

УДК 616-007.17

В.К.Ташук, О.С.Полянська

*Кафедра внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини (зав. – проф. В.К.Ташук)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці*

РЕЄСТР ІНФАРКТУ МІОКАРДА: РОЛЬ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Резюме. Підкреслюється актуальність вивчення ролі дисплазії сполучної тканини при гострій коронарній патології. При дисплазії сполучної тканини поряд зі зміною структури і функції органа виявляються порушення з боку центральної і вегетативної нервової системи, геморагічні і тромботичні зміни, посилюється циркуляторна, метаболічна гіпоксія та гіпоксія фізичного навантаження, часто формується аневризма аорти, гіперкатехоламінемія, що визначає несприятливий перебіг гострих коронарних інцидентів на фоні спадкових порушень сполучної тканини.

Ключові слова: дисплазія сполучної тканини, спадкові порушення сполучної тканини, синдром Марфана, малі аномалії серця, пролапс мітрального клапана.

Медична та соціальна значимість кардіологічних аспектів проблеми спадкових порушень структури і функції сполучної тканини (СТ) надзвичайно велика. Це зумовлено високою частотою виявлення цих порушень у загальній популяції, які ускладнюють перебіг різних захворювань і можуть призводити до раптової серцевої смерті. Існують Міжнародні рекомендації діагностики синдрому Марфана – Гентські критерії. Розроблені перші Російські рекомендації з діагностики недиференційованих дисплазій СТ.

Дисплазія сполучної тканини (ДСТ). Цей термін запропоновано Р. Beighton (1983) як констатація клінічних проявів порушення синтезу і функціонування похідних колагенових і еластичних білків, що свідчить про порушення розвитку органів і тканин в ембріональному і постнатальному періодах. СТ, що виконує ряд різноманітних функцій, зокрема морфологічну, бар'єрну, пластичну, біохімічну, трофічну, формує каркас органів і тканин, бере участь в онто- і органогенезі, загоєнні переломів кісток і ран, підтримці водно-сольового обміну, захисних імунологічних реакціях, процесах агрегації тромбоцитів, представлена кістковою і хрящовою тканиною, кровотворною тканиною і

клітинами крові. ДСТ є спадковими порушеннями СТ, об'єднаними в синдроми і фенотипи на основі спільних зовнішніх та/або вісцеральних ознак, що характеризуються генетичною неоднорідністю і різноманіттям клінічних проявів від доброякісних субклінічних форм до розвитку поліорганної і полісистемної патології з прогресивним перебігом, в основі якого лежить генетичний дефект синтезу або катаболізму компонентів позаклітинного матриксу.

Спадкові порушення сполучної тканини (СПСТ) – гетерогенна група моногенних захворювань, зумовлених генетичними дефектами синтезу та/або розпаду білків позаклітинного матриксу, або порушеннями морфогенезу СТ [1-3]. До розвитку множинних СПСТ призводять мутації генів, відповідальних за синтез або розпад компонентів екстрацелюлярного матриксу СТ. Зокрема, синдроми Марфана (СМ), Елерса-Данло (СЕД), недосконалого остеогенезу (НО) являють собою моногенні СПСТ, пов'язані з мутацією генів білків позаклітинного матриксу (колаген різних типів, фібрилін, тенаскін), генів рецепторів чинників росту (TGF- β , матричних металопротеїназ).

