

СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИШЕМИЗИРОВАННОГО МИОКАРДА И ИХ СВЯЗЬ С ГИПЕРИНСУЛИНИЕЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

И.Л. Телкова

ГУ «НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН»

Представлены новые литературные данные современных экспериментальных и клинических исследований некоторых структурных, гемодинамических, метаболических и гормональных изменений, происходящих в миокарде и организме больного ишемической болезнью сердца (ИБС). Освещаются особенности и характер изменений энергетического обмена, повышение роли глюкозы в обеспечении энергетических процессов в миокарде и инсулина – в регуляции ее метаболизма и сосудистого тонуса при феноменах «оглушенного» и «спящего» миокарда. Приводятся факты, которые наглядно иллюстрируют, что выявленные корреляции между выраженностью гиперинсулинемии и тяжестью клинических проявлений, структурных изменений миокарда в зависимости от глубины и длительности ишемии не локальная проблема сердечно-сосудистой системы, а многоуровневый процесс, имеющий свои стадии развития с характерными для каждой из них компенсаторными возможностями, и должны изучаться комплексно, в тесной взаимосвязи между собой.

Диагностические методы, используемые в кардиологии, и сведения, полученные с их помощью за последние годы, постепенно изменяют наши представления об ИБС как заболевании, тяжесть и проявления которого обусловлены сугубо количеством атеросклеротически стенозированных коронарных артерий (КА). Новые исследовательские технологии, такие как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), ультразвуковая, лазерная и гистохимическая визуализация структуры органов, тканей и биологических сред, методика эугликемического гиперинсулинемического клэмпа, ряд других, значительно расширили возможности оценки функций и изучения состояния миокарда вплоть до молекулярного уровня в естественных условиях. Благодаря этому сегодня стало возможным определять скорость и особенности перераспределения коронарного кровотока, характер и интенсивность энергетического обмена в миоцитах сердечной и скелетных мышц, содержание и доступность для клеток различных нутриентов и их метаболитов, гормонов и т. д. Накопленный запас знаний не только позволяет, но и диктует необходимость интеграции представлений о процессах, происходящих в КА и миокарде больного ИБС, а также дает возможность сопоставлять эти изменения с реакцией других его органов и систем.

Цель настоящего обзора – осветить новые данные о некоторых структурных, метаболических, гормональных изменениях, происходящих в миокарде и организме больного ИБС, полученные в ходе современных клинических и экспериментальных исследований патогенеза заболевания.

Некоторые аспекты метаболизма здорового миокарда

Особенности метаболизма здорового миокарда подробно представлены в более раннем нашем обзоре [9], поэтому здесь мы упомянем лишь о ключевых моментах его регуляции. Известно, что в качестве основных метаболических субстратов здоровый миокард использует преимущественно свободные жирные кислоты (СЖК), несколько меньше – глюкозу, лактат и ряд других [6, 27, 28]. Объем энергетических макроэргов, образуемых в миокарде в процессе аэробного β -окисления СЖК и окислительного фосфорилирования пирувата в митохондриях, составляет около 60–70%. Эта энергия расходуется преимущественно на выполнение механической работы миофибриллами кардиомиоцитов (КМЦ) [6, 20]. Синтезируемая в цитозоле клеток в анаэробном гликолизе АТФ обеспечивает химические и гомеостатические процессы: транспорт ионов, нутриентов и их субстра-

тов, репликацию ядерных программ синтеза ферментов, в том числе используемых в цикле трикарбоновых кислот, воспроизводство внутриклеточных органелл и т. д. [26, 33, 36]. Из-за высокой интенсивности обмена в КМЦ невозможно создание больших внутриклеточных резервов энергетических макроэргов, а без постоянного восполнения запасы последних истощились бы менее чем за минуту. Непрерывное и адекватное внутриклеточное поступление в КМЦ кислорода и метаболитических субстратов, необходимых для синтеза энергии, обеспечивается оптимальной скоростью коронарного кровотока, который в среднем составляет $0,89 \pm 0,21$ мл/(г · мин) [40]. В этом участвует целый ряд веществ – медиаторов и гормонов, регулирующих их транспорт внутрь клеток. Их возможные молекулярные эффекты, как и взаимоотношения друг с другом и сердечно-сосудистой системой в норме и при развитии заболевания, находятся в стадии непрерывного изучения. В этой связи биологическая роль инсулина в энергетическом обеспечении КМЦ и регуляции сосудистого тонуса сегодня наиболее изучена и общепризнана.

