

# ПРИМЕНЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ АРИТМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МУЖЧИН ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Трисветова Е.Л., Паторская О.А.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Нарушения ритма и проводимости сердца являются частыми проявлениями патологии сердечно-сосудистой системы у мужчин молодого возраста с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), однако до настоящего времени отсутствуют исследования частоты встречаемости различных аритмий у таких пациентов, отсутствуют прогностические признаки и алгоритмы для скрининга аритмического синдрома у молодых мужчин.

**Ключевые слова:** аритмический синдром, дисплазия соединительной ткани, мужчины призывного возраста, прогностическая модель.

**Введение.** Всемирная организация здравоохранения отмечает преобладание сердечно-сосудистой патологии в экономически развитых странах, а проблема нарушений ритма и проводимости сердца является одной из основных в современной кардиологии в виду высокой распространенности и значительного риска внезапной смерти [1]. Прижизненная диагностика заболеваний сердца, протекающих латентно, у лиц молодого возраста вызывает трудности, первой клинической манифестацией нередко выступает внезапная смерть [2]. Проблема ДСТ представляет интерес для клинической кардиологии, поскольку изменения сердца и сосудов проявляются у пациентов в молодом возрасте [3]. Вопрос об особенностях вариабельности ритма сердца и частоте аритмий ранее рассматривался лишь для ДСТ в целом [4]. Результаты исследований показали, что распространенность аритмий и изменения параметров сердечного ритма у лиц с марфаноидной внешностью встречаются чаще по сравнению с популяционными [5]. Нарушения сердечного ритма и проводимости при других синдромах и фенотипах не исследовались. Таким образом, до сих пор недостаточно изучена частота встречаемости различных аритмий у пациентов с ДСТ, отсутствуют прогностические признаки и алгоритмы для скрининга аритмического синдрома у молодых мужчин.

**Цель работы** — создание прогностической модели аритмического синдрома у мужчин призывного возраста с дисплазией соединительной ткани и оценка эффективности ее применения в клинической практике.

**Материалы и методы.** Проведено комплексное исследование 135 мужчин в возрасте 18–27 лет (средний возраст — 20,5 года, 95% ДИ 20,5:21,3 года) на базе терапевтических отделений УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска. Диагностику ДСТ выполняли по результатам оценки фенотипа, антропометрических и инструментальных методов, выявляющих нарушение строения внутренних органов. Инструментальные исследования включали ЭКГ в 12 стандартных отведениях, нагрузочные пробы, суточное мониторирование ЭКГ, вариабельность сердечного ритма (ВСР), эхокардиографию (ЭхоКГ) с оценкой морфометрических и гемодинамических характеристик, ультразвуковую оценку функционального состояния эндотелия. Статистический анализ выполнен в программе анализа данных AtteStat (13.1). Нормальность распределения признаков в группах проверяли при помощи критериев Колмогорова, Смирнова, Шапиро–Уилка, асимметрии, эксцесса, D-критерия Д'Агостино. Данные представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка (95% ДИ) для данных с нормальным распределением, медиана (95% ДИ) — для остальных данных. Достоверность различий между группами оценивали при помощи критерия Стьюдента, критерия Манна–Уитни (доверительная вероятность 0,95). Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициентов Пирсона и Спирмена, при этом сильной связь считали при наличии коэффициента корреляции 0,7–0,99, средней — 0,3–0,69, слабой — 0,01–0,29. Прогностическая модель построена методом математического моделирования с многомерным статистическим анализом с проведением неоднородной последовательной статистической процедуры распознавания степени вероятности в прогнозе диапазона. Для определения эффективности применения прогностической модели использовали показатели специфичности, чувствительности, положительной и отрицательной прогностической значимости.

**Результаты и их обсуждение.** Для выявления признаков ДСТ провели осмотр 135 мужчин призывного возраста, из которых основную группу составили 117 мужчин с признаками ДСТ, группа сравнения (18 человек) представлена практически здоровыми мужчинами с признаками дисморфогенеза менее 5, без внутрисердечной патологии и аномалий других внутренних органов. Обе группы были сопоставимы по возрасту (21 год (95% ДИ 20–22 года) и 19,5 года (95% ДИ 18–22 года) соответственно,  $p < 0,05$ ).

