

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КАРДИОПРОТЕКЦИИ

Михайлис А.А., Андрощук О.О., Беланова Н.Е., Есаулова Т.А., Зыков А.В., Коробова Е.Ю., Лоушкина О.М., Парамонов В.В., Полухин В.Д., Попова Е.А., Пушкарская В.А., Румянцева Э.Е., Стыценко Н.А., Чевычалова А.В.

Ставропольская государственная медицинская академия, кафедра патофизиологии, кафедра внутренних болезней №2, г. Ставрополь

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) была и остается одной из ведущих причин смертности населения развитых стран и РФ. В связи с этим особую актуальность приобретает проблема эффективного лечения и профилактики коронарной недостаточности. В настоящее время хронические формы ИБС, сердечной недостаточности (ХСН) и гипертонической болезни (ГБ) объединены понятием «сердечно-сосудистый континуум» (ССК).

В условиях нормальной оксигенации энергетический гомеостаз кардиомиоцита обеспечивается на 65 % жирными кислотами, на 20 % – глюкозой, на 15% – лактатом. Возможно использование аминокислот и кетонных тел, но доля этих субстратов очень мала. Что же касается жирных кислот, то они могут составлять до 80% субстратного пула миокардиоцита. Жирные кислоты доставляются к миокарду в составе триглицеридов и в комплексе с альбуминами. Скорость захвата СЖК миокардом определяется величиной перфузии, концентрацией их в крови и проницаемостью для них клеточной мембраны, через которую они, как правило, проникают беспрепятственно. При попадании в цитозоль СЖК частично эстерифицируются с образованием триглицеридов, и в таком виде депонируются. Другая часть их подвергается ацелированию и превращается в ацил-коэнзим А. Последний взаимодействует с белком-переносчиком карнитином с образованием ацилкарнитина, который и проникает в митохондрии. Здесь ацилкарнитин расщепляется, при этом карнитин возвращается в цитозоль, а ацил-КоА подвергается бета-окислению, в результате которого образуется ацетил-коэнзим А, являющийся субстратом цикла Кребса. В результате бета-окисления одной молекулы пальмитиновой кислоты образуется 130 молекул АТФ. Образовавшаяся энергия расходуется в процессе мышечного сокращения и метаболизма. В цитоплазме АТФ из митохондрий поступает при помощи адениннуклеотидтранслоказы (АНТ).

Глюкоза может составлять до 40% субстратного пула кардиомиоцита. Обычно она поступает из крови в кардиомиоцит с помощью инсулина и белков-транспортёров и откладывается про запас в виде гликогена. Миокард является инсулинчувствительной тканью, и проникновение глюкозы в его клетки зависит от экспрессии на мембранах кардиомиоцитов белка-переносчика GLUT-4. Выраженность его экспрессии напрямую определяется содержанием инсулина в крови. Расщепление глюкозы идет в два этапа: анаэробный (идет в цитозоле) и аэробный (идет в митохондриях). На первом этапе она окисляется до пирувата, который на втором этапе подвергается окислительному декарбоксилированию при участии пируватдегидрогеназы (ПДГ) с образованием ацетил-КоА, который и поступает в цикл Кребса. Одна молекула глюкозы дает 38 молекул АТФ. Между СЖК и глюкозой в метаболизме существуют конкурентные взаимоотношения, т.к. продукты бета-окисления СЖК – восстановленный никотинамидадениндинуклеотид и ацетил-КоА ингибируют ПДГ, поэтому при усиленном поступлении СЖК в кардиомиоцит уменьшается утилизация глюкозы. Такая ситуация может возникать при ожирении, голодании, стрессе, сахарном диабете. А в целом эффективность добычи энергии путем окисления СЖК на 30% выше, чем при окислении глюкозы, хотя кислорода и потребляется на 12% больше.

