

УДК 616.152.21:616.127-005.8

## ХРОНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНЫХ ПРОЦЕССОВ В КРОВИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ПОВТОРНЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА

© 2012 г. Р.А. Гридасова

Ростовский государственный медицинский университет,  
пер. Нахичеванский, 29, г. Ростов н/Д, 344022,  
okt@rostgmu.ru

Rostov State Medical University,  
29 Nakhichevanskiy Lane, Rostov-on-Don, 344022,  
okt@rostgmu.ru

С целью анализа суточного распределения частоты возникновения повторного инфаркта миокарда (ИМ) и особенностей перестройки метаболического обеспечения функциональной активности эритроцитов у пациентов после первичного и повторного инфаркта миокарда обследован 231 пациент с различными вариантами течения ишемической болезни сердца. Установлено, что наиболее неблагоприятными часами для развития повторного ИМ является интервал 8.00–11.59, что связано с формированием дисметаболических процессов и срывом, как кардиальных, так и внекардиальных компенсаторных реакций.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, эритроциты, гипоксия.

231 patients with different variants of course of ischemic heart disease were examined with task to analyze daily frequency of repeated forms of myocardium infarction appearance and to estimate features of metabolic changes of erythrocytes functional activity. It was revealed that repeated myocardial infarction is oftenly occurs between 8.00 and 11.59 a.m. that connect with dysmetabolic processes formation and affection as cardiac as noncardiac compensator reaction.

**Keywords:** infarct of myocardium, erythrocytes, hypoxia.

В настоящее время доказано, что физиологические процессы и биохимические константы организма человека находятся в зависимости от циркадианного суточного ритма, который отражает периодичность колебаний геофизических факторов (суточной температуры и влажности воздуха, геомагнитного поля Земли и т.д.).

В современной медицинской литературе имеются сведения, что для развития и исхода инфаркта миокарда (ИМ) существенное значение имеет время возникновения коронарной катастрофы [1]. Наиболее изучен вопрос хронобиологии первичного острого инфаркта миокарда, однако в отношении повторного ИМ он недостаточно выяснен.

Цель работы – анализ суточного распределения частоты возникновения повторного ИМ, а также особенностей перестройки метаболического обеспечения функциональной активности эритроцитов у пациентов после первичного и повторного ИМ.

### Методика исследования

Обследован 231 пациент с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС). Исследование проводилось открыто, рандомизация осуществлялась групповым методом. Критериями рандомизации служили пол, возраст обследуемых больных, кратность перенесенных ИМ. Все пациенты были рандомизированы в 3

группы: 1-я клиническая группа – 60 больных с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), обследованных в срок 5–8 мес. после перенесенного первичного ИМ (ПИКС 1) (средний возраст  $48 \pm 7,3$  года); 2-я – (повторный ИМ) – 149 больных с повторным крупноочаговым ИМ (средний возраст  $53 \pm 6,1$  года) (ПИМ); группа сравнения – 22 больных, страдающих ИБС, стабильной стенокардией напряжения, I, II, III функциональный класс (ФК) (средний возраст  $51 \pm 4,2$  года). ФК определялся по шкале ШОКС. Достоверность диагноза подтверждалась комплексом клинко-электрокардиографических исследований, включающих велоэргометрию, холтеровское мониторирование ЭКГ, коронароангиографию, а также появление и/или повышение биохимических маркеров некроза миокарда в периферической крови (МВ-КФК, тропонин Т и тропонин I) [1–3]. Анализ распределения случаев повторного ИМ проводили в шести временных диапазонах, длительность каждого составляла 4 ч. Забор крови осуществлялся в утренние часы натощак. В эритроцитах пациентов всех групп определяли концентрацию 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ), пировиноградной кислоты (ПВК) и лактата. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили согласно общепринятым методам с определением средней арифметической ошибки с использованием программы STATISTICA 6.0.

### Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что распределение частоты возникновения повторного ИМ имеет циркадианную зависимость. Максимальное число случаев выпадает на поздние утренние часы – 8.00–11.59, т.е. часы повышенного риска. Часами относительного благополучия является интервал 00.00–03.59, на который приходится 8,5 % случаев.

