

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО МЕТАБОЛИЗМА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ
С ИШЕМИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Мороз-Водолажская Н.Н.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,
110 ул. Р. Люксембург, 220036, Минск, Республика Беларусь,
e-mail: info@cardio.by, n_moroz@mail.ru

Резюме

Исследование уровня глюкозы, жирных кислот и лактата в артериальной крови и крови из коронарного синуса на этапах операции аорто-коронарного шунтирования (АКШ) проведено у 80 пациентов в возрасте $53,3 \pm 12,5$ лет с хронической ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью (СН) $2,52 \pm 0,71$ функционального класса (ФК) по NYHA. Интраоперационный метаболический фенотип миокарда не связан с дооперационным ФК СН, фракцией выброса левого желудочка, наличием артериальной гипертензии ($p > 0,05$ для всех). Потребление ЖК после контролируемой коронарной реперфузии операции АКШ сопровождается прогрессированием СН в периоперационном периоде ($r = 0,72$; $p < 0,001$). Метаболический фенотип миокарда на основе лактата в периоде после коронарной реперфузии является наиболее неблагоприятным в связи с высокой частотой развития летальных исходов в госпитальном периоде после операции АКШ ($\chi^2 = 17,9$; $p = 0,0012$).

Ключевые слова: Ишемия миокарда, аорто-коронарное шунтирование, метаболизм миокарда.

**CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF INTRAOPERATIVE
MYOCARDIAL METABOLISM IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART FAILURE**

Maroz-Vadalazhskaya N.N.

Scientific-Practical Center “Cardiology”,
110-R.Luxemburg str., 220036, Minsk, Republic of Belarus,
e-mail: info@cardio.by, n_moroz@mail.ru

Resume

Glucose, lactate and free fatty acids (FA) levels were estimated in arterial and coronary sinus blood simultaneously in 80 pts with ischemic heart failure (HF) class NYHA 2,52±0,71 during coronary bypass grafting operation (CABG). Intraoperatively the link between metabolic myocardial phenotype and class NYHA or preoperative LVEF were not found. FA uptake after coronary reperfusion followed by HF progression perioperatively ($r=0,72$; $p<0,001$). Metabolic myocardial phenotype with lactate uptake after coronary reperfusion was significant negative predictor of cardiac death before admission ($\chi^2=17,9$; $p=0,0012$) after CABG.

Key words: Myocardial ischemia, coronary artery bypass, myocardial metabolism.

Введение

Ишемия миокарда и её осложнения, включая сердечную недостаточность (СН), являются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности среди более чем 900 миллионов жителей стран – членов Европейского общества кардиологов [1].

Одной из основных причин ишемии миокарда является дисбаланс между его потребностью и обеспечением кислородом у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий, что, в свою очередь, приводит к нарушению процессов образования энергии [2]. Источником энергии для миокарда служит аденозинтрифосфат (АТФ), производство которого в свою очередь требует наличия различных субстратов. Здоровый миокард для этой цели в 90-95% использует жирные кислоты (ЖК). Оставшиеся 5-10% АТФ миокард получает в результате гликолиза и работы пируват дегидрогеназы, при этом полный цикл образования и расходования АТФ происходит примерно каждые 10 с [3] при постоянном притоке субстратов и кислорода.

Уровень потребления ЖК миокардом находится в прямой зависимости от концентрации их в плазме, которая значительно варьирует у здоровых людей в течение дня (от 0,2 до 0,8 mM) [4]. В условиях метаболического стресса, таких как ишемия или диабет, концентрация ЖК может увеличиваться до 1 mM. При умеренной и выраженной СН уровень ЖК в периферической крови значительно повышен [5], что приводит к внутриклеточному депонированию липидов с проявлениями их липотоксичности [6] и сопровождается повышением других энергетических субстратов миокарда в периферической крови [7,8,9]. В физиологических условиях метаболическая пластичность сердца позволяет ему восстанавливать энергетические запасы, используя любой субстрат. Известно, что во время эпизодов ишемии происходит переключение метаболизма с ЖК на глюкозу – эмбриональный субстрат, связанное с изменением экспрессии генов, контролирующих метаболизм ЖК и глюкозы в кардиомиоцитах [10]. Однако, вследствие трудности получения образцов человеческого миокарда *in-vivo*, недостаточно сведений о метаболизме миокарда у пациентов с СН. Более доступным является изучение метаболизма в кардиомиоцитах эксплантированных сердец при их трансплантации с [11,12]. Однако эти исследования ограничены группой пациентов с терминальной СН, у которых формируется резистентность к медикаментозной терапии, а проведение других кардиохирургических операций сопряжено с высоким риском кардиальных осложнений.

