

ДИСТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ

А.Л. Калинин, А.И. Грицук, Э.Н. Платошкин, С.В. Воронин, Е.Л.Красавцев

Гомельский государственный медицинский университет

У больных хроническим вирусным гепатитом ранними признаками миокардиодистрофии являются неспецифические изменения на ЭКГ конечной части желудочкового комплекса и диастолическая дисфункция левого желудочка первого типа по Appleton. Установлено, что снижение активности Na^+/K^+ -АТФазы эритроцитов наряду с уменьшением активности сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах периферической крови следует считать ранним доклиническим признаком нарушения энергетического обмена внутри клетки при дистрофическом поражении миокарда.

Ключевые слова: дистрофическая кардиомиопатия, вирусный гепатит.

DYSTROPHIC CARDIOMYOPATHY IN PATIENTS WITH CHRONICAL VIRAL HEPATITIS

A.L. Kalinin, A.I. Gritsuk, E.N. Platoshkin, S.V. Voronin, E.L. Krasavtsev

In patients with chronic viral hepatitis the earlier signs of myocardiodystrophy are non-specific changes in ECG of the finite part of ventricular complex and I-type diastolic dysfunction of the left ventricle by Appleton. It has been detected that the decrease of Na^+/K^+ -ATPase activity of erythrocytes along with the decrease of succinate dehydrogenase activity in peripheral blood lymphocytes is to be considered as an earlier pre-clinic sign of intracellular energy metabolism disturbance at dystrophic affection of myocardium.

Key words: dystrophic cardiomyopathy, viral hepatitis

Дистрофическая кардиомиопатия (в Республике Беларусь и работах стран СНГ признан термин миокардиодистрофия) — это невоспалительное, некоронарогенное поражение миокарда различной известной этиологии, характеризующееся изменением нормального течения обменных процессов в миокарде с последующим нарушением его функции.

Метаболические поражения миокарда на сегодняшний день остаются наименее изученной областью в кардиологии, нет четких диагностических критериев миокардиодистрофии. Общепризнанным в диагностике данной группы заболеваний является изменение конечной части желудочкового комплекса электрокардиограммы в виде инверсии или сглаженности зубцов Т на ЭКГ [1, 6, 11]. Эти изменения обусловлены нарушением механизма электрогенеза возникающего при миокардиодистрофии, так как электрические процессы в миокарде наиболее чувствительны к нарушению

метаболизма и зависят от градиента концентрации ионов K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , скорости диффузии электролитов через клеточные мембраны. Она регулируется катехоламинами и зависит от состояния проницаемости клеточных мембран и функционального состояния ионных АТФаз, активность которых связана с уровнем энергизации кардиомиоцитов. Электролитный, гормональный дисбаланс, нарушение других видов обмена, а также мембранопатии и ферментопатии кардиомиоцитов, характерные для больных с выраженными метаболическими отклонениями, сопровождаются изменениями ЭКГ, в основном, конечной части желудочкового комплекса. Считается, что наряду с изменением комплекса ST-T важнейшим электрокардиографическим признаком метаболических кардиомиопатий является неустойчивость (лабильность) этих изменений. Амплитуда, форма или полярность зубцов Т изменяется либо спонтанно, либо под воздействием ряда факторов. Именно эта особенность

используется в фармакологических пробах при дифференциальной диагностике выше перечисленных изменений ЭКГ при миокардиодистрофиях от подобных изменений ЭКГ, обусловленных ишемией миокарда, при которой отсутствует быстрое восстановление формы и (или) полярности зубцов, образующих конечную часть желудочкового комплекса [3, 5].

Миокардиодистрофия при заболеваниях печени наблюдается очень часто, что обусловлено патогенным влиянием на миокард этиологических факторов, вызывающих поражение центрального гомеостатического органа — печени. Так, например, нарушение питания (недостаточность белков, витаминов и др. микронутриентов), диспротеинемия, электролитный и гормональный дисбаланс, действие токсинов, в том числе пероксидной природы, отмеченное при вирусном гепатите, одновременно оказывает негативное влияние и на печень, и на миокард [10].

В литературе имеются описания миокардита и постмиокардитического кардиосклероза в сочетании с HCV-инфекцией, в том числе с обнаружением HCV-РНК в ткани миокарда [11]. Эти данные указывают на необходимость проведения дифференциальной диагностики воспалительных изменений в миокарде и миокардиодистрофий у больных заболеваниями печени вирусной этиологии.

Целью нашего исследования являлось выделить характерные диагностические критерии для метаболического поражения миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом.