Некоторые аспекты ишемизированного миокарда

Миокардиальная ишемия как следствие снижения кровотока в бассейне суженной из-за критического локального либо протяженного стенозирования атеросклеротическим процессом и/или закупоренной (вследствие формирования тромба) КА приводит к острому, а далее хроническому недостатку кислорода в КМЦ, нарушению окисления энергетических субстратов и образования АТФ в объеме, необходимом для нормального функционирования миокарда. Длительное время считалось, что судьба КМЦ после ишемии определяется исключительно особенностями и продолжительностью механических нарушений коронарного кровотока, заканчиваясь либо некрозом части миокарда, т. е. инфарктом, либо полным восстановлением тока крови и его функции.

Постепенно из общего понимания «миокардиальной ишемии» выделяется особое гемодинамическое состояние, названное «оглушением» («stunning») (E. Braunwald, 1982), при котором доказана его обратимость. Позже S.H. Rahimtoola (1985) устанавливается феномен «спящего» миокарда («hibernation» – в дословном переводе «зимняя спячка»), обозначенный так потому, что после хирургической реваскуляризации такой миокард оказался способен к

улучшению своей функции. С этого времени впервые заговорили о неоднородности ишемизированного миокарда. В последнее десятилетие методами внутрикоронарного ультразвукового исследования и спиральной компьютерной томографии было показано, что атеросклеротический процесс диффузно поражает стенки сосудов задолго до формирования «бляшек», суживающих их просвет [31]. Имеются также морфологические данные о том, что изменение структуры стенок сосудистого русла у больных ИБС происходит одновременно на всех уровнях, включая микроциркуляторное звено [1, 14].

Дальнейшие исследования особенностей патогенеза ИБС уточнили, что ухудшение перфузии миокарда связано с нарушениями проницаемости сосудов на микроциркуляторном уровне (обменное звено). Эти процессы ведут к изменениям характера метаболизма как в миокарде, так и на системном уровне. И они начинаются задолго до клинической и ангиографической манифестации атеросклеротического процесса [7, 9]. Совокупность исподволь и длительно развивающихся изменений в сосудистой стенке и самих КМЦ способствует постепенной адаптации миокарда к ишемии (так называемый процесс «прекондиционирования») [9, 15, 17]. Вероятно, благодаря такой адаптации сохраняется целостность миокарда и обратимость нарушений его функции после эпизодов острой коронарной недостаточности и хронической ишемии. В настоящее время вновь открытые патофизиологические состояния миокарда всесторонне изучаются. Формируются гемодинамические, патоморфологические, метаболические представления, создаются критерии их клинической оценки.

Гемодинамические предпосылки развития феноменов «оглушенного» и «спящего» миокарда

Состояние «оглушения» вызывается преходящим (или транзиторным) прекращением коронарного кровотока вследствие кратковременной (не более 15–30 мин) окклюзии КА [18, 23]. На это время в участках миокарда, связанных с окклюзированной КА, скорость кровотока замедляется примерно на 5–37% (в среднем на 20%). Из-за уже сформировавшихся изменений структуры и функции сосудов коронарный кровоток не может адекватно увеличиться либо ускориться в моменты повышенных требований к сократимости миокарда, несмотря на существование коллатералей в бассейне стенозированной КА.

В результате объем резервного коронарного кровотока в регионе ишемии в такие моменты уменьшается примерно в 1,4 раза в сравнении с интактными зонами и наблюдается снижение сократимости стенки ЛЖ. При частых повторных ишемических приступах невозможность адекватного увеличения кровотока соответственно потребности миокарда приводит к «повторному оглушению» и умеренной, обратной, но стойкой его дисфункции. Характерно, что «оглушение» может вызываться также нагрузкой, приводящей к чрезмерному повышению потребности миокарда в кислороде (конфликт «потребности и возможности») без выраженных атеросклеротических стенозов КА [26]. В клиническом эквиваленте состоянию «оглушения» соответствуют приступы стенокардии либо, по данным суточного холтеровского мониторирования ЭКГ, «немой» ишемии миокарда.

«Гибернирующий», или «спящий», миокард формируется в бассейне окклюзированной КА. Закрытие магистральной артерии приводит к кровоснабжаемому ею региону миокарда к состоянию хронической ишемии и гипоперфузии, однако благодаря особенностям анатомического строения и развитию коллатералей часть КМЦ остается жизнеспособными. Сократимость их снижена из-за обширных структурных и гемодинамических нарушений, а также значительного ограничения резервного коронарного кровотока. Площадь гибернирующего миокарда зависит от количества окклюзированных магистральных артерий, числа гемодинамически значимых стенозов, их локализации, а также обширности площади сформированной рубцовой (фиброзной) ткани в бассейне инфаркт-связанной(ых) артерии(й).

Установлено, что в «гибернирующем» регионе объемная скорость коронарного кровотока не превышает 0,25 мл/(г · мин), что приблизительно на 70% ниже нормального. Длительно сохраняющийся на таком низком уровне кровотока ведет к прогрессирующим необратимым повреждениям миокарда с формированием фиброза и/или апоптоза, а при постепенном закрытии КА – к развитию ишемической кардиомиопатии [22, 38].

