

ПАТОГЕНЕЗ ИШЕМИИ МИОКАРДА ПРИ ХОЛОДОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Сенаторов Ю.Н.

Тюменский кардиологический центр - филиал Томского НИИ кардиологии СО РАМН

Резюме

Биологически целесообразная структурная реорганизация клеточной мембраны (на модели эритроцита) при холодной пробе, обеспечивающая ее стабилизацию, у больных ИБС имеет патологическую окраску, так как происходит на уже модифицированную в процессе атерогенеза мембрану. Глубокие изменения в организации липидного бислоя сопровождаются сдвигами в показателях внутрисердечной гемодинамики, характеризующимися гиперфункцией миокарда, с одной стороны, и диастолической дисфункцией сердца с ограничением его перфузии, с другой. Эти разнонаправленные по своей физиологической сущности изменения могут лежать в основе развития ишемии миокарда при стрессорном (холодовом) воздействии у больных ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, клеточная мембрана, внутрисердечная гемодинамика, ишемия миокарда.

Патогенез коронарной недостаточности у больных ИБС представляется значительно сложнее, нежели простое препятствие кровотоку по венечным артериям, вызванное их атеросклеротическим сужением, и включает, в той или иной степени выраженности, функциональный или динамический компонент [15]. Последний также складывается из многих факторов, изучение которых имеет не только теоретическое, но и большое практическое значение, так как именно функциональный компонент коронарной недостаточности во всем его многообразии является, по-видимому, единственным объектом воздействия консервативной терапии.

Целью настоящей работы явилось исследование некоторых механизмов развития ишемии миокарда на модели холодовой стенокардии.

Материалы и методы

Холодовая проба (ХП), заключающаяся в охлаждении кисти левой руки в воде с температурой 0°C в течение трех минут, проведена 25 практически здоровым мужчинам (средний возраст – 46,1±1,2 года) и 66 больным ИБС со стенокардией напряжения I-IV функциональных классов мужского пола (средний возраст – 53,1±1,1 года). В зависимости от результатов пробы, пациенты были разделены на две группы: I – 56 человек с отрицательными результатами и II – 10 человек (15,1%) с положительными результатами теста, характеризовавшимся развитием приступа стенокардии и депрессией сегмента ST на электрокардиограмме. Перед началом ХП и непосредственно перед ее окончанием из кубитальной вены правой руки брали кровь для биохимического исследования. Анализировали уровень промежуточных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови: диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) [10]. В эритроцитарной мембране ис-

следовали содержание основных фракций фосфолипидов: фосфатидилэтаноламина (ФЭА), фосфатидилхолина (ФХ), фосфатидилсерина (ФС), сфингомиелина (СФМ), лизолецитина (ЛЛ), а также свободного холестерина (ХМм) [12] и кальция. Рассчитывалось отношение ХСм к сумме фосфолипидов (ХС/ФЛ). Кроме того, оценивались показатели поли- и апекс-кардиографии [5, 6]: механический коэффициент (МК), внутрисистолический показатель (ВСП), индекс напряжения миокарда (ИНМ), время изгнания минутного объема (ВИМО), начальная скорость повышения внутрижелудочкового давления (Vi). Длительность фаз изометрического расслабления (ФИР), быстрого наполнения (ФБН), систолы предсердий (СП), рассчитывались в процентах от продолжительности диастолы; исследовалась доля диастолы в сердечном сокращении (Д). На основании данных апекс-кардиографии рассчитывалось конечно-диастолическое давление в левом желудочке (КДДЛЖ) и индекс жизнеспособности миокарда (ИЖМ), отражающий соответствие перфузии миокарда его потребностям в кислороде [2]. Среднее артериальное давление (АДср) рассчитывалось по формуле: $1/3 (АД \text{ систолическое} - АД \text{ диастолическое}) + АД \text{ диастолическое}$. Оценка достоверности различий показателей в динамике с использованием t критерия Стьюдента проводилась по их абсолютным значениям и относительным – процентному отклонению показателей от исходной величины в каждом числе вариационного ряда (+%). Степень связи между изменениями показателей на фоне терапии оценивали по ранговому коэффициенту корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Исследование липидного состава эритроцитарной мембраны выявило достоверное увеличение содержания одного из эндогенных продуктов ПОЛ – ДК на