Полное обновление запасов АТФ в кардиомиоците осуществляется за 10-15 секунд. Часть молекул АТФ идет на синтез креатинфосфата (образуется путем фосфорилирования креатина с помощью креатинкиназы). Креатинфосфат (КФ) выполняет роль «челнока», переносящего энергию от места образования (митохондрии) к месту использования – сократительным элементам кардиомиоцита. При этом митохондриальная КФК катализирует процесс связывания АТФ и креатина. В результате образуется АДФ и КФ. АДФ снова идет на синтез АТФ в митохондриях, а КФ транспортируется к миофибриллам, где под действием миофибриллярной КФК образуется креатин и АТФ, доступная для АТФазных центров миофибрилл. Креатин же транспортируется обратно к митохондриям, где процесс повторяется. При нагрузке энергопотребности кардиомиоцитов удовлетворяются за счет усиления утилизации жиров и лактата через ФАД-зависимый участок митохондрий (быстрый метаболический кластер).

При ишемии в первую очередь нарушается кислород-зависимое бета-окисление жирных кислот и включается гликогенолиз и анаэробный гликолиз. При этом глюкоза начинает усиленно захватываться из крови, однако, и эта компенсаторная реакция нарушается, поскольку избыток СЖК в цитоплазме КМЦ приводит к нарушению экспрессии на его поверхности GLUT-4. Компенсаторная активация быстрого метаболического кластера сдерживается нарастающим торможением сукцинатдегидрогеназы (один из ключевых ферментов цикла Кребса) оксалоацетатом – продуктом утилизации янтарной кислоты. Накапливающиеся в избытке свободные жирные кислоты оказывают токсическое действие на миокард (вызывают детергенцию фосфолипидов, активируют фосфолипазу А₂, включают свободнорадикальные процессы). Кроме того, они разобщают анаэробный и аэробный этапы гликолиза, а также нарушают функционирование креатинфосфатного челночного механизма. В итоге процессы образования энергии начинают отставать от процессов ее образования. А возникающий лактацидоз разобщает тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование, нарушает связывание кальция с тропонином, вызывает утечку и активацию лизосомальных ферментов, повышает проницаемость цитолеммы.

Даже при уменьшении коронарного кровотока на 50% СЖК продолжают оставаться главным энергетическим субстратом. В то же время из-за нарастающего энергодефицита и активации анаэробного гликолиза в избытке

накапливается пируват, а утилизация его ограничивается вследствие блокады ПДГ ацилкоэнзимом, ацетил-КоА и НАДН. В результате, пируват почти полностью превращается в лактат, который накапливается в количестве, превышающем возможности миокардиоцитов его утилизировать. Не спасает и частичное выделение лактата наружу – в клетке прогрессирует снижение рН. Энергодефицит усугубляется блокадой адениннуклеотидтрансферазы и креатинфосфатного челночного механизма, поскольку даже то незначительное количество АТФ, что образуется в митохондриях, не попадает в цитозоль, что еще больше активизирует анаэрогликолиз.

Внутриклеточные изменения в миокарде при его ишемии и сердечной недостаточности усугубляются рефлекторной активацией симпатoadреналовой системы, поскольку это приводит к усилению липолиза и повышению содержания СЖК в крови.

Как видно, нарушение метаболизма сердечной мышцы при ее ишемии включает как явления повреждения, так и защитные и компенсаторные приспособительные реакции на уровне миокардиогиостионов и отдельных клеток. Причем компенсаторные реакции, связанные с адаптивной перестройкой метаболизма, например, накопление лактата вследствие преобладания анаэробного гликолиза, потеря калия и магния, избыточный вход натрия и кальция, приводят к трансформации саногенеза в лезогенез – миокард становится резко гетерогенным в электрическом отношении, что приводит к возникновению сердечных аритмий. А уход большого числа клеток в гибернацию или станнинг сопровождается систолической и диастолической дисфункцией миокарда, проявляясь декомпенсацией сердечной деятельности.

