

УДК 616.12-005.4:616-018.2-007.17:612.13:575.21

Солейко О. В., д-р мед. наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 2
Солейко Л. П., канд. мед. наук, доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини
Черних М. О., канд. мед. наук, асистент кафедри внутрішньої медицини № 2
 Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Гострий Q-інфаркт міокарда в пацієнтів із недиференційованою дисплазією сполучної тканини: від фенотипових ознак до особливостей ураження коронарних артерій

Резюме. З метою проведення порівняльного аналізу фенотипових, вісцеральних стигм дизембріогенезу, клініко-біохімічних параметрів та характеру ураження коронарних артерій (КА) у пацієнтів із Q-інфарктом міокарда (Q-ІМ) на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) нами обстежено 90 пацієнтів чоловічої статі з верифікованим уперше встановленим Q-ІМ віком від 26 до 86 років (середній вік $59,67 \pm 0,79$). До основної групи ввійшли 45 пацієнтів із Q-ІМ на тлі НДСТ (середній вік $58,27 \pm 1,4$ років), до групи порівняння – 45 пацієнтів із Q-ІМ без НДСТ (середній вік $64,8 \pm 1,52$ років). Діагноз синдрому НДСТ встановлювали на підставі спеціально розробленої оригінальної анкети обстеження із 54 стигм НДСТ на основі фенотипової карти Glesby M. J. у модифікації Мартинова А. І. та співавторів. Оцінювання наявності в пацієнта НДСТ здійснювали в разі виявлення в нього 6 і більше стигм.

Перебіг Q-ІМ на тлі НДСТ характеризується формуванням у пацієнтів постінфарктних аневризм лівого шлуночка (в 11,1 %) за відсутності їх у групі порівняння і більшою частотою порушень ритму і провідності (у 1,75 раза порівняно з пацієнтами без НДСТ). Наявність НДСТ подовжує тривалість стабільної стенокардії напруження до розвитку Q-ІМ, а збільшення кількості її маркерів асоціюється зі збільшенням частоти прояву ускладнень Q-ІМ із встановленим сильним прямим кореляційним зв'язком ($r = +0,91$; $p < 0,05$). Виявлено середній прямий зв'язок між кількістю стигм НДСТ і частотою виявлення локального стенозування КА у пацієнтів із Q-ІМ на тлі НДСТ ($r = +0,55$; $p < 0,05$). Вроджені аномалії КА у вигляді ектопії, агенезії периферійного відділу однієї з КА, патологічної звивистості та м'язових «містків» спостерігалися лише в групі пацієнтів із Q-ІМ на тлі НДСТ. Як прогностичні критерії ускладненого перебігу Q-ІМ на тлі НДСТ визначено маркери фенотипового (радіально-лакунарний тип райдужної оболонки ока, симптом «блакитних склер» та діагональна складка мочки вуха) і вісцерального рівнів (варикозне розширення вен нижніх кінцівок і легке утворення гематом у разі незначного пошкодження), а також високий та аномально низький рівень альдостерону в сироватці крові.

Ключові слова: інфаркт міокарда, коронарні артерії, недиференційована дисплазія сполучної тканини.

У прагненні живий предмет збагнути
 Та все про цей об'єкт ретельно осягнути, –
 Йому спочатку вчений душу виганяє,
 А потім на частини розкладає...
 Гете, «Фауст»

Сучасні міжнародні програми профілактики неінфекційних захворювань передбачають впровадження, насамперед, ефективних діагностичних

стратегій. Широке застосування в кардіології коронарографії, томографії, радіонуклідних методів діагностики ішемічної хвороби серця (ІХС) та зіставлення їхніх показників з результатами патоморфологічних досліджень продемонстрували, що стенозуючий атеросклероз магістральних артерій серця – це закономірна, але не обов'язкова умова для формування симптомокомплексу, що обумовлює клініку захворювання. Це свідчить про те, що невідповідність між потребами міокарда в кисні та реальним рівнем його кровопостачання визначається не тільки ступенем стенозування коронарних артерій (КА), а й комплексом загальних і місцевих факторів, які формуються безпосередньо в тканині [1, 2]. На перебіг ІХС (особливо її гострих форм) поряд із традиційними факторами ризику значною мірою впливають супутні захворювання та стани третього порядку, зокрема аномалії колагену, серед яких одне з провідних місць посідає синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) [3, 4]. Цей синдром становить особливий інтерес для кардіології, оскільки ураження серця та судин є одним із найбільш частих і клінічно значущих проявів НДСТ [5, 6]. Слід наголосити, що саме ураження серцево-судинної системи при НДСТ, навіть як преморбідне тло, обумовлює тяжкість стану пацієнтів, впливає на якість їхнього життя та прогност. Незважаючи на значну поширеність НДСТ у пацієнтів з ІХС (у 43,4% хворих віком 36–60 років, за даними Солодухіна К. А., що відповідає загальноприйнятому уявленню про її поширеність серед популяції), наукових досліджень, в яких вивчали гострі форми ІХС на тлі НДСТ, досі вкрай мало, до того ж предметом вивчення були переважно фенотипові особливості таких пацієнтів [7]. Саме тому проведення клініко-фенотипової та морфологічної ідентифікації в пацієнтів із гострим Q-інфарктом міокарда (Q-ІМ) на тлі НДСТ є актуальним.

