

УДК 616-002.77-036.12+615.221

# Кардиопротекторные и кардиотоксичные микроэлементы при хронической ревматической болезни сердца

О.В. Синяченко, Г.С. Такташов, М.В. Ермолаева

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Красный Лиман***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сердце, ревматизм, порок сердца, микроэлементы

Хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС) продолжает занимать ведущие позиции среди актуальных проблем современной кардиологии и ревматологии [2, 14]. При уменьшении распространенности ревматизма в европейских государствах и США наблюдается увеличение численности больных ХРБС среди населения развивающихся стран [15], поскольку существует четкая связь развития заболевания с социально-экономическими факторами [7, 10].

Известно участие в патогенезе заболеваний сердца микроэлементоза, причем, уровень кардиопротекторного микроэлемента (КПМЭ) цинка (Zn) в организме обычно снижен [1, 4], а концентрации кардиотоксичных микроэлементов (КТМЭ) кадмия (Cd) и свинца (Pb) – повышены [5]. Необходимо отметить, что при ХРБС содержание Cd возрастает как в крови, так и в тканях сердца, кобальта (Co) и Zn – только в клапанном аппарате, а концентрация меди (Cu) уменьшается в сыворотке крови и увеличивается в клапанах. Иногда регистрируют внутритканевые изменения уровня Pb [12]. У больных ХРБС наблюдают разнонаправленные корреляционные связи параметров Cu и Zn с содержанием в крови С-реактивного протеина [3]. Имеются данные о негативном влиянии Cd и Pb на миокард, а Co и Zn присущи как позитивное, так и негативное действие [16]. Вскармливание животных пищей, богатой Cd, Cu и Zn, ведет к накоплению этих микроэлементов (МЭ) в мышце сердца, которое относится к основным органам-

мишеням кадмиевой интоксикации [13]. К поражению миокарда и эндокарда может вести повышенное содержание в организме Co, хотя значение данного микроэлементоза в патогенезе ХРБС требует уточнения [6].

Цель работы – оценить содержание в крови кардиопротекторных (меди, цинка) и кардиотоксичных (кадмия, кобальта, свинца) микроэлементов, их прогностическую значимость, а также роль микроэлементоза в патогенезе кардиореспираторных изменений у больных хронической ревматической болезнью сердца с разным клиническим течением заболевания.

## Материал и методы

Под наблюдением находились 105 больных ХРБС: 29 (28 %) мужчин и 76 (72 %) женщин в возрасте 15–60 лет (в среднем  $40,0 \pm 1,2$ ) года. Длительность существования выявленного порока сердца в среднем составила  $(17,0 \pm 1,2)$  года. Митральная недостаточность (МН) установлена у 96 % пациентов, митральный стеноз (МС) – у 48 %, аортальная недостаточность (АН) – у 63 %, аортальный стеноз (АС) – у 11 %, трикуспидальная недостаточность (ТН) – в 12 %. У 43 % больных выполнена хирургическая коррекция порока сердца, в том числе протезирование митрального клапана – у 27 %, аортального – у 33 %, митральная комиссуротомия – у 40 %.

Пациентам выполняли электрокардиографию при помощи аппаратов «МІДАК-ЕК1Т»

(Украина) и Bioset-8000 (Германия), эхокардиографию (Acuson-Aspen-Siemens, Германия; Envisor C-Philips, Нидерланды; HD-11-XE-Philips, Нидерланды; SSA-270A-Toshiba, Япония), холтеровское мониторирование («Кардиотехника-04-08», Россия), спирографию (Master-Scope-Jaeger, Германия), исследование диффузионной способности легких (Master-Screen-Body-Jaeger, Германия). Содержание МЭ в сыворотке крови изучено с помощью метода атомно-абсорбционной спектрометрии с электрографитовым атомизатором (SolAAr-Mk2-MOZe, Великобритания). В качестве контроля обследованы 50 практически здоровых лиц в возрасте 17–60 лет (соотношение мужчин и женщин – 1 : 3).

