

АРИТМИИ СЕРДЦА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У МУЖЧИН ПРИЗЫВНОГО С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Трисветова Е.Л.¹, Паторская О.А.¹, Пономаренко И.Н.²

¹УО Белорусский государственный медицинский университет,

²УЗ Минский консультационно-диагностический центр, Республика Беларусь

Введение. В различных литературных источниках приводятся противоречивые данные о распространенности аритмий у здоровых людей, некоторые авторы уточняют, что полное отсутствие нарушений ритма у здорового человека – это исключение. В большинстве случаев у лиц молодого возраста нарушения ритма и проводимости протекают без ярких клинических симптомов, однако, они могут нарушать внутрисердечную и системную гемодинамику и в конечном итоге приводить к развитию сердечной недостаточности. Опубликованные работы, посвященные изучению функционального состояния миокарда и центральной гемодинамики при ННСТ, позволили сформировать мнение о том, что патология сердечно-сосудистой системы у лиц с ННСТ является самой распространенной и одной из ведущих причин уменьшения продолжительности жизни пациентов (Нечаева Г.И., 1995; Викторова И.А., 2004; Дощицин В.Л., 1999; Новак В.Г., 1999). Ведущей патологией, определяющей качество и прогноз жизни у пациентов с ННСТ, являются сердечно-сосудистые расстройства, а нарушения ритма и проводимости часто являются одними из первых клинически значимых проявлений патологии сердечно-сосудистой системы в молодом возрасте. Аритмический синдром при ННСТ (желудочковая экстрасистолия высоких градаций, пароксизмальные тахикардии, атриовентрикулярные и внутрижелудочковые блокады, проведение импульса по дополнительным путям, синдром удлинения интервала QT) является наиболее угрожаемым по развитию внезапной смерти, а воздействие провоцирующих факторов (травмы, физическая нагрузка, психоэмоциональный стресс, в том числе прохождение срочной службы в рядах вооруженных сил, профессиональные занятия спортом) может послужить причиной его манифестации. Несмотря на очевидность широкого распространения ННСТ в популяции, в том числе и среди лиц, считающих себя практически здоровыми, проблема раннего выявления признаков поражения сердечно-сосудистой системы остается практически не решенной. Результаты исследований показали, что распространенность аритмий и изменения параметров сердечного ритма у лиц с марфаноидной внешностью встречаются чаще по сравнению с популяционными, при других синдромах и фенотипах исследования нарушений сердечного ритма и проводимости не проводились. Имеются противоречивые сведения о влиянии малых аномалий сердца, состояния вегетативной нервной системы на частоту возникновения и характер нарушений ритма и проводимости сердца, до настоящего времени остается неизученным вопрос влияния функционального состояния эндотелия.

Целью работы послужило определение особенностей нарушений ритма и проводимости сердца, функции эндотелия у мужчин призывного возраста с ННСТ.

Материалы и методы Проведено комплексное исследование 135 мужчин в возрасте 18-27 лет. Диагностику ННСТ выполняли по результатам оценки фенотипа, а также антропометрическим и инструментальным методам, выявляющим нарушение строения внутренних органов. Инструментальные исследования включали ЭКГ в 12 стандартных отведениях, нагрузочные пробы, суточное мониторирование ЭКГ, вариабельность сердечного ритма, эхокардиографию с оценкой морфометрических и гемодинамических характеристик, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковую оценку функционального состояния эндотелия, УЗИ щитовидной железы, внутренних органов. Выполнено исследование гормонального статуса: определили концентрацию альдостерона в сыворотке крови (набор Aldosterone DRG International, Inc. USA), тиреотропного гормона в сыворотке крови (набор TSH ELISA DRG International, Inc. USA) и адренокортикотропного гормона в плазме крови (набор ACTH DRG International, Inc. USA),

антител к тиреоидной пероксидазе в сыворотке крови (набор Анти-ТПО-ИФА-БЕСТ ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», РФ), молекул клеточной адгезии ICAM-1 в сыворотке крови (набор ICAM-1 Human Elisa DRG International, Inc. USA), молекул адгезии sVCAM-1 в сыворотке крови (набор sVCAM-1 Human Elisa DRG International, Inc. USA) методом иммуноферментного анализа на анализаторе фирмы АВВОТТ. Статистический анализ выполнен в программе анализа данных AtteStat (13.1).

