

УДК 616.12 – 005.4(075.8)

Л.Н. ЯКОВЛЕВА

/Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина/

## Особые состояния миокарда при ишемии

### Резюме

В статье подробно рассмотрены энергетические процессы миокарда в норме и в условиях ишемии, в частности, развитие процессов метаболической адаптации при ишемическом синдроме. Ишемия приводит к активации ряда внутриклеточных сигнальных систем, запускающих генетически детерминированные защитные механизмы. Периоды ишемических эпизодов сопровождаются развитием последовательных адаптационно-деадаптационных процессов: метаболическая адаптация, функциональная адаптация, биологическая реабилитация или гибель миокардиальных клеток (апоптоз). Метаболическая защита проявляется особыми ишемическими состояниями миокарда: оглушенностью, гибернацией, прекодиционированием. Автор подробно останавливается на методах выявления жизнеспособного миокарда и особенностях энергетического обмена гибернированного миокарда, определении метаболических маркеров ишемии. Клиническими состояниями, при которых наблюдается гибернация, являются стабильная и нестабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, «немая» ишемия, хроническая сердечная недостаточность.

Таким образом, у одного и того же больного могут сочетаться и формироваться различные адаптивные механизмы при ишемическом синдроме.

**Ключевые слова:** ишемия миокарда, оглушенность, гибернация, прекодиционирование, энергетические процессы в миокарде, метаболические маркеры ишемии

Сердце взрослого человека сокращается в среднем 100 тысяч раз за сутки и перекачивает от 7 до 8 литров крови в минуту при систолическом давлении 120 мм рт. ст. Высокая интенсивность механической работы миокарда, а также процессы ионного транспорта, биосинтеза и репарации макромолекул, необходимые для поддержания клеточного гомеостаза, обуславливают высокую потребность в синтезе и высвобождении энергии в форме аденозинтрифосфата (АТФ). Запасы гликогена в миокарде невелики и могут обеспечить его работу в течение нескольких минут, поэтому все необходимое для энергозатратных процессов количество АТФ синтезируется и расходуется в ходе каждого сердечного цикла *de novo*.

Целью энергетического обмена миокарда является обеспечение адекватного поступления макроэргических фосфатных соединений для восполнения непрерывного расхода АТФ.

**Процесс энергообеспечения в кардиомиоците включает следующие этапы:**

- генерация энергии в форме АТФ;
- транспорт энергии от мест генерации в места использования;
- утилизация в энергозависимых реакциях.

**Генерация энергии в форме АТФ.** Соотношение капилляров и кардиомиоцитов составляет 1:1, что обеспечивает поступление необходимого количества кислорода для аэробного метаболизма, конечным продуктом которого является АТФ. Клеточное дыхание осуществляется в митохондриях, занимающих треть всего объема кардиомиоцита, что отражает их ключевую роль в процессе энергопродукции. Внутри митохондрий в ходе цикла лимонной кислоты (цикл Кребса) происходит расщепление ацетил-СоА, основного

соединения цикла, до  $\text{CO}_2$  и атомов водорода. В отличие от других тканей, митохондрии миокарда имеют плотно упакованные кристы, где локализуется так называемая «дыхательная цепь», которой и отдаются свои электроны атомы водорода. Энергия электронов, проходящих по транспортной системе переноса, в ходе реакции окислительного фосфорилирования превращается в АТФ, а электроны соединяются с кислородом, и в результате образуется вода.

Для получения энергии кардиомиоциты могут утилизировать различные субстраты, включая глюкозу, молочную кислоту, кетонные тела, аминокислоты и свободные жирные кислоты (СЖК).

*Метаболизм СЖК состоит из нескольких этапов (рис. 1):*

- транспорт СЖК в кардиомиоцит в связанном виде, в комплексе с альбумином или в форме триглицеридов;
- активация СЖК в цитозоле при участии тиокиназы с образованием ацил-СоА,
- ацил-СоА с помощью карнитинового челночного механизма, ключевыми ферментами которого являются карнитин-ацетилтрансфераза I и карнитилацетилтрансфераза, перемещается в митохондрии в виде ацетилкарнитина;
- в митохондриях при участии карнитинацетилтрансферазы II образуются ацил-СоА и карнитин, последний возвращается в цитозоль;
- $\beta$ -окисление СЖК в матриксе митохондрий, которое осуществляется в несколько этапов под строгим контролем специфического митохондриального трифункционального ферментного комплекса, ключевым ферментом которого является 3-кетоацил КоА-тиолаза. Конечным продуктом  $\beta$ -окисления является ацетил-СоА, который и поступает в цикл Кребса.