Материалы и методы

Обследовано 50 больных (21 женщина и 29 мужчин) с хроническим гепатитом с минимальной и умеренной степенью активности в возрасте от 20 до 62 лет, средний возраст $35 \pm 6,4$ лет. У большинства больных выявлен гепатит вирусной этиологии: 47 больных — ХГС, 1 больной — ХГВ, 2 больных — аутоиммунный гепатит. У двух больных выявлен цирроз печени. Всем больным проводилось динамическое клиническое обследование: биохимический анализ крови (АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза, K^+ плазмы, Na^+ плазмы, K^+

эритроцитов, Na^+ эритроцитов, протеинограмма, билирубин, мочевины, глюкоза, общий холестерин), ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях, велоэргометрия (ВЭМ), эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Диагностика хронического гепатита и цирроза печени проводилась в соответствии с классификацией, предложенной международным конгрессом гастроэнтерологов (Лос-Анджелес, 1994), принятой в РФ, нашедшей отражение в МКБ-10. Морфологическое подтверждение диагноза, степень воспалительной активности и стадию патологического процесса в печени определяли, используя «гистологический индекс активности Knodell», тяжесть цирроза печени оценивали по Child, Turcotte, Pugh.

У лиц контрольной группы отсутствовали анамнестические указания на перенесенный вирусный гепатит, травмы, оперативные вмешательства, переливания крови и ее препаратов, употребление алкоголя. При клиническом и инструментальном обследовании не обнаружено увеличения печени. Биохимические показатели сыворотки крови практически здоровых людей были в пределах нормы.

Всем обследованным определяли в сыворотке крови маркеры инфицирования HBV и HCV (HBsAg, HBeAg, анти-HBe, анти-HBc, анти-HBc IgM, анти-HBs, анти-HCV, анти-core HCV IgM) — лица с маркерами вирусного гепатита В и D в исследование не вошли. Использовали коммерческие системы иммуноферментного анализа НПО «Диагностические системы», ДИА-плюс, LaRosch. Определение ДНК HBV осуществляли методом полимеразно-цепной реакции. Определение анти-HDV и анти-HDV IgM проводили с помощью коммерческих наборов ИФА НПО «Диагностические системы». Определение РНК HCV проводили методом ПЦР с помощью диагностикумов «Amplicor», LaRoche, НПО «Литех» (Россия).

Сравнение показателей контрольной группы и группы больных гепатитом проводили по критерию Манна-Уитни.

Результаты и обсуждения

У 40% больных выявлены изменения в биохимическом анализе крови в виде гипербилирубинемии, повышение активности ферментов (аланинаминотрансферазы (АлАТ) и щелочной фосфатазы), снижение протромбинового индекса. У некоторых пациентов отмечалась диспротеинемия и повышение содержания в крови гамма-глобулинов. У 42% больных имелось увеличение размеров печени, подтвержденное ультразвуковым исследованием. Данные лабораторных и инструментальных методов исследования свидетельствуют о выраженном нарушении функции печени.

Принимая во внимание исключительно важную роль печени в гомеостазе и интеграции метаболизма всех органов и тканей, отметим, что основной патологический процесс, первично протекающий в гепатоцитах, вызывает в них определенные изменения обменных процессов, которые через многочисленные механизмы межорганной связи сказываются на метаболизме миокарда. Диспротеинемия и сопутствующие ей качественные и количественные изменения пула свободных аминокислот и других метаболитов крови, несомненно, отражаются на функциональном состоянии ферментов, сократительных и структурных белков кардиомиоцитов, что, в конечном итоге, приводит к развитию низкоэнергетического состояния, т.е. нарушению утилизации и ресинтеза макроэргических фосфатов. Это, в свою очередь, отражается на такой интегральной функции миокарда, как процесс электрогенеза и может регистрироваться в виде изменений конечной части желудочкового комплекса ЭКГ.

По данным наших исследований, характерные изменения на ЭКГ наблюдались у 4-х больных (8%) из группы обследованных.

Результаты эхокардиографических (ЭхоКГ) исследований свидетельствуют о наличии диастолической дисфункции левого желудочка по первому типу по Appleton et al. [12, 13] у 5 пациентов (10%) из группы обследованных (что соответствует начальному нарушению диастолического наполнения левого

желудочка и характеризуется удлинением периода изоволюмического расслабления левого желудочка, снижением скорости и объема раннего диастолического кровотока, увеличением кровотока во время предсердной систолы с сохранением конечного диастолического давления в левом желудочке на нормальном уровне). Следует отметить, что у всех 5-ти пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка выявлены характерные изменения в биохимическом анализе крови. Клинические признаки хронической сердечной недостаточности в форме снижения толерантности к физической нагрузке наблюдались у трех пациентов из данной группы.

Определение цитохимической активности лимфоцитов периферической крови больных показало резкое снижение активности сукцинатдегидрогеназы ($5,8 \pm 0,2$ в отличие $10,2 \pm 0,15$ в контроле). Поскольку сукцинатдегидрогеназа является важнейшим митохондриальным ферментом, снижение ее активности характеризует состояние аэробного энергетического обмена, в том числе и кардиомиоцитах.

