

СЛУШАЮЩИЕ ИЗВЕСТИИ

3
2001

ДУДА А.К.

Национальный медицинский университет, г. Киев,

Кафедра инфекционных болезней

Зав. кафедрой — член-корр. АМН Украины, профессор Возианова Ж.И.

УДК: 616.127-002-02-06-07:616.931

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ИНФАРКТОПОДОБНОМ ВАРИАНТЕ ДИФТЕРИЙНОГО МИОКАРДИТА

ключевые слова:

*дифтерия, дифтерийный миокардит,
инфарктоподобный вариант
дифтерийного миокардита*

Дифтерийные миокардиты (ДМ) — наиболее частое и грозное осложнение дифтерийной инфекции [4, 6, 13, 24, 25]. Чем в более ранние сроки возникает ДМ, тем тяжелее его течение [7, 18, 20, 23].

Клиническая картина ДМ в остром периоде болезни отличается полиморфизмом [7, 8, 10, 12]. Максимов В.А. (1968) выделяет следующие варианты клинического течения миокардитов: малосимптомный, псевдоклапанный, декомпенсированный, аритмический, псевдокоронарный (инфарктоподобный), тромбоэмболический и смешанный. Инфарктоподобные изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), признаки недостаточности кровообращения и повышение специфических энзимов требует проведения дифференциальной диагностики с острым инфарктом миокарда (ОИМ) [26]. За последнее десятилетие изучены и уточнены патогенетические механизмы, дающие понимание о происходящих процессах в миокарде при дифтерийном миокардите, в том числе и с инфарктоподобным вариантом течения [2, 5, 11, 14].

В литературе наличие данного варианта ДМ связывают как с вовлечением в патологический процесс сосудистой стенки и увеличением вязкости крови, приводящим чаще всего к тромбоэмболическим поражениям сосудов различных органов и систем организма, включая сердечную мышцу [1, 11], так и с "некоронарогенным" поражением миокарда.

Выдвигается гипотеза о проникновении дифтерийного токсина (ДТ) и неспецифических факторов повреждения в вегетативные нервные окончания миокарда из мест первичной инокуляции по периневрию блуждающего нерва, имеющего связь с нервным аппаратом как небных миндалин, так и сердца. Периневральное нахождение патогенных субстанций возбудителя делают их недоступными для фагоцитоза, действия протеолитических ферментов и специфических иммунологических реакций, что позволяет им реализоваться в чрезвычайно малой дозе [3, 21, 25].

Сам же ДТ относится к сильнодействующим бактериальным токсинам. В основе его действия лежит способность подавлять биосинтез клеточного белка, вызывать нарушение клеточного дыхания. Поэтому при дифтерии, в первую очередь,

страдают органы с высокой потребностью в энергии — миокард, нервная система, а их поражение характеризуется значительной глубиной и необратимостью процессов [12]. Возникающий энергетический дефицит приводит к гиперфункции митохондрий, которые при этом разрушаются. Разрушение мембран митохондрий приводит к накоплению липидов. Поражение ферментных систем миокарда связано и с включением в патологический процесс и аутоиммунного механизма. ДТ избирательно блокирует цитохром *B* клеточных ферментативных систем. Кроме того, ДТ является антигеном (АГ) и к нему начинают вырабатываться антитела (АТ) [16].

Ограничение окислительного метаболизма ведет к набуханию митохондрий и исчезновению митохондриальных крист. По данным Trump B.F., Arstila A.U. (1975), ультраструктурные изменения погибающей клетки характеризуются расширением цитоплазматической сети, конденсацией вещества митохондрий и изменением их мембран. При разобщении дыхания с фосфорилированием еще больше снижается эффективность окислительного обмена, это выражается в дополнительном снижении уровня АТФ. Недостаточность образования АТФ и, следовательно, фосфокреатина является основной причиной более глубоких изменений обмена веществ, которые происходят в кардиомиоцитах [17].