44,4% в I и на 50% - во II группе больных ИБС, по сравнению со здоровыми (табл.1). Под влиянием ПОЛ происходит снижение количества легкоокисляемых фракций фосфолипидов, что подтверждается уменьшением содержания ФЭА у пациентов I и II групп, по сравнению с контрольной группой на 25,5% и 31,9%, а также ФХ на 29,5% и 33,8%, соответственно ($p<0,001$). Кроме того, у больных стенокардией выявлено статистически достоверное увеличение уровня ЛЛ, отличающегося выраженной агрессивностью по отношению к мембране [9]. Корреляционный анализ позволил установить многочисленные связи между исследуемыми показателями сердечной деятельности и компонентами липидной фазы эритроцитарной мембраны, как у здоровых, так и у больных ИБС (табл. 3). Обращает внимание меньшее количество у последних корреляционных взаимоотношений и снижение их жесткости. Этот факт дает основание предполагать, что у здоровых тонкая регуляция сердечной деятельности в значительной мере опосредуется модификацией клеточной мембраны. У больных стенокардией, вследствие глубоких нарушений липидной структуры клеточной мембраны в процессе атерогенеза, последняя, по-видимому, существенно утрачивает свою регулируемую функцию, обеспечивающую гомеостаз клетки.

Холодовая проба у практически здоровых мужчин сопровождалась невысоким, но достоверным ростом содержания в эритроцитах МДА и ДК (на $3,9\pm 1,9\%$ и $6,1\pm 3,0\%$, соответственно; $p<0,05$). Активизация ПОЛ повлекла за собой умеренное снижение уровня ФЭА (на $10,4\pm 3,3\%$; $p<0,05$).

У больных ИБС ХП вызывала однонаправленные, по сравнению с группой здоровых лиц, отклонения в липидном составе эритроцитарной мембраны. Причем, у пациентов с положительными результатами теста эти отклонения существенно превосходили таковые в I группе больных. Так, снижение ФЭА, ФХ, СФМ у них произошло на $20,3\pm 5,0\%$, $21,7\pm 8,3\%$ и $22,8\pm 6,7\%$, соответственно ($p<0,001$), в то время как у исследуе-

мых с отрицательными результатами пробы отмечено уменьшение содержания ФЭА лишь на $11,0\pm 4,4\%$ ($p<0,05$), а уровень СФМ даже несколько возрос. Во II группе больных наблюдался также более высокий прирост ЛЛ. Групповые различия заключались не только в выраженности изменений фосфолипидного состава, что, вероятно, связано с неоднозначным уровнем активности ПОЛ (увеличение МДА и ДК на $7,7\%$ и $19,2\%$ в I группе, против $15,9\%$ и $33,3\%$, соответственно, во II), но и в приросте ХСм, содержание которого у пациентов с положительным результатом ХП увеличилось в эритроцитарной мембране на $27,3\pm 1,6\%$ ($p<0,01$). В то же время, у больных I группы этот показатель оставался без динамики (табл. 1).

Известно, что повышенное содержание ХС в клеточной мембране вызывает изменение ее проницаемости, снижает активность мембрано-связанных ферментов, приводит к нарушению электролитного баланса, снижает ее микровязкость [3,7,21]. Это находит подтверждение в достоверном увеличении у больных II группы содержания внутриклеточного кальция на $13,6\pm 5,2\%$ и росте отношения ХС/ФЛ, отражающего физико-химические свойства клеточной мембраны [7], на $65,8\pm 11,2\%$ при отсутствии изменений этих показателей в I группе.

Таким образом, исходно более выраженные изменения в структуре липидной фазы клеточной мембраны у некоторой части больных ИБС под влиянием острого холодового фактора претерпевают еще большие изменения, отличающиеся явными патологическими свойствами. Активизация свободно-радикального окисления жирных кислот, значительное накопление ЛЛ, увеличение доли свободного ХСм, существенное снижение ненасыщенных фосфолипидов, приводят к дестабилизации клеточной мембраны, изменению ее физико-химических свойств. По-видимому, развитие подобных изменений в структурно-функциональной организации липидного бислоя клеточной мембраны может служить материальной основой для формирования нарушений в деятельности

Таблица 1

Изменение липидной структуры эритроцитарной мембраны, уровня кальция в эритроцитах и содержания продуктов ПОЛ в плазме крови под влиянием ХП у здоровых и больных ИБС ($M\pm m$)

Примечание: ХП — холодовая проба; достоверность изменения показателей: * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$.

