

СЛУЖБА  
ИЗВЕСТИЯ

2  
1999

ДУДА О.К.

Національний медичний університет ім. акад. О.О.Богомольця, м. Київ,  
кафедра інфекційних хвороб — зав. кафедрою, проф. Возіанова Ж.І.

УДК 616.931: 616.12-092

## ПОШКОДЖЕННЯ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ДИФТЕРІЮ: ТЕРМІНОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ

*ключові слова:*

*дифтерія, міокардит, патогенез, термінологія.*

З початку 90-х років в Україні відбувається епідемія дифтерії (Д), головною рисою якої є те, що найбільша кількість хворих — доросле населення. Головна причина смерті серед хворих на дифтерію — пошкодження міокарду [5, 6, 14].

Питання про те, які ж зміни відбуваються у міокарді при дифтерії піднімається досить давно. При пошкодженні серцево-судинної системи у хворих на дифтерію ми зустрічаємося з цілою гаммою понять — від таких як “інфекційне серце”, “дифтерійна міокардіодистрофія”, “міокардоз”, до клінічного поняття “дифтерійний міокардит” [15, 17, 18].

О.О. Колтипін (1939) описав симптомокомплекс під назвою “інфекційне серце”. Патогенез його достатньо складний. Більша частина симптомів може бути пояснена з позицій ураження як симпатичної, так і парасимпатичної нервових систем [12, 19], що було підтверджено морфологічними дослідженнями. Пусковим механізмом розвитку тяжких, небезпечних для життя, ускладнень з боку серцево-судинної системи є токсичне ураження інтра- та екстракардіального апарату серця та інших відділів мережі вегетативної нервової системи. Опосередкований вплив на тяжкість ускладнень має одночасне первинне ураження дифтерійним токсином (ДТ) й надниркових залоз [9, 13].

Дистрофічні процеси у міокарді виникають внаслідок багатьох причин. Дистрофія міокарду, у вузькому розумінні цього поняття, виникає внаслідок анемії, ендокринних порушень, авітамінозів, різних інтоксикацій; у широкому розумінні — є наслідком втоми, кисневого голодування і складних біохімічних порушень в міокарді у хворих на цілий ряд захворювань, такі як вади розвитку серця, емфізема легень, гіпертонічна хвороба, як складова частина міокардитів та інших. Таким чином, в основі дистрофічних процесів лежать нейротрофічні зміни, які викликають порушення фізико-хімічних структур серцевого м'язу. Деякі спільні клінічні риси з дистрофією міокарда представлені F. Wurmman при описанні дегенеративних змін серцевого м'язу, які автор назвав “міокардозом”. При міокардозі, як і при нефрозі, він відмітив значні порушення обміну, в першу чергу білкового — диспротеїнемії [7, 11].

Розглядаючи з позиції патологічної анатомії і патогенезу зміни у міокарді, терміном “міокардит” слід називати групу пошкоджень міокарду, загальнопатологічною основою якої є запалення з його класичною тріадою структурних проявів: альтерацією, ексудацією і проліферацією. Окреслення поняття “міокардит” і відокремлення його від ряду суміжних понять саме й встановлюється шляхом виявлення цієї тріади в гістологічній картині пошкодження міокарду. Морфологічні критерії є абсолютними в діагностиці міокардиту.

Співвідношення альтеративних, ексудативних і проліферативних процесів встановлює відому варіабельність морфологічної картини пошкодження міокарду при різній патогенній дії збудника. У деяких випадках особливо виразно проявляються дистрофічний, некробіотичний і некротичний компоненти, тобто альтеративний характер реакцій міокарду на патологічну дію збудника. При цьому виникає питання: чи можна трактувати такі форми як паренхіматозне запалення з переважними проявами альтерації, чи має місце пошкодження лише паренхіматозних елементів міокарду. Відмічався й паренхіматозний патоген-

ний ефект без залучення в процес строми з ексудативною і проліферативною реакціями. В таких випадках виникає важка проблема практичної і теоретичної диференціації дистрофії міокарду і міокардиту.