При развитии тяжелых состояний, граничащих с шоком, ограничен активный транспорт энергии. Начинается выход K^+ из клетки. Мембраны клеточных органов и сама клеточная мембрана становятся более проницаемыми. Особую роль начинают играть лизосомы: распад АТФ и ацидоз лабильзируют лизосомальную мембрану, освобождающиеся гидролазы активируются в слабокислой среде, осуществляют гидролиз белков и липо-протеидов. Этим действием они повреждают клетки, вызывая их некроз [15]. Повышенная проницаемость мембран и некроз клеток приводят к переходу ферментов из тканей в кровь.

Достаточно длительный латентный период и весьма высокая биологическая активность дифтерийного токсина указывают на многоступенчатость процесса, в котором сам токсин может играть роль пускового фактора. С другой стороны, отсутствие тканевой специфичности свидетельствует о нарушении какого-то универсального этапа метаболизма [1]. Этот этап был идентифицирован при изучении действия ДТ на культуру клеток — в интоксигированных клетках сначала резко снижалось образование белков, после чего нарушалась проницаемость клеточных мембран и биосинтез нуклеиновых кислот. Дальнейшее изучение действия ДТ на включение меченых аминокислот в бесклеточных экстрактах из печеночных клеток и ретикулоцитов позволило установить, что нарушение биосинтеза белка возникает на стадии трансляции, причем для проявления ингибирующего действия ДТ необходим термостабильный фактор [17].

Несмотря на многообразие причинных факторов, вызывающих развитие метаболических изменений в кардиомиоците (КМЦ) при миокардите, они могут быть объединены в несколько групп: факторы нарушения электролитного баланса КМЦ, энергетического потенциала мышечной клетки, изменения свойств белка миоплазмы, непосредственного повреждающего воздействия на органеллы клетки. Под влиянием вышеперечисленных факторов изменяется гомеостаз, возникают различные типы метаболических, ультраструктурных нарушений — от небольших до обширных, приводящих к гибели КМЦ [23].

Выделяют обратимое сублетальное и летальное повреждение клеток, в том числе и КМЦ. При сублетальном повреждении отмечается снижение pO_2 , ограничение дыхания, снижение содержания внутриклеточных АТФ и АДФ, неорганического фосфара, повышение гликолиза, увеличение концентрации лактата, снижение рН клетки. Эти изменения оказывают влияние на ультраструктуру клетки, увеличивается объем цитоплазматической сети, повышается вязкость цитоплазмы, подавляется синтез рибонуклеопротеидов (РНП).

Дифференциальная диагностика очаговых повреждений миокарда при его некоронарогенных заболеваниях, включающих и ДМ, всегда представляет немалые трудности. Существует целый ряд общих признаков, облегчающих дифференци-

ровать *очаговые некоронарогенные повреждения миокарда* (ОНПМ) и *очаговые коронарогенные повреждения* сердечной мышцы при ишемической болезни сердца (ИБС). Речь идет прежде всего об электрокардиографических (ЭКГ) изменениях, которые преимущественно локализуются в группе правых грудных отведений. Проявляются они депрессией сегмента ST-T на 3 мм и ниже изолинии, появлением отрицательных зубцов T преимущественно в отведениях V_1 - V_4 , не имеющих, как правило, характерной "коронарной" конфигурации. Изменения эти нестабильны, без «закономерной» эволюции патологических признаков, свойственных коронарным повреждениям миокарда. При ДМ легкой степени тяжести и частично средней отсутствуют характерные для мелкоочагового инфаркта миокарда гуморальные сдвиги, которые проявляются повышением уровня клеточных энзимов КФК, ЛДГ, АсАТ. В большинстве случаев медикаментозные электрокардиографические пробы (калиевая, индераловая и др.) при ДМ редко бывают положительными. При проведении нагрузочных электрокардиографических проб в подостром периоде заболевания, в частности велоэргометрии, удается добиться нормализации ЭКГ в большинстве случаев, хотя при ДМ встречаются и парадоксальные реакции. Клинические признаки ДМ помогают в проведении дифференциальной диагностики инфарктоподобных форм ДМ и ОНПМ при сходных ЭКГ признаках [20].

