

А.В. Ягода ^{1*}, М.В. Новикова ², Н.Н. Гладких ¹

¹ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», кафедра госпитальной терапии, г. Ставрополь

²ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер», г. Ставрополь

ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Резюме

Авторами статьи установлено, что у пациентов с ДСТ и прогностически значимыми аритмиями достоверно чаще встречались гипермобильность суставов, увеличенные показатели левого предсердия и трансаортального кровотока, хронические очаги инфекции и астеновегетативный синдром.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, аритмия, факторы риска.

Abstract

Joint hypermobility, increased left atrium and transaortic flood, chronic infection and astenovegetative syndrome were found more frequently in patients with connective tissue dysplasia and prognostic significant arrhythmias.

Key words: connective tissue dysplasia, arrhythmias, risk factors.

ДСТ — дисплазия соединительной ткани, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ, ПМК — пролапс митрального клапана, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ, ФВ — фракция выброса.

Последние десятилетия характеризуются ростом синдромальной патологии, в основе которой лежит ДСТ [2]. Под ДСТ понимают нарушения соединительной ткани полигенно-мультифакториальной природы, объединённые в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков [5].

Соединительнотканная дисплазия нередко рассматривается в связи с патологией сердца, в том числе — и особенно — ассоциированной с различными аритмиями и нарушениями проводимости [6, 9, 14]. Значительная частота встречаемости признаков ДСТ при нарушениях ритма сердца свидетельствует о существенном значении соединительной ткани в генезе их развития. Нарушения ритма и проводимости у пациентов с ДСТ регистрируются в 31,7–64,4% случаев [6, 9]. Чаще всего обнаруживаются синусовая тахикардия, наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, миграция водителя ритма по предсердиям. В то же время доля прогностически значимых нарушений ритма и проводимости в виде желудочковых экстрасистол высоких градаций, пароксизмальных наджелудочковых и желудочковых тахикардий, синдромов слабости синусового узла, WPW у молодых пациентов с системными признаками ДСТ не превышает 15–30% [1, 9].

Стратификация пациентов с ДСТ для выделения группы риска прогностически неблагоприятных аритмий становится особенно актуальной, если принять во внимание преимущественно молодой возраст этой категории пациентов. Более того, именно нарушения ритма и проводимости, в частности у пациентов с пролапсами клапанов, определяют категорию годности к военной службе, а представителям рискованных профессий (пилоты, водители общественного транспорта, спортсмены), у которых диагностируется синдром/феномен WPW вне зависимости от наличия симптомов и величины антеградного эффективного рефрактерного периода дополнительного атриовентрикулярного (АВ) соединения показано проведение его радиочастотной абляции даже при отсутствии основных факторов риска внезапной сердечной смерти [8].

Представляется перспективным поиск взаимосвязи между диспластическим фенотипом и риском развития аритмий. Существует точка зрения, что наибольший вклад в формирование особенностей структуры ритма сердца вносят признаки вовлечения в диспластический процесс костной системы [3, 7, 10]. Имеются сообщения об ассоциации марфаноидной внешности с фибрилляцией предсердий [3]. Обнаружена тесная взаимосвязь удлинённого интервала QT

* Контакты. E-mail: alexander.yagoda@gmail.com. Телефон: (8652) 29-53-09

с марфаноподобным фенотипом, доброкачественной гипермобильностью суставов [10].

Очевидно, что поиск маркёров риска прогностически значимых аритмий с учётом фенотипических черт позволит оптимизировать лечебно-диагностические подходы к молодым пациентам с системными нарушениями соединительной ткани.

Цель исследования: выявление возможных зависимостей между диспластическим фенотипом и прогностически значимыми аритмиями.

Материалы и методы

В рамках проспективного одноцентрового рандомизированного исследования проведено комплексное обследование 116 пациентов (65 мужчин, 51 женщина, средний возраст $22,2 \pm 4,5$ года) с признаками ДСТ и с аритмическим синдромом. Критериями включения были письменное информированное согласие на участие в исследовании; возраст мужчин и женщин — от 18 до 35 лет; наличие внешних и/или висцеральных признаков ДСТ; нарушения сердечного ритма и проводимости, в том числе в анамнезе. Критерии исключения: наследственные синдромы (Марфана, Элерса–Данлоса и др.) кроме синдрома ПМК; другая сердечно-сосудистая патология (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь, пороки сердца и др.); острые и хронические в периоде обострения заболевания внутренних органов; нарушения со стороны центральной нервной системы; эндокринная патология; беременность и послеродовой период.