Нормализовать баланс между метаболическими потребностями миокарда и возможностями коронарного кровотока можно разными способами. Например, увеличить приток крови к миокарду, ограничить излишнюю симпатическую стимуляцию сердца, вход кальция в миокард и его потребность в кислороде, снизить пред- и постнагрузку, улучшить реологические свойства крови. Для этого широко используются бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты, антиагреганты. Но проблема ишемии миокарда заключается еще и в том, что цитопатологические процессы, индуцированные микроциркуляторной гипоксией, приводят к гипоксии тканевого характера, поскольку активируются свободнорадикальные процессы, нарушается функция эндотелия и базальных мембран сосудов, повреждается цитолемма кардиомиоцитов и их митохондрии, разобщается тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование, снижается производство и утилизация энергии, возникают гиперкатаболические процессы и депрессия анаболизма в клетке, накапливаются недоокисленные продукты, лабилизируются лизосомы и усугубляется самоповреждение. Все это в совокупности приводит к кислородному и кальциевому парадоксам, феномену "no-reflow", некробиотическим процессам, апоптозу, парабיוзу и анабиозу кардиомиоцитов, прогрессирует кардиосклероз, поскольку ишемическое прекондиционирование миокарда благополучно оканчивается далеко не для всех клеток мышцы сердца. Миокард в целом может оказаться гемодинамически несостоятельным, а ответ метаболически поврежденного миокарда на повышенную нагрузку тоже неадекватен – возникает его ремоделирование – формируется патологическая гипертрофия миокарда и дилатация полостей сердца. По сути дела, в структурно-функционально-метаболическом аспекте на уровне клетки и ткани начинают формироваться порочные круги.

Таким образом, однажды возникнув, повреждение кардиомиоцита приобретает аутохтонность, т.е. утрачивает связь с первичным этиологическим фактором, развиваясь по своим собственным внутренним закономерностям. Недаром патофизиология клетки в курсе патофизиологии изучается студентами в разделе «Типовые патологические процессы».

Если удастся своевременно купировать приступ острой коронарной недостаточности (ОКН), сняв спазм, устранив микротромбоз и восстановив проходимость по коронарной артерии, что удастся сделать не всегда, то инфаркт миокарда не развивается. Однако возникают реперфузионные нарушения, приводящие, помимо всего, к перечисленным выше цитометаболическим расстройствам, которые не устраняются стандартной антиангинальной терапией и распространяются на клетки, прямо не затронутые ишемией. Магистральные коронародилатация и тромболизис еще не означают возобновление микроциркуляции. Абсолютно необходимым представляется применение с первых минут возникновения ишемии миокарда метаболических кардиопротекторов.

Наш опыт лечения больных с обострением ХИБС показывает, что наибольшей эффективностью обладает комплексный подход, включающий назначение какого-либо антиангинального препарата (нитрат, антагонист кальция, бета-адреноблокатор) в сочетании с комбинированной метаболической и антиоксидантной кардиопротекцией и базисной противовоспалительной и иммуномодулирующей терапией. Именно такое сочетание лекарственных средств позволяет заблокировать большинство звеньев патогенеза (лезогенеза) и активировать саногенез. Причем в абсолютном большинстве случаев (99%) назначение практически безопасных метаболических кардиопротекторов, к числу которых мы относим и антиоксиданты, приводит к такому снижению эффективной дозы антиангинального препарата, которое делает возникновение побочных действий с его стороны попросту казуистическим. Вместе с тем, несмотря на большое количество применяемых у одного больного одновременно препаратов (до 10), хотя и в течение довольно короткого промежутка времени (от одной недели до одного месяца), данная схема не является полипрагматической, поскольку каждый применяемый препарат имеет четкую направленность действия – на определенный патогенетический фактор. А то, что по ряду направлений действие различных препаратов пересекается, играет не отрицательную, а положительную роль, поскольку они действуют синергично, при этом вероятность побочных эффектов сводится к минимуму, что и подтверждает наша практика.

