

Существует ли взаимосвязь между степенью дисплазии соединительной ткани, «инфекционным грузом» и фибрилляцией предсердий у больных ишемической болезнью сердца?

О.В. Форстер, Ю.Г. Шварц

Саратовский Государственный медицинский университет. Саратов, Россия

Is there an association between connective tissue dysplasia severity, “infectious burden” and atrial fibrillation in coronary heart disease patients?

O.V. Forster, Yu.G. Schwartz

Saratov State Medical University. Saratov, Russia

Цель. Выявить взаимосвязь между наличием фибрилляции предсердий (ФП) и выраженностью дисплазии соединительной ткани (ДСТ); оценить возможную роль «инфекционного бремени» в этой взаимосвязи.

Материалы и методы. Обследованы 138 больных; у 45 диагностирована персистирующая ФП, у 35 – хроническая. Группу сравнения составили 58 пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), без явных нарушений ритма. Оценивались маркеры ДСТ («стигмы») со стороны скелета, суставов, кожи, внутренних органов. Определялись наличие и количество очагов хронической инфекции.

Результаты. В целом у обследуемых количество стигм колебалось от 0 до 8, медиана = 4. У больных без нарушений ритма среднее количество составило 3; при персистирующей и постоянной ФП этот показатель был равен 4,7 и 5,2 соответственно. У больных с ФП имела место сильная положительная взаимосвязь между количеством стигм и очагов хронической инфекции.

Заключение. У больных ИБС имеет место достоверная взаимосвязь между наличием ФП и выраженностью ДСТ. При сочетании ИБС и ФП количество признаков ДСТ и очагов хронической инфекции находится в прямой, тесной зависимости, причем у больных с постоянной формой ФП очагов инфекции больше, чем у больных ИБС и нормальным ритмом.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, дисплазия соединительной ткани, инфекция.

Aim. To reveal possible association of atrial fibrillation (AF) and connective tissue dysplasia (CTD) severity; to assess possible role of “infectious burden” in this association.

Material and methods. In total, 138 patients were examined; in 45, persistent AF was diagnosed, in 35 – chronic AF. Comparison group included arrhythmia-free 58 patients with coronary heart disease (CHD). CTD markers (skeleton, joints, skin, internal organ stigmas) were registered. Presence and number of chronic infectious focuses were assessed.

Results. In total, stigmas' number varied from 0 to 8, with median 4. In arrhythmia-free patients, their mean number was 3, in persistent and chronic AF – 4.7 and 5.2, respectively. In AF patients, a strong direct link between stigmas' number and chronic infectious focuses was observed.

Conclusion. In CHD patients, there was a significant association between AF and CTD severity. In combination of CHD and AF, number of CTD markers was directly linked to the presence of chronic infectious focuses. In patients with persistent and chronic AF, mean number of infectious focuses was greater than in CHD patients with sinus rhythm.

Key words: Atrial fibrillation, coronary heart disease, connective tissue dysplasia, infection.

© Коллектив авторов, 2004

e-mail: shwartz@forpost.ru

Тел.: 8 (8452) 52 54 02

Этиология фибрилляции предсердий (ФП) остается недостаточно изученной. Патогенетические механизмы исследуются более плодотворно, и знаний накоплено значительное количество. Морфологический субстрат ФП часто связывают с развитием фиброза, а также особым расположением волокон соединительной ткани и проводящей системы в предсердиях и устьях легочных вен [4,5,15,17,18]. Представляется, что все перечисленные изменения в определенной мере могут быть связаны с врожденной дисплазией соединительной ткани (ДСТ). Эта связь может быть прямой, если иметь в виду случаи с врожденными структурными особенностями [5,7], и косвенной, если речь идет о фиброзе, развившемся вследствие воспаления [14,15]. Установлено, что синдром недифференцированной ДСТ (СНДСТ) ассоциируется с относительным иммунодефицитом [5,6,10], с повышенной восприимчивостью к инфекциям [2,9,10], а значит, достаточно велика вероятность того, что системные или местные воспалительные реакции могут вызвать развитие очагового фиброза в предсердиях у пациентов с ДСТ [8,15].