Мета

Метою нашого дослідження є проведення порівняльного аналізу фенотипових та вісцеральних стигм дизембріогенезу, клініко-біохімічних параметрів та характеру ураження коронарних артерій у пацієнтів із Q-ІМ на тлі НДСТ.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 90 пацієнтів чоловічої статі з верифікованим уперше встановленим Q-ІМ віком від 26 до 86 років (середній вік $59,67 \pm 0,79$ років), які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні № 1 Вінницького регіонального клінічного лікувально-діагностичного центру серцево-судинної патології. Усі пацієнти були доставлені до стаціонару в першу добу захворювання. Усім пацієнтам в повному обсязі провели клінічне, лабораторне, антропометричне й інструментальне дослідження, а також коронарентрикулографію за допомогою ангиографа Artis dFC (Siemens AG, Німеччина) із наступною комп'ютерною обробкою даних. Верифікацію діагнозу Q-ІМ здійснювали на підставі міжнародних стандартних критеріїв (ECS/ACCF/ANA/WHF, 2012) [8] та згідно з протоколами надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST (Наказ МОЗ України від 02.07.2014 р. № 455) та без елевації (Наказ МОЗ України від 03.03.2016 р. № 164) [10]. Діагноз синдрому НДСТ встановлювали на підставі спеціально розробленої оригінальної анкети обсте-

ження на основі фенотипової карти Glesby M. J. у модифікації Мартинова А. І. та співавторів (2000) [6, 11]. До анкети ввійшли 54 стигми НДСТ. Оцінювання наявності в пацієнта НДСТ здійснювали в разі виявлення в нього 6 і більше стигм. Антропометричні дослідження проводили за методом Бунака А. В. у модифікації Шапаренка П. П. [12]. Рівні показників ліпідного обміну визначали в сироватці венозної крові ферментативним методом за допомогою фотоелектроколориметра КФК-2 (ЗОМЗ, Росія) із використанням реактивів «Felicit» (Україна) за стандартною методикою. Рівень альдостерону визначали за методом твердофазного імуоферментного аналізу (ELISA) з використанням аналізатора і тест-системи DRJ (Німеччина) у лабораторії «Сінево». Умовами проведення дослідження були звичайна сольова дієта без обмеження солі протягом двох тижнів до дослідження, виключення інтенсивних фізичних вправ і приймання спіронолактону. Процедура забору крові здійснювалась о 7 годині ранку в положенні лежачи, на 10-ту добу від моменту виникнення Q-ІМ (з метою нівелювання впливу продуктів некротичного процесу в міокарді на рівень гормонів кори наднирників, тобто в період суттєвого зниження в крові тропонінів і катехоламінів). Нормативні показники альдостерону в сироватці крові в положенні лежачи – 10,0–160,0 пг/мл.

Для досягнення мети дослідження пацієнти були розподілені на дві групи. До основної групи (I група) ввійшли 45 пацієнтів із Q-ІМ на тлі НДСТ (середній вік $58,27 \pm 1,4$ років), до групи порівняння (II група) – 45 пацієнтів із Q-ІМ без НДСТ (середній вік $64,8 \pm 1,52$ років). Критеріями виключення були супутні нозології, що впливали на структурно-геометричні параметри серцевого м'язу, клінічні особливості, перебіг і розвиток ускладнень Q-ІМ: гіпертонічна хвороба, ожиріння (індекс Кетле > 30 кг/м²), цукровий діабет, інша тяжка супутня патологія (хронічне обструктивне захворювання легень, злоякісні новоутворення), первинний і вторинний пролапс мітрального клапана. Із дослідження також виключали тих осіб, які приймали спіронолактон протягом 2 тижнів до проведення дослідження.

Під час математичної обробки результатів здійснювали розрахунок первинних статистичних показників і використовували параметричний (кореляція Пірсона) кореляційний аналіз та t-критерій Стьюдента. Порогова величина ймовірності похибки для статистично значущої різниці була встановлена на рівні 0,05. Для підрахунків використовували програму StatSoft «Statistica» v. 6.0.

Результати дослідження та їх обговорення

Середня тривалість стабільної стенокардії напруження до розвитку Q-ІМ у пацієнтів I групи – $1,9 \pm 0,51$ років – виявилася достовірно більшою, ніж у пацієнтів II групи – $0,76 \pm 0,24$ років. Відсоток пацієнтів із відсутністю періоду від появи клінічних проявів ІХС до розвитку Q-ІМ був достовірно менший у I групі та становив 42,2 % проти 66,7 % у II групі. Щодо пацієнтів із тривалістю ІХС до розвитку Q-ІМ понад 10 років, то тут спостерігалось протилежне – 11,1 % пацієнтів у I групі і жодного пацієнта з таким тривалим анамнезом ІХС до розвитку гострих подій у II групі.