Основными препаратами, применяемыми нами для метаболической кардиопротекции, были следующие: милдронат, мексикор, триметазидин, рибоксин, кокарбоксилаза, АТФ, токоферол, аскорбиновая кислота, актовегин, панангин, убихинон, эссенциале, мелаксен, компливит-селен. Для подавления агрегации тромбоцитов, атеросклеротической воспалительной реакции в стенках сосудов, системной гиперцитокинемии, дисфункции гистогематических барьеров и дополнительного повреждения миокарда (и не только его) в результате гиперфлогоза, применялись нимесулид, вобэнзим, кетотифен, артрофоон. Для ограничения центральной нейрогенной гиперстимуляции сердца (нейровегетативной стабилизации) применялся сбор трав, состоящий из мяты, Melissa, валерианы, пустырника, хмеля. Вместе с тем для стимуляции локальных и системных адаптационных реакций через центральные нейрогуморальные механизмы утром пациенты принимали фитопрепарат из группы адаптогенов – до 10 капель (не больше!) настойки элеутерококка, женьшеня или китайского лимонника.

На какие же патогенетические факторы было направлено наше лечение? Всем известно, что в основе ишемии миокарда лежит множество факторов, тесно переплетающихся друг с другом. Но всё же их можно свести к трем главным компонентам: наличию атеросклеротической бляшки и ее изменениям, спазму венечных сосудов и интракоронарному тромбозу. Впрочем, и они друг с другом тесно взаимосвязаны, поскольку бляшка, в которой активно течет воспалительный процесс, очень нестабильна. Она может «взрываться», может служить источником вазоконстрикторов. Она склонна к изъязвлению и наложению тромботических масс, способных к эмболии. При ИБС имеют место не только локальные изменения в виде атероматозной бляшки, не только изменения на уровне клеток и миокардиогистионов, но также большую роль в ее патогенезе играют системные сдвиги в организме.

Особую роль в нарушении коронарного кровообращения и метаболическом повреждении миокарда играет стресс. Стресс выступает как этиопатогенетическая основа многих «болезней цивилизации». В их числе находится и ИБС. Получается так, что, с одной стороны, избыточная активность стресс-реализующей системы (или недостаток стресс-лимитирующих факторов) ускоряет развитие ИБС и провоцирует ОКС, а с другой – ишемия миокарда играет роль фактора активации стресс-реализующей системы, т.е. стрессора. Таким образом, формируется порочный круг.

Стресс вызывает нейровегетативную дисфункцию, выражающуюся в гиперактивации симпатoadреналовой системы. Это приводит к серьезным метаболическим сдвигам: в крови повышается уровень сахара, ЛПНП, лактата и пирувата, возникает эритроцитоз, нейтрофилия, тромбоцитоз, повышается активность свертывающей системы крови, усиленно теряются калий и магний, но задерживаются натрий и кальций, повышается сосудистый тонус, растет частота и сила сердечных сокращений, повышается АД, угнетается выработка инсулина, мелатонина, атриопептина, окиси азота, половых стероидов, снижается содержание ЛПВП, в клетку входит кальций и блокируются системы его выхода из клетки, усиливается генерация активных форм кислорода (АФК) и гидроперекисей, радикалы атакуют фосфолипиды мембран кардиомиоцитов, а кальций повышает активность фосфолипаз и гидролаз, разобщается тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование, истощаются запасы гликогена, нарастает гипозергоз и энергодифицит, повышается мембранная проницаемость, в клетку усиленно входит натрий, притягивая за собой воду и способствуя отеку, клетка набухает, растягивается ее мембрана, снижается электросопротивление цитолеммы, повышается ее электропроводность, возникает электрическая нестабильность и электропробой мембраны, что усиливает накопление кальция и его эффекты, возникает контрактура миофибрилл, гидролитические ферменты лизосом нарушают целостность внутриклеточных структур, они перестают функционировать, и клетка гибнет. Разумеется, до этого доходит не всегда, более того, прерывистая кратковременная ишемия играет роль тренировки, вызывая, помимо повреждения, еще и включение компенсаторно-приспособительных реакций в ответ на гипоксию. В итоге имеет место ишемическое прекондиционирование миокарда, и когда обтурируется крупная коронарная ветвь, трансмуральный инфаркт не развивается.

