

А.В. Ягода¹, Н.Н. Гладких¹, Я.С. Григорян²

¹ Ставропольская государственная медицинская академия, кафедра госпитальной терапии

² Краевой клинический кардиологический диспансер, отделение функциональной диагностики, Ставрополь

УДК 616.12-07

ДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ И ФЕНОТИПЫ В ОЦЕНКЕ ИЗМЕНЕНИЙ ИНТЕРВАЛА QT ПРИ МАЛЫХ АНОМАЛИЯХ СЕРДЦА

Резюме

Малые аномалии сердца (МАС) — гетерогенная группа нарушений развития сердечно-сосудистой системы в виде анатомо-морфологических отклонений от нормы структур сердца и магистральных сосудов, возникших в эмбрио- либо онтогенезе [7, 9]. Поскольку в настоящее время аспекты проблемы, связанные с МАС, рекомендуется рассматривать с позиций конкретных диспластических синдромов и фенотипов [5], представляется актуальной разработка вопросов ранней диагностики нарушений длительности интервала QT на основе методологии клинико-фенотипического анализа. Подобный подход позволит повысить эффективность профилактических мероприятий при этой патологии на этапе клинического обследования.

Ключевые слова: малые аномалии сердца, диспластические синдромы, интервал QT.

Abstract

To assess relation of dysplastic syndromes and phenotypes to pathological QT interval in patients with minor cardiac anomalies, 128 patients aged 18–35 years were examined. A statistically significant increase in the prevalence of QT interval disorder was found. Pathological QT interval without clinical features was observed more frequently. Correlations were revealed between the QT interval disorder and myxomatous mitral valve prolapse, phenotype similar to Marfan syndrome, and benign joints hypermobility.

Key words: minor cardiac anomalies, connective tissue dysplasia, QT interval.

Как патологию МАС обычно трактуют лишь в случаях манифестных форм (нарушений ритма, проводимости, клинически значимой клапанной регургитации и др.) и редко рассматривают их с этих позиций у людей молодого возраста — даже на этапе профессиональной ориентации или военно-врачебной экспертизы. Между тем МАС — один из видов патологии, при котором выявляется высокая частота нарушений ритма (от 50 до 90%), в том числе в молодом возрасте, и имеется возможность развития при определенных условиях внезапной аритмической смерти [10]. Именно поэтому важно своевременное выявление в популяции МАС пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в первую очередь аритмий.

Одним из факторов риска развития опасных видов аритмий и внезапной сердечной смерти является изменение продолжительности интервала QT [4, 13]. При наследственном его удлинении можно проследить специфические мутации в генах, нарушение генетического контроля белков ионных каналов с электрофизиологическими последствиями. Сопоставление данных генетических исследований с фенотипическими проявлениями различных молекулярно-генетических вариантов синдромов удлиненного и укороченного интервала QT позволило усовершенствовать их диагностику на этапе,

предшествующем генотипированию [8]. В последние годы активно ведется поиск новых мутаций; остается актуальной диагностика так называемых «немых» форм патологии, проявляющихся лишь при определенных условиях. Вместе с тем в литературе практически отсутствуют данные о частоте и клинической значимости нарушений интервала QT у молодых пациентов с МАС.

Целью настоящего исследования было определение особенности диспластических синдромов и фенотипов у пациентов с МАС при наличии удлинения/укорочения интервала QT и оценка их диагностической значимости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 128 пациентов с МАС (78 мужчин, 50 женщин, средний возраст 22,8 ± 0,3 года). Критерии включения: письменное информированное согласие на участие в исследовании, наличие МАС, идентифицированное окончание зубца Т на электрокардиограмме (ЭКГ). Критерии исключения: наследственные синдромы, заболевания и состояния, тесно ассоциированные с нарушением длительности интервала QT, прием лекарственных препаратов.

Эхокардиографически аномально расположенные хорды (АРХ) были выявлены у 94 пациентов, пролапс митрального клапана (ПМК) — у 81, открытое овальное окно — у 23, аневризма межпредсердной перегородки — у 18, двустворчатый аортальный клапан — у 9, аневризма межжелудочковой перегородки — у 5, пролапс трикуспидального клапана — у 4 больных. Дополнительные группы папиллярных мышц, диагональная трабекула, аневризма синусов Вальсальвы, пролабирование аортального клапана, подклапанная мембрана аорты и увеличенная евстахиева заслонка определялись в единичных случаях. МАС встречались как одиночные варианты (38,3% случаев) и как сочетания по 2–5 (61,7%).