У пациентов с умеренной и выраженной СН существенным вмешательством в метаболизм миокарда является операция на сердце в условиях искусственного

кровообращения, сопровождающаяся уменьшением содержания кислорода в тканях. Тканевая гипоксия приводит к торможению окисления ЖК в митохондриях и переводит метаболизм миокарда на другие энергетические субстраты - лактат и глюкозу [4], метаболизм которых у пациентов с сахарным диабетом претерпевает значительные колебания [13]. Таким образом, изучение особенностей метаболизма миокарда у пациентов с ишемической СН требует изучения с целью проведения своевременной коррекции лечения и уменьшения числа неблагоприятных исходов операции аорто-коронарного шунтирования.

Целью настоящего исследования является определение клинико-лабораторных характеристик интраоперационного метаболизма миокарда и выявление прогностически неблагоприятного метаболического фенотипа миокарда у больных с ишемической сердечной недостаточностью во время операции аорто-коронарного шунтирования.

МАТЕРИАЛ

Проспективное изучение клинических, инструментальных и лабораторных данных проведено у 80 пациентов в возрасте $53,3 \pm 12,5$ лет с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) и различной степенью выраженности СН (в среднем по группе $2,52 \pm 0,71$). В зависимости от функционального класса (ФК) СН больные различались по степени дилатации левого желудочка (ЛЖ), его сократительной функции, уровню ЖК в плазме периферической крови в покое (табл. 1).

Таблица 1 – Исходные клинические и лабораторные показатели пациентов.

Показатель	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
Кол-во больных	15	22	30	13
Возраст, лет	$55,8 \pm 11,9^*$	$56,1 \pm 7,4^\#$	$52,1 \pm 12,4^{* \#}$	$51,0 \pm 7,0$
ФВ ЛЖ, %	$45,4 \pm 12,7^*$	$38,7 \pm 7,3^\#$	$29,8 \pm 5,1^{* \#}$	$26,0 \pm 9,9^*$
КДИ, мл/м ²	$69,6 \pm 28,7^*$	$93,1 \pm 21,8^\#$	$111,9 \pm 30,6^{* \#}$	$113,5 \pm 31,2^*$
УИ, мл/м ²	$39,8 \pm 24,0^*$	$55,3 \pm 16,8$	$76,5 \pm 23,7^*$	$78,6 \pm 17,0^*$
WS, г/см ²	$98,3 \pm 9,8^*$	$136,4 \pm 67,5$	$151,8 \pm 42,8^\#$	$223,1 \pm 61,9^\#$
ЖК исх., ммоль/л	$1017,5 \pm 702,1^*$	$1715,8 \pm 1410,1$	$2605,2 \pm 220,9^*$	$2771,0 \pm 1156,1^*$
BNP, пг/мл	$101,1 \pm 48,1^{* \#}$	$389,0 \pm 127,7^\#$	$564,5 \pm 712,0^*$	$1080,1 \pm 256,4^\#$
Длительность ИБС, годы	$4,2 \pm 0,9^\#$	$3,7 \pm 1,3^\#$	$5,0 \pm 2,6$	$7,1 \pm 1,1^\#$
АГ в анамнезе, n (%)	7(46,7)	12 (54,5)	19 (63,3)	8 (61,2)
Лечение БАБ, n (%)	12 (80)	20 (90,9)	3 (100)	10 (76,9)

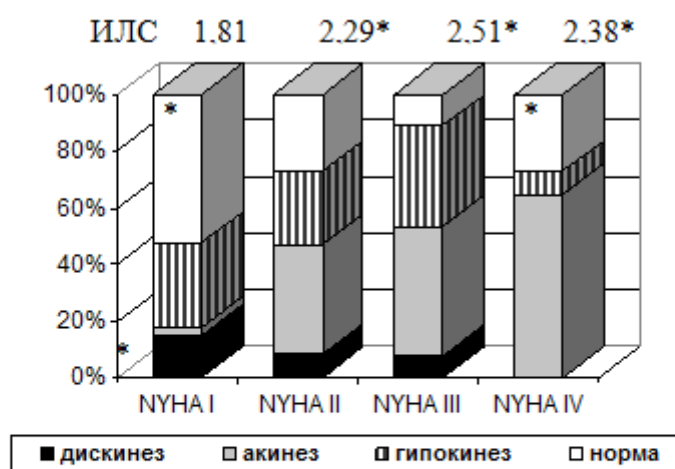
Примечание. АГ – артериальная гипертензия, БАБ – бета-адреноблокаторы,

* - $p < 0,05$; # - $p < 0,01$.