Результаты Основную группу составили 117 обследованных мужчин призывного возраста с признаками наследственных нарушений соединительной ткани. Контрольная группа (18 человек) представлена практически здоровыми мужчинами без внутрисердечной патологии, сопоставимыми по возрасту с лицами основной группы. Посредством оценки совокупности врожденных морфогенетических признаков и результатов эхокардиографического исследования из пациентов 1 группы сформированы 3 подгруппы по выявленным синдромам и фенотипам ННСТ: синдром ПМК (56,4%), марфаноидная внешность (36,7%), неклассифицируемый фенотип (6,9%). При антропометрическом исследовании у пациентов с ННСТ отметили достоверное уменьшение среднего индекса массы тела ($22,6 \text{ кг/м}^2$ [95% ДИ 22,0-23,2 кг/м^2 и $25, 2 \pm 0,75 \text{ кг/м}^2$ [95% ДИ 23,5-26,9 кг/м^2], $p < 0,01$), уплощение и уменьшение окружности грудной клетки ($90,9 \pm 0,71 \text{ см}$ [95% ДИ 89,5-92,3 см] и $96,4 \pm 2,06 \text{ см}$ [95% ДИ 91,7-101,1 см], $p < 0,01$), преобладание продольных размеров тела над окружностями тела (индекс Вервека $0,77 \pm 0,009$ [95% ДИ 0,75-0,78]) и ($0,69 \pm 0,018$ [95% ДИ 0,66-0,74], $p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой. У пациентов с синдромом ПМК определили достоверное уменьшение среднего индекса массы тела (Ме $21,4 \text{ кг/м}^2$ [95% ДИ 21,1-22,7 кг/м^2]), среднего индекса пропорциональности Ме 49,2% [95% ДИ 48,5-50,9%], преобладание продольных размеров тела над окружностями тела (индекс Вервека Ме 0,78 [95% ДИ 0,76-0,79]) по сравнению с пациентами с марфаноидной внешностью.

Эхокардиографические признаки малых аномалий сердца определили у 114 (86,5%) мужчин, нарушений внутрисердечной архитектоники не выявили у 18 (13,5%) мужчин (контрольная группа). К наиболее распространенным у пациентов основной группы исследованных относились следующие МАС: ПМК – 65,5%, аномально расположенные хорды левого желудочка – 77%. Результаты сопоставления морфометрического (ультразвукового) и гемодинамического исследования сердца показали достоверное увеличение ширины аорты на уровне аортального клапана ($p < 0,05$), тенденцию к увеличению толщины межжелудочковой перегородки в диастолу ($p = 0,06$), статистически достоверное уменьшение ширины нисходящей части аорты ($p < 0,01$), конечного диастолического объема левого желудочка ($p < 0,05$), диаметра левого предсердия ($p < 0,05$) и снижение ударного объема ($p < 0,01$) у лиц с ННСТ по сравнению с контрольной группой. У пациентов с синдромом ПМК и неклассифицируемым фенотипом определили достоверное увеличение ширины аорты на уровне аортального клапана по сравнению с пациентами с марфаноидной внешностью ($p < 0,05$), у пациентов с неклассифицируемым фенотипом – увеличение конечного систолического объема левого желудочка по сравнению с пациентами с синдромом ПМК ($p < 0,01$); у пациентов с синдромом ПМК и марфаноидной внешностью – уменьшение диаметра левого предсердия по сравнению с пациентами с неклассифицируемым фенотипом ($p < 0,01$).