Осуществляли фенотипический анализ с выявлением признаков ДСТ [5]. Эходоплеркардиографию (ЭхоКГ) проводили на аппарате «Vivid-3» (General Electric, Израиль). Рассчитывали ММЛЖ. Для нивелирования антропометрических особенностей индексы размера ЛП и ММЛЖ вычисляли как соотношение соответствующих показателей к площади поверхности тела. ЭКГ в 12 отведениях регистрировали на электрокардиографе «Shiller AT-1» (Япония). Суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ) проводили с использованием аппаратно-компьютерного комплекса «Кардиотехника-04» («Инкарт», Санкт-Петербург). По показаниям выполняли чреспищеводное электрофизиологическое исследование (ЧП ЭФИ).

Контрольную группу сформировали 15 здоровых людей (8 мужчин и 7 женщин) без признаков ДСТ.

Для проведения статистического анализа использовали программы Biostat 4.0 и AtteStat. Количественные показатели представлены как средние значения и стандартное отклонение: $M \pm SD$. Использовали

критерии Ньюмена–Кейлса, χ^2 , коэффициент ранговой корреляции Спирмана (r_s). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По данным ЭКГ покоя и СМ ЭКГ у пациентов с ДСТ были зарегистрированы следующие виды аритмий: синусовая тахикардия (21,6%), синусовая брадикардия (12,9%), синусовая аритмия (50%), миграция водителя ритма по предсердиям (48,3%), одиночная наджелудочковая экстрасистолия (85,3%), в том числе частая (9,5%), парная (56,9%) и групповая (31%) наджелудочковая экстрасистолия, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (22,4%), пароксизмальная фибрилляция предсердий (0,9%), одиночная желудочковая экстрасистолия (62,9%), в том числе частая (18,1%), парная (30,2%) и групповая (16,4%) желудочковая экстрасистолия, нарушения синоатриального (СА) проведения (12,9%), внутрипредсердные блокады (2,6%), нарушения АВ-проведения (14,7%) и внутрижелудочковой проводимости (19,8%), короткий интервал PQ (12,9%), паузы асистолии $> 2,5$ с (11,2%).

Чреспищеводное электрофизиологическое исследование сердца позволило верифицировать вегетативную дисфункцию синусового узла в 12,1% случаев, вегетативную дисфункцию СА-проведения — в 12,1%, синдром слабости синусового узла — в 2,6%, синдром WPW — в 9,5%, синдром CLC — в 1,7%, вегетативную дисфункцию АВ-проведения — в 8,6%, дуализм АВ-соединения — в 4,3%.

В зависимости от выраженности аритмического синдрома все пациенты были разделены на две группы. 1-я группа — 106 больных (61 мужчина, 45 женщины) с прогностически значимыми аритмиями (пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, в том числе синдром предвозбуждения желудочков, пароксизмальная фибрилляция предсердий, частая одиночная, парная и групповая желудочковая экстрасистолия, СА- и АВ-блокады) и 2-я группа — 10 пациентов (4 мужчины и 6 женщины) с клинически незначимыми аритмиями (синусовая аритмия, синусовые тахикардия и брадикардия, миграция водителя ритма по предсердиям, наджелудочковая экстрасистолия, редкая одиночная желудочковая экстрасистолия).

В табл. 1 представлены частота и характер признаков системного вовлечения соединительной ткани с учётом характера аритмического синдрома.

В группе ДСТ с прогностически значимыми аритмиями отмечалась максимально высокая частота выявления гипермобильности суставов. Другие признаки ДСТ в сравниваемых группах больных оценивались как идентичные. В этой связи представляют интерес результаты Y. Gazit и соавт. [13] о повышенной адре-

нореактивности у пациентов с синдромом гипермобильности суставов, а также данные С. Celletti и соавт. [12] о нарушениях СА- и АВ-проведения в виде предсердного ритма, синусовой аритмии, СА-блокад и АВ-блокад I и II степени у этой категории больных.

Наиболее серьёзные варианты нарушений сердечного ритма — политопная и групповая экстрасистолия, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия обычно обнаруживались у больных с тяжёлой митральной регургитацией и дилатацией левых отделов сердца [4, 14]. В нашем исследовании у пациентов с ДСТ вне зависимости от значимости аритмического синдрома отмечалось увеличение индекса ЛП, КСР ЛЖ, ТЗСЛЖ, скорости трансмитрального кровотока и уменьшение ФВ ЛЖ, тогда как для больных с прогностически значимыми нарушениями сердечного ритма были характерны увеличенные показатели размера ЛП и скорости трансаортального кровотока (табл. 2).

