

## МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ УТИЛИЗАЦИИ КИСЛОРОДА В ПОСТИНФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНОЙ КРАТНОСТЬЮ ИНФАРКТА МИОКАРДА

*Р. А. Гридасова, З. И. Микашинович, Е. С. Белоусова*

*Ростовский государственный медицинский университет*

Проведен анализ перестройки молекулярных механизмов обеспечения транспорта и утилизации кислорода в эритроцитах пациентов в постинфарктном периоде после первичного и повторного инфаркта миокарда. В эритроцитах пациентов определяли концентрацию 2,3-дифосфоглицерата, пирувата, лактата. Выявленные особенности аварийной перестройки энергетического метаболизма эритроцитов являются патогенетически значимым, так как отражают различную чувствительность к недостатку кислорода метаболических путей, а также клинические особенности течения постинфарктного периода.

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

## THE DYNAMICS OF MOLECULAR PROCESSES CHANGES OF OXYGEN UTILIZATION IN POSTINFARCTION PERIOD AT PATIENTS WITH DIFFERENT FREQUENCY OF MYOCARDIAL INFARCTION IN ANAMNESIS

*R. A. Gridasova, Z. I. Mikashinovich, E. S. Belousova*

The comparative analysis of metabolic processes and functional activity of erythrocytes at patients with different stages of ischemic heart diseases was made. The level of 2,3-biphosphoglycerate, concentrations of pyruvate and lactate were estimated in the patients' erythrocytes. Revealed changes in energetic metabolism of erythrocytes play an important role in pathogenesis of this disease, because they reflect different sensitivity to oxygen insufficiency in those metabolic processes which provide functional activity of heart and that is why they reflect pathogenetic and clinical difference of course of postinfarction period.

*Key words:* myocardial infarction, erythrocytes, hypoxia, postinfarction cardiosclerosis.

Развитие ишемии приводит к нарушению насосной функции сердца и формированию каскада сложных биохимических и физиологических изменений на всех этапах транспорта кислорода [4, 9, 12]. В динамике прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) «рассогласование» функционирования систем гемодинамики и транспорта кислорода особенно отчетливо наблюдается после перенесенного инфаркта миокарда [10]. Основной задачей при обследовании больных ишемической болезнью сердца является анализ функциональной активности всех звеньев системы транспорта кислорода и выявление факторов, ответственных за ее ограничение [7].

В этом аспекте представляется актуальным выяснение характера патогенетической перестройки экстракардиальных механизмов компенсации гипоксии, необходимых как для повышения эффективности профилактических мероприятий, так и для разработки новых способов диагностики гипоксии при острой и хронической ишемии миокарда.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить особенности перестройки молекулярных механизмов обеспечения транспорта и утилизации кислорода в эритроцитах пациентов в постинфарктном периоде после первичного и повторного инфаркта миокарда.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 349 больных с различными формами ИБС. Исследование проводилось открыто, рандомизация осуществлялась групповым методом. Критериями рандомизации служили пол, возраст обследуемых больных, кратность перенесенных инфарктов миокарда (ИМ). Все пациенты были рандомизированы в 4 группы: 1-я клиническая группа — 60 больных с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), обследованных в срок 5—8 месяцев после перенесенного первичного инфаркта миокарда (ИМ) (ПИКС 1) [средний возраст (48 ± 7,3) года]; 2-я клиническая группа (повторный ИМ) — 149 больных с повторным крупноочаговым ИМ [средний возраст (53 ± 6,1) года] (ПИМ); 3-я клиническая группа (ПИКС 2) — 118 пациентов с ПИКС, обследованных в срок 5—8 месяцев после перенесенного повторного ИМ (средний возраст); группа сравнения — 22 больных, страдающих ИБС, стабильной стенокардией напряжения [средний возраст (51 ± 4,2) года]. Достоверность диагноза подтверждалась комплексом клинико-электрокардиографических исследований, включающим велоэргометрию, холтеровское мониторирование ЭКГ, коронароангиографию. Диагноз повторного ИМ устанавливался на основании критериев, предложенных экспертами ВНОК (2009), включающих, в частности, перенесенный ранее ИМ в срок не менее 2 месяцев до проводимого исследования, приступ ан-

гинозных болей интенсивностью выше обычных и длительностью не менее 20 минут и/или изменения ЭКГ (деформация комплекса QRS в нескольких отведениях ЭКГ), а также появления и/или повышения биохимических маркеров некроза миокарда в периферической крови (МВ-КФК, тропонин Т и тропонин I) [3, 5].

Включение пациентов в группы осуществлялось согласно стандарту GSP после подписания ими информированного согласия.

