



¹ ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница», Кемерово

² ФБЛПУ «Клиническая больница № 1 Главного управления Федеральной службы исполнения наказания по Кемеровской области», Кемерово

³ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Значение суточного мониторинга ЭКГ у больных гемофилией с мезенхимальной дисплазией

М.В. Косинова¹, Н.Н. Курина², Т.И. Поспелова³, С.В. Третьяков³

Адрес для переписки: Марина Владимировна Косинова, mvkosinova@yandex.ru

Мезенхимальная дисплазия – часто встречающаяся сопутствующая патология у больных гемофилией, во многих случаях остающаяся невыявленной. В ходе исследования изучена распространенность нарушений ритма сердца у больных гемофилией, имеющих признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Показано, что методы обследования больных гемофилией с сопутствующей ДСТ, помимо обязательных, должны включать эхокардиографию, суточное мониторирование электрокардиограммы для своевременного выявления возможных причин формирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: гемофилия, дисплазия соединительной ткани, мезенхимальная дисплазия, органы-мишени, холтеровское мониторирование, эхокардиография

Введение

Мезенхимальная дисплазия (МД) – часто встречающийся вид сопутствующей патологии у больных гемофилией, во многих случаях остающийся невыявленным [1–7]. Диспластическое сердце – сочетание конституциональных, топографических, анатомических и функциональных особенностей сердца у человека. В настоящее время наиболее изученное проявление диспластического сердца – это пролапс митрального клапана (ПМК). Проблема ПМК привлекает к себе пристальное внимание исследователей из-за повышенного риска у больных внезапной смерти,

а также развития серьезных осложнений, таких как нарушения ритма и проводимости сердца, инфекционный эндокардит и тромбоэмболия различной локализации [8–13]. Изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) при ПМК чаще всего выявляются при суточном или холтеровском мониторировании [14–18]. По данным российских авторов [19, 20], у таких пациентов достоверно чаще отмечены отрицательные зубцы Т в отведениях V₁, V₂, эпизоды пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, дисфункция синусового узла, удлинение интервала QT, а также суправентрикулярные и желудоч-

ковые экстрасистолы в количестве более 240 за сутки, горизонтальная депрессия сегмента ST (продолжительностью более 30 минут за сутки). Экстрасистолы, особенно желудочковые, имеют функциональный характер [21]. В их основе лежат неравномерность кровоснабжения миокарда или симпатикотония.

Цель исследования – изучить частоту встречаемости нарушений ритма сердца у больных гемофилией, имеющих кардиальные признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ).

Материалы и методы

На первом этапе работы было обследовано 58 больных гемофилией, состоящих на учете у гематолога Кемеровской областной клинической больницы, и 80 сотрудников и студентов Кемеровской государственной медицинской академии. Всем пациентам проведено эхокардиографическое исследование сердца (ЭхоКГ) на аппарате Aloka SSD-2000 (Япония) в двухмерном, М- и доплеровском режиме импульсным датчиком 3,5 МГц. Всех обследуемых разделили на три группы:

- 1-я группа (n = 33) – здоровые лица, имеющие кардиальные признаки МД (группа сравнения); средний возраст 29,5 ± 2,87 года, рост 177,0 ± 3,5 см, масса тела 78,0 ± 4,0 кг;



- 2-я группа (n=30) – пациенты с гемофилией и кардиальными признаками МД; средний возраст $26,5 \pm 6,5$ года, рост $175,0 \pm 3,0$ см, масса тела $67,5 \pm 8,12$ кг;
- 3-я группа (n=21) – группа контроля, здоровые лица без кардиальных признаков МД; средний возраст $31,0 \pm 5,87$ года, рост $175,5 \pm 2,62$ см, масса тела $74 \pm 9,12$ кг.

На втором этапе исследования было проведено холтеровское мониторирование ЭКГ с использованием монитора Кардиотехника 04-8 (М) («Инкарт», Санкт-Петербург).