Порушення розвитку людини представлені

© Ташук В.К., Полянська О.С., 2013

малими аномаліями розвитку (МАР), зокрема й малими аномаліями серця (МАС), у вигляді спадкового або вродженого відхилення органів від нормальної анатомічної будови, що не супроводжуються клінічно значущими порушеннями функції, які можуть зникати з віком, а в інших випадках здатні стати пусковими в розвитку патології, тобто формування вад, пов'язаних з відхиленням органів від нормальної анатомічної будови з порушенням функції [4-6]. Останніми роками до МАС відносять пролапс мігрального клапана (ПМК) та інших клапанів, ізольовану аортальну регургіацію, вибухання аортального кільця, аневризму легеневої артерії, аномальні хорди шлуночків (АХШ) і передсердя. ПМК і АХШ – найпоширеніші з малих аномалій; їх частота сягає 2,3-68 %. При цьому патологічні симптоми, властиві ДСТ, розглядаються як прояви вегетосудинної дистонії, набутих вад серця, міокардитів, гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця та інших захворювань. Клінічна картина МАС відрізняється поліморфізмом симптомів з домінантністю вегетативного, судинного, геморагічного та психопатичного, а також 10 фенотипових маркерів (астенічний конституціональний тип; підвищена еластичність шкіри; міопія; деформація грудної клітки і кісток таза; сколіоз і синдром прямої спини; поперечна і поздовжня плоскостопість; ознака великого пальця і зап'ястка; гіпермобільність суглобів; первинна трахеобронхіальна дискінезія; зміни травної системи) [7]. До вегетативного синдрому відносять вегетативний криз з періодичним підвищенням артеріального тиску, гіпервентиляцією, нейрогенною дисфункцією сечового міхура, порушеннями ритму серця, терморегуляції, потовиділення і діяльності шлунково-кишкового тракту. Судинний синдром виражається нападами ліпотимії, синкопальних станів, мігрені, синдромом Рейно, головним болем, запамороченням, ідіопатичними набряками і пастозністю обличчя та кінцівок. Геморагічний синдром характеризується схильністю хворих до швидкого утворення гематом, носових кровотеч, значних менструальних кровотеч, кровоточивості ясен.

МАР, як і СПСТ, поділяються на зовнішні (аномалії розвитку шкіри і кісток черепа, кисті і стопи – гіперпігментація і депігментація шкіри, відкоплені вуха, відсутність мочки вуха, синдактилія, сандалеподібна щілина) і вісцеральні (зміни будови внутрішніх органів – подвоєння чашечко-мискового апарату нирок, додаткова частка селезінки, МАС). МАР виявляються при народженні або

в ранньому дитинстві, частина з них піддається зворотному розвитку (відкритий овальний отвір – ВОО, збільшений євстахіїв клапан). Інші зберігаються протягом життя, проте з віком можуть набувати самостійного клінічного значення, сприяючи розвитку патології або стаючи чинником ризику кардіальної патології (парадоксальні емболії при ВОО, стеноз аорти при асиметрії тристулкового аортального клапана, тромбоемболічні ускладнення при аневризмі міжпередсердної перегородки (АМПП). За імовірністю виявлення при ехокардіографії (ЕхоКГ) слід відмітити значне поширення ПМК, який може бути як первинним (ізольованим), не пов'язаним з яким-небудь захворюванням, так і вторинним, зумовленим ревматичними захворюваннями, міокардитом та ін.; вроджений двостулковий клапан аорти може з роками трансформуватися в клапанний стеноз аорти; ВОО – в дефект міжпередсердної перегородки, а при приєднанні ревматичного мігрального стенозу – у вторинний синдром Лютембаше.

Отже, при ДСТ може погіршуватись коронарний кровообіг, змінюється метаболізм у кардіоміоцитах, посилюється циркуляторна, метаболічна гіпоксія та гіпоксія фізичного навантаження, виникають зміни гемостазу, гормонального фону [1, 8], що ускладнює перебіг гострого інфаркту міокарда.

На теперішній час до МАС за локалізацією, формою, етіологією і ускладненнями відносять такі стани:

І. Локалізація і форма. А. Передсердя і міжпередсердна перегородка (пролапсний клапан нижньої порожнистої вени, збільшена заслінка нижньої порожнистої вени (євстахієва заслінка) більше 10 мм, ВОО, невелика АМПП, аномальна трабекула в правому передсерді, пролапсні гребінчасті м'язи в правому передсерді). Б. Трикуспідальний клапан (зміщення септальної стулки в порожнину правого шлуночка в межах 10 мм, дилатація правого атріо-вентрикулярного отвору, пролабування трикуспідального клапана). В. Легенева артерія (дилатація стовбура легеневої артерії, пролабування стулок клапана легеневої артерії). Г. Аорта (межовий вузький або широкий корінь аорти, дилатація синусів аорти (синусів Вальсальви), двостулковий аортальний клапан, асиметрія стулок аортального клапана, пролабування аортального клапана, деформація вихідного тракту шлуночка систолічним валіком у верхній третині міжшлуночкової перегородки). Д. Лівий шлуночок (поперечна, поздовжня або діагональна трабекула в порожнині лівого

шлуночка, невелика аневризма міжшлуночкової перегородки). Е. Мітральний клапан (пролабування мітрального клапана, ектопічне прикріплення хорд передньої стулки клапана, ектопічне прикріплення хорд задньої стулки клапана, порушений розподіл хорд передньої або задньої стулки клапана, додаткові групи папілярних м'язів, аномальне розташування основи папілярних м'язів).

