серцевої недостатності (СН). Визначити залежність сегментарних розладів скоротливості міокарда ЛШ (гіпокінезія, акінезія, дискінезія) від наявності гібернованих КМЦ і розкрити тривалість їх життя.

**Матеріали і методи дослідження.** Обстежили 36 хворих на АГ та ІХС, у яких досліджували ультраструктуру біоптатів міокарда ( $n=10$ ), отриманих під час аортокоронарного шунтування (АКШ) та аневризмектомії, а також експрес-некропати ЛШ ( $n=26$ ) у померлих від інфаркту. Біопсії міокарда отримували під час виконання АКШ з приводу стенокардії ( $n=10$ ) або вентрикулопластики у поєднанні з АКШ ( $n=6$ ).

Усі 10 пацієнтів, яким під час операції проводили біопсію міокарда (за інформованою згодою), – чоловіки віком від 38 до 61 року (медіана 51,5 року) з АГ II і III стадій, а також, переважно, післяінфарктним кардіосклерозом. У одного пацієнта був супутній цукровий діабет 2-го типу середньої важкості. В усіх 10 хворих зафіксована систолічну дисфункцію ЛШ з фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка від 28,0 до 50,0 % (у середньому 39,0 %). Серед 26 померлих на ІМ – 18 чоловіків і 8 жінок віком 38–89 років (медіана 61 рік). Їм проводили трансторакальну пункційну некропію серця безпосередньо після констатації біологічної смерті у стаціонарі. Правова підстава для некропії серця, що прирівнюється за термінами до раннього посмертного дослідження, – наказ МОЗ СРСР № 667 від 15 жовтня 1976 р. і наказ МОЗ України № 81 від 12.05.1992 р.

Контрольна група представлена електронно-мікроскопічним вивченням міокарда 5 осіб (3 чоловіків, 2 жінки), віком від 32 до 63 років (медіана 50,6 року), які несподівано померли з різних причин, але не хворіли на ІХС чи АГ. Крім цього, досліджено міокард 5 білих лабораторних щурів (самці, маса тіла 180,0–220,0 г). Біопсію міокарда брали відповідно до положення «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, яких використовували експериментально та з іншою науковою метою» (Страсбург, 1986).

Ремодельовані (гіберновані, оглушені, апоптозно і некрозно змінені) КМЦ підраховували за допомогою напівкількісного методу. Використано критерії, запропоновані S. Nagueh (1999). Ступінь ураження міокарда класифікували за таким принципом: 0 – відсутність ремодельованих клітин, 1 – їх локальна присутність у поодиноких полях зору (низький рівень ремодельовання міокарда), 2 – наявність ремодельованих клітин до 50,0 % у досліджених полях зору (помірний рівень ремодельовання), 3 – присутність понад 50,0 % ремодельованих клітин у полі зору (високий рівень ремодельовання). Ми доповнили класифікацію S. Nagueh 4-м рівнем ремодельовання (дуже високий рівень): виявлено понад 75,0 % ремодельованих КМЦ.

**Результати дослідження та їх обговорення.**  
*Ультраструктура міокарда контрольної групи*

*досліджень.* Проведені електронно-мікроскопічні дослідження виявили у несподівано померлих осіб, а також у білих щурів типові ознаки будови КМЦ (рис. 1). Майже 10,0 % КМЦ у померлих людей мали ознаки гіпертрофії (очевидно, зумовлені віком). Крім цього, виявлено апоптоз 1,0–2,0 % КМЦ. Щодо міокарда у білих щурів, то ознаки апоптозу КМЦ у них констатовано частіше, ніж у людей (3,0–5,0 %), що могло бути наслідком гіподинамії і недостатньо збалансованого харчування в умовах віварію. Отже, згідно з критеріями клітинного ремодельовання міокарда, запропонованих S. Nagueh, у міокарді контрольної групи померлих осіб і лабораторних тварин зафіксовано низький рівень ремодельовання міокарда за відсутності гібернованих КМЦ.