Контрольную группу составили 20 здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту, без МАС и признаков дисплазии соединительной ткани (*рисунок*).

Осуществляли диагностику основных диспластических синдромов и фенотипов [5]. Проводили ручной и автоматический расчет длительности интервала QT. Для ручного расчета регистрировали ЭКГ покоя. Измеряли 3 цикла во 2-м отведении от самой ранней точки комплекса QRS до максимальной поздней точки зубца Т и оценивали их средние значения [13, 14]. Абсолютную величину интервала QT сравнивали с нормативными значениями при различной частоте сердечных сокращений (ЧСС) и в зависимости от пола пациентов. Для ЧСС-коррекции интервала QT (QTcor) использовали формулы Н.С. Bazett при R-R < 1 сек и L.S. Fridericia при R-R > 1 сек [12]. Автоматические измерения длительности QTcor проводили по данным суточного мониторирования ЭКГ, рассчитывали максимальную продолжительность интервала за любой промежуток времени. Продолжительность QTcor интерпретировали в соответствии с рекомендациями Европейского агентства по оценке медицинских продуктов (European Agency for the Evaluation of Medical Products — EMEA) [14].

Для статистической обработки данных использовали программу «AtteStat». При анализе качественных признаков применяли коэффициент квадратичной сопряженности — критерий χ^2 . Диагностическую ценность признаков определяли их

чувствительностью, специфичностью, кумулятивным коэффициентом CI, предсказательной ценностью при положительных и отрицательных результатах и точностью, рассчитывали отношение шансов (OR). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Отклонение от нормативных лимитов длительности QT выявлено у 49 (38,3%; $\chi^2 = 9,8$, $p = 0,002$) пациентов с МАС. При этом доминирующим нарушением продолжительности интервала явилось его удлинение (85,7% случаев изменений QT, $p < 0,05$).

Определена высокая частота впервые верифицированных в ходе исследования нарушений длительности интервала QT у молодых пациентов с МАС (32%, $p < 0,05$).

Наиболее частыми клиническими вариантами течения патологического QT оказались липотимия + удлинение интервала QT (38,8%) и бессимптомное течение удлиненного интервала QT (30,6%); значительно реже встречались синкопе + удлинение интервала QT (16,3%), липотимия + укорочение интервала QT (8,2%) и бессимптомное течение укороченного интервала QT (6,1%).

На основании фенотипического и инструментального обследования у пациентов с МАС были диагностированы: синдром ПМК (21,1% случаев), марфаноидная внешность (1,6%), марфаноподобный фенотип (6,2%), элерсopodobный фенотип (0,8%) и неклассифицируемый фенотип (30,5%). Смешанный фенотип и синдром гипермобильности суставов в нашем исследовании выявлены не были. Пациенты с марфаноидной внешностью и элерсopodobным фенотипом в связи с малочисленностью были в последующем исключены из обработки результатов.

У 39,8% пациентов с МАС какого-либо известного диспластического синдрома и фенотипа выявить не удалось, эту группу составили лица с доброкачественной гипермобильностью суставов (12,5%) и повышенной диспластической стигматизацией (27,3%).



Нормальная ЭКГ

Диспластический синдром или фенотип	% пациентов	χ^2	p
ПМК (n = 27)	44,4	9,7	0,002
Марфаноподопный фенотип (n = 8)	87,5	18,9	< 0,0001
Неклассифицируемый фенотип (n = 39)	20,5	3,2	0,076
Доброкачественная гипермобильность суставов (n = 16)	75	19,4	< 0,0001
Повышенная диспластическая стигматизация (n = 35)	22,9	3,66	0,055

Распространенность нарушений длительности интервала QT при различных диспластических синдромах и фенотипах у пациентов с МАС ($M \pm m$)

Наибольшая частота нарушений длительности интервала QT регистрировалась в популяции пациентов с синдромом ПМК и марфаноподобным фенотипом, а также у лиц с доброкачественной гипермобильностью суставов (*таблица*).