В отличие от моногенных заболеваний соединительной ткани, по отношению к таким состояниям, как “нетяжелый” синдром гипермобильности суставов, MASS-фенотип (по первым буквам наиболее частых фенотипических признаков (Mitral valve, Aorta, Sceleton, Skin), СНДСТ [5,7,13] отсутствуют общепринятые классификации и критерии диагностики. Не до конца понятны механизмы наследования и патогенеза, отсутствуют четкие границы между вариантами нормы и патологии и между самими вышеуказанными наследственными синдромами. В основе патологических состояний есть много общего: мультигенный тип наследования, множественные дефекты в генах, обуславливающие синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса (коллагена, фибрина, эластина), полиорганная симптоматика, корреляция между выраженностью внешних проявлений и аномалиями внутренних органов, в т.ч. сердца [5,11,20,22]. В этой связи представляется возможным в рамках данной работы использовать термин “синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани” [5].

Нельзя не отметить, что распространенность признаков ДСТ весьма велика [1,5,7,12] и она растет в течение последних десятилетий [7,12], нередко ассоциируясь с нарушениями

сердечного ритма, в т.ч. ФП [1,12] даже у относительно молодых людей. В “эпидемии” ФП [1,5,7] в определенной мере можно “обвинить” СНДСТ. Не исключено, что эта патология создает благоприятный фон для развития ФП, особенно в сочетании с другой кардиальной патологией, например ишемической болезнью сердца (ИБС). Представленная работа посвящена исследованию этой проблемы.

Материал и методы

В исследование включены больные ИБС, которую подтверждали: наличием перенесенного Q-инфаркта миокарда (Q-ИМ), или, если ИМ в анамнезе отсутствовал, типичной клиникой ИБС в совокупности с хотя бы одним из следующих признаков – положительным результатом стресс-тестов, эпизодами ишемии миокарда, зарегистрированными при мониторинге электрокардиограммы (ЭКГ), нарушением локальной сократимости миокарда по данным эхокардиографии (ЭхоКГ).

Критериями исключения служили: явные другие (не ФП) нарушения ритма, острый ИМ и некоронарогенные формы поражения миокарда; пороки сердца, злокачественные новообразования, IV функциональный класс (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) и III стадия сердечной недостаточности по ОССН классификации хронической сердечной недостаточности 2002, подагра, выраженный остеоартроз, ревматоидный и другие артриты, серьезные кожные заболевания, синдромы Марфана и Элерса Данло.

Обследованы 138 больных ИБС в возрасте от 52 до 78 лет; 61 мужчина (средний возраст $61,3 \pm 1,5$) и 77 женщин ($67,7 \pm 1,5$). У 80 из них регистрировалась симптомная “неклапанная” ФП. У 45 имелись персистирующая ФП, у 35 стойкая (хроническая). При разделении пациентов на группы использовалась классификация ФП АСС/АНА/ESC [15]. ИМ в анамнезе был у 49 пациентов, АГ страдали 79 больных. По возрасту и основным клиническим характеристикам больные с персистирующей и постоянной формами ФП были сопоставимы.

Группу сравнения составили 58 пациентов, страдающих ИБС, без явных нарушений ритма в возрасте от 52 до 76 лет (средний возраст $64,5 \pm 1,5$), 27 мужчин и 31 женщина. Из них ИМ перенесли 28 больных, АГ диагностирована у 32 пациентов.