Основные положения метаболизма глюкозы (рис. 1):

- транспорт глюкозы в кардиомиоцит осуществляется белками-переносчиками GLUT4, транслокация которого стимулируется под действием инсулина, ускоряется в условиях гипоксии и при повышении интенсивности совершаемой сердцем работы;
- фосфорилирование глюкозы до глюкозо-6-фосфата, который превращается в гликоген или подвергается дальнейшему гликолизу. Гликолиз – последовательность метаболических реакций, в ходе которых происходит расщепление глюкозы до пирувата и образуется небольшое количество АТФ. В дальнейшем пируват поступает в митохондрии и при участии пируватдегидрогеназного комплекса превращается в ацетил-КоА, который поступает в цикл Кребса для дальнейшего аэробного метаболизма.

**Выбор субстрата для синтеза АТФ определяется:**

- физиологическим состоянием и рабочей нагрузкой на миокард;
- доступностью субстрата;
- оксигенацией притекающей к миокарду крови.

В норме, при условии достаточной концентрации СЖК в крови (от 0,1 до 1,5 ммоль/л), они являются основным энергетическим субстратом. Это объясняется тем, что при аэробном катаболизме СЖК выход энергии на единицу субстрата является максимальным. В то же время утилизация СЖК сопряжена с более высоким потреблением кислорода. Например, при использовании в качестве субстрата СЖК эффективность энергообеспечения миокарда на 30 % больше, чем при использовании глюкозы, в то же время при утилизации глюкозы количество АТФ на 1 моль поглощенного кислорода на 12 % больше, чем при утилизации СЖК.

На окисление СЖК затрачивается 60–70 % кислорода, потребляемого сердцем человека, и они обеспечивают синтез от 60 до 90 % АТФ в миокарде. Данная пропорция может изменяться в соответствии с типом питания, уровнем физических нагрузок и при различных патофизиологических процессах. Быстрое переключение метаболизма миокарда с одного субстрата на другой возможно, так как общим промежуточным продуктом окисления для них является ацетил-СоА (рис. 1).

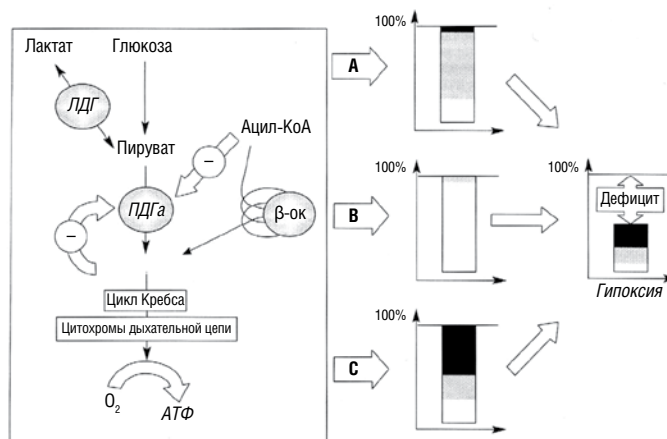


**Рис. 1.** Схема метаболизма миокарда

Примечания: Г-6-Ф – глюкозо-6-фосфат; ПДГa – активированная пируватдегидрогеназа; КПП-1 – карнитин-пальмитоил трансфераза 1; ЦТК – цикл трикарбоновых кислот; СТЭ – система транспорта электронов; ЖК – жизнедеятельность клетки.

Гликоген – один из главных резервных источников энергетических субстратов для миокарда. Гидролиз гликогена, в основном, активируется при симпатической стимуляции путем активации киназы фосфорилаз. В результате этого процесса образуется глюкозо-1-фосфат, который и расщепляется в процессе гликолиза.

Во время выполнения умеренной физической нагрузки в качестве дополнительного субстрата могут использоваться гликоген и глюкоза, что позволяет ускорить путь получения энергии. И, наконец, при тяжелой физической нагрузке молочная кислота, интенсивно поступающая в кровеносное русло из скелетных мышц, становится основным энергетическим субстратом, так как ингибирует ферментативное расщепление глюкозы до пирувата и подавляет активность β-окисления СЖК (рис. 2).



**Рис. 2.** Схема окислительных процессов трех основных субстратов миокарда и их эффективность

На левой панели: схема окислительных процессов трех основных субстратов.

