

а и реологии крови в патогенезе ИБС.—

реакций коронарных сосудов при функ-
-Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра

торов в происхождении коронарной не-
147—156.

нарного кровообращения в исследовани-
3 кн.: Коронарная недостаточность, М.,

огенеза ишемической болезни сердца.—

дца. М.: Медицина, 1975, 400 с.
al subendocardial ischemia in dogs with
30, p. 67.

of capillaries as determinants of myo-
64, 207, p. 653—660.

mulation and hypoxia on hemodynamics
971, 5, p. 506.

iology and pharmacology of angina.—

nia of inner layers of ventricula wall.—

hemodynamics in exercise — induced an-

Поступила в редакцию
4.XI 1980 г.

УДК 616.127

Ю. П. Бутылин

СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА ИНФАРКТА МИОКАРДА

Представления о патогенезе инфаркта миокарда в настоящее время вновь подвергаются пересмотру. Даже сам термин — инфаркт одни авторы трактуют как гибель клеток в результате ишемии, а другие говорят о некрозе миокарда вследствие нарушений метаболизма при сохранном кровотоке. И хотя инфаркт и некроз — синонимы, сама попытка их разделения весьма симптоматична. Она подчеркивает недостаточную убедительность наших представлений о патогенезе острого инфаркта миокарда, на долю которого (по данным ВОЗ) приходится 53 % всех смертельных исходов.

Невольно вспоминаются поистине пророческие слова академика А. А. Богомольца на общем собрании АМН СССР в октябре 1945 г.: «Не будучи клиницистом я все же позволю себе сказать, что даже в такой, казалось бы прекрасно разработанной области, как терапия болезней сердца и сосудов, существующие методы лечения в некоторых случаях вызывают недоумение». Как известно, А. А. Богомолец был страстным поборником патогенетической терапии, которая «...должна научиться управлять течением патологического процесса в организме, всемерно способствуя разработке методов, направленных не только на ослабление или уничтожение болезнетворных агентов в организме, но и на усиление тех процессов, которые имеют самое существенное значение для устранения из организма причины, вызвавшей заболевание, от которой зависит в конечном счете течение и исход болезни».

Повсеместный рост заболеваемости ишемической болезнью сердца особенно в высокоразвитых странах позволяет утверждать, что проводимая профилактическая терапия носит скорее симптоматический, нежели патогенетический характер, и поэтому неэффективна.

Эта неэффективность обусловлена, с нашей точки зрения, значительным преувеличением роли коронарогенных факторов в развитии инфаркта миокарда. «Спазм», «тромбоз», «ишемия» и «гипоксия», по-прежнему, считаются первичными и главными звеньями в патогенезе болезни, хотя в настоящее время уже есть факты, заставляющие сомневаться в этом.

Итак, факт первый. Несмотря на широкое профилактическое применение коронароактивных препаратов и антикоагулянтов, заболеваемость ИБС продолжает расти. В Киеве за последние десять лет этот показатель вырос в два раза, именно на фоне превентивной терапии коронаролитиками и антикоагулянтами. На большой группе наблюдений показано [23], что эффективность интенсаина и плацебо при стенокардии напряжения и покоя была одинаковой. Отмечена [14] не только низкая эффективность, но и опасность применения коронаролитиков при тяжелых стенокардиях. Более того, у больных, принимавших сосудорасширяющие препараты, ИБС обнаруживалась достоверно чаще, чем среди тех, кто их никогда не употреблял. А во многих мало-развитых странах Африки и Латинской Америки, где профилактическая

терапия не проводится вообще, смертность от ИБС в 20 раз ниже, чем в высокоразвитых [23]. Факты чрезвычайно демонстративные. Их можно объяснить так называемым «феноменом обкрадывания» под влиянием коронаролитиков, которые расширяют здоровые и не изменяют тонус пораженных склерозом или уже расширенных сосудов в зоне ишемии.