При исследовании variability сердечного ритма (ВСР) отметили снижение временных показателей, характеризующих суммарное состояние вегетативной нервной системы у пациентов с ННСТ, которое может свидетельствовать о вегетативной недостаточности и снижении компенсаторно-адаптационных механизмов. Высокие значения временных показателей ВСР, отвечающих за парасимпатический отдел вегетативной нервной системы, у пациентов с ННСТ могут говорить об избыточном влиянии вегетативной нервной системы на сердечный ритм, о напряжении в ее работе, которое с течением времени может приводить к истощению. Пациенты с марфаноидной внешностью характеризуются снижением показателей, характеризующих суммарное состояние вегетативной нервной системы, преобладанием парасимпатических влияний на фоне снижения симпатических

составляющих variability сердечного ритма. После проведения ортостатической пробы у пациентов данной группы выявляется достоверное снижение суммарного тонуса вегетативной нервной системы, парасимпатических влияний, усиление симпатических влияний на ритм сердца.

Посредством стандартного электрокардиографического исследования в 12 отведениях синусовый ритм определили у большинства пациентов (97,4%), реже встречался несинусовый (правопредсердный) ритм, синусовая аритмия, дыхательная аритмия и миграция водителя ритма из синусового узла по предсердиям, что достоверно не отличалось от пациентов контрольной группы. У 29,9% пациентов с ННСТ выявлены нарушения ритма: часто синусовая брадикардия (19,3%), синусовая тахикардия (7,9%), реже наджелудочковая (1,8%) и желудочковая (0,9%) экстрасистолия. Нарушения проводимости выявлены у 53,6% пациентов: часто встречались синдром ранней реполяризации желудочков (31,6%), неполная и полная блокада правой ножки пучка Гиса (14,9%), реже АВ-блокада I степени (0,9%), синдром CLC (2,6%), замедление внутрипредсердного проведения (1,8%) и нарушения процессов реполяризации левого желудочка (1,8%). Частота встречаемости синдрома ранней реполяризации желудочков у пациентов с ННСТ достоверно ($p < 0,05$) превышало таковую у пациентов контрольной группы. У 79,5% пациентов с синдромом ранней реполяризации желудочков при эхокардиографическом исследовании определили аномально расположенные хорды левого желудочка. У пациентов с синдромом ПМК отметили достоверное преобладание синусовой тахикардии (12,1%), у пациентов с марфаноидной внешностью - синусовой брадикардии (27,9%) при сравнении групп между собой ($p < 0,05$). У пациентов с неклассифицируемым фенотипом достоверно чаще встречалось замедление внутрипредсердного проведения (12,5%).

При проведении суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с ННСТ наблюдали достоверное увеличение среднесуточной частоты сердечных сокращений (76 уд/мин (95% ДИ 75-79 уд/мин)) по сравнению с контрольной группой (71 уд/мин (95% ДИ 67-76 уд/мин), $p < 0,05$) и достоверно меньшее число эпизодов синусовой брадикардии (5 (95% ДИ 3-15)) по сравнению с контрольной группой (130 (95% ДИ 27-182), $p < 0,01$). У пациентов с ННСТ отметили тенденцию к увеличению частоты сердечных сокращений в ночные часы (64 уд/мин (95% ДИ 58-65 уд/мин)) по сравнению с таковой у пациентов контрольной группы (57 уд/мин (95% ДИ 52-60 уд/мин), $p = 0,07$). У пациентов с ННСТ определена дисфункция эндотелия при пробе с реактивной гиперемией, которая не позволяет эндотелию ПА адекватно реагировать на изменения диаметра, компенсация недостатка кровотока на уровне микроциркуляции осуществляется за счет других механизмов, например увеличение частоты сердечных сокращений. Циркадный индекс у пациентов с ННСТ и контрольной группы находился в пределах нормальных значений, однако у пациентов с ННСТ выявили тенденцию к его уменьшению (1,3 (95% ДИ 1,28-1,36)) по сравнению с контрольной группой (1,42 (95% ДИ 1,35-1,45), $p = 0,08$), что может свидетельствовать о вегетативной недостаточности, которая определена у этой группы пациентов при анализе variability ритма сердца. Нарушения ритма выявлены у 89,9% пациентов с ННСТ, достоверно чаще встречали наджелудочковую экстрасистолию (79,7%; количество экстрасистол от 1 до 29843), реже – желудочковую (39,1%, $p < 0,01$; количество экстрасистол от 1 до 144760). У пациентов контрольной группы регистрировали желудочковую (от 1 до 13 экстрасистол) и наджелудочковую (от 1 до 22 экстрасистол) экстрасистолию в непатологическом количестве. У 4 пациентов с ННСТ (все пациенты с синдромом ПМК) выявлены желудочковые экстрасистолы в количестве более 100 в сутки, у этих лиц отметили достоверное преобладание продольных размеров тела над окружностями и уменьшение окружности грудной клетки, что влияет на положение сердца в грудной клетке и вызывает особенности электрических процессов в миокарде. Также у этих пациентов выявлено снижение ВСР, что является предиктором возникновения желудочковой тахикардии. У 10 пациентов с ННСТ выявлены наджелудочковые экстрасистолы в количестве более 100 в сутки (чаще пациенты с марфаноидной внешностью), что может быть вызвано обнаруженным у данной группы