Дослідження фенотипових та вісцеральних стигм НДСТ у пацієнтів із Q-ІМ показало, що у хворих I групи середня кількість стигм становила $8,44 \pm 0,29$, а в пацієнтів II групи – $4,47 \pm 0,12$. Якісний аналіз стигм ди-

зембріогенезу за топікою ураження в наших пацієнтів виявив різноманітні мікроаномалії сполучної тканини кистей і стоп. Так, найчастіше спостерігалися медіальна або латеральна клинодактилія, перевага довжини четвертого пальця кисті над другим, сандалеподібна перша міжпальцева щілина стопи. Були встановлені прямі кореляційні зв'язки в пацієнтів із Q-ІМ між числом маркерів НДСТ і частотою виявлення діагональної складки мочки вуха ($r = +0,85$; $p < 0,05$), блакитних склер ($r = +0,81$; $p < 0,05$), варикозного розширення вен нижніх кінцівок ($r = +0,74$; $p < 0,05$), радіально-лакунарного типу райдужної оболонки ока ($r = +0,69$; $p < 0,05$) та легкого утворення гематом у разі незначного пошкодження ($r = +0,46$; $p < 0,05$). Отримані дані подібні до результатів Клеменова А. В. [13] та Осипенко І. П. зі співавторами [14], які виявили достатньо велику кількість пацієнтів із радіально-лакунарним типом райдужної оболонки ока, та до результатів Кубишкіна В. Ф. та співавторів [15], Захар'ян О. А. [16], у роботах яких продемонстрована залежність між кількістю фенотипових маркерів НДСТ та тяжкістю перебігу варикозної хвороби вен нижніх кінцівок. Варикозне розширення вен нижніх кінцівок нині розглядають не тільки як косметичний дефект, а й як потенційну загрозу розвитку раптової смерті, що обумовило розробку нової концепції етіопатогенезу такої патології. Dong-Ik K. зі співавторами [17] підтверджує теорію сполучнотканинної дисплазії в пацієнтів із варикозом вен нижніх кінцівок. Вони виявили аномально експресовані гени при цьому захворюванні, які мають істотну схожість із генами структурних білків типу колагену, еластину й тропоміозину, що призводить до порушення їх синтезу. Виявлення цих генів дозволяє встановити діагноз задовго до його клінічної маніфестації. За умов варикозного розширення вен відбувається значне збільшення колагену I типу з одночасним пригніченням синтезу колагену III типу гладком'язовими клітинами і фібробластами.

Простежено сильний прямий зв'язок між кількістю стигм НДСТ та частотою виявлення ранніх ускладнень Q-ІМ у пацієнтів основної групи ($r = +0,91$; $p < 0,05$). Унаслідок збільшення кількості стигм НДСТ (10 та більше) у хворих I групи спостерігався більш тяжкий характер ускладнень Q-ІМ: постінфарктна аневризма серця (11,1 %), розрив заднього папілярного м'яза (2,2 %), розрив міжшлуночкової перегородки, що поєднувався з пароксизмальною формою фібриляції передсердь (2,2 %). Серед пацієнтів II групи таких ускладнень не було в жодного хворого. Таким чином, перебіг Q-ІМ на тлі НДСТ є менш сприятливим стосовно частоти та характеру ускладнень ІМ порівняно з пацієнтами без НДСТ.

Наукові дослідження впливу «диспластичного фону» на перебіг ІХС під час проспективного трирічного спостереження свідчать про вдвічі частіші порушення ритму та провідності, такі як надшлуночкові та шлуночкові порушення ритму й подовження інтервалу QT, що вимагають додаткової уваги клініциста [7]. Аналіз результатів нашого дослідження встановив, що найбільший відсоток ускладнень Q-ІМ також припадав на порушення ритму та провідності, які виявили в 21 пацієнта (46,7 %) I групи, що було достовірно частіше, ніж у II групі – 12 пацієнтів (26,7 %). Так, у пацієнтів I групи переважали шлуночкова екстрасистолія високих градацій за Lown В., пароксизмальна фібриляція передсердь, фібриляція шлуночків та атріовентрикулярна блокада I ступеня. У розвитку патологічного аритмогенезу основне значення має періінфарктна зона, що складається з елементів колагену, ді-

лянок фіброзу та життєздатного міокарда, яка має, у силу своєї електричної неоднорідності, властивості уповільненого проведення імпульсу, тобто умови для формування аритмій за механізмом повторного входу. Саме ця періінфарктна зона гетерогенного міокарда є морфологічним і електрофізіологічним субстратом для формування шлуночкової аритмії. Проте досі немає єдиної думки щодо механізмів розвитку порушень серця при НДСТ. Зокрема серед факторів, що сприяють аритмогенезу при НДСТ, виділяють неповноцінність позаклітинного матриксу, дисфункцію міокарда лівого шлуночка, аномалії клапанно-хордального апарату, м'язові «містки», додаткові шляхи проведення імпульсу, електролітні (гіпомагніємія) та гормональні (гіперпролактинемія, гіпєральдостеронемія) зрушення [18, 19]. Прогностично несприятливим видом аритмії є фібриляція передсердь. Завдяки аналізу причин виникнення фібриляції передсердь можна умовно виділити дві групи факторів: ті, що безпосередньо провокують напад аритмії, і структурні основи електрофізіологічних явищ, які обумовлюють фібриляцію передсердь. За результатами досліджень Maggouch N. та співавторів [20] було доведено значення фіброзу в розвитку фібриляції передсердь. Локалізація фіброзу в задній стінці лівого передсердя виявлялась у 100 % пацієнтів із фібриляцією передсердь і становила 57 % загального об'єму фіброзу, посівши позицію єдиного предиктора рецидиву фібриляції передсердь.