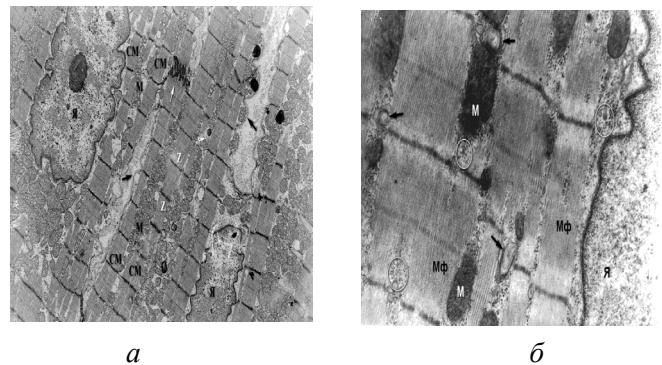


Рис. 1. Ультраструктура міокарда контрольних спостережень: а – два щільно прилеглих КМЦ, які складаються з саркомерів (СМ). Вони оточені сарколемою (→) і з'єднані між собою вставним диском (біла стрілка). На кожний саркомер припадає 2-3 мітохондрії (М). Ядро (Я) розташоване паралельно до повздовжньої осі міофібрил. Контрольне спостереження (жінка, 62 роки). Збільш. X 8 000;

б – фрагмент КМЦ з ядром (Я), міофібрилами (МФ) і мітохондріями (М), між якими є поодинокі гранули глікогену (О) і канали ендоплазматичної сітки (←). КМЦ білого щура. Збільш. X 16 000.

Для вивчення ультраструктури гіпертрофованих КМЦ у випадках АГ аналізували інтактні ділянки лівого шлуночка та міоцити без ознак ішемії, щоб уникнути змін, зумовлених ІМ. Уже на ранніх стадіях АГ спричинює гіпертрофію і ремодельовання КМЦ. АГ II і III стадій призводить до збільшення ширини і довжини КМЦ у результаті потовщення міофібрил і появи додаткових саркомерів, гіпертрофії і деформації ядер КМЦ, а також їх поліплоїдії. За цих умов спостерігаються нерівномірний перерозподіл і скупчення мітохондрій у саркоплазмі з подальшою їх деструкцією, деформація гіпертрофованих клітин та їх ядер, вакуолізація ендоплазматичної сітки і нагромадження гранул глікогену. Збільшення кількості глікогену є класичною ознакою гібернації гіпертрофованих КМЦ. Цей процес переважно починається навколо ядра, а згодом глікоген з'являється між саркомерами і мікрофіламентами, а також у субсарколемному просторі. Гіпертрофія КМЦ є пре-

диктором їх хронічної гібернації (що зумовлює гіпокінезію КМЦ), бо вони переважно містять фрагменти або й рудименти міофібрил. У місцях деструкції саркоплазми нагромаджується надмірна кількість глікогену. У гіпертензивному серці виявлено понад 50,0 % гібернованих КМЦ, що призводить до діастолічної дисфункції та гіпокінезії ЛШ.

В інтактних ділянках лівого шлуночка за наявності ІМ, ускладненого набряком легень або кардіогенним шоком, часто трапляються гостро гіберновані КМЦ. Для них характерні помірний набряк саркоплазми і збільшення кількості гранул глікогену. Тригером гібернації КМЦ у випадку ІМ найчастіше є їх оглушеність, яка виникає внаслідок ішемії міокарда, а також фібриляція передсердь. У гіпертрофованих ділянках ЛШ хворих на ІМ, ускладнений кардіогенним шоком або набряком легень, значний відсоток КМЦ перебуває у стані гібернації (від 20,0 до 75,0 %), ступінь якої залежить як від важкості й тривалості супутньої АГ, віку пацієнтів і розташування досліджених ділянок, так і від наявності повторних ІМ (рис. 2).

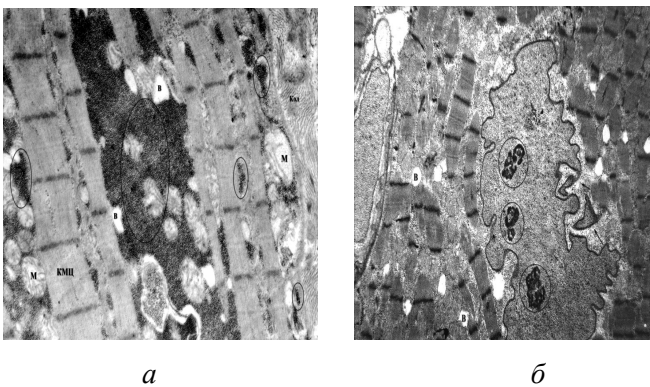


Рис. 2. Фрагменти двох гібернованих КМЦ, один із яких має ознаки апоптозу.