На правой панели: процентное соотношение используемых в качестве источника энергии субстратов в различных ситуациях: А – после приема богатой углеводами пищи; Б – после приема жирной пищи; С – на фоне физической нагрузки.

Примечания: ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ПДГa – активированная пируватдегидрогеназа.

На фоне приема богатой углеводами пищи в условиях алиментарного дефицита СЖК действие инсулина приводит к переключению использования СЖК на глюкозу в качестве основного источника энергии, при этом снижаются концентрация доступного ацил-КоА и интенсивность β-окисления СЖК. Высокая концентрация глюкозы и низкая концентрация доступного ацил-КоА приводит к активации пируватдегидрогеназы, инициируя тем самым процессы окисления глюкозы, и энергообразование в клетке происходит в основном за счет β-окисления СЖК. Подобное преобладание β-окисления СЖК также может отмечаться при различных патологических процессах, для которых характерно избыточное содержание в плазме СЖК, например, при сахарном диабете,

После приема жирной пищи практически вся энергия образуется в результате окисления СЖК. Циркулирующие в крови триглицериды расщепляются липопротеидлипазой с образованием СЖК, которые конвертируются в ацил-КоА. Повышение концентрации ацил-КоА приводит к подавлению процессов окисления глюкозы, и энергообразование в клетке происходит в основном за счет β-окисления СЖК. Подобное преобладание β-окисления СЖК также может отмечаться при различных патологических процессах, для которых характерно избыточное содержание в плазме СЖК, например, при сахарном диабете,

повышенном выбросе катехоламинов при эмоциональном стрессе, голодании. Наконец, при длительном голодании, наряду со СЖК, «топливом» могут служить кетоновые тела.

Во время эпизодов умеренно выраженной ишемии снижается окисление СЖК и глюкозы, и анаэробный гликолиз становится основным источником АТФ в миокарде. Для поддержания интенсивности гликолитического процесса используются запасы гликогена. Поскольку коронарный кровоток, а, следовательно, и доставка глюкозы к кардиомиоцитам в условиях ишемии значительно сокращаются или прекращаются, запасы гликогена быстро истощаются.

В условиях дефицита кислорода метаболизм СЖК в митохондриях идет по неполному циклу, недоокисленные промежуточные продукты  $\beta$ -окисления угнетают ферменты дыхательной цепи и пируватдегидрогеназу, это приводит к увеличению концентрации пирувата и переходу метаболизма глюкозы на анаэробный тип, с синтезом и продукцией лактата во внеклеточную среду.

При анаэробном гликолизе из одной молекулы глюкозы синтезируются четыре молекулы АТФ, две из которых расходуются в процессе реакции. При полном окислении молекулы глюкозы выход АТФ составляет 38 молекул, поэтому анаэробный гликолиз всегда сопряжен с развитием энергетического дефицита в миокарде.

Интенсивность анаэробного гликолиза намного превышает интенсивность окислительных процессов, что приводит к анаэробному гидролизу АТФ и накоплению избыточного количества протонов водорода ( $H^+$ ). Поскольку коронарная перфузия при ишемии значительно ограничена, протоны накапливаются в кардиомиоцитах и приводят к закислению среды. Развитие ацидоза сопряжено с денатурацией белка и гибелью клетки, поэтому  $H^+$  обмениваются на ионы  $Na^+$  из внеклеточной среды, в результате чего увеличивается внутриклеточная концентрация  $Na^+$  (рис. 3).

Таким образом, метаболическими маркерами ишемии являются:

- накопление промежуточных продуктов обмена СЖК;
- угнетение пируватдегидрогеназы и ферментов дыхательной цепи;
- анаэробный гликолиз;
- увеличение концентрации пирувата;
- продукция лактата миокардом;
- дефицит макроэргических фосфатов (АТФ);
- накопление протонов водорода и развитие ацидоза.

#### Транспорт энергии от мест генерации в места использования.

Синтезированный в митохондриях АТФ расходуется на фосфорилирование креатина при помощи креатинкиназы, в результате этого процесса образуется креатинфосфат. Далее это соединение транспортируется к местам утилизации. Процесс внутриклеточного транспорта энергии в виде креатинфосфата известен как «креатинфосфатный челночный механизм».