Фіброз міокарда – складний і комплексний процес, в якому беруть участь усі клітинні компоненти міокарда. Провідне місце у фіброгенезі посідають фібробласти, збільшуючи продукцію колагену під впливом різних факторів, насамперед ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (ангіотензину II) і прозапальних цитокінів. Згодом у процесі розвитку фіброзу змінюється фенотип фібробласта. У таких фібробластах збільшується кількість рецепторів до ангіотензину II і фіброгенного цитокіну [21, 22], що призводить до активізації всієї ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Дослідження впливу альдостерону на розвиток фіброзу серцевого м'яза та його ремоделювання наштовхнули нас на думку про необхідність детального аналізу змін рівня альдостерону в сироватці крові в пацієнтів із гострим Q-ІМ на тлі НДСТ.

За результатами імуноферментного аналізу сироватки крові було встановлено, що середній рівень альдостерону в пацієнтів із Q-ІМ на тлі НДСТ – $179,86 \pm 19,21$ пг/мл – виявився достовірно вищим порівняно з особами з Q-ІМ без НДСТ – $67,14 \pm 14,31$ пг/мл ($p < 0,05$). Також у пацієнтів I групи з підвищеним рівнем альдостерону в сироватці крові порушення ритму реєстрували втричі частіше, ніж у пацієнтів цієї ж групи з нормальним рівнем альдостерону ($p < 0,05$). Гіперактивація альдостерону збільшує щільність рецепторів ангіотензину II 1-го типу до ангіотензину II і рецепторів до едетеліну [23], що також є додатковим чинником, який стимулює біосинтез колагену та врешті-решт призводить до підвищення жорсткості міокарда й пов'язаних із цим процесом ускладнень. Проте в п'яти пацієнтів I групи рівень альдостерону був значно нижче норми – від 1,32 пг/мл до 5,13 пг/мл. Саме в цих хворих спостерігався розвиток постінфарктних аневризм, що супроводжувалося значним зниженням скоротливої здатності міокарда лівого шлуночка.

Отримані нами дані про ускладнений перебіг гострого Q-ІМ на тлі НДСТ певною мірою узгоджуються з науковими працями Pitt B. та співавторів [24], в яких продемонстрована наявність прямого зв'язку між рівнем

циркулюючого альдостерону сироватки крові та ризиком серцево-судинної раптової смерті. Останніми роками обговорюється негативна роль альдостерону в пацієнтів із гострим ІМ [25], який є самостійним предиктором несприятливого прогнозу під час короткотривалого спостереження. Підвищення концентрації альдостерону та кортизолу в плазмі крові відразу ж після виникнення гострого ІМ – це спроба саморегуляції, спрямованої на підтримку кардіоваскулярного гомеостазу: активація мінералокортикоїдних рецепторів у дуже ранній період ІМ може успішно підтримувати величину серцевого викиду [26]. Беручи до уваги ці дані, пацієнтів із дуже низьким рівнем альдостерону, що перенесли ІМ на тлі НДСТ, перебіг якого ускладнився формуванням постінфарктної аневрismi, можна віднести до когорти дезадаптивних хворих, в яких саморегулюючий ефект серцево-судинної системи при ІМ вчасно не спрацював, що, безумовно, необхідно враховувати під час призначення диференційованої терапії.

Нинішні експериментальні дослідження демонструють, що ще задовго до появи морфологічних ознак атеросклерозу в міокарді спостерігаються порушення ліпідного обміну, які здатні змінювати як біоенергетику й ультраструктуру кардіоміоцитів, так і транспортно-трофічне забезпечення їх функції. З'являються зміни ендотеліального шару мікросудин і реакція клітин інтерстицію, які секретиють глікозаміноглікани та склеропротеїни. Стимулюючий вплив гіперхолестеринемії на клітини фібробластичного ряду, ендотеліоцити, гладкі міоцити стінки судин підтверджують дослідження на тканинних культурах. Таким чином, коронарна недостатність, зумовлена атеросклеротичним коронаросклерозом, не вичерпує все коло процесів, ініційованих у міокарді дисліпопротеїнемією [2, 27].

Зважаючи на можливі зміни в показниках ліпідограми в пацієнтів із гострим Q-ІМ, нами був проведений порівняльний аналіз рівнів загальних ліпідів, холестерину, тригліцеридів та β -ліпопротеїнів у пацієнтів із та без НДСТ. Було виявлено, що в пацієнтів із гострим Q-ІМ середні показники вмісту загальних ліпідів та β -ліпопротеїнів були в межах норми як у пацієнтів із НДСТ, так і без неї, а середні рівні холестерину ($5,06 \pm 0,09$ ммоль/л) та тригліцеридів ($1,74 \pm 0,06$ ммоль/л) були дещо вищими від нормативних показників лише в пацієнтів групи порівняння. Статистично достовірною різницею в показниках ліпідного обміну була виявлена тільки між середнім рівнем тригліцеридів у пацієнтів I групи – $1,52 \pm 0,05$ ммоль/л, та II групи – $1,74 \pm 0,06$ ммоль/л. Середній рівень холестерину в пацієнтів із відсутністю періоду від появи клінічних проявів ІХС до розвитку Q-ІМ був достовірно менший в основній групі і становив $4,6 \pm 0,13$ ммоль/л проти $5,07 \pm 0,11$ ммоль/л у групі порівняння. Отже, ми можемо припустити, що серед пацієнтів із гострим Q-ІМ на тлі НДСТ із відсутністю періоду від появи клінічних проявів ІХС до розвитку Q-ІМ порушення ліпідного обміну не належали до впливових факторів розвитку ІМ.