Патоморфологические и метаболические особенности ишемизированного миокарда

И при «оглушении», и при «гибернации» целостность и функции КМЦ поддерживаются благодаря сохранению жизнедеятельности митохондрий [21, 38]. По современным представлени-

ям, митохондрии являются своеобразным «биохимическим котлом», в котором синтезируется основное количество энергии, необходимой для функционирования КМЦ и регуляции кальциевого обмена [20, 45]. При снижении доставки кислорода и метаболических субстратов работа митохондрий нарушается в разной степени выраженности в зависимости от длительности и тяжести ишемии [15]. Благодаря исследованиям методом ПЭТ с применением целого ряда метаболитов, таких как [^{13}N] H_3 , [^{18}P], [^{15}O]- H_2O , [^{11}C]-пальмитат, [^{11}C]-ацетат, 18-флуородиоксид-глюкоза (^{18}FDG) и др., показано, что в «оглушенном» миокарде зависимость между кровотоком и окислительным метаболизмом имеет не прямой, а скорее двухфазный характер [23, 27, 38]. В I фазу, во время относительного снижения скорости тока крови, компенсаторно повышается экстракция кислорода. Во II фазу, при замедлении скорости кровотока менее 0,56 мл/(г · мин), экстракция кислорода достигает максимума и тогда резко сокращается активность окислительного метаболизма [15, 26]. При «гибернации» митохондрии также остаются неповрежденными, но деятельность их минимальна [21]. С точки зрения обмена веществ, состояние «гибернации» предлагается идентифицировать как «резидуальную метаболическую активность» [21, 28].

Таким образом, различия между «оглушенным» и «спящим» миокардом включают гемодинамическую и метаболическую составляющие, а именно: прогрессирующее снижение а) объемной скорости миокардиального кровотока и, соответственно, б) интенсивности аэробного β -окисления и окислительного фосфорилирования глюкозы и ее производных. В совокупности это ведет к сокращению синтеза АТФ. И если первая составляющая определяет объемы доставки кислорода, нутриентов и, вероятно, характер используемых в условиях развивающейся ишемии метаболических субстратов в энергетических циклах, действующих в цитозоле и митохондриях КМЦ, то от второй зависят функциональные возможности, жизнеспособность и целостность миокарда.

Особенности потребления энергетических субстратов в «оглушенном» и «спящем» миокарде

Методом ПЭТ установлено, что в областях «оглушенного» миокарда больных ИБС, даже вне ишемического приступа, скорость метаболизма жирных кислот и углеводов не отличается от таковой в интактных зонах и у здоро-

вых лиц [38]. Однако в моменты острого снижения кровотока, ведущих к кратковременной ишемии, поступление [^{11}C]-пальмитата в КМЦ сокращается. Одновременно несколько увеличивается внутриклеточный приток [^{18}FDG] и скорость метаболизма глюкозы в митохондриях сохраняется [21, 38]. В случае значительных нарушений или более длительной остановки коронарного кровотока из-за окклюзии КА в ответ на снижение доставки экзогенной глюкозы сокращались запасы внутриклеточного гликогена, хранящегося в цитозоле КМЦ в специальных гранулах. После реперфузии инотропная функция миокарда в зоне ишемии хотя и медленно, но полностью восстанавливалась в ближайшие часы. Однако соотношение «работа/активность» цикла трикарбоновых кислот, по данным ПЭТ с [^{11}C]-ацетатом и [^{18}FDG], оставалось сниженным, а потребление глюкозы повышенным [26, 30].

Высказывается точка зрения, что восстановление механической функции миокарда при «оглушении» зависит от преобладающего типа используемых сердцем метаболических субстратов [27]. Действительно, с восстановлением коронарного кровотока в регионах, подвергшихся «оглушению», по данным ряда авторов, потребление СЖК возрастало [26, 38]. Причем высокий уровень СЖК в присутствии кислорода ингибировал активность пируватдегидрогеназного комплекса в митохондриях за счет снижения соотношения «гликолиз/гликонеогенез». Это способствовало восстановлению синтеза гликогена и его накоплению в цитозоле клеток [24].

Однако у больных ИБС с часто повторяющимися и/или тяжелыми эпизодами ишемии, в том числе возникающими в покое, доступность кислорода и потребление его сердцем снижается, а β -окисление СЖК в конце концов становится ограниченным либо невозможным. Увеличивается использование глюкозы, для которой кислорода в аэробном окислительном фосфорилировании требуется меньше, чем для β -окисления СЖК, и активируется анаэробный гликолиз [29, 35, 38]. Последний относят к биохимическому защитному механизму благодаря которому сохраняется целостность КМЦ. Но гликолитический путь синтеза АТФ способен обеспечивать только около 40% всей необходимой сердцу энергии, и дефицит энергии в миокарде может достигать $\geq 60\%$. Как следствие, значительно снижаются функциональные возможности не только миокарда, но и всего организма.