В эритроцитах пациентов всех групп определяли концентрацию 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) [6], пируватогранной кислоты (ПВК) [8] и лактата [1].

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили согласно общепринятым методам с определением средней арифметической, ошибки средней с использованием программы STATISTICA версия 6.0. О достоверности отличий учитываемых показателей сравниваемых групп судили по величине *t*-критерия Стьюдента после проверки распределения на нормальность. Статистически достоверными считали отличия, соответствующие оценке ошибки вероятности  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В эритроцитах пациентов первой клинической группы (ПИКС 1) выявлена тенденция к увеличению концентрации 2,3-ДФГ на 12,0 % ( $p > 0,05$ ) относительно группы сравнения (табл.), что свидетельствует о включении компенсаторных 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.

Степень окисления узловых метаболитов или продуктов общего пути катаболизма, таких как пируватогранная и молочная кислоты, является косвенным показателем, отражающим интенсивность утилизации молекулярного кислорода. В ходе исследования отмечается статистически значимое увеличение концентра-

ции ПВК на 32,1 % ( $p < 0,05$ ) на фоне отсутствия значимых изменений концентрации лактата. Накопление ПВК может свидетельствовать о незавершенности гликолиза и является ранним предиктором изменения хода кислородозависимых процессов, так как этот субстрат используется в эритроцитах для синтеза гемоглобина.

В то же время, принимая во внимание литературные данные о роли пирувата в регуляции микроциркуляции [11], можно полагать, что выраженный рост концентрации пирувата имеет адаптационно-приспособительное значение и направлен на сохранение адекватного кровоснабжения поврежденных кардиомиоцитов.

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. 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.

В эритроцитах пациентов данной группы отмечается резкое увеличение концентрации лактата — на 107,5 % ( $p < 0,05$ ), при одновременном более значимом повышении концентрации пирувата — на 307,1 % ( $p < 0,05$ ) относительно группы сравнения. Обращает внимание, что 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 напряженности модуляционного механизма адаптации к гипоксии.

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

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

Примечание. *p* — степень достоверности относительно группы сравнения.

Таким образом, при развитии повторного ИМ адаптивные механизмы имеют отличия в количественном отношении. При этом молекулярные перестройки отражают нарушение известных принципов «экономичности» и характеризуются максимальной напряженностью энергетических циклов, что, несомненно, приводит к изменению структурно-функционального состояния клеток крови, их участия в осуществлении гемодинамических процессов и межсистемных взаимодействиях. Выявленное нами повышение концентрации лактата и 2,3-ДФГ с одной стороны, может отражать повышение функциональной активности эритроцитов. С другой стороны, динамика этих показателей может свидетельствовать о появлении новой популяции эритроцитов, обладающих меньшим сродством к кислороду.

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. С другой стороны, превышение пороговой концентрации пирувата может генерировать сигналы, изменяющие скорость освобождения инсулина, что сопровождается изменением темпа внутриклеточных процессов в тканях сердца.

Оценивать особенности функционирования кислородтранспортной системы крови у пациентов с ПИКС является необходимым условием для правильного понимания не только степени воздействия повреждающего фактора (гипоксии), но и для контроля эффективности функционирования репарационных систем, так как продукция основных компонентов межклеточного матрикса напрямую зависит от активности тканевых макрофагов [2].

Развитие ПИКС 2 (то есть через 5—8 месяцев после повторного ИМ) вызывает перестройку молекулярных процессов, обеспечивающих утилизацию кислорода, имеющую сходную картину с повторным ИМ. В частности, в эритроцитах пациентов с ПИКС 2 отмечается повышение концентрации 2,3-ДФГ в еще большей степени, чем при повторном ИМ — на 56,3 % ( $p < 0,05$ ) относительно группы сравнения, что свидетельствует о прогрессировании гипоксии у пациентов данной клинической группы.

У пациентов данной группы также имеет место еще более выраженное, чем после повторного ИМ, увеличение концентрации пирувата на 539,3 % ( $p < 0,05$ ), существенно превышающее рост концентрации лактата, который увеличился на 194,5 % ( $p < 0,05$ ) относительно группы сравнения.

Исходя из наших данных, при ПИКС 2 такое накопление лактата в крови может отражать переход ишемизированного миокарда на анаэробное обеспечение синтеза АТФ, что чревато развитием осложнений и, в том числе, аритмий, так как доказано наличие обратной зависимости между накоплением в тка-

ни лактата и постишемическим восстановлением сократительной функции.

Следует отметить, что полученные факты позволяют выявить патогенетический механизм, определяющий роль клеток крови на разных этапах постинфарктного периода. Так, отсутствие количественного изменения содержания эритроцитов, видимо, обусловлено изменениями соотношения их популяций и связано с изменением структурно-функционального состояния, которое по мере усиления склерозирования характеризуется гиперметаболизмом.