II. Етіологія. А. Порушення кардіогенезу. Б. Дисплазія структур СТ. В. Процеси онтогенезу серця. Г. Вегетативна дисфункція.

III. Ускладнення. А. Порушення серцевого ритму. Б. Інфекційний ендокардит. В. Легенева гіпертензія. Г. Порушення кардіогемодинаміки. Д. Фібрування і кальцифікація стулок клапанів. Е. Раптова смерть.

У російських рекомендаціях спадкових порушень сполучної тканини [1] запропоновано інтенсифікувати діагностику цієї патології, що може базуватися як на біохімічній діагностиці, так і на оцінці загальних проявів з боку фенотипу. Так, біохімічна оцінка рівня гідроксипроліну (ГОП) в біологічних рідинах (кров, сеча, шлунковий сік, синовіальна рідина та інше) за методом Н. Stegmann (1958) в модифікації П.Н.Шараєва (1990) є маркером процесів деструкції колагену для вільного ГОП та процесів розпаду і біосинтезу колагену – для пептиднозв'язаного ГОП. Глікозаміноглікани (ГАГ) є маркерами процесів розпаду протеогліканів. Одним з методів їх дослідження є оцінка концентрації протеогліканів – білків, пов'язаних з ГАГ у біологічних рідинах. Метаболізм глікопротеїнів оцінюється за рівнем фукози (маркера метаболізму глікопротеїнів) у крові та сечі.

Інструментальні методи пов'язані із застосуванням ЕхоКГ і доплерехокардіографії (ЕхоДКГ), оскільки серцево-судинні ускладнення є головною причиною смерті таких пацієнтів. Важливим є застосування ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини і нирок (позитивні внутрішніх органів, малі аномалії розвитку жовчного міхура, селезінки і нирок). При синдромі Марфана обов'язковим є променеве дослідження кульшових суглобів, комп'ютерна томографія (КТ) або МРТ хребта. Також можливе проведення молекулярно-генетичних та імуногістохімічних досліджень.

СПСТ часто супроводжуються порушеннями з боку центральної і вегетативної нервової системи, геморагічними і тромботичними порушеннями в системі гемостазу, патологією системи імунного захисту.

Недиференційовані ДСТ проявляються трьома фенотипами: марфаноїдним, MASS-подібним і елерсopodobним. Для клініки недиференційованих ДСТ з марфаноїдним фенотипом характерні астенічна статура, доліхоцефалія, арахнодактилія (симптоми великого пальця + зап'ястка), килеподібна деформація грудної клітки, сколіотична деформація хребта, співвідношення розмаху рук до зросту $\geq 1,03$, довжини руки до зросту $>11\%$, верхнього і нижнього сегментів тіла $<0,89$, довжини стопи до зросту $>15\%$, плоскостопість з пошкодженням клапанного апарату серця, можливо дилатація аорти і порушення зору.

Синдром Марфана – аутосомно-домінантне, мультисистемне, шлейотропне СПСТ, пов'язане з мутаціями в одному з двох генів (TGFBFR1 і TGFBFR2), які кодують рецептори трансформуючого фактора росту (transforming growth factor- β – TGF- β) і характеризується високою варіабельністю клінічних проявів згідно з Гентськими критеріями (De Raere et al., 1996) діагностики.

Діагностика **синдрому Елерса-Данло** (СЕД) у вигляді шести типів (класичний, гіпермобільний, судинний, кіфосколіотичний, артрохалазія, дерматоспараксис) заснована на Вільфраншських критеріях згідно з P.Beighton et al. (1998). Для клінічної діагностики потрібна наявність хоча б одного великого критерію, діагноз має бути підтверджений сучасними лабораторними методами (гістохімічний аналіз колагену I, III, V типів; ДНК-діагностика з виявленням мутацій у генах колагену (COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2), тенасцину-ХВ (TNXB), ферментів, що беруть участь у дозріванні молекули колагену (PLOD1, ADAMTS2), визначення рівня тенасцину-ХВ, лізил-4-гідроксилази 1, проколагенової N-протеїнази в сироватці крові). За відсутності великих критеріїв, малі критерії недостатні для встановлення діагнозу.

