

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ

*На правах рукописи*

**УДК: 616-08.007.17.12**

ПУЛАТОВ УЛУГБЕК СУНАТОВИЧ

**КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ  
АСПЕКТЫ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ СЕРДЦА**

14.00.05–Внутренние болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

магистра

**Научный руководитель:**

Доц. Шодикулова Г. З.

**САМАРКАНД - 2016**

## СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	
1.1. Представление о дисплазии соединительной ткани сердца.	9
1.2. Основные клинические синдромы при дисплазии соединительной ткани и их частота встречаемости при разных дисплазиях соединительной ткани сердца	15
1.3. Клинико-иммунологическая характеристика дисплазии соединительной ткани сердца	19
1.4. Лечение и профилактика дисплазии соединительной ткани сердца	22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Клиническая характеристика больных	28
2.2. Методы исследования	31
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
3.1. Клиническая характеристика основных диспластикозависимых нарушений органов и систем при дисплазии соединительной ткани сердца	39
3.2. Особенности клинических проявлений поражения сердечно-сосудистой системы, электрокардиографических и гемодинамических нарушений у больных с дисплазией соединительной ткани сердца	52
3.3. Биохимическая характеристика у больных с дисплазией соединительной ткани сердца	59
3.4. Клинические и лабораторные признаки вторичной иммунной недостаточности при дисплазии соединительной ткани сердца	62
3.5. Эффективность препарата магния в лечении больных с дисплазией соединительной ткани сердца	66
ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	74
ВЫВОДЫ	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	94
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	97

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Аббревиатура	Расшифровка
MASS-фенотип	Mitralvalve, Aorta, Skeleton, Skin
Mg <sup>2+</sup>	Ионы магния
NYHA	Международная классификация сердечной недостаточности
ONOO <sup>-</sup>	Пероксинитрит
TGF-β	Трансформирующий фактор роста фибробластов
TRPM	transient receptor potential cation channel
АГ	Артериальная гипертензия
ГХС	Гиперхолестеринемия
ДВС	Дессиминированное внутрисосудистое свертывание крови
ДСТ	Дисфункция соединительной ткани
ДЭ	Дисфункция эндотелия
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИЛ	Интерлейкин
ИФН-γ	Интерферон
ЛЖ	Левый желудочек
МАС	Малые аномалии сердца
НДСТ	Недифференцированные дисплазии соединительной ткани
ННСТ	Наследственные недифференцированные дисплазии соединительной ткани
НО	Несовершенный остеогенез
ПГ	Простагландины
ПМК	Пролапс митрального клапана
СД	Сахарный диабет
СМ	Синдром Марфана
СРО	Свободно-радикальное окисление
ССЗ	Сердечнососудистые заболевания
ССО	Сердечнососудистые осложнения
ФК	Функциональный класс
ФНО-α	Фактор некроза опухоли-альфа
ХМ	Холтер-мониторирование
ЧПЭС	Частые предсердные экстрасистолы
ЭКГ	Электрокардиография
ЭТ	Эндотелин
ГН	Гиалуронидаза
ГАГ	Глюкозамингликаны
СВ Д	Синдром вегетативной дисфункции
СВД-ОВ	Синдром вегетативной дисфункции по вопроснику Вейна СВД-СВ - синдром вегетативной дисфункции по схеме Вейна СОНС - симпатический отдел вегетативной нервной системы СОП - сводный оксипролинСт – стигмы
Стпозв	Стигмы костей и позвоночника

СТД	Соединительнотканые дисплазии
ДСТС	Соединительнотканые дисплазии сердца
УО	Ударный объем
ФВ	Фракция выброса
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЭХО КГ	Эхокардиография
АДНК	Антитела к ДНК
АКЖ-IgG-	Антитела к кардиолипину типу IgG
АКЖ-IgM	Антитела к кардиолипину типу IgM

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** В последние годы внимание практических врачей сосредоточено на важной, но вместе с тем недостаточно изученной проблеме – дисплазии соединительной ткани. Широкое распространение дисплазии соединительной ткани (ДСТ), прогрессирующий характер течения, полиорганность поражения делают её важной медико-социальной проблемой [6,15,26,40,71,107]. Уникальность структуры соединительной ткани создает условия для возникновения огромного числа ее аномалий и заболеваний, вызванных воздействием экзогенных и эндогенных факторов в период онтогенеза [12,25,34,57,107]. Особенно актуальной проблема недифференцированной ДСТ становится при появлении поражения со стороны внутренних органов, в частности сердца (ДСТС) [6,33,58,69,120], при этом наиболее распространенной дисплазией со стороны сердца является пролапс митрального клапана. Частота выявления ДСТС среди лиц молодого возраста, по данным разных авторов, составляет от 15 до 69% [7,9,45]. При этом часто имеет место сочетание ДСТС и ДСТ со стороны других органов и систем, в частности, нарушения со стороны иммунной системы [18,103,104,129].

Имеются сведения о роли в формировании дисплазии соединительной ткани нарушения магниевого обмена в организме: подтвержден дефицит магния при первичном пролапсе митрального клапана [3,22,24,92,127]. Все более четко определяется связь между кардиологической патологией у детей и их родителей, наследственная предрасположенность ко многим кардиологическим заболеваниям, что требует новых подходов к их профилактике [3,120].

Несмотря на значительное количество публикаций, посвященных проблеме дисплазии соединительной ткани сердца, в доступной литературе имеются единичные работы, посвящённые исследованию состояния иммунных механизмов у лиц с ДСТ, в том числе с ДСТС. На сегодняшний день данные литературы о нарушениях в иммунной системе

у лиц с ДСТ имеют неоднозначный характер [15,40,70]. Все вышеизложенное определило актуальность проблемы и послужило предметом настоящего исследования.

**Цель исследования** – изучить клинико-гемодинамические и иммунологические аспекты дисплазии соединительной ткани сердца с последующей коррекцией выявленных нарушений.

**Задачи исследования:**

1. Изучить клинические особенности и гемодинамические показатели больных с дисплазией соединительной ткани сердца.
2. Изучить особенности некоторых иммунологических показателей, уровня магния крови и обмена оксипролина у лиц с ДСТС.
3. Изучить эффективность препарата магния для лечения клинико-гемодинамических нарушений у больных с дисплазией соединительной ткани сердца.

**Научная новизна.**

В работе впервые на основании клинико-функциональных исследований дана оценка состояние сердечно-сосудистой и иммунной системы больных с ДСТС. Изучена частота встречаемости различных клинических проявлений, параметров ЭКГ и ЭХО-КС, а также уровня магния в крови, иммунологических показателей и оксипролина при ДСТС. Установлена взаимосвязь между уровнем выраженности дисплазии соединительной ткани сердца, центральной гемодинамики иммунной системы организма.

**Практическая значимость**

Установлена значительная частота встречаемости различных клинических проявления ДСТ при ДСТС.

Определены существенные отличия частоты встречаемости жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата, различия параметров эхо кардиографии при различных степенях дисплазии

сердца, что позволит облегчить диагностику и дифференциальную диагностику дисплазий сердца.

Установленные характерные клинические, инструментальные данные а также уровень магния крови и экскреции оксипролина при пролапсе митрального клапана 1-2 степени и аномально расположенных хордах будет способствовать ранней диагностики ДСТС и соответственно проводить адекватное лечение, а также профилактику развития осложнений.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов с ПМК и АРХ наблюдалась большая частота выраженности внешних и внутренних фенотипических признаков характерных для недифференцированной дисплазии соединительной ткани, а также наблюдались малые аномалии развития, при этом частота проявлений зависела от степени тяжести заболевания.

2. У преобладающего количества больных с ПМК и АРХ наблюдались изменения показателей сердечной гемодинамики. При этом отклонения в показателях сердечной гемодинамики проявлялись больше у пациентов со 2 степени ПМК, связано более выраженным пролабированием створок и увеличением обратного тока крови в левое предсердие.

3. У основного числа больных с ПМК и АРХ наблюдалось повышение экскреции одного из важных белковых компонентов волокнистой части соединительной ткани — оксипролина, а также снижение уровня магния крови. Данные факты подтверждают наличие системной не дифференцированной дисплазии соединительной ткани у больных с ДСТС.

4. У больных с ДСТС выявлены клинические и лабораторные признаки, указывающие на развитие иммунной недостаточности, что требует учитывать данное состояние в процессе лечения и диспансерного наблюдения за этими больными.

5. Назначение Магне В6 у больных с ПМК и АРХ оказывало благоприятное влияние, способствуя существенному снижению

клинических, гемодинамических проявлений заболевание, а также способствовало нормализации уровня магния крови.

**Апробация работы:** Материалы диссертации доложены и обсуждены на заседании кафедры внутренних болезней №3 с курсом эндокринологии 22 апреля, на межкафедральном заседании кафедры внутренних болезней №4 с курсом гематологии 25 апреля СамМИ.

**Публикация:** По материалам диссертации подготовлено и опубликовано 9 научных работы, в том числе 8 тезисов и 1 журн. статья.

**Объем и структура диссертации** Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глава собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

## ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

### 1.1. Представление о дисплазии соединительной ткани сердца

Соединительная ткань по своей значимости занимает в организме особое место. Составляя около 50 % всей массы тела, она образует скелет и наружные покровы, а также формирует внутреннюю среду организма, через которую все структурные элементы получают питательные вещества и отдают продукты метаболизма. Источником развития соединительной ткани является мезенхима, из которой формируются внешне столь непохожие друг на друга ткани: кожа и кости, кровь и лимфа, гладкие мышцы и хрящи, которые имеют не только общее происхождение, но и общность структуры и функции [36, 101].

Универсальность соединительной ткани во многом объясняется свойствами коллагена, который составляет более 30% общей массы тела и содержится не только в коже и тканях скелета (40-50%), но и в строме внутренних органов (10% от их массы). [26].

Врожденные и/или наследственные дефекты соединительной ткани способны привести к нарушениям жизненно важных функций, в осуществлении которых принимает участие соединительная ткань [45]. Огромное число звеньев, составляющих систему соединительной ткани, каждое из которых контролируется генами и, следовательно, может иметь генетическое повреждение, создает условия для генетической гетерогенности аномалий развития и заболеваний, протекающих с поражением соединительной ткани.

Наследственные болезни соединительной ткани относятся к наиболее распространенным генетическим синдромам. К ним относят чаще всего несовершенный остеогенез, синдромы Элерса-Данлоса и Марфана.

Классификация этих синдромов основывается обычно на результатах работы Mc Kusick, который проанализировал признаки, симптомы и морфологические изменения у большого числа больных [85]. Однако классификация осложняется гетерогенностью этих синдромов. У больных, членов некоторых

семей, отсутствует, например, один или несколько кардинальных признаков. В других семьях выявляют больных с двумя или тремя разными синдромами. Гетерогенность может быть обнаружена и среди членов одной семьи. Многообразие клинических проявлений костно-мышечной дисплазии не ограничивается только такими системными наследственными синдромами, как синдромы Марфана, Элерса-Данлоса, но и проявляются разнообразными локомоторными, локомоторно-висцеральными симптомокомплексами, которые не укладываются ни в один из известных синдромов. В таких случаях используются термины «недифференцированные», «несиндромные», «маловыраженные», стертые, «легкие» формы наследственной патологии соединительной ткани [26, 75].

До сих пор попытки определить и классифицировать патологию, связанную с врожденной костно-мышечной дисплазией, предпринимались в основном, ортопедами и сводились к наследственным системным заболеваниям скелета [70]. В литературе используется термин «остеодисплазия», под которым понимается порок развития костной ткани, обусловленный остановкой, замедлением или извращением остеогенеза на определенной стадии эмбрионального или постнатального развития [70]. Понятие «костная дисплазия» отражает лишь локомоторные изменения при системном недоразвитии соединительной ткани.

Однако, с позиции интерниста, при таком подходе остаются вне поля наблюдения нередко тяжелые изменения со стороны внутренних органов, отмечаемые при этой патологии.

Для характеристики фенотипических особенностей больных ПМК, сочетающегося с изменениями опорно-двигательного аппарата, кожи и глаз, M Glesby и R.E. Ryentz предложили понятие «тавлл-фенотипа [63, 81]. Эти же исследователи, изучив комплекс фенотипических маркеров ДСТ, выявили так называемую «фенотипическую протяженность» (phenothypiccontinium): норма - ПМК - синдром Марфана.

Т.И. Кадурина, положив в основу достижения молекулярной генетики в области биосинтеза коллагенов, предложила термин «коллагенопатии». Термин «коллагенопатии» по своему смыслу тождественен наследственной ДСТ, хотя отражает лишь генетически детерминированные дефекты коллагеновых структур в онто- и органогенезе и не характеризует в полной мере всю костно-мышечную дисплазию. Однако четкое выделение генетических дефектов позволяет классифицировать коллагенопатии с выделением состояний, обусловленных мутациями генов на этапах синтеза или распада коллагена [43]. Данная классификация коллагенопатий предусматривает также выделение клинических синдромов дифференцированной и недифференцированной дисплазии, учет которых представляет интерес не только для медицинских генетиков, но и для клиницистов.

Термин «дисплазия соединительной ткани» предложен в 1983 году тремя группами исследователей - Бочковой Л.Н., Сторожаковым Г.И. и соавт. и Beighton P. [23, 93, 78]. В наших исследованиях ДСТ определяется как состояние, при котором имеются различные по степени выраженности врожденные проявления дисплазии соединительной ткани с определенными клиническими висцеро-локомоторными поражениями в эмбриональном или постнатальном периодах, прогредиентным течением и определенными функциональными нарушениями [80].

Состояния, связанные с ДСТ, с клинических позиций классифицируются следующим образом [33]:

1. Системные наследственные синдромы ДСТ:
  - А. Болезни, связанные с дефектом биосинтеза коллагена: синдром Марфана, синдром Элерса-Данло, несовершенный остеогенез, синдром «вялой кожи».
  - Б. Болезни, связанные с дефектом деградации коллагена: дистрофический буллезный эпидермолиз.
2. Системные наследственные заболевания соединительной ткани с локомоторными и локомоторно-висцеральными проявлениями.

К локомоторным проявлениям относят:

1. Деформация грудной клетки (воронкообразная, килевидная).
2. Деформация позвоночника (кифоз, лордоз, сколиоз, «прямая» спина).
3. Патология мышечной системы (гипотрофия, гипотония мышц, диастаз прямых мышц живота, вентральные грыжи).
4. Костно-хрящевые дисплазии (физарные, эпифизарные, метафизарные, диафизарные, спондилоэпифазарные).

К висцеральным проявлениям относят:

1. Изменение органов дыхания: врожденная трахеобронхомегалия, врожденная трахеобронхомалиция, синдром Вильямса-Кемпбелла, бронхоэктатическая эмфизема Лешке, гипоплазия легкого.
2. Изменение сердечно-сосудистой системы: пролапсы сердечных клапанов, расширение корней аорты и легочной артерии, аневризмы сосудов сердца, сосудов среднего и мелкого калибра, варикозное расширение вен.
3. Изменение нервной системы: синдром вегето-сосудистой дистонии, нервная анорексия, гемикрания.
4. Изменения желудочно-кишечного тракта: дискинезия желчного пузыря и желчевыводящих путей, гастроптоз, мегаколон, долихосигма.
5. Изменение почек: нефроптоз, дисплазия почек.
6. Изменение органа зрения: миопатия, астигматизм, вывих и подвывих хрусталика, врожденное косоглазие, глубокий угол передней камеры глаза.
7. Патология ЛОР-органов: отосклероз, искривление носовой перегородки, сводчатое небо.
8. Изменение кожных покровов: тонкая, просвечивающаяся, легко ранимая кожа, чрезмерно сухая или гиперэластичная кожа; легкость образования кровоподтеков; кожные стрии; шов в виде «папиросной» бумаги.

Наряду с этим, при ДСТ выявляются малые аномалии развития (МАР), являющиеся индикатором нарушенного морфогенеза и повреждений эмбриональной дифференцировки вследствие генетических и экзогенных пренатальных воздействий [34]. Важно отметить, МАР встречаются как среди

пациентов ДСТ, так и среди практически здоровых лиц. При этом у 87% пациентов ДСТ количество МАР колеблется от 1 до 10, в среднем у одного индивида имеется 1-5 микроаномалий. У здоровых лиц среднее количество МАР составляет 0-4, что достоверно реже, чем у больных ДСТ.