При эхокардиографическом исследовании проанализировано 1280 сегментов ЛЖ, из которых до операции 1005 (78,5%) сегментов представляли собой зону ишемической дисфункции в виде акинеза (525 сегментов или 41,0%), гипокинеза (387 сегментов или 30,2%) и дискинеза (93 сегмента или 7,2%). В зависимости от ФК СН на этапе дооперационного обследования были определены различия локальной сократимости миокарда: пациенты с ФК СН NYHA I характеризовались меньшей степенью выраженности систолической дисфункции ЛЖ вследствие меньшего количества дисфункциональных сегментов (в среднем 8,5 или 53,1%), представленных зоной гипокинеза или зоной рубца (мешотчатая аневризма) в области верхушки ЛЖ (рис.1).

У больных с более выраженной СН (NYHA II-IV) выявлено достоверное увеличение зоны с нарушением сегментарной сократимости ЛЖ за счет постинфарктного рубца (акинез – рубец, дискинез) преимущественно в зоне межжелудочковой перегородки,

верхушки, передней стенки и сегментов визуально сохранного миокарда с резко сниженным систолическим утолщением (акинез-миокард, гипокинез) в области нижней и задней стенок ЛЖ (рис. 2).



* $p < 0,05$ - достоверность различий между больными с ФК СН NYHA I, II, III и IV.

Рисунок 2 - Характеристика локальных нарушений сократимости ЛЖ в зависимости от ФК СН.

Наличие большой зоны ишемизированного и рубцово трансформированного миокарда сопровождалось базальным ремоделированием ЛЖ, достигая наибольшей выраженности у больных с ФК СН NYHA IV (Дд $p < 0,01$ и Дс $p < 0,04$ по сравнению с больными с ФК NYHA I) (рис. 3).

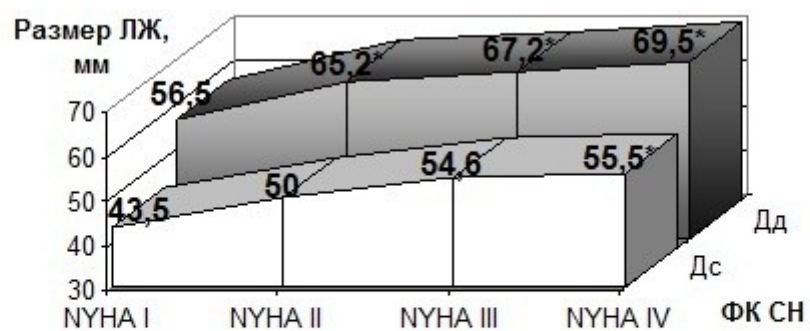


Рисунок 3 - Конечно-диастолический (Дд) и конечно-систолический (Дс) размеры ЛЖ у пациентов с различным классом сердечной недостаточности (ФК СН) на этапе дооперационного обследования.

МЕТОДЫ

Для оценки параметров внутрисердечной гемодинамики у всех пациентов до операции, на 7 и 30 сутки после операции проведено эхокардиографическое исследование с оценкой размеров, объемов и сократительной функции левых и правых отделов сердца по общепринятой методике [14].

Операция аорто-коронарного шунтирования (АКШ) выполнена в условиях искусственного кровообращения (ИК) нормотермической перфузии кровяной гиперкалиевой кардиopleгии с комбинированной ретро и антеградной подачей кардиopleгического раствора. Начало периода глобальной ишемии миокарда зарегистрировано в момент наложения зажима на аорту, окончание – в момент снятия зажима с аорты. Время глобальной ишемии в среднем составило $92,3 \pm 32,3$ мин, время искусственного кровообращения – $134,8 \pm 44,2$ мин. Макроэрги (МЭ) в виде фосфокреатина и/или аденокора в составе кардиopleгического раствора были введены 24 (30%) пациентов независимо от ФК СН (ФК NYHA МЭ+ $2,82 \pm 0,87$ (от I до IV) и МЭ- $2,33 \pm 0,69$ (от I до III), $p=0,067$) или степени ишемической дисфункции миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ МЭ+ $31,7 \pm 6,5\%$ (от 19% до 38%) и МЭ- $39,7 \pm 10,3\%$ (от 24% до 56%), $p=0,016$). После окончания периода глобальной ишемии миокарда всем пациентам проведена контролируемая по скорости, объему и давлению тепловая коронарная гиперкалиевая реперфузия с ретро и антеградной подачей раствора.

Уровень неэстерифицированных ЖК до операции был определен в венозной крови, для получения которой проведена пункция кубитальной вены и кровь объемом 5 мл помещена в стеклянную пробирку. С целью сопоставимости результатов до операционного и интраоперационного исследования ЖК в плазме крови и нивелирования интраоперационной гепарин-индуцированной активации липопротеинлипазы, в пробирку для дооперационного анализа ЖК предварительно был внесен гепарин в дозе 100 мкл на 5 мл цельной крови.