Выраженность ДСТ оценивалась по методике, предложенной Steinmann B, et al. 1993 [20], модифицированной Э.В.Земцовским 2000 [5]. На основании клинического осмотра, антропометрического и лабораторно-инструментального – рентгенографии, ультразвукового исследования, функциональной гастродуоденоскопии (ФГДС) обследований, определялись стигмы со стороны скелета, суставов, а также кожи. Со стороны скелета можно было обнаружить: деформацию грудной клетки, чаще других деформаций встречалась воронкообразная грудная клетка I степени; патологию позвоночника – кифозы, сколиозы различной степени выраженности; арахнодактилию выявляемую с помощью тестов «большого пальца» и «запястья», измерения длины среднего пальца кисти. Кроме того, учитывались деформации конечностей, плоскостопие. Для диагностики гипермобильности суставов последовательно проводили 5 тестов с обеих сторон на переразгибание в метакарпальном

Таблица 1

Зависимость степени выраженности ДСТ от наличия и вида ФП

	ДСТ		Всего
	“Отсутствие” (<5 стигм)	“Наличие” (≥5 стигм)	
Нет нарушений ритма	47(81,0%)	11(19,0%)	58
«персистирующая» ФП	20(44,44%)	25(55,56%)	45
Стойкая ФП	14(40,00%)	21(60,00%)	35
Всего	81	57	138

p = 0,0003

суставе 5-го пальца, сгибание 1-го пальца в сторону предплечья при сгибании в лучезапястном суставе, переразгибание в коленном и локтевом суставах, дорсальное сгибание стопы. Обнаружение выше описанных признаков в 3 парах суставов оценивалось как гипермобильность [5,7,21]. Со стороны кожи в качестве «стигм» рассматривались: гиперэластичность, истончение, склонность к травматизации и образованию келоидных рубцов или шрамов в виде «папирозной бумаги»; со стороны мышечной системы: синдром «мышечной слабости» [5] и/или уменьшение мышечной массы. В качестве стигмы учитывалась миопия. Исследовались изменения внутренних органов: птозы, пролапсы, аномалии развития и др., в т.ч. сердца – пролапсы клапанов, дополнительные хорды и др. Подсчитывалось общее количество стигм, которое использовалось как интегральный показатель выраженности СНДСТ.

Одновременно определялись наличие и количество очагов хронической инфекции: хронические тонзиллит, синусит, пиелонефрит, холецистит и др. Учитывались только те очаги, которые были верифицированы соответствующими инструментальными и лабораторными методами и подтверждены специалистами.

При статистической обработке полученных результатов использовался стандартный пакет прикладных программ «Statistica» 6.0. Для сравнения количественных показателей применялись многофакторный и однофакторный дисперсионный анализы, а также непараметрические критерии. Определялись коэффициенты непараметрической корреляции Kendall. Оценку частотных показателей осуществляли с помощью кростабуляции, использовались критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Статистически значимым считали различие при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Группы больных в исследовании по основным клиническим характеристикам соответствовали контингенту в сходных по характеру работах [3,14,16,19-21]; в этой связи изучаемую выборку можно назвать представительной. Группы больных с персистирующей, постоянной ФП

и с нормальным ритмом не имели достоверных различий по возрасту, полу, перенесенным ИМ, распространенности АГ.

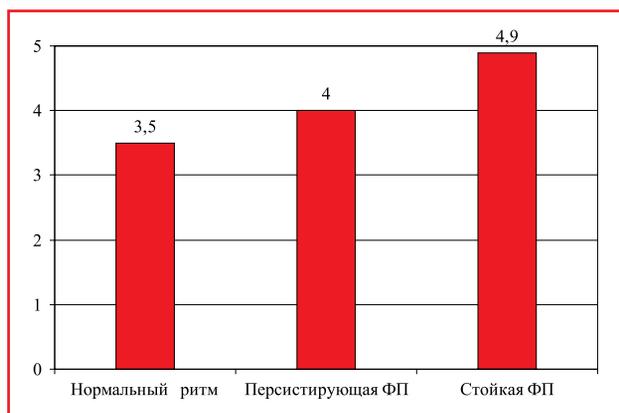
В целом у обследуемых количество стигм колебалось от 0 до 8, медиана = 4. Медиана количества выявленных очагов хронической инфекции составила 4, колебания – от 1 до 8. Количество стигм в исследуемых группах было различно. В группе больных без нарушений ритма среднее количество стигм составило «3», что является вариантом нормы. В группах с персистирующей и с постоянной ФП этот показатель был равен 4,7 и 5,2 соответственно ($p < 0,05$). Число больных с явными признаками ДСТ (количество стигм ≥ 5) было большим в группах с ФП, чем среди пациентов с нормальным ритмом (таблица 1). При раздельном анализе маркеров СНДСТ в ряде случаев была обнаружена сходная картина (таблица 2). Это касалось гипермобильности суставов, изменений кожи и скелета. В остальных случаях частота выявленных изменений была незначительной для полноценного статистического анализа.