Факт второй. По данным Ганса Селье [15] «У большого процента больных, умирающих от «острого сердечного приступа», свежие тромбы в сколько-нибудь крупных коронарных сосудах не обнаруживались. В подобных случаях стало обычным говорить о нетромботических инфарктах миокарда или метаболических кардиальных некрозах... Следовательно, возможны ситуации, когда метаболические нарушения в самой сердечной мышце создают повышенную потребность в кислороде и питательных веществах и недостаточное кровоснабжение не является решающим патогенетическим фактором».

Факт третий. Мы длительное время не могли объяснить, почему у некоторых больных при серийном определении креатин-фосфокиназы (КФК) отмечались значительные пики активности этого фермента, хотя, по данным клиники и ЭКГ, поражение не было крупноочаговым. Сообщение из медицинского центра Седарс-Синай в Лос-Анжелесе (1979) ответило и на этот вопрос. Использование меченных антител кролика против креатин-фосфокиназы показало, что активность КФК не отражает величину некроза сердечной мышцы. В 100 % случаев максимальная активность соответствует либо наиболее сильному приступу болей, либо пику тахикардии или гипотензии. А когда мышца некротизируется, то боли прекращаются и активность КФК падает. Поскольку максимум активности иммунореактивной формы фермента наблюдается через 20 мин после появления болей, можно думать, что некроз начинается с первичных поломок в звеньях энергетического обмена миофибрилл.

Иначе и быть не может, ибо именно энергетический обмен определяет жизнь организма, поскольку любой патологический процесс характеризуется совершенно четкими ответными стереотипными реакциями, первыми из которых являются отрицательный энергетический баланс вследствие снижения энергообразующей функции митохондрий и перераспределение электролитов вследствие нарушения активного ионного транспорта [16, 18, 19].

Можно полагать, что к нарушениям энергетического обмена могут приводить не только дефицит или избыток кислорода и субстратов окисления, но и неправильное соотношение между инградиентами, поступающими в клетку. Особенно важную роль при этом играет содержание натрия, калия, кальция и магния, которые во многом определяют процессы поляризации и реполяризации мембран, сократимость миокарда и течение ферментативных реакций энергетического обмена [12, 20].

У всех госпитализированных в наше отделение по поводу инфаркта миокарда был выявлен выраженный дефицит калия и магния в плазме, эритроцитах и моче [4—7]. И это не случайно, ибо городские жители ежедневно недополучают с диетой от 50 до 70 % калия и магния и с избытком потребляют натрий и кальций.

Многолетние работы И. Шош и сотр. [22] показали, что дефицит калия и магния не только нарушает образование гликогена, но и резко снижает содержание витамина Е, уменьшая тем самым активность системы антиоксидантов биомембран и способствуя некрозу мышц. Если к этому добавить гипокалиемическое действие таких факторов

цивилизации, как химическое и избыточное потребление лекарственных средств, создаются условия для грубых нарушений в этих ситуациях. На этом фоне стресс, избыток свободных жирных кислот и т. п. м метаболическому инфаркту миокарда.

Четвертый факт касается нарушений снабжения миокарда. Это также может стать причиной гибели американских космонавтов, длительно работающих в сфере чистого кислорода, развитию у Гусева [10] и др., активизирующего анион-радикал (O_2^-), перекиси водорода, которые представляют большую опасность для организма. Они способны активировать окисление липидов, повреждать мембраны клеток. Следовательно, и даже просто реоксигенация крови могут быть одним из ключевых моментов при инфаркте миокарда.

Возможно также возникновение в каком-либо участке миокарда некроза, то в соседних компенсаторных зонах, следовательно, увеличивается кислородный баланс (соотношение между потребностью и предложением) этого соотношения обуславливает развитие инфаркта.

Логично было предполагать, что первично повреждаются наиболее уязвимой является система антиоксидантов, глутатион, восстановленный глутатион, который является оптимальным антиоксидантом.