Антропометрические показатели основной группы составили: средний рост — 181,3 см (Q25:75 180,0–182,7 см) достоверно не отличался от группы сравнения (180,0±1,15 см (95% ДИ 177,6–182,5 см),  $p > 0,05$ ); средняя масса тела — 74,4 кг (Q25:75 72,3–76,4 кг) достоверно меньше, чем в группе сравнения (81,9±3,07 кг, 95% ДИ 74,9–88,9 кг,  $p < 0,05$ ); средний индекс массы тела — 22,6 кг/м<sup>2</sup> (Q25:75 22,0–23,2 кг/м<sup>2</sup>) достоверно меньше группы сравнения (25,2±0,75 кг/м<sup>2</sup>, 95% ДИ 23,5–26,9 кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ). Средний индекс пропорциональности составил 50,1% (Q25:75 49,2–50,9%) достоверно меньше, чем в группе сравнения (53,5±0,87%, 95% ДИ 51,5–55,4%,  $p < 0,01$ ), что указывает на уменьшение соотношения окружности грудной клетки и роста пациентов с признаками ДСТ за счет уплощения и уменьшения окружности грудной клетки (в основной группе — 90,9±0,71 см, 95% ДИ 89,5–92,3 см, в группе сравнения — 96,4±2,06 см, 95% ДИ 91,7–101,1 см,  $p < 0,01$ ).

В среднем у пациентов с ДСТ выявлено 12 признаков из 200 (Q25:75 10,9–12,7), причем количество признаков у пациентов с неклассифицируемым фенотипом (Ме 11,5, Q25:75 8,8–15,2) достоверно превышало их

число у пациентов с марфаноидной внешностью (Me 7, Q25:75 7,0–8,5,  $p < 0,05$ ). Установлена достоверная сильная корреляционная связь между числом морфогенетических признаков и баллами системного вовлечения соединительной ткани у пациентов с неклассифицируемым фенотипом ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,05$ ).

К наиболее распространенным у пациентов основной группы относились следующие малые аномалии сердца: ПМК — 57,4%, аномально расположенные хорды левого желудочка — 76,5%, другие варианты встречали редко (11,3%). Чаще встречали одиночные аномалии и сочетание из двух малых аномалий сердца (по 44,4%), реже — сочетание трех (7,8%) или четырех (3,4%) аномалий.

Эхокардиографические морфометрические показатели укладывались в нормальные диапазоны, гемодинамические показатели не выходили за рамки нормальных значений, вместе с тем различались у лиц с ДСТ и в группе сравнения. 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 ДСТ по отношению к группе сравнения.

Уменьшение конечного диастолического объема левого желудочка и снижение ударного объема у лиц с ДСТ является свидетельством невыраженной диастолической дисфункции левого желудочка вследствие структурных изменений внеклеточного матрикса, характерных для ДСТ, ригидности миофибрилл кардиомиоцитов, приводящей к неспособности левого желудочка наполняться из-за неполного расслабления в фазу диастолы и, как следствие, невозможности поддерживать адекватный потребностям ударный объем [2]. Свой вклад в этот процесс вносит обнаруженное у пациентов с ДСТ уменьшение диаметра левого предсердия, которое обусловлено влиянием экстракардиальных факторов (изменение формы грудной клетки) и уменьшением притока крови вследствие депонирования крови в венозной системе, причинами которого являются структурные изменения стенок вен нижних конечностей, нарушения функционирования клапанов вен нижних конечностей и дисфункция вегетативной нервной системы [3]. У пациентов с ДСТ при антропометрическом исследовании выявлено уменьшение соотношения окружности грудной клетки и роста (средний индекс пропорциональности — 50,1%,  $p < 0,01$ ) за счет уплощения и уменьшения окружности грудной клетки ( $90,9 \pm 0,71$  см,  $p < 0,01$ ). Большая ширина аорты на уровне аортального клапана у пациентов с ДСТ обусловлена структурными изменениями внеклеточного матрикса, а именно нарушениями строения подэндотелиального слоя, состоящего из рыхлой тонкофибрилярной соединительной ткани, и окончательных эластических мембран, эластических и коллагеновых волокон, погруженных в аморфное вещество, приводящими к уменьшению эластичности и увеличению жесткости аортальной стенки [4, 6].