Данные представлены как $M \pm m$, где М – медиана, m – квартильное отклонение. Критическую величину уровня значимости (p) принимали равной 0,05. Для обработки данных использовался пакет прикладных статистических программ BioStat 4.03 (Россия) и Statistica 6.0 (InstallShield Software Corporation, США).

Результаты и их обсуждение

По результатам ЭхоКГ у 29 (87,9%) обследуемых 1-й группы выявлен ПМК, из них у 6 (18,2%) – без регургитации, у 23 (69,7%) – с регургитацией. Во 2-й группе ПМК обнаружен у 31 (91,1%) больного гемофилией, в том числе у 6 (17,6%) – без регургитации, у 25 (73,5%) – с регургитацией. Протекание трикуспидального клапана (ПТК) определен у 12 (36,6%) человек из 1-й группы (у всех с регургитацией) и у 22 (66,4%) больных во 2-й группе, из них у 19

Таблица 1. ЧСС и циркадный индекс у обследованных лиц (по данным холтеровского мониторирования ЭКГ) ($M \pm m$)

| Показатели | | 1-я группа (n=33) | 2-я группа (n=30) | 3-я группа (n=21) | Достоверность различий* |
|---------------------|--------------|-------------------|-------------------|-------------------|--|
| ЧСС дневная, уд/мин | Минимальная | 48,0 ± 4,5 | 56,0 ± 4,5 | 58,0 ± 7,5 | $P_{1-2} = 0,000002$ $P_{1-3} = 0,0003$ |
| | Максимальная | 133,0 ± 15,0 | 129,0 ± 2,0 | 121,0 ± 10,75 | $P_{1-2} > 0,05$ $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$ |
| | Средняя | 79,0 ± 5,0 | 79,0 ± 5,5 | 78,0 ± 8,5 | $P_{1-2} > 0,05$ $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$ |
| ЧСС ночная, уд/мин | Минимальная | 50,0 ± 5,25 | 54,0 ± 4,0 | 50,0 ± 3,75 | $P_{1-2} = 0,0460$ |
| | Максимальная | 115,5 ± 12,12 | 96 ± 12,75 | 72,0 ± 4,25 | $P_{1-2} = 0,0075$ $P_{2-3} = 0,0001$ |
| | Средняя | 60,0 ± 4,0 | 60 ± 4,25 | 57,5 ± 5,62 | $P_{1-2} > 0,05$ $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$ |
| Циркадный индекс | | 1,43 ± 0,08 | 1,30 ± 0,09 | 1,38 ± 0,04 | $P_{1-2} = 0,000002$ |

* P_{1-2} – достоверность различий между показателями 1-й и 2-й групп, P_{1-3} – достоверность различий между показателями 1-й и 3-й групп, P_{2-3} – достоверность различий между показателями 2-й и 3-й групп.

(57,6%) – с регургитацией и у 3 (8,8%) – без регургитации. Дополнительные хорды выявлены у 9 (27,3%) человек в 1-й группе, у 16 (47%) во 2-й и у 6 (28,6%) в 3-й. Значимой разницы в частоте выявления пролапсов у пациентов 1-й и 2-й групп не отмечено, что подтверждает их однородность, но в группе больных гемофилией в сравнении с группой здоровых лиц значимо чаще регистрировались ПМК ($p_{2-3} = 0,000002$) и ПТК ($p_{2-3} = 0,0005$).

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ, синусовый ритм регистрировался в течение всего времени наблюдения у всех обследованных лиц. При оценке частоты сердечных сокращений (ЧСС)

рассматривали не только среднесуточное значение, но и отношение средней дневной к средней ночной ЧСС (циркадный индекс – ЦИ). Значение ЦИ в пределах 1,24–1,44 ($1,32 \pm 0,06$) считали показателем стабильной вегетативной организации суточного ритма сердца [15] (табл. 1).