Недосконалий остеогенез (НО) – захворювання аутосомно-домінантного типу, що характеризується підвищеною ламкістю кісток, недостатньою кількістю або низькою якістю колагену, діагностується за критеріями D.O.Sillence et al. (1979), що пов'язане з підвищеною ламкістю і деформацією кісток, слабкістю зв'язкового апарату суглобів, низьким м'язовим тонусом, маленький зростом і блакитними склерами.

Синдром гіпермобільності (СГМ) – результат спадкової слабкості зв'язок на основі мутацій генів, що кодують колаген, еластин, фібрин і те-

нащин X з наступними клінічними проявами – часті вивихи суглобів, артралгії, вегетативна дисфункція (можливий набутий СГМ – балетні танцюристи). Також у хворих з СГМ реєструють підвищену розтяжність шкіри, порушення рубцювання, марфаноїдну зовнішність, остеопенію.

ПМК виявляється на ЕхоКГ у вигляді вибухання однієї або обох стулок мітрального клапана в порожнину лівого передсердя на 2 мм і більше над рівнем мітрального кільця по горизонтальній осі в парастернальній позиції з міксоматозною дегенерацією стулок або без неї з мітральною регургітацією (МР). При відсутності ознак міксоматозної дегенерації стулок (високий ризик серцево-судинних ускладнень при товщині стулок > 5 мм) необхідна диференційна діагностика між синдромом ПМК, ПМК як однієї з МАС і варіантом норми. При товщині стулки ≥ 5 мм вірогідно підвищується сумарна імовірність раптової смерті, ендокардиту і церебральних емболій, мітральної недостатності, розривів хорд, шлуночкових порушень ритму і такі пацієнти можуть бути віднесені до групи високого ризику. Більшість пацієнтів з ПМК, без ознак МД стулок і МР менш II ст., можуть бути віднесені до групи низького ризику зі сприятливим прогнозом. Несприятливий перебіг ПМК полягає в наростанні МР, що призводить до дилатації лівих відділів серця, розвитку фібриляції передсердь, систолічної дисфункції та застійної серцевої недостатності. Виникнення і швидке прогресування МР може бути зумовлено розривом міксоматозно змінених хорд. Мозкова емболія є основною причиною неврологічної симптоматики (транзиторні ішемічні атаки та інсульти) у пацієнтів з ПМК, ризик емболії у них вище, ніж у загальній популяції. Раптова смерть є рідкісним ускладненням ПМК (менше 2% випадків при тривалому спостереженні, з щорічною смертністю менше 1%). Основною причиною раптової смерті при ПМК є шлуночкові тахіаритмії [9]. Найбільша її частота спостерігається

при сімейних формах ПМК.

Клінічні прояви ПМК – наявність систолічного «клацання-кліків» («синдром клацання», «синдром ляскаючого клапана», «синдром клацання і шуму», «синдром аневризматичного прогинання мітрального клапана», «синдром Barlow», «синдром Енгла») і систолічного шуму, гіпотензія та ортостатична недостатність, вегетативна дисфункція, аритмічний синдром і зміни на ЕКГ. При цій патології можливий розвиток порушень ритму серця, інфекційного ендокардиту, раптової серцевої смерті, гострих порушень мозкового кровообігу, МР. У клініці домінують дискомфорт у грудній клітці (31,3%), колючий біль у лівій половині грудної клітки (11,9%), диспное (27%), головний біль (6,9%), зниження працездатності (3,1%), запаморочення (3,8%), синкопальні стани (1,3%), існує досить висока ймовірність інсультів (5%). Аускультативно при наявності ПМК визначають середньопізносистолічні «клацання» в поєднанні з шумом пізньої систоли на верхівці. Дуже популярним у діагностиці з реєстрацією електрокардіограми (ЕКГ) в такого пацієнта є визначення синдрому ранньої реполяризації [10].

Отже, при ДСТ поряд зі зміною структури і функції органа виявляються порушення з боку центральної і вегетативної нервової системи, геморагічні і тромботичні зміни, посилюється циркуляторна, метаболічна гіпоксія та гіпоксія фізичного навантаження, часто формується аневризма аорти, гіперкатехоламінемія, що визначає несприятливий перебіг гострих коронарних інцидентів на фоні спадкових порушень сполучної тканини. Це вказує на необхідність ранньої діагностики проявів ДСТ для прогнозування та попередження ускладнень.

У подальшому доцільним є об'єктивізація спадкових порушень сполучної тканини, створення стандартів діагностики та визначення ролі малих аномалій серця із впровадженням сучасних підходів до їх лікування.