**Энергия в кардиомиоците расходуется в следующих энергозатратных процессах:**

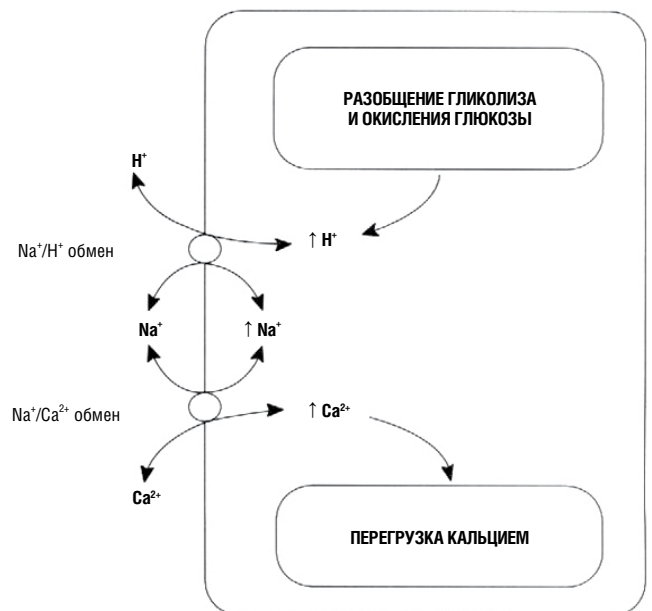
- осуществление сократительной функции – 60 %;
- работа ионных насосов – 20 %;
  - а) 15 % – перенос  $Ca^{2+}$  из цитоплазмы;
  - б) 5 % – восстановление  $Na^+ / K^+$  градиента;
- пластические процессы – 20 %.

При ишемии в условиях значительного дефицита макроэргических соединений в первую очередь страдают энергозатратные процессы, происходит последовательное изменение свойств миокарда, которое, по сути, является адаптацией миокарда. Полагают, что адаптацию миокарда к условиям ишемии можно разделить на два этапа – кратковременную «защитную» реакцию и длительную фазу «выживания». Этап кратковременной защитной реакции может быть представлен в виде «ишемического каскада».

- Нарушение коронарной перфузии и доставки кислорода.
- Истощение запасов макроэргических фосфатов в миокарде, в первую очередь – креатинфосфата. Истощение основных энергетических субстратов приводит к активации в кардиомиоцитах анаэробного гликолиза, в ходе которого первоначально используются запасы гликогена, а затем – глюкоза. Анаэробный гликолиз сопровождается энергетическим дефицитом, продукцией лактата, накоплением  $H^+$  и снижением внутриклеточной рН;
- Изменение механических свойств миокарда.

1. **Нарушение сократимости миокарда.** По мере снижения концентрации креатинфосфата и АТФ в клетках повышается концентрация неорганического фосфора, который уже через несколько секунд после нарушения коронарной перфузии ингибирует сократимость миокарда.

Согласно теории Хаксли и Хансона, сокращение мышечного волокна осуществляется благодаря скольжению актиновых и миозиновых нитей по отношению друг к другу, которое осуществляется вследствие билатерального связывания головок миозина с актиновыми нитями, что создает объединенное усилие – «гребок», продвигающий актиновые нити к середине саркомера. Для гребка используется энергия АТФ, высвобождающаяся при



**Рис. 3.** Схема нарушения процессов обмена в миокарде при ишемии. Разобщение гликолиза и окисления при ишемии приводит к накоплению в клетке протонов, которые могут обмениваться на ионы натрия. При реперфузии страдает эффективность натрий-кальциевого обмена

участии  $Mg^{2+}$ -стимулируемой АТФ-азы миозина. При ишемии в условиях энергодефицита прогрессивно снижается сократимость миокарда.

2. *Нарушение диастолического расслабления.* Дефицит АТФ обуславливает неэффективность работы энергозатратных кальциевых насосов, которые в норме после сокращения кардиомиоцита осуществляют обратный транспорт  $Ca^{2+}$  в запасники (саркоплазматический ретикулум, митохондрии и внеклеточная среда).