Таким образом, в условиях частичной кратковременной ишемии, приводящей к «оглушению», жизнедеятельность миокарда сохраняется благодаря аэробному окислительному метаболизму глюкозы и анаэробному гликолизу. В такие моменты потребности миокарда в глюкозе и инсулине увеличиваются, так как внутриклеточные запасы углеводов в виде гликогена в сердце весьма ограничены.

Состояние «гибернации», в отличие от «оглушения», некоторые исследователи называют «соответствием притока и потребности» [38]. В «спящих» сегментах миокарда остаточный кровоток способен снабжать КМЦ количеством кислорода, достаточным, чтобы удовлетворить некую скорость митохондриального аэробного окисления пирувата, сохраняя тем самым минимальный кальциевый обмен и жизнеспособность клеток. Состояние «гибернации», по мнению этих исследователей, следует рассматривать не как «реакцию на ишемию», но как новый метаболический статус, формирующийся в процессе адаптации к хроническому дефициту кислорода [21].

Высказывается мнение, что в «спящем» миокарде поддерживается преимущественно анаэробный метаболизм, т. е. «резидуальная метаболическая активность», поэтому баланс между притоком и потреблением метаболических субстратов имеет неустойчивый характер [38]. Существует также гипотеза, что «гибернация» – это состояние «незаконченной ишемии», при котором миоциты прогрессивно истощаются и, в конце концов, погибают, замещаясь фиброзом [18]. Но, в отличие от фиброза и апоптоза, в участках «спящего» миокарда все же сохраняется некоторая подвижность стенок.

Из всего изложенного очевидно, что окончательное мнение о происходящих в миокарде биохимических процессах еще не сложилось. Можно лишь заключить, что в «спящем» миокарде развиваются особые субклеточные адаптивные изменения, объяснение которым следует искать на молекулярном уровне. Выявленные противоречия, вероятнее всего, связаны как с бесконечным разнообразием индивидуальных особенностей, так и неоднородностью состояния миокарда у каждого человека, тем более страдающего ИБС. Возможной причиной разночтений могут быть различные методические и методологические подходы к изучению этих явлений, а также, и нам это кажется важным, малое количество хорошо спланированных и

оснащенных высокотехнологическими методами клинических исследований. Вместе с тем убедительно показано, что даже после поздней хирургической реперфузии (спустя месяцы и годы), при восстановлении аэробного метаболизма и, соответственно, способности митохондрий синтезировать достаточное количество энергии кинетика миокардиальной стенки может улучшаться. Эти данные еще раз убеждают в необходимости ранней хирургической реваскуляризации при ИБС.

Роль глюкозы и регуляция ее транспорта в условиях ишемии

В связи с повышением роли глюкозы в качестве основного энергетического нутриента в условиях ишемии представляется важным для врача знание современных сведений о механизмах ее поступления в КМЦ. Процесс потребления глюкозы клетками включает три составляющие: а) скорость, с которой глюкоза доставляется клеткам, б) возможность ее транспорта внутрь и в) процесс окислительного фосфорилирования в самой клетке [43]. Скорость доставки глюкозы в КМЦ в ишемизированном миокарде зависит от целого ряда внешних условий: эластичности и диаметра резистивных капилляров микроциркуляторного русла; проницаемости сосудистого эндотелия «питающих» (или «обменных») капилляров; функционального состояния клеточных мембран КМЦ.

В свою очередь, транспорт глюкозы через мембраны КМЦ осуществляется благодаря специальным белкам – глюкозным транспортерам (GluT1, GluT4) и активирующим их медиаторам и гормонам [11, 36, 45]. В физиологических условиях на поверхности клеток присутствует всего несколько процентов GluT [10, 12]. Гипергликемия способствует поступлению некоторого количества глюкозы внутрь клетки посредством GluT1 благодаря пассивному компоненту диффузии за счет осмолярной разности концентраций в межклеточном пространстве и цитозоле [13].

В условиях ишемии, при замедлении кровотока и снижении скорости доставки нутриентов, экстракция глюкозы из крови клетками компенсаторно увеличивается. Существует мнение, что GluT1 в большей степени «отвечают» за транспорт глюкозы, используемой сердцем для накопления в цитозоле КМЦ запаса гликогена [41]. В активном транспорте глюкозы, необходимой миоцитами для синтеза АТФ и сохранения инотропной/локомоторной функции в ишемизированном миокарде и/или мышцах,

основную роль играют GluT4 [12, 41]. Именно их перемещение из цитозоля на мембраны КМЦ обеспечивает инсулин [10, 43]. Его синтез и поступление в кровь активирует гипергликемия.