В связи с этим в 2001 году В.М. Яковлевым и соавторами [114] была предпринята попытка разработки классификационной концепции наследственной ДСТ, основу которой составили такие парадигмы, как генетическая детерминированность, проградиентность течения, системность и типологичность соединительнотканых дефектов структурного и формообразующего развития тканей, органов и систем в онтогенезе.

Возникновение и бурное развитие представлений о СТД сердца (ДСТС) стало возможным благодаря широкому внедрению в медицинскую практику ультразвуковых методов исследования. Однако лишь в 1987 г. в результате пересмотра Нью-йоркской ассоциацией кардиологов классификации болезней сердца в нее были включены ДСТС двух этиологических классов. К первому классу были отнесены СТД сердца, связанные с распознаваемыми синдромами. Ко второму классу были отнесены так называемые «изолированные» аномалии соединительного каркаса сердца [45, 52].

В исследованиях ряд авторов ДСТС были выделены в самостоятельный синдром в 1990 г. и включали пролапсы клапанов сердца, аневризмы межпредсердной перегородки и синусов Вальсальвы [61]. С этого времени в литературе появилось большое число работ, посвященных клиническому значению ДСТС. В эту группу были добавлены ложные хорды левого желудочка, аномальные трабекулы и множество других малых аномалий сердца (МАС) [28, 78]. К МАС относят анатомические изменения архитектоники сердца и магистральных сосудов, не приводящие к грубым нарушениям функции сердечно-сосудистой системы [19, 28, 105]. Термин МАС, используемый в литературе, является синонимом ДСТС.

Клиническое значение структурных отклонений развития сердца, составляющих группу малых аномалий, до настоящего времени изучено мало.

МАС часто удается выявить в детском и юношеском возрасте, но они могут оставаться нераспознанными и на протяжении всей жизни [84]. Частота встречаемости различных ДСТС среди населения по данным различных исследователей колеблется в больших пределах. Так, самые распространенные из ДСТС - пролапс митрального клапана (ПМК) и аномально расположенные хорды (АРХ) - встречаются среди населения по данным разных авторов соответственно в 1,2-48 % и в 2,3-68 % случаев [28]. В последние годы при использовании более совершенной ультразвуковой аппаратуры частота обнаружения различных ДСТС возросла еще больше. Так, Трисветова Е.Л. [100] при обследовании 287 мужчин (средний возраст  $21,1 \pm 1,4$  года) различные малые аномалии сердца обнаружила у 85%. Гуревич Т.С. и др. [78] при обследовании баскетболистов и спортсменов, занимающихся академической греблей, диагностировали ПМК соответственно у 85,7% и 43%, ПТК у 35,7% и 21,4%, АРХ - у 71,4% и 57,1%. Результаты одного из популяционных исследований показали, что ПМК с максимальной частотой встречается у женщин в возрасте 20-29 лет, а у мужчин - в 30-39 лет. В последующие десятилетия частота его у женщин постепенно снижается, тогда как у мужчин подобной закономерности не отмечается. Это свидетельствует, что ПМК не является стабильным состоянием, а, следовательно, обусловлен не только, а может быть и не столько структурными, но и функциональными изменениями, связанными, например, с вегетативной дисфункцией, которая у женщин встречается чаще и выражена больше.

-На втором месте по распространенности среди ДСТС по данным большинства исследователей находятся АРХ левого желудочка [7, 33, 39].

-АРХ, в отличие от истинных хорд, прикрепляются не к створкам клапанов, а к стенкам желудочков, представляют собой дериват внутреннего мышечного слоя примитивного сердца и формируются в эмбриональном периоде при "отшнуровке" папиллярных мышц [85]. В последние годы АРХ рассматриваются как причина нарушений внутрисердечной гемодинамики,

диастолической функции левого желудочка, электрической стабильности сердца [25, 30, 39, 43]. Положение хорды в левом желудочке, локализация участков прикрепления нити, ее длина и степень натяжения могут оказывать неоднозначное влияние на биомеханику и функцию сердца [40, 97, 154]. Наличие дополнительных эхоплотных теней в полости желудочка часто расценивается как другие патологические внутрисердечные образования и порождает диагностические заблуждения [14]. Определение положения хорды по отношению к внутрисердечному потоку, внутренним структурам сердца, а также степень растяжимости нити, необходимо для прогнозирования и предупреждения, возникающих у лиц с АРХ осложнений в виде разрыва хорды, инфекционного эндокардита, тромбоэмболии сосудов, аритмического синдрома [14, 19, 96, 148].

Таким образом, различные ДСТС, особенно ПМК и АРХ обнаруживаются у многих лиц молодого возраста, однако их истинная распространенность, а тем более частота комбинации их между собой и с другими ДСТС в популяции до настоящего времени остается неясной.

## **1.2. Основные клинические синдромы при дисплазии соединительной ткани и их частота встречаемости при разных дисплазиях соединительной ткани сердца**

Клиническая картина малых аномалий сердца отличается большим полиморфизмом. Большинство авторов различают четыре основных синдрома: вегетативный, сосудистый, геморрагический и психопатический [15,20,77,86]. К вегетативному синдрому относят периодическое повышение артериального давления, кардиалгию, гипервентиляцию, нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря, нарушения ритма сердца, терморегуляции, потоотделения и деятельности желудочно-кишечного тракта, в самых тяжелых случаях - вегетативные кризы [16, 20, 37, 53, 55, 89]. Сосудистый синдром проявляется приступами липотимии, обморочных состояний, мигрени, синдромом Рейно, головной болью напряжения, головокружением, идиопатической отечностью и пастозностью лица и конечностей [33,37,108,112]. Геморрагический синдром

характеризуется склонностью больных к легкому образованию гематом, носовых кровотечений, обильными менструациями у женщин, кровоточивостью десен [104,141].

Психопатический (панический) синдром определяется наличием у пациентов неврастении, тревожно-фобических и аффективных расстройств (ипохондрии, депрессии, истерии, психастении) [30,33,61,89,121,146].

Из этих основных синдромов по данным большинства исследователей у лиц с ДСТС чаще выявляется вегетативный и сосудистый в виде кардиалгий, гипервентиляции, нарушений ритма сердца, головных болей, липотимии. По данным Бондаренко И. П., проявления этих синдромов наблюдаются у 40-80% больных с ПМК, причем выраженность их прямо пропорциональна степени ПМК. Некоторые авторы выделяют другие клинические варианты течения первичного ПМК: аритмический, кардиалгический, бессимптомный, с преобладанием сердечной недостаточности [102, 118].

ДСТС и, в частности, ПМК могут сопровождаться различными осложнениями, в том числе фатальными (нарушения ритма и проводимости сердца, инфекционный эндокардит, тромбофлебит, тромбоемболии, внезапная смерть) [2,16,76,].

При ДСТС на первый план в клинической картине выступают проявления вегетативного дисбаланса. Именно нарушению функции вегетативной нервной системы с увеличением тонуса симпатического отдела отводится ведущая роль в патогенезе многообразной клинической симптоматики у лиц с ДСТС, особенно с первичным ПМК [26,32,62,81]. Преобладание адренергических влияний при этом связано как с повышением чувствительности адренорецепторов к стимуляции, так и с увеличением их общего количества [94].

Для обозначения вегетативных расстройств традиционно используются два термина: вегетативно-сосудистая дистония и нейроциркуляторная дистония, являющихся по существу синонимами. Более емкий термин «синдром вегетативной дистонии» (СВД), предложенный А.М. Вейном

[21,23], включает в себя проявление всех форм нарушения вегетативной регуляции и дает возможность для выделения многообразных системных дистоний (вегетокардиальных, вегетогастральных и др.) как клинических вариантов синдрома СВД, при котором на фоне полисистемных нарушений вегетативной регуляции доминируют клинические симптомы недостаточности определенных функциональных систем.

Часто встречающаяся вегетативная дисфункция у больных с ПМК и АРХ носит конституциональный, генетически обусловленный- характер и может играть важную роль в выявлении соединительнотканной аномалии, что опосредовано влиянием гипоталамуса на синтез коллагена. Гипоталамус является одним из звеньев интеграционных систем и его специфической особенностью является нейрогуморальная координация, общая организация адаптивного поведения. Тесная связь гипоталамуса с гипофизом и ретикулярной формацией лежит в основе клинической симптоматики заболевания, проявляется вегетативно-эндокрино- трофическими расстройствами, в том числе с психическими компонентами [77,112].

Жалобы на учащенное сердцебиение и перебои в работе сердца у лиц с ДСТС встречаются в 15-80 % случаев и не всегда находят подтверждение при регистрации ЭКГ в покое [74]. В то же время при суточном мониторинге ЭКГ при наличии подобных жалоб довольно часто регистрируются различные нарушения ритма сердца (НРС), частота которых варьирует в широких пределах [6,9,37]. У подобных больных описаны предсердная и желудочковая экстрасистолии, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, мерцательная аритмия, внутрисердечные и атриовентрикулярные блокады, синдром слабости синусового узла [25,30,35,38,44,108]. НРС были лабильны и ситуационно обусловлены (волнение, физическая и эмоциональная нагрузка, употребление чая и кофе) [9,58]. У пациентов с ПМК, осложненного митральной регургитацией, наблюдались желудочковые экстрасистолы, синдром преждевременного возбуждения желудочков и синдром удлинения Q-T[42]. Во многих

исследованиях отмечены разнообразные НРС у детей с ПМК - наджелудочковые и желудочковые ЭС, атриовентрикулярная блокада [140,155]. В исследованиях не обнаружено зависимости между степенью пролабирования створок МК и частотой и характером выявляемых НРС при данной патологии [10,56].

В настоящее время не существует единого мнения о механизмах развития нарушений ритма сердца при ПМК. В происхождении НРС может иметь значение состояние вегетативной нервной системы, и прежде всего гиперсимпатикотония и повышение адренергической активности р-рецепторов [1,74,87]. Другие авторы выявили преобладание парасимпатических влияний при ПМК [17, 140]. Не исключаются и другие патогенетические факторы - ишемия миокарда, подтверждающаяся при суточном мониторинге ЭКГ, нарушение сократительной функции ЛЖ и миксоматозная дегенерация створок митрального клапана [58]. Мерцательная аритмия может развиваться у больных с атриомегалией, обусловленной выраженной митральной регургитацией [54].

В литературе имеются единичные сообщения о том, что одним из возможных механизмов развития желудочковых экстрасистол при ПМК является тракция папиллярных мышц, что приводит к значительно более ранней активации и удлинению рефрактерного периода участка левого желудочка в зоне тракции [15]. Заслуживает внимания отмеченная взаимосвязь ПМК и синдрома удлиненного интервала Q-T, который известен как предиктор желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и внезапной смерти. Выявлена связь удлиненного интервала Q-T<sub>со</sub> степенью ПМК и толщиной митрального листка [74]

У лиц с ДСТС, особенно с ПМК достаточно часто встречаются жалобы, обусловленные неврологической симптоматикой, которые проявляются головокружением, синкопальными состояниями, мигренозной головной болью. Цефалгии при ПМК отмечаются в 50-70% случаев, проявляются в виде периодически повторяющихся приступов, имеют характер болей напряжения,

захватывают обе половины головы. Цефалгии провоцируются психогенными факторами, изменением погоды [21,85,143]. Реже отмечаются мигренозные приступы головной боли, которые, как правило, появляются в молодом возрасте, чаще встречаются у женщин и носят наследственный характер [133].

Среди других жалоб у пациентов с ДСТС следует назвать слабость, повышенную утомляемость, плохую переносимость физических нагрузок, многие из них страдают метеопатией [92,95,123]. Имеются данные о более тяжелом течении различных заболеваний желудочно-кишечного тракта (гастриты, язвенная болезнь) у лиц с ПМК, для которых характерно раннее начало заболевания, более резкие болевой и диспепсический синдромы и выраженная картина воспаления при фиброэзофагогастродуоденоскопии. Эти жалобы объясняют дисфункцией ВНС и генерализованной дисплазией соединительной ткани [63,111].

Таким образом, врожденные дефекты биосинтеза коллагена и других компонентов соединительной ткани ведут к формированию разнообразных клиничко-функциональных нарушений кардиореспираторной, пищеварительной систем и почек. Отмеченное многообразие клинических проявлений ДСТ нередко затрудняет своевременное установление точного диагноза [84], что ведет к развитию инвалидизирующих расстройств со стороны внутренних органов и ранней смерти больных. Средняя продолжительность жизни пациентов с выраженными проявлениями ДСТ может составлять три десятка лет [78,119].

### **1.3 Клиничко-иммунологическая характеристика дисплазии соединительной ткани сердца**

Согласно клинической классификации ДСТ, предложенной в 1984 году Яковлевым В.М. и Нечаевой Г.И. [114], выделяют диспластикозависимые изменения органов и систем и ассоциированные варианты патологии внутренних органов. Диспластикозависимые проявления выражаются в разнообразных локомоторных, висцеральных и кожных изменениях и связанными с ними функциональными расстройствами. Состояния,

ассоциированные с ДСТ, составляют врожденные аномалии развития систем и органов, а также приобретенные заболевания. Последние нередко, особенно с течением времени, приобретают в клинической картине ведущее значение, что определяет трудоспособность, инвалидность и продолжительность жизни больного ДСТ.

Проградиентное течение ДСТ характеризуется формированием рецидивирующих и хронических воспалительных процессов верхних дыхательных путей, легких, сердца, почек и кожных покровов. Так, развитие хронического гнойного бронхита у больных связывают с анатомическими особенностями организма [78]. Наблюдение за больными с пролабированием сердечных клапанов, у которых развился бактериальный эндокардит, показало, что его возникновению предшествовали перенесенные инфекции (грипп, фурункулез кожи, стоматиты) и стоматологические манипуляции [29]. Большинство исследователей считают, что заболевание бактериальным эндокардитом в этих случаях обусловлено выраженной миксаматозной трансформацией клапанов, приводящей к прерывистости фибринозного слоя и отложению фибрина [78]. Однако возможно появление признаков бактериального эндокардита и при небольшой выраженности пролапса сердечных клапанов [118].

Больные с килевидной грудной клеткой нередко страдают астматическим бронхитом, связь которого с ДСТ до сих пор остается неясной. Предполагается, что его возникновение связано с рестрикцией легкого в деформированной грудной клетке. Даже небольшая воронкообразная деформация грудной клетки уменьшает жизненную емкость и вентиляцию легких, снижает дыхательный резерв. Причиной ухудшения легочной вентиляции является нарушение дренажной функции бронхов вследствие парадоксального дыхания. В результате этого развиваются гипоксия и гиперкапния, которые вызывают дальнейшие изменения в системе дыхания [80]. Другие авторы связывают формирование воспалительных заболеваний у больных ДСТ с нарушениями в иммунной системе [129,146].

У детей с фенотипическими проявлениями ДСТ отмечаются особенности течения бронхиальной астмы. Так, при тяжелом течении бронхиальной астмы во время приступа у больных детей наблюдался синдром выраженной дыхательной аритмии. Важно также отметить, что по данным пневмотахограмм, у пациентов с ДСТ отмечается проксимальный тип обструктивных нарушений, тогда как у больных бронхиальной астмой без ДСТ имеют место тотальный и дистальный варианты бронхообструкции. Только у больных с ДСТ имели такие осложнения приступа бронхиальной астмы, как спонтанный пневмоторакс и подкожная эмфизема. Бронхологическое обследование позволило установить наличие трахеобронхиальной дистонии и аномалии ветвления бронхов. Сенсibilизация к бытовым и эпидермальным аллергенам у пациентов ДСТ встречалась реже, чем у больных детей бронхиальной астмой без фенотипических проявлений ДСТ [28].

Генетически детерминированные формы пролапса митрального клапана могут сочетаться с аутоиммунным тиреоидитом [150] и активными формами ревматизма. Деформации грудной клетки также могут быть ассоциированы с констриктивным перикардитом [27] и медиастинальной нейрофибробластомой [22]. В доступной литературе имеется ограниченное число исследований, в которых представлены результаты лабораторных исследований иммунной системы. Так, о возможных нарушениях активности иммунокомпетентных клеток у больных синдромом Марфана свидетельствует выявленная повышенная чувствительность ДНК лимфоцитов к воздействию химических и радиационных мутагенов и способность экзогенного интерферона предупреждать их повреждение [45,84]. При аутопсии лимфатических узлов, селезенки, небных миндалин и других лимфоидных образований у больных ДСТ обнаружены различной степени выраженности гиперпластические изменения [90].