Для оценки метаболизма миокарда на трех этапах операции произведен забор крови по 5 мл из магистральной артерии (система для забора анализов и введения лекарственных препаратов физиологического контура во время ИК) и коронарного синуса через фиксированную канюлю: 1 этап – до периода глобальной ишемии миокарда, 2 этап – после окончания глобальной ишемии миокарда, 3 этап – после контролируемой коронарной реперфузии. Анализ содержания глюкозы и лактата в каждом образце выполнен на аппарате ABL 123 сразу после забора крови. Для оценки содержания

неэстерифицированных ЖК оставшаяся кровь каждого образца обработана для получения плазмы и последующего анализа [15].

С учетом технологии проведения операции на сердце с ИК и введением гепарина с достижением уровня активированного времени свертывания крови не менее 300 с при наборе интраоперационных образцов крови стабилизаторы (гепарин) не использовались.

Разница содержания ЖК, глюкозы и лактата (показатель Кжк, Кгл, Клакт) в крови из коронарного синуса рассчитывалась в процентах от показателя в артериальной крови.

Согласно протокола обследования больных, поступающих для проведения операции АКШ, всем пациентам, включенным в исследование, был проведен комплекс инструментальных и лабораторных исследований, в том числе определение уровня мозгового натрий уретического белка (BNP).

Конечными точками были приняты прогрессирование СН в периоперационном периоде и летальный исход от кардиальных причин в госпитальном периоде.

Статистический анализ проведен с использованием программы СТАТИСТИКА 6,0 [16]. Данные в таблицах приведены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение. Достоверным приняты различия с $p < 0,05$. Для определения факторов риска неблагоприятных исходов операции проведен дискриминантный анализ с определением коэффициента канонической корреляции, Λ -статистики Уилкса, статистики хи-квадрат, уровня значимости .

РЕЗУЛЬТАТЫ

Несмотря на очевидные различия показателей в анализируемых группах пациентов на дооперационном этапе обследования оказалось, что на этапе операции до периода глобальной ишемии миокарда при наличии ФК СН NYHA I-III наблюдается незначительное использование плазменных глюкозы, ЖК и лактата, не приводящее к достоверному снижению какого-либо из субстратов в крови коронарного синуса. Т.е. разница уровней глюкозы, ЖК и лактата между артерией и коронарным синусом у пациентов с ФК СН I-III составила менее 10% во всех случаях.

На интраоперационном этапе после ишемии миокарда (для ФК NYHA I время ишемии составило $81,7 \pm 35,1$ мин., ФК NYHA II – $78,4 \pm 17,9$ мин., ФК NYHA III – $102,8 \pm 39,5$ мин. и ФК NYHA IV – $119,5 \pm 27,1$ мин, достоверность различий между группами II-III, II-IV, I-III, I-IV $p < 0,05$) выявлено повышение уровня глюкозы (рис. 4) и лактата (рис. 5) как в артериальной крови, так и в крови из коронарного синуса у всех пациентов (глюкоза $p < 0,01$ для всех ФК NYHA, лактат $p < 0,001$ для всех ФК NYHA). При этом у больных с ФК СН II и III содержание в крови коронарного синуса глюкозы ($p = 0,005$ и $p = 0,03$) и лактата ($p = 0,0017$ и $p = 0,007$) значительно превышало их содержание в артериальной крови.

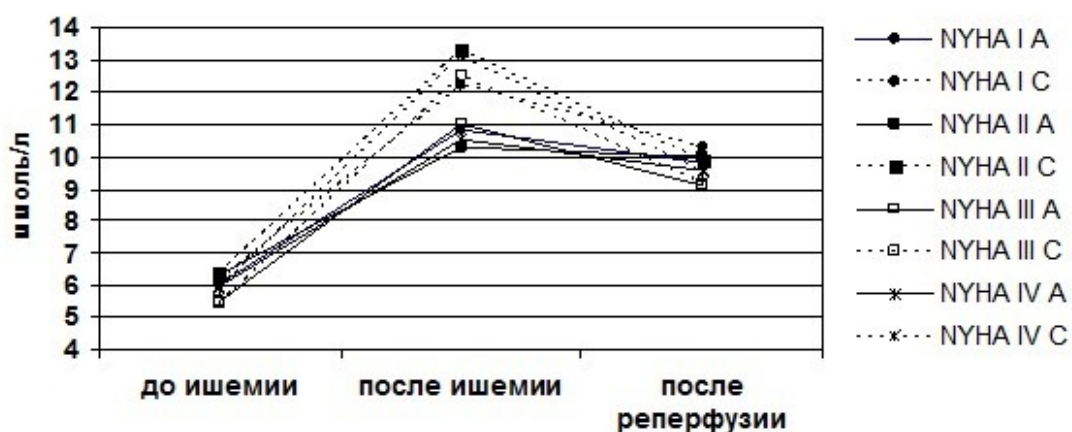


Рисунок 4. Динамика глюкозы в артериальной крови (А) и крови коронарного синуса (С) на этапах операции.