Между тем следует сказать, что даже в центре зоны ишемии кровотоков никогда не снижается до нулевых значений, а остается на уровне 10-30% от нормы. На периферии же участка гипоперфузии кровоснабжение нередко составляет 50% от исходного уровня. Таким образом, коронароокклюзия никогда не приводит к аноксии (полному отсутствию кислорода), вызывая лишь гипоксию (недостаток кислорода). Однако в результате на уровне клетки все равно развивается оксидативный стресс, при этом активность антиоксидантной системы угнетается. А прием коронародилататора или тромболизис влечет за собой реперфузионные нарушения, обусловленные кислородным (интенсификация свободнорадикальных реакций вследствие поступления кислорода, респираторный взрыв лейкоцитов в зоне ишемии) и кальциевым парадоксами (гиперкальциемия, приводящая к парадоксальному снижению сократительной способности миокарда, особенно, к его диастолической дисфункции).

Известно, что тотальная 1-часовая ишемия изолированного сердца и его последующая реперфузия вызывают 10-кратное увеличение уровня кальция в сарколемме и митохондриях кардиомиоцитов. Механизм усиленного проникновения Ca^{2+} через клеточную мембрану тесно связан с реоксигенационным нарушением Na^+/Ca^{2+} обмена. Если в норме основное поступление Ca^{2+} в клетку происходит через медленные Ca^{2+} -каналы, то в условиях реперфузии резко активизируется Na^+/Ca^{2+} -транспорт (обмен внутриклеточного Na^+ на внеклеточный Ca^{2+}), который осуществляется белком-переносчиком, расположенным на сарколемме. Полагают, что в основе реоксигенационной стимуляции Na^+/Ca^{2+} обмена лежит первоначальная перегрузка кардиомиоцитов ионами натрия. Однако аккумулирующие способности внутриклеточных органелл неограниченны, и уровень кальция в цитоплазме повышается, достигая критических для жизнедеятельности клетки величин. Кроме того, патогенез

сократительной дисфункции при кальциевой контрактуре связан не только с замедлением релаксации кардиомиоцитов, но и с энергодефицитом.

Кислородный парадокс – это токсическое действие кислорода, которое испытывает миокард в момент реоксигенации после ишемии. Как известно, кислород абсолютно необходим для обеспечения процессов окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ. Однако в условиях реперфузии он вызывает кардиотоксический эффект. Дефицит кислорода во время ишемии приводит к восстановлению переносчиков электронов в дыхательной цепи митохондрий. В момент реоксигенации эти переносчики становятся донорами электронов для молекул кислорода. Последние при этом превращаются в активные формы (супероксид, гидроксил, синглетный кислород и перекись водорода). Главным источником кислорода в клетке являются митохондрии, при нормальном функционировании которых 98% поступившего кислорода используется для синтеза АТФ и только 2% - для образования АФК, которые в таких концентрациях оказывают регулирующее действие. При ишемии-реперфузии после восстановления кровотока поврежденные митохондрии оказываются неспособными утилизировать весь поступающий кислород, часть которого поступает в другие окислительные системы клеток, например, ксантинооксидазную, что и приводит к генерации большого количества АФК. Ксантинооксидазная система функционирует на очень низком уровне в норме, зато ее активность резко возрастает при гипоксии. Кроме того, ишемия способствует переходу железа из трехвалентной в двухвалентную форму, что в совокупности индуцирует окислительный стресс. АФК повреждают молекулы ферментов, осуществляющих энергозависимый транспорт ионов в кардиомиоцитах. В результате происходит нарушение внутриклеточного ионного гомеостаза, опять-таки развивается перегрузка кардиомиоцитов кальцием и, как следствие, страдает сократительная функция сердца.