Таблица 1. Частота (%) и характер диспластических признаков у больных ДСТ с учётом выраженности аритмического синдрома

Признак	Больные ДСТ		Здоровые
	1-я группа	2-я группа	
Долихоцефалия	23,6	10,0	0,0
Антимонголоидный разрез глаз	1,9	0,0	0,0
Высокое «арковидное» нёбо	15,1	0,0	0,0
Нарушение роста и скученность зубов	42,5	10,0	26,7
Воронкообразная деформация грудной клетки	15,1	10,0	0,0
Килевидная деформация грудной клетки	2,8	0,0	0,0
Сколиоз	37,7*	50,0*	0,0
Повышенная растяжимость кожи	8,9	0,0	0,0
Атрофические стрии	16,9	0,0	0,0
Арахнодактилия	6,6	0,0	0,0
Гипермобильность суставов	40,6**/**	0,0	0,0
Продольное плоскостопие	11,3	10,0	0,0
ПМК	1,9	0,0	0,0
ПМК + АРХ, в том числе с ООО, ПТК, ДАК, АМПП	89,6*	80,0*	0,0
АРХ	0,9	20,0	0,0

Примечание. АРХ — аномально расположенная хорда, ООО — открытое овальное окно, ПТК — пролапс трикуспидального клапана, ДАК — двустворчатый аортальный клапан, АМПП — аневризма межпредсердной перегородки.
* — $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми; ** — $p < 0,05$ в сравниваемых группах больных ДСТ.

С целью определения вклада структурно-функционального ремоделирования миокарда в тяжесть аритмического синдрома был проведён корреляционный анализ между показателями ЭхоКГ и характером нарушений сердечного ритма, который, однако, не выявил значимой корреляции. Не было также установлено взаимосвязи между степенью пролабирования митрального клапана и значимостью аритмий ($r_s = -0,06$; $p = 0,559$). Частота встречаемости такого «большого» фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений, как митральная регургитация (в нашем случае 2 степени) не была связана существенно с характером нарушений сердечного ритма (47,2% и 30,0% в 1-й и 2-й группах больных соответственно, $p > 0,05$), что косвенно подтверждает возможный вклад других факторов в структуру нарушений сердечного ритма при ДСТ. Есть основания полагать, что ведущую роль в этом процессе у молодых пациентов играют белковые субстанции (гормоны, цитокины, в том числе ростовые факторы, внутриклеточные посредники), уровень и активность которых в определённой степени генетически детерминирован.

Проаритмогенные влияния хронических очагов инфекции (тонзиллита, гайморита, бронхита, холе-

Таблица 2. Количественные показатели ЭхоКГ у больных ДСТ с учётом характера аритмического синдрома ($M \pm SD$)

Показатель	Больные ДСТ		Здоровые	
	1-я группа	2-я группа		
Диаметр корня аорты, см	2,4 ± 0,3	2,5 ± 0,4	2,5 ± 0,2	
Размер ЛП, см	3,3 ± 0,3*	3,2 ± 0,4	3,1 ± 0,2	
Индекс ЛП, см/м ²	1,7 ± 0,2*	1,7 ± 0,2*	1,5 ± 0,3	
КДР ЛЖ, см	4,8 ± 0,4	4,8 ± 0,5	4,6 ± 0,3	
КСР ЛЖ, см	3,1 ± 0,3*	3,1 ± 0,3*	2,7 ± 0,1	
ТМЖП, мм	8,4 ± 1,0	8,5 ± 1,3	8,5 ± 0,1	
ТЗСЛЖ, мм	8,4 ± 0,9*	8,4 ± 0,9*	7,4 ± 0,3	
ММЛЖ, г	159,7 ± 41,2	177,7 ± 63,5	164,4 ± 10,8	
Индекс ММЛЖ, г/м ²	86,1 ± 21,7	91,7 ± 25,3	83,3 ± 11,2	
ФВ ЛЖ, %	65,8 ± 3,3*	65,0 ± 2,2*	68,4 ± 2,1	
Размер правого желудочка, см	2,4 ± 0,4	2,6 ± 0,4	2,3 ± 0,1	
Кровоток, см/с	трансмитральный	91,3 ± 11,4*	94,0 ± 8,3*	80,3 ± 10,1
	транстрикуспидальный	77,6 ± 13,6	72,9 ± 15,3	70,0 ± 20,3
	трансаортальный	127,3 ± 19,7*	114,7 ± 16,6	108,5 ± 30,4
	на легочном клапане	98,5 ± 14,5	90,7 ± 18,7	90,8 ± 15,8

Примечание. КДР — конечный диастолический размер, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; * — $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми.