У больных миопией, являющейся типичным проявлением ДСТ, выявлено отчетливое снижение численности Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов,

гипергаммаглобулинемия G и нарушение фагоцитарной активности гранулоцитов [81]. При исследовании иммунного статуса детей, страдающих ахондродисплазией, обнаружено снижение уровней сывороточных иммуноглобулинов основных классов и нарушение функциональных свойств T-лимфоцитов [18]. Иммунные нарушения у детей с хрящевой дисплазией проявлялись в гиперчувствительности на внутрикожное введение стандартных антигенов из мембран бактериальных клеток и гиперпродукции соответствующих антител. При исследовании иммунного статуса пациентов скелетной дисплазией обнаружено снижение содержания сывороточного IgA, числа T-лимфоцитов, T-хелперов, увеличение - уровня IgG, числа клеток, экспрессирующих HLA-Dr- антигены [18]. У детей с тяжелой бронхолегочной дисплазией, осложненной рецидивирующей лихорадкой и инфекционным поражением легких, определяется гипогаммаглобулинемия. Динамическое наблюдение показало, что с возрастом у детей с бронхолегочной дисплазией наблюдается увеличение выработки иммуноглобулинов и, как правило, с нормализацией уровня их продукции [11].

С другой стороны, возможными причинами формирования иммунных нарушений у пациентов ДСТ являются дизрегуляторная активность гипоталамуса и особенности периферического катехоламинового обеспечения, обусловленные вегетативной дисфункцией [86].

Сведений о влиянии медикаментов на иммунные показатели у больных ДСТ нам в литературе не встретилось.

#### **1.4. Лечение и профилактика дисплазии соединительной ткани сердца**

Оценка необходимости проведения терапевтических мероприятий в значительной мере определяется тем, с какой из клинических форм ДСТС мы имеем дело. Проблема лечения различных клинических форм чрезвычайно сложна и требует учета клинических проявлений ДСТ. Если речь идет о широком вовлечении в дефект соединительной ткани различных органов и систем, следует использовать комплексный подход, предполагающий немедикаментозные и медикаментозные методы лечения.

Согласно данным литературы, комплексная терапия и профилактика при ДСТ включает [26,55,97]:

1. Немедикаментозную терапию (подбор адекватного режима, лечебная физкультура, физио - и психотерапия).
2. Диетотерапию (полноценное питание, обогащенное комбинациями аминокислотных, липидных и др. биодобавок).
3. Медикаментозную терапию (коррекция метаболических нарушений, направленная на стимуляцию коллагенообразования, стабилизацию обмена гликозаминогликанов, улучшение биоэнергетического состояния организма и др.).
4. Хирургическую коррекцию деформаций опорно-двигательного аппарата и грудной клетки, а также внутренних органов.

К немедикаментозным методам следует отнести психологическую поддержку, индивидуализацию режима дня, лечебную физкультуру, физиотерапию и массаж. Важна и диетотерапия, учитывающая повышенную потребность пациента в белках, незаменимых аминокислотах и микроэлементах. Подчеркнем, что лишь ранняя диагностика и своевременное комплексное лечение НДСТ способны дать положительные результаты.

Патогенетическая медикаментозная терапия, должна носить заместительный характер и проводиться по следующим направлениям: стимуляция коллагенообразования, коррекция нарушений синтеза и катаболизма гликозаминогликанов, стабилизация минерального обмена, коррекция уровня свободных аминокислот крови, улучшение биоэнергетического состояния организма. К медикаментозным методам следует отнести препараты, позволяющие стимулировать коллагенообразование. Это прежде всего аскорбиновая кислота, препараты мукополисахаридной природы (хондроитинсульфат, глюкозаминсульфат и их аналоги), стекловидное тело, витамин Д, карнитина хлорид и др. в сочетании с витаминами группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub>) и микроэлементами

(медь, цинк, магний, марганец и др.). Последние являются кофакторами биохимических реакций внутри- и внеклеточного созревания молекулы коллагена и других структурных элементов соединительной ткани. Наиболее рационально применение поливитаминных препаратов с микроэлементами («Алфавит», «Мультитабс», «Витрум» и др.). Также применяют Элькар (L-карнитин) - природное вещество, родственное витаминам группы В, и МагнеВ<sub>6</sub>. Для коррекции нарушений синтеза и катаболизма гликозоаминогликанов применяют хондропротекторы: хондроитинсульфат (структур), глюкозаминсульфат (дона) и др. Для улучшения состояния минерального обмена у пациентов с наследственными коллагенопатиями используются препараты, нормализующие фосфорно-кальциевый обмен: витамин D<sub>2</sub>, а по показаниям - его активные формы: альфакальцидол (Альфа-D<sub>3</sub>-Тева), оксидевит (альфакальцидол) и др.

В медикаментозной терапии НДСТ важное место занимает лечение вегетативной дисфункции. Так, по мнению Scordo К.А. (2007) тактика ведения детей с ПМК различается в зависимости от степени выраженности пролабирования створок, характера вегетативных и сердечно-сосудистых изменений. При наличии изменений процесса реполяризации на ЭКГ проводятся курсы лечения препаратами, улучшающими обменные процессы в миокарде (панангин, рибоксин). Назначают Элькар в дозе 50-75 мг/кг в сутки на 2-3 мес. [11]. При наличии частых групповых ранних (типа R на T) желудочковых экстрасистолиях, особенно на фоне удлинения интервала QT и стойких реполяризационных нарушениях назначают обзидан в суточной дозе 0,5-1,0 мг/кг массы тела в течение 2-3 месяцев [13,23,47]. Особенно часто НДСТ сопровождается гиперсимпатикотонией, что делает β-адреноблокаторы препаратами выбора при лечении таких состояний [98,134]. Однако следует помнить, что одним из побочных эффектов β-адреноблокаторов является развитие импотенции. Последнее

обстоятельство может существенно снижать приверженность больных к терапии  $\beta$ -адреноблокаторами.

Важную роль в лечении ДСТ играет метаболическая и симптоматическая терапия. Обсуждая терапию НДСТ, следует помнить и о необходимости профилактики бактериального эндокардита у пациентов с ПМК, повышенном риске системных тромбоэмболических осложнений при незаращении овального окна и аневризме межпредсердной перегородки. При нарастании клапанного дефекта вследствие миксоматозного перерождения створок и хордального аппарата, регургитации и кардиомегалии может потребоваться хирургическое вмешательство для реконструкции или замены митрального клапана.

В формировании ДСТ считается доказанной роль нарушения магниевого обмена в организме [3,36,62,96]. Поэтому специального обсуждения заслуживает терапия препаратами, содержащими магний, поскольку этот микроэлемент входит в состав более 300 ферментов, участвует во внутри- и внеклеточном созревании коллагена и других структурных элементов соединительной ткани. Важно отметить и то обстоятельство, что дефицит ионов магния чрезвычайно распространен [24,33], что способствует развитию НДСТ. Сегодня накоплен большой опыт, свидетельствующий об эффективности использования препарата магния для лечения пациентов с ДСТ и ПМК [6,43,82].

В исследованиях Н.А. Коровиной и соавт. (2006), было показано, что назначение Магне В6 детям с ПМК по схеме в течение 6-ти месяцев показало нормализацию коллагенообразования в створках клапана, повышение его упругости [72]. При повторном обследовании у 79,7% детей произошло полное исчезновение ПМК, а у остальных – существенное уменьшение глубины прогибания створок. Применение Магне В6 у детей с идиопатическим ПМК в дозе 50 мг/кг в течение первой недели и 25 мг/кг в последующем приводит к значительному улучшению

объективной и субъективной симптоматики проявлений болезни с полной или частичной редукцией более чем у половины больных [43,96].

Среди катионов, присутствующих в организме человека, ион магния ( $Mg^{2+}$ ) находится на четвертом месте по распространенности (после натрия, калия и кальция).  $Mg^{2+}$  необходим для адгезии и миграции клеток, энергетического метаболизма, транскрипции ДНК, стабильности РНК, белкового синтеза, а также других клеточных функций [37,85,102]. В аннотированной последовательности генома человека существует не менее 290 генов и белковых продуктов, о которых известно, что они связывают  $Mg^{2+}$  как кофактор [85].

С физиологической точки зрения до 53% магния концентрируется в костной ткани, дентине и эмали зубов и около 20% – в тканях с высокой метаболической активностью (мозг, сердце, мышцы, надпочечники, почки, печень) [32,102,153]. Только 10% всего магния в организме человека находится вне клеток, и 90% магниевых ионов концентрируются внутри клеток в форме  $Mg^{2+}$ •АТФ (30% в митохондриях, 50% в цитозоле и 10% в ядре). У здорового человека концентрация магния в сыворотке крови поддерживается в достаточно узком диапазоне (норма 0,7–1,1 ммоль/л). Этот внеклеточный магний находится в непрерывном обмене с магниевыми запасами костей и мышечной ткани. Сбалансированная диета должна содержать 400 мг магния в сутки, из которого адсорбируется, как правило, около 200 мг [21]. Уменьшение количества ежедневно принимаемого магния может компенсироваться возрастающей адсорбцией магния в кишечнике и уменьшением выделения его через почки [24]. Эти процессы транспорта  $Mg^{2+}$  регулируются рядом гормонов, включая антидиуретический пептид, глюкагон, кальцитонин, гормон паращитовидной железы (паратгормон) и инсулин [21,24,29].

Дефицит магния может сопровождаться вторичными ионными дефицитами, включая гипокалиемию, гипофосфатемию и гипокальциемию [23]. Хронический дефицит магния может приводить к анорексии, тошноте

и периодической слабости, к общему снижению тонуса мускулатуры, тахикардии, судорогам в мышцах, резко выраженной астенизации, вплоть до формирования синдрома хронической усталости. Дефицит магния может быть генетически обусловленным или быть связанным с внешними факторами (несбалансированное питание, хронический эмоциональный стресс) [98]. В общих чертах, известные генетические заболевания, приводящие к отчетливой гипомагниемии, сравнительно редки.

В ряде исследований авторами были определены роли магния в метаболизме соединительной ткани [39,98]. По мнению авторов, гистологические изменения при гипомагниемиях всегда будут ухудшать механические свойства соединительной ткани (прочность, эластичность) и на основе этого предположения рассмотреть различные молекулярные пути, через которые дефицит  $Mg^{2+}$  может отрицательно повлиять на структуру соединительной ткани. Эффекты  $Mg^{2+}$  на соединительную ткань не ограничиваются коллагеном и коллагеназами. Микрофибриллы и эластин – основные компоненты гибких волокон. Деградация волокон эластина может значительно возрастать (в 2–3 раза) в присутствии  $Mg^{2+}$  [98]. Дефицит  $Mg^{2+}$  соответствует более низкой активности эластаз и большей концентрации гибких волокон.

Таким образом, имеющиеся данные позволяют сделать вывод, что наиболее вероятные механизмы воздействия дефицита  $Mg^{2+}$  на соединительную ткань – это усиление деградации коллагеновых и, возможно, эластиновых волокон, а также полисахаридных нитей гиалуронана. При достаточной концентрации  $Mg^{2+}$  секреция/активность Приведенный выше анализ отдельных компонентов внеклеточной матрицы предоставил возможность систематизировать взаимосвязь дефицита магния и метаболизма соединительной ткани. Введения в курс лечения  $Mg^{+2}$  позитивно влияет на восстановление нарушенного ритма сердца, эхокардиографических явлений пролабирования, значительно уменьшает глубину пролабирования створок пораженного клапана.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая характеристика больных

Клинические исследования проведены за период 2013-2016 гг. на базе Самаркандского городского медицинского объединения и Самаркандской областной подростковой поликлиники. В популяционное обследование включено 52 лиц, в том числе 27 (51,92%) мужского и 25 (48,08%) женского пола в возрасте от 15 до 28 ( $20,13 \pm 0,66$ ) лет с этиологическими признаками дисплазии соединительной ткани сердца – с первичными ПМК и АРХ. Распределение больных ДСТС в зависимости от возраста и пола представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1.

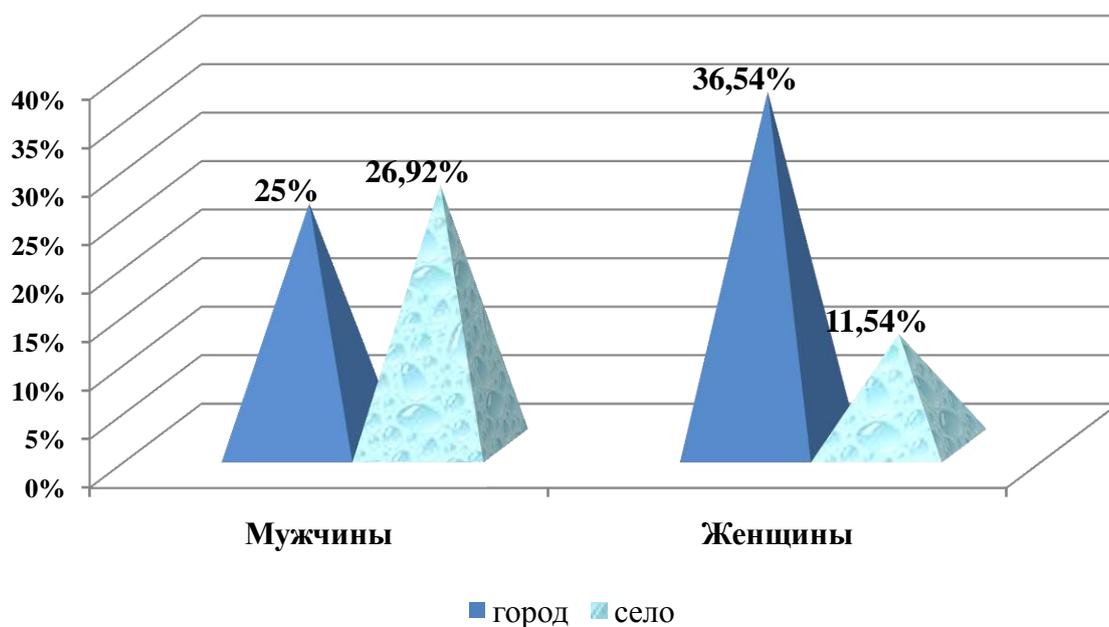
#### Распределение больных с ДСТС по возрасту и полу

Возраст, лет	Женщины		Мужчины		Всего	
	N	%	N	%	N	%
До 18	21	40,3	4	7,7	25	48,0
19-22	2	3,8	18	34,6	20	38,4
Свыше 22	2	3,8	5	9,6	7	13,4
Итого	25	48,0	27	51,9	52	100,0

Как видно из представленного материала, распределение мужчин и женщин было приблизительно одинаковым, отмечалось лишь незначительное преобладание лиц женского пола. В основном заболевание было характерно для возрастной группы 19-22 лет (38,4%). Однако анализ возрастной заболеваемости в зависимости от пола показал некоторые отличительные особенности. Так, у лиц женского пола заболеваемость ДСТС была наибольшей в возрастной группе до 18 лет и наименьше встречалась в возрасте от 19-22 года и выше 22 лет (по 3,8%), тогда как у лиц мужского пола с высокой частотой (34,6%) выявлялась в возрастной группе 19-22 года. Видимо, это было связано с различными сроками перехода девушек и юношей из пубертатного и юного периодов в молодой

возраст, а также зрелостью гормонального фона. Следует сказать, что у лиц мужского пола в этот период довольно часто отмечается несоответствие показателей роста и массы тела, с развитием дефицита последнего.

Анализ распределения ДСТС по месту жительства показал некоторое преобладание жителей города (32 пациентов проживали в городе, 20 – на селе). Вместе с тем нами были выявлены особенности заболеваемости ДСТС лиц мужского и женского пола в зависимости от места проживания (рис. 2.1). Так, у жителей города заболеваемость была выше среди лиц женского пола (36,5%), тогда как жителей села заболеваемость была выше среди лиц мужского пола (26,9%).