Была проведена оценка диагностической значимости указанных синдрома и фенотипов в выявлении нарушений продолжительности QT. Марфаноподобный фенотип и доброкачественная гипермобильность суставов продемонстрировали высокие показатели специфичности (98,7% и 94,9% соответственно) и положительную предсказательную ценность (87,5% и 75%). Высокую специфичность (81%) для верификации нарушений продолжительности интервала QT имел и синдром ПМК. Однако самостоятельной значимостью в качестве маркеров риска удлинения QT характеризовались лишь марфаноподобный фенотип (OR 13, 95% CI 1,55–109,2, $p < 0,05$) и доброкачественная гипермобильность суставов (OR 6,08, 95% CI 1,83–20,1, $p < 0,05$).

Частота отклонений длительности интервала QT существенно возрастала в случаях миксоматозной дегенерации створок клапана у 15 больных (66,7%) по сравнению с отсутствием миксоматоза (12 больных, 16,7%, $p = 0,027$). Дальнейший анализ показал, что миксоматозная дегенерация ПМК также имеет прогностическую значимость в отношении нарушений длительности QT (OR 3,79, 95% CI 1,21–11,8, $p < 0,05$), тогда как для синдрома ПМК без миксоматоза створок клапана подобной значимости установлено не было (OR 0,29, 95% CI 0,06–1,40, $p > 0,05$).

Распространенность нарушений продолжительности интервала QT у пациентов с МАС можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, патологией ионных каналов: наследственные каналопатии, проявляющиеся синдромами удлиненного или укороченного QT, в определенной мере также являются внутрисердечными аномалиями. Во-вторых, наличием морфологических изменений сердца в виде МАС, способствующих, наряду

с наследственным, приобретенному ремоделированию сердца, межтканевой асимметрии, неравномерному проведению импульса, появлению ранних или поздних постдеполяризаций и, в-третьих, генетически предопределенным или приобретенным дефицитом магния [6, 10].

Дефициту ионов магния уделяется большое внимание и при обсуждении патогенеза дисплазии соединительной ткани, поскольку в условиях магниевой недостаточности нарушается способность фибробластов продуцировать коллаген [3]. Можно предположить, что в основе нарушений длительности интервала QT у пациентов с МАС лежит системный дефект соединительной ткани, и, следовательно, нарушения электрической систолы желудочков у данной категории пациентов также могут быть генетически детерминированными.

Заслуживают внимания полученные нами данные о значимости марфаноподобного фенотипа и доброкачественной гипермобильности суставов в качестве маркеров риска патологического QT. Если ассоциация марфаноподобного фенотипа с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) не вызывает возражений, то доброкачественная гипермобильность суставов, согласно современным рекомендациям, имеет в отношении нарушений соединительной ткани недостаточную диагностическую значимость [5], и факт выявления ее взаимосвязи с удлинением QT, с одной стороны, определяет диагностические возможности использования фенотипа в оценке QT, а с другой, «вводит» доброкачественную гипермобильность суставов в комбинации с удлиненным QT в структуру ДСТ.

В последнее время среди специалистов бытует мнение, что наибольший вклад в формирование особенностей структуры ритма сердца вносят признаки дисэмбриогенеза, свидетельствующие о вовлечении в диспластический процесс костной системы. Вопрос о причинах взаимосвязи костных признаков дисплазии соединительной ткани и

сердечно-сосудистой дисрегуляции заслуживает специального обсуждения [2]. Мутации генов трансформирующего фактора роста (TGF) β -рецепторов, сопровождающиеся повышенной концентрацией данного цитокина на разных этапах эмбриогенеза, способны вызвать как изменения структуры и функции соединительной ткани сердца, так и структурные изменения костной системы [2].

Доказательством внутренней связи структур костной ткани и соединительнотканного каркаса сердца являются высокие уровни TGF- β_1 и стимуляторов костной резорбции (фактора роста фибробластов, интерлейкина-1 β) при миксоматозном ПМК и собственное ему сравнительное снижение сывороточных концентраций интерферона- γ — ингибитора резорбции костной ткани [4]. Особую роль в этом процессе играет гиперпаратиреоз, выявляемый при костных вариантах недифференцированной ДСТ [11] с учетом способности паратгормона выступать в качестве одного из причинных факторов приобретенного синдрома удлиненного QT [6].