Мы определяли эти показатели у практически здоровых людей в возрасте 30 лет (30 чел.), у 50 больных с крупноочаговым и у 130 больных с мелкоочаговым и у 130 больных старше 46 лет с 1 по 21 день после инфаркта миокарда у больных система антиоксидантов была нарушена, что соответствовало уровню у здоровых людей.

Обращает внимание очень большая разница между здоровыми, больными и инфарктными миокарда. Суммарная антиоксидантная активность в среднем на 25 % (при стенокардии) снижена. Достоверной разницы между группами обнаружить не удалось. По нашим данным, независимо от его роли в развитии антиоксидантной системы своего минимума и поэтому в после завершения острого периода заболевания достигают уровня, который был до инфаркта [7, 24, 25].

ть от ИБС в 20 раз ниже, чем обычно демонстративные. Их «еноменом обкрадывания» подспиряют здоровые и не измененные уже расширенных сосудов в

ые [15] «У большого процента иного приступа», свежие тромбы в сосудах не обнаруживались. Юрить о нетромботических инкардиальных некрозах... След метаболитические нарушения в иную потребность в кислороде е кровоснабжение не является

не могли объяснить, почему у делении креатин-фосфокиназы активности этого фермента, хоние не было крупноочаговым. едарс-Синай в Лос-Анжелесе ользование меченных антител оказало, что активность КФК ой мышцы. В 100 % случаев либо наиболее сильному при и гипотензии. А когда мышца и активность КФК падает. преактивной формы фермента ния болей, можно думать, что в звеньях энергетического об-

о энергетический обмен опре- ий патологический процесс ха- тными стереотипными реак- трициательный энергетический ующей функции митохондрий иствие нарушения активного

энергетического обмена мо- збыток кислорода и субстра- шение между инградиентами, ю роль при этом играет со- ния, которые во многом опре- ризации мембран, сократи- ых реакций энергетического

отделение по поводу инфарк- дефицит калия и магния в это не случайно, ибо город- диетой от 50 до 70 % калия и кальций.

[22] показали, что дефицит ование гликогена, но и резко ая тем самым активность юсобствуя некрозу мышц. е действие таких факторов

цивилизации, как химическое загрязнение среды и пищевых веществ, избыточное потребление лекарств, то становится понятным, как создаются условия для грубых поломок метаболизма в критических ситуациях. На этом фоне стресс, гипоксия, избыток катехоламинов, свободных жирных кислот и т. п. могут привести к нетромботическому или метаболитическому инфаркту миокарда.

Четвертый факт касается главного звена коронарогенной теории — нарушений снабжения миокарда кислородом. Оказалось, что гипероксия также может стать причиной инфаркта миокарда. У нескольких американских космонавтов, длительное время находившихся в атмосфере чистого кислорода, развился острый инфаркт миокарда. По мнению Гусева [10] и др., активные формы кислорода: супер-оксидный анион-радикал (O_2^-), перекись водорода, OH^- -радикал и синглетный кислород представляют большую опасность для биологических структур. Они способны активировать и поддерживать реакции перекисного окисления липидов, повреждать молекулы белков и нуклеиновых кислот, деполимеризовать полисахариды, инактивировать ферменты, окислять ряд важных низкомолекулярных субстратов [3, 9, 13] и разрушать мембраны клеток. Следовательно, высокая степень оксигенации тканей и даже просто реоксигенация их после длительной ишемии или гипоксии могут быть одним из ключевых звеньев патогенеза повреждений сердца при инфаркте миокарда.

Возможно также возникновение «относительной» гипероксии. Если в каком-либо участке миокарда кровоток прекращается или резко снижается, то в соседних компенсаторно он должен возрастать. К этим отделам, следовательно, увеличивается поступление кислорода, что изменяет кислородный баланс (соотношение между поступающим кислородом и потребностью данного участка миокарда). Именно нарушение этого соотношения обуславливает размеры инфаркта [2].