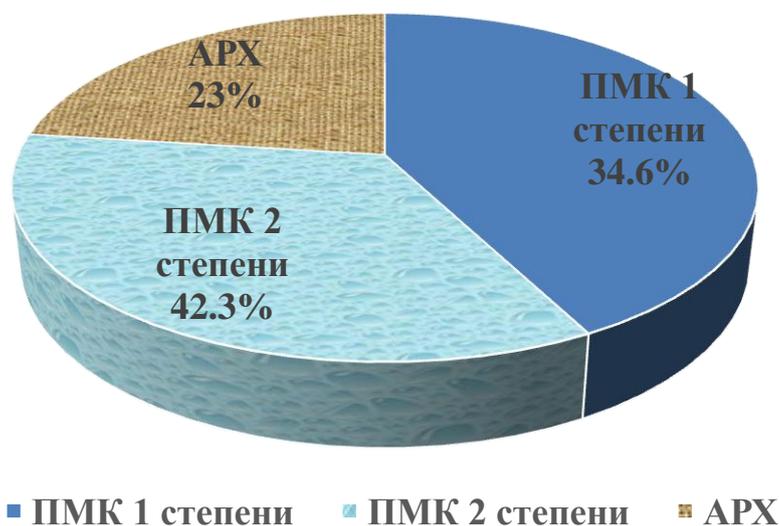
**Рисунок 2.1.1. Распределение пациентов с пролапсом в зависимости от места жительства и пола.**

Диагноз ДСТС устанавливали на основании клинико-лабораторных и инструментальных исследований на основании рекомендаций Белозерова Ю.М. и др. (2011) [10]. Критериями включения были жалобы, удлинение интервала QT на ЭКГ с синусовым ритмом и показатели ЭхоКГ. ЭхоКГ классификацию миксоматозной дегенерации митрального клапана проводили согласно рекомендациям Г.И. Сторожкова и соавт. [93]:

миксоматозная дегенерация 0 (отсутствие поражений); миксоматозная дегенерация I ст. (минимально выраженная) (толщина створок более 3 мм); миксоматозная дегенерация II ст. (умеренно выраженная) (более 6 мм); миксоматозная дегенерация III ст. (резко выраженная) (более 9 мм).

В группу обследования не были включены лица с без миксоматозной дегенерации так как они относятся к гемодинамически незначимому ДСТС; и с 3 степенью миксоматозной дегенерации из-за риска развития выраженных гемодинамических проявлений митральной недостаточности; а также лица с вторичным ПМК при тщательном изучении анамнеза и результатов инструментального обследования, а также лица, у которых выявлялись заболевания сердечно-сосудистой системы, ревматизм, хронические патологии печени, почек, лёгких.

Так, согласно выше указанной классификации ПМК I степени была установлена у 18 (34,6%) пациентов, ПМК II степени – у 22 (42,3%) и аномально расположенные хорды у 12 обследованных больных (23%) (рис. 2.2).



**Рисунок 2.1.2. Распределение больных с ДСТС.**

Классификацию ПМК по степени регургитации проводили по классификации Мухарлямова Н.М.: ПМК без митральной регургитации; ПМК 1 степени регургитации; 2 степени и 3 степени регургитации.

Учитывая, что в обследованных нами группах в основном были выявлены 1 и 2 степени регургитации. Пациенты с 3 и 4 степени митральной регургитации были исключены из исследования из-за выраженных гемодинамических нарушений. Это было связано с влиянием степени регургитации на клинические симптомы и ЭКГ-показатели.

Контролем для всех сравниваемых групп были данные от 20 условно здоровых лиц (20,1±1,3 лет), давших информационное согласие на проведение исследования.

## **2.2 Методы исследования**

### **Фенотипическая диагностика дисплазии соединительной ткани**

Для верификации фенотипических признаков ДСТ применялись различные антропометрические методы: астенический тип конституции был квалифицирован с помощью соматоскопии: преимущественный рост в длину, конечности преобладают над туловищем, грудная клетка над животом, продольные размеры - над поперечными.

Для оценки дефицита массы тела использовали массо-ростовой показатель индекс Варги (ИВ), который определялся по формуле:

$$\text{ИВ} = \text{масса тела, г} / (\text{рост, см})^2 - \text{возраст, годы} / 100$$

Колебание величины индекса от 1,7-1,5 расценивается как умеренное снижение массы тела, величина индекса менее 1,5 — значительное снижение массы тела.

Долихостеномелия диагностировалась с помощью следующих индексов: соотношение "размах рук/рост" больше 7,6 см; соотношение "верхний сегмент/нижний" меньше 0,85, где нижний сегмент измерялся от лонного сочленения до пола, "верхний" определялся как разность показателей роста и нижнего сегмента; отношение "кисть/рост" больше 11%; отношение "стопа/рост" больше 15%.

Арахнодактилия определялась с помощью "теста большого пальца" и "теста запястья" [78].

При ДТС отмечается деформация грудной клетки: воронкообразная

или килевидная. Степень воронкообразной деформации грудной клетки оценивалась с помощью индекса I. Gizycka (IG) - отношение наименьшего и наибольшего расстояния стерно-verteбрального пространства, измеренного по боковым рентгенограммам, сделанным на вдохе, между задней поверхностью грудины и передней поверхностью тел позвонков. Величина IG более 0,7-1 оценивалась как 1 степень, от 0,7 до 0,5 — как 2 степень, менее 5 - как 3 степень деформации.

По форме воронкообразную грудную клетку разделяли на обычную и плосковороночную в соответствии с критериями Урмоноса В.К. и Кондрашина Н.И..

Типами килевиной деформации грудной клетки являлись: манибриокостальный, корпорокостальный, костальный.

Патологию позвоночника (сколиоз, “прямая спина”, гиперкифоз грудного отдела, гиперлордоз поясничного отдела) диагностировали клинически при осмотре и с помощью пробы с отвесом или приема Форестье, а также рентгенологического исследования методом Коббса.

Примечание: максимальная величина показателя по этим тестам равняется 9, причем I балл означает патологическое переразгибание одного сустава на одной стороне. Показатель от 0 до 2 расценивался как вариант физиологической нормы, от 3 до 5 - как умеренная гипермобильность, то 6 до 9 баллов - выраженная гипермобильность суставов.

Мобильность суставов оценивалась по модифицированным критериям Beighton P., Horan F. [89], которые предусматривают поэтапное исследование следующих основных тестов: пассивное приведение большого пальца через сторону до соприкосновения с предплечьем; переразгибание в лучезапястном и пястно-фаланговых суставах; переразгибание в пястнофаланговых суставах и суставах пальцев; переразгибание мизинца до 90°; переразгибание локтевых суставов до 10°; переразгибание в коленных суставах; способность коснуться ладонями

пола, не сгибая колени. Для скрининга использовался модифицированный счет Beighton P., представленный в таблице 2.4.

Таблица 2.1.2

### Распознавание генерализованной гипермобильности

Признак	количество баллов
1. Разгибание мизинца 90°	По 1 баллу с каждой стороны
2. Пассивное приведение большого пальца через сторону и назад до соприкосновения с предплечьем	По 1 баллу с каждой стороны
3. Переразгибание локтевого сустава 10°	По 1 баллу с каждой стороны
4. Переразгибание колена 10°	По 1 баллу с каждой стороны
5. Дотронуться ладонями до пола, не сгибая колени	1 балл

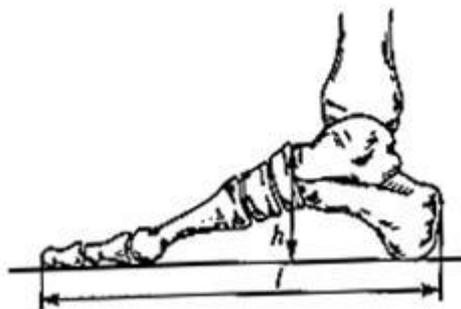
Оценка растяжимости кожи производилась на тыле кисти, кончике носа, лбу. Безболезненное оттягивание кожи на 3 см в области тыла кисти, на лбу, возможность формирования складки кожи на кончике носа расценивается как гиперрастяжимость кожи.

В случае снижения или отсутствия естественной упругости и эластичности кожи она определялась как “дряблая”. У пациентов с видимой сосудистой сетью на груди, спине, конечностях кожа расценивалась как “тонкая”, “просвечивающая”.

Продольное плоскостопие оценивалось с помощью метода Фридлянда - определение подометрического индекса (ПИ).

Подометрический индекс (процентное отношение высоты стопы к ее длине). Циркулем измеряют высоту стопы, т.е. расстояние от пола до верхней поверхности ладьевидной кости, которая хорошо прощупывается приблизительно на палец кпереди от голеностопного сустава. Величину расхождения ножек циркуля определяют измерительной линейкой. После этого измеряют длину стопы: расстояние от кончика I пальца до заднего

края пяточной кости. Высоту стопы умножают на 100, и полученное число делят на длину стопы. Полученная величина является искомым подометрическим индексом.



H - высота стопы — расстояние, измеренное циркулем от пола до верхней поверхности ладьевидной кости на 1,5 см кпереди от голеностопного сустава, мм;

L— длина стопы — расстояние от кончика 1 пальца до задней округлости пятки в мм.

Индекс нормального свода колеблется в пределах 31-29; индекс 29-25-указывает на пониженный свод-плоскостопие; ПИ ниже 25 - на значительное плоскостопие.

Нарушение рефракции в результате миопии, гиперметропии, астигматизма, дистопии хрусталиков выявлялось при опросе и при консультации окулиста.

Варикозное расширение вен оценивалось при осмотре и при помощи флебографии.

При физикальном исследовании для выявления аускультативных симптомов пролапса митрального клапана использовали приемы, облегчающие их проявление. С этой целью аускультация проводилась в положении больного стоя с наклоном туловища вперед и влево, сидя на корточках с задержкой дыхания на вдохе и выдохе или после физической нагрузки, лежа на спине при сильном надавливании на брюшную аорту выше пупка.

Кроме того, всем больным проводилась рентгеноскопия органов грудной клетки и скелета.

### **Генеалогический метод диагностики**

Сущность генеалогического метода или метода родословных состоит в том, что прослеживается передача признаков или болезней среди родственников больного в нескольких поколениях. Метод является универсальным и легко доступным для любого практикующего врача.

Информацию о наличии признаков ДСТ у родственников пробандов и здоровых лиц получали путем опроса, по возможности, при непосредственном осмотре родственников (особенно 1 степени родства), а также при анализе их медицинской документации. Наличие признаков ДСТ изучали у родственников 1 степени родства (родители, дети, сибсы) и II степени родства (бабушки, дедушки, тети, дяди, племянники). После сбора генеалогической информации родословную каждого обследуемого основной и контрольной групп изображали графически, используя общепринятые условные

### **Биохимические методы диагностики дисплазии соединительной ткани**

Диагностика различных форм иммунопатологии при ДСТ предусматривает оценку иммунного статуса, позволяющую исследовать основные звенья иммунной системы: гуморальное, клеточное и систему фагоцитоза. Учитывая рекомендации экспертов ВОЗ о правильном и неправильном применении иммунологических методов, все иммунологические методы исследований были разделены на необходимые и полезные. Необходимые методики обеспечивают выявление типичных для данного иммунопатологического синдрома изменений в иммунной системе. Дополнительные иммунологические методы позволяют уточнять выявленные иммунологические нарушения и поэтому являются полезными.

Непрямой иммунофлюоресцентный метод основан на использовании реакции антиген-антитело в условиях применения метки флюоресцирующим красителем. На первом этапе немеченные специфические антитела взаимодействуют с исследуемым антигеном, затем для регистрации реакции в систему вводятся антитела, меченные флюорохромом. Первые антитела, связавшиеся с нужным антигеном, в свою очередь служат антигеном для вторых антител.

В нашей работе непрямой иммунофлюоресцентный анализ применялся в двух вариантах: с использованием двойной флюоресцентной метки по методике Van Rood и соавт. в модификации Коненкова В.И. и соавт.

Иммунофлюоресцентный метод использовался для определения субпопуляций лимфоцитов Т и В.

Исследование двух клеточных популяций методом двойной флюоресценции предполагало последовательное инкубирование 50 мкл ( $1 \times 10^3$  в 1 мкл ЗФР) МНК в забуференном физиологическом растворе (ЗФР) с моноклональными антителами (МКА) 1 специфичности при 4°C в течение 40 мин с последующим добавлением 50 мкл комплемента кролика, инкубированием при 4°C в течение 30 мин. Затем после трехкратного отмывания ЗФР добавляли 50 мкл МКА II специфичности, вновь инкубировали при 4°C в течении 30 мин. с последующим добавлением 50 мкл F(ab)<sub>2</sub> фрагментов иммуноглобулинов мыши при указанных условиях. На последнем этапе вносили на 10 мин 50 мкл раствора этидиума бромида 1 мг/мл.

#### **Определение уровня оксипролина в сыворотке крови.**

С целью подтверждения диагноза и прогнозирования течения ДСТ целесообразно проводить исследование метаболитов соединительной ткани: общего и свободного оксипролина.

Из белковых компонентов волокнистой части соединительной ткани также исследовался другой метаболит — оксипролин. Определение оксипролина проводили в сыворотке крови после соблюдения в течение

трех дней специальной диеты с использованием в качестве красителя парадиметиламинобензальдегид [70]. Метод прост для воспроизведения, высокоспецифичен и чувствителен.

В сыворотке крови определялись показатели метаболизма соединительной ткани: общий (ООП) и свободный (СОП) оксипролин. Для определения количества ОП в сыворотке крови работа была разделена на 2 этапа. На подготовительном этапе белки различных фракций коллагена подвергали щелочному гидролизу в стеклянных запаянных ампулах. Гидролиз проводили сутки, 3, 5, 10 и 15 дней для установления времени полного гидролиза. Далее гидролизаты белков упаривали в фарфоровых чашках на водяной бане. Сухой остаток растворяли в точном объеме воды. Полученные растворы брали для определения количества оксипролина. СОП определяется без предварительного проведения гидролиза. На втором этапе использовался метод, основанный на окислении ОП хлорамином В и конденсации продуктов его окисления с реактивом Эрлиха с образованием продукта, окрашенного в красный цвет, с дальнейшим определением оптической плотности на фотоэлектрическом концентрационном колориметре КФК-2 с длиной волны 590 нм. Это наиболее простая и достаточно точная методика определения ОП по Бергману и Локслей, представляющая собой модификацию метода Стегемана.

#### **Статистические методы исследования**

Полученные результаты подвергали статистической обработке с помощью пакета прикладных программ «Excel, Statistica for Windows 6.0». Проверку нормальности распределения количественных параметров проводили с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Вычисляли среднее арифметическое ( $M$ ), среднего квадратного отклонения ( $\delta$ ), ошибки средней арифметической ( $m$ ), выборочного стандартного отклонения ( $S$ ). Сравнение параметрических вариантов после предварительной оценки правильности распределения выборок (соответствия его нормальному распределению) проводилось на основе

критерия Стьюдента ( $t$ ) с вычислением вероятности ошибки ( $p$ ). Данные считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Полученные данные подвергали статистической обработке в программной сфере Microsoft Windows с использованием пакетов программ Microsoft Excel–2003 и Statistica, V6. Полученные данные обрабатывались в виде  $M \pm m$ . Достоверность различий определяли по  $t$  – критерию Стьюдента и считали значимыми при  $P < 0,05$ . Коэффициент корреляции ( $r$ ) между антропометрическими группами рассчитывали по Пирсону.

## **Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **3.1. Клиническая характеристика основных диспластикозависимых нарушений органов и систем при дисплазии соединительной ткани сердца**

С позиции теории «структуры - функции» все поражения соединительной ткани условно можно разделить с учетом их причинно-следственного развития на две группы.

Первая группа заболеваний связана с врожденной аномалией развития соединительной ткани, иными словами, с диспластическими изменениями органов и систем, которые проявляются различной степенью нарушений их функций.

Вторая группа патологий представлена патологическими процессами, развивающимися в диспластически измененных органах и системах. Ассоциированные заболевания внутренних органов обычно становятся ведущими не только по проявлению, но и в определении прогноза больных ДСТ [69,70].