Таким образом, миксоматозный ПМК, марфаноподобный фенотип и доброкачественная гипермобильность суставов у пациентов с МАС могут служить маркерами нераспознанного изменения продолжительности интервала QT. Это особенно актуально, если принять во внимание бессинкопальное течение измененного QT у 83,7% больных с МАС.

Преобладание у молодых пациентов с МАС бессинкопальных форм удлинения/укорочения интервала QT явилось, по-видимому, одной из причин высокой частоты впервые верифицированных в ходе нашего исследования случаев его отклонений.

Становится очевидным, что при клиническом обследовании пациентов с МАС должна присутствовать настороженность в отношении выявления нарушения длительности интервала QT. При разработке алгоритмов ранней диагностики бессимптомных вариантов течения удлинения/укорочения интервала QT в случаях МАС необходимо учитывать характер диспластического синдрома или фенотипа.

Выводы

1. У пациентов с МАС выявлена высокая частота встречаемости (38,3%) нарушений продолжительности интервала QT преимущественно в виде бессинкопального варианта создающего предпосылки для их гиподиагностики.

2. Обнаружена зависимость частоты патологического интервала QT от характера диспластического фенотипа: нарушения его длительности у пациентов

с МАС ассоциированы с миксоматозной дегенерацией ПМК, марфаноподобным фенотипом и доброкачественной гипермобильностью суставов.

3. Пациентов с МАС при наличии миксоматозного ПМК, марфаноподобного фенотипа и доброкачественной гипермобильности суставов следует stratифицировать в группу риска удлинения/укорочения интервала QT, воздействовать на модифицируемые причины нарушений его длительности, включая лекарственные препараты, осуществлять мониторинг сердечного ритма.

А

Список литературы

1. Гладких Н.Н. Пролапс митрального клапана: клинико-патогенетический анализ с позиции дисплазии соединительной ткани. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ставрополь, 2009. 40 с.
2. Земцовский Э.В., Реева С.В., Тимофеев С.В. и др. О частоте нарушений ритма сердца и показателях его variability у лиц с марфаноидной внешностью // Вестник аритмологии. 2010. № 59. С. 47–52.
3. Клеменов А.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. М., 2005. 136 с.
4. Лиманкина И.Н. Синдром удлиненного интервала QT и проблемы безопасности психофармакотерапии // Вестник аритмологии. 2008. № 52. С. 66–71.
5. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. М., 2009.
6. Резван В.В., Якоб О.В., Катаева Ю.С. Клинико-электрокардиографические синдромы, ассоциированные с риском внезапной смерти // Клиническая медицина. 2008. № 5. С. 55–61.
7. Трисветова Е.Л. Анатомия малых аномалий сердца. Минск: Белпринт, 2006. 104 с.
8. Школьников М.А., Харлап М.С., Ильдарова Р.А. и др. Диагностика, стратификация риска внезапной смерти и лечение основных молекулярно-генетических вариантов синдрома удлиненного интервала QT // Кардиология. 2011. № 5. С. 50–61.
9. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Малые аномалии сердца. Ставрополь, 2005. 248 с.
10. Яковлев В.М., Карпов Р.С., Белан Ю.Б. Нарушение ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца. Омск, 2001. 160 с.
11. Яковлев В.М., Карпов Р.С., Бакулина Е.Г. Соединительнотканная дисплазия скелета человека (пренатальная и постнатальная диагностика и прогнозирование). М.: УИЦ XXI век, 2009. 192 с.
12. Indik J. H., Pearson E.C., Fried K. et al. Bazett and Fridericia QT correction formulas interfere with measurement of drug-induced changes in QT interval // Heart Rhythm. 2006. Vol. 3. P. 1003–1007.
13. (The ESC textbook of Cardiovascular Medicine) Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов. Под ред. А.Дж. Кэмма, Т.Ф. Люшера, П.В. Серруиса. Пер. с англ. под ред. Е.В. Шляхто. М., 2011.
14. Rautaharju P.M., Surawicz B., Gettes L.S. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram Part IV: The ST Segment, T and U Waves, and the QT Interval // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. Vol. 53. P. 982–991.