Список використаної літератури

1. Дисплазии соединительной ткани сердца [Электронный ресурс] // Рос. рек. «Наследственные нарушения соединительной ткани» (Москва, 2012 г., проект). – Режим доступу: <http://atio-irk.ru/rossiieskie-rekomendacii-nasledstvennie-narusheniya-soeditelnoie-tkani-2012-g.-proekt.html>.
2. Castori M. Joint hypermobility syndrome (a. k. a. Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type): an updated critique / M.Castori // G. Ital. Dermatol. Venereol. – 2013. – Vol. 148, № 1. – P. 13-36.
3. Hoffjan S. Genetic dissection of marfan syndrome and related connective tissue disorders: an update 2012 / S.Hoffjan // Mol. Syndromol. – 2012. – Vol. 3, № 2. – P. 47-58.
4. Comparison of artificial neochordae and native chordal transfer in the repair of a flail posterior mitral leaflet: an experimental study / M.Padala, B.Cardinau, L.I.Gyoneva [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2013. – Vol. 95, № 2. – P. 629-633.
5. Karp, N.

- Severe aortic stenosis, bicuspid aortic valve and atrial septal defect in a child with Joubert Syndrome and Related Disorders (JSRD) - a case report and review of congenital heart defects reported in the human ciliopathies* / N.Karp, L.Grosse-Wortmann, S.Bowdin // *Eur. J. Med. Genet.* – 2012. – Vol. 55, № 11. – P. 605-610.
6. *Prevalence of Mitral Valve Prolapse and Congenital Bicuspid Aortic Valves in Black and White Patients Undergoing Cardiac Valve Operations* / G.M.Novaro, P.L.Houghtaling, A.M.Gillinov [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Dec 28 – <http://www.ajconline.org/article/S0002-9149%2812%2902485-X/abstract>
7. *Бондаренко И.П. Малые аномалии сердца в диагностике врожденной дисплазии соединительной ткани* / И.П.Бондаренко, И.И.Ермакович, В.А.Чернышов // *Укр. кардіол. ж.* – 2004. – № 3. – С. 66-69.
8. *Usefulness of atrial deformation analysis to predict left atrial fibrosis and endocardial thickness in patients undergoing mitral valve operations for severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse* / M.Cameli, M.Lisi, F.M.Righini [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 111, № 4. – P. 595-601.
9. *Mitral valve prolapse and out-of-hospital sudden death: a case report and literature review* / N.Franchitto, V.Bounes, N.Telmon, D.Rougé // *Med. Sci. Law.* – 2010. – Vol. 50, № 3. – P. 164-167.
10. *Electrocardiographic abnormalities in young athletes with mitral valve prolapse* / G.Markiewicz-Łoskot, M.Łoskot, E.Moric-Janiszewska [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2009. – Vol. 32, № 8. – P. 36-39.

РЕГИСТР ИНФАРКТА МИОКАРДА: РОЛЬ ДИСПАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Резюме. Подчеркивается актуальность изучения роли дисплазии соединительной ткани при острой коронарной патологии. При дисплазии соединительной ткани одновременно с изменением структуры и функции органа определяются нарушения со стороны центральной и вегетативной нервной систем, геморрагические и тромботические изменения, усиливается циркуляторная, метаболическая гипоксия и гипоксия физического напряжения, часто формируется аневризма аорты, гиперкатехоламинемия, что определяет неблагоприятное течение острых коронарных инцидентов на фоне наследственных нарушений соединительной ткани. Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, наследственные нарушения соединительной ткани, синдром Марфана, малые аномалии сердца, пролапс митрального клапана.

A REGISTER OF THE MYOCARDIAL INFARCTION THE ROLE OF DISPLASIA OF THE CONNECTIVE TISSUE

Abstract. An urgent study of the role of connective tissue dysplasia is underlined in case of acute coronary pathology. Disturbances on the part of the central and vegetative nervous system, hemorrhagic and thrombotic changes are detected in case of connective tissue dysplasia along with a change of the structure and function of the organ, circulatory, metabolic hypoxia and hypoxia of exercise stress are enhanced, aortic aneurism, hypercatecholaminemia are often formed, determining an unfavorable course of acute coronary incidents with underlying congenital abnormalities of the connective tissue.

Key words: connective tissue dysplasia, hereditary connective tissue disorders, Marfan's syndrome, minor heart anomalies, mitral valve prolapse.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Надійшла 01.04.2013 р.
Рецензент – проф. О.І.Федів (Чернівці)