Как видно из табл. 1, средняя ЧСС днем и ночью по группам не различалась, тогда как минимальная ЧСС днем и ночью в группе лиц с МД и гемофилией была значимо выше, чем в группе лиц с МД без гемофилии. При этом максимальная ЧСС в ночное время в группе пациентов с МД без гемофилии значимо превышала таковые показатели у больных гемофилией, и величи-

Таблица 2. Нарушения ритма сердца у обследованных лиц (по данным холтеровского мониторирования ЭКГ) (количество пациентов с выявленными нарушениями, абс. (%))

| Группы | Наджелудочковая экстрасистолия | | Пароксизмальная НЖТ | Желудочковая экстрасистолия | | АВ-блокада II степени типа Мобитц I | СА-блокада | Удлиненный QT | Изменение ST |
|-------------------|--------------------------------|---------|---------------------|-----------------------------|---------|-------------------------------------|------------|---------------|--------------|
| | Одиночная | Парная | | Одиночная | Парная | | | | |
| 1-я группа (n=33) | 16 (48,4) | 3 (9) | 0 (0) | 10 (30,3) | 2 (6) | 1 (3) | 13 (39,3) | 0 (0) | 2 (6) |
| 2-я группа (n=30) | 21* (70) | 2 (6,6) | 4 (13,2) | 13 (43,3) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (3,3) | 4* (13,2) | 0 (0) |
| 3-я группа (n=21) | 8 (38) | 1 (4,7) | 0 (0) | 6 (28,5) | 2 (9,4) | 0 (0) | 2 (9,4) | 1 (4,7) | 0 (0) |

* Достоверность различий между больными гемофилией с МД и лицами, имеющими признаки МД ($p < 0,05$).

НЖТ – наджелудочковая тахикардия, АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада, СА-блокада – синоатриальная блокада.



на ЦИ в 1-й группе была значимо выше, чем во 2-й.

В табл. 2 дана характеристика нарушений ритма сердца у обследованных по данным холтеровского мониторирования ЭКГ.

Наджелудочковая экстрасистолия у больных гемофилией встречалась значимо чаще ($p_{1-2} = 0,041$), чем в 1-й группе (76,6 и 57,4% соответственно). У 4 (13,2%) больных гемофилией выявлено удлинение интервала QT, что превышало аналогичный показатель в группе пациентов с МД ($p_{1-2} = 0,040$) и здоровых лиц (4,7%). Кроме того, анализ показателей холтеровского мониторирования ЭКГ в группе пациентов с ДСТ показал не только высокую частоту, но и наличие неблагоприятных в прогностическом плане вариантов нарушений ритма. Так, желудочковые экстрасистолы (II–III класса по классификации В. Lown и М. Wolf [22]) отмечались у больных гемофилией чаще (43,3%), чем у обследованных с МД (у 30,%) и у здоровых лиц (28,5%).

Заключение

Несмотря на отсутствие различий в частоте обнаружения пролапсов у пациентов 1-й и 2-й групп, у больных гемофилией значимо чаще регистрировались ПМК и ПТК по сравнению со здоровыми лицами.

Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ подтверждают и большую частоту регистрации наджелудочковых нарушений ритма и удлинения интервала QT у лиц с гемофилией и МД. Следует отметить также, что наиболее неблагоприятные в прогностическом плане нарушения ритма, такие как желудочковые экстрасистолы, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (НЖТ), удлинение интервала QT, в обеих группах пациентов с МД встречались чаще по сравнению с группой здоровых лиц.

По данным разных исследователей [23], механизмами нарушений ритма у пациентов с ДСТ являются нарушения автоматизма, повышение триггерной активности, синдром “Re-entry” (электрическая нестабильность). К этому предрасполагает неполноценность внеклеточного матрикса, характерная для ДСТ, приводящая к появлению дополнительной хорды левого желудочка, миксоматозной дегенерации створок клапанно-хордального аппарата сердца, митральной регургитации при ПМК. Гиперфузия верхнелатеральных отделов левого желудочка, возникновение дополнительных путей проведения импульса, а также повышение активности симпатической и парасимпатической систем могут

создавать условия для угрожающих жизни аритмий. Кроме того, пробы с максимальной физической нагрузкой показали высокую или очень высокую физическую работоспособность пациентов с ПМК, которая не отличалась от таковой у лиц контрольной группы [24–30].