При ДМ изменения на ЭКГ очагового характера отмечаются до 10%. Обращает на себя внимание своеобразный характер болевого синдрома — боли в области сердца носят длительный, затяжной характер, могут усиливаться в ночное время. Локализация кардиальных болей различна — в области верхушки сердца, за грудиной с иррадиацией в спину и под обе лопатки. Боли могут продолжаться в течение нескольких часов и даже суток. При этом может отмечаться спонтанное улучшение показателей ЭКГ, которые не коррелируют с выраженностью болевого синдрома.

Общими патогенетическими факторами ОНПМ и инфарктоподобного варианта дифтерийного миокардита (ИПДМ) являются развитие тканевой гипоксии, дефицит энергетического обеспечения миокарда. Если дистрофия миокарда достигает степени миолиза, органеллы погибших клеток становятся антигенами и развивается иммунная реакция с образованием комплексов антиген-антитело. Воздействие этих комплексов приводит к усиленному высвобождению многих биологически активных веществ — гистамина, серотонина, гепарина, ацетилхолина и др. лимфоцитами, макрофагами, лейкоцитами, тромбоцитами и другими клетками крови. Биологически активные вещества нарушают структуру микрососудов, вызывая сокращение эндотелиальных клеток с их округлением и нарушением контактов между ними, что приводит к нарушению проницаемости сосудистой стенки, развитию геморрагических проявлений и отеку.

Повышенная реактивность эндотелия при ДМ в посткапиллярно-венулярном отрезке микроциркуляторного русла является ведущим фактором гипоксии, которая в свою очередь обуславливает развитие ацидоза сердечной мышцы с распадом АТФ. При нарастающей гипоксии нарушаются калиево-натриевые соотношения, приводящие к изменению состава электролитов в миокардиоцитах и экстрацеллюлярном пространстве. Активация заключенных в лизосомах протеолитических ферментов вызывает денатурацию белка органелл — миолиз [15].

При ДМ различные фазы миолиза (вакуолизация, дистрофия, мелкокапельное жировое вкрапление) наблюдаются в единичных миокардиоцитах или в их группах. Эти изменения обусловлены деструкцией органелл миокардиоцита: набуханием и вакуолизацией митохондрий, просветлением их матрикса, разрушением крист, истончением и деформацией миофибрилл, расширением канальцев саркоплазматической сети. Вследствие повреждения митохондрий появлялись осмиофильные гранулы, представляющие собой отложение солей кальция и неорганического фосфата. В ряде миокардиоцитов отмечено разрушение мембран как плазмолеммы, так и мембран органелл. Эти изменения проявлялись образованием цитоплазматических отростков из плазмолеммы КМЦ и ее утолщением. Наблюдается образование микропор в ядерной мембране и сарколемме. Обнаруживались очаговые разрушения мембран крист ми-

тохондрий и лизосом. В единичных случаях выявлялась так называемая «штопка» (по Шахламову В.А. 1976) мембранами органелл локально расположенной сарколеммы. Многие КМЦ имели изменения миофибрилл в виде деформации и их резкого истончения. Выявлялись «полосы сокращения», расширения пространств саркоплазматической сети и Т-системы, что сопровождалось формированием контрактур [16].

Данные аутопсии позволили выявить преимущественную локализацию очагов миолиза — правый желудочек, правое ушко, субэндокардиальные слои миокарда, т.е. те участки миокарда, где в условиях эксперимента чаще всего отмечались электролитно-стероидные изменения [21].

В очагах миолиза КМЦ отмечались значительные изменения сосудов микроциркуляторного русла. В капиллярах мышечной стромы определялась деструкция эндотелия в виде вакуолизации цитоплазмы, истончение цитоплазматических отростков. Наблюдалось образование крупных межклеточных пор, истончение и фрагментация базальной мембраны. Изменения сосудов были выявлены не только в зоне миолиза КМЦ, но и в области предсердий (особенно правого). В предсердиях КМЦ при серебрении в околядерной зоне выявлялись аргирофильные гранулы, которые ультраструктурно имели четко очерченные мембраны. Матрикс этих гранул представлен плотным образованием. Гранулы располагались между миофибриллами и цистернами саркоплазматического ретикулула. Они различны по величине и форме. Число аргирофильных гранул в КМЦ увеличивается при нарушениях водно-электролитного обмена, т.к. они ответственны за его нормализацию в миокарде. Ядра КМЦ имели сильно «изрезанную» поверхность. Конденсированный хроматин скапливался у ядерной мембраны или отдельными глыбками распределялся по всей нуклеоплазме [14, 19].