пациентов уменьшением диаметра левого предсердия, обусловленным влиянием таких экстракардиальных факторов, как изменение формы грудной клетки и депонирование крови в венозной систем вследствие дисфункции вегетативной нервной системы и нарушения функционирования клапанов вен нижних конечностей. Паузы, продолжительностью более 1800 мсек, обнаружены у 18,8% с ННСТ, которые были достоверно чаще обусловлены СА-блокадой 2 степени (53,8%, $p < 0,05$), АВ-блокадой 2 степени типа Мобитц 1 и 2 (30,8%), эпизодами выраженной синусовой брадикардии (15,4%).

У 76% из всех обследованных лиц при проведении пробы с реактивной гиперемией установлено нарушение функции эндотелия, которое заключалось в избыточной (16,7%) или чаще в недостаточной вазодилатации (59,3%). При оценке исходного диаметра ПА в подгруппах установлено, что диаметр ПА в группе с избыточной вазодилатацией был достоверно меньше по сравнению с нормальной и недостаточной вазодилатацией ($p < 0,01$). При оценке прироста диаметра ПА в подгруппах установлено достоверно больший прирост в группе с избыточной и нормальной вазодилатацией по сравнению с группой с недостаточной вазодилатацией ($p < 0,05$). Обнаружена обратная корреляционная связь средней силы между исходным диаметром ПА и общим процентом увеличения диаметра ПА при проведении пробы с РГ (коэффициент Пирсона $-0,34$, $p < 0,05$). При наибольшем исходном диаметре происходит снижение адаптационного расширительного резерва сосуда, при меньшем диаметре – адаптационный расширительный резерв сохранен. При сопоставлении типа нарушений функции эндотелия при ННСТ установили, что гиперэргическая реакция чаще встречалась у лиц с синдромом ПМК (16,7%) по сравнению с марфаноидной внешностью и неклассифицируемым фенотипом (по 5,6%), инерционная – с марфаноидной внешностью (38,9%) по сравнению с синдромом ПМК (22,1%) и неклассифицируемым фенотипом (11,1%). У пациентов с ДСТ изменение диаметра ПА (Me 4,8% [95% ДИ 2,33-6,74]) достоверно отличалось от пациентов контрольной группы ($10,3 \pm 0,59\%$ [95% ДИ 9,02-11,57]) в меньшую сторону ($p < 0,001$) при проведении пробы с РГ, достоверных отличий скоростей кровотока и показателей пробы с нитроглицерином получено не было. Таким образом, у пациентов с ННСТ отмечается дисфункция эндотелия, которая не позволяет эндотелию ПА адекватно реагировать на изменения диаметра, компенсация недостатка кровотока на уровне микроциркуляции осуществляется за счет других механизмов (возможно, увеличение ЧСС и АД). Отсутствие изменений при проведении пробы с нитроглицерином свидетельствует о сохранности эндотелийнезависимой вазодилатации у пациентов с ННСТ.