Логично было предполагать, что при различных нарушениях гомеостаза первично повреждаются защитные механизмы биомембран. Наиболее уязвимой является система функционально связанных ферментов — антиоксидантов, (глутатион-пероксидаза, глутатино-редуктаза, восстановленный глутатион и супероксиддисмутаза), обеспечивающая оптимальный антиоксидантный потенциал организма.

Мы определяли эти показатели в эритроцитах и плазме крови у практически здоровых людей в возрасте 20—45 лет (20 чел.) и 46—80 лет (30 чел.), у 50 больных стенокардией напряжения, у 80 пациентов с мелкоочаговым и у 130 больных крупноочаговым инфарктом миокарда старше 46 лет с 1 по 21 день пребывания в стационаре. Оказалось, что у больных система антиоксидантов, по сравнению с практически здоровыми людьми соответствующего возраста, резко угнеталась.

Обращает внимание очень большая и абсолютно достоверная разница между здоровыми, больными стенокардией и очаговыми повреждениями миокарда. Суммарная активность системы снижалась в среднем на 25 % (при стенокардии) и на 60 % при инфаркте миокарда. Достоверной разницы между мелко- и крупноочаговым повреждением обнаружить не удалось. По нашему мнению, наличие очагового повреждения, независимо от его размеров, является признаком декомпенсации антиоксидантной системы. Активность системы снижается уже до своего минимума и поэтому нет реакции на величину некроза. Только после завершения острого периода инфаркта миокарда изученные показатели достигают уровня, который отмечался у больных стенокардией [7]. Есть указания на важную роль указанной системы в патогенезе инфаркта миокарда [7, 24, 25].

Несомненно, повреждающее действие свободных радикалов изменяет структуру, проницаемость, физико-химические свойства биомембран, а также транспорт электролитов. В результате этого страдают функциональные элементы клеток, и сама клетка переходит на другой уровень метаболизма. Только этим мы можем объяснить пеструю морфологическую картину в очаге некроза [8, 21]. Как еще можно объяснить наличие жизнеспособных участков в самом центре некроза, если он вызван окклюзией приводящего сосуда? По нашему глубокому убеждению, — только переходом клеток на другой уровень метаболизма. Особенно это характерно для так называемой перинекротической зоны, где кровоснабжение нарушается частично, а метаболизм в большинстве случаев — полностью. Дальнейшая судьба больного решается успехами терапии, направленной на коррекцию метаболизма. Попытки восстановления нарушенного кровоснабжения мало перспективны: ликвидировать очаг некроза практически невозможно, а доставка кислорода и субстратов окисления затруднена вследствие грубых нарушений микроциркуляции и сопутствующего отека. Следовательно, можно рассчитывать только на межклеточные связи, т. е. на поступление питательных веществ из здоровой клетки в больную через соприкасающиеся мембраны.

Еще в 1945 г. академик А. А. Богомолец писал: «Лишь сравнительно недавно обратили внимание на то обстоятельство, что, усиливая деятельность сердечной мышцы, необходимо одновременно обеспечить приток к ней энергетических материалов. С этой целью в настоящее время, например, применяются вливания значительных количеств глюкозы в кровь одновременно с применением строфанта. Хотя глюкоза вливается в кровь в довольно больших количествах, однако нормальное содержание сахара в крови и без этого вливания, казалось бы, совершенно ясно свидетельствует о том, что не недостаток содержания в крови глюкозы является причиной ослабления сердечной мышцы.

Необходимо было бы подумать о том, достаточно ли обеспечено в организме и, в частности, в сердечной мышце содержание сахарных эфиров фосфорной кислоты, в виде которых углеводы становятся энергетическим материалом для мышечной работы».