При анализе зависимости исхода повторного ИМ от времени его возникновения установлено, что наиболее часто повторный ИМ с летальным исходом развивался в вечерние часы 20.00–23.59. В дневные и ранние вечерние часы 12.00–15.59 и 16.00–19.59 умерли по 17,5 % пациентов. Минимальное число смертей отмечено в случаях, когда повторный ИМ развивался в ночное время 00.00–03.59.

Для исследования были выбраны пациенты 1 и 2-й клинических групп, перенесшие ИМ в поздние утренние часы. Анализ биохимических изменений в эритроцитах пациентов первой клинической группы (ПИКС 1) позволил выявить тенденцию к увеличению концентрации 2,3-ДФГ на 12,0 % ( $p > 0,05$ ) относительно группы сравнения, что свидетельствует о недостаточности адаптационных механизмов, направленных на усиление отдачи кислорода тканям. Однако улучшение доставки кислорода к тканям не отражает в полной мере адекватность утилизации молекулярного кислорода потребностям тканевого дыхания и энергопродукции. Косвенным показателем, отражающим интенсивность утилизации молекулярного кислорода, являются показатели степени окисления узловых метаболитов или продуктов общего пути катаболизма, таких как пировиноградная и молочная кислоты. В ходе исследования отмечается статистически достоверный рост концентрации ПВК на 32,1 % ( $p < 0,05$ ) на фоне отсутствия значимых изменений концентрации лактата. Накопление ПВК может свидетельствовать о незавершённости гликолиза и является ранним предиктором изменения хода кислород-зависимых процессов, так как этот субстрат используется в эритроцитах для синтеза гемоглобина.

Документальным свидетельством изменения соотношения «узловых» метаболитов при ПИКС 1 является статистически значимое снижение величины коэффициента лактат/ПВК на 22,3 % ( $p < 0,05$ ) относительно группы сравнения.

В эритроцитах пациентов с повторным ИМ зарегистрировано более значимое повышение концентрации 2,3-ДФГ, чем у пациентов с ПИКС 1, – на 49,4 % ( $p < 0,05$ ) относительно группы сравнения (таблица). Такие изменения свидетельствуют о более выраженных метаболических сдвигах, отражающих глубину циркуляторной гипоксии у пациентов с повторными коронарными катастрофами. Недостаточное поступление из крови кислорода в микроциркуляторное русло органов и тканей неизбежно вызывает изменение метаболизма вследствие нарушения окислительных процессов с превалированием их анаэробной направленности [4, 5].

Содержание 2,3-ДФГ, ПВК, лактата и количество эритроцитов у пациентов с разными вариантами течения ИБС ( $M \pm m$ ,  $p$ )

| Показатель             | Группа сравнения, n=22 | ПИКС 1, n=60                   | Повторный ИМ, n=149             | ПИКС 2, n=118                   |
|------------------------|------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 2,3-ДФГ, мМоль/л       | $5,24 \pm 0,53$        | $5,87 \pm 0,71$<br>$p > 0,05$  | $7,83 \pm 0,80$<br>$p < 0,05$   | $8,19 \pm 1,01$<br>$p < 0,05$   |
| ПВК, мМоль/л           | $0,28 \pm 0,06$        | $0,37 \pm 0,03$<br>$p < 0,05$  | $1,14 \pm 0,13$<br>$p < 0,001$  | $1,51 \pm 0,30$<br>$p < 0,001$  |
| Лактат, мМоль/л        | $8,17 \pm 0,71$        | $8,41 \pm 0,72$<br>$p > 0,05$  | $16,95 \pm 0,45$<br>$p < 0,05$  | $19,51 \pm 0,14$<br>$p < 0,001$ |
| Коэффициент лактат/ПВК | $29,18 \pm 7,73$       | $22,73 \pm 3,91$<br>$p < 0,05$ | $14,87 \pm 2,15$<br>$p < 0,05$  | $10,54 \pm 1,35$<br>$p < 0,05$  |
| Гемоглобин, г/л        | $146,4 \pm 2,7$        | $152,3 \pm 2,45$<br>$p > 0,05$ | $149,37 \pm 2,11$<br>$p > 0,05$ | $152,9 \pm 1,16$<br>$p > 0,05$  |