Таким образом, и кальциевый, и кислородный парадоксы приводят к перегрузке кардиомиоцитов ионами кальция. Более того, в условиях реперфузии оба эти патологических процесса взаимно усиливают друг друга.

Клиническим эквивалентом коронарной недостаточности, как сочетания ишемии и реперфузии, обычно выступает нарушение сократимости миокарда, проявляющееся признаками сердечной недостаточности или нарушением ритма. Однако сердечная недостаточность может развиться и при отсутствии очага некроза в мышце сердца, и при отсутствии его перегрузки. В таких случаях обычно обнаруживается гибернирующий или станирующий миокард.

Гибернация (спячка) миокарда – это, по сути дела, проявление работы инактивационных адаптационных механизмов, когда клетка, чтобы пережить эпизод ишемии резко снижает свои метаболические потребности, что вполне естественно влечет за собой нарушение ее специфической функции. Прекращение ишемии быстро приводит к исчезновению симптомов сердечной недостаточности. В случае же станинга (оглушения) устранение препятствия кровотоку по коронарной артерии не приводит к восстановлению сократительной способности ишемизированного участка миокарда. Связано это может быть как с уже описанными кислородным и кальциевым парадоксами, так и с феноменом «no-reflow». Сущность последнего заключается в том, что, несмотря на восстановление кровотока по изначально пораженной магистральной артерии, в дистальных участках микроциркуляторного русла кровообращение не восстанавливается, поскольку за время ишемии там произошел ряд патологических явлений в виде нарушения базального тонуса сосудов, отека и набухания их стенки, активации эндотелия и клеток крови, маргинации лейкоцитов, выбросу медиаторов воспаления, агрегации и агглютинации форменных элементов крови со сладжем и микротромбозом. Для таких ситуаций существуют специальные методы определения жизнеспособности миокарда (стресс-ЭхоКГ и др.).

В момент реоксигенации сердца всегда возникают реперфузионные аритмии, которые представлены, главным образом, желудочковыми нарушениями ритма. Их патогенез также обусловлен кальциевым и кислородным парадоксами. Одним из важных следствий гиперкальциемии является активация неселективных ионных каналов, расположенных на мембране кардиомиоцитов, не функционирующих при нормальной концентрации Ca^{2+} . Стимуляция неселективных каналов ионами кальция приводит к деполяризации кардиомиоцитов до величины, достаточной для открытия быстрых Na^{+} -каналов. Процесс заканчивается возникновением преждевременного потенциала действия, который на ЭКГ регистрируется, как экстрасистола. Существует предположение, что в основе реперфузионных аритмий лежат не только кальциевый и кислородный парадоксы, но и изменения нейрогуморальных воздействий на сердце. Такие аритмии связаны с повышением активности симпатoadренальной системы и стимуляцией альфа-адренорецепторов миокарда эндогенным норадреналином. Все это приводит к еще большему повышению уровня внутриклеточного кальция. А оксид азота, играющий в норме цитопротекторную роль, взаимодействует с АФК с образованием пероксинитрита, обладающего мощным цитоальтеративным действием. При этом из клеток начинают выделяться биологически активные вещества, усугубляющие местные явления повреждения и всасывающиеся в системный кровоток, активируя клетки крови и эндотелия, находящиеся далеко от очага ишемии-реперфузии, способствуя реперфузионному повреждению клеток других органов.