Таблица 2

Изменение показателей сердечной деятельности под влиянием ХП у здоровых и больных ИБС ($M \pm m$)**Примечание:** ХП — холододовая проба; достоверность изменения показателей: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

органов, особенно функционально наиболее отягощенных. Острый холододовый тест не вызывал изменения частоты сердечных сокращений, но, как правило, сопровождался повышением АД, что является характерным для роста уровня норадреналина в крови [18]. Во II группе больных выявлено статистически достоверное увеличение ВСП, ВИМО, МК, Vi, снижение ИНМ, более выраженное по сравнению с больными I группы (табл.2). Указанные сдвиги по существу представляющим свидетельствуют о повышении функциональной активности миокарда [5,17] и могут быть расценены по классификации Ф.З.Мерсона [8] как компенсаторная гиперфункция сердца изометрического варианта в результате повышения инотропизма за счет увеличения норадреналина и (или) кальция в кардиомиоцитах. Последнее было показано на модели эритроцитов.

Исследование диастолической функции сердца позволило выявить достоверное уменьшение доли диастолы в сердечном сокращении на $2,8 \pm 1,1\%$ в I группе больных и на $6,4 \pm 3,2\%$ — во II-й ($p < 0,05$). Данный факт имеет немаловажное значение, если учесть, что кровоснабжение миокарда на 85-90% осуществляется в диастолу [19]. Диастолическое расслабление — активный процесс, в результате которого потребляется до 15% энергонасыщенных фосфатов для извлечения кальция из миофибрилл [4]. В условиях энергетического дефицита при ХП утилизация кальция нарушается, что ведет к накоплению его в клетке, увеличению ригидности сердечной мышцы, удлинению ФИР (на $2,0 \pm 7,4\%$) и укорочению ФБН (на $17,3 \pm 7,9\%$) у паци-

ентов с положительными результатами теста. Нарушение кровенаполнения левого желудочка в диастолу в известной степени компенсируется увеличением функции левого предсердия. Это подтверждалось удлинением продолжительности СП на $31,9 \pm 8,2\%$ в I группе больных и на $43,7 \pm 12,0\%$ — во II-й ($p < 0,001$).

Возросшая ригидность миокарда ведет к увеличению КДДЛЖ [14], что наблюдалось у подавляющего большинства больных, а у пациентов с положительными результатами пробы оно возросло почти вдвое ($+93,6\%$).

Таким образом, кратковременное охлаждение кожи больных ИБС сопровождается ростом АД и развитием компенсаторной гиперфункции миокарда, требующей дополнительных энергозатрат, с одной стороны, и увеличением жесткости миокарда, повышающей КДДЛЖ и ограничивающей диастолическое кровенаполнение левого желудочка, что приводит к снижению коронарной перфузии миокарда, с другой. Эти разнонаправленные по своей физиологической сущности изменения могут привести к критическому уровню несоответствия между возрастающими энергетическими потребностями миокарда и снижением возможности их обеспечения, т.е. к ишемии миокарда. Так, холододовый тест сопровождался достоверным снижением ИЖМ у больных II группы на $27,0 \pm 7,4\%$, а у исследуемых I группы лишь на $13,8 \pm 3,4\%$.

Представленные результаты исследования позволяют по-новому взглянуть на механизм развития коронарной недостаточности под влиянием холододово-

Таблица 3

Корреляционные связи между содержанием липидов в эритроцитарной мембране и показателями сердечной деятельности у здоровых и больных ИБС

	Здоровые											Больные ИБС									
	ФИР	СП	ФБН	%Д	ВСП	ИНМ	МК	ВИМО	ИЖМ	КДД ЛЖ		ФИР	СП	ФБН	%Д	ВСП	ИНМ	МК	ВИМО	ИЖМ	КДД ЛЖ
ФЭА												ФЭА									
ФХ			+0,58		+0,65		+0,62					ФХ			-0,47						
ФС		+0,64				+0,80		-0,78		-0,85		ФС		+0,48						-0,59	+0,32
ЛЛ										-0,79		ЛЛ			-0,39						
ХСм						-0,67	-0,60					ХСм	+0,58								-0,33

Примечание: представленные коэффициенты корреляции статистически достоверны.