Нарушения метаболизма при миокардиодистрофии могут быть разной степени выраженности — от легкой и обратимой, до самой тяжелой, приводящей к резкому нарушению сердечной деятельности. Наиболее чувствительными к нарушению метаболизма в миокарде являются процессы электрогенеза, которые, как уже отмечалось, являясь интегральным параметром миокарда, в первую очередь зависят от активности ионных транспортных АТФ-аз, которые определяют трансмембранный градиент (отношение) концентрации ионов K^+ и Na^+ .

Оценить состояние ионных градиентов клетки можно путем прямого или косвенного определения активности Na^+/K^+ АТФ-азы, которая, к тому же, характеризует и состояние энергетического обмена в клетке. Поскольку процессы выхода Na^+ и входа K^+ сопряжены, индекс внутриклеточного соотношения этих ионов является более надежным критерием, чем их абсолютная концентрация. Более того, установлено, что активность Na^+/K^+ АТФ-азы эритроцитов человека хорошо

коррелирует (находится в прямой пропорциональной зависимости) с величиной коэффициента $K^+_{\text{эп}}/Na^+_{\text{эп}}$ [7].

Принимая во внимание то, что современными неинвазивными методами в миокарде человека практически невозможно определить величину градиентов основных ионов электрогенеза (K^+ и Na^+), мы оценивали состояние этих градиентов на примере модельной клетки — эритроцита.

Эритроциты не являются «электровозбудимой» тканью, тем не менее, в общих чертах, имеют те же закономерности регуляции трансмембранных ионных потоков, что и в возбудимых тканях. Кроме того методом регистрации кинетики равновесного обмена ^{23}Na и ^{22}Na было установлено, что в эритроцитах человека около 50—70% трансмембранного потока натрия связано с работой Na^+/K^+ АТФ-азы (натриевого насоса) [8].

Всем обследованным с помощью средней пламенной фотометрии и ионометрии определялось содержание K^+ , Na^+ в плазме крови и отмытых в изотоническом растворе хлорида магния эритроцитах. Эритроциты, в данном случае, были использованы в качестве «модельной» клетки, что позволяет нам косвенно судить об их концентрации в клетках сердечной мышцы.

Результаты исследования электролитного баланса показали, что у больных гепатитом наблюдаются его значительные нарушения. Так, например, обнаружено достоверное снижение в плазме крови больных содержания ионов калия ($3,72 \pm 0,12$ мМ/л против $4,34 \pm 0,14$ мМ/л в контроле). У 30% обследованных наблюдалось снижение в плазме уровня ионов K^+ ниже 3,40 мМ/л, при их средней концентрации 3,73 мМ/л (табл. 1).

Изменения в содержании ионов натрия также выражались в форме снижения ($134,89 \pm 1,17$ мМ/л против $138,58 \pm 1,52$ мМ/л у здоровых лиц), которое, однако, не достигало достоверных различий. Более того, у четверти (26%) обследованных больных

концентрации Na^+ в плазме крови была ниже 130 мМ/л (при средней величине составивший $134,89 \pm 1,17$ мМ/л).

Суммарное содержание этих ионов в плазме крови больных гепатитом, которое характеризует осмолярность крови, образуемую данными электролитами, также снижается до $138,61 \pm 1,24$ мМ/л против $142,92 \pm 1,50$ мМ/л в контроле. Обнаруженная гипокалиемия и гипонатриемия могут быть, вероятно, расценены как проявления вторичного гиперальдостеронизма, характерного для больных с данной патологией [4].

Исследование ионного баланса эритроцитов выявлено резкое снижение внутриклеточного содержания ионов K^+ до $57,63 \pm 2,19$ мМ/л против $74,19 \pm 1,50$ мМ/л в контроле. В то же время, в эритроцитах значительно возрастает внутриклеточное содержание ионов Na^+ до $13,56 \pm 0,53$ мМ/л против $10,81 \pm 0,40$ мМ/л в контроле. Отметим, что у 42,3% пациентов уровень Na^+ в эритроцитах был ниже средней величины — 13,56 мМ/л. В результате этих изменений, суммарное содержание ионов калия и натрия внутри эритроцита достоверно падает в группе больных гепатитом до $71,18 \pm 2,17$ мМ/л против $85,00 \pm 2,03$ в контроле.

Принимая во внимание то, что перенос ионов Na^+ из клетки, как уже отмечалось, сопряжен путем антипора с ионами K^+ , для оценки трансмембранного распределения ионов весьма полезным оказался расчет отношения внутриклеточных концентраций калия и натрия $[K^+]_{\text{эп}}/[Na^+]_{\text{эп}}$, которое, находится в прямой зависимости от активности натриевого насоса и является надежным критерием активности натриевого насоса эритроцитов [9]. Эти расчетные данные свидетельствуют о достоверном снижении указанного коэффициента с $7,12 \pm 0,21$ в контроле до $4,71 \pm 0,29$ мМ/л у больных гепатитом. Совокупность полученных результатов свидетельствует в пользу снижения активности Na/K АТФ-азы мембран эритроцитов.

