

Г. Ф. АРХИПОВА, Е. П. КЕЛИН, В. М. КИРИЧЕНКО, В. К. ПЕТРЕНКО,
Р. Г. КУЛЕШОВА, В. И. ТЕРЕШИНА, Л. В. КРАСОВСКАЯ,
В. С. ЩУКИН, М. И. КИСУРИНА

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТАБОЛИЗМА МИОКАРДА ПРИ РЕВМАТИЧЕСКОМ МИТРАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ И МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Успехи хирургии пороков сердца позволяют изучать метаболизм сердца человека [2, 12, 15, 18, 21, 23]. Сведения об окислительном и медиаторном обменах у больных ревматическими пороками, особенно митральной недостаточностью, разноречивы, немногочисленны и чаще касаются определения отдельных показателей без комплексного изучения обменных процессов в крови и миокарде [14, 20, 22].

Нам представлялось важным сопоставить метаболизм миокарда больных митральным стенозом и митральной недостаточностью ревматической этиологии. Сравнительная характеристика состояния миокарда больных этими пороками необходима для выбора оптимальных вариантов на всех этапах лечебного процесса.

Материал и методы. Представлены результаты обследования 276 больных ревматическим стенозом левого венозного отверстия, из которых у 60 операция производилась в условиях гипотермии, у 216—нормотермии. Вводный наркоз осуществлялся внутривенным введением (2,5—5%) растворов барбитуратов, основной наркоз эфирно-кислородный. Обследовано также 89 больных митральной недостаточностью, которым выполнено протезирование митрального клапана в условиях искусственного кровообращения. Анестезиологическое обеспечение при искусственном кровообращении осуществлялось наркотаном, реже—закисью азота; нейролептанальгезия достигалась дроперидолом с фентанилем, иногда добавлялась гамма-аминомасляная кислота; мышечная релаксация обеспечивалась тубарином.

Во время митральной комиссуротомии в биоптатах левого предсердия определялись: поглощение кислорода, сукцинатдегидрогеназная (СДГ), цитохромоксидазная (ЦХО) активность, анаэробный гликолиз, окислительное фосфорилирование—манометрическим методом Варбурга [11, 24], активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и малатдегидрогеназы (МДГ)—ультрамикроспектрофотометрическим методом [13], адениннуклеотиды (АТФ, АДФ, АМФ)—путем одномерной хроматографии на бумаге [3], фосфокреатин и неорганический фосфор (ФК, НФ) [6], гликоген [28], содержание катехоламинов (КА), адреналина (АД), норадреналина (НАД) и продуктов их хиноидного окисления (ПО)—спектрофлуорометрическим методом [16].

Во время искусственного кровообращения материалом для биохимических исследований служили биоптаты левого предсердия, а при резекции измененного клапанного аппарата—папиллярная мышца.

В периферической венозной крови до операции и в крови левого предсердия и коронарного синуса, взятой до митральной комиссуротомии и до искусственного кровообращения, определялся уровень ацетилхолина (АЦХ) [27] и адреналоподобных ве-

ществ (АПВ) [10]. Для характеристики углеводного обмена определяли в крови: лактат—МК [11], пируват—ПВК [26], рассчитывали соотношение $\frac{\text{лактат}}{\text{пируват}}$. Состояние электролитного обмена оценивалось по уровню калия и натрия (K, Na) в плазме крови и в иссеченном участке левого ушка методом пламенной фотометрии.

Результаты исследований и обсуждение. Ранее нами [1, 5, 8, 17] было выявлено, что у больных с ревматическим митральным стенозом по мере прогрессирования заболевания наблюдается снижение энергетических запасов миокарда, изменение ферментативных процессов и нарушение медиаторного обмена. Установлено, что у больных IV стадией заболевания по сравнению с III имело место снижение окислительной способности левого предсердия, уменьшение содержания фосфокреатина, а в некоторых случаях—АТФ, увеличение неорганического фосфора, усиление гликолиза, снижение концентрации норадреналина и увеличение продуктов хиноидного окисления.