Другим системным механизмом нарушения метаболизма миокарда, помимо гиперактивации симпатoadренальной системы, выступает генерализованная дисфункция эндотелия, особенно выраженная при ХСН. Она заключается в том, что эндотелий под действием нервных и гуморальных стимулов, а также вследствие повреждения, начинает избыточно продуцировать эндотелины и тромбоксаны, что сопровождается уменьшением продукции оксида азота и простациклина. Это приводит к активации форменных элементов крови и факторов свертывающей системы, имеется тенденция к вазоспастическим реакциям и избыточному тромбообразованию. Уменьшается продукция эндотелием гиперполяризующего фактора, обладающего, помимо

всего, антиатерогенным действием. Перечисленные негативные сдвиги обусловлены, прежде всего, уменьшением образования оксида азота, который: 1) расширяет сосуды (связывается с гуанилатциклазой, что приводит к образованию цГМФ, выходу кальция из цитоплазмы, ограничению его входа и чувствительности к нему, в результате происходит расслабление гладкой мускулатуры сосудов); 2) тормозит активность ангиотензина-2; 3) тормозит адгезию, агрегацию и реакцию освобождения тромбоцитов; 4) тормозит эмиграцию, трансформацию, активацию и выброс медиаторов лейкоцитов; 5) тормозит синтез эндотелина-1; 6) тормозит миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток; 7) тормозит апоптогенез.

Следующий системный дисбаланс – преобладание факторов системы гемостаза над факторами системы антигемостаза, что, естественно, имеет место и на уровне коронарного русла, усугубляя ишемию миокарда или провоцируя ее.

Четвертое важное звено патогенеза любой из патологий, составляющих ССК, – это иммунопатологические сдвиги, гиперцитокинемия. При этом преобладает секреция провоспалительных медиаторов, которые усугубляют и нарушения микроциркуляции, и неадекватные сосудистые реакции, и тромбофилию, и оксидантно-антиоксидантный дисбаланс, и нестабильность бляшки, и электрическую нестабильность миокарда и его депрессию, и повреждение миокардиоцитов, и их апоптоз, и прогрессирование кардиосклероза, и патологическую гипертрофию. Коль скоро гиперфлогоз имеет системный характер, то столь же повсеместный характер, наиболее выраженный в участках ишемии, носит нарушение функционирования гистогематических барьеров, что требует назначения противовоспалительных препаратов (антиферментных, антимиаторных, антицитокиновых).

Еще один дисбаланс обусловлен активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в ответ на падение сердечного выброса и транзиторную гиповолемию. Альдостерон способствует задержке натрия и воды, обладает провоспалительной активностью, а ангиотензин-2 вызывает спазм сосудов, прокоагулянтную дисфункцию эндотелия, активизирует продукцию провоспалительных цитокинов, усиливает атерогенез, способствует ремоделированию миокарда. При этом уменьшается образование физиологического антагониста альдостерона – атриального пептида.

Гормональный дисбаланс проявляется еще и в дефиците половых стероидов, особенно это касается женщин, поскольку эстрогены и гестагены оказывают кардиопротекторное действие, являясь компонентами стресс-лимитирующей системы. Недаром после менопаузы частота ИБС у женщин уравнивается с таковой у мужчин, а применяемые когда-то для метаболической терапии ИБС анаболические стероиды – не что иное, как аналоги тестостерона.

Системный дефицит стресс-лимитирующих факторов проявляется и в дефиците мелатонина при ИБС, и в нарушении образования защитных простагландинов (E, F), но избыточной продукции лейкотриенов, нарушающих микроциркуляцию крови и сосудистую проницаемость, усиливая миграцию и активацию лейкоцитов. Гипотиреоз является важным фактором риска ИБС, поскольку в норме тиреоиды обладают антиоксидантными и кардиопротекторными свойствами, обеспечивая анаболические процессы в миокарде. Нарушены у больных ИБС образование эндогенных опиатов и их клеточные эффекты. Нарушена при атеросклерозе, ИБС, ХСН вазодилататорная и антикоагулянтная функции калликреин-кининовой системы, зато усилена активность системы комплемента.