*а* – гібернація гіпертрофованого КМЦ. Ішемічний набряк і руйнування мітохондрій (М). Нагромадження глікогену (О) в центральній частині клітини. Вакуолізація (В) саркоплазми. АГ: III стадія; фібриляція передсердь; ІМ. Інтактна ділянка. Збільш. X 10 000;

*б* – апоптоз гібернованого КМЦ. Каріорексис ядра (→), конденсація гетерохроматину (о). Вакуолізація саркоплазми (В). Повторний ІМ; АГ: III стадія. Інтактна ділянка. Збільш. X 4 000.

У біоптатах і некроптатах із *гіпокінетичних стінок лівого шлуночка* (поза ділянкою некрозу) переважають хронічно гіберновані КМЦ (>50,0 % – високий рівень ремоделювання). Значна їх частина (>10,0 %) має ознаки апоптозу або некрозу. У ділянках рубців, за наявності акінезії міокарда, виявлено >75,0 % гібернованих КМЦ, а також від 10,0 до 20,0 % клітин з ознаками некрозу або апоптозу (дуже високий рівень ремоделювання). Ознакою апоптозу КМЦ часто є нерівномірна конденсація гетерохроматину в ядрах, із подальшим їх каріорексисом (рис. 2,б).

Для з'ясування *тривалості життя гібернованих КМЦ* проаналізовані ультраструктурні зміни в біоптатах міокарда шести хворих, яким виконали вентрикулопластику з приводу хронічної післяінфарктної аневризми ЛШ (рис. 3, 4).

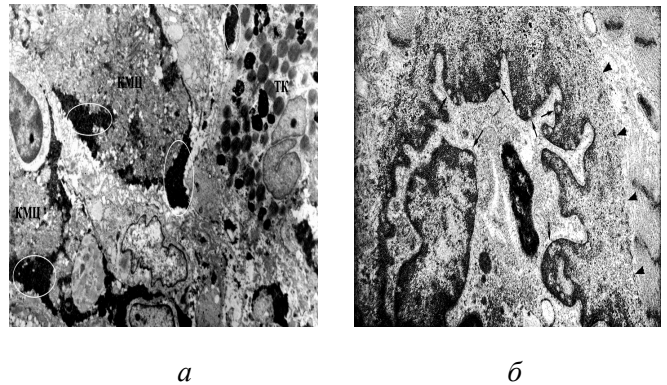


Рис. 3. У стінці хронічної аневризми серця домінують гіберновані КМЦ, які гинуть від некрозу або апоптозу.

*а* – внутрішньоклітинні та позаклітинні депозити глікогену (О) в некрозно змінених КМЦ. Збільш. X 8 000;

*б* – типові ознаки апоптозу гібернованого КМЦ: конденсація ядерного гетерохроматину (→), каріорексис, лізис каріолеми (>). Збільш. X 16 000.

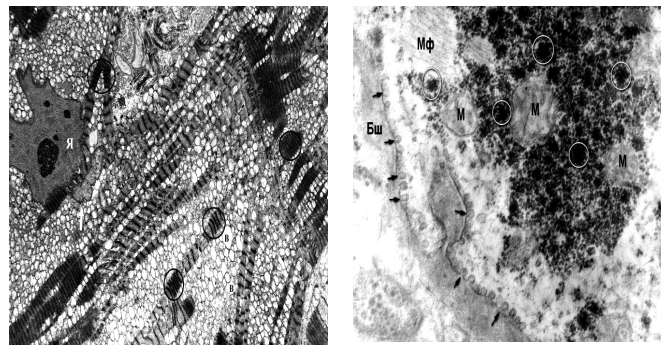


Рис. 4. Оглушений і гепатизований КМЦ.

*а* – загибель оглушеного КМЦ від апоптозу: перескорочення міофібрил (О), конденсація гетерохроматину у ядрі (Я). Хронічна аневризма серця; АГ: III стадія; фібриляція передсердь. Збільш. X 6 000.

*б* – частина гібернованого і гепатизованого КМЦ. Гранули глікогену (α-частинки) переважно зібрані в розетки (о). Залишки міофібрил (Мф) і мітохондрій (М). Мікропіноцитозна активність сарколеми (→) свідчить про життєздатність КМЦ. Збільш. X 4 000.

За незначної давності аневризми (2-3 місяці після перенесеного ІМ) домінував некроз гібернованих КМЦ (~20,0 %) (рис. 3,а). У стінці хронічної післяінфарктної аневризми ЛШ (4-5 місяців після ІМ) домінували гіберновані клітини, які переважно гинули від апоптозу (рис. 3,б). Від апоптозу часто ги-

нули й оглушені КМЦ, найбільша кількість останніх спостерігалася у випадках фібриляції передсердь (рис. 4,а).