Повышение функциональной активности эритроцитов может отражать формирование сердечной недостаточности и нарушение реологических свойств крови, увеличивающее расстройства микроциркуляции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из анализа фактического материала следует, что ведущая роль в формировании молекулярных приспособительных механизмов прогрессирующей гипоксии при ПИКС 1, ПИМ и ПИКС 2 принадлежит эритроцитарному модуляционному механизму. Особенности аварийной перестройки метаболизма эритроцитов являются патогенетически значимым, так как отражают высокую чувствительность к недостатку кислорода метаболических путей, обеспечивающих функциональную активность сердца.

Комплекс биохимических изменений в эритроцитах при повторном ИМ свидетельствует о наличии более выраженной гипоксии по сравнению с ПИКС 1. Увеличение концентрации 2,3-ДФГ в совокупности с повышением концентрации ПВК почти в 4 раза и лактата в 2 раза может указывать на усиление процессов анаэробного гликолиза и служит сигналом об инициации дисрегуляции метаболизма ишемизированного миокарда.

Ранее нами было показано, что при развитии повторного ИМ компенсаторные механизмы имеют свои отличия в гормональной регуляции, что сопровождается энергодиффицитом и способствует неадекватной перестройке метаболизма эритроцитов. Комплекс этих изменений определяет особенности патогенеза и клиники постинфарктного периода [2]. Анализ патогенеза постинфарктного периода после первичного и повторного ИМ на уровне промежуточных звеньев системы кровообращения (эритроциты) позволил установить неоднозначность перестройки метаболического обеспечения газотранспортных процессов, несмотря на их очевидную однонаправленность, что позволяет сформировать патогенетическую основу дифференцированного подхода к диагностике, профилактике и лечению коронарных инцидентов.

При ПИКС 2 сохраняется направленность метаболических перестроек в эритроцитах, сопровождающихся ростом функционального напряжения, прежде всего, модуляционного типа адаптации к гипоксии. При этом имеет место дальнейшее усиление процессов анаэробного гликолиза, что отражает приспособительные изме-

нения функционального состояния эритроцитов. С другой стороны, метаболический блок на уровне пирувата может отражать нарушение биосинтеза гемоглобина, что сочетается с данными об усилении отдачи кислорода тканям (повышение концентрации 2,3-ДФГ). Переход метаболизма на анаэробный путь повышает риск активации процессов свободно-радикального окисления за счет нарушения равновесия в системе синтеза и распада гемма в сторону накопления прооксидантов у пациентов с ПИКС 2, о чем свидетельствует резкое увеличение уровня конечных продуктов обмена эритроцитов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. с. № 877436. Способ определения пировиноградной кислоты в крови / Бабаскин М. П. (СССР). — 1981. Бюл. — № 40. — С. 46—49.
2. Биохимия: Учебник / Под ред. Е. С. Северина. 2-е изд., испр. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — С. 784.
3. Горохова С. Г. Диагноз при сердечно-сосудистых заболеваниях (формулировка, классификации): практическое руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 208 с.
4. Дизрегуляторная патология системы крови / Под ред. Е. Д. Гольдберга, Г. Н. Крыжановского. — М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2009. — 432 с.
5. Зайратьянц О. В., Кактурский Л. В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомичес-

кого диагнозов: Справочник. — М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2008. — 424 с.

6. Луганова И. С., Блинов М. Н. // Лабораторное дело. — 1975. — № 7. — С. 652—654.

7. Соколов Е. И., Симоненко В. Б., Зыкова А. А. и др. // Кардиология. — 2009. — Т. 49, № 10. — С. 35—39.

8. Справочник по лабораторным методам исследований / Под ред. Даниловой Л. А. — СПб.: Питер, 2003. — 736 с.

9. Терентьев В. П., Микашинович З. И., Шлык С. В. // Известия вузов, Сев.-Кав. рег. — 1995. — № 2. — С. 92—96.

10. Терентьев В. П., Шлык С. В. // Тез. докл. 1-й науч. сессии Ростов. гос. мед. универ. — Ростов-на/Д., 1996. — С. 136.

11. Шепотиновский В. И., Микашинович З. И., Терентьев В. П. Инструментальные и лабораторные методы в кардиологии. — Ростов-н/Д., 1992. — 128 с.

12. Messer K. Oxyden transport capacity. — New-York, 1992. — 385 p.

## Контактная информация

**Микашинович Зоя Ивановна** — д. б. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической биохимии № 1 с курсом органической и неорганической химии, Ростовский государственный медицинский университет, e-mail: kbunpk-rostov@yandex.ru