Значительную роль в повреждении КМЦ при дифтерии играют изменения иннервационного аппарата в условиях гипоксии и ацидоза. Эти изменения проявляются дистрофией нервных межмышечных стволов и окончаний, демиелинизацией и распадом миелиновых оболочек, формированием миелиновых телец. В нервных окончаниях выявлялось расслоение и фрагментация миелиновых пластинок. При окраске по Шпильмейеру в некоторых нервных волокнах удалось выявить вакуолизацию осевых цилиндров, их фрагментацию и гомогенизацию. Терминальные веточки были утолщенными, а их окончания были погружены в саркоплазму. Исследование этих структур методом люминесцентной микроскопии показало специфическое желтоватое свечение норадреналина в подходящих к КМЦ нервных окончаниях [11].

Фатальными «осложнениями» ИПДМ могут быть фибрилляция желудочков, прогрессирующая сердечная недостаточность кровообращения и тромбоэмболические осложнения. Более редкими осложнениями являются развитие крупноочагового некроза миокарда, аневризмы левого желудочка и абактериального эндокардита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аникин В.В., Король А.В. Нарушение внутрисердечной гемодинамики у больных с дифтерийным поражением сердца // Кардиология. — 1998. — № 11. — С. 50-52.
2. Борзунов М.В., Тенкачев В.З., Шендрик А.В. Специфические осложнения дифтерийной инфекции // VI Российско-Итальянская научная конференция «Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика» 14-16 декабря 2000 г., г. Санкт-Петербург. — С. 39.
3. Возіанова Ж.І., Голубовська О.А. Особливості клінічного перебігу і діагностика уражень нервової системи при дифтерії на сучасному етапі // Збірник науково-практичних робіт "125 років Центральній міській клінічній лікарні". — Київ, 2000. — С. 139.
4. Возіанова Ж.І. Дифтерія: сучасні аспекти // Лікування та діагностика. — 1996. — № 3. — С. 18-21.
5. Возіанова Ж.І. Особливості сучасної дифтерії // Матеріали IV-го з'їзду інфекціоністів України (23-25 вересня 1993 р., м. Вінниця). — Київ, 1993. — С. 20.
6. Возіанова Ж.І., Овчаренко П.А., Шестакова І.В. Клинико-эпидемиологические особенности дифтерии у взрослых // Врачебное дело. — 1991. — № 8. — С. 106-108.
7. 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.
8. Дуда О.К. Тактика лікування хворих на дифтерію з так званим інфарктоподібним міокардитом // Питання діагностики та лікування. — Київ. — С. 134-135.