Однако перемещение GluT4 из специальных микросом в цитозоле КМЦ на поверхность клеточных мембран – это уже энергозависимый процесс, так как он связан с синтезом ряда транспортных белков, медиаторов, их взаимодействием между собой. Исследования показали, что при реперфузии миокарда после коронарной окклюзии в первую очередь на 86% увеличивается внутриклеточное содержание GluT1. А вот экспрессия GluT4 в первый день после развития инфаркта миокарда остается сниженной на 28% [10]. Важен, с клинической точки зрения, установленный факт, что экзогенная перфузия ишемизированного сердца высоким содержанием глюкозы в присутствии инсулина увеличивала экспрессию GluT4 и их перемещение на саркоплазматические мембраны. Это позволяло сохранить функции миокарда и тем самым повысить выживаемость больных в остром периоде заболевания [37].

Биологическая роль инсулина в энергетическом обеспечении КМЦ и регуляции сосудистого тонуса сегодня наиболее изучена и общепризнана. В последние десятилетия установлено, что миокардиальная мышца содержит рецепторы инсулина и, таким образом, является одной из мишеней его действия [19]. Исследования на здоровых лицах и больных ИБС под контролем ПЭТ свидетельствуют, что в покое миокард экстрагирует из крови преимущественно жирные кислоты (главным образом, пальмитиновую насыщенную жирную кислоту – ПнЖК). Создание эугликемической нагрузки инсулином в условиях эугликемического гиперинсулинемического клэмпса повышало экстракцию глюкозы, лактата и пирувата, тогда как потребление миокардом СЖК, глицерола и β -гидроксипирувата практически прекращалось [19]. Показано, что именно внутривенное (т. е. системное), а не внутрикоронарное эугликемическое введение инсулина у больных ИБС повышало, хотя и замедленно, экстракцию миокардом глюкозы и лактата в 8–10 крат.

В то же время циркуляция СЖК в крови снижалась примерно на 50%, а их потребление КМЦ – на 75–85%. Этот эффект объясняют равномерным снижением как циркуляции крови, так и экстракции СЖК миокардом [29, 34]. Вместе с тем в покое эффективное поглощение клетками глюкозы, даже в присутствии инсулина, имеет свой предел [34]. Отчасти это мо-

жет быть обусловлено тем, что запас гликогена, создаваемый клетками под влиянием инсулина, достаточно ограничен и не превышает 40% объема КМЦ.

По мнению В.Н. Титова, внутриклеточный запас гликогена может быть регулирующим фактором переноса GluT4 на поверхность клеточных мембран [12]. Физическая нагрузка способствует возрастанию и экстракции, и утилизации глюкозы миоцитами. Происходит это благодаря ускорению перемещения GluT4 на поверхность саркоплазматических мембран в условиях повышенного расходования внутриклеточных запасов гликогена [43]. В то же время, по данным R. Tian и др. (2001), увеличение плотности GluT1 и GluT4 на сарколеммах клеточных мембран под воздействием инсулина, облегчая вход глюкозы внутрь клеток, способствовало повышению гликолиза при ишемии [41].

Объем поглощаемой клетками глюкозы, кроме того, зависит от степени сосудистой вазодилатации и состояния капиллярного русла, которые также детерминированы действием инсулина. Вероятно, этим можно объяснить установленный факт, что у больных ИБС без признаков сахарного диабета уже на ранних стадиях заболевания в условиях физической нагрузки, индуцировавшей повышенную работу миокарда, наблюдалась гипогликемия, гиперинсулинемия (ГИ), снижение системного сопротивления сосудов и систолического артериального давления [7]. При дальнейшем развитии заболевания степень выраженности ГИ зависела от стадии и тяжести проявлений коронарной и миокардиальной недостаточности [4–8]. Таким образом, кратковременная гипергликемия, достаточно часто наблюдаемая в клинических условиях у больных ИБС с острой либо прогрессирующей ишемией миокарда, вероятно, являясь следствием последней, одновременно становится защитным механизмом и сигнальным фактором для компенсаторной ГИ в случае сохраненной инсулинопродуцирующей функции заболевшего, т. е. его метаболического резерва [6].