За результатами коронарографічного дослідження було встановлено, що серед пацієнтів I групи спостерігалася достовірно менша середня кількість атеросклеротично уражених артерій ($1,44 \pm 0,16$), ніж у хворих II групи ($1,96 \pm 0,17$) (таблиця 1). Вроджені аномалії КА були виявлені лише в пацієнтів основної групи (ектопія КА – у 0,95 % пацієнтів, агенезія периферійного відділу однієї з КА – у 4,76 %, патологічна звивистість – у 2,86 % та м'язові «містки» – в 1,9 %). Виявлено, що в осіб I групи з НДСТ локальне

стенозування КА та атеросклеротичне ураження КА зі стенозом $\leq 75\%$ спостерігалось достовірно частіше, ніж у групі порівняння. Встановлено прямий зв'язок середньої сили між кількістю стигм НДСТ і частотою виявлення локального стенозування КА в пацієнтів I групи ($r = +0,55$; $p < 0,05$). Гемодинамічно незначущі локальні стенози були виявлені в 5 пацієнтів основної групи (11,1 %). Ступінь стенозу КА в цих пацієнтів був менший 40 %, із локалізацією в переважній більшості поза інфарктзалежними зонами та/або в дистальних відділах КА (у 4 пацієнтів I групи – 8,9 %). Порівняльний аналіз рівнів альдостерону та характеру ураження КА в пацієнтів із гострим Q-ІМ на тлі НДСТ виявив, що підвищений рівень альдостерону в осіб із НДСТ асоціювався з достовірно частішим локальним стенозуванням КА в 66,7 \pm 17,2 % пацієнтів, яке розташовувалось переважно в середніх відділах КА зі стенозом $\leq 75\%$ у 26,7 \pm 16,2 % пацієнтів порівняно з особами без НДСТ – у 33,3 \pm 17,2 % та 6,7 \pm 9,1 % відповідно. У п'яти пацієнтів із низьким рівнем альдостерону уражалися проксимальні відділи КА. Вроджені аномалії КА та гемодинамічно незначущі локальні стенози позаінфарктзалежних зон та/або в дистальних відділах КА були притаманні пацієнтам із НДСТ та високим нормальним вмістом альдостерону. Отримані нами дані подібні до даних Rocha R. та співавторів [28], у дослідженнях яких показано, що високий рівень альдостерону індукує процеси локального запалення в ендотелії середніх і дрібних КА, посилює ішемію та некроз міокарда.

Таблиця 1. Коронарографічні показники в пацієнтів з Q-ІМ

Показник	Пацієнти основної групи (n = 45)	Пацієнти групи порівняння (n = 45)
Вроджені аномалії коронарних артерій, %	15,6 \pm 10,8*	-
Локальний тип стенозування, %	68,9 \pm 13,8*	35,6 \pm 14,3
Протяжний тип стенозування, %	31,1 \pm 13,8*	64,4 \pm 14,3
Стеноз $\leq 75\%$, %	26,7 \pm 13,2*	4,4 \pm 6,1
Стеноз $> 75\%$, %	73,3 \pm 13,2*	93,3 \pm 7,5

Примітка. * Різниця достовірна між основною групою та групою порівняння ($p < 0,05$).

Отже, в пацієнтів із Q-ІМ на тлі НДСТ виявлений достовірно вищий рівень альдостерону в сироватці крові, який асоціювався з локальним стенозуванням КА в їхніх середніх та дистальних відділах. Тому ми припускаємо, що підвищений рівень альдостерону є додатковим чинником ураження КА запального характеру, що прискорює розвиток атеросклеротичного процесу. У пацієнтів із Q-ІМ на тлі НДСТ із нормальним рівнем альдостерону в механізмі розвитку ІМ великого значення набувають вроджені аномалії КА. Таким чином, навіть в однорідній когорті хворих із Q-ІМ на тлі НДСТ можуть бути задіяні різні механізми виникнення гострого ІМ.

Висновки

1. Перебіг Q-ІМ на тлі НДСТ характеризується формуванням у пацієнтів постінфарктних аневризм лівого шлуночка (у 11,1 %) за відсутності їх у групі порівняння і більшою частотою порушень ритму і провідності (у 1,75 раза порівняно з пацієнтами без НДСТ). Наявність НДСТ подовжує тривалість стабільної стенокардії напруження до розвитку Q-ІМ, а збільшення кількості її маркерів асоціюється зі збільшенням частоти ускладнень Q-ІМ із встановленим сильним прямим кореляційним зв'язком ($r = +0,91$; $p < 0,05$).

2. Вроджені аномалії КА у вигляді ектопії КА, агенезії периферійного відділу однієї з КА, патологічної звивистості та м'язових «містків» спостерігалися лише в групі пацієнтів із Q-ІМ на тлі НДСТ.