По мере прогрессирования тяжести порока нарастали процессы анаэробного гликолиза в крови и миокарде, что выражалось в увеличении концентрации лактата и пирувата в артериальной и коронарной венозной крови, повышении соотношения $\frac{\text{лактат}}{\text{пируват}}$ и снижении запасов гликогена в сердечной мышце больных IV стадией стеноза по сравнению с III (табл. 1, 2). Исследование электролитов показало, что с нарастанием симптомов сердечной недостаточности в плазме крови левого предсердия и коронарного синуса увеличивалась концентрация калия и натрия (табл. 1). Одновременно содержание внутриклеточных электролитов уменьшалось и снижался катионный градиент (табл. 2). Исходная артерио-венозная коронарная разница для катионов в обеих группах была отрицательной, при этом выведение калия и натрия из миокарда в несколько большем количестве происходило при IV стадии заболевания.

У больных митральным стенозом и митральной недостаточностью, оперированных в условиях умеренной гипотермии, по сравнению с пациентами митральным стенозом IV стадии, которым коррекция выполнялась под нормотермией, в плазме крови отмечено снижение уровня калия и увеличение натрия ($P < 0,05$). Эти изменения сохранялись такими же после устранения порока. Потребление миокардом лактата и пирувата (по артерио-венозной коронарной разнице) в количественном отношении второе выше у больных митральной недостаточностью, чем в IV стадии митрального стеноза.

В условиях гипотермии содержание гликогена в биоптатах сердечной мышцы было повышенным как у больных IV стадией порока, так и при митральной недостаточности (см. табл. 2), что свидетельствовало о сберегающем действии гипотермии на углеводные депо миокарда. В тех случаях, где концентрация гликогена была низкой, наблюдалась неэффективная сердечная деятельность.

В периферической венозной крови до операции уровень АПВ у больных митральной недостаточностью достоверно выше, чем при III

Таблица 1

Показатели межуточного обмена и электролиты плазмы у больных митральным пороком

Вид порока	Статистические показатели	Левое предсердие						Коронарный синус					
		АПВ	АЦХ	К	Na	МК	ПВК	АПВ	АЦХ	К	Na	МК	ПВК
Митральный стеноз III стадии n=50	M	19,7	16,8	4,14	135,7	20	1,16	19,7	18,1	4,28	137	15,3	0,86
	±m	0,8	0,9	0,09	1,9	0,9	0,05	0,9	1,2	0,11	1,33	0,73	0,05
Митральный стеноз IV стадии n=46	M	17,9	18,6	4,42	137,5	23,6	1,07	17,5	17,5	4,58	139,5	19,3	0,97
	±m	0,9	0,9	0,08	1,31	1,56	0,07	1,0	1,0	0,09	2,31	1,42	0,07
Митральный стеноз IV стадии n=13	M	—	—	3,9	143,8	19,8	1,05	—	—	4,03	138,8	16,2	0,87
	±m	—	—	0,19	2,21	2,17	0,09	—	—	0,16	4,8	1,96	0,06
Митральная недостаточность гипотермия n=47	M	20,7	34,0	3,97	146,3	25,5	1,31	19,9	20,6	4,04	149,1	16,34	0,95
	±m	1,6	2,1	0,18	4,3	2,56	0,2	3,3	2,6	0,16	3,34	1,82	0,14

и IV стадиях митрального стеноза ($19,9 \pm 1,43$; $12,2 \pm 0,34$; $15,6 \pm 0,47$ $\gamma\%$ /мл, соответственно, $P < 0,001$), в то же время содержание АЦХ при митральной недостаточности было равно $11,6 \pm 1,86$ Ммоль/мл, т. е. на 18% ниже, чем при III стадии порока ($14,2 \pm 0,71$ Ммоль/мл), и существенно не отличалось от IV стадии ($10,5 \pm 0,62$ Ммоль/мл).

Таблица 2

Показатели окислительного обмена, электролитов и уровень гликолиза в миокарде левого предсердия при митральном стенозе и митральной недостаточности