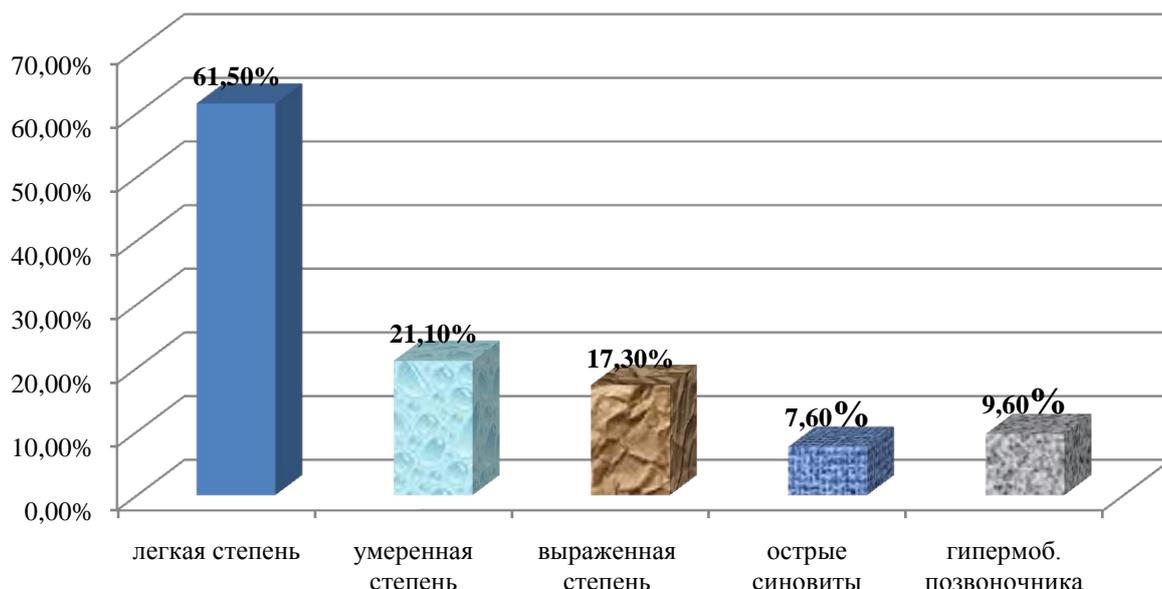
При этом выделяются дифференцированные и недифференцированные синдромы ДСТ, клиническая картина которых в каждом конкретном случае реализуется наличием общих синдромов диспластических поражений кожи, опорно-двигательного аппарата, сосудов, внутренних органов т.е. внешними и внутренними фенотипическими проявлениями. Нами были обследованы пациенты с ПМК и АРХ на предмет выявления недифференцированных дисплазий соединительной ткани, в том числе ДСТС.

Наиболее характерными внешними фенотипическими проявлениями при НДСТ являются выраженная гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи, деформация позвоночника в виде сколиоза или кифоза, высокое небо, плоскостопие, выраженная венозная сеть на коже, патология глаз, деформация грудной клетки в виде килевидной, воронкообразной или небольшое вдавление на груди, плоская грудная

клетка, склонность к легкому образованию гематом, слабость мышц живота, искривление или асимметрия носовой перегородки, морщинистость, нежность или бархатистость кожи, полая стопа, hallux valgus, сандалевидная щель, эпикант, поперечная исчерченность стоп, натоптыши в области суставов, грыжи, кинадактилия мизинцев, гипертелоризм глаз, оттопыренные уши, приросшие мочки ушей, бледность кожных покровов, неполная синдактилия 1 и 2 пальцев стопы, симптом «папиросовой бумаги», телеангиэктазии на лице и на спине, пигментные пятна, стрии в области спины, астеническое телосложение, седловидный нос, широкое переносье, неправильный рост зубов, сверхкомплектные зубы.

Так синдром гипермобильности суставов включал в себя как субъективные, так и объективные проявления повышенной суставной подвижности. Проявления гипермобильности выявлены у всех 52 больных с ДСТС. В соответствии с диагностическими критериями Beighton P., Horan F. (1969) легкая степень гипермобильности на 1 балл наблюдалась у 32 (61,5%) пациентов с ДСТС, умеренная степень гипермобильности (2 балла) выявлена у 11 (21,1%) пациентов, и выраженная - у 9 (17,3%) пациентов. Двое пациентов (3,8%) с гипермобильностью предъявляли жалобы на боли в суставах при нормальных результатах лабораторных исследований и отсутствии костных изменений на рентгенограммах. У 4 (7,6%) пациентов зарегистрированы остро возникающие синовиты травматической этиологии при чрезмерных усилиях в области гипермобильных суставов, главным образом, коленных, голеностопных, лучезапястных и межфаланговых (рис. 3.1.1.)

Гипермобильность в области позвоночника сопровождалась артралгиями у 5 (9,6%) обследованных. Слабость связочных структур при повторных чрезмерных статико-кинетических нагрузках приводит к формированию функционального болевого синдрома с характерной анамнестической и объективной клинической картиной. Особенности



**Рисунок 3.1.1. Частота проявления синдрома гипермобильности у больных с НДСТ и ДСТС**

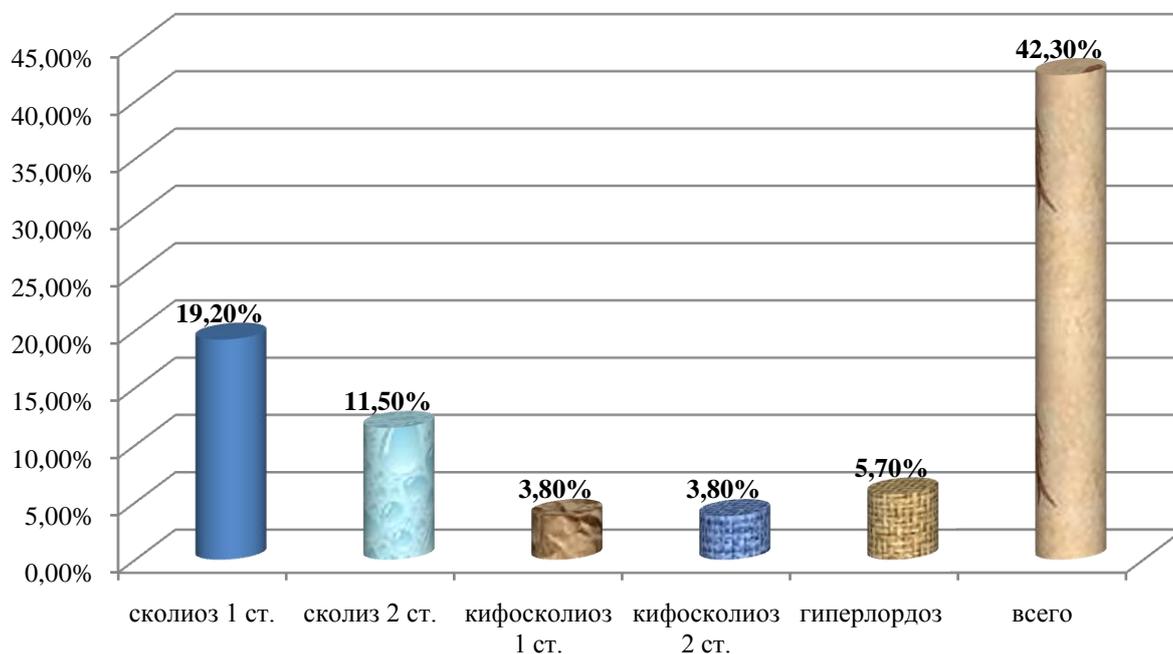
вертеброгенной симптоматики при гипермобильном синдроме были ночные и утренние боли в шейном и поясничных отделах позвоночника, усиление болей при ходьбе по асфальту, при длительном удержании позы в неудобном положении.

Искривления позвоночника также были разнообразны: кифосколиоз, синдром «прямой спины». Изменения грудной клетки и позвоночника манифестируют в возрасте 5-7 лет и достигают своей выраженности к периоду окончания полового созревания, что подтверждается данными литературы [30,42,49,73].

Анализ частоты костно-скелетных внешних фенотипических признаков у пациентов с ПМК и АРХ показал, что у 22 (42,3%) пациентов обследуемой группы выявлена деформация позвоночника (рис. 3.1.2). Она проявлялась формированием сколиоза 1-й и 2-й степени у 10 (19,2%) и 6 (11,5%) пациентов, кифосколиоза 1-й и 2-й степени у 2 (3,8%) и 2 (3,8%) обследованных, гиперлордоза – у 3 (5,7%) больных.

Анализ частоты деформаций грудной клетки у пациентов с ДСТС показал наличие их у 19 (36,5%) обследованных (рис. 3.1.3). В основном они проявлялись воронкообразной формой 1-й и 2-й степени у 7 (13,4%) и

5 (9,6%) пациентов, астенической формой у 4 (7,6%), килевидной формой 1 и 2 й степени у 1 (1,9%) и 2 (3,8%) обследованных.

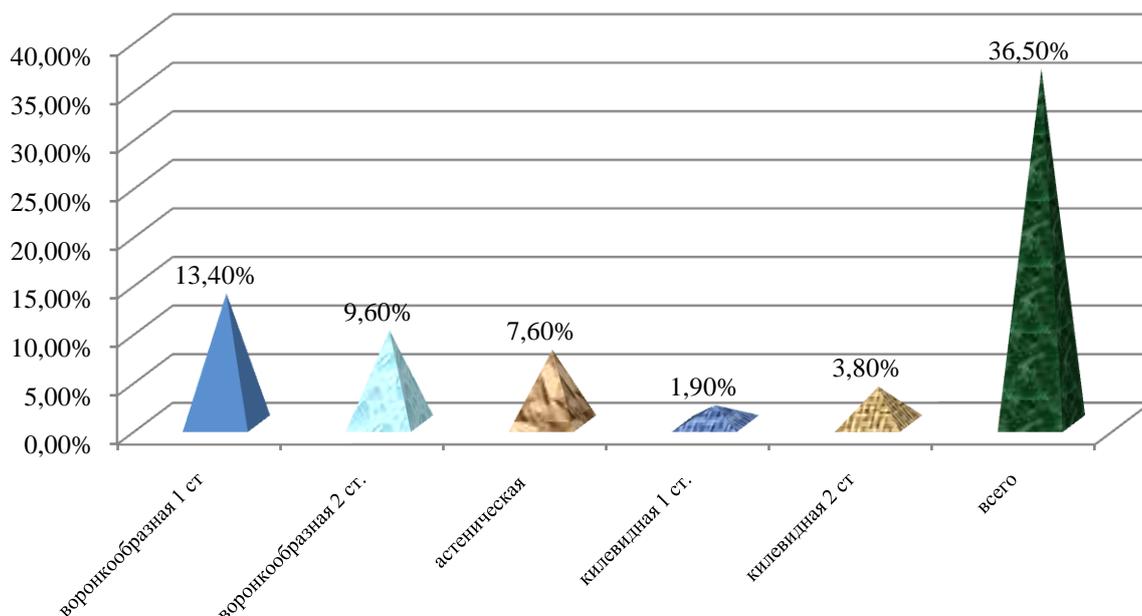


**Рисунок 3.1.2. Частота различных форм деформаций позвоночника у пациентов с НДСТ и ДСТС**

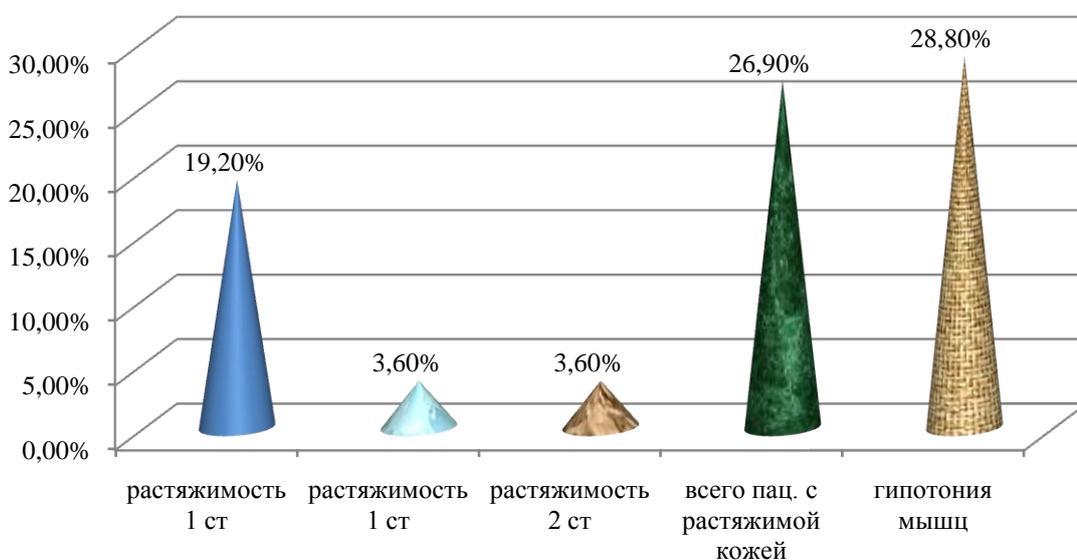
Это подтверждает данные других авторов которые утверждают, что у пациентов с недифференцированной ДСТ наиболее часто встречается воронкообразная деформации грудной клетки, реже — плоскоровоночная или килевидная, которые иногда могут сочетаться с повреждением позвоночника по типу сколиоза или синдрома «прямой спины». При II или III степени воронкообразной деформации, как правило, нарастает и выраженность других проявлений ДСТ.

По данным компьютерных томограмм у пациентов с деформациями грудной клетки и позвоночника малых степеней отмечается больше сдавление сердца, тогда как при больших деформациях наблюдается в большей степени ротация и смещение сердца в грудной полости с перекрутом основных крупных сосудистых стволов.

Кожные проявления НДСТ у пациентов с ДСТС в виде различной степени выраженности растяжимости кожи отмечены у 14 (26,9%) больных с ПМК (рис. 3.1. 4).



**Рисунок 3.1.3. Частота различных форм деформаций грудной клетки у пациентов с НДСТ и ДСТС.**

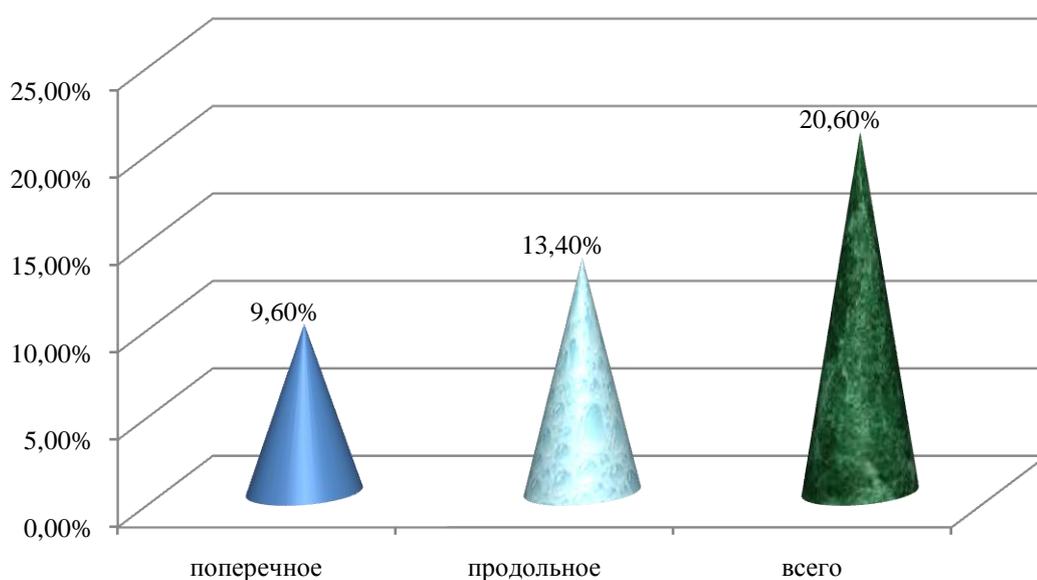


**Рисунок 3.1.4. Частота проявления различной степени растяжимости кожи и гипотонии мышц у пациентов с НДСТ и ДСТС.**

Так, у пациентов с ПМК и АРХ они в основном они проявлялись растяжимостью кожи 1-й степени у 10 (19,2%) обследованных, а растяжимость кожи 2-й и 3-й степени была выявлена в одинаковом количестве наблюдений по 2 пациента (3,6%) в каждой группе. Гипотония

мышц была отмечена у 15 (28,8%) пациентов наблюдаемой группы с ПМК и АРХ.