По данным литературы одним из проявлений СНДСТ может быть сердечная аритмия, в т.ч. ФП. Было бы логично предположить, что чем выраженнее СНДСТ (больше «стигм»), тем вероятней возникновение ФП. Данная гипотеза была в определенной мере подтверждена настоящим исследованием. Среди коронарных больных ассоциация СНДСТ и ФП обнаружена впервые, что заставляет несколько по-новому взглянуть на патогенез ФП у больных ИБС. Ранее подчеркивалось, что между выра-

Таблица 2

Зависимость степени выраженности некоторых маркеров ДСТ от наличия и вида ФП

	Гипермобильность суставов		«Арахнодактилия»		«Мышечная слабость»	
	есть	нет	есть	нет	есть	нет
Нет нарушений ритма	5(8,6%)	53(91,4%)	13(22,4%)	45(77,6%)	23(39,6%)	35(60,4%)
«персистирующая» ФП	7(15,6%)	38(84,4%)	12(26,7%)	33(73,3%)	12(26,7%)	33(73,3%)
Стойкая ФП	11(31,4%)	24(68,6%)	14(40,0%)	21(60,0%)	21(60,0%)	14(40,0%)
Достоверность различий (p)	0,02		0,17		0,010	



Примечания: различия между группой с нормальным ритмом и стойкой формой ФП достоверны ($p < 0,05$).

Рис. 1 Среднее количество очагов хронической инфекции в зависимости от «вида» нарушения ритма.

женностью коронарной патологии и наличием ФП отсутствует достаточно тесная связь, что еще раз свидетельствует о полиэтиологичности ФП, в т.ч. у пациентов с, казалось бы, явной причиной, например, ИБС. У таких больных то или иное участие в создании аритмогенного субстрата может принять СНДСТ, наряду с воспалением, роль которого обсуждалась ранее [8]. Не исключено, что СНДСТ и воспаление могут иметь взаимоотношающееся значение. Полученные данные в определенной мере, но довольно косвенно, подтверждают это предположение. У больных с ФП имела место сильная положительная взаимосвязь между количествами стигм и очагов хронической инфекции ($R=0,76$), что подтверждает мнение о зависимости между СНДСТ и снижением противоинфекционной защиты (рисунок 1). У пациентов

Литература

- 1 Антонов О.С., Кузнецов В.А. Диагностика аномальных хорд левого и правого желудочков сердца. Кардиология 1986; 6: 68-71.
- 2 Белькова Е. В., Зубов Е. В., Лазарева С. А., Токмакова Е. А. Изменения со стороны иммунной системы у детей с ВПС и возможности их коррекции. Тез докл VIII Российского Национального конгресса "Человек и лекарство". Москва, 2-4 апреля 2001; 23.
- 3 Беляева Е.В. К вопросу об информативности внешних фенотипических признаков в диагностике синдрома соединительно тканной дисплазии сердца. Тез докл Российского Национального конгресса кардиологов. Санкт-Петербург 8-11 октября 2002; 44.
- 4 Домницкая Т.М., Сидоренко Б.А., Песков Д.Ю. Результаты патологоанатомического исследования аномально расположенных хорд левого желудочка сердца. Кардиология 1997; 37(10): 45-8.
- 5 Земцовский Э.В. Соединительно-тканые дисплазии сердца. Санкт-Петербург; ТОО "Политекст-Норд-Вест" 2000; 115с.
- 6 Зуга М.В., Невзорова В.А., Гельцер Б.Н. Тучные клетки и их значение в физиологии и патологии легких. Тер архив 1999; 3: 76-80.
- 7 Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация). Санкт-Петербург "Невский диалект" 2000; 271с.
- 8 Кантемирова М.Г., Тюрин М.А., Ибрагимов Г.Ф. и др. Дисплазия соединительной ткани и уровень противоорганных антител у детей с нарушениями ритма сердца. Педиатрия 1998; 6: 26-9.
- 9 Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфологическая и общая патология). Москва «Медицина» 1981; 312с.
- 10 Слуцкий Л.И. Основные виды клеток соединительной ткани и краткий морфологический анализ их функций. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. Ленинград «Медицина» 1969; 13-9.
- 11 Bird HA. Joint hypermobility. Br J Rheumatol 1992; 31: 205-6.