Показатели метаболизма	Стеноз левого венозного отверстия		Митральная недостаточность
	III стадия	IV стадия	
QO ₂ (мкл/мг/час)	$3,48 \pm 0,16$ n=98	$3,23 \pm 0,13$ n=113	$2,16 \pm 0,19$ n=21
СДГ (мкл/мг/час)	$1,18 \pm 0,20$ n=22	$1,10 \pm 0,18$ n=19	$2,32 \pm 0,27$ n=16
ЦХО (мкл/мг/час)	$3,03 \pm 0,27$ n=20	$2,77 \pm 0,29$ n=22	$3,21 \pm 0,08$ n=12
МДГ (Ммоль/г/мин)	$20,9 \pm 9,15$ n=8	$25,18 \pm 10,3$ n=8	$22,79 \pm 9,15$ n=5
ЛДГ (Ммоль/г/мин)	$8,79 \pm 4,56$ n=8	$8,58 \pm 3,76$ n=9	$10,54 \pm 4,6$ n=6
Гликолиз (мг)	$0,86 \pm 0,11$ n=31	$1,08 \pm 0,13$ n=29	$1,03 \pm 0,40$ n=5
Гликоген (мг%)	757 ± 40 n=18	656 ± 48 n=13	$1188,5 \pm 49,5$ n=12
Калий (мэкв/л)	$68,8 \pm 2,4$ n=18	$50,5 \pm 2,73$	—
Натрий (мэкв/л)	$57,3 \pm 2,89$ n=18	$46,3 \pm 3,11$	—
		$P < 0,05$	

Таблица 3

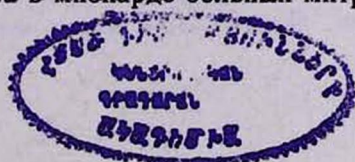
Энергетические процессы в миокарде больных митральным стенозом и митральной недостаточностью

Показатели исследования	Митральный стеноз		Митральная недостаточность	
	ЛП		ЛП	папиллярная мышца
	III стадия	IV стадия		
АТФ	$1,06 \pm 0,05$ 77	$0,92 \pm 0,04$ 94	$0,99 \pm 0,08$ 4	$1,52 \pm 0,22$ 7
АДФ	$1,09 \pm 0,03$ 79	$1,00 \pm 0,04$ 97	$0,66 \pm 0,01$ 3	$1,05 \pm 0,16$ 7
АМФ	$0,646 \pm 0,04$ 65	$0,59 \pm 0,03$ 85	$0,65 \pm 0,16$ 6,33 $\pm$ 0,53	$0,84 \pm 0,11$ 8
НФ	$8,22 \pm 0,04$ 76	$7,71 \pm 0,05$ 100	3	$8,65 \pm 0,30$ 9
КФ	$7,77 \pm 0,22$ 75	$5,64 \pm 0,02$ 98	$2,7 \pm 0,37$ 3	$9,9 \pm 0,71$ 8
Интенсивность дыхания	$4,00 \pm 0,20$ 24	$2,46 \pm 0,28$ 13	—	$5,75 \pm 0,31$ 13
Убыль НФ	$11,03 \pm 0,98$ 24	$6,92 \pm 0,75$ 13	—	$21,64 \pm 1,02$ 13
Коэффициент P/Q	$2,73 \pm 0,20$ 24	$2,12 \pm 0,16$ 13	—	$3,9 \pm 0,27$ 13

В условиях операции у больных митральной недостаточностью наблюдается значительная вариабельность уровня АПВ и ацетилхолина в крови артериальной и, особенно, коронарного синуса. Различия уровня АПВ в крови, наблюдаемое в дооперационном периоде по стадиям порока, во время операции нивелируется—достоверных сдвигов в крови левого предсердия (ЛП) и коронарного синуса (КС) при III и IV стадиях стеноза и при митральной недостаточности не установлено (см. табл. 1). Вместе с тем, концентрация АЦХ в крови ЛП выше в IV стадии заболевания и вдвое больше при митральной недостаточности по сравнению с III стадией митрального стеноза ($P < 0,001$). Вычисление коронарной артерио-венозной разницы выявило в каждой стадии порока различную направленность обмена медиаторов между кровью и сердечной мышцей. В III стадии наблюдалась тенденция к выведению ацетилхолина из миокарда, а в IV стадии стеноза отмечалась положительная артерио-венозная коронарная разница по ацетилхолину. При митральной недостаточности отмечена способность сердечной мышцы поглощать как АПВ, так и, особенно, АЦХ из притекающей к сердцу крови.

Состояние окислительного и энергетического обмена миокарда ЛП больных митральной недостаточностью сравнивалось с соответствующими биохимическими показателями сердечной мышцы больных митральным стенозом. Нами установлено (см. табл. 2), что потребление кислорода левым предсердием по мере нарастания тяжести порока снижалось, наблюдалось усиление активности окислительных ферментов (МДГ, ЦХО и СДГ). В состоянии макроэргических фосфорных соединений (табл. 3) также отмечалась определенная динамика: более выраженное снижение уровня КФ, тенденция к уменьшению АТФ, АДФ и НФ. Исследование процессов окисления и связанного с ним фосфорилирования показало, что по сравнению с III стадией порока при IV имеет место уменьшение интенсивности дыхания и убыли неорганического фосфора и снижение коэффициента P/Q . В папиллярной мышце все исследованные показатели метаболизма были на более высоком уровне.