Показатели, характеризующие суммарное состояние вегетативной нервной системы у пациентов с ДСТ, находились в пределах нормальных значений, при ортостатической пробе происходило их достоверное снижение (SDNN Me 103,6 мс, 95% ДИ 93,4–115,1; 80,9 мс, 95% ДИ 74,5–95,3 соответственно,  $p < 0,01$ ). Вариабельность сердечного ритма у пациентов с ДСТ характеризуется преобладанием парасимпатических влияний (RMSSD Me 73,1 мс, 95% ДИ 50,7–91,7; pNN50 20,3 $\pm$ 1,7%, 95% ДИ 16,8–23,8; HF Me 38,9 nU, 95% ДИ 37–42,7; LF/HF 1,23 $\pm$ 0,07, 95% ДИ 1,1–1,4) на фоне снижения симпатических влияний (LF 46,5 $\pm$ 1,2 nU, 95% ДИ 44–49). При ортостатической пробе у данной группы пациентов отмечается достоверное снижение парасимпатических влияний до нормальных величин (RMSSD Me 31,1 мс, 95% ДИ 26–37,7; pNN50 Me 3,8%, 95% ДИ 2,3–6,1; HF Me 28 nU, 95% ДИ 25,5–31,1; LF/HF 1,7 $\pm$ 0,1, 95% ДИ 1,5–1,9;  $p < 0,01$ ).

У пациентов с ДСТ снижение временных показателей, характеризующих суммарное состояние вегетативной нервной системы, свидетельствует о вегетативной недостаточности и снижении компенсаторно-адаптационных механизмов. Высокие значения временных показателей ВСП, отвечающих за парасимпатический отдел вегетативной нервной системы, отражают избыточное влияние вегетативной нервной системы на сердечный ритм, напряжение в ее работе, которое с течением времени приводит к истощению [6].

Нарушение функции эндотелия выявили в 96,2% случаев в группе пациентов с ДСТ, что достоверно превышало показатели группы сравнения (26,7%,  $p < 0,05$ ), нормальная функция эндотелия составила 3,8% случаев. У пациентов с ДСТ изменение диаметра плечевой артерии (ПА) (Me 4,8%, Q25:75 2,33–6,74) достоверно отличалось от показателей пациентов группы сравнения ( $10,3 \pm 0,59\%$ , 95% ДИ 9,02–11,57;  $p < 0,001$ ) при проведении пробы с реактивной гиперемией (РГ). Достоверных отличий показателей скоростей кровотока и пробы с нитроглицерином получено не было. При оценке исходного диаметра ПА в подгруппах установлено, что диаметр плечевой артерии в группе с избыточной вазодилатацией был достоверно меньше по сравнению с нормальной и недостаточной вазодилатацией ( $p < 0,01$ ). 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 ДСТ 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%).

Таким образом, у пациентов с ДСТ отмечается дисфункция эндотелия, в результате которой ограничивается адекватная реакция эндотелия ПА на изменения диаметра, и компенсация недостатка кровотока на уровне микроциркуляции осуществляется за счет других механизмов (увеличение ЧСС и АД). Отсутствие изменений при проведении пробы с нитроглицерином свидетельствует о сохранности эндотелий-независимой вазодилатации.

При стандартном электрокардиографическом исследовании в 12 отведениях у пациентов с ДСТ синусовый ритм определили у большинства обследованных (97,4%), реже встречался несинусовый (правопредсердный) ритм, синусовая и дыхательная аритмия и миграция водителя ритма из синусового узла по предсердиям, что достоверно не отличалось от пациентов группы сравнения.