І.М. Ганжа та співавт.(1993) стверджують, що міокардити — це запальні захворювання міокарду, які можуть виникати як від безпосереднього впливу патогенного агенту на міокард, так і внаслідок імунних порушень, які визначаються антигенними властивостями патогенного агента, або ж від первинних аутоімунних порушень, причина виникнення яких лишається часто нез'ясованою. В той же час бактерійні та вірусні інфекції є головною причиною міокардитів інфекційно-алергічного або токсико-алергічного характеру. На інфекційні захворювання, як причину міокардитів, припадає 80,6 % загальної кількості міокардитів.

Неможливо беззаперечно стверджувати, що як у клінічній, так, частково, й у патолого-анатомічній практиці, цей термін має завжди такий зміст та значення. Інколи під клінічним діагнозом "міокардит" проходять дистрофічні зміни у міокарді, які супроводжуються розширенням порожнин шлуночків, ожирінням серця, склеротичними змінами у міокарді на тлі різноманітних причин, особливо внаслідок атеросклероза [4, 9, 20].

Згідно В.І. Давидовського (1961), — міокардит, як такий, не є самостійною хворобою, це лише симптом різноманітних, насамперед інфекційних захворювань.

Симптоми ураження ЦНС, ендокринної, гемостатичної систем, які лежать в основі стрес-інтоксикаційного, тромбогеморагічного, серцево-судинного та інших синдромів (...міокардіопатія, яка проявляється болем у серці, тахікардією, розширенням меж серця і приглушенням його тонів, збільшенням розмірів печінки, порушенням її функції за даними біохімічних досліджень, тощо) — усе це складові патогенезу, патологічної анатомії та клініки інфекційних хвороб ( IX ) [3].

Серед бактерійних інфекцій до пошкодження міокарду найбільш часто призводить дифтерія (Д), що обумовлено як дією дифтерійного екзотоксину у вигляді глобулярного білку, так і неспецифічних факторів пошкодження. Молекула екзотоксину складається з двох фрагментів — А і В, які з'єднані між собою дисульфідними містками [ 23 ].

Саме пошкодження серця у хворих на дифтерію різними авторами трактується по-різному: деякі вважають, що дифтерійний міокардит (ДМ) є ускладненням дифтерійного процесу, інші науковці висловлюють думку про те, що ДМ не є ускладненням, а лише синдромом, який максимально проявляє себе за тяжкого перебігу хвороби [3, 10, 16].

Подібні міркування виникають при аналізі механізму і суті пошкодження серцевого м'яза при дифтерії: чи є ці зміни міокардитом в істинній суті цього поняття, чи тільки некротичним процесом в клітинах серцевих м'язів, які виникали під дією ушкоджуючих факторів *Corynebacterium diphtheria* [1, 4, 16]. Беручи до уваги те, що головними були процеси ареактивного міолізу та "гніздової" депаренхімізації з дуже незначною реакцією строми та класичною картиною клінічного міокардиту, такий процес було рекомендовано розглядати як міокардит.

За даними ехокардіографії (ЕхоКГ) для пошкодження міокарду при дифтерії характерне незначне порушення систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ), яке проявляється при перебігу захворювання середньої ступеню тяжкості зниженням ударного викиду (УВ) і фракції викиду (ФВ), в той час як за тяжкого перебігу продовжує зменшуватися ФВ, виникає дилатація порожнини ЛШ до кінця діастолі, знижується серцевий індекс (СІ). Особливістю порушення кардіогемодинаміки при тяжкому пошкодженні міокарду у хворих на Д є більший ступень систолічної дисфункції ЛШ (підвищення кінцевого діастолічного індексу — КДІ і зниження ФВ), що свідчить про більш значні зміни міокарду [3, 22].