9. Капустян В.А., Малеев В.В., Половинкина Н.А. К патогенезу поражения миокарда при дифтерии // Материалы юбилейной научной конференции, посвященной 100-летию первой в России кафедры инфекционных болезней "Инфектология. Достижения и перспективы". Тезисы докладов (22-23 октября 1996 г., г. Санкт-Петербург). — Санкт-Петербург, 1996. — С. 118-119.
10. Кедров А.А. Миокардиты. Общая симптоматика миокардитов. Диагностика и дифференциальная диагностика миокардитов. Общие принципы профилактики и лечения миокардитов. Хронический миокардит и миокардитический кардиосклероз. Дифтерийный миокардит // "Руководство по кардиологии" в 4-х томах / Под ред. Е.И. Чазова— Москва: Медицина.— Т. 3.— 1982. — С. 119-145.
11. Клепцова И.П. Характеристика факторов сосудисто-тканевой проницаемости при дифтерийной инфекции и ангинах // Автореферат дисс... канд. мед. наук Новосибирский гос. мед. институт.— Новосибирск, 1987. — 24 с.
12. 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.
13. Турьянов М.Х., Русакова Е.В., Кашляева Т.К. и др. Особенности этиологии, эпидемиологии и клиники дифтерии у взрослых на современном этапе // Сов. мед.— 1991.— № 1.— С. 75-77.
14. Филиппов П.Г., Венгеров Ю.Я., Рослый И.М. и др. Патогенез и диагностика поражения сердца при дифтерии // Конгресс "Человек и лекарство", 4-й: Тезисы докладов.— М., 1997. — С. 189-190.
15. Фролов В.А., Шкирманте Б.К., Казанская Т.А. Изменение активности ферментов лизосом и некоторых показателей сократительной функции сердца при экспериментальной дифтерийной интоксикации у кроликов // Патол. физиол. эксп. тер.— 1990.— № 2. — С. 8-10.
16. Фролов В.А., Шкирманте Б.К. Защитный лизосомный механизм и его нарушения при дифтерийной интоксикации // Бюлл. эксп. биол. мед.— 1990.— № 5. — С. 434-436.
17. Фролов В.А., Шкирманте Б.К. Активность лизосомных ферментов в кардиомиоцитах, гепатоцитах и крови в динамике экспериментальной дифтерийной интоксикации // Вопр. мед. хим. — 1990.— № 6. — С. 26-28.
18. Чорновіл А.В. Особливості ускладнень при сучасному перебігу дифтерії // Інфекційні хвороби.— Львів, 1994.— Вип. 1.— С. 49-50.
19. Шувалова Е.П., Яковлева Я.И. Характер миокардиопатии у больных дифтерией // Материалы юбилейной научной конференции, посвященной 100-летию первой в России кафедры инфекционных болезней «Инфектология. Достижения и перспективы» (22-23 октября 1996 г.; г. Санкт - Петербург). — Санкт-Петербург.— С. 228-229.
20. Ющук Н.Д., Филиппов П.Г., Филиппов М.Г. и др. Клиническая и инструментальная диагностика поражения сердца у больных токсической дифтерией // Тер. архив.— Том 71, 1999.— № 4.— С. 29-35.
21. Ющук Н.Д., Филиппов П.Г. Поражение миокарда у больных дифтерией // Тер. архив.— Том 69, 1997.— № 11.— С. 10-14.
22. Яковлева И.А. Клиническая характеристика дифтерии с учетом изменений сердечно-сосудистой системы // Автореферат дисс... степ. канд. мед. наук, С-Пб-ий Гос. мед. университет им. акад. И.П. Павлова.— СПб.—1998.— 24 с.
23. Bethel D.V., Nguyen Minh Dung, Ha Thi Loan et al. Prognostic value of electrocardiographic monitoring of patient with severe diphtheria // Clin. Infect. Dis.— 1995.— Vol. 20, № 5.— P. 1259-1265.
24. Demoulin J.C., Servouis J.C., Bury J. Un cas de myocardite diphtherique // Acta cardiol. (Brux.). — 1978.—Vol. 33.— P. 143-154.
25. Reiderman M.I. Cardiac complications in adult diphtheria: analysis of 212 cases // Schweiz. Rundsch. Med. Prax.— 1996.— Dec. 17;85 (51-52).— P. 1647 - 1651.
26. Sakellariou G., Atsalakis E., Vrettos J., Sakellariou B. Schwere Diphtherie mit akutem Myokardinfarkt // Wien. med. Schr.— 1979.— Bd.129, H.9.— S. 249 - 250.

УДК: 616.127-002-02-06-07:616.931

ДУДА О.К.

Клініко-морфологічні особливості ушкодження міокарда при інфарктоподібному варіанті дифтерійного міокардиту

У статті поданий огляд літератури про клінічні і морфологічні особливості ушкодження міокарда у хворих з інфарктоподібним варіантом дифтерійного міокардиту. Розглянуті патогенетичні механізми ушкодження при даному варіанті дифтерійного міокардиту.

UDK: 616.127-002-02-06-07:616.931

DUDA A.K.

Clinical and morphological especial of damage myocard at kind infarct's variant diphtheritic muocarditis

In clause the review of the literature about clinical and morphological features of damage myocard at the patients with infarct's by variant diphtheritic myocarditis is given. Are considered pathogenetic mechanisms of damage at the given variant DM.