Суставными проявлениями являются плоскостопие и гипермобильность суставов. Анализ частоты плоскостопия показал наличие их у 12 (20,6%) пациентов наблюдаемой группы (рис. 3.4). При этом поперечное плоскостопие было выявлено у 5 (9,6%) пациентов, продольное плоскостопие – у 7 (13,4%) обследованных лиц.

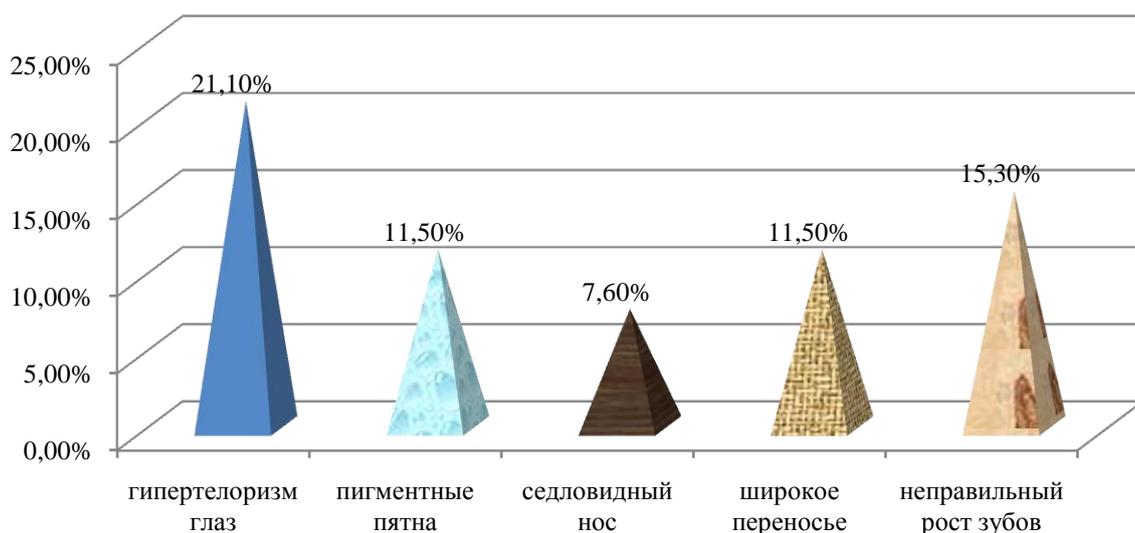


**Рисунок 3.1.5. Частота встречаемости плоскостопия у пациентов с НДСТ и ДСТС.**

К внешним фенотипическим признакам ДСТ относят также многочисленные стигмы дисэмбриогенеза.

Так, такие малые аномалии развития у больных с ПМК и АРХ как большие торчащие уши и приросшая мочка уха (рис. 3.1.6). были выявлены у 14 (26,9%) и 6 (11,5%) больных соответственно.

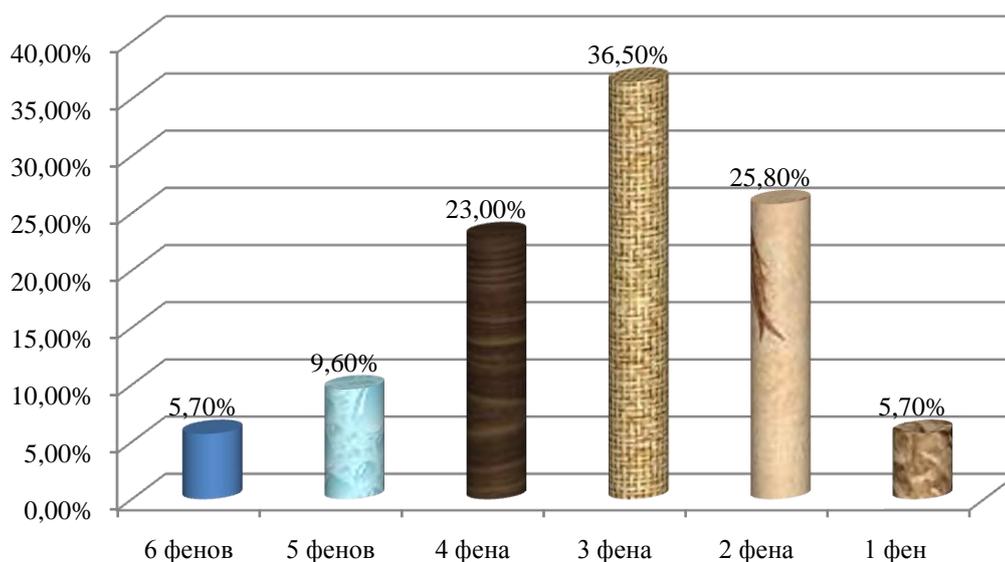
Гипертелоризм глаз и многочисленные пигментные пятна были выявлены в 11 (21,1%) и 6 (11,5%) соответственно. Также отмечались малые аномалии развития со стороны носа, это седловидный нос 4 (7,6%), широкое переносье 6 (11,5%), неправильный рост зубов 8 (15,3%).



**Рисунок 3.1.6. Частота проявления стигм дисэмбриогенезау пациентов с ДСТС**

Таким образом как видно из приведенных данных, внешние фенотипические признаки НДСТ у пациентов с ПМК и АРХ проявлялись костно-скелетными, кожными, суставными формами и наличием малых аномалий развития. По степени выраженности они проявлялись гипермобильностью суставов (100%), изменением формы позвоночника (42,3%), грудной клетки (36,5%), растяжимостью кожи различной степени выраженности (26,9%), малыми аномалиями развития (26,9%) и плоскостопием (20,6%).

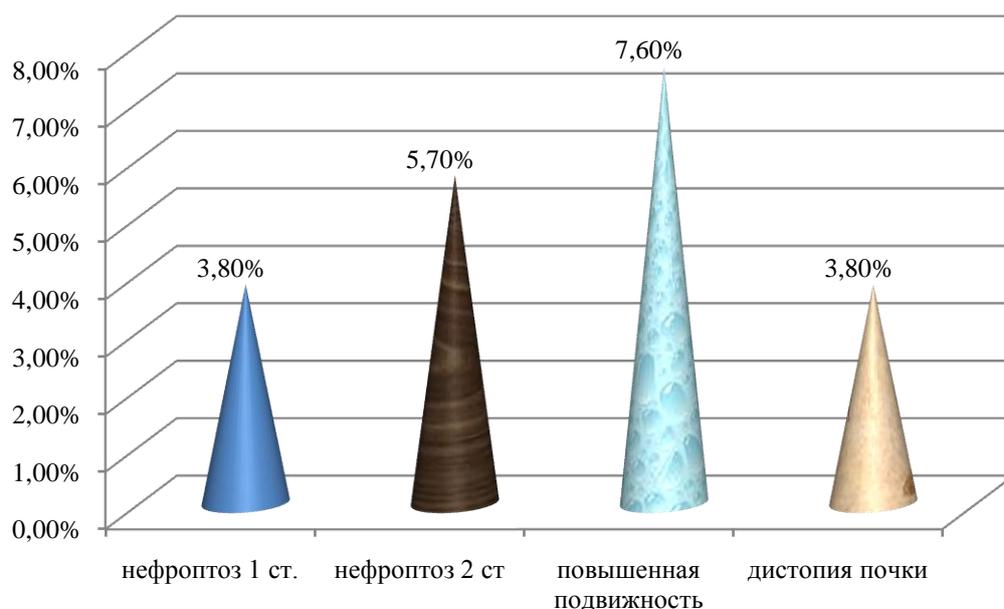
Наблюдалась различная частота сочетаний различных фенотипических признаков. Так, у пациентов с ПМК различной степени и АРХ частота сочетания 6 внешних фенотипических признаков выявлена у 3 (5,7%), 5-и – у 5 (9,6%), 4-х – у 12 (23%), 3-х – у 19 (36,5%), 2-х – у 10 (25,8%) обследованных, а у 3 (5,7%) больных были выявлены по одному фену (рис. 3.1.7), при этом следует отметить, что у пациентов с ПМК 2-й степени в большей степени выявлялись более тяжелые проявления внешних фенов.



**Рисунок 3.1.7. Частота встречаемости сочетаний различных внешних фенов у пациентов с ДСТС**

Анализ внутренних фенов у пациентов с НДСТ и ДСТС в зависимости от ее выраженности показал, что из 52 обследованных у 10 (19,2%) с использованием УЗИ и экскреторной урографии выявлены различные anomalies расположения и строения почек: нефроптоз I и II ст. (3,8% и 5,7% из них у 1,9% он сопровождался ротацией) (рис. 3.1.8), повышенная подвижность почек (7,6%), дистопия, сопровождавшаяся аномалией развития почки (3,8%). У больных с нефроптозом 2 ст. и одновременной ротацией (1,9%), а также у пациентки с дистопией правой почки (1,9%) отмечалось истончение коркового слоя, изменения эхогенности, расширения лоханок; у 1 (1,9%) пациентки с нефроптозом обнаружены конкременты в левой почке. У этих же пациентов при экскреторной урографии отмечалась неравномерность выделения почками контрастного вещества, деформация чашечно-лоханочной системы, подтверждено наличие конкрементов.

Среди обследованных пациентов почти большая половина (53,8%) имела патологию органов желудочно-кишечного тракта.

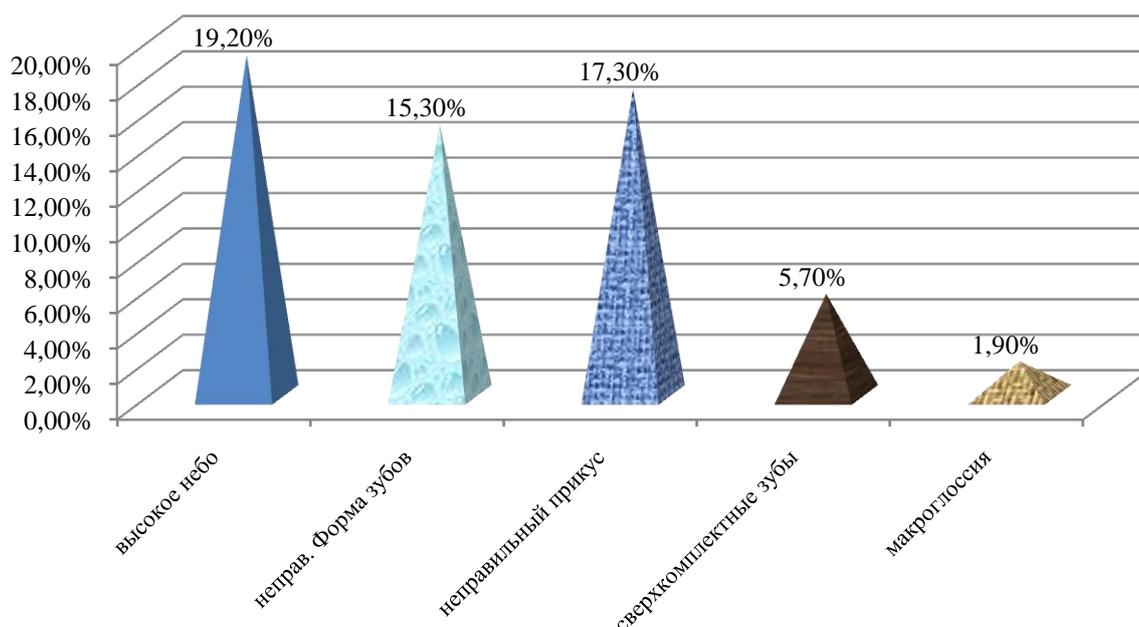


**Рисунок 3.1.8. Частота встречаемости поражений почек у пациентов с НДСТ и ДСТС.**

В полости рта у 4 пациентов отмечалось высокое небо, неправильное расположение зубов 10 больных (19,2%), неправильную форму зубов (15,3%), неправильный прикус (17,3%), сверхкомплектные зубы (5,7%), макроглоссия (1,9%) (рисунок 3.1.9).

Гастроптоз выявлен у 3 пациентов (5,7%), ротация, перекруты, изгибы желчного пузыря и выводного протока- у 7 пациентов (13,4%). Дискинезия желчевыводящих путей была выявлена в большом процентном соотношении у 22 (42,3%) пациентов с НДСТ и ДСТС и зачастую сопровождала другие заболевания ЖКТ. Выше названные патологические нарушения подтверждены соответствующими параклиническими исследованиями (УЗИ, ЭФГДС).

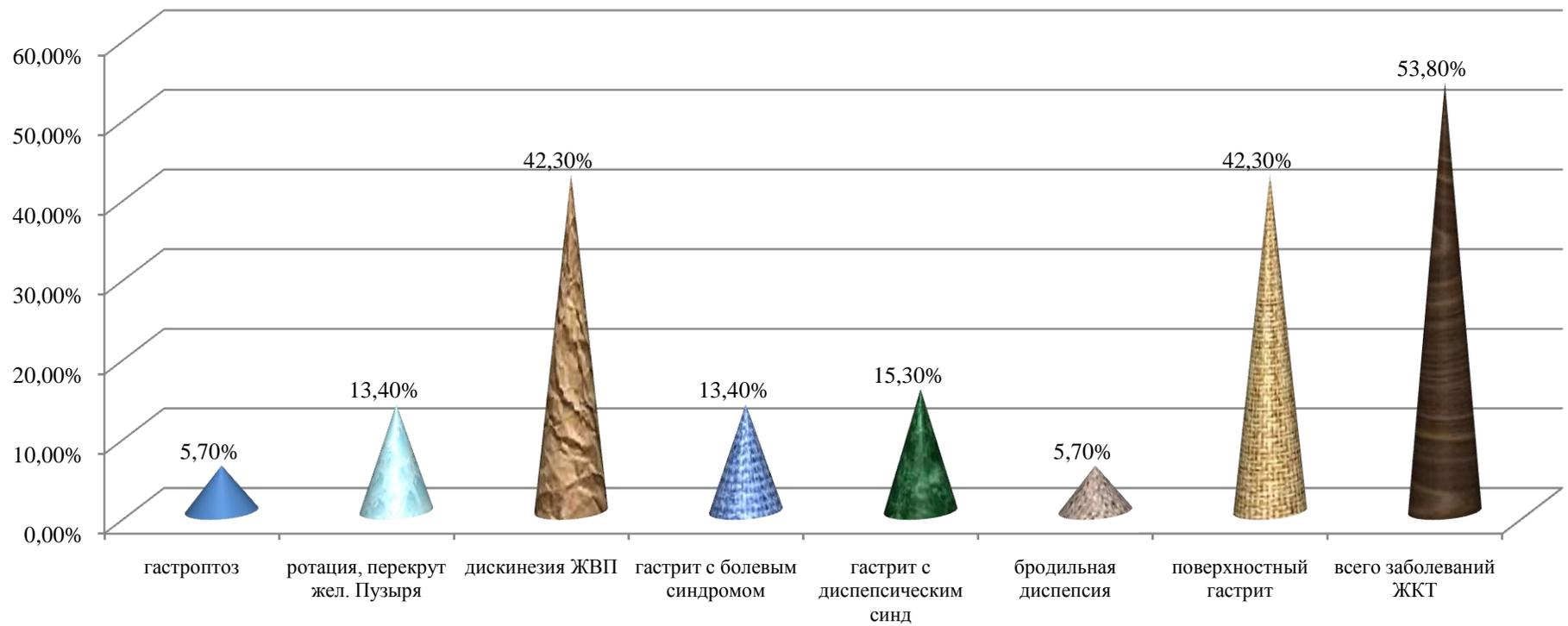
При изучении клинических проявлений поражений органов желудочно-кишечного тракта обнаружены симптомы хронического гастрита, объединенные в несколько синдромов (3.1.10).