Механізм пошкоджуючої дії дифтерійного токсину (ДТ) на різні органи та системи на сучасному етапі можна описати наступним чином. Потрапивши у кров, ДТ взаємодіє з клітинами за допомогою зв'язку з цитоплазматичними рецепторами, хімічна природа яких повністю на цей час не встановлена. Відомо, що цитоплазматичні рецептори можуть зв'язувати, крім ДТ, ще й лейкоїни, конкавалін А, аденілінуклеотид, аденозинфосфати, глікопротеїди овальбуміна та інш., таким чином вони є мало специфічними. При зв'язуванні аналогічних речовин з клітинними рецепторами відбувається їх конкурентне блокування і клітина набуває резистентності до токсину [11, 13, 19]. Патогенез ДМ показаний на схемі 1.

Вважається, що при дифтерії можуть пошкоджуватися будь-які клітини, особливо за наявності високої концентрації ДТ, але найчастіше пошкоджуються клітини-мішені: кардіоміоцити, олігодендрогліюцити, лімфоцити, ендотеліальні клітини артерійного русла, тромбоцити, гранулоцити [1, 8, 9].

Молекула екзотоксину складається з двох фрагментів — А і В, які з'єднані між собою дисульфідними містками (23). Рецептори клітин усіх типів зв'язують ДТ лише за інтактного стану його молекули, оскільки будь-які інші зміни та модифікації дисульфідних містків між А і В-фрагментами призводять до повної втрати можливості ДТ взаємодіяти з рецепторами цитоплазматичної мембрани. Процес зв'язування ДТ з рецепторами проходить у дві стадії: перша стадія — поворотня, триває від 30 хвилин до 8 годин; друга стадія — безповоротня, триває, за останніми даними, близько 30-60 хвилин.

Безповоротня стадія фіксації ДТ закінчується створенням транспортної системи для А-фрагмента і його надходженням у цитоплазму клітини, що робить ДТ недосяжним для дії антитоксичної сироватки. Окрім адсорбційного ендочитозу, ДТ здатний транспортуватися до клітин-мішеней шляхом піноцитозу.

В. Wittels і К. Bressler (1964) була запропонована концепція патогенезу Д, яка отримала підтвердження в експерименті і клініці. Головною ідеєю цієї концепції є гальмування карнітинчовникового механізму при пошкодженні серцевого м'яза. О. Ramos і співавт. (1993), повідомили про високу ефективність застосування екзогенного карнітину при лікуванні та профілактиці міокардиту у хворих на дифтерію.

Внаслідок блокади карнітинчовникового механізму ДТ порушуються магістральні шляхи обміну білків (амінокислот), жирів та вуглеводнів в силу того, що ацетил-КоА не може бути перенесеним через цитоплазматичну мембрану мітохондрій і вступити до циклу Кребса [21, 24]. Клітина починає зазнавати енергетичного "голоду", але, зважаючи, що АТФ є фактором, який підтримує гомеостаз клітини, іде розвиток компенсаторних процесів. Вони мають на меті підтримання достатнього утворення АТФ. Найважливішими з них є наступні:

- в умовах "аварійної" перебудови енергетичного обміну відбувається трансформація — окислення жирних кислот (жирні кислоти у звичайних умовах є головним джерелом для синтезу макроергів у міокарді, покриваючи понад 60 % потреб серця в субстратах окислення), внаслідок чого активується метаболізм вуглеводнів; це супроводжується значною інтенсифікацією гліколізу (гліколітичний "вибух"); міокард, на відміну від скелетних м'язів, має відносно низький потенціал активності ферментів гліколізу, за винятком лактатдегідрогенази (ЛДГ), тому цей механізм компенсації досить швидко виснажується;

- активується метаболізм амінокислот, які можуть залучатися до циклу Кребса на різних стадіях останнього без посередництва карнітину [24]; з позиції можливого залучення амінокислот у біоенергетику міокарду потенційно більш активними речовинами є глутамат, аспартат, аспарагін, гістидин і глутамін.