Таким образом, при ССК имеет место мультисистемный дисбаланс, что в целом снижает адаптационные возможности организма, его сердечно-сосудистой системы, сердца и его клеток. Ослабляются местные и общие цитопротекторные механизмы, зато усиливаются цитоальтеративные. Отсюда становится понятным, что и цитопротекция при ишемии миокарда должна вестись по всем направлениям.

Первоначально предполагалось, что полного восстановления насосной функции сердца при ИБС можно легко добиться, возобновив коронарный кровоток. Исходя из этих соображений, были разработаны принципы тромболитической терапии инфаркта миокарда, эффективность которой оказалась наиболее высокой, если с момента коронароокклюзии прошло не более 6 ч. При более позднем поступлении больных в 30% случаев наблюдается спонтанный тромболитизис. Если же он отсутствует, это говорит о чрезмерно высокой активности факторов тромбообразования и абсолютной недостаточности естественной системы антигемостаза, что и послужило основанием для применения при инфаркте миокарда антиагрегантов и антикоагулянтов (аспирина, гепарина, варфарина).

Для восстановления миокардиального кровообращения при хронической ИБС были разработаны различные методы хирургической реваскуляризации. Но оказалось, что, во-первых, восстановления коронарной перфузии, как правило, недостаточно для нормализации сократимости сердца. Более того, эйфория от виртуальной возможности предотвратить гибель пациента от инфаркта миокарда или сердечной недостаточности быстро прошла, когда после тромболитизиса и реваскуляризации пациенты стали реально гибнуть от фибрилляции желудочков, вызванной синдромом ишемии-реперфузии. Именно поэтому так важно иметь под рукой готовый к работе дефибриллятор всякий раз, когда начинается активный тромболитизис, который проводить следует исключительно в стационаре, но никак не в условиях машины «скорой помощи» (речь идет о попытках некоторых недалёковидных псевдоученых и псевдоорганизаторов здравоохранения внедрить тромболитическую терапию при остром коронарном синдроме на догоспитальном этапе, дабы выслужиться перед вышестоящим начальством и «отработать» выделенные фармкомпаниями деньги).

Именно в связи с возникновением реперфузионных нарушений вслед за ишемическими, в связи с их непосредственной взаимосвязью и взаимообусловленностью, с первых минут ишемии и еще долго после ее окончания необходимо применять метаболические кардиопротекторы.

Следует сказать, препараты, применяющиеся для стандартной терапии ССК, прежде всего, адrenoблокаторы, антагонисты кальция, нитраты, ингибиторы АПФ, также обладают кардиопротекторным действием, содержание которого вытекает из их названия. Однако особенностью препаратов этих групп является относительно высокая частота побочных эффектов, порой весьма опасных. При этом рекомендуемые среднетерапевтические дозы оказываются гораздо выше тех, с помощью которых нам удастся эффективно контролировать течение болезни при условии комплексного подхода, в рамках которого мы комбинируем препараты для базисной противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии, метаболические кардиопротекторы и антиоксиданты, а также фитопрепараты с препаратами стандартного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2009. Т. 11. № 4.
2. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2008. Т. 10. № 4.
3. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2007. Т. 9. № 4.
4. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2006. Т. 8. № 4.
5. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2005. Т. 7. № 4.
6. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2004. Т. 6. № 4.
7. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2003. Т. 5. № 4.
8. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2002. Т. 4. № 4.
9. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2001. Т. 3. № 4.
10. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2000. Т. 2. № 1.
11. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2009. Т. 11. № 12.
12. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2008. Т. 10. № 12.
13. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2007. Т. 9. № 12.
14. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2006. Т. 8. № 12.
15. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2005. Т. 7. № 12.
16. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2004. Т. 6. № 12.
17. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2003. Т. 5. № 12.
18. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2002. Т. 4. № 2.
19. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2001. Т. 3. № 2.
20. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2000. Т. 2. № 1.