В 1960 г. Соди-Поларис с сотр. [цит. по 11] предложили для лечения инфаркта миокарда глюкозо-инсулин-калиевую смесь, а Лабори [11] подтвердил, что активация анаэробного гликолиза и пентозного цикла высокими дозами глюкозы в сочетании с инсулином, калием и магнием могут обеспечить клетку минимальной энергией и предотвратить ее гибель в условиях гипоксии. Идея нормализации энергетического обмена показалась нам интересной, и мы начали применять раствор Лабори, изменив однако дозы его ингредиентов и продолжительность введения, так как каждый больной требовал индивидуального подхода. В среднем за сутки больному вводили внутривенно 300 г глюкозы в виде 10—20 % раствора, 75—90 ед. инсулина и 125—180 ммоль калия. Такая интенсивная терапия продолжалась в течение всего катаболического периода, длительность которого, по данным азота мочи, составляла 8—10 дней. Одновременно изучали действие медикаментов, активирующих пентозный цикл, ускоряющих перенос калия в клетки и усиливающих систему антиоксидантов.

Под нашим наблюдением находилось 864 больных инфарктом миокарда, 81 % из которых были старше 60, а 60 % — старше 74. Только у 214 из них поражение было мелкоочаговым. По характеру терапии крупноочагового инфаркта миокарда выделены две группы. В первой (275 больных) лечение проводилось традиционными методами (антикоагулянты, коронаролитики, декстраны). Вторую (375 больных) сос-

тавили пациенты, получавшие на коррекцию нарушения натрия, вазоластин, сустенон-1.

Анализ полученных результатов II группы протекало больше в I группе наблюдались в нарушения сердечного ритма соответственно. Такая же за тромбозомболических осложнений 12, 9 %). У больных II группы тивности ферментов была дос

Особенно эффективным с этих этим препаратом, умерло

Эти факты позволили нам что нарушение снабжения м не всегда главная причина н фаркт миокарда может возн ствие дефицита кислорода окклюзии (стеноз, эмболия, т результате первичных нарушен фаркт миокарда из-за первич ми наблюдался в 18,9 % сл за на 122 патологоанатомичес следствием грубых нарушени

Мы сознаем, что предста нако высокая эффективность надеяться, что он более пат рапии.

DISPUTABLE
INFARCT

To substantiate the primary n of acute myocardium infarction and estimate the efficiency of different infarction were observed, 650 of the rated into 2 groups according to th (275 patients) traditional treatment dextrans), and in the second one (hydroxybutyrate, vasselastin, susten patients of the second group was was less; serious disorders in the c bolic complications were more rare especially effective. Of 104 patient The results obtained permit a supp netic than the traditional methods.

Republican Clinical Hospital of Mai

С п и

1. Богомолец А. А. Значение ре терапии.— Речь на общем собр
2. Браунвальд Е., Мюллер Д. Е. ментальные и клинические исс окарда.— В кн.: Метаболизм м

е свободных радикалов изменяются химические свойства биомембран. В результате этого страдают клетки, переходя на другой уровень обмена веществ. Как еще можно объяснить пестроту морфологии в самом центре некроза, если? По нашему глубокому убеждению, уровень метаболизма. Особый перинекротический слой, где метаболизм в большинстве случаев большого решающего значения. Попытки восстановления биомембран перспективны: ликвидировать нарушения доставки кислорода и субстратов, грубые нарушения микроциркуляции, можно рассчитывать на поступление питательных веществ в соприкасающиеся мембраны. Как писал: «Лишь сравнительно небольшое усиление деятельности, что, усиливая деятельность, одновременно обеспечить при этом цель в настоящее время значительных количеств глюкозы и кислорода. Хотя глюкоза вливалась, однако нормальное состояние, казалось бы, совершенно достаточное содержание в крови сердечной мышцы.

и, достаточно ли обеспечено в мышце содержание сахарных углеводов становятся энергетическими.