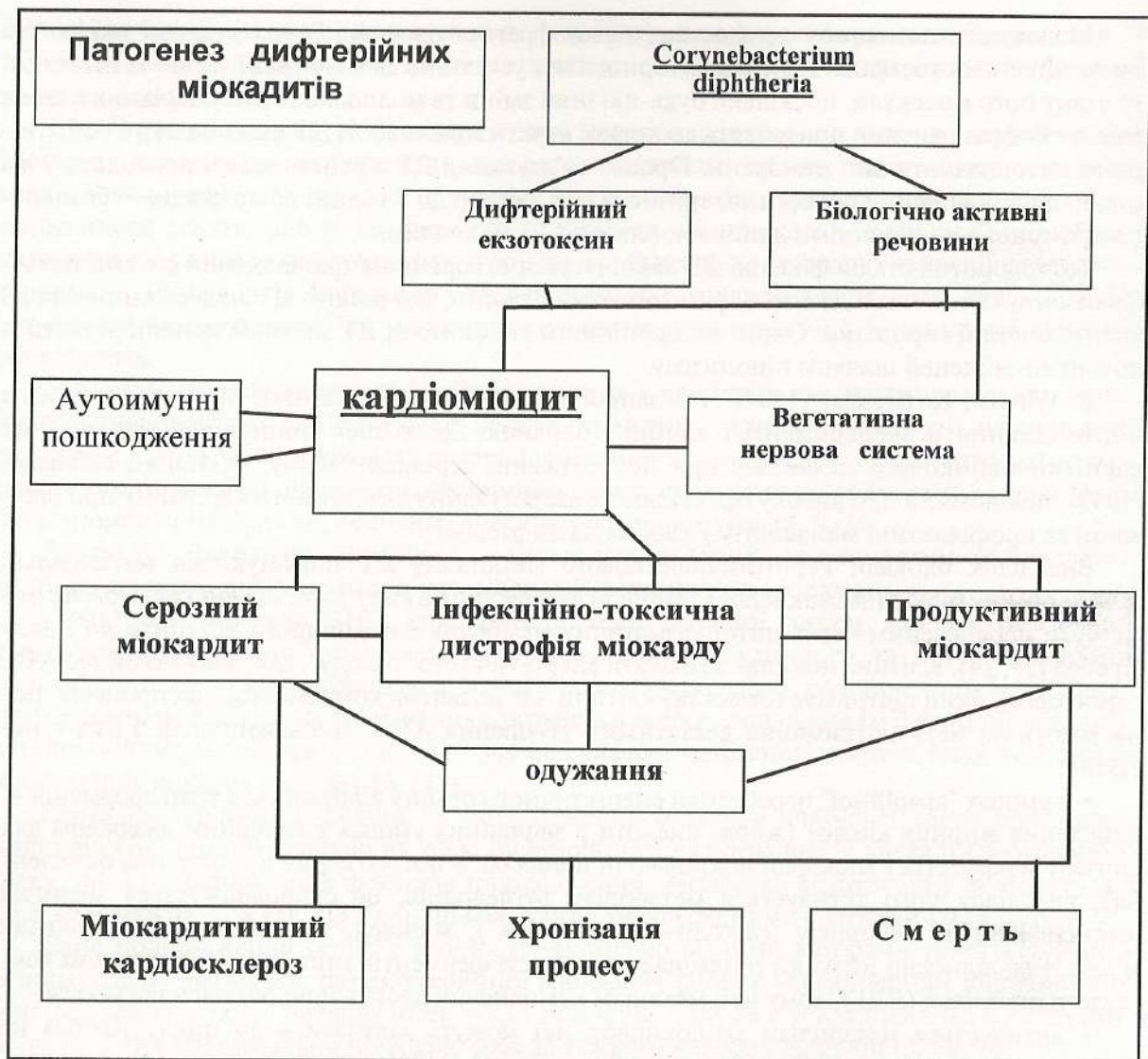
Внаслідок активації вказаних вище процесів у цитозолі починають накопичуватися в більшій кількості жирні кислоти, які токсично діють на клітину — призводять до порушення окислення та фосфорилування [12, 19].