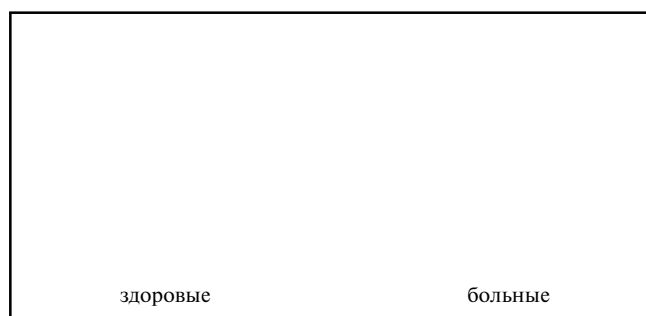


Рис. 1 Изменение ИЖМ и ХС/ФЛ у здоровых и больных ИБС под влиянием холодовой пробы.

го фактора, традиционно связывающийся с констрикцией коронарных артерий в ответ на возбуждение альфа-адренорецепторов [20]. Следует напомнить, что теоретические представления о патологической роли адренорецепторов не всегда находят подтверждение в исследованиях. Так, R.Feldman с соав. [16] было показано, что ХП, увеличивая сосудистое сопротивление, сопровождается незначительным повышением перфузии миокарда в зоне кровоснабжения стенозированной артерии. На этом основании авторы приходят к выводу о том, что холодовая стенокардия не является следствием коронарного спазма.

P.Bogarty с соавт. [13] не обнаружили у больных стабильной стенокардией уменьшение диаметра стеноза венечной артерии при ХП, а М.П.Рубанова [10] установила, что нифедипин, отличающийся выраженными коронаролитическими свойствами, может при этом даже ухудшить диастолическую функцию сердца.

Мы не исключаем, что вышеописанные процессы на уровне биомембран могут также приводить и к ригидности гладкомышечной оболочки сосудистой стенки, тем самым препятствуя вазодилатации, адекватной метаболическим потребностям миокарда.

На рис. 1 представлена динамика отношения ФЛ/ФЛ в эритроцитарной мембране, отражающая ее физико-химические свойства, и ИЖМ у здоровых и больных ИБС, в процессе выполнения ХП. Обращает внимание тот факт, что изменения показателей после охлаждения у здоровых лиц достигли значения показателей больных на исходном этапе исследования. Это свидетельствует о напряжении у последних системы адаптации, включении компенсаторных механизмов уже в состоянии физиологического покоя, что приводит к сокращению резервных возможностей организма. В данных условиях даже субпороговое стрессорное воздействие, каковым является кратковременное охлаждение кожи, может превысить компенсаторные возможности и вызвать нежелательные симптомы. Так, ХП у больных ИБС сопровождается еще большими сдвигами физико-химических

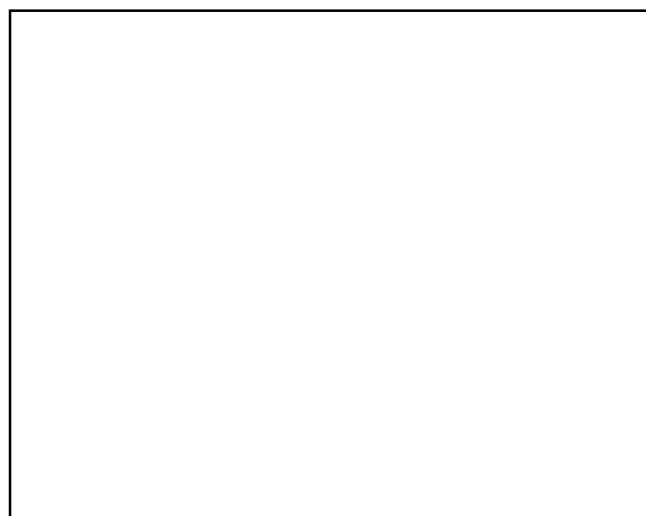


Рис. 2 Схема одного из вероятных механизмов развития ишемии миокарда у больных ИБС под влиянием стрессорных факторов.

свойств клеточной мембраны и значительным падением ИЖМ. Это можно расценить как явление дезадаптации [9] в результате истощения защитно-приспособительных мощностей (рис. 2).

Таким образом, полученные данные демонстрируют механизм формирования одного из вариантов динамического компонента коронарной недостаточности у больных ИБС, в основе которого лежит увеличение функциональной активности миокарда с одновременным ростом его жесткости, связанные со стрессогенной модификацией липидной фазы клеточной мембраны (рис. 2).