по 11] предложили для лечебно-калиевую смесь, а Лабораторию гликолиза и пентозного обмена с инсулином, калием и адреналином и предосторожности энергетическую нормализацию энергетическую начали применять раствор калия и продолжительность лечения индивидуального подхода. Внутривенно 300 г глюкозы в сутки и 125—180 ммоль калия.

в течение всего катаболического азота мочи, составленного медикаментами, активное калия в клетки и усили-

864 больных инфарктом миокарда 60 % — старше 74. Только 10 % — моложе. По характеру терапии выделили две группы. В первой традиционными методами (анти-Вторую (375 больных) сос-

тавили пациенты, получавшие «метаболический комплекс», направленный на коррекцию нарушенного метаболизма миокарда (оксипутират натрия, вазоластин, сустенон-250, цитомак, унитиол).

Анализ полученных результатов показал, что заболевание у больных II группы протекало более благоприятно. Так, рецидивы инфаркта в I группе наблюдались в 25,4 %, во II — в 15,2 % случаев. Тяжелые нарушения сердечного ритма и проводимости отмечены в 92,4 и 76,4 % соответственно. Такая же закономерность обнаружена и в отношении тромбозомболических осложнений (30,2 и 9,0 %) и летальности (27,0 и 12,9 %). У больных II группы степень и длительность повышения активности ферментов была достоверно меньше.

Особенно эффективным оказался унитиол. Из 104 больных, леченных этим препаратом, умерло 6 (5,7 %).

Эти факты позволили нам сделать логическое предположение о том, что нарушение снабжения миокарда кислородом — не единственная и не всегда главная причина некроза сердечной мышцы. Несомненно, инфаркт миокарда может возникать как коронарогенным путем, вследствие дефицита кислорода и субстратов окисления из-за первичной окклюзии (стеноз, эмболия, тромбоз) коронарных сосудов, так и в результате первичных нарушений метаболизма. По нашим данным, инфаркт миокарда из-за первичной окклюзии коронарных сосудов и ишемии наблюдался в 18,9 % случаев (23 обнаруженных коронаро-тромбоза на 122 патологоанатомических исследования). Остальные 81,1 % были следствием грубых нарушений метаболизма в миокардиальных клетках.

Мы считаем, что представляемая группа наблюдений невелика, однако высокая эффективность «метаболического комплекса» позволяет надеяться, что он более патогенетичен, чем традиционные методы терапии.

Yu. P. Butylin

DISPUTABLE PROBLEMS OF MYOCARDIUM INFARCTION PATHOGENESIS

Summary

To substantiate the primary nature of energy metabolism disorders in the genesis of acute myocardium infarction and activity of the system of antioxidants, as well as to estimate the efficiency of different therapeutic methods 864 patients with myocardium infarction were observed, 650 of them with a macrofocal lesion. The patients were separated into 2 groups according to the character of the therapy applied. In the first group (275 patients) traditional treatment methods were used (anticoagulants, coronarolytics, dextrans), and in the second one (375 patients) «metabolic complex» was used (sodium hydroxybutyrate, vascelastin, sustenon-250, cytomak, unithiol). The disease course in the patients of the second group was more favourable: the frequency of infarction relapses was less; serious disorders in the cardiac rhythm and conductivity as well as thromboembolic complications were more rare. The difference in lethality is significant. Unithiol is especially effective. Of 104 patients treated with this preparation only 6 (5,7 %) died. The results obtained permit a supposition that the «metabolic complex» is more pathogenetic than the traditional methods.

Republican Clinical Hospital of Main Board IV

Список литературы

1. Богомолец А. А. Значение реактивности организма в вопросах восстановительной терапии. — Речь на общем собрании АМН СССР, 1945.
2. Браунвальд Е., Мюллер Д. Е., Хиллис Дж. Д., Маклин Д., Марко П. Р. Экспериментальные и клинические исследования путей ограничения размеров инфаркта миокарда. — В кн.: Метаболизм миокарда, М.: Медицина, 1979, с. 380—387.