У 29,9% пациентов с ДСТ 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 ст. (0,9%), синдром СLC (2,6%), замедление внутрипредсердного проведения (1,8%) и нарушения процессов реполяризации левого желудочка (1,8%). Частота встречаемости синдрома ранней реполяризации желудочков у пациентов с ДСТ достоверно ( $p < 0,05$ ) превышало таковую у пациентов группы сравнения. У 79,5% пациентов с синдромом ранней реполяризации желудочков при ЭхоКГ определили аномально расположенные хорды левого желудочка.

При суточном мониторинге ЭКГ у пациентов с ДСТ наблюдали достоверное увеличение среднесуточной частоты сердечных сокращений (76 уд./мин, 95% ДИ 75–79 уд./мин) по отношению к группе сравнения (71 уд./мин, 95% ДИ 67–76 уд./мин,  $p < 0,05$ ) и достоверно меньшее число эпизодов синусовой брадикардии — 5, 95% ДИ 3–15 (группа сравнения — 130, 95% ДИ 27–182,  $p < 0,01$ ). Циркадный индекс у пациентов с ДСТ и группы сравнения находился в пределах нормальных значений, однако у пациентов с ДСТ выявили тенденцию к его уменьшению — 1,3, 95% ДИ 1,28–1,36 (группа сравнения — 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 ВРС.

Нарушения ритма выявлены у 89,9% пациентов с ДСТ, достоверно часто встречали наджелудочковую экстрасистолию (79,7%), реже — желудочковую (39,1%,  $p < 0,01$ ). У 18,8% лиц с ДСТ диагностированы паузы продолжительностью более 1800 мс, которые достоверно чаще были обусловлены СА-блокадой II ст. (53,8%,  $p < 0,05$ ), АВ-блокадой II ст. типа Мобитц 1 и 2 (30,8%), эпизодами выраженной синусовой брадикардии (15,4%). Эпизоды миграции водителя ритма из синусового узла по предсердиям выявлены у 31,9% пациентов с ДСТ, достоверно чаще, чем при стандартном ЭКГ (6,1%,  $p < 0,01$ ).

На основании результатов клинико-инструментального исследования разработана прогностическая модель и алгоритм для скрининга аритмического синдрома у мужчин призывного возраста с ДСТ (таблица).

Таблица — Функциональная прогностическая модель аритмического синдрома у мужчин призывного возраста с ДСТ

Наименование признака	Наименование диапазона признака	Диагностический коэффициент
Возраст	21–24 года	+1
Количество признаков ДСТ	11-15	+1
Антропометрические данные		
Рост	выше 167 см	+1
Вес	68–85 кг	+2
	86–100 кг	+1
ИМТ	21–25 кг/м <sup>2</sup>	+3
Окружность грудной клетки	82–91 см	+1
Окружность запястья	15,5–16,5 см	+1
	18,5–19 см	-1
Длина 2 пальца	7–8 см	-1
Отношение рост/размах рук	менее 1	+2
Длина стопы	24–25 см	+3
	28–29 см	-1
Высота свода стопы	0,5–1,5 см	+1
ЭКГ		
Ритм	несинусовый	+12
ЧСС	менее 60	+1
	более 91	+4
QRS	более 0,1 с	+2
QRST	0,36-0,6 с	+1

## Окончание таблицы

Эхокардиография		
Диаметр аорты на уровне аортального клапана	менее 24 мм	+1
	более 30 мм	+2
Левое предсердие	более 36 мм	+3
КДО	121–150 мл	+2
	151–160 мл	+6
КСО	30–50 мл	+2
УО	более 91 мл	+5
ФВ	более 71%	-1
ПМК	есть	+1
МР	есть	+1
АРХ	нет	-1
ПТК	есть	+4
ВСП		
SDNN фоновая	более 120 мс	+12
rMSSD фоновая	более 100 мс	+16
pNN50 фоновая	более 20%	+4
LF/HF фоновая	менее 1,4	+3
	1,41–1,5	-1
SDNN ортостатическая	более 90 мс	+3
rMSSD ортостатическая	более 40 мс	+6
pNN50 ортостатическая	2–6%	-1
	более 6%	+5
LF/HF ортостатическая	менее 1,5	+6
Проба с РГ		
Диаметр ПА исходный	2,8–3,5 мм	-1
	4,3–4,6 мм	+12
Скорость в ПА исходная	0,91–1,2 м/с	+3
% увеличения диаметра ПА	менее 0%	+5
	9–13%	-1
% увеличения скорости в ПА	менее 0%	+13