За активації вище вказаних процесів, у цитоплазмі накопичуються також відновлені форми NAD і протони. Для зменшення концентрації протонів частина з них зв'язується піровиноградною кислотою за допомогою ЛДГ, активність якої в міокарді є найбільш високою, з подальшим утворенням молочної кислоти (МК). Накопичення відновлених форм NAD призводить до пригнічення ферментів, які каталізують окислення пірувату до ацетил-КоА та цитратсинтетази [26].

При тяжкому пошкодженні міокарду відбувається прогресуюче накопичення відновлених форм NAD, лактату та іонів водню, це призводить до пригнічення гліколізу, що обов'язково закінчується загибеллю клітин.

На думку В.І. Покровського (1997), міокардит повинен розглядатися не як ускладнення дифтерійного процесу, а як обов'язковий закономірний прояв дифтерійної інфекції.

Таким чином, термін "міокардит" у хворих на дифтерію не визначає всієї суті патологічного процесу при цьому інфекційному пошкодженні міокарду, не відтворюють її в повній мірі й інші терміни. При дифтерійному процесі, на відміну від інших міокардіодистрофій, порушуються насамперед механізми автоматизму і внутрішньосерцевої провідності, які поглиблюються розладами екстракардіальної іннервації. Наслідок цих змін — порушення скоротливої функції міокарда. Ці патогенетичні механізми зумовлюють своєрідність ураження серця при дифтерії і специфічність багатопланового терміна дифтерійний міокардит (ДМ).



### Література

1. Астафьева Н.В., Беренбойм М.З., Ефремова Л.В. и др. Дифтерийные миокардиты у взрослых // Сов. медицина.- 1989.- № 4.- С. 74 - 77.
2. Амосова Е.Н., Ткаченко Л.А., Дуда А.К. Особенности клинического течения и функционального состояния миокарда у больных дифтерийным миокардитом // Український кардіологічний журнал.- 1997.- № 4.- С. 48 - 52.
3. Барштейн Ю.А. Патологія органів і систем організму при інфекційних хворобах як компонент їх патогенезу і як ускладнення // Матеріали V-го з'їзду інфекціоністів України (7-9 жовтня 1998 р., м. Тернопіль) - Стор. 359 - 362.
4. Валгма К.Г. Инфекционный миокардит. - Таллинн, Валгус, 1990. -168 с.
5. Возианова Ж.И. Дифтерия: современные аспекты // Лікування та діагностика.- 1996.- № 3.- С. 18 - 21.
6. Возианова Ж.И. Особливості сучасної дифтерії // Матеріали IV-го з'їзду інфекціоністів України, (23-25 вересня 1993 р., м. Вінниця) - Київ, 1993. - С. 20.
7. Ганжа І.М., Лисенко Г.І. Міокардити // Некоронарогенні захворювання серцевого м'яза.- Київ, "Здоров'я".- 1993.- С. 36 - 47.
8. Гуревич М.А., Янковская М.О., Терпигорев С.А. и др. Дифтерийный миокардит ( вопросы патогенеза, клиники, лечения ) // Росс. мед. журнал.- 1996.- № 1.- С. 18 - 21.
9. Дифтерия / Фаворова Л.А., Астафьева Н.В., Корженкова М.П. и др - М., Медицина.- 1988. - 208 с.
10. Клиника, диагностика дифтерийных миокардитов и принципы их лечения (Методические рекомендации) / Возианова Ж.И., Овчаренко П.А., Матяшина В.М. и др. Киев., 1993.- 17 с.
11. Кочеровский Ю.Э. К патогенезу дифтерии // Медицинский журнал Узбекистана.- 1991.- № 6.- С. 38 - 41.
12. Ордян А.М., Ющук Н.Д., Голиков А.П., и др. Поражение сердца при дифтерии // Клин. медицина.- 1998.- № 6.- С. 15 - 20.