У 5,0 % КМЦ у стінках хронічних аневризм серця виявлено клітини, які втратили кардіоспецифічність, бо містили агреговані гранули глікогену в формі розеток ( $\alpha$ -частинки), не властиві для міокарда, але характерні для клітин печінки (рис. 4,б). Деякі гепатизовані КМЦ мали значну мікропіноцитозну активність сарколеми, подібну до мікропіноцитозної активності ендотелію кровеносних капілярів. Це свідчить про те, що гіберновані, а згодом гепатизовані КМЦ тривалий час зберігають життєздатність, оскільки мікропіноцитоз забезпечує крізьмембранний транспорт субстратів харчування та елімінацію метаболітів.

Отже, з'ясувалося, що гіберновані КМЦ роками персистують у гіпертензивному серці та в післяінфарктних рубцях. Навіть через 14 років після перенесеного ІМ на периферії у стінці хронічної аневризми серця виявлено гіберновані міоцити. Цілком імовірно, що КМЦ мають певну регенераційну здатність або ж існують їх попередники: стовбурові клітини чи примітивні «резервні» міоцити, які мігрують у ділянку біля аневризми і там трансформуються у відносно «зрілі» КМЦ, які зазнають гібернації, а пізніше гинуть у результаті апоптозу або некрозу через багато років після перенесеного ІМ.

**Висновки.** 1. Гіпертрофія кардіоміоцитів у хворих на АГ є предиктором їх гібернації, тоді як ішемія міокарда переважно є тригером оглушеності, а згодом – некрозу і апоптозу гібернованих КМЦ.

2. Гострий ІМ, окрім некрозу, призводить до виникнення оглушених і гібернованих клітин переважно у навколоінфарктних та інтактних ділянках ЛШ, значна частина яких надалі зазнає апоптозу, особливо за наявності супутньої АГ і фібриляції передсердь, що призводить до розширення ділянки інфаркту і виникнення гострої та хронічної СН.

3. Гіпокінезія міокарда у хворих на ІХС та АГ зумовлена високим рівнем ремоделювання ЛШ (>50,0 % гібернованих і оглушених КМЦ), частина з яких (10,0–20,0 %) зазнає апоптозу або некрозу. У ділянках акінезії за наявності ІМ домінують некрозно змінені та оглушені КМЦ (>60,0 %). Дискінезія міокарда зумовлена загибеллю понад 75,0 % КМЦ. У навколоінфарктних ділянках і в ділянці рубця гіберновані КМЦ персистують упродовж багатьох місяців і років.

4. У стінці хронічної післяінфарктної аневризми серця гіберновані клітини присутні навіть через 14 років після перенесеного ІМ. Деякі з них (5,0 %) набувають ультраструктурної подібності до гепатоцитів через появу в саркоплазмі розеток  $\alpha$ -глікогену, характерного для клітин печінки, на відміну від дисперсних гранул глікогену ( $\beta$ -глікоген), типових для міокарда. Діагностика незворотно гібернованих КМЦ є важливою підставою для вентрикулопластики, на відміну від стентування чи АКШ.