- Изменение электрических свойств миокарда. Движущим механизмом  $Na^+/K^+$  насоса является мембранный транспортный белок –  $Na^+/K^+$ -АТФ-аза, который расщепляет АТФ до АДФ и фосфата. Полученная энергия в норме расходуется на транспорт  $Na^+$  и  $K^+$  против градиента их концентраций в фазу быстрой реполяризации. О неэффективности работы энергозатратного  $Na^+/K^+$  насоса свидетельствуют смещение сегмента ST и инверсия зубца T на ЭКГ-кривой.
- Появление ангинозной боли (возможно, из-за накопления в ишемизированной зоне аденозина, образующегося при расщеплении АДФ).
- Некроз миокарда или реперфузия с развитием постишемической дисфункции. В норме одним из механизмов удаления  $Ca^{2+}$  после сокращения является  $Na^+/Ca^{2+}$  обмен, который не является энергозатратным и заключается в перемещении электролитов согласно градиенту концентраций:  $Na^+$  – в клетку,  $Ca^{2+}$  – во внеклеточное пространство. В дальнейшем  $Na^+$  удаляется из клетки против градиента концентрации, для чего используется энергия  $Na^+/K^+$  насоса. При ишемии, с целью поддержания pH,  $H^+$  через мембрану кардиомиоцита свободно обмениваются с  $Na^+$ . После реперфузии клетка содержит избыточное количество  $Na^+$ , что снижает интенсивность  $Na^+/Ca^{2+}$  обмена. При таких условиях кардиомиоцит перегружен  $Ca^{2+}$ , что приводит к нарушению диастолической функции миокарда (рис. 3).

Второй этап – фаза выживания – обеспечивает самосохранение миокарда в течение длительного времени. По-видимому, ишемия приводит к активации ряда внутриклеточных сигнальных систем, запускающих генетически детерминированные защитные механизмы. Такая метаболическая защита проявляется особыми ишемическими состояниями: оглушенностью, гипернатриемией, прекодиционированием.

Термин «оглушенность» миокарда предложили G.R. Heidrix et al. в 1975 г.; понятие «гипернатриемия» в 1985 г. описал S.H. Rahimatoola; термин «прекодиционирование» C.E. Murry et al. предложили в 1986 г., а «прекодиционирование – второе окно» – одновременно M.S. Marber et al. и T. Kuzuza et al. в 1993 г.

**Оглушенность (Stunning) миокарда** – постишемическая дисфункция миокарда в виде нарушения процессов расслабления-сокращения, клинически выражающихся угнетением насосной деятельности сердца и сохраняющихся после восстановления коронарного кровотока в течение нескольких минут или дней.

В эксперименте на животных кратковременное (от 5 до 15 мин) прекращение коронарной перфузии не сопряжено с развитием некроза миокарда, однако ишемия, длящаяся не менее 5 минут (типичный ангинозный приступ), ведет к снижению сократитель-

ной функции в течение последующих 3 часов, а ишемический приступ, продолжительность которого составляет 15 мин, удлиняет период восстановления сократительной функции до 6 часов. И, наконец, если реперфузия миокарда произошла в течение 40 мин – 1 часа после окклюзии коронарной артерии, восстановление насосной функции сердца происходит в течение 3–4 недель – «хроническая оглушенность».

*Состояние оглушенности миокарда может развиваться:*

- в сегментах миокарда, прилегающих к очагам некроза;
- после временного повышения потребности миокарда в кислороде в участках, кровоснабжаемых частично стенозированной артерией;
- вследствие эффективной тромболитической терапии или перкутантного вмешательства при остром инфаркте;
- при неэффективных сокращениях предсердий после восстановления синусового ритма у пациентов с мерцательной аритмией – увеличивает риск образования тромбов в предсердии, отсутствие предсердной надбавки в диастолическое наполнение желудочков.

Типичным клиническим проявлением оглушенности миокарда является ощущение «тяжелого, каменного сердца», в основе которого лежит нарушение диастолы левого желудочка – «неэффективная диастола». В настоящее время в формировании этого феномена главенствуют две теории патофизиологических процессов:

- образование избыточного количества свободных кислородных радикалов после восстановления коронарного кровотока, что приводит к денатурации протеинов, инаktivации ферментов, активации перекисного окисления липидов и, в конечном итоге, к апоптозу кардиомиоцитов;
- неуправляемое вхождение  $Ca^{2+}$  и его избыточное накопление в цитозоле кардиомиоцита в результате повреждения сарколеммы перекисным окислением липидов после реперфузии, нарушение механизмов его обратного транспорта.

В свою очередь, перегрузка  $Ca^{2+}$  кардиомиоцитов может активировать кальпины – ферменты, вызывающие протеолиз миофибрилл. Необходимость ресинтеза новых миофиламентов является одним из факторов, определяющих длительность восстановления сократительной функции кардиомиоцитов.