с постоянной формой ФП количество очагов хронической инфекции в среднем было достоверно ($p < 0,05$) большим (4,9), чем у больных без нарушений ритма (3,5), а у больных с персистирующей ФП этот показатель составлял 4.

Известно, что учитываемые очаги хронической инфекции могут служить непосредственным провокатором изменений в сердце, вызывать системный воспалительный ответ. Медиаторы воспаления, циркулирующие в крови, способны вызвать повреждающее действие на миокард. Данное предположение ассоциируется с результатами предыдущих исследований авторов, в которых ФП у больных ИБС ассоциировалась с относительно повышенными показателями воспаления [4,5]. Влияние специфического лечения очагов хронической инфекции на течение ФП специально не исследовалось.

С точки зрения клинической практики становится очевидной необходимость учета наличия СНДСТ и очагов хронической инфекции у больных ИБС с ФП. Это будет способствовать лучшему пониманию механизмов развития аритмии у каждого конкретного пациента и возможно позитивно повлияет на врачебную тактику.

Выводы

- ✓ У больных ИБС существует достоверная взаимосвязь между наличием ФП и выраженностью ДСТ.
- ✓ При сочетании ИБС и ФП количество признаков ДСТ и очагов хронической инфекции находится в прямой, тесной взаимосвязи, причем у больных с постоянной формой ФП очагов инфекции больше, чем у больных ИБС и нормальным ритмом.

- 12 Cangelosi MM, Leggio F, Gaudio M, et al. The incidence and clinical significance of the echocardiographic finding of false chordae tendineae. *Ann Ital Med Int* 1992; 7: 102-5.
- 13 Child A. Joint hypermobility syndrome: inherited disorder of collagen synthesis. *J Rheumatol* 1986; 13: 239-42.
- 14 Frustasi A, Chimenti C, Belloci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with long atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96: 1180-4.
- 15 Fuster V, Rydern LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001; 22: 1852-923.
- 16 Grahame R, Edwards JC, Pitcher D, et al. A clinical and echocardiographic study of patients with the hypermobility syndrome. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 541-6.
- 17 Beighton P. The Ehlers-Danlos syndromes. In "Heritable Disorders of Connective Tissue". Mosby, St. Louis 5th Ed 1993; 189-251.
- 18 McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 71: 215-8.
- 19 Mishra MB, Ryan P, Atkinson P, et al. Extra-articular features of benign joint hypermobility syndrome. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 861-6.
- 20 Steinmann B, Royce PM, Superti-Furga A. The Ehlers-Danlos syndrome. In: *Connective Tissue and its Heritable Disorders: Molecular, Genetic and Medical Aspects*. Wiley-Liss, New York (Royce PM, and Steinmann B. eds)1993: 351-407.
- 21 William C, Shiel Jr. Mixed Connective Tissue Disease vs. Undifferentiated Connective Tissue Disease 2003; 1: 30-6.
- 22 Wynne-Davis R. Acetabular Dysplasia and Familial Joint Laxity: two etiological factors in congenital dislocation of the hip. *J Bone Joint Surg* 1970; 52: 704-16.

Поступила 16/03-2004