

РОЛЬ ДИСПЛАЗИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В РАЗВИТИИ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Шпак Н.В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г.Гродно, Беларусь*

Сердечно-сосудистые заболевания являются причиной смерти примерно 17 млн людей ежегодно во всем мире, и в 25% случаев эта смерть наступает внезапно. В США ежегодный показатель внезапной сердечной смерти (ВСС) составляет от 1 до 2 случаев на 1000 населения, что соответствует 200 000-450000 человек [7]. Согласно расчетным данным, в Российской Федерации внезапно от сердечных причин ежегодно умирает около 250 000 человек [6]. Известно, что ВСС чаще наступает у мужчин и ее частота увеличивается с возрастом ввиду высокой распространенности коронарной патологии. Частота ВСС среди женщин составляет 1,4, среди мужчин 6,68 на 100 000 населения в год. При этом частота ВСС среди молодых лиц составляет 0,46-3,7 случаев на 100 000 населения в год, в Европе регистрируется 1100-9000, в США 800-6200 смертей в год [7].

Внезапной считают нетравматическую, ненасильственную смерть, развившуюся моментально или наступившую в течение часа с момента возникновения острых изменений в клиническом статусе пациента [7]. При этом если смерть произошла без свидетелей, то внезапной ее считают при наступлении у лиц, находящихся в состоянии психологической и физиологической стабильности в течение последних 24 часов [7]. Термин ВСС используется в случае смерти, наступившей у лиц с имеющимися врожденными или приобретенными заболеваниями сердца с потенциальным риском развития фатальных осложнений, у лиц с установленными при аутопсии сердечными или сосудистыми аномалиями с возможным риском летального исхода и при отсутствии экстракардиальных причин, когда наиболее вероятной причиной смерти послужило развитие аритмии [7].

Многие сердечно-сосудистые заболевания ассоциированы с развитием ВСС [6, 7]. Однако частота их встречаемости среди внезапно умерших пациентов различается в зависимости от возрастной

группы. Подавляющее большинство случаев ВСС у лиц старшей возрастной группы составляет ишемическая болезнь сердца (ИБС), а у лиц молодого возраста – наследственные каналопатии, кардиомиопатии, миокардит и другие причины [6, 7]. Вне зависимости от заболевания, приведшего к развитию ВСС, основной ее механизм – аритмический. До 80-85% случаев это желудочковые тахикардии – пароксизмы желудочковой тахикардии и фибрилляция желудочков, в 15-20% – различные брадиаритмии, включая атриовентрикулярную блокаду высокой степени и асистолию [6, 7].

Нарушения сердечного ритма и проводимости весьма характерны для диспластического сердца и, по данным некоторых авторов (В.М. Яковлев и соавт., 2003г.), частота их существенно выше, чем у здоровых лиц [1-3]. Так, при суточном мониторинге электрокардиограммы (ЭКГ) были выявлены пароксизмальные тахикардии в 32% случаев, фибрилляция предсердий в 6,2% случаев, эпизоды желудочковой тахикардии в 2,4% случаев у лиц с признаками дисплазии соединительной ткани сердца, при этом необходимо отметить, что в 17% случаев авторами выявлен феномен WPW (Вольфа-Паркинсона-Уайта) [1-3]. Кроме наличия добавочных проводящих путей в основе развития аритмий при диспластическом сердце рассматривают повышение активности симпатoadреналовой системы и роли катехоламинов, метаболические нарушения (гипомагниемия, гипокалиемия) [1-4, 9, 18, 23]. При одном из распространенных проявлений дисплазии соединительной ткани сердца, пролапсе митрального клапана (ПМК) рассматривают механизм непосредственного механического воздействия избыточного клапана на эндокард левого желудочка, а также гипертрофию и дилатацию полостей, сопровождающую клапанную регургитацию, способные приводить к нарушениям ритма и проводимости. Условия для развития аритмий по механизму re-entry создаются и при наличии ложных хорд и аномальных трабекул, внутри которых находят элементы мышечной и проводящей системы. Особое значение придают множественным, поперечным и диагональным ложным хордам левого желудочка [1-4, 9].