Статистическую обработку полученных результатов исследований выполнили с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, регрессионного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica, Stat-Soft, США). Оценивали среднее значение (M), стандартную ошибку среднего (m), стандартное отклонение (SD), коэффициенты корреляции, критерии дисперсии, множественной регрессии, Стьюдента (t), Уилкоксона – Рао (WR), Макнемара – Фишера и достоверность статистических показателей (P).

## Результаты и их обсуждение

При ХРБС наблюдали достоверное повышение концентрации Cd на 9 % при уменьшении уровней: Cu – на 10 %, Zn – на 5 % и Pb – в 2,2 раза, что соответственно регистрировали у 6; 22; 25 и 54 % обследованных (таблица). Cu регулирует метаболические процессы в миокарде [11], а дефицит этого МЭ в организме вызывает гипертрофию кардиомиоцитов со снижением систолической и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ) сердца [9]. Дисбаланс между уровнями в крови КПМЭ (Cu, Zn) является одним из предикторов формирования атриовентрикулярных блокад и других нарушений электрической проводимости сердца [8].

По данным многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона – Рао, на интегральный микроэлементный состав при ХРБС оказывают достоверное влияние пол больных, длительность существования порока сердца, его характер, наличие МС и АН, хирургическая коррекция пороков в прошлом, а также функциональный

Таблица

Уровни кардиопротекторных и кардиотоксичных микроэлементов в крови больных ХРБС и здоровых лиц

Показатель	Величина показателя (M ± SD) в группах		t	P
	больных ХРБС (n=105)	здоровых (n=50)		
КПМЭ, мг/л				
Cu	0,9±0,2	1,0±0,2	2,28	0,024
Zn	5,9±0,8	6,2±0,7	2,70	0,008
КТМЭ, мкг/л				
Cd	2,4±0,3	2,2±0,7	2,88	0,005
Co	8,3±0,6	8,3±5,6	0,01	0,998
Pb	20,0±14,6	43,2±22,7	7,44	<0,001

класс (ФК) сердечной недостаточности (СН). По результатам анализа ANOVA/MANOVA выявлена связь микроэлементоза с наличием у больных трепетания предсердий и наджелудочковой экстрасистолической аритмии, со степенью фибрирования митрального и аортального клапанов, с массой миокарда ЛЖ, с размерами полостей левого предсердия, ЛЖ и правого желудочка (ПЖ).

По данным анализа ANOVA, от возраста больных зависит содержание Zn, Cd и Co, от длительности существования порока – Cu и Zn, от наличия МС – Cu, Zn и Pb. По данным однофакторного дисперсионного анализа, уровень Pb определяется наличием МН, АН, ТН и оперативной коррекцией пороков, которая также определяет содержание Cu и Co, а АН влияет на содержание Zn. С возрастом у пациентов снижается уровень Zn, а увеличение длительности заболевания сопровождается уменьшением уровней Cu и Zn на фоне повышения содержания Co, что демонстрируют выполненные корреляционные сопоставления.

ФК СН влияет на концентрации в сыворотке крови Zn, Cd, Co и Pb. ФК СН и фракция выброса ЛЖ достоверно (разнонаправленно) коррелируют с уровнями Cu, Zn, Cd и Co. Установлено, что содержание в крови Zn < 5 мг/л является негативным прогностическим фактором для развития и степени выраженности СН.

Формирование СН у больных ХРБС сопровождается достоверным уменьшением на 18 % уровня Cu и на 11 % – Zn при увеличении на 5 % содержания Co. По сравнению с аналогичными параметрами у лиц без СН, у пациентов с СН I и III ФК наблюдают уменьшение концентраций Cu и Zn на фоне повышения содержания Co. Следует подчеркнуть, что уровни Cd и Pb от функции сердца не зависят. С повышением ФК

СН у больных ХРБС угнетается концентрация Zn при увеличении содержания Cd.