3. У пацієнтів із Q-ІМ на тлі НДСТ локальне стенозування КА та атеросклеротичне ураження КА зі стенозом ≤ 75 % траплялися достовірно частіше, ніж в осіб із Q-ІМ без НДСТ.

4. У хворих із Q-ІМ на тлі НДСТ тривалість ІХС до розвитку ІМ була мінімальною, проте атеросклеротично змінені КА не були гемодинамічно значущими та локалізувалися поза інфарктзалежними зонами та/або в дистальних відділах КА.

5. Середній рівень холестерину сироватки крові в пацієнтів із відсутністю періоду від появи клінічних проявів ІХС до розвитку Q-ІМ ($4,60 \pm 0,13$ ммоль/л) менший, ніж у пацієнтів групи порівняння, на 9,3 %.

6. Виявлено підвищений середній рівень альдостерону сироватки крові в пацієнтів із Q-ІМ на тлі НДСТ – $179,86 \pm 19,21$ пг/мл, що в 2,68 раза більше, ніж у хворих без НДСТ. Цей показник асоціюється із переважно локальним типом стенозування КА у середніх та дистальних відділах.

7. Встановлено середній прямий зв'язок між кількістю стигм НДСТ і частотою виявлення локального стенозування КА у пацієнтів із Q-ІМ на тлі НДСТ ($r = +0,55$; $p < 0,05$).

8. Як прогностичні критерії ускладненого перебігу Q-ІМ на тлі НДСТ (порушення ритму, провідності та формування постінфарктних аневризм) визначено маркери фенотипового (радіально-лакунарний тип райдужної оболонки ока, симптом «блакитних склер» та діагональна складка мочки вуха) і вісцерального рівнів (варикозне розширення вен нижніх кінцівок та легке утворення гематом у разі незначного пошкодження), а також високий та аномально низький рівень альдостерону в сироватці крові.

Перспективи подальших досліджень

Поглиблений аналіз характеру ураження КА, клініко-біохімічних особливостей, фенотипових і вісцеральних маркерів НДСТ в осіб із Q-ІМ на тлі НДСТ дозволить розробити патогенетично обґрунтовані диференційовані підходи до лікування таких пацієнтів.

Solyeyko O. V., Doctor of Medical Science, Professor, Department of Internal Medicine no. 2

Soleiko L. P., Candidate of Medical Science, Assistant Professor of Department of Propaedeutics of Internal Medicine

Chernykh M. O., Candidate of Medical Science, Teaching Assistant of Department of internal medicine no. 2

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Acute Q-wave myocardial infarction in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia: from phenotypic signs to features of coronary artery disease

SUMMARY. A comparative analysis of phenotypic and visceral stigmas of dysembryogenesis, clinical, biochemical parameters and the nature of coronary arteries (CA) affection in patients with acute Q-myocardial infarction (Q-MI) on the background of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) was performed. The study involved 45 patients with acute Q-MI on the background of UCTD (I group) and 45 – with acute Q-MI without NDCT (II group), aged from 26 to 86 years (average age 59.67 ± 0.79 years). UCTD was diagnosed on the basis of a specially designed original questionnaire based on phenotypic map of Glesby M. J. in modification of Martynov A. et al. (2000). UCTD diagnosis was made by detecting in patient 6 or more microanomalies. The general clinical examination, physical examination and questioning of patients, laboratory methods (clinical and biochemical blood tests for the lipid spectrum and aldosterone level determination), instrumental methods, coronary angiography were used. The Patients of the I group had the average stigmas number of 8.44 ± 0.29 . Q-MI course on the background of UCTD is characterized by the formation of post-infarction aneurysm of the left ventricle, which was revealed only in these patients, and by the high frequency of rhythm and conduction disorders in comparison to patients without UCTD. The stable exertional angina duration before the development of Q-MI was longer, compared to patients without UCTD. The nature of the CA lesions in patients of the I group is manifested as congenital disorder of the coronary vessels (CA ectopia, peripheral agenesis of one of the CA, pathological tortuosity and muscle “bridges”, haemodynamically insignificant local stenosis, which were located beyond infarction-dependent zones and/or in distal parts of CA). With the increase of UCTD markers’ number, the incidence of CA local stenosis increases as well. Prognostic criteria of Q-MI on the background of complicated UCTD were found: phenotypic (radial-lacunar iris of the eye, a symptom of “blue sclera” and the diagonal fold of the ear lobe) and visceral (varicose veins of the lower extremities and a haematoma formation after a little damage) markers; high and abnormally low aldosterone level in serum.

KEYWORDS: myocardial infarction, coronary arteries, undifferentiated connective tissue dysplasia.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бодрова О. В. Атеросклероз / О. В. Бодрова, Н. П. Ларионова. – М. : Крон-Пресс, 2000. – 408 с.
2. Гавриш А. С. Ишемическая кардиомиопатия / А. С. Гавриш, В. С. Пауков. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 536 с.
3. Сахарный диабет типа 2 и дисплазия соединительной ткани / И. С. Маслова, И. А. Курникова, Т. Е. Чернышева [и др.] // Клинико-лабораторный консилдум. – 2010. – № 2–3. – С. 67–69.
4. Зербино Д. Д. Синдром полиморфного поражения венечных артерий как причина инфаркта миокарда / Д. Д. Зербино, Т. Н. Соломенчук // Medicus Amicus. – 2006. – № 3. – С. 16–17.
5. Евсеева М. Е. Диастолическая дисфункция левого желудочка при инфаркте миокарда и дисплазии соединительной ткани / М. Е. Евсеева, О. Н. Алейник // Российский кардиологический журнал. – 2007. – № 5. – С. 18–23.