Таким образом, нарушения сократительной функции кардиомиоцитов при оглушенном миокарде являются следствием накопления избыточного количества цитозольного  $Ca^{2+}$ . После восстановления кровотока происходит не регулируемое кальциевыми каналами поступление  $Ca^{2+}$  через поврежденную сарколемму. Дефицит макрофосфатной энергии не обеспечивает работу  $Ca^{2+}$ -насоса и  $Na^+/Ca^{2+}$  обмена, которые регулируют цитоплазматическую концентрацию  $Ca^{2+}$ .

В поддержании оглушенности миокарда принимают участие и микрососудистые нарушения, в большинстве случаев имеющие вторичный характер, вследствие агрегации форменных элементов крови на фоне «контрактуры» миокарда.

Выживание клеток в течение некоторого периода ишемии возможно благодаря существованию ряда защитных механизмов, направленных, прежде всего, на ограничение расхода АТФ в миофибриллах, которые реализуются путем снижения чувствительности сократительного аппарата к  $Ca^{2+}$ .

**Гібернація (Hibernation) миокарда** – быстро возникшее нарушение локальной сократимости левого желудочка в ответ на умеренное снижение коронарного кровотока. Для гибернирующего миокарда характерно хроническое снижение сократительной способности кардиомиоцитов при сохраненной их жизнеспособности.

Минимизация обменных и энергетических процессов в мышце сердца с целью сохранения жизнеспособности кардиомиоцитов позволила некоторым исследователям назвать эту ситуацию либо «находчивым сердцем» (Smart Heart), либо «самосохраняющимся сердцем» (Self-preservation Heart), либо «играющим сердцем» (Playing Heart). Итальянские исследователи подобное состояние сердечной мышцы определили как «миокардиальная летаргия».

В 1990 г. V. Dilsizian et al. были получены данные, согласно которым от 31 до 49 % участков миокарда левого желудочка с необратимо сниженной сократимостью (по данным стандартной сцинтиграфии с  $Tl^{201}$ , включающей оценку перераспределения индикаторов в течение 3–4 часов) содержат жизнеспособную ткань. Эти результаты свидетельствуют о том, что у определенных категорий больных реваскуляризация миокарда была бы эффективна, однако вследствие «выявленных необратимых» изменений миокарда подобное вмешательство им проведено не было.

Клиническими состояниями, при которых наблюдается гибернация, являются стабильная и нестабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, «немая» ишемия, хроническая сердечная недостаточность.

С точки зрения патофизиологических процессов адаптации к стрессорным ситуациям, гибернирующий миокард – «механизм саморегуляции, адаптирующий функциональную активность миокарда к условиям ишемии», т. е. своеобразная защитная реакция «страдающего сердца» на неадекватное уменьшение коронарного кровотока.

Для гибернированного миокарда характерны определенные морфологические изменения, которые выявляются при проведении светового или электронного микроскопического исследования. Прежде всего, это утрата кардиомиоцитами сократительного материала, уменьшение миофибрилл, заполнение гликогеном пространства, которое занимали миофиламенты, уменьшение саркоплазматического ретикула, исчезновение Т-тубул, сморщивание ядер клеток, содержащих дисперсный гетерохроматин. Вместе с тем, отсутствуют дегенеративные изменения (вакуолизация, отек, набухание митохондрий, разрыв мембран, жировые включения), которые имеют место при ишемическом повреждении.

При гибернированном миокарде отмечаются также некоторые особенности метаболизма: содержание АТФ в кардиомиоцитах практически не изменяется, в нормальных пределах сохраняется митохондриальная функция, но миокард более активно поглощает глюкозу, и в нем стимулируется синтез гликогена. Именно эти биохимические особенности дают возможность выявить гибернированный миокард при помощи радиоизотопных методов с применением  $F^{18}$ -диоксиоглюкозы и  $C^{11}$ -ацетата. В этом случае обнаруживается кровоток-метаболическое несоответствие: снижение перфузии миокарда при нормальном или повышенном поглощении глюкозы. Критической стадией гибернации

может стать апоптоз кардиомиоцитов, что приводит к снижению массы функционирующего миокарда.

Методы выявления жизнеспособного миокарда можно разделить на две группы.

1. Определение перфузии миокарда и уровня его метаболизма:

- позитронно-эмиссионная томография с  $F^{18}$ -флуоридезоксиглюкозой;
- сцинтиграфия миокарда с таллием<sup>201</sup>;
- контрастная эхокардиография.