Развитие МС самым тесным образом связано с микроэлементозом, в частности, с уровнями в крови КПМЭ и КТМЭ. Кроме того, содержание Cu определяет формирование МН и ТН, Zn – только МН, Co – АН и АС, Pb – АН и относительной ТН. С уровнями Cu и Zn связаны степень фиброзирования митрального клапана, развитие гипертрофии миокарда левого предсердия и дилатация его полости. От уровня Cd зависят возникновение фибрилляции предсердий, масса миокарда ЛЖ и дилатация полости ПЖ, от содержания Co – фиброзирование аортального клапана и дилатация ЛЖ, от концентрации Pb – развитие наджелудочковой экстрасистолической аритмии и гипертрофия миокарда ПЖ.

Превышение содержания Co оказывает воздействие на прогрессирование артериальной гипертензии в малом круге кровообращения, от содержания Cu и Pb зависят параметры легочного сосудистого сопротивления. Обнаружена высокодостоверная прямая корреляционная связь между уровнем в крови Co и систолическим давлением в легочной артерии. По нашему мнению, с учетом дисперсионного и корреляционного анализа, показатели в крови Co > 9 мкг/л отражают наличие у больных легочной гипертензии.

По данным однофакторного дисперсионного анализа, содержание Cu достоверно влияет на соотношение систолического давления в легочной артерии и системного среднего давления, размеры передней стенки ПЖ в диастолу, значения объема форсированного выдоха за первую секунду и на диффузионную способность легких, Zn – на конечнодиастолический размер ПЖ, при этом сумма концентраций Cu и Zn определяет не только размеры ПЖ, но и состояние альвеолярно-капиллярной мембраны. Корреляционный анализ выявил отрицательную связь Cu с давлением в легочной артерии, размерами ПЖ и диффузионной способностью легких, а прямую – со скоростью респираторного влаговыделения, повышенные уровни Zn обратно коррелируют с конечнодиастолическим размером ПЖ.

С учетом выполненной статистической обработки полученных результатов исследования, сделаны выводы, имеющие практическую направленность: 1) содержание Cu < 700 мкг/л при ХРБС является прогностически неблагоприятными с точки зрения развития и прогресси-

вания легочной гипертензии; 2) уровень Zn < 5000 мкг/л является прогностически негативным для увеличения размеров ПЖ; 3) изменения диффузионной способности легких отражает суммарная концентрация КПМЭ > 7 мг/л. По данным регрессионного анализа только состояние альвеолярно-капиллярной мембраны тесно связано с микроэлементным составом сыворотки крови, причем для концентрации КПМЭ (Cu и Zn) существует обратная зависимость, а для КТМЭ (Cd и Co) – прямая. По результатам анализа множественной регрессии, прямая зависимость интегральных показателей влаговыделительной и диффузионной функций легких касается всех МЭ, за исключением Pb.

## Выводы

1. При хронической ревматической болезни сердца наблюдают повышение концентрации в крови кадмия на фоне уменьшения содержания меди, цинка и свинца.

2. Микроэлементоз зависит от характера пороков сердца, выполненной хирургической коррекции их на предыдущих этапах, нарушений возбудимости миокарда, степени фиброзирования митрального и аортального клапанов, гипертрофии мышцы сердца и размеров его полостей, а также функционального класса сердечной недостаточности, критериями оценки которого являются уровни цинка, причем увеличение тяжести сердечной недостаточности сопровождается снижением уровня цинка и нарастанием содержания кадмия.

3. В патогенезе хронической ревматической болезни сердца уровни микроэлементов определяют формирование митрального стеноза (Cu, Zn), аортальной недостаточности (Co, Pb), аортального стеноза (Co), трикуспидальной недостаточности (Cu) и относительной трикуспидальной недостаточности (Pb), нарушений возбудимости миокарда (Cd, Pb), фиброзирования клапанов сердца (Cu, Zn, Co), уровни давления в легочной артерии (Co), легочное сосудистое сопротивление (Cu, Pb), функциональный класс сердечной недостаточности (Cu, Zn, Cd, Co), нарушения влаговыделительной и диффузионной способности легких.