Уровни молекул адгезии sVCAM-1 у пациентов с ННСТ (15,1 нг/мл [95%ДИ 14-16,4]) и контрольной группы (14,9 нг/мл [95% ДИ 12,8-16,9]) достоверно не отличались ($p > 0,05$), также между уровнями молекул адгезии ICAM-1 у пациентов с ННСТ (217,7 \pm 16,49 нг/мл [95%ДИ 183,7-251,7]) и контрольной группы 204,1 нг/мл [95%ДИ 176,1-325,9] не нашли достоверных различий ($p > 0,05$). У пациентов с ННСТ обнаружили прямую корреляционную связь средней силы (коэффициент Пирсона 0,5 [95%ДИ 0,13-0,75]) между процентом увеличения диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией и уровнем молекулы адгезии ICAM-1 ($p < 0,05$), у пациентов контрольной группы такая связь не установлена. Однако в контрольной группе выявили тенденцию к существованию обратной связи средней силы (коэффициент Пирсона $-0,49$ [95%ДИ $-0,8 - 0,03$]) между исходным диаметром плечевой артерии и уровнем молекулы адгезии ICAM-1 ($p = 0,06$). Нарушение функции эндотелия, выражающееся в увеличении уровней растворимых молекул, обычно секретируемые клетками эндотелия является фактором риска кардиоваскулярных заболеваний.

Заключение: у мужчин призывного возраста с ННСТ нарушения ритма и проводимости выявлены в 53,6% по данным ЭКГ-исследования; в 18,8% по данным суточного мониторирования ЭКГ; часто встречается дисфункция эндотелия, преобладает недостаточная дилатация сосуда, реже – избыточное расширение с достоверно меньшим исходным диаметром ПА и большим его приростом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ariane, J. M. Congenital heart disease in the general population. Changing prevalence and age distribution / J.M. Ariane, S.M. Andrew et al. // *Circulation*. – 2007. - № 115. – P. 163-172.
2. Галактионова, М.Ю. Соматотипические особенности детей с нарушениями сердечного ритма и проводимости / М.Ю. Галактионова // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2011. – Т. 69. – № 3. – С. 65–70.
3. Гоголашвили, Н.Г. Аритмии и ишемическая болезнь сердца в популяции сельского населения Красноярского края / Н.Г. Гоголашвили, Н.Я. Новгородцева и др. // *Вестник Красноярского государственного университета. Естественные науки*. – 2006. – Т. 5. – №1. – С. 195–197.
4. Гоголашвили, Н.Г. Наджелудочковые нарушения ритма у больных после инфаркта миокарда / Н.Г. Гоголашвили, М.В. Литвиненко и др. // *Сибирский медицинский журнал*. – 2011. – Т. 101. – № 2. – С. 36–38.
5. Ермошкина, А.Ю. Клинико-антропометрическая характеристика и вегетативная регуляция у лиц юношеского возраста больных сколиозом // *Красноярск, 2011*. – 107 с.
6. Земцовский, Э. В. Диагностика и лечение дисплазии соединительной ткани / Э. В. Земцовский // *Мед. вестн.* – 2006. – № 11 (354). – С. 13.
7. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. – СПб. : Элби, 2009. – 714 с.
8. Наследственные нарушения соединительной ткани: российские рекомендации ВНОК 2009 г. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2009. – № 8 (6). – Приложение 5. – 24 с.
9. Нечаева, Г. И. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение / Г. И. Нечаева, В. М. Яковлев, В. П. Конев [и др.] // *Лечащий врач*. – 2008. – № 2. – С. 22–28.
10. Поликарпов, Л.С. Влияние феназепам на нарушение ритма сердца у больных инфарктом миокарда / Л.С. Поликарпов, Е.В. Деревянных и др. // *Якутский медицинский журнал*. – 2010. – № 3–31. – С. 22–24.
11. Пуликов А.С. Конституциональные особенности кардио-респираторной системы и адаптационные возможности юношей / А.С. Пуликов, О.Л. Москаленко // *В мире научных открытий*. – 2012. – № 5.3(29). – С. 87–111.
12. Пуликов, А.С. Динамика массы и плотности тела в зависимости от конституции, полового диморфизма и возраста юношей в условиях городского антропогенного загрязнения / А.С. Пуликов, О.Л. Москаленко // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2014. – № 8–3. – С. 77–80.