#### Список літератури

1. Захаров В. Н. Об острой очаговой дистрофии миокарда с гибернирующим (“спящим”) или “оглушенным” миокардом / Захаров В. Н. // Клиническая медицина. – 2002. – № 6. – С. 67–70.
2. Коваленко В. М. Сучасний стан кардіології в Україні і перспективи втілення нових технологій діагностики і лікування / В. М. Коваленко // Журнал АМН України. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 268–273.
3. Лутай М. Систоліческая дисфункція левого желудочка у больных с ИБС. Клиническое значение гибернированного миокарда / М. Лутай // Doctor. – 2001. – № 4. – С. 30–34.
4. Соколова Р. И. Гибернация и стэннинг как проявление ишемической дисфункции миокарда / Р. И. Соколова, В. С. Жданов // Архив патологии. – 2002. – Т. 64, № 1. – С. 50–54.
5. Rahimtoola S. H. Hibernating myocardium: introduction, validation and clinical significance of a concept in cardiac pathophysiology / S. H. Rahimtoola // Medicographia. – 1999. – Vol. 21, N 2. – P. 158–161.
6. Rahimtoola S. H. The hibernating myocardium / S. H. Rahimtoola // Amer. Heart J. – 1989. – Vol. 117. – P. 211–221.
7. Functional and structural alterations with 24-hour myocardial hibernation and recovery after reperfusion: a pig model of myocardial hibernation / C. Chen, L. Chen, J. T. Fallon [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 507–516.
8. Heusch G. Characterization on hibernating and stunned myocardium / G. Heusch, R. Schulz // Europ. Heart J. – 1997. – Vol. 18, suppl. D. – P. D102–110.
9. Heusch G. Features of short-term myocardial hibernation / G. Heusch, R. Schulz // Mol. Cell. Bio. – 1998. – Vol. 186. – P. 185–193.
10. Heusch G. Myocardial Hibernation / Heusch G. // Circulation research. – 2004. – Vol. 8, N 94. – P. 1005–1007.
11. Heusch G. Myocardial hibernation: adaptation to ischaemia / G. Heusch, R. Schulz // Europ. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 824–828.
12. Hibernating myocardium: its pathophysiology and clinical role / R. Ferrari, O. Visioli, F. Ferrary [et al.] // Mol. Cel. Bio. – 1998. – Vol. 186, N 1–2. – P. 190.
13. Hughes G. Cellular models of hibernating myocardium : implications for future research / G. Hughes // Cardiovasc. Res. – 2001. – Vol. 51, N 2. – P. 191–193.
14. Myocyte degeneration and cell death in hibernating human myocardium / E. R. Swartz, J. Schaper, J. vom Dahl [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 186. – P. 147–158.
15. Opie L. H. The new ischemic syndromes and endogenous cardiac cytoprotection: what is the present and future meaning for the clinician? / L. H. Opie // Medicographia. – 1999. – Vol. 21, N 2. – P. 149–155.
16. Schulz R. Myocardium Hibernating / R. Schulz, G. Heusch // Heart. – 2000. – Vol. 84. – P. 587–594.
17. Vanovershelde J. J. The Pathophysiology of Myocardial Hibernation : Current Controversies and Future Directions / J. J. Vanovershelde, J. A. Melin // Progr. Cardiovasc. Dis. – 2001. – Vol. 43, N 5. – P. 387–398.

Стаття надійшла до редакції журналу 07.06.2013 р.

## Гібернація міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця як причина серцевої недостатності

О. Ю. Барнетт, Ю. Г. Кияк, Г. Ю. Кияк, В. І. Ковалишин, Д. І. Беш

Вивчені патофізіологічні механізми виникнення й ультраструктурні ознаки гібернованих кардіоміоцитів у 36 осіб, хворих на АГ та ІХС. Ультраструктурно досліджено 10 біопсій міокарда під час АКШ і вентрикулопластики, а також 26 експрес-некропсій міокарда померлих від ІМ, які хворіли на АГ. З'ясовано, що гіпертрофія та гібернація КМЦ корелює з важкістю АГ. ІМ, окрім некрозу, викликає оглушення, гібернацію, апоптоз і некроз КМЦ переважно у навколоінфарктних та інтактних ділянках ЛШ. Уперше виявлено гепатизовані КМЦ (незворотно змінені гіберновані КМЦ, що містять  $\alpha$ -глікоген). Виявлено кореляцію між відсотком ремодельованих клітин (від 50,0 до >75,0 %) і появою сегментарних розладів скоротливості ЛШ (гіпо-, акі-, дискінезія), що призводить до виникнення гострої і хронічної СН.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, ультраструктура кардіоміоцитів, гіпертрофія, гібернація, апоптоз, некроз, серцева недостатність.

## Myocardial Hibernation in Patients with Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease as a Cause of Heart Failure

O. Barnett, Y. Kyiak, H. Kyiak, V. Kovalyshyn, D. Besh

The ultrastructural changes of 10 myocardial biopsies, obtained during CABG and ventriculoplasty, and 26 express necropsies of the left ventricle from patients suffering from the arterial hypertension (AH) who died of myocardial infarction (MI) were examined. AH leads to cardiomyocyte (C) hypertrophy and hibernation, which correlates with its severity. MI except necrosis, leads to C stunning, hibernation and apoptosis in near-infarction and intact zones of the left ventricle, causing left ventricle hypo-, aki- and dyskinesia, leading to heart failure progression. For the first time was revealed the hepatized cardiomyocytes containing  $\alpha$ -glycogen.

**Keywords:** arterial hypertension, ischemic heart disease, cardiomyocyte ultrastructure, hypertrophy, hibernation, apoptosis, necrosis.