-
6. Синдром недифференційованої дисплазії сполучної тканини: від концепції патогенезу до стратегії лікування : навчальний посібник / О. В. Солейко, Н. А. Рикало, І. П. Осипенко, Л. П. Солейко. – Вінниця : Нова Книга, 2014. – 168 с.
 7. Солодухин К. А. Особенности течения ишемической болезни сердца на фоне синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани / К. А. Солодухин, А. С. Свистов, А. Е. Филиппов // Военно-медицинский журнал. – 2007. – № 1. – С. 4–7.
 8. Third universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe, [et al.] // Eur. Heart. J. – 2012. – Vol. 33. – P. 2551–2567.
 9. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST»: Наказ МОЗ України від 02.07.2014 р. № 455. – Київ, 2014.
 10. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST»: Наказ МОЗ України від 03.03.2016 р. № 164. – Київ, 2016.
 11. Земцовский Э. В. Соединительнотканнные дисплазии сердца / Э. В. Земцовский. – СПб : Политекст-Норд-Вест, 2000. – 114 с.
 12. Шапаренко П. Ф. Принцип пропорциональности в соматогенезе / П. Ф. Шапаренко. – Винница, 1994. – 224 с.
 13. Клеменов А. В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: клинические проявления, возможности диагностики и патогенетического лечения / А. В. Клеменов. – М., 2005. – 136 с.
 14. Осипенко І. П. Зовнішні маркери дисплазії сполучної тканини у хворих з ідіопатичним пролабуванням мітрального клапану серця / І. П. Осипенко, О. В. Солейко, Л. П. Солейко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2009. – № 9. – С. 166–169.
 15. Кубышкин В. Ф. Биохимические, морфологические и доплерометрические критерии дисплазии соединительной ткани при варикозной болезни вен нижних конечностей / В. Ф. Кубышкин, Е. А. Захарьян // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 1. – С. 85–89.
 16. Захарьян Е. А. Клинико-гемодинамическая характеристика сердечно-сосудистой системы при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у больных с варикозной болезнью вен нижних конечностей : автореф. дисс. на соискание учёной степени канд. мед. наук : спец. 14.01.11 «Кардиология» / Е. А. Захарьян. – Симферополь, 2008. – 32 с.
 17. Dong-Ik K. Identification of differentially expressed genes in primary varicose veins / K. Dong-Ik, E. Hyun-Seon, J. Jin-Hyun // J. Surg. Res. – 2005. – № 2 (123). – С. 222–226.
 18. Малигіна Н. А. Зв'язок ID-поліморфозу гена ангіотензинперетворюючого ферменту із спадковою схильністю до інфаркту міокарда / Н. А. Малигіна, І. В. Костомарова, А. С. Мелентьев // Клінічна медицина. – 2002. – № 8. – С. 25–29.
 19. Яковлев В. М. Нарушения ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца / В. М. Яковлев, Р. С. Карпов, Ю. Б. Белан. – Омск, 2001. – 160 с.
 20. Карпенко Ю. И. Фиброз миокарда и аритмии: прогнозирование эффекта катетерной абляции / Ю. И. Карпенко // Здоров'я України XXI сторіччя. – 2014. – № 1. – С. 20–21.
 21. Burstein V. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation / V. Burstein, S. Nattel // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 802–809.
 22. Weber K. T. Fibrosis: a living tissue and the infarcted heart / K. T. Weber, Y. Sun, J. Diez // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52. – P. 2029–2031.
 23. Pitt B. Vasopressin V1 receptor-mediated aldosterone production as a result of selective V2 receptor antagonism: a potential explanation for the failure of tolvaptan to reduce cardiovascular outcomes in the EVEREST trial / B. Pitt, M. Gheorghade // Eur. J. Heart Fail. – 2011. – Vol. 13. – P. 1261–1263.
 24. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure / B. Pitt, F. Zannad, W. Remme, [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 709–717.
 25. Plasma aldosterone levels during hospitalization are predictive of survival postmyocardial infarction / B. Palmer, A. Pilbrow, C. Frampton, [et al.] // Eur. Heart. J. – 2008. – Vol. 20 (29). – P. 2489–2496.

26. Атрощенко Е. С. Роль альдостерона в патогенезе хронической сердечной недостаточности и эффективность применения его антагонистов / Е. С. Атрощенко // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2013. – № 3. – С. 5–15.
27. Механизмы формирования митохондриальной дисфункции клеток сосудов под воздействием перекисно-модифицированных липопротеидов низкой плотности / Н. П. Судаков, С. Б. Никифоров, Б. Г. Пушкарев [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2010. – № 1. – С. 48–51.
28. Rocha R. The pathophysiology of aldosterone in the cardiovascular system / R. Rocha, W. Funder // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2002. – Vol. 970. – P. 89–100.