**Рисунок 3.1.9. Частота встречаемости патологии ротовой полости у пациентов с НДСТ и ДСТС**

Болевой синдром отмечен у 7 (13,4%) человек. Боли локализовались в подложечной области, имели ноющий, тупой характер, без иррадиации. Провоцировались боли приемом обильной, острой пищи и сопровождались ощущением переполнения, распираия в верхней части живота и тошнотой. При пальпации подложечной области отмечалась разлитая болезненность.

У 8 пациентов (15,3%) выявлен диспептический синдром. Все эти больные предъявляли жалобы на изжогу, отрыжку кислым, запоры. При объективном исследовании выявлялась умеренная разлитая болезненность в подложечной области, иногда при пальпации сигмовидной кишки отмечалась ее спазмированность. В 3(5,7%) случаях диспепсия носила бродильный характер и проявлялась жалобами на метеоризм, отрыжку тухлым, эпизодическую рвоту, неустойчивый стул, поносы. У этих пациентов объективные признаки поражения желудка (боль при пальпации подложечной области) сочетается с кишечными симптомами: вздутием и чувствительностью при пальпации в средней части живота. При эндоскопическом исследовании 22 пациентов (42,3%) в большинстве



**Рисунок 3.1.10. Частота встречаемости патологии ротовой полости у пациентов с НДСТ и ДСТС**

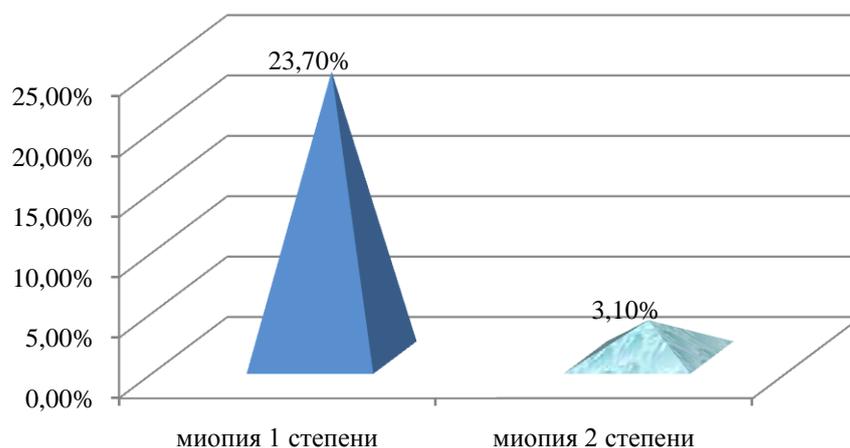
случаев отмечен поверхностный гастрит, проявляющийся экссудативными изменениями (17,3%): отеком, гиперемией, изменением рельефа слизистой оболочки преимущественно антрального отдела.

Анализ внутренних фенотипических признаков у пациентов с НДСТ, ПМК и АРХ показал, что глазные проявления характеризуются развитием миопии различной степени у 13 (25%) пациентов наблюдаемой группы. При этом степень миопии совпадала с выраженностью ДСТС. Так, у пациентов с 1 степенью ПМК зачастую наблюдалась первая степень миопии (23,7%), а у больных с пролапсом митрального клапана 2 степени 2-й степени миопии – у 3 (3,1%) пациентов (рисунок 3.1.11). При этом астигматизм, анизометропия и дегенерация сетчатки у обследованных лиц не выявлен.

У 9 (17,3%) больных ДСТ отмечается появление экхимозов, гематом и синяков при незначительной травме кожи. Кровоточивость выражена слабо и чаще отмечается из носовых ходов, реже наблюдается желудочное, кишечное или почечное кровотечения, устанавливаемые эндоскопическими методами.

По мнению Баркагана З.С. и др., сочетания аномалий костномышечного аппарата, сердечно-сосудистой системы, нервной системы, органа зрения (эктопия и вывихи хрусталика) с кровоточивостью и различными нарушениями функции тромбоцитов и сосудистого гемостаза разнообразны и многоплановы. Геморрагии обусловлены как изменениями химического состава и физических свойств соединительной ткани, в том числе и субэндотелия сосудов, так и патологией и дисфункцией тромбоцитов.

Следовательно, у пациентов с НДСТ и ДСТС выявляются также внутренние фены, проявляющиеся поражением органов зрения, патологией органов брюшной полости и почек. Частота их зачастую зависела от степени дисплазии соединительной ткани.



**Рисунок 3.1.11 Частота встречаемости поражений органа зрения у пациентов с НДСТ и ДСТС.**

Таким образом, анализируя клинические проявления НДСТ у пациентов следует сказать, что внешние фены НДСТ у пациентов с ДСТС проявлялись костно-скелетными, кожными, суставными формами и наличием малых аномалий развития. У пациентов с НДСТ и ДСТС выявляются также внутренние фены, проявляющиеся поражением органов зрения, патологией органов брюшной полости и почек.

### **3.2. Особенности клинических проявлений поражения сердечно-сосудистой системы, электрокардиографических и гемодинамических нарушений у больных с дисплазией соединительной ткани сердца**

Различные соединительнотканые дисплазии сердца, особенно пролапс митрального клапана и аномально расположенные хорды обнаруживаются у многих лиц молодого возраста [1,2,10,45], однако их истинная распространенность, а тем более частота комбинации их между собой и с другими НДТС в популяции до настоящего времени остается неясной.

НДСТ и, в частности, ПМК и АРХ могут сопровождаться различными осложнениями, в том числе фатальными (нарушения ритма и проводимости сердца, инфекционный эндокардит, тромбофлебит, тромбоэмболия, инсульт, внезапная смерть) [2].

Как при любом классическом исследовании в первую очередь нас интересовали жалобы, так, при расспросе пациенты с ПМК и АРХ

предъявляли жалобы общего характера: на слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности, ухудшение памяти, снижение концентрации внимания, головокружение, обморочные состояния, головные боли, апатичность, нарушения засыпания и/или чуткий сон, беспокойство, раздражительность, чувство внутреннего напряжения и/или тревогу. Выраженность указанных жалоб, как правило, увеличивалась в периоды интенсивных психоментальных нагрузок, существенно сказываясь на качестве жизни пациентов.

В оценке общего статуса больных наиболее частым по частоте возникновения и степени выраженности были жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы: это кардиалгии- 41 пациент (78,8%), ощущения «сердечного дискомфорта» - 18 пациентов (34,6%), сердцебиение - 20 пациентов (38,4%), перебои в работе сердца 11 пациентов (21,1%), головокружение, общая слабость при резком снижении артериального давления в положении ортопное- 9 пациентов (17,3%). При этом важно, что частота встречаемости этих клинических симптомов находилась в прямой зависимости от степени ПМК и регургитации ( $r=+0,502$ ).

При определении характера боли было выявлено, что они носили часто колющий характер с локализацией в области верхушки, или пациенты отмечали неопределенные ощущения «сердечного дискомфорта». Реже пациенты отмечали кратковременные эпизоды сердцебиения, перебоев в работе сердца, проявления ортостатической гипотензии. При этом часто указанные жалобы сопровождалось чувством нехватки воздуха либо ощущениями затрудненного вдоха.

По данным различных авторов выявлено, что клинические проявления синдрома ДСТС варьируют от минимальных до значительных в зависимости от степени выраженности миксоматозных изменений. Нами было выявлено, что обследуемые пациенты в основном жаловались на одышку и нехватку воздуха, оценку данных показателей проводились согласно рекомендациям по ВОЗ. Так, жалобы на легкую одышку

предъявляли 25 (48%) пациентов основной группы. При этом одышка средней степени преобладала и наблюдалась у 28 (52%) пациентов. Следует отметить, что по мере прогрессирования патологического процесса возрастало число больных с жалобами на одышку средней интенсивности, степень ее выраженности зависела от степени регургитации ( $r=+0,608$  и  $r=+0,589$ ) (таблица 3.2.1).

Жалобы на легкую степень нехватки воздуха предъявляли 35(67,3%) пациентов основной группы. Среднюю степень нехватки воздуха ощущали 15 (28,8%) больных с ПМК и АРХ, при этом у 2 (3,8%) больных наблюдалась тяжелая степень ощущения нехватки воздуха. При этом следует отметить, что у основного количества больных с ПМК 2 степени наблюдалась средней степени тяжести и тяжелая степень нехватки воздуха (45,4% и 9,09%).

Как видно из приведенных данных, частота выявления различной степени жалоб со стороны дыхательной системы зависела от степени ПМК, при этом наибольшая частота жалоб наблюдалась у больных с 2 степенью ПМК.

Наиболее частой жалобой являлась жалоба на головные боли – у 44 пациентов (84,6%), интенсивность которых возрастала в зависимости как от степени ПМК, Как видно из приведенных данных, клинические проявления ПМК зависели как от его степени, так и степени регургитации. Видимо, это было обусловлено пороговыми нарушениями сердечной гемодинамики, которое вызывало явления легкой гипоксии, особенно головного мозга, приводящего у части больных к развитию головных болей.

Таблица 3.2.1

**Частота клинических симптомов у пациентов с ПМК в зависимости от степени регургитации**

Признаки	Основная группа		
	Всего n=52	ПМК 1 ст и АРХ, n=30	ПМК 2 ст n=22
Кардиалгия	41(78,8%)	23 (76,6%)	18 (81,1%)
Ощущение «сердечного дисфомфорта»	18 (34,6%)	6 (20%)	12 (54,5%)
Сердцебиение	20(38,4%)	9 (30%)	11 (50%)
Перебои в работе сердца	11 (21,1%)	3 (10%)	8 (36,3%)
Головокружение при резкой смене позы	9(17,3%)	3 (10%)	6 (27,2%)
Жалобы на одышку	52 (100%)		
Легкая	24 (48%)	18 (34,6%)	6 (27,2%)
Средняя	28 (52%)	8 (26,5%)	20 (91%)
Жалобы на нехватку воздуха	52 (100%)	30 (100%)	22 (100%)
Легкая	35 (67,3%)	26 (86,6%)	9 (40,9%)
Умеренная	15 (28,8%)	5 (16,6%)	10 (45,4%)
Выраженная	2 (3,8%)	0	2 (9,09%)
Головные боли	44 (84,6%)	22 (73,3%)	22 (100%)

Обязательным в нашем плане исследований было наличие электрокардиографического исследования. Но следует отметить, что у пациентов с ДСТ ЭКГ-исследование не всегда подтверждает жалобы на аритмии в работе сердца. Проведенные в этом плане исследования показали, что в основном ПМК и АРХ сопровождается определенными изменениями ЭКГ (табл. 3.2.2).

Так, одним из наиболее частым проявлением нарушения функции автоматизма синусового узла, являлась синусовая тахикардия у 8 (15,3%) пациентов. Но при этом следует отметить, что при общем анализе больных было выявлено, что ЧСС колебалась в широких пределах: от 56 до 110 уд/мин составляя в среднем  $83,84 \pm 0,87$  ударов в минуту.

Полученные нами сведения подтверждают данные литературы, в которых показана широкая вариабельность ЧСС на ЭКГ в состоянии покоя и

в половине случаев может не превышать нормальных величин. Наши исследования показали, что по мере увеличения ЧСС происходит утяжеление патологического процесса. Качество жизни пациентов ухудшалось в связи учащение эпизодов тахикардии в течении суток у 5 (9,6%) пациентов.

У 2 (3,8%) пациентов обследованных больных была выявлена синусовая аритмия, которая проявлялась существенными периодическими изменениями интервала R-R.

Синусовая брадикардия была диагностирована у 1 (1,9%) пациента основной группы. При этом следует отметить, что у этого пациента были признаки гипотонии, что проявлялось признаками нехватки воздуха. Это было характерно для больного с СВД и ваготонией.

Синусовая тахикардия обычно наблюдалась у пациентов с признаками симпатикотонии и гиперсимпатикотонии, в основном была связана с физическими нагрузками. Она сочеталась с умеренной одышкой, умеренной или выраженной нехваткой воздуха, что существенно сказывалось на качестве жизни пациентов.

**Таблица 3.2.2.**

**Частота нарушений ритма сердца у пациентов с ПМК в зависимости от степени регургитации**

Признаки	Основная группа		
	Всего n=52	ПМК 1 ст и АРХ, n=30	ПМК 2 ст n=22
Синусовая аритмия	2 (3,8%)	-	2 (9,09%)
Синусовая брадикардия	1 (1,9%)	-	2 (9,09%)
Синусовая тахикардия	8 (15,3%)	3 (10%)	5 (22,7%)
Экстрасистолия	10 (19,2%)	4 (13,3%)	6 (27,2%)
Нарушение реполяризации	11 (21,1%)	5 (16,6%)	6 (27,2%)
Метаболические изменения	32 (61,5%)	12 (40%)	20 (90,9%)

При анализе данных ЭКГ было выявлено, что одним из наиболее частых проявлений при ДСТС также является предсердная и желудочковая экстрасистолия, наши данные были полностью сопоставимы с литературными данными. Так различные формы экстрасистолии встречались у 10 (19,2%) пациентов.

Наши наблюдения у пациентов с выраженными проявлениями НДСТ показали, что предсердная экстрасистолия покоя возрастала при физической нагрузке в 1,5-2 раза.

В наших наблюдениях желудочковые экстрасистолии наблюдались преимущественно у пациентов с ПМК со 2-й степенью регургитации с миксоматозной дегенерацией пролабирующих створок – 3 пациента (5,7%), и совпадали с периодами максимальных физических нагрузок. Видимо, возникновение наджелудочковых экстрасистол связано с увеличением и изменением электрической активности клеток левого предсердия, подвергающегося раздражению в период систолы пролабирующей миксоматозно измененной створкой митрального клапана и/или струей митральной регургитации. Наряду с этим в развитии желудочковой экстрасистолии важную роль играют вегетативные дисфункции, малые аномалии развития сердца, а также снижение тканевого содержания магния.

Метаболические изменения в миокарде, также присутствовали у пациентов с ПМК и АРХ, при этом они имели наибольшую частоту распространения – 32 (61,5%) больных, данные нарушения мы расценивали как метаболическую кардиомиопатию. При этом нарушение реполяризации в 11 (21,1%) наблюдалось увеличение амплитуды зубца Т  $V_{2-4}$ , синдром « $TV_2 > TV_6$ » и укорочение сегмента ST или инверсия зубца Т, смещение сегмента ST  $V_2-V_3$  вниз от 0,5 до 1,0 мм.

При этом электрокардиографические изменения были больше выявлены у больных с ПМК 2 степени.

При проведении ЭхоКГ нами была выявлена зависимость нарушений сердечной гемодинамики в зависимости от степени регургитации (табл.

3.2.3). Так, если у пациентов с ПМК 1-й степени и АРХ значения КДР и КСР имели лишь тенденцию к повышению, сохраняясь в пределах верхних значений нормы ( $4,90 \pm 0,054$ ). То у пациентов с ПМК 2-й степени показатели сердечной гемодинамики изменялись более выражено ( $5,14 \pm 0,28$ ). При этом превышение нормативных величин мы наблюдали у всех больных с ПМК 2 степени. Значения ФВ имели тенденцию к снижению по отношению к контрольной группе у больных с 1 степенью ПМК и АРХ ( $68,57 \pm 0,67$ ) и имели более выраженное снижение при ПМК 2 степени ( $60,2 \pm 1,52$ ). Снижение данного показателя мы наблюдали у 12 (40%) обследованных с ПМК 1 ст и у 11 (50%) больных с ПМК 2 степени. Значения УОС имели тенденцию к увеличению, превышение нормативных величин нами было выявлено у 15 (50%) и 12 (54,4%) больных с ПМК 1-й и 2 степени ( $68,09 \pm 1,37$  и  $74,38 \pm 8,55$ ). Показатели задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки сохранялись в пределах верхних значений нормы ( $0,91 \pm 0,013$  и  $0,99 \pm 0,04$  в 1 и 2 группе соответственно). Превышение нормативных величин этих показателей мы наблюдали у 10 (33,3%) и 11 (50%) пациентов соответственно в группе с ПМК 1 и ПМК 2 степенью. Следует сказать, что значения САД и ДАД сохранялись в пределах возрастной нормы. Однако у всех больных мы наблюдали учащение сердцебиения по мере пролабирования створок ( $78,78 \pm 0,85$  и  $82,20 \pm 3,53$  в 1 и 2 группе соответственно).