Причинами ВСС при диспластическом сердце рассматривают не только фатальные аритмии, но и разрыв хорд и створок клапанов, разрывы аневризмы аорты или коронарных артерий с развитием острого инфаркта миокарда, в патогенезе которого уделяется

внимание также аномальному отхождению коронарных артерий и наличию мышечных мостиков [3-6].

По данным Г.И. Нечаевой и соавт., проанализировавших 15827 случаев внезапной ненасильственной смерти, около 20% умерших имели какие-либо проявления дисплазии соединительной ткани, а летальность таких пациентов составляет 5,8 на 1000 человек в год [3]. М.А. Сорокин и В.П. Конев провели анализ 296 случаев ВСС лиц от 18 до 55 лет и почти у 23% умерших выявили стигмы дисплазии соединительной ткани – пролапсы митрального, трикуспидального и аортального клапанов, а также расширение корня аорты и ствола легочной артерии, аневризмах синусов Вальсальвы [3].

Анализ случаев внезапной смерти лиц молодого возраста (до 39 лет), показал, что среди причин внезапной смерти преобладают случаи, обусловленные патологией сосудов различного калибра, связанные с нарушением развития сосудистой стенки, приводящего к формированию аневризм разного вида и строения [1, 3, 5, 7, 22, 24, 25]. Основной причиной патологии сосудистой стенки у лиц молодого возраста является дисплазия соединительной ткани, которая чаще всего проявляется патологией эластического каркаса сосудов [5, 7, 22, 24, 25]. Имеются данные о поражении эластических структур сосудистой стенки и превращении резистивного характера артериального сосуда в емкостный [5, 7, 22].

Изменения гемодинамики у лиц с признаками дисплазии соединительной ткани, обусловленные морфологическими изменениями сосудов и сердца, формируются в подростковом возрасте и со временем могут приводить к развитию недостаточности кровообращения. Такие факторы, как замедление кровотока при патологических изгибах артерий и сужение аорты, колебания артериального давления, артериальная гипертензия, обуславливают гемодинамическое воздействие на сосудистую стенку в участках с наименьшей резистентностью. Формирование и разрыв аневризм у лиц с дисплазиями соединительной ткани при возникновении провоцирующих факторов – физической нагрузки, психоэмоционального стресса, приема слабоалкогольных напитков – является основной причиной внезапной смерти [4-6].

В генезе наступления смерти у лиц с дисплазиями соединительной ткани рассматривают также роль симпатикотонии. Воз-

никновение у лиц с внешними или внутренними признаками дисплазии соединительной ткани внешней психотравмирующей ситуации предрасполагает к повышенной вазоконстрикции, повышение уровня катехоламинов в крови способствует повышению риска активации тромбоцитов, процессов агрегации и тромбообразования с последующим развитием острой коронарной недостаточности и внезапной сердечной смерти [3, 5, 8]. В случаях разрывов аневризм коронарных артерий непосредственной причиной смерти являлась гемотампонада сердца и развитие кардиогенного шока.

При исследовании 760 случаев внезапной смерти лиц молодого возраста (до 39 лет) за 2002-2006 гг., вскрытых в БУЗ Омской области Бюро судебно-медицинских экспертиз, у 183 умерших выявлена дисплазия соединительной ткани, и основной причиной смерти являлись сосудистые катастрофы, обусловленные диспластическими изменениями сосудов [5]. Основная патология сосудистой стенки проявлялась в сосудах эластического и мышечно-эластического типа. Острый коронарный синдром, разрывы аневризм аорты, сосудов головного мозга с развитием базальных субарахноидальных кровоизлияний, геморрагический шок, гемотампонада сердца, внутрижелудочковые кровоизлияния, сдавление головного мозга излившейся кровью были непосредственными причинами внезапной смерти лиц молодого возраста, выявленные при секционном исследовании [5].