Рисунок 5. Динамика лактата в артериальной крови (А) и крови коронарного синуса (С) на этапах операции.

На этапе контролируемой реперфузии значительно повышенный во время периода глобальной ишемии уровень глюкозы и лактата достоверно снизился у больных с NYHA I, II и III ($p < 0,02$ для всех). У пациентов с ФК NYHA IV наряду с недостоверным снижением лактата в артериальной и синусной крови определено потребление лактата (артерио-синусовая разница $14,5 \pm 13,3\%$, $p = 0,045$) и ЖК (Кжк $56,7 \pm 26,8\%$, $p < 0,05$) (рис.5).

При анализе содержания ЖК оказалось, что с увеличением степени тяжести СН у больных увеличивается содержание ЖК как в периферической крови ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми), так в крови магистральной артерии ($p < 0,05$) и коронарном синусе ($p < 0,05$) без достоверных признаков потребления ЖК миокардом на этапе до и после ишемии миокарда у всех пациентов ($p > 0,05$ для всех) (рис.6).

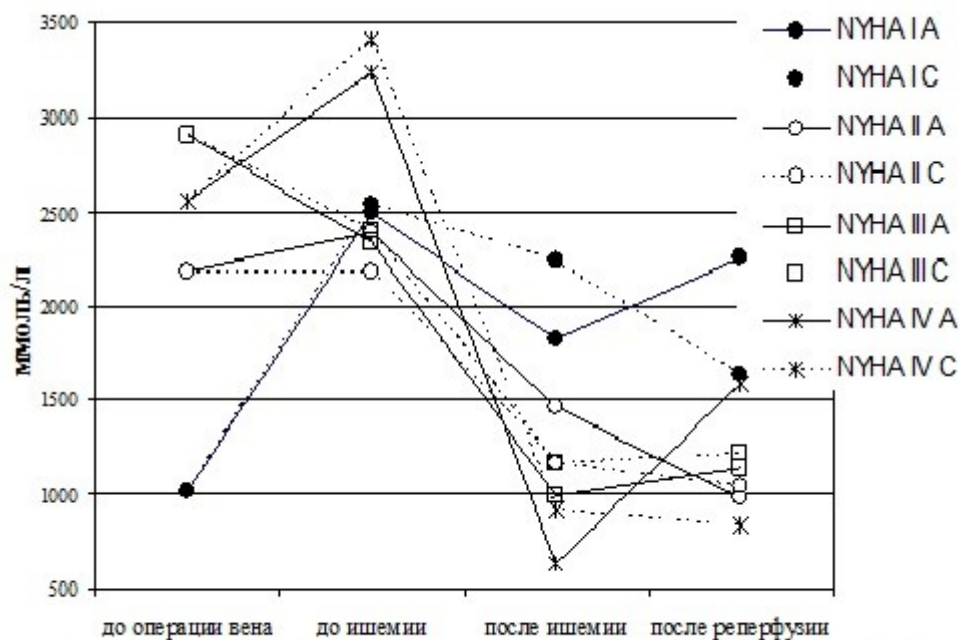


Рис. 6 - Динамика ЖК на этапах операции АКШ у больных с СН

После периода глобальной ишемии миокарда у пациентов ФК NYHA II-IV отмечено достоверное снижение ЖК в артерии и коронарном синусе при отрицательном градиенте артерия-синус («вымывание ЖК»), максимально выраженное при ФК NYHA IV ($K_{жк} = -39,3 \pm 65,0\%$) на фоне их «нормального» уровня по сравнению с донорами ($p > 0,05$). В постреперфузионном периоде «взрослый» фенотип метаболизма миокарда с преимущественным потреблением ЖК выявлен у пациентов крайних стадий СН - ФК NYHA I и IV ($K_{жк}$ по сравнению с данными до ишемии $p < 0,05$ в обоих случаях). Использование ЖК у больных ФК NYHA IV сопровождалось негативными исходами операции уже в раннем послеоперационном периоде (OR 3,5-3,67; $p = 0,0012$).

При оценке артерио-синусовой разницы содержания основных субстратов и значительно повышенном уровне глюкозы в артериальной крови у больных ФК СН I-III (ФК I $p = 0,019$ и $p = 0,22$; ФК II $p = 0,005$ и $p = 0,019$; ФК III $p = 0,0019$ и $p = 0,012$ по сравнению с данными до и после ишемии соответственно) «эмбриональный» фенотип метаболизма миокарда, связанный с потреблением глюкозы, как основного субстрата, не выявлен.