REFERENCES

1. Bodrova OV, Larionova NP. [Atherosclerosis]. Moscow; 2000. 408 p. (in Russian).
2. Gavrish AS, Paukov VS. [Ischemic cardiomyopathy]. Moscow; 2015. 536 p. (in Russian).
3. Maslova IS, Kurnikova IA, Chernyisheva TE, et al. Diabetes mellitus type 2 and connective tissue dysplasia. Clinical laboratory consultation. 2010;2–3:67–69. (in Russian).
4. Zerbino DD, Solomenchuk TN. Syndrome of polymorphous lesions of coronary arteries as the cause of myocardial infarction. Medicus Amicus. 2006;3:16–17. (in Russian).
5. Evseveva ME, Aleynik ON. Diastolic dysfunction of the left ventricle with myocardial infarction and connective tissue dysplasia. Russian Cardiology Journal. 2007;5:18–23. (in Russian).
6. Solyeyko OV, Rikalo NA, Osipenko IP, Solyeyko LP. [The syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia: from the concept of pathogenesis to the treatment strategy: a tutorial]. Vinnitsya: Nova Knyha; 2014. 166 p. (in Ukrainian).
7. Soloduhin KA, Svistov AS, Filippov AE. Features of the course of coronary heart disease on the background of the syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia. Military Medical Journal. 2007;1:4–7. (in Russian).
8. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. Eur. Heart. J. 2012;33:2551–2567.
9. Unified clinical protocols of emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) care and medical rehabilitation “Acute coronary syndrome with ST-segment elevation” Order, 455 Ukr. (2014). 91 p. (in Ukrainian).
10. Unified clinical protocols of emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) care and medical rehabilitation “Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome” Order, 164 Ukr. (2016). 79 p. (in Ukrainian).
11. Zemtovskiy EV. [Connective tissue dysplasia of the heart]. Spb; 2000. 114 p. (in Russian).
12. Shaparenko PF. [Principle of proportionality in somatogenesis]. Vinnitsa; 1994. 225 p. (in Russian).
13. Klemenov AV. [Undifferentiated connective tissue dysplasia: clinical manifestations, diagnostic capabilities and pathogenetic treatment]. Moscow; 2005. 136 p. (in Russian).
14. Osipenko IP, Solyeyko OV, Solyeyko LP. External markers of connective tissue dysplasia in patients with idiopathic prolapse of the mitral valve of the heart. Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy. 2009;9:166–169. (in Ukrainian).
15. Kubyshkin VF, Zaharyan EA. Biochemical, morphological and dopplerometric criteria of connective tissue dysplasia in varicose veins of lower extremities. Blood circulation and hemostasis. 2007;1:85–89. (in Russian).
16. Zaharyan EA. [Clinico-hemodynamic characteristics of the cardiovascular system with undifferentiated connective tissue dysplasia in patients with varicose veins of the lower extremities] [Author’s abstract]. Simferopol; 2008. 32 p. (in Russian).
17. Dong-Ik K, Hyun-Seon E, Jin-Hyun J. Identification of differentially expressed genes in primary varicose veins. J. Surg. Res. 2005;2(123):222–226.
18. Maligina NA, Kostomarova IV, Melentev AS. Linkage of the ID-polymorphosis of the angiotensin-converting enzyme gene with hereditary predisposition to myocardial infarction. Clinical medicine. 2002;8:25–29. (in Ukrainian).
19. Yakovlev VM, Karpov RS, Belan YuB. [Rhythm and conduction disorders in connective tissue dysplasia of the heart]. Omsk; 2001. 160 p. (in Russian).

-
20. Karpenko Yul. Myocardial fibrosis and arrhythmia: predicting the effect of catheter ablation. *Health of Ukraine XXI century*. 2014;1:20–21. (in Russian).
 21. Burstein B. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51:802–809.
 22. Weber KT, Sun Y, Diez J. Fibrosis: a living tissue and the infarcted heart. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;52:2029–2031.
 23. Pitt B, Gheorghade M. Vasopressin V1 receptor-mediated aldosterone production as a result of selective V2 receptor antagonism: a potential explanation for the failure of tolvaptan to reduce cardiovascular outcomes in the EVEREST trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2011;13:1261–1263.
 24. Pitt B, Zannad F, Remme W, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1999;341:709–717.
 25. Palmer B, Pilbrow A, Frampton C. Plasma aldosterone levels during hospitalization are predictive of survival postmyocardial infarction. *Eur. Heart. J.* 2008;20(29):2489–2496.
 26. Atroschenko ES. The role of aldosterone in the pathogenesis of chronic heart failure and the effectiveness of its antagonists. *International Reviews: Clinical Practice and Health*. 2013;3:5–15. (in Russian).
 27. Sudakov NP, Nikiforov SB, Pushkarev BG, et al. Mechanisms of formation of mitochondrial dysfunction of vascular cells under the influence of peroxide-modified low-density lipoproteins. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2010;1:48–51. (in Russian).
 28. Rocha R, Funder W. The pathophysiology of aldosterone in the cardiovascular system. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002;970:89–100.

Стаття надійшла в редакцію 13.08.2017 р.