Основной причиной ВСС у пациентов с синдромом Марфана и рядом родственных ему наследственных нарушений соединительной ткани является расслоение и разрыв аорты. Известно, что около 1-2% смертельных случаев связано с разрывом и расслоением аорты [11, 17, 20, 25]. При этом пациенты с разрывом аорты на фоне различных наследственных нарушений соединительной ткани составляют около 7% от общего количества пациентов с диссекцией аорты [11, 24, 25]. В США количество случаев ВСС при расслоении и разрывах аорты на фоне заболеваний соединительной ткани составляет около 3500 в год. Синдром Марфана вызван более чем 400 индивидуальными мутациями гена, кодирующего фибриллин-1. Это заболевание соединительной ткани имеет аутосомно-доминантный тип наследования с расчетной распространенностью от 1:5000 до 1:10000 в общей популяции. У пациентов с синдромом Марфана отмечается более высокая смертность при расслоении

аорты по сравнению с другими пациентами (40% при синдроме Марфана и 21% в целом при расслоении аорты). Расслоение аорты у таких пациентов встречается преимущественно в возрасте 27 лет и может явиться первым осложнением данного заболевания [22, 24, 25]. Синдром Элерса-Данлоса – редкое аутосомно-доминантное заболевание, вызванное дефектом синтеза III типа коллагена, кодируемого геном COL3A1. Сосудистая форма синдрома Элерса-Данлоса также сопряжена с повышенным риском разрыва аорты и ее крупных ветвей [8]. Таким образом, основной причиной, обуславливающей патологию сосудов разного калибра в молодом возрасте и создающей большой риск внезапной смерти, является дисплазия соединительной ткани.

К наиболее изученным клапанным дефектам соединительной ткани сердца следует отнести первичный ПМК. Распространенность ПМК в общей популяции составляет 2-3% [12]. ПМК может быть ассоциирован с митральной недостаточностью, инфекционным эндокардитом, тромбозами, жизнеугрожающими аритмиями, сердечной недостаточностью и в том числе внезапной смертью [12].

Внезапная смерть как осложнение ПМК по разным источникам составляет от менее 0,2% до 0,5% случаев за время длительного наблюдения, с данными о ежегодной смертности менее 0,1% [3, 6, 13]. Исходя из руководства по ведению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и предотвращению внезапной сердечной смерти [7], связь ПМК с ВСС не была убедительно показана.

Однако результаты ряда патологоанатомических исследований относительно частоты ПМК как одной из причин внезапной смерти несколько различаются. D.Corrado et al. [23] представили данные, что у 17 из 163 внезапно умерших молодых людей при вскрытии был диагностирован ПМК с выраженными признаками миксоматозной дегенерации, преимущественно у молодых бессимптомных женщин без значимой митральной регургитации. В 28 случаях из 270 был выявлен ПМК во взрослой популяции внезапно умерших людей в исследовании S.Chugh et al. Данные этих исследований свидетельствуют о том, что миксоматозный ПМК регистрировался приблизительно в 10% случаев ВСС, что заслуживает внимания и дальнейшего изучения такой взаимосвязи.

В литературе описаны случаи, когда ПМК был единственной патологоанатомической находкой. Нередко внезапная смерть у пациентов с наличием ПМК носит аритмогенный генез и обусловлена развитием идиопатической желудочковой тахикардии (фибрилляции). Однако существует противоречивое мнение на вопросы взаимосвязи внезапной смерти аритмического генеза и ПМК [13, 15, 19, 21]. ПМК выявляется в 1% случаев среди умерших от документированной внезапной смерти аритмического генеза. В ряде крупных исследований отмечено, что ПМК был единственным структурным сердечно-сосудистым нарушением у 8-10% пациентов с идиопатической желудочковой тахикардией и в 10% случаев у лиц молодого возраста, умерших в результате аритмогенной внезапной смерти. D. Duren и соавт. опубликовали результаты длительного наблюдения (до 20 лет) за 300 пациентами с ПМК, 3 (1%) из них умерли внезапно. Остановка сердца связана с предшествующей желудочковой тахикардией или с острой левожелудочковой недостаточностью вследствие разрыва хорд. При этом не во всех случаях было установлено, что желудочковые тахиаритмии имели место перед фатальным исходом у пациентов с ПМК при внезапной смерти [10, 13].