С учетом того, что общая продолжительность и качество жизни больных гемофилией в последние годы значительно повысились благодаря возможностям терапии концентратами факторов свертывания, у лиц старшего возраста можно прогнозировать развитие заболеваний, распространенных в популяции в целом, и в первую очередь сердечно-сосудистых. В связи с этим возникает необходимость динамического наблюдения таких больных.

В сочетании с психовегетативным синдромом, характерным для больных гемофилией [23], выявленные особенности, а также характерные для диспластического сердца сложные нарушения ритма и проводимости, возникающие, как правило, при физической нагрузке и в ночные часы, могут иметь большое прогностическое значение и доказывают необходимость использования суточного мониторирования ЭКГ в рамках стандартного обследования таких больных. ☺

Литература

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1988. 528 с.
2. Баркаган З.С. Диагностика нарушений гемостаза при мезенхимальных дисплазиях с геморрагическим синдромом // Лабораторная диагностика: Тезисы III Всесоюзного съезда врачей-лаборантов. Клиническая биохимия. Коагулология. М., 1985. С. 183–184.
3. Бувечик Е.И., Котовицкова Е.Ф., Богданова И.В. Особенности сосудисто-тромбоцитарных нарушений и генетический полиморфизм системы гемостаза у больных гемофилией с мезенхимальной дисплазией // Вестник алтайской науки. 2009. № 1. С. 7–15.
4. Котовицкова Е.Ф. Диагностика и коррекция нарушений агрегационной функции тромбоцитов у больных с тромбофилиями различного генеза и гемофилией с синдромом мезенхимальной дисплазии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 1998. 23 с.
5. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца. СПб.: Политекс, 2000. 115 с.
6. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Громова О.А., Торшин И.Ю. Дисплазии соединительной ткани у детей и подростков. Инновационные стационар-сберегающие технологии диагностики и лечения в педиатрии. М.: Союз педиатров России, 2009. 96 с.
7. Басаргина Е.Н. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца у детей // Вопросы современной педиатрии. 2008. Т. 7. № 1. С. 129–133.
8. Перекальская М.А. Кардиологические аспекты дисплазии соединительной ткани у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 1998. 49 с.
9. Cole W.G. Etiology and pathogenesis of heritable connective tissue disease // J. Pediatric Orthopedics. 1993. Vol. 13. № 3. P. 392–403.
10. Becker B.F., Heindl B., Kupatt C., Zahler S. Endothelial function and hemostasis // Z. Kardiol. 2000. Vol. 89. № 3. P. 160–167.