Немногочисленные клинические исследования также подтверждают, что в периоды обострения ИБС гипергликемия свидетельствует о тяжести ишемии, развитии инсулинорезистентности и активации катаболических процессов в миокарде и, в конечном счете, о повышении риска неблагоприятных исходов ИБС [5, 32]. В то же время исследования больных с острым инфарктом миокарда (ИМ) показали, что примерно у 60% пациентов имела место ГИ, кото-

рая сохранялась спустя 2–3 недели после его развития [5]. Но ГИ далеко не всегда сочеталась с гипергликемией даже в остром периоде заболевания. А вот уровень ГИ в остром периоде ИМ и его отдаленные исходы оказались тесно взаимосвязаны [5]. Следует отметить, что разной степени выраженности ГИ имеет место также у больных с синдромом прогрессирующей стенокардии. Повышение уровня инсулина наблюдается у больных ИБС при выполнении хирургической операции реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения, моделирующего, по сути, гипоксию миокарда и его «оглушение», и спустя еще несколько дней после операции [2]. Эти данные подтверждают, что ГИ у больных ИБС манифестирует в условиях как острой, так и резидуальной ишемии миокарда.

При хроническом развитии ИБС, как показали наши проспективные наблюдения групп больных ИБС, рандомизированных и ранжированных по тяжести атеросклеротического поражения КА и особенностям клинических проявлений заболевания, уровень ГИ претерпевает определенную эволюцию соответственно нарастанию тяжести миокардиальных повреждений (до и после перенесенного ИМ) и, вероятно, компенсаторным возможностям инсулинопродуцирующей функции поджелудочной железы [5, 6]. Нами установлено, что длительная стойкая ГИ может приводить к истощению инсулинопродуцирующей функции *g. pancreas* и, таким образом, развитию сначала относительной, а в дальнейшем и абсолютной инсулиновой недостаточности. Это значительно усугубляет тяжесть клинического течения ИБС и способствует развитию сердечной недостаточности [8].

Инсулинорезистентность (ИР) как причина ГИ у больных ИБС доказана рядом серьезных клинико-экспериментальных работ. Состояние ИР чаще всего объясняется дефицитом глюкозных транспортеров на поверхности клеточных мембран, механизмы развития которого сегодня активно изучаются. Однако на акцепцию глюкозы и ее утилизацию миоцитами, помимо инсулина, влияет целый ряд и других регулирующих факторов. Это медиаторы (такие как цитокины, оксид азота, брадикинин, аденозин, адреналин, норадреналин); ряд гормонов (кортизол, тироксин, трийодтиронин, инсулиноподобные факторы роста, соматостатины и т. д.), а также внутриклеточные ферменты, транспортные белки и ряд других, уже известных и пока еще не установленных.

Так, по данным L.H. Young и др. (1999), региональная ишемия средней тяжести в условиях *in vivo* стимулирует 5'-АМФ-активированную протеинкиназу, которая опосредует переход на гликолитический путь синтеза АТФ [44]. Показано, что стимуляция таких киназ увеличивает потребление сердцем глюкозы и транслокацию глюкозных транспортеров на саркоплазматические мембраны. Нам кажется, что одной из возможных причин развития ИР у больных ИБС может быть энергетический дефицит, возникающий в КМЦ в момент ишемии. А ответная ГИ относительно и, вероятнее всего, имеет компенсаторный характер. В пользу этого предположения свидетельствует установленная возможность корректировать ИР у больных ИБС рядом современных ангиопротекторов, таких как ингибиторы АПФ, некоторые селективные β_1 -адреноблокаторы [3], а также глюкозо-инсулино-калиевой смесью либо усугублять – при использовании некоторых других групп.

Говоря о возможности коррекции метаболических последствий ишемии (прежде всего энергетических нарушений), необходимо напомнить, что инсулину отводится основная биологическая роль в регуляции энергетического обеспечения ишемизированного миокарда посредством активного поглощения глюкозы клетками, ее внутриклеточном депонировании в виде гликогена и тем самым сохранении эугликемического состояния крови [11]. К не менее важным эффектам инсулина относят регуляцию содержания крови жирных и аминокислот (антилиполитическое действие), некоторых ионов, влияние на анаболизм белков, синтез ангиотензина II и альдостерона и др. [10]. Инсулин, помимо многочисленных метаболических эффектов, обладает свойством влиять на тонус сосудов, а также на общий и региональный кровоток [42]. Гормон способен перераспределять кровяные потоки по капиллярному руслу, усиливая наполнение «обменных» капилляров за счет дренирующих «емкостных» (или «транспортных») [16, 42]. Значимость такого перераспределения трудно переоценить. Благодаря усиленному наполнению «обменных» капилляров улучшается доставка с кровью нутриентов и кислорода в скомпрометированном регионе миокарда.