Важно подчеркнуть, что больные с положительными и отрицательными результатами ХП не различались по толерантности к физической нагрузке ($78,12 \pm 8,75$ Вт и $65,52 \pm 4,55$ Вт, соответственно; $p > 0,05$), что свидетельствует о примерно однозначном уровне стенозирования коронарного русла. Этот факт указывает на своеобразие патогенеза ишемии миокарда у ряда больных ИБС при воздействии стрессорных, в частности, холодовых, факторов, в основе которого, по-видимому, лежит собственно атеросклеротическое поражение сердечной мышцы и позволяет трактовать ее ишемию как следствие коронаро-миокардиальной несостоятельности.

Исходя из полученных данных, можно считать целесообразным применение у больных ИБС, особенно с холодовой стенокардией, средств с мембранопротекторными свойствами — например, использование мембрано-стабилизирующего эффекта низкоинтенсивного лазерного излучения [1].

Литература

1. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Киянюк Н.С. Стресс-лимитирующее действие низкоинтенсивного лазерного излучения у больных ишемической болезнью сердца. //Вопр. курортол.- 1997.- №6.- С.3-5.
2. Душанин С.А. Эффективность эндокардиального кровотока и общая физическая работоспособность: экспресс-способ определения допустимого по коронарному резерву уровня энергзатрат. //Тер. арх.- 1980.-№2.-С.121-125.
3. Зуева О.М., Лебедева А.С., Корначев В.Г. Состояние мембран эритроцитов и их функциональные свойства в постреанимационном периоде. //Пат.физиол.-1989.- №4.-С.22-24.
4. Капелько В.И. Значение оценки диастолы желудочков в диагностике заболеваний сердца. //Кардиология.- 1991.- №5.- С.102-105.
5. Карпман В.Л. Фазовый анализ сердечной деятельности. -М., 1965.- 275 С.
6. Литвицкий П.Ф., Сандриков В.А., Демуров Е.А. Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда.- М., 1994.
7. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. Холестериноз.- М., 1983.- 352 С.
8. Меерсон Ф.З. Гиперфункция, гипертрофия, недостаточность сердца.- М.,1968.
9. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца.- М., 1984.- 269 С.
10. Рубанова М.П. Влияние антиангинальных препаратов на диастолическую функцию левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца в покое и при холодовой пробе. //Кардиология.- 1997.- №6.- С.29-34.
11. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. //Современные методы в биохимии. /Под ред. В.Н.Ореховича.- М., 1977.- С.66-68.
12. Шталь Э. Хроматография в тонких слоях: Пер. с нем.- М, 1965.
13. Bogarty P., Hackett D., Davies G., Maseri A. Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. //Circulation.-1994.- vol.90.-P.5-11.
14. Carroll J.D., Carroll E.P. Diastolic function in coronary artery disease. //Herz.- 1991.- Bd.16.- S.1-12.
15. Hellstrom H.R. Evidence in support of the spasm of resistance vessel concept of ischemic heart disease: An update in 1993. // Med.Hypotheses.- 1993.- Vol.41, N1.- C.11-22.
16. Feldman R.L., Whittle J.L., Marx J.D. et al. Regional coronary hemodynamic responses to cold stimulation in patients without variant angina. // Amer.J. Cardiol. -1982. - vol.49,N4.-P.665-673.
17. Ferro G., Ginnta A., Maone S. et al.//Diastolic time during exercise in normal subjects and in patients with coronary artery disease.//Cardiology.-1984.-Vol.71,N5.-P.266-272.
18. Folk G. Introduction to environmental physiology.- Philadelphia, 1969.
19. Grossman W. Why is left ventricular diastolic pressure increased during angina pectoris? //J. Coll. Cardiol.- 1985.- Vol.5.-P.607-608.
20. Marchant B., Mridha K.A., Timmis A.D. The effect of cold on angina pectoris in man.//J. Physiol.-1993.-Vol.467.-P.80.
21. Thompson G.B. A Handbook hyperlipidaemia. 1991.

Abstract

Biologically relevant structural changes in cell membranes (on an RBC model) at cold test, promoting its stabilization, has a pattern of pathology in coronary patients as taking place in membranes altered by atherogenesis. Profound changes in the lipid bilayer are followed by changes in intracardiac hemodynamics such as myocardial hyperfunction on one side and diastolic dysfunction with altered perfusion on the other side. These physiologically opposite tendencies may lie behind stress cold ischemia in coronary patients.

Keywords: Coronary Heart Disease, cell membrane, intracardiac hemodynamics, myocardial ischemia.

Поступила 26/06-2002

* * *