Несмотря на отсутствие артерио-синусового градиента глюкозы в целом по группам на этапе после реперфузии среди больных с ФК NYHA II в 50% случаев наблюдался глюкозный фенотип метаболизма миокарда ($K_{глюкозы} 1,8-10\%$), сопровождающийся повышением уровня лактата в артериальной ($p = 0,0014$) и синусовой крови ($p = 0,0008$; артерио-синусовая разница $p = 0,28$) по сравнению с данными до ишемии миокарда. Аналогичная ситуация наблюдалась у пациентов с ФК NYHA III, миокард которых в 50% случаев потреблял глюкозу ($K_{глюкозы} 1,9-6,7\%$, $p > 0,0008$), что сопровождалось увеличением уровня лактата в крови коронарного синуса ($p < 0,05$) у половины из этих больных и потреблением лактата миокардом у оставшихся пациентов ($p < 0,01$).

Проведение дискриминантного анализа с учетом основного субстрата миокарда по артерио-синусовой разнице на этапах операции показало, что взаимосвязь ФК СН, ФВ ЛЖ, наличия артериальной гипертензии и типа метаболизма миокарда на этапах операции отсутствует ($p > 0,05$ для всех). В то же время использование ЖК миокардом на этапе реперфузии тесно связано с периоперационным прогрессированием СН ($r = 0,72$; $p < 0,001$). Использование на этапе после реперфузии конкурентного субстрата лактата наиболее часто встречалось у пациентов с ФК NYHA III ($p = 0,0001$) и было ассоциировано с наиболее тяжелым осложнением операции – смертью в госпитальном периоде ($r = 0,79$;

$p=0,00012$). Построение корреляционной матрицы по данным пациентов, получавших экзогенные макроэрги (МЭ+) и не получавших их (МЭ-) показало, что влияние внутрикoronарного введения экзогенного фосфокреатина на конечные точки исследования (прогрессирование СН и смерть в госпитальном периоде) в обеих группах пренебрежительно мало ($p=0,44$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Образование энергии в клетках рабочего миокарда связано с доставкой жирных кислот из плазмы крови и высвобождением их из запасов во внутриклеточном пространстве [4]. Поступление пируватов в митохондрии клеток рабочего миокарда возможно двумя путями: за счет работы лактат дегидрогеназы и путем гликолиза. Преобладание одного из этих метаболических путей находится в строгом соответствии с сократительной работой сердца. Контрактильность миокарда зависима от содержания кислорода и количества молекул АТФ, образуемых в митохондриях кардиомиоцитов. Несмотря на разнообразие субстратов для получения энергии в миокарде, ЖК являются основным «топливом», так как используются в 60-100% окислительного фосфорилирования. Лактат и глюкоза в аэробных условиях для получения энергии потребляются лишь в 0-20% случаев для каждого из них [1-3]. Повышение уровня ЖК в плазме периферической крови характерно для пациентов с артериальной гипертензией и СН. Тем не менее физиологическое увеличение уровня ЖК у здоровых, а также у пациентов с избыточным весом и сахарным диабетом без признаков ишемической СН [17] приводит к активизации коагуляционного каскада [18] и ЖК-индуцированного оксидативного стресса [19].

ЖК поступают в кардиомиоцит посредством пассивной диффузии или белок-опосредованной транспортировкой через сарколемму [20] ЖК транслоказой или ЖК-связывающим протеином [21,22]. Установлено, что на ранних стадиях СН сохраняется «взрослый» фенотип метаболизма миокарда с нормальным или незначительно повышенным метаболизмом ЖК, в то время как на поздних стадиях СН повышенное потребление ЖК и снижение потребления глюкозы по сравнению со здоровыми тесно связано с высоким уровнем норадреналина и сопровождается высоким уровнем инсулина в плазме крови [23]. Действительно, в настоящем исследовании у пациентов с более тяжелым ФК СН отмечен достоверно более высокий уровень ЖК исходно и на этапе операции до ишемии миокарда. Однако, артерио-синусовый градиент независимо от ФК СН был менее 7%, т.е. ЖК практически не экстрагировались миокардом, несмотря на их высокий уровень в артериальной крови. Это можно расценивать как блокирование метаболизма ЖК, поступающих в миокард [25], связанное с угнетением активности микроРНК и внутриклеточных белков [12] и высоким риском развития эффекта липотоксичности и прогрессированием СН [6].

Исследование уровня инсулина в артериальной и синусовой крови было проведено не всем пациентам, поэтому затруднительно привести веские аргументы в пользу развития пароксизмальной инсулино резистентности у больных на этапах операции. Тем не менее, высокий уровень глюкозы в артериальной крови на этапе после ишемии миокарда с превышением показателя в синусовой крови (рис.4) может быть связан с нарушением работы внутриклеточных ферментов и снижением активности инсулина.