Таблица 1

Показатели электролитов больных хроническим вирусным гепатитом

Показатель	Больные хроническим гепатитом N=50	Контроль N=50	Достоверность различий
	M ± m	M ± m	
K+ плазмы	3,72 ± 0,12345	4,34 ± 0,15	0,0001
Na+ плазмы	134,89 ± 1,17	138,58 ± 1,52	0,2
K+ эритроцитов	57,63 ± 2,19	74,19 ± 1,83	0,0001
Na+ эритроцитов	13,56 ± 0,53	10,81 ± 0,40	0,0001
Kэп/ Naэп	4,71 ± 0,30	7,12 ± 0,21	0,0001

Изменение внутриклеточного соотношения электролитов свидетельствует о нарушении энергетического обмена внутри клетки. Так как механизмы регуляции работы Na^+/K^+ -АТФ-азы в клетках возбудимых и невозбудимых тканей схожи, то по изменению активности данного фермента расположенного на мембране эритроцита можно косвенно судить о нарушении функции Na^+/K^+ -АТФ-азы в кардиомиоцитах, поскольку другого метода определения электролитов в функционирующем кардиомиоците на сегодняшний день нет. Следует учитывать, что группу обследованных составили больные вирусным и аутоиммунными поражениями печени. У 18% из них выявлены клинические признаки, свидетельствующие о нарушении функции миокарда (подробнее эти признаки описаны выше), тогда как снижение содержания калия в отмытых эритроцитах наблюдалось у 91% больных вирусным гепатитом. Поэтому изменение активности Na^+/K^+ -АТФ-азы можно считать ранним доклиническим признаком дистрофического поражения миокарда.

Выводы

1. Наряду с неспецифическими изменениями на ЭКГ конечной части желудочкового комплекса ранним признаком миокардиодистрофии является диастолическая дисфункция левого желудочка первого типа по Appleton et al.

2. Снижение активности Na^+/K^+ -АТФ-азы эритроцитов наряду с уменьшением активности сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах периферической крови следует считать ранним доклиническим признаком нарушения энергетического обмена внутри клетки при дистрофическом поражении миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазов В.А., Благодосклонная Л.В., Шлякто Б.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. — СПб. — 1999. — 202 с.
2. Бова А.А., Трисветова Е.Л. Хроническая сердечная

недостаточность. — Минск, 2002. — 128 с.

3. Гуревич М.А., Саид-Уз-Заман, Гордиенко Б.В. Актуальные аспекты дифференциальной диагностики коронарогенных и некоронарогенных заболеваний миокарда // Клиническая медицина. — 1997 — Т. 75, № 4 — С. 28—32.

4. Зилва Дж., Пеннели П.Р. Клиническая химия в диагностике и лечении — М., Медицина, 1988. — 528 с.

5. Кушаковский М.С. Метаболические болезни сердца. — СПб. — 2000 — 126 с.

6. Самойлова Н.В., Гришио Л.П., Соколов Е.И. Синдром миокардиодистрофии при наследственных миопатиях // Кардиология. — 1998. — № 9. — С. 51—55.

7. Струков А.И., Пауков В.С. Изменение морфологии сократительного миокарда и нарушение транспорта электролитов при некоторых повреждениях сердца // Кардиология. — 1981. — № 5. — С. 7—20.

8. Орлов С.Н. Транспорт одновалентных катионов через плазматическую мембрану клеток электрически невозбудимых тканей // Успехи соврем. биол. — 1985. — №5. — С. 203—218.

9. Нестеров В.П. О взаимосвязи между ионным составом и функциональной активностью скелетных мышц крысы // Журн. эволюц. биохим. и физиол. — 1978. — №5. — С. 453—459.

10. Палеев Н.П., Одинокова В.А., Гуревич М.А., Найштут Г.М. Миокардиты. — М. — 1982. — 245 с.

11. Палеев Н.П., Гуревич М.А. Клиническая медицина // Некоронарогенные заболевания миокарда. Состояние проблемы. — 1998. — Т. 76, № 9 — С. 4—7.

12. Appleton C.P., Hatle L.K., Popp R.L. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study // J.Am. Coll. Cardiol. — 1988. — Vol 12. — P. 757.

13. Appleton C.P., Hatle L.K., Popp R.L. Demonstration of restrictive ventricular physiology by Doppler echocardiography // J.Am. Coll. Cardiol. — 1988 — Vol. 11 — P. 426.