2. Определение инотропного резерва миокарда:

- стресс-эхокардиография с добутамином;
- магнитно-резонансная томография (МРТ) с добутамином.

Обследование с целью выявления гибернированного миокарда следует производить большим ИБС:

- кандидатам на реваскуляризацию и трансплантацию сердца;
- с верифицированным диагнозом и фракцией выброса менее 35 %;
- с дисфункцией ЛЖ при наличии клинических симптомов сердечной недостаточности и умеренных ангинозных проявлений.

По мнению E. Braunwald, обследованию нецелесообразно подвергать больных с нестабильной стенокардией высокого риска и стабильной стенокардией IV функционального класса, так как существуют абсолютные показания для реваскуляризации.

**Преко́ндициони́рование (Preconditioning)** можно определить как повышение резистентности миокарда к ишемическому воздействию в результате повторяющихся кратковременных эпизодов ишемии. В исследованиях Murry et al. было показано, что чередование эпизодов сублетальной ишемии с периодами реперфузии миокарда способствует поддержанию внутриклеточного уровня макроэргических фосфатов и задерживает развитие некротических изменений в миокарде собаки при последующей длительной ишемии, что в конечном итоге приводит к уменьшению зоны инфаркта на 75 % по сравнению с контрольной группой.

Защита, обеспечиваемая метаболической адаптацией, проявляется сразу после окончания адаптационного воздействия, но угасает через 1–2 часа. Установлено также, что через 12–24 часа после адаптационного воздействия развивается замедленная фаза защитной реакции, менее мощная, но более длительная (до 72 часов). Замедленная фаза резистентности миокарда к ишемическим повреждениям была названа «вторым окном» замедленной реакции, в отличие от ранней, «классической» адаптации.

Клинические ситуации «классического ишемического преко́ндициони́рования» – синдром «разминки» (Warm-up Phenomen) или «перехаживания» (Walk-Through-Angina), которые проявляются в постепенном уменьшении частоты и интенсивности ангинозных приступов в течение продолжающейся умеренной физической нагрузки. Г.И. Сидоренко отмечает, что данный синдром наблюдается почти у 10 % больных стенокардией. Аналогичная картина отмечается в ряде случаев при проведении нагрузочного тестирования, когда на высоте нагрузки появляется ангинозная боль или смещение сегмента ST, а при ее продолжении они исчезают. Подобные ситуации позволили сформулировать такие понятия как «первично спрятанная ангина» (First Holeangina) или «стенокардия первой нагрузки» (First – Effort – Angina).

Возможно, что ишемическое преко́ндициони́рование является

причиною того, що у пацієнтів с прединфарктної стенокардією відзначається тенденція к більш сприятливому прогнозу, по сравнению с теми більшими, у которых інфаркт міокарда розвився на фоні предшествуючого повного благополуччя. Існують указання о том, что в клінічній практиці прединфарктна стенокардія способна зменшити феномен «no-reflow», захищаючи тем самым міокард от ішемії і реперфузії, вызванних мікрососудистими пошкодженнями в серці. При цьому зменшується ризик розвитку інфаркту міокарда или его розмірів, злучається восстановление насосної функції левого желудочка в случаях его пошкодження, а также значительно знизается внутрігоспітальна летальність.

Формування постішемічного прекодиціонування обумовлено поєднанням мношества складних механізмів адаптації, среди которых в настоящее время наиболее изучены следующие:

- знизження накоплення кардіоміоцитами продуктів распада гликогена і аденинових нуклеотидів, таких как  $H^+$ ,  $NH_3$ , лактат, неорганічні фосфати, аденозин;
- підвищення активності или синтезу ферментних систем, оказывающих кардіопротективний ефект при ішемічному пошкодженні;
- кардіопротективне дієвство в фазу пізнього прекодиціонування избыточной продукції NO, обумовленне стимуляцією NO-синтази.

Запуск ішемічного прекодиціонування здійснюється взаємодією ендогенних факторів – триггерів, с их специфічними рецепторами. Триггери – біологічні активні речовини, выделяющиеся из кардіоміоцитів при ішемічних епізодах і реперфузії (аденозин, брадикинин, простагландини, катехоламіни, ендорфіни, NO, АФК і др.), реалізують свої ефекти різними шляхами внутріклеточної сигналізації.