Практически все пациенты получали комплексную терапию, в том числе бета адреноблокаторы, влияние которых на метаболизм миокарда связано с переходом к эмбриональному типу метаболизма и преимущественному использованию глюкозы, как энергетического субстрата [26,27,28], и усилению использования лактата в качестве метаболического субстрата [29]. В настоящем исследовании не проводилась сравнительная оценка интраоперационного метаболизма миокарда у пациентов, получающих или не получающих БАБ. Однако, потребление глюкозы из плазмы артериальной крови наблюдалось только у 25 (31,3%) пациентов (11 пациентов с ФК NYHA II и 14 пациентов с ФК NYHA III), а потребление лактата миокардом на этапе после коронарной реперфузии сопровождалось развитием самого неблагоприятного исхода операции АКШ – госпитальной летальностью, подтверждая необходимость детального изучения метаболизма миокарда в зависимости от медикаментозного лечения и используемого субстрата у больных с ишемической СН.

ВЫВОДЫ

Интраоперационная оценка уровня глюкозы, ЖК и лактата, как основных источников для получения энергии в миокарде, показала следующее:

1. Интраоперационно метаболические фенотипы миокарда не связаны с дооперационным ФК СН, ФВ ЛЖ и наличием артериальной гипертензии у пациентов с хронической ИБС.
2. Ишемическая СН ФК NYHA I-III сопровождается торможением фенотипически «взрослого» метаболизма миокарда на основе ЖК и активизацией метаболизма внутриклеточных запасов миокарда на этапах до ишемии и после контролируемой реперфузии во время операции АКШ.
3. Повышение уровней глюкозы и лактата в артериальной и синусной крови с достоверным превышением их значений в синусовой крови после окончания этапа глобальной ишемии миокарда операции АКШ независимо от исходного ФК СН свидетельствует об ишемической блокаде внутриклеточных ферментов метаболического каскада глюкозного («эмбрионального») пути получения энергии.
4. Наличие «взрослого» метаболизма миокарда на основе ЖК на этапе операции АКШ после контролируемой коронарной реперфузии сопровождается прогрессированием СН в периоперационном периоде.
5. Метаболический фенотип миокарда на основе лактата (конкурентный фенотип) в периоде после коронарной реперфузии является наиболее неблагоприятным в связи с высокой частотой развития летальных исходов в госпитальном периоде после операции АКШ.

Отсутствие положительного влияния экзогенных макроэргов, вводимых во время операции АКШ с целью снижения числа неблагоприятных исходов у больных с сердечной недостаточностью [30], очевидно, связано различным с нестандартизованным протоколом интраоперационного введения препаратов в настоящей работе и постишемическим нарушением функции внутриклеточных транспортных систем. В такой ситуации проведение дальнейших исследований целесообразно ориентировать в направлении развития концепции энергетической поддержки кардиомиоцитов в ходе проведения операций с искусственным кровообращением у больных с хронической ишемией миокарда

Литература

1. Bleumink G.B., Knetsch A.M., Sturkenboom M., [Straus S.M.](#), [Hofman A.](#), [Deckers J.W.](#), [Witteveen J.C.](#), [Stricker B.H.](#) Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam Study // *Eur Heart J* 2004; 25; 18:1614-1619.
2. [Jaswal JS.](#), [Keung W.](#), [Wang W.](#), [Ussher JR.](#), [Lopaschuk GD.](#) Targeting fatty acid and carbohydrate oxidation – a novel therapeutic intervention in the ischemic and failing heart // *Biochim Biophys Acta*, 2011;1813;7:1333-1350.
3. Ingwall JS. Transgenesis and cardiac energetics: new insights into cardiac metabolism // *J Mol Cell Cardiol*, 2004;37:613-623.
4. Stanley W.C., Recchia F.A., Lopashuk G.D. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart // *Physiol Rev*, 2005;85:1093-1129.
5. Murray A.J., Anderson R.E., Watson G.C., Radda G.K., Clarke K. Uncoupling proteins in human heart // *Lancet*, 2004;364:1786-1788.
6. Marfella R., Di Filippo C., Portoghesi M., Berbieri M., Ferraraccio F., Siniscalchi M., Cacciapuoti F., Rossi F., D'Amico M. Myocardial lipid accumulation in patients with pressure-overloaded heart and metabolic syndrome // *Journal of Lipid Research*, 2009;50:2314-2323.
7. Lommi J, Koskinen P, Naveri H, Harkonen M, and Kupari M. Heart failure ketosis // *J Intern Med*, 1997;242:231–238.
8. Lommi J, Kupari M, Koskinen P, Naveri H, Leinonen H, Pulkki K, and Harkonen M. Blood ketone bodies in congestive heart failure // *J Am Coll Cardiol*, 1996;28:665-672.
9. Lommi J, Kupari M, and Yki-Jarvinen H. Free fatty acid kinetics and oxidation in congestive heart failure. // *Am J Cardiol*, 1998;81:45-50.
10. van Bilsen M., van Nieuwenhoven F.A., van der Vusse G.J. Metabolic remodeling of the failing heart: beneficial or detrimental? // *Cardiovascular Research*, 2009;81:420-428.
11. Sack MN, Rader TA, Park S, Bastin J, McCune SA, and Kelly DP. Fatty acid oxidation enzyme gene expression is downregulated in the failing heart // *Circulation*, 1996;94:2837–2842.
12. Karbowska J, Kochan Z, and Smolenski RT. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha is downregulated in the failing human heart // *Cell Mol Biol Lett*, 2003;8:49-53.
13. Hausenloy D.J., Yellon D.M. “Conditional conditioning” in cardiac bypass surgery // *Basic Res Cardiol*, 2012;107:258.

14. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka P.A., Picard M.H., Roman M.J., Seward J., SShanewise J., Solomon S., Spencer K.T., St. John Sutton M., Stewart W. Recommendation for chamber quantification // Eur J Echocardiography, 2006;7:79-108.
15. Falholf K., Falholf W., Lund B. An easy colorimetric method for routine determination of free fatty acid in plasma //Clin Chim Acta, 1973;46:105-111.
16. Халафян А.А. Статистика 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. Учебник. - М.: ООО «Бином-Пресс», 2008. – 512 с.: ил.
17. Azekoshi Y, Yasu T, Watanabe S, Tagawa T, Abe S, Yamakawa K, Uehara Y, Momomura S, Urata H, Ueda S. Free fatty acid causes leukocyte activation and resultant endothelial dysfunction through enhanced angiotensin II production in mononuclear and polymorphonuclear cells //Hypertension, 2010;56:136-142.
18. Mathew M, Tay E, Cusi K (2010) Elevated plasma free fatty acids increase cardiovascular risk by inducing plasma biomarkers of endothelial activation, myeloperoxidase and PAI-1 in healthy subjects //Cardiovasc Diabetol, 2010;9:9.
19. Nappo F, Esposito K, Cioffi M, Giugliano G, Molinari A, Paolisso G, Marfella R, Giugliano D: Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: Role of fat and carbohydrate meals //J Am Coll Cardiol, 2002, 39;7:1145-1150.
20. Van der Vusse GJ, van Bilsen M, and Glatz JF. Cardiac fatty acid uptake and transport in health and disease //Cardiovasc Res, 2000;45:279-293.
21. Glatz JF, Luiken JJ, and Bonen A. Involvement of membraneassociated proteins in the acute regulation of cellular fatty acid uptake //J Mol Neurosci, 2001;16:123-132.
22. Schaffer JE. Fatty acid transport: the roads taken //Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002;282:E239–E246.
23. Paolisso G, Gambardella A, Galzerano D, D’Amore A, Rubino P, Verza M, Teasuro P, Varricchio M, and D’Onofrio F. Totalbody and myocardial substrate oxidation in congestive heart failure //Metabolism, 1994;43:174-179.
24. Yazaki Y, Isobe M, Takahashi W, Kitabayashi H, Nishiyama O, Sekiguchi M, and Takemura T. Assessment of myocardial fatty acid metabolic abnormalities in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy using 123I BMIPP SPECT: correlation with clinicopathological findings and clinical course //Heart,1999;81:153-159.

25. Sack MN, Rader TA, Park S, Bastin J, McCune SA, and Kelly DP. Fatty acid oxidation enzyme gene expression is downregulated in the failing heart //Circulation, 1996;94: 2837-2842.
26. Eichhorn EJ, Bedotto JB, Malloy CR, Hatfield BA, Deitchman D, Brown M, Willard JE, and Grayburn PA. Effect of betaadrenergic blockade on myocardial function and energetics in congestive heart failure. Improvements in hemodynamic, contractile, and diastolic performance with bucindolol //Circulation, 1990;82:473- 483.
27. Eichhorn EJ, Heesch CM, Barnett JH, Alvarez LG, Fass SM, Grayburn PA, Hatfield BA, Marcoux LG, and Malloy CR. Effect of metoprolol on myocardial function and energetics in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study// J Am Coll Cardiol, 1994;24:1310-1320.
28. Wallhaus TR, Taylor M, DeGrado TR, Russell DC, Stanko P, Nickles RJ, and Stone CK. Myocardial free fatty acid and glucose use after carvedilol treatment in patients with congestive heart failure // Circulation, 2001;103:2441–2446.
29. Andersson B, Blomstrom-Lundqvist C, Hedner T, and Waagstein F. Exercise hemodynamics and myocardial metabolism during long-term beta-adrenergic blockade in severe heart failure //J Am Coll Cardiol, 1991;18:1059-1066.
30. Kuum M., Kaasik A., Joubert F., Ventura-Clapier R., Veksler V. Energetic state is a strong regulator of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ loss in cardiac muscle: different efficiencies of different energy sources //Cardiovasc Res, 2009;83;1: 89-96.