11. Girolami A., Ruzzon E., Fabris F. et al. Myocardial infarction and other arterial occlusions in hemophilia a patients. A cardiological evaluation of all 42 cases reported in the literature // *Acta Haematol.* 2006. Vol. 116. № 2. P. 120–125.
12. Girolami A., Scandellari R., Zanon E. et al. Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B. A critical review of reported cases // *J. Thromb. Thrombolysis.* 2006. Vol. 21. № 3. P. 279–284.
13. Takamoto T., Nitta M., Tsujibayashi T. et al. Prevalence and clinical features of pathologically abnormal mitral valve leaflets (myxomatous mitral valve) in the mitral valve prolapse syndrom: an echocardiographic and pathological comparative study // *J. Cardiol. Suppl.* 1991. Vol. 25. P. 75–86.
14. Мовшиович Б.Л., Лисица Д.Н. Пациент с пролабированием митрального клапана: дифференцированные программы вмешательства в общей врачебной практике // *Терапевтический архив.* 2002. Т. 74. № 12. С. 46–49.
15. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. М.: Мед-практика, 2000. 217 с.
16. Сторожаков Г.И., Верецагина Г.С. Эхокардиографическая оценка состояния митрального клапана и осложнения пролабирования митрального клапана // *Терапевтический архив.* 1998. № 4. С. 27–32.
17. Долгов В.В., Свирич П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М. – Тверь: Триада, 2005. 234 с.
18. Буравихина Т.А., Корнеев Н.В., Кузнецова Л.М. и др. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / под ред. В.В. Митькова и др. М.: Видар, 1999. Т. 5. 360 с.
19. Верецагина Г.Н., Холкина И.А. Диспластическое сердце. Частота и характер нарушений ритма // *Материалы IV Международного Славянского конгресса по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца.* СПб., 2000. С. 46.
20. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Синдромы предвозбуждения и ранней реполяризации желудочков при недифференцированной дисплазии соединительной ткани // *Вестник аритмологии.* 2003. № 32. С. 74–77.
21. Ковалева Г.П. Нарушения ритма и проводимости сердца у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца: дис. ... канд. мед. наук. М., 1995. 210 с.
22. Lown B., Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease // *Circulation.* 1971. Vol. 44. № 1. P. 130–142.
23. Верецагина Г.Н. Системная дисплазия соединительной ткани. Клинические синдромы, диагностика, подходы к лечению: метод. пособие для врачей. Новосибирск: НГМУ, 2008. 37 с.
24. Капустин С.И., Шмелева В.М., Панишина А.М. и др. Генетическая предрасположенность к венозному тромбозу: роль полиморфизмов компонентов плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.* 2004. Т. 11. № 3. С. 10–15.
25. Клеменов А.В. Первичный пролапс митрального клапана. Современный взгляд на проблему. Н. Новгород: НГМА, 2002. 48 с.
26. Шмырев В.И., Степура О.Б., Курильченко Д.С. и др. Клинико-неврологическая симптоматика при синдроме дисплазии соединительной ткани сердца // *РМЖ.* 1998. № 3. С. 55–58.
27. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др. Врожденные дисплазии соединительной ткани // *Вестник РАМН.* 1998. № 2. С. 47–54.
28. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. Маркеры дисплазии соединительной ткани у больных с идиопатическим пролабированием атриовентрикулярных клапанов и с аномально расположенными хордами // *Терапевтический архив.* 1996. № 2. С. 40–43.
29. Сторожаков Г.И., Верецагина Г.С., Малышева Н.В. Оценка индивидуального прогноза при пролапсе митрального клапана // *Атмосфера. Кардиология.* 2004. № 4. С. 14–18.
30. Давыдкин И.Л., Косякова Ю.А., Картамышева Л.В. и др. Оценка физического развития у больных с рецидивирующими гемартрозами при гемофилии // *Вестник РУДН. Сер.: Медицина.* 2009. № 4. С. 372–374.

24-hour ECG monitoring in hemophilia patients with mesenchymal dysplasia

M.V. Kosinova¹, N.N. Kurina², T.I. Pospelova³, S.V. Tretyakov³

¹ State health care institution 'Kemerovo Regional Clinical Hospital', Kemerovo

² Federal budgetary prevention and treatment facility 'Clinical Hospital No.1 of the Kemerovo Regional Federal Penitentiary Service'

³ State budgetary educational institution for higher professional education 'Novosibirsk State Medical University' of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Marina Vladimirovna Kosinova, mvkosinova@yandex.ru

Mesenchymal dysplasia is commonly present but rarely diagnosed in hemophilia patients. Incidence of cardiac arrhythmias was studied in hemophilia patients with signs of undifferentiated connective tissue dysplasia (CTD). Frequency of cardiac symptoms of CTD was significantly higher in hemophilia patients compared with the controls. Thus, the examination of the patients with hemophilia and concomitant CTD should include echocardiography, 24-hour ECG for timely diagnosis of cardiovascular disorders.

Key words: hemophilia, connective tissue dysplasia, mesenchymal dysplasia, target organs, 24-hour ECG (Holter) monitoring, echocardiography