**Примечание.**  $p$  – степень достоверности относительно группы сравнения.

В эритроцитах пациентов данной группы отмечается резкое увеличение концентрации лактата – на

107,5 % ( $p < 0,001$ ) при одновременном более значимом повышении концентрации пирувата – на 307,1 %

( $p < 0,001$ ) относительно группы сравнения. При развитии повторного ИМ сохраняется направленность биохимических изменений, сформировавшаяся при ПИКС 1, но, если при ПИКС 1 обозначилась тенденция, то при повторном ИМ изменения являются выраженными. Поэтому значительное повышение концентрации ПВК в этот период приобретает особое патогенетическое значение как адаптационный механизм, направленный на улучшение процессов микроциркуляции в условиях выраженной функциональной напряжённости модуляционного механизма и свидетельствующий о наличии метаболического блока.

Накопление пирувата в эритроцитах при усиленном образовании лактата может сопровождаться закислением среды, нарушением процессов синтеза и распада гема. В условиях гипоксии превалирует распад гема с освобождением трехвалентного железа, которое усиливает образование перекисных соединений. Превышение пороговой концентрации пирувата может генерировать сигналы, изменяющие скорость освобождения инсулина, что сопровождается изменением темпа внутриклеточных процессов в тканях сердца.

Из вышеизложенного следует, что при развитии повторного ИМ адаптивные механизмы имеют отличия в количественном отношении. Выявленное нами повышение концентрации лактата и 2,3-ДФГ, с одной стороны, может свидетельствовать о повышении функциональной активности эритроцитов, но с другой — динамика этих показателей может свидетельствовать о появлении новой популяции эритроцитов, обладающих меньшим сродством к кислороду.

Ранее нами было показано, что при развитии повторного ИМ компенсаторные механизмы имеют свои отличия в гормональной регуляции, что сопровождается энергодефицитом, способствует неадекватной перестройке метаболизма эритроцитов, а это в свою очередь определяет особенности патогенеза и клиники острого и постинфарктного периодов. При этом молекулярные перестройки отражают нарушение известных принципов экономичности и характеризуются максимальной напряженностью энергетических циклов, что несомненно меняет структурно-функциональное состояние клеток крови, их участие в осуществлении гемодинамических процессов и межсистемных взаимодействиях [6–8].

Нарушение принципа экономичности и высокая частота развития повторного ИМ логично связаны с переходом организма из состояния покоя в состояние активного бодрствования, что сопровождается увеличением свёртываемости крови, учащением пульса, активацией симпато-адреналовой системы [9, 10], которая по-видимому, усугубляет стресс, что и провоцирует дисметаболические процессы и срыв как кардиальных, так и внекардиальных компенсаторных реакций.

### Литература

1. Умбрасиене Е., Венцловиене Й., Бабрскиене Р.М. Влияние частоты сердечных сокращений на смертность в течение года у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2011. № 10. С. 15–19.
2. Горохова С.Г. Диагноз при сердечно-сосудистых заболеваниях (формулировка, классификации): практ. руководство. М., 2010. 208 с.
3. Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов: справочник. М., 2008. 424 с.
4. Патогенез гипоксии миокарда у больных с метаболическим синдромом / Е.И. Соколов [и др.] // Кардиология. 2009. № 10. С. 35–39.
5. Телкова И.Л., Теплякова А.Т. Клинические и патофизиологические аспекты влияния хронической гипоксии/ишемии на энергетический метаболизм миокарда // Клин. медицина. 2004. № 3. С. 4–11.
6. Васильева Е.М. Биохимические особенности эритроцита. Влияние патологии // Биомед. химия. 2005. № 2. С. 118–126.
7. Возможности коррекции нарушений реологических свойств крови и свободнорадикальных процессов у больных острым инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / М.В. Кудряшова [и др.] // Кардиология. 2010. № 5. С. 9–12.
8. Дизрегуляторная патология системы крови / под ред. Е.Д. Гольдберга, Г.Н. Крыжановского. М., 2009. 432 с.
9. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metaanalysis / E. Buccelletti [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2009. Vol. 13. P. 299–307.
10. Ultra-short-term heart rate variability for early risk stratification following acute ST-elevation myocardial infarction / E. Karp [et al.] // Cardiology. 2009. Vol. 114. P. 275–283.