Таким образом, изучение метаболизма у больных ревматическими пороками дало возможность установить, что при митральной недостаточности наблюдались более выраженные метаболические нарушения в окислительном, энергетическом и медиаторном обменах сердца. По мере развития патологического процесса у больных митральными пороками сердца происходит постепенное истощение энергетических ресурсов в сердечной мышце, и это является одним из ранних признаков недостаточности миокарда. Параллельно снижению фосфокреатина и других адениннуклеотидов обнаружено уменьшение окислительной способности миокарда и нарастание гликолитических процессов, что выражалось в повышении уровня молочной кислоты в крови ЛП и КС, увеличении отношения МК/ПК, активации лактатдегидрогеназы. Наряду с усилением анаэробного гликолиза в миокарде больных митраль-



ной недостаточностью нами выявлено также компенсаторное усиление активности сукцинатдегидрогеназы. Подобное активирование СДГ может происходить, в соответствии с литературными данными [4, 7], по мере развития патологического процесса, а также в экстремальных условиях.

Величина аденозинтрифосфорной кислоты в сердечной мышце при сравнении двух пороков не меняется; по-видимому, приспособительные изменения сердечной мышцы идут по линии «оборачиваемости» АТФ, т. е. имеет место возрастание возможностей как мобилизации, так и ресинтеза ее. Величина фосфокреатина изменяется в первую очередь, однако у больных митральным стенозом в миокарде найдено фосфокреатина больше, чем у больных митральной недостаточностью. По-видимому, при митральной недостаточности ревматической этиологии, вследствие более выраженных структурных изменений миокарда, происходит нарушение проникновения субстратов в митохондрии и страдают системы аэробного окисления, обеспечивающие основное количество продуцируемой энергии [9]. В развитии сердечной недостаточности существенную роль оказывает состояние симпатико-адреналовой системы. Уровень показателей медиаторного обмена в периферической венозной крови в определенной степени характеризует роль нервной системы в экстракардиальных факторах компенсации при пороках сердца. По нашим данным патологические сдвиги в организме в III стадии порока сопровождаются усилением активности как симпатического, так и парасимпатического отделов нервной системы. Прогрессирование заболевания (IV стадия порока и митральная недостаточность) характеризуется повышением концентрации АПВ, снижением АЦХ.

Оперативное вмешательство вызывает значительную активацию симпатико-адреналовой системы, что является необходимым для компенсации нарушений обмена и функций организма. Наши данные показывают, что в условиях операций, при которых проходит устранение митрального стеноза и митральной недостаточности, усиление активности симпатико-адреналовой системы в обеих группах больных выражено в одинаковой степени. Вместе с тем, у больных митральной недостаточностью увеличен уровень АЦХ в крови ЛП и более выражена способность сердечной мышцы поглощать ацетилхолин и катехоламины из притекающей к сердцу крови, чем при митральном стенозе. Возможно, что обнаруженные нами особенности в обмене медиаторов между кровью и сердечной мышцей при данном пороке сердца свидетельствуют об определенных компенсаторных сдвигах в системе медиаторного обмена, направленных на сохранение определенного гомеостаза в период оперативного вмешательства.

Следовательно, комплексное операционное исследование метаболизма миокарда, включающее анализ метаболитов в крови, притекающей и оттекающей от органа, в сочетании с исследованием биопсийного материала, полученного из мест операционного разреза сердца, дает ценную информацию о состоянии обменных процессов при данной пато-

логии. Изучение метаболических сдвигов в крови и ткани создает более полное представление о биохимических процессах, происходящих в сердечной мышце и окружающей ее среде и способствует более глубокому пониманию процессов обмена между миокардом и циркулирующей кровью.

НИИПК МЗ РСФСР, г. Новосибирск

Поступило 9/II 1976 г.