Способ использования прогностической модели: выделить наименования диапазонов соответственно сведениям, имеющимся у обследуемого; суммировать соответствующие им диагностические коэффициенты. Суммирование производить в приведенном порядке, достижение суммы -10 баллов означает отсутствие угрозы возникновения аритмического синдрома. При достижении суммы +10 имеется низкая вероятность, +15 — средняя, +20 — высокая вероятность аритмического синдрома.

Прогностическая модель аритмического синдрома у мужчин призывного возраста с ДСТ была внедрена в работу учреждений здравоохранения г. Минска, опробована на 101 пациенте в возрасте 18–27 лет (средний возраст  $22,1 \pm 1,3$  года, 95% ДИ 20,5–23,4). Чувствительность прогностической модели составила 94,2%, специфичность — 71,4%, прогностическая ценность положительного результата — 95,3%, прогностическая ценность отрицательного результата — 62,5%. Полученные показатели свидетельствуют о высокой чувствительности прогностической модели, отрицательный ответ позволяет сделать вывод, что наличие данного состояния маловероятно, а также о высокой специфичности прогностической модели, что позволяет использовать ее как в клинических, так и эпидемиологических исследованиях. Возможность почти безошибочной постановки диагноза позволяет пациенту избежать рискованных процедур. Прогностическая модель аритмического синдрома у мужчин призывного возраста с ДСТ показала хорошую воспроизводимость в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях.

**Заключение.** Функциональная прогностическая модель аритмического синдрома у мужчин призывного возраста с ДСТ позволяет определить вероятность нарушений ритма сердца с использованием антропометрических и эхокардиографических данных, результатов ЭКГ, определения ВСП и пробы с РГ. Высокая чувствительность, специфичность и воспроизводимость прогностической модели определяют ее валидность.

## Литература

1. Сердечные стимулы службы [Электронный ресурс] // Мед. вестн. — 2015. — № 14. — Режим доступа: [www.medvestnik.by/ru/officially/view/serdechnye-stimuly-sluzhby-12977-2015](http://www.medvestnik.by/ru/officially/view/serdechnye-stimuly-sluzhby-12977-2015). — Дата доступа: 15.09.2015.
2. Комплексная программа курации пациентов с дисплазией соединительной ткани в аспекте профилактики ранней внезапной смерти / Г.И. Нечаева [и др.] // Рос. семейный врач. — 2004. — Т. 8, № 3. — С. 37–43.
3. Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани. Национальные клинические рекомендации / Белорус. науч. о-во кардиологов; Белорус. гос. мед. ун-т. — Минск: Доктор Дизайн, 2015. — 59 с.
4. Сторожаков, Г.И. Ложные хорды левого желудочка сердца / Г.И. Сторожаков, И.Г. Блохина, Г.Е. Гендлин // Кардиология. — 1994. — № 8. — С. 75–80.
5. Земцовский, Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце / Э.В. Земцовский. — СПб.: Ольга, 2007. — 80 с.

## APPLICATION OF PREDICTIVE MODEL OF ARRHYTHMIC SYNDROME IN MEN OF MILITARY AGE WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN CLINICAL PRACTICE

*Trisvetova E.L., Patorskaya O.A.*

*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus*

Violations of heart rhythm and conduction are common manifestations of diseases of the cardiovascular system in young men with connective tissue dysplasia, there are no up-to-date studies of various arrhythmias frequency in patients with connective tissue dysplasia, no prognostic features and algorithms for arrhythmic syndrome screening in young men. Purpose — to develop a predictive model of arrhythmic syndrome in men of military age with connective tissue dysplasia and to evaluate the effectiveness of its application in clinical practice.

**Keywords:** arrhythmic syndrome, connective tissue dysplasia, men of military age, the predictive model.