4. В патогенезе респираторных изменений при хронической ревматической болезни сердца роль каждого микроэлемента имеет свои особенности, а уровни меди и цинка имеют прогностическую значимость.

## Литература

1. Аникеева Т.В., Максимова Л.Ю., Синяченко О.В. Изменение содержания микроэлементов в организме больных с патологией сердца // Вестн. неотл. восстанов. мед.– 2011.– Т. 9, № 4.– С. 578–583.
2. Коваленко В.М. Ревматичні захворювання в Україні: стан проблеми та шляхи вирішення // Укр. ревматол. журн.– 2012.– Т. 49, № 3.– С. 5–9.
3. Синяченко О.В., Аникеева Т.В., Максимова Л.Ю. Содержание меди и цинка в волосах и крови при ишемической и хронической ревматической болезнях сердца // Укр. мед. альманах.– 2009.– Т. 12, № 1.– С. 7–9.
4. Челпан Л.Л., Новикова Ю.В., Синяченко О.В., Егудина Е.Д. Микроэлементоз при ишемической и хронической ревматической болезнях сердца // Укр. кардіол. журн.– 2013.– № 4.– С. 147–148.
5. Afridi H.I., Kazi T.G., Jamali M.K., Kazi G.H. Evaluation of toxic metals in biological samples (scalp hair, blood and urine) of steel mill workers by electrothermal atomic absorption spectrometry // Toxicol. Ind. Health.– 2009.– Vol. 22, N 9.– P. 381–393.
6. Hays S.M., Nordberg M., Yager J.W., Aylward L.L. Biomonitoring Equivalents (BE) dossier for cadmium (Cd) // Regul. Toxicol. Pharmacol.– 2008.– Vol. 51, N 3.– P. 49–56.
7. Joseph N., Madi D., Kumar G.S. et al. Clinical spectrum of rheumatic Fever and rheumatic heart disease: a 10 year experience in an urban area of South India // N. Am. J. Med. Sci.– 2013.– Vol. 5, N 11.– P. 647–652.
8. Kozar F., Sahin I., Tazkapan C., Tazkapan H. Trace element status (Se, Zn, Cu) in heart failure // Anadolu Kardiyol. Derg.– 2011.– Vol. 6, N 3.– P. 216–220.
9. Li Y., Wang L., Schuschke D.A., Zhou Z. Marginal dietary copper restriction induces cardiomyopathy in rats // J. Nutr.– 2015.– Vol. 135, N 9.– P. 2130–2136.
10. Longenecker C.T., Okello E., Lwabi P. et al. Management of rheumatic heart disease in uganda: the emerging epidemic of non-AIDS comorbidity in resource-limited settings // J. Acquir. Immune Defic. Syndr.– 2014.– Vol. 65, N 2.– P. 79–80.
11. Nose Y., Kim B.E., Thiele D.J. Ctr1 drives intestinal copper absorption and is essential for growth, iron metabolism, and neonatal cardiac function // Cell. Metab.– 2006.– Vol. 4, N 3.– P. 235–244.
12. Nyström-Rosander C., Lindh U., Friman G., Lindqvist O. Trace element changes in sclerotic heart valves from patients are expressed in their blood // Biometals.– 2009.– Vol. 17, N 2.– P. 121–128.
13. Pettersen A.J., Andersen R.A., Zachariassen K.E. Effects of dietary intake of trace metals on tissue contents of sodium and calcium in mice (*Mus musculus*) // Comp. Biochem. Physiol. Toxicol. Pharmacol.– 2012.– Vol. 132, N 1.– P. 53–60.
14. Saikia U.N., Kumar R.M., Pandian V.K. et al. Adhesion molecule expression and ventricular remodeling in chronic rheumatic heart disease: a cause or effect in the disease progression – a pilot study // Cardiovasc. Pathol.– 2011.– Vol. 13, N 10.– P. 55–62.
15. Saxena A. Strategies for the improvement of cardiac care services in developing countries: what does the future hold? // Future Cardiol.– 2012.– Vol. 8, N 1.– P. 29–38.
16. Tubek S. Role of trace elements in primary arterial hypertension: is mineral water style or prophylaxis? // Biol. Trace Elem. Res.– 2006.– Vol. 114, N 1–3.– P. 1–5.