Գ. Ֆ. ԱՐԽԻՊՈՎԱ, Ե. Պ. ԿԵԼԻՆ, Վ. Մ. ԿԻՐԻՉԵՆԿՈ, Վ. Կ. ՊԵՏՐԵՆԿՈ,
Ռ. Գ. ԿՈՒԼԵՇՈՎԱ, Վ. Ի. ՏԵՐԵՇԻՆԱ, Լ. Վ. ԿՐԱՍՈՎՍԿԱՅԱ, Վ. Ս. ՇՉՈՒԿԻՆ, Մ. Ի. ԿԻՍՈՐԻՆԱ

ՄՐՏԱՄԿԱՆԻ ՆՅՈՒԹԱՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՀԱՄԵՄԱՍԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ
ՌԵՎՄԱՏԻԿ ՄԻՏՐԱԼ ՍՏԵՆՈԶԻ ԵՎ ՄԻՏՐԱԼ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Միտրալ անբավարարությամբ հիվանդների արյան և սրտամկանի կոմպլեքսային հետազոտության ժամանակ հայտնաբերված են ավելի ցայտուն արտահայտված նյութափոխանակման խանգարումներ:

G. F. ARKHIPOVA, E. P. KELIN, V. M. KIRICHENKO, V. K. PETRENKO,
R. G. KULESHOVA, V. I. TERESHINA, L. V. KRASOVSKAYA,
V. S. SCHUKIN, M. I. KISURINA

COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF MYOCARDIAL METABOLISM IN RHEUMATIC INSUFFICIENCY

S u m m a r y

Complex metabolic investigation in blood and myocardium has shown more expressed metabolic disturbances in patients with mitral insufficiency.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Архипова Г. Ф. Автореф. докт. дисс., 1970.
2. Архипова Г. Ф., Матвиенко Б. С., Кулешова Р. Г., Кириченко В. М. Труды II Всесоюзного съезда терапевтов (1964), М., 1966, 280.
3. Венкстерн Т. В., Баев А. А. Биохимия, 1957, 1043, 22.
4. Виноградов В. М. В сб.: Повышение резистентности организма к экстремальным воздействиям, Кишинев, 1973.
5. Кириченко В. М. Автореф. канд. дисс., 1972.
6. Кондрашова М. Н. Биохимия, 1965, 30, 3, 567.
7. Кондрашова М. Н., Маевский Е. И., Бабаян Г. В., Саакян Р. И., Ахмеров Р. Н. В сб.: Митохондрии. Биохимия и ультраструктура, 1973, 112.
8. Кулешова Р. Г. Автореф. канд. дисс., 1971.
9. Малюк В. И. В кн.: Клеточное дыхание в норме и в 10 условиях гипоксии. Горький, 1973, 172.
10. Матлина Э. Ш. Лаборат. дело, 1962, 5, 26.
11. Мешкова Н. П., Северин С. Е. Практикум по биохимии животных, 1950.
12. Микаелян А. Л., Шперлинг И. Д., Шердучалова Л. Ф. Кровообращение, 1970, 3, 3.
13. Микичур Н. И., Сандахчиев Л. С., Шелкунов С. Н. Цитология, 1974, 16, 1382.
14. Микунис Р. И., Морозова Р. З. Кардиология, 1973, 11, 73.
15. Орач Р. И. Автореф. канд. дисс., М., 1969.
16. Осинская В. О. Биохимия, 1957, 22, 3, 537.
17. Прякина В. К. Автореф. канд. дисс., 1972.
18. Саакян И. Р. Автореф. канд. дисс. М., 1968.
19. Соловьев Г. М. Дисс. докт., 1951.
20. Соловьев Г. М., Меньшиков В. В., Большакова Т. Д. Кардиология, 1971, 4, 14.
21. Степанян Е. П., Баркан И. Н. Энергетика оперированного сердца. М., 1971.
22. Степанян Е. П., Семеновский М. Л., Ярлыкова Е. И. В кн.: Биофизические основы патологического состояния

- мышц и энергетического состояния сократительного аппарата. Тбилиси, 1973, 235.
23. Рудиченко В. Ф. Врачебное дело, 1973, 7, 11. 24. Умбрейт В. В. В кн.: Манометрические методы измерения тканевого обмена, 1951. 25. Chldsey C., Kauser G., Braunwald E. Biosynthesis of norepinephrine in isolated canine heart. Science, 1963, 139, 3537; 828. 26. Friedman T. E., Haugen G. E. J. Biol. Chem., 1943, 147, 415. 27. Hestrin S. J. Biol. Chem., 1949, 180, 249. 28. Kemp A., Kitz J. M. Biocem. J. 1954, 56, 4, 646.