Как оказалось, каждый из этих эффектов характеризуется собственной дозо- и время-зависимостью. Исследования на здоровых волонтерах и больных ИБС убедительно продемонстрировали, что на сосуды инсулин действует двумя способами: либо через прямую акти-

вацию сосудистых рецепторов, отвечающих за вазодилатацию, либо посредством метаболических вазодилататоров, таких как аденозин, калий, оксид азота и/или лактат [42]. Внутривенное (т.е. системное) введение инсулина оказывает прямой регулирующий эффект на тканевую перфузию не только в скелетных мышцах, но и в сердце, увеличивая региональный миокардиальный кровоток на 11–22% и одновременно повышая потребление кардиомиоцитами глюкозы до 5–10 крат [25]. Приведенные данные свидетельствуют в пользу использования глюкозо-инсулиновой смеси (ГИС) у больных ИБС. Обзор современных исследований, посвященных действию ГИС при острой и/или прогрессирующей ишемии миокарда, выявил существование противоречивых точек зрения по этому вопросу. По-видимому, причины разногласий могут быть в методологических и тактических подходах для ее применения, касающихся количественного состава основных ингредиентов ГИС, длительности, объемов, выбора времени и клинической ситуации, включая стадии ишемического ремоделирования миокардиального метаболизма. Возможно, ожидания исследователей и врачей от ее действия не всегда правомерны, а порой невольно завышены.

ВЫВОДЫ

При развитии ИБС, наряду с перманентным ремоделированием сосудистого коронарного русла, морфологической структуры ишемизированного миокарда, ведущих к нарушению его функций, вероятно, задолго до клинической манифестации заболевания изменяется и характер миокардиального метаболизма. Длительное время базальное соотношение объемов потребления миокардом СЖК и глюкозы остается без изменений. И только в условиях повышенной нагрузки на миокард постепенно начинает преобладать роль гликолитического пути синтеза АТФ. Вместе с изменением миокардиального метаболизма перестраивается состояние нейроэндокринной системы.

В частности, в ответ на ишемию миокарда развивается компенсаторная ГИ, степень выраженности которой в разные периоды заболевания тесно сопряжена с состоянием коронарного кровотока и миокардиальной функции. В ответ на ГИ повышается активность инсулинопродуцирующей функции, отвечающей за синтез гормона и регуляцию потребления нутриентов. Таким образом, степень ГИ детерминирована и состоянием инсулинопродуцирующей функ-

ции, взаимосвязанной в свою очередь с продолжительностью анамнеза ИБС, характером лечения, рядом индивидуальных особенностей больного и его образом жизни [5, 6]. При длительном, некорригированном течении ИБС ГИ приводит, вероятно, к относительной инсулиновой недостаточности. Ее следствием становится сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность и/или внезапная смерть [5, 6].