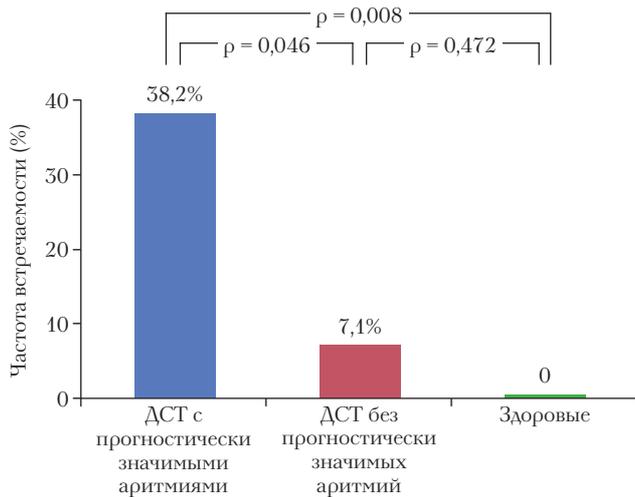


Рисунок 1. Проаритмогенные экстракардиальные факторы у больных ДСТ с учётом значимости аритмий

цистита), а также язвенной болезни 12-перстной кишки и астеновегетативного синдрома достоверно чаще встречались в группе ДСТ с прогностически значимыми аритмиями (рис. 1). Склонность определённой части больных ПМК к хроническим заболеваниям связывают с конституционально детерминированными нарушениями цитокинового баланса, в частности недостаточностью продукции интерферона- γ и фактора некроза опухоли α [4]. Становится очевидной необходимость участия в ведении молодых пациентов с ДСТ невролога, оториноларинголога, гастроэнтеролога и других специалистов соответственно профилю сопутствующей патологии, ассоциированной с прогностически значимыми аритмиями.

Ориентация врачей, в первую очередь терапевта поликлиники, на выявление факторов риска возникновения прогностически значимых аритмий позволит уменьшить вероятность развития тяжёлых аритмических осложнений у молодых пациентов с ДСТ.

Прогнозирование и выбор лечебной тактики клинически значимых нарушений сердечного ритма у больных ДСТ особенно актуальны на этапе профессиональной ориентации, в частности при выборе рискованных профессий, оказания анестезиологического пособия и т.д.

Выводы

1. Наличие гипермобильности суставов в фенотипе больных ДСТ при относительно высоких показателях размера ЛП и скорости трансортального кровотока значительно повышает риск возникновения прогностически значимых аритмий.

2. Экстракардиальные факторы (хронические очаги инфекции, астеновегетативный синдром) составляют группу риска возникновения прогностически значимых нарушений сердечного ритма у пациентов с соединительнотканной дисплазией.

Ⓐ

Список литературы

1. Гладких Н.Н. Пролапс митрального клапана: клиничко-патогенетический анализ с позиции дисплазии соединительной ткани : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Ставрополь, 2009. 40 с.
2. Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Евтушенко О.С. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии (клиника, диагностика, лечение). Руководство для врачей // Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. 372 с.
3. Земцовский Э.В., Реева С.В., Тимофеев Е.В. и др. О частоте нарушений ритма сердца и показателях его вариабельности у лиц с марфаноидной внешностью // Вестн. аритмол. 2010. № 59. С. 47–52.
4. Клеменов А.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. М., 2005. 136 с.
5. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр) / Росс. кардиол. журн. 2013. № 1 (Приложение 1). 32 с.
6. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Друк И.В. и др. Нарушения ритма сердца при недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Лечащий врач. 2008. № 6. С. 43–47.
7. Тимофеев Е.В. Распространённость диспластических синдромов и фенотипов и их взаимосвязь с характеристиками сердечного ритма у лиц молодого возраста: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2011. 22 с.
8. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти // Архивъ внутренней медицины. 2013. № 4. С. 5–15.
9. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Малые аномалии сердца // Ставрополь: СтГМА, 2005. 248 с.
10. Ягода А.В., Гладких Н.Н., Григорян Я.С. Диспластические синдромы и фенотипы в оценке изменений интервала QT при малых аномалиях сердца // Архивъ внутренней медицины. 2011. № 1. С. 44–47.
11. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Бакулина Е.Г. Основы клинической диагностики дисплазии соединительной ткани: руководство для практического врача // Ставрополь: АГРУС, 2011. 408 с.
12. Celletti C., Camerota F. The multifaceted and complex hypermobility syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility Type): evaluation and management through a rehabilitative approach // Clin. Ter. 2013. Vol. 164. P. 325–335.
13. Gazit Y., Nahir A.M., Grahame R. et al. Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome // Am. J. Cardiol. 2003. Vol. 115. P. 33–40.
14. Turker Y., Ozaydin M., Acar G. et al. Predictors of ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse // Int. J. Cardiovasc. Imaging. 2010. Vol. 26. P. 139–145.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.