Таким образом, періоди ішемічних епізодів супроводжуються послідовательно суміщеними или різнесеними по вре-

мени адаптаційно-деадаптаційними етапами: метаболічна адаптація – «ішемічне прекодиціонування» (реалізація різних шляхів внутріклеточного метаболізму), функціональна адаптація – «гібернація міокарда» (знизження скоротительної функції міокарда відповідно рівню енергофосфатів), біологічна реабілітація – «оглушеність міокарда» (восстановление скоротительної функції) или гибель міокардіальних клітин (апоптоз). L.N. Opie підкріплює, что у больных ИБС клінічна картина захворювання характеризується 9–10 клінічними проявленнями, которые обусловлены гетерогенністю причин і різноманітністю адаптаційних механізмів. Учывая різноманітність проявлень ішемічного синдрому, непередсказуємість розвитку і функціонування коллатерального кровообращення в міокарді, как первого етапу захисту міокарда при зупинці кровообращення в коронарному регіоні, можно предположить неможливість існування навіть двох однакових больних, у которых патофізіологія і клінічне течення захворювання були бы абсолютно однаковими. Даже у одного і того же больного могут поєднатися і формуватися різні адаптивні механізми «ішемічних синдромів».

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Список использованной литературы

1. Справочник по кардиологии / под ред. Целуйко В. И. – Киев, 2015. – 420 с.
2. Коваленко В. М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / В. М. Коваленко, М. І. Лутай, Ю. М. Сіренко. – К.: ТОВ «Моріон», 2016. – 190 с.
3. Сперелакис Н. Физиология и патофизиология сердца / Н. Сперелакис. – М.: Медицина, 2015. – Т. 2. – 623 с.
4. Task Force Members. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach [et al.] // Eur Heart J. – 2013. – № 34. – P. 2949–3004.

## Summary

### Special conditions of myocardium with ischemia

L.N. Yakovleva

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

The article considers in detail the energy processes of the myocardium in normal and in ischemic conditions, in particular, the development of metabolic adaptation processes in ischemic syndrome. Ischemia leads to the activation of a number of intracellular alarm systems that trigger genetically determined defense mechanisms. The periods of ischemic episodes are accompanied by the development of consecutive processes of adaptation-disadaptation, such as: metabolic adaptation, functional adaptation, biological rehabilitation or death of myocardial cells (apoptosis). Metabolic protection manifests by special ischemic conditions of the myocardium: stunned myocardium, hibernation, preconditioning. The author dwells in detail on methods for the detection of a viable myocardium and the features of the energy exchange of a hibernated myocardium, the determination of metabolic markers of ischemia. Clinical conditions in which hibernation is observed are stable and unstable angina, postinfarction cardiosclerosis, «silent» ischemia, chronic heart failure.

Thus, in the same patient, various adaptive mechanisms can be combined and formed in ischemic syndrome.

**Key words:** myocardial ischemia, stunned myocardium, hibernation, preconditioning, energy processes in the myocardium, metabolic markers of ischemia

## Резюме

### Особливі стани міокарда при ішемії

Л.М. Яковлева

Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна

У статті детально висвітлено перебіг енергетичних процесів міокарда в нормі та в умовах ішемії, зокрема, розвиток процесів метаболічної адаптації при ішемічному синдромі. Ішемія призводить до активації ряду внутрішньоклітинних сигнальних систем, які призводять до включення генетично детермінованих захисних механізмів. Періоди ішемічних епізодів супроводжуються розвитком послідовних адаптаційно-деадаптаційних процесів: метаболічна адаптація, функціональна адаптація, біологічна реабілітація або загибель міокардіальних клітин (апоптоз). Метаболічний захист виявляється особливими ішемічними станами міокарда: оглушеністю, гібернацією, прекодиціонуванням. Автор детально зупиняється на методах визначення життєздатного міокарда і особливостях енергетичного обміну гібернованого міокарда, визначенні метаболічних маркерів ішемії. Клінічними станами, при яких спостерігається гібернація, є стабільна і нестабільна стенокардія, постінфарктний кардіосклероз, «німа» ішемія, хронічна серцева недостатність.

Таким чином, у одного й того самого хворого можуть формуватися і поєднуватися різні адаптаційні механізми при ішемічному синдромі.

**Ключові слова:** ішемія міокарда, оглушеність, гібернація, прекодиціонування, енергетичні процеси в міокарді, метаболічні маркери ішемії

Стаття надійшла в редакцію: 23.01.2018

Стаття пройшла рецензування: 20.02.2018

Стаття прийнята до друку: 23.03.2018

Received: 23.01.2018

Reviewed: 20.02.2018

Published: 23.03.2018