13. Пяткин К.Д. Патогенез и специфическая профилактика дифтерии // ЖМЭИ. - 1984, № 2.- С. 7 - 10.
14. Рейдерман М.И. Астафьева Н.В., Бобринская И.Г и др. Особенности миокардитов при дифтерии у взрослых по данным эпидемии 1993 - 94 гг. // Тер. архив.- 1996.- № 4.- С. 61 - 63.
15. Романишин О.Д., Мостюк А.І., Бичківська Є.І. та інш. Ураження серця при дифтерії // Матеріали ІV-го з'їзду інфекціоністів України ( 23-25 вересня 1993 р., м. Вінниця ) - Київ, 1993.- С.70.
16. Лобзин Ю.В. Итало-российская конференция по инфекционным болезням // Эпидемиология и инфекционные болезни.- 1998.- № 3.- С. 61- 63.
17. Мостюк А.І., Марієвський В.Ф., Прокопів О.В. Дифтерія / Львів.- Світ – 1996.- 205 с.
18. Никифоров В.Н., Турьянов М.Х., Ноева Н.А. и др. Миокардит при дифтерии у взрослых // Москва; съезд врачей - инфекционистов в г. Суздале (сентябрь 1992 г.); 2-й том; Москва, Киров - 1992.- С. 407 - 410.
19. Юшук Н.Д., Филиппов П.Г. Поражение миокарда у больных дифтерией // Тер. архив.- Том 69 , 1997.- № 11.- С.10 - 14.
20. Araujo J.A., Campelo A.L., Maia C.M. et al. Miocardite difterica de tipo maligno // Arq. Bras. Cardiol.- 1990.- № 2.- P. 117 - 120.
21. Bohmer T., Molstad P. Carnitine transport across the plasma membrane // Carnitine Biosynthesis, Metabolism and Functions // Ed. R. F. Frenkel.- New York, 1980.- P. 868 - 889.
22. Groundstroem K.W., Molnar G., Lumio J. Echocardiographic follow-up of diphtheric myocarditis // Cardiology.- 1996.-Vol. 87, № 1.- P.79 -81.
23. Madshus Y.H. The N - terminal a - helix of fragment B of diphtheria toxin promotes translocation of fragment A into the cytoplasm of eukaryotic cells // J. Biol. Chem. - 1994.- Vol. 269.- P. 1723 - 1729.
24. Ramos H. C., Elias P. R., Barrucand L., Da Silva J. H. The protective effect of carnitine in human diphtheritic myocarditis // Peditr. Res.- 1984.- P. 815 - 822.
25. Stockins B. A., Lanas F. T., Saavedra J. G. et al. Prognosis in patients with diphtheritic myocarditis and bradyarrhythmias: assessment of results of ventricular pacing // Br. Heart J.- 1994.- Vol. 72, № 2.- P. 190-191.
26. Umata T., Moriyama Y., Futai V. et. al. The cytotoxic action of diphtheria toxin and its degradations in intact Vero cells are inhibited by bafilomycin A1 a specific inhibitor of vacuolartype H<sup>+</sup>- ATPase // J. biol. Chem.- 1990.- Vol. 265.- P. 21940 - 21945.

\*\*\*

Удк 616.931:616.12-092

UDK 616.931:616.12-092

Дуда А. К.

**Повреждение сердца у больных дифтерией: терминология и патогенез.**

*В статье проанализированы основные формы поражения миокарда при инфекционных болезнях, в том числе дифтерии, их патогенетические особенности, оценено терминологическое соответствие современным взглядам на механизм действия дифтерийного экзотоксина. Дана патогенетическая схема развития дифтерийных миокардитов.*

Duda A.K.

**Heart damage in the patients by diphtheria: terminology and pathogeny**

*Are considered the damage terminology questions of the cardiac muscle in the patients by diphtheria on the foundation given pathogeny and pathological supervisions. Advanced opinion. That by most suitable term for determination of these damages presents "diphtheria myocarditis".*

Редколегія пропонує читачам висловити свою думку щодо доцільності антибактерійної терапії, принципах вибору антибактерійних препаратів, тривалості курсу лікування ними, а також своє бачення ураження міокарду при дифтерії та принципах їх лікування .