Поступила 26.05.2015 г.

## Кардіопротекторні та кардіотоксичні мікроелементи при хронічній ревматичній хворобі серця

О.В. Синяченко, Г.С. Такташов, М.В. Єрмолаєва

*Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Красний Лиман*

**Мета роботи** – оцінити вміст у крові кардіопротекторних (міді, цинку) і кардіотоксичних (кадмію, кобальту, свинцю) мікроелементів, їх прогностичну значущість, а також роль мікроелементозу в патогенезі кардіореспіраторних змін у хворих на хронічну ревматичну хворобу серця (ХРХС) з різним клінічним перебігом захворювання.

**Матеріал і методи.** Обстежено 105 хворих на ХРХС – 28 % чоловіків і 72 % жінок віком 15–60 років. Вміст мікроелементів у сироватці крові вивчали за допомогою методу атомно-абсорбційної спектрометрії.

**Результати.** При ХРХС спостерігали підвищення концентрації в крові Cd – на 9 %, зменшення рівнів: Cu – на 10 %, Zn – на 5 % і Pb – в 2,2 рази, що відповідно реєстрували у 6; 22; 25 і 54 % обстежених. Мікроелементоз бере участь у патогенезі ХРХС, визначає тиск у легеневої артерії (Co) та легеневої судинний опір (Cu, Pb), функціональний клас серцевої недостатності (Cu, Zn, Cd, Co), порушення вологовидільної й дифузійної здатностей легенів.

**Висновки.** ХРХС супроводжується виразним мікроелементозом у крові кардіотоксичних (Cd, Pb) і кардіопротекторних мікроелементів (Cu, Zn), який щільно пов'язаний з характером перебігу ХРХС, змінами розміру порожнин серця та респіраторними виявами захворювання.

**Ключові слова:** серце, ревматизм, вада серця, мікроелементи.

## Cardioprotective and cardiotoxic trace elements in chronic rheumatic heart disease

O.V. Sinyachenko, G.S. Taktashov, M.V. Iermolaeva

*M. Gorky Donetsk National Medical University, Krasnyi Lyman, Ukraine*

**The aim** – to assess blood content of trace elements (Cd, Co, Cu, Pb, Zn) in patients depending on clinical course of chronic rheumatic heart disease (CRHD), to establish prognostic significance of microelementosis and its role in pathogenesis of cardiorespiratory changes.

**Material and methods.** 105 patients at the age from 15 to 60 years were included, among them 28 % men and 72 % women. The serum content of trace elements was studied by atomic absorption spectrometry.

**Results.** In patients with CRHD blood Cd was increased by 9 %, Cu reduced by 10 %, Zn – by 5 % and Pb – by 2.2 times. These changes depend on the character of heart defects, surgery performed at the previous stages, cardiac arrhythmias, size of heart cavities, degree of valvular fibrosis, functional class of heart failure (FCHF). Trace elements involved in the pathogenesis of CRHD determine the pressure in the pulmonary artery (Co) and pulmonary vascular resistance (Cu, Pb), FCHF (Cu, Zn, Cd, Co), and disorders of moisture production and lung diffusion capacity.

**Conclusions.** CRHD is accompanied by marked blood microelementosis of cardiotoxic (Cd, Pb) and cardioprotective trace elements (Cu, Zn), which is closely related to the course, pathogenesis of heart and respiratory changes.

**Key words:** heart, rheumatism, heart defects, trace elements.