Выявленные корреляции между выраженностью ГИ и тяжестью клинических проявлений, структурных изменений миокарда в зависимости от глубины и длительности ишемии еще раз наглядно иллюстрируют, что ИБС не локальная проблема сердечно-сосудистой системы. Это многоуровневый процесс, имеющий свои стадии развития с характерными для каждой из них компенсаторными возможностями, которые должны изучаться комплексно, в тесной взаимосвязи между собой. Безусловно, состояние компенсаторных возможностей и метаболического резерва следует оценивать и учитывать как при консервативном, так и хирургическом лечении не только острой коронарной недостаточности, но и прогрессирующей миокардиальной слабости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вихерт А.М. Патологическая анатомия ишемической болезни сердца // *Руководство по кардиологии*. под ред. Е.И. Чазова. М.: Медицина, 1982. Т. 1. С. 453–479.
2. Караськов А.М., Ломиворотов В.В. Биохимическая адаптация организма после кардиохирургических вмешательств. Новосибирск, 2004. 287 с.
3. Телкова И.Л., Тепляков А.Т., Карпов Р.С. // *Клин. медицина* 2000. Т. 12. С. 20–25.
4. Телкова И.Л., Тепляков А.Т., Карпов Р.С. // *Тер. архив*. 2002. № 9. С. 20–25.
5. Телкова И.Л., Тепляков А.Т., Макарова Е.В., Карпов Р.С. // *Рос. кардиол. журнал*. 2003. Т. 1. С. 56–61.
6. Телкова И.Л., Тепляков А.Т. // *Клин. медицина*. 2004. Т. 3. С. 4–11.
7. Телкова И.Л. // *Успехи физиологич. наук*. 2005. Т. 36 (2). С. 55–65.
8. Тепляков А.Т., Телкова И.Л. // *Бюл. СО РАМН*. 2000. Т. 3–4. С. 9–14.
9. Тепляков А.Т., Телкова И.Л. Способ диагностики ишемической болезни сердца по состоянию гиперинсулинемии. Патент РФ № 2200951 // *Официальный Бюл. Российского агентства по патентам и товарным знакам «Изобретения. Полезные модели»* от 20.03.2003. Т. 8. С. 1–10.
10. Телкова И.Л., Тепляков А.Т., Карпов Р.С. Содержание инсулина и состояние инсулинопродуцирующей функции у больных застойной сердечной недостаточностью: Сб. тезисов IV ежегодной всероссийской конференции общества специалистов по сердечной недостаточности «Спорные и нерешенные вопросы сердечной недостаточности». 9–10 декабря 2003. С. 141–142.
11. Титов В.Н. // *Клин. лаб. диагност.* 2001. Т. 3. С. 3–10.
12. Титов В.Н. // *Клин. лабор. диагностика*. 2005. Т. 2. С. 3–8.
13. Anderson M.S., Flowers-Ziegler J., Das U.G. et al. // *Am. J. physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001. V. 281 (5). P. R1545–R1552.
14. Arnett E.N., Isner J.M., Redwood D.R. et al. // *Ann. Int. Med.* 1979. V. 91. P. 350–356.
15. Bolli R. // *Circulation. Research*. 2000. V. 87 (11). P. 972–985.
16. Cleland S.J., Petrie J.R., Ueda S. et al. // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1998. V. 25 (3–4). P. 175–184.
17. Dorge H., Schulz R., Heusch G. // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1998. V. 46 (Suppl. 2). P. 255–262.
18. Elsasser A., Schlepper M., Kleovekorn W.P. et al. // *Circulation* 1997. V. 96. P. 2920–2931.
19. Ferrannini E., Santiro D. et al. // *Am. J. Physiol.* 1993. V. 264 (Pt. 1). P. E308–E315.
20. Ferrari R. // *J. Cardiovascular Pharmacology* 1996. V. 28 (Suppl. 1). P. S1–S10.
21. Ferrari R., Pepi P., Ferrari F. et al. // *Amer. J. Cardiology*. 1998. V. 82 (5A). P. 2K–13K.
22. Gewirtz H., Fischman A., Abraham S. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994. V. 23. P. 851–859.
23. Gropler R., Geltman E. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992. V. 20. P. 569–577.
24. Hansford R.G., Cohen L. // *Arch. Biochem. Biophys.* 1978. V. 191. P. 65–81.
25. Iozzo P., Chareonthaitawee P. et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2002. V. 282 (5). P. E1163–1171.
26. Liu B., Clanachan A.S., Schulz R., Lopaschuk G.D. // *Circ. Res.* 1996. V. 79. P. 940–948.
27. Lopaschuk G.D., Belke D.D., Gamble J. et al. // *Biochim. Biophys. Acta* 1994. V. 1213. P. 263–276.
28. Lopaschuk G.D. // *Eur. Heart J.* 1999. V. 1 (Suppl. O). P. O32–O39.
29. McNulty P.H. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000. V. 278(3). P. H741–H747.
30. McNulty P.H., Jagasia D., Cline G.W. et al. // *Circulation*. 2000. V. 101. P. 917–922.
31. Mintz G.S., Painter J.A., Pichard A.D. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995. V. 25 (7). P. 1479–1485.
32. Muhlestein J.B. // *Am. Heart J.* 2003. V. 146 (2). P. 210–212.
33. Nellis S.H., Liedtke A.J., Renstrom B. // *Circ. Res.* 1991. V. 69. P. 779–790.
34. Ng C.K., Soufer R., McNulty P.H. // *J. Nucl. Med.* 1998. V. 39 (3). P. 379–383.

35. Oliver M.F., Opie L.H. // *Lancet*. 1994. V. 343. P. 155–158.
36. Opie L.H. // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 1999. V. 92 (12). P. 1755–1760.
37. Ramasamy R., Hwang Y.C., Whang J., Bergmann S.R. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001. V. 281 (1). P. H290–H297.
38. Schelbert H.R. // *Am. J. Cardiol.* 1998. Sept. 3. V. 82 (5A). P. 61K–67K.
39. Serne H.E., Coen D.A. et al. // *Circulation*. 1999. V. 99 (7). P. 896–902.
40. Sundell J., Luotolahti M. // *Can. J. Cardiol.* 2004. V. 20 (7). P. 691–695.
41. Tian R., Abel E.D. // *Circulation*. 2001. V. 103 (24). P. 2961–2966.
42. Vincent M.A., Clerk L.H., Lindner J.R. et al. // *Diabetes*. 2004. V. 53 (6). P. 1418–1423.
43. Wasserman D.H., Ayala J.E. // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2005. V. 32 (4). P. 319–323.
44. Young L.H., Russell R.R., Yin R. et al. // *Am. J. Cardiol.* 1999. V. 83 (12A). P. 25H–30H.
45. Zechner C., Beyersdorf F., Doenst T. // *Mol. Cell. Biochem.* 2002. Mar. V. 232 (1–2). P. 75–80.