С целью изучения механизмов аритмогенеза при ПМК проведены многие исследования [9, 10, 13, 21, 23]. Частота внезапной смерти от ПМК зависит от многих факторов, среди которых электрическая нестабильность миокарда при наличии синдрома удлиненного интервала QT, желудочковые аритмии, сопутствующая митральная недостаточность, нейрогуморальный дисбаланс. Риск внезапной смерти при ПМК и сопутствующей митральной регургитации увеличивается в 50-100 раз, по данным J. Bourdarias. Основными факторами риска ВСС у детей с ПМК определены: желудочковые аритмии высоких градаций по Lown, удлинение скорректированного интервала QT более 440мс, появление ишемических изменений на ЭКГ во время физических нагрузок, кардиогенные обморочные состояния в анамнезе.

У лиц с ПМК синдром ранней реполяризации желудочков (СРРЖ) обнаруживается в 12,5-35% случаев. Причем при выявлении СРРЖ у пациентов с ПМК в 92,3% случаев обнаруживают нарушения ритма сердца. При ПМК в 8 раз чаще, чем у здоровых людей, встречается синдром WPW. Кроме того, при ПМК на ЭКГ выявляются неспецифические нарушения реполяризации в 4-44% слу-

чаев, в виде транзиторной инверсии зубца Т и депрессии сегмента ST во II, III, aVF, V5, V6. Данные изменения могут быть связаны с ишемией и дисфункцией симпатического отдела вегетативной нервной системы [9, 12, 14, 15, 16, 18].

В одном из исследований [9] изучалась взаимосвязь Tr-e интервала, определяемого на поверхностной ЭКГ, как достаточно нового маркера желудочкового аритмогенеза и гетерогенности процессов реполяризации желудочков. Удлинение данного интервала представляет период потенциального запуска реципрокных желудочковых аритмий. Пролонгированный Tr-e интервал ассоциирован с повышенным риском смертности у пациентов с врожденным и приобретенным синдромом удлинения интервала QT, с гипертрофической кардиомиопатией и также у пациентов с первичными чрескожными вмешательствами по поводу инфаркта миокарда. Исследователи выявили удлинение интервала Tr-e и его производных у пациентов с ПМК [9], что свидетельствует о наличии нарушений процессов реполяризации, способствующих развитию желудочковых аритмий.

Необходимо отметить, что в ряде исследований [3, 13, 21, 23], основанных на гистологическом исследовании умерших пациентов, было показано сочетание ПМК с другими сердечными аномалиями, предрасполагающими к аритмогенезу, такими как участки атрофии миокарда и его жирового замещения в правом желудочке, хаотичное расположение миофибрилл без гипертрофии миокарда левого желудочка, лимфоцитарная инфильтрация, фасцикулоцентрикулярные волокна Махайма и другое.

Таким образом, очевидна роль дисплазии соединительной ткани в генезе внезапной смерти. Однако у одного пациента можно наблюдать множество аномалий и нарушений соединительной ткани сердца, а также их сочетание с наследственными каналопатиями, другой структурной патологией сердца. В этой связи является актуальным совершенствование методик выявления наследственных нарушений соединительной ткани, синдрома диспластического сердца, в его числе и сосудистых аномалий, включая методы молекулярной генетики, а также поиск предикторов ВСС у пациентов данной категории.

Литература:

1. Дисплазия соединительной ткани / Под ред. Т.И. Кадуриной, В.Н. Горбуновой. — СПб.: Элби, 2009. — 714 с.
2. Земцовский, Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце / Э.В. Земцовский. — СПб.: Ольга, 2007. — 80 с.
3. Земцовский, Э.В. Наследственные нарушения соединительной ткани и внезапная сердечная смерть / Э.В. Земцовский, Э.Г. Малев, Е.Б. Лунева // Вестник аритмологии. — 2011. — № 63. — С. 61–65.
4. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр) // Российский кардиологический журнал. — 2013, приложение 1. — № 1 (99).
5. Царегородцев, А.Г. Дисплазия соединительной ткани: патология сосудов, причины внезапной смерти / А.Г. Царегородцев // Сибирский медицинский журнал. — 2009. — № 1. — С. 34–39.
6. Шилова, М.А. Внезапная сердечная смерть лиц молодого возраста: факторы риска, причины, морфологические эквиваленты / М.А. Шилова, М.Н. Мамедов // Кардиология. — 2015. — Т. 55, №7. — С. 24-28.
7. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death / Silvia G. Priori et al. // European Heart Journal. — 2015. — P. 1-87.
8. Anderson, D.W. Phenotypic overlap between familial aneurysms and Ehlers-Danlos syndrome type IV resulting from a type III procollagen gene mutation / D.W. Anderson, S. Thakker-Varia, C.A. Stolle, N.Y. Ann // Acad Sci. — 1996. — № 800. — P. 294–298.
9. Assessment of ventricular repolarization inhomogeneity in patients with mitral valve prolapse: value of T wave peak to end interval // Int. J. Clin. Exp. Med. — 2014. — № 7 (8). — P. 2173–2178.
10. Diagnosis and classification of severity of mitral valve prolapse: methodologic, biologic, and prognostic considerations / R.B. Devereux et al. // Am. Heart J. — 1987. — № 113. — P. 1265–1280.
11. Dietz, H.C. Mutations in the human gene for Fibrillin-1 in the Marfan syndrome and related disorders / H.C. Dietz, R.E. Pyeritz // Hum. Mol. Genet. — 1995. — № 4. — P. 1799–1809.
12. Francesca, N. D.Epidemiology and Pathophysiology of Mitral Valve Prolapse: New Insights into Disease Progression, Genetics, and Molecular Basis / N.D. Francesca, S.V. Ramachandran // Circulation. — 2014. — V. 129 (21). — P. 2158–2170.
13. Mitral valve prolapse syndrome as cause of sudden death in young adults / S. Anders et al. // Forensic Sci. Int. — 2007. — № 171. — P. 127–130.

14. Mitral valve prolapse, arrhythmias and sudden death / J.P. Fauchier et al. // *Arch Mal. Coeur Vaiss.* – 2000. – № 93. – P. 1541–1547.
15. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community / J.F. Avierinos et al. // *Circulation.* – 2002. – № 106. – P. 1355–1361.
16. Natural history of mitral valve prolapsed / A. Zuppiroli et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – № 75. – P. 1028–1032.
17. Nienaber, C.A. Aortic dissection: new frontiers in diagnosis and management / C.A. Nienaber, K.A. Eagle // *Circulation.* – 2003. – № 108. – P. 628–635.
18. Peighambari, M.M. Electrocardiographic Changes in Mitral Valve Prolapse Syndrome / M.M. Peighambari, A. Alizadehasl, Z. Totonchi // *J. Cardiovasc. Thorac. Res.* – 2014. – № 6 (1). – P. 21–23.
19. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapsed / L.A. Freed et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – № 341. – P. 1–7.
20. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome / De Paepe A. et al. // *Am. J. Med. Genet.* – 1996. – № 62. – P. 417–426.
21. Risk, determinants, and outcome implications of progression of mitral regurgitation after diagnosis of mitral valve prolapse in a single community / J.F. Avierinos et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – № 101. – P. 662–667.
22. Stout, M. The Marfan Syndrome: Implications for athletes and their echocardiographic assessment / M. Stout // *Echocardiography.* – 2009. – № 26 (9). – P. 1075–1081.
23. Sudden death in young people with apparently isolated mitral valve prolapsed / D. Corrado et al. // *G. Ital. Cardiol.* – 1997. – № 27. – P. 1097–1105.
24. Yetman, A.T. Long-term outcome in patients with Marfan syndrome: is aortic dissection the only cause of sudden death? / A.T. Yetman, R.A. Bornemeier, B.W. McCrindle // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – № 41. – P. 329–332.
25. Yetman, A.T. Long-term outcome in patients with Marfan syndrome: is aortic dissection the only cause of sudden death? / A.T. Yetman, R.A. Bornemeier, B.W. McCrindle // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – № 41. – P. 329–332.