Таблица 3.2.3.

**Показатели сердечной гемодинамики у пациентов с ПМК и АРХ в зависимости от степени регургитации, М±m**

Показатели	Контрольная группа	Основная группа (n=52)	
		ПМК 1 ст и АРХ, n=30	ПМК 2 ст n=22
КДР, см	4,74±0,05	4,90±0,054	5,14±0,28*
КСР, см	3,09±0,05	3,29±0,055	3,56±0,14
ФВ, %	63,7±1,0	62,57±0,67	60,2±1,52
УОС, см <sup>3</sup>	66,6±2,1	68,09±1,37	74,38±8,55*
ЗСЛЖ	0,88±0,02	0,91±0,013	0,99±0,04
МЖП	0,82±0,012	0,91±0,01	0,98±0,04
САД, ммрт.ст.	102,4±0,23	105,92±0,85	110,0±2,45
ДАД, мм рт.ст.	68,12±0,84	69,89±0,66	71,00±2,45
ЧСС, уд./мин	72,6±1,12	78,78±0,85	82,20±3,53

Примечание: \* -  $p < 0,05$  – по сравнению с показателями группы больных с ПМК I степени.

Как видно из приведенных данных, изменения показателей сердечной гемодинамики выявляются не у всех пациентов с ПМК и АХР. Но в месте, с тем следует сказать, что отклонение в показателях сердечной гемодинамики проявлялись больше у пациентов со 2 степени ПМК, что на наш взгляд, связано более выраженной пролабированием створок и увеличением выброса крови обратно в левое предсердие.

### 3.3. Биохимическая характеристика у больных с дисплазией соединительной ткани сердца.

Известно, что различия соединительных тканей до некоторой степени обусловлены незначительной вариабельностью размеров и ориентации коллагеновых фибрилл. В сухожилиях они собраны в толстые параллельные пучки, в коже расположены менее упорядоченно. В костях фибриллы строго организуются вокруг гаверсовых каналов, ригидность этой архитектуре

придает гидроксиапатит. Основной коллаген сухожилий, кожи и костей (коллаген 1 типа) состоит из двух полипептидных цепей, продуктов разных структурных генов. Различия между перечисленными тканями в большой мере связаны с разной экспрессией структурных генов коллагена 1 типа, т. е. с разным количеством синтезируемого коллагена, толщиной и длиной образующихся фибрилл и их расположением.

Некоторые различия между соединительными тканями обусловлены присутствием ткане- или органоспецифических генных продуктов. Кости содержат белки, играющие важнейшую роль в минерализации коллагена, аорта — эластин и сопутствующий микрофибриллярный белок, несколько типов коллагена и другие компоненты. Базальная мембрана, лежащая под всеми эпителиальными и эндотелиальными клетками, содержит коллаген IV типа и другие тканеспецифические макромолекулы, а кожа и некоторые другие соединительные ткани - небольшие количества особых видов коллагена.

Исходя из выше приведенного, исследование показателей метаболизма компонентов соединительной ткани позволяет оценивать ее генетический дефект, касающийся уменьшения поперечных связей в фибриллах коллагена, и получить представления об активности процессов перестройки соединительной ткани, возникающей в каждом конкретном случае НДСТ.

Изучение метаболизма одного из основных белковых компонентов волокнистой части соединительной ткани — оксипролина - предусматривало исследование его по уровню экскреции с мочой (таблица 3.3.1). Именно аминокислота оксипролин участвует в образовании поперечных связей в молекуле коллагена и определяет, таким образом, прочность и стабильность коллагеновых волокон.

Таблица 3.3.1

**Содержание ионов  $Mg^{+2}$  в сыворотке крови и экскреция оксипролина больных ПМК в зависимости от степени регургитации,  $M \pm m$**

Исследуемые показатели	Контрольная, n=20	ПМК I степени и APX, n=30	ПМК II степени, n=22
$Mg^{+2}$ , моль/л	0,912±0,022	0,902±0,022	0,759±0,038*,**
Суммарный оксипролин, мкмоль/л	21,79±0,55	25,03±0,66*	27,09±0,42*,**

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с показателями контрольной группы, \*\* -  $p < 0,05$  по сравнению с показателями группы больных с ПМК I степени.

Наши исследования показали, что наблюдалось достоверное повышение экскреции суммарного оксипролина как у пациентов с ПМК I степени и APX (25,03±0,66 мкмоль/л) так и у пациентов с ПМК 2 степени (27,09±0,42 мкмоль/л) относительно значений практически здоровых лиц. При этом повышение уровня данной аминокислоты наблюдалось у 18 (60%) пациентов с ПМК I степени и APX и 16 (72,2%) пациентов с ПМК 2 степени.

В последнее десятилетие также особое внимание исследователей обращено на важность регуляции фибриллярных белков экстрацеллюлярного матрикса – ионами магния и металлопротеазами [3,5,23,33,58]. Низкие концентрации  $Mg^{+2}$  влияют на деятельность сердечно-сосудистой системы, диспластические нарушения клапанного аппарата сердца, увеличение глубины пролабирования митрального клапана, степени митральной регургитации, размер левого предсердия и частоты миксоматозной регенерации пролабирующих створок митрального клапана, аритмии сердца [3,92,100,120].

В связи с этим нами были также исследованы уровень магния в сыворотке крови больных с ПМК в зависимости от степени ПМК.

Проведенные в этом плане исследования показали тенденцию к снижению уровня магния у пациентов как с 1-й степенью ПМК (0,902±0,022

моль/л) так и со 2-й степенью ПМК( $0,759\pm 0,038$  моль/л) (табл. 3.3.1). При этом у больных с ПМК 2 степенью, наблюдалось достоверное снижение содержания магния по отношению к контролю. У данной группы пациентов уровень его в сыворотке крови снизился в 1,2 раза ( $P<0,05$ ) относительно значений как практически здоровых лиц так и лиц с ПМК 1 степени и АРХ.

Учитывая, что снижение магния ведет к повреждению эндотелия, нарушению пространственной организации коллагена и эластина, ответственной за формирование компонентов экстрацеллюлярного матрикса, а также ферментов, принимающих участие в процессе фибрилlogenеза [24,27], можно предположить, что низкий уровень магния у пациентов со 2-й степенью ПМК, является одним из запускающих механизмов пролабирования створок клапанов.

#### **3.4. Клинические и лабораторные признаки вторичной иммунной недостаточности при дисплазии соединительной ткани сердца**

Дисплазия соединительной ткани характеризуется многообразием клинических проявлений, включающих как системные наследственные синдромы с преимущественным поражением коллагена, так и локомоторные, локомоторно-висцеральные симптомокомплексы, которые не укладываются ни в один из известных синдромов. Диспластикозависимые поражения в организме проявляются проградентным вовлечением в патологический процесс органов дыхания, сердца, сосудов, почек, кожи и опорно-двигательной системы. Ассоциированные формы НДСТ характеризуются рецидивирующими, хроническими воспалительными заболеваниями в диспластикозависимых органах и системах.

Проведенный анализ клинических данных позволяет выделить у 36 (69,2%) обследованных больных клинические и анамнестические признаки, указывающие на иммунные нарушения (табл. 3.3.1).

Необходимо отметить, что типичным для НДСТ являются рецидивирующее, хроническое течение воспалительных заболеваний

верхних дыхательных путей, ЛОР- органов, легких, почек, кожи, что, вероятно, обусловлено прогредиентным развитием заболевания и не зависит от пола больных. Эти данные были подтверждены нашими исследованиями.

Так, у 23,3% пациентов с ПМК 1 степени и АРХ и в половине наблюдений (45,4%) у пациентов с ПМК 2 степени наблюдались повторные заболевания ЛОР органов (отиты, синуситы, ангины).

В изучаемой выборке в большом процентном соотношении встречались повторные ОРВИ (13,3% и 31,8%), бронхиты (3,3% и 27,2%), а также с наибольшей частотой по сравнению с пациентами с ПМК 1 ст. и АРХ у больных с ПМК 2 степени наблюдались пневмонии с затяжным течением - 22,7%, против 6,6%.

У преобладающего количества больных наблюдалась рецидивирующая герпесвирусная инфекция как в 1 группе 43,3% так и в во 2 группе (68,1%), у девушек были нередки случаи кандидозного вульвовагинита (6,6% и 9,09%) и инфекции мочевыводящих путей (13,3% и 18,1%).

У части нами обследованных пациентов наблюдались гнойные и грибковые поражения кожи (10% и 18,1%).

При анализе течения воспалительных заболеваний нередко отмечалась неэффективность адекватно проводимой антибактериальной и противовоспалительной терапии, течение острых воспалительных заболеваний приобретало затяжной характер, а обострения хронических сопутствующих заболеваний - рецидивирующий.

У 1/3 пациентов отмечается одновременное сочетание несколько клинических симптомов иммунных нарушений с анамнестическими, что существенно увеличивает вероятность иммунологических поломок [107,117].

Таблица 3.4.1.

**Клинические признаки иммунопатологических состояний у больных с  
НДТС и ДСТС**

№	Заболевания	ПМК 1 ст и АРХ, n=30	ПМК 2 ст n=22
	Гнойные заболевания кожи	3 (10%)	4 (18,1%)
2	Гнойные заболевания ЛОР органов (отиты, синусы, ангины)	7 (23,3%)	10 (45,4%)
3	Рецидивирующие ОРВИ	4 (13,3%)	7 (31,8%)
4	Рецидивирующие бронхиты	4 (13,3%)	6 (27,2%)
5	Затяжная пневмония	2 (6,6%)	5 (22,7%)
6	Рецидивирующая герпесвирусная инфекция	13 (43,3%)	15 (68,1%)
7	Воспалительные заболевания мочевыводящих путей	4 (13,3%)	4 (18,1%)
8	Вульвовагиниты (грибковые)	2 (6,6%)	2 (9,09%)

Оценка полученных результатов по частоте встречаемости показала (табл. 3.4.1), что наибольшее диагностическое значение для установления вероятного иммунопатологического состояния имеют неоднократно острые пневмонии, вирусные респираторные заболевания, рецидивирующая герпесвирусная инфекция, рецидивирующие бронхиты, гнойные заболевания ЛОР-органов.

Таким образом, клинические проявления ДСТ включают в себя более или менее постоянное сочетание не только признаков, являющихся выражением диспластикозависимых кардио-респираторных, костно-мышечных и астеноневротических проявлений, но и симптомов сопутствующих инфекционно-воспалительных заболеваний. Вероятно, последние симптомокомплексы являются не случайными ассоциациями с НДТС и их возникновение обусловлено как вероятными иммунными поломками, но и связано с влиянием тех факторов, которые направлены на компенсацию дефектов в иммунной системе. В связи с этим дальнейшие

исследования были направлены на установление у пациентов НДТС дефектов в иммунной системе.

Результаты исследования иммунной системы у пациентов с ПМК представлены в таблице 3.4.2.

У значительной части обследованных (69,2%) выявлено достоверное снижение числа Т-лимфоцитов как в первой группе ( $1218,0 \pm 33,6$ ) так и во второй ( $977,0 \pm 55,1$ ) при этом у больных с ПМК II снижение количества Т-лимфоцитов было достоверно как по отношению к показателям здоровых, так и к показателям пациентов с ПМК 1 степени. Данное снижение количества Т-лимфоцитов как правило, сочеталось со снижением способности Т-клеток к пролиферации под действием митогена ФГА. Выявлены также иммунорегуляторные расстройства. Число В-лимфоцитов, в периферической крови также было сниженным по сравнению со здоровыми людьми ( $301,0 \pm 2,1$  и  $305,0 \pm 3,8$  в 1 и 2 группе соответственно). Указанные сдвиги в целом свидетельствуют о формировании клеточного иммунодефицита.

В гуморальном звене выявлена гипогаммаглобулинемия А и гипериммуноглобулинемия М.

Сравнение дисперсий контрольной группы и лиц с ДСТ с помощью точного метода Фишера показывает, что определяющим в изменении содержания Т и В лимфоцитов, уровней Ig М и А, является НДТС. Диспластикозависимые иммунные сдвиги усугубляются расстройствами гемодинамики и изменениями функции внешнего дыхания, ведущими к тканевой гипоксии.

Можно предположить, что отмечаемый у пациентов ПМК в сочетании с нарушениями сердечного ритма дефицит гуморального звена иммунитета сопровождается фиксацией средних иммунных агрегатов в тканях миокарда.

Следует отметить, что низкий уровень Ig А у больных с ПМК 2 степени ( $1,910 \pm 0,115$ ) может стимулировать повышение уровня Ig Е, что приводит к нарушению процессов распознавания антигена, в частности,

соединительнотканых структур, к хронической стимуляции системы, ответственной за выработку IgE [129].

**Таблица 3.4.2.**

**Иммунологические показатели больных дисплазии соединительной ткани различных групп и здоровых лиц (М±m)**

<b>Показатели</b>	<b>Контрольная группа n=20</b>	<b>ПМК 1 ст и APX, n=30</b>	<b>ПМК 2 ст n=22</b>
<b>Ig A, г/л</b>	2,571 ±0,046	2,241 ±0,065	1,910±0,115
<b>Ig M, г/л</b>	1,454±0,109	1,510±0,047	1,550±0,054
<b>IgG, г/л</b>	12,767±0,075	12,109±0,125	11,315±0,175
<b>Т-лимфоциты (Т-РОК,Е-РОК)</b>	1457,7±44,8	1218,0±33,6	977,0±55,1
<b>В-лимфоциты (В-РОК, ЕАК-РОК)</b>	298,4±7,9	301,0±2,1	305,0±3,8

Таким образом, проведенный анализ клинических данных позволяет выделить у 53,8% обследованных больных клинические и лабораторные признаки, указывающие на развитие иммунной недостаточности. С позиции доказательной медицины изучена диагностическая ценность выявленных клинических и анамнестических признаков, указывающих на развитие у пациентов НДТС иммунных нарушений.

**3.5. Эффективность препарата магния в лечении больных с дисплазией соединительной ткани сердца.**

Как было отмечено ранее, у пациентов с ДСТС отмечается существенное снижение уровня магния в сыворотке крови. В связи с этим, в зависимости от степени выраженности пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа 27 пациента с ПМК и APX, леченные препаратом "Магне В6", в суточной дозе 3,0 (по 2 таблетки 3 раза в день в течении 10 дней, в дальнейшем по 1 таблетке 3 раза в день в течение 6 месяцев и 2 группа – 25 пациентов которые не получали лечение. Эффективность терапии оценивали

в зависимости от степени ПМК, при этом группы были разделены: 1-я А подгруппа - 15 пациентов с ПМК I степени и АРХ; 1я Б подгруппа–12 пациента с ПМК II степени. 2 группу составили 25 не получавшие лечение.

Обследование проводили при поступлении и через 6 месяцев от начала лечения. Оценку эффективности проводили на основании клинико-лабораторных и инструментальных исследований. Контролем для всех сравниваемых групп были данные от 20 условно здоровых лиц, давших информационное согласие на проведение исследования.

Проведенные исследования показали высокую эффективность предлагаемых методов лечения ДСТС (табл. 3.5.1). Так, при использовании Магне В6 (группа 1) частота жалоб больных на одышку статистически значимо уменьшилась в 2,5 ( $P<0,001$ ) и 2,1 ( $P<0,001$ ) раза, жалобы на нехватку воздуха уменьшились достоверно в 8 ( $P<0,001$ ) и 4 ( $P<0,01$ ) раза, соответственно группам. Наблюдаемая у этих больных до лечения одышка средней степени выраженности переходила у части больных на легкую степень. Наблюдаемая до лечения у данных больных выраженная и умеренная нехватка воздуха у 13,3% и 25% больных сохранялась в виде легкой степени выраженности нехватки воздуха.

Таблица 3.5.1

**Показатели эффективности Магне В6 в клинических проявлениях у больных ДСТС в процессе лечения, %**

Группы	Клинические симптомы							
	Одышка		Нехватка воздуха		Головные боли		ЭКГ	
	До	После	До	после	до	После	до	После
1 группа:								
ПМК 1 ст., n=15	100,0	33,3*	100,0	13,3*	73,3	0*	40,0	13,3*
ПМК 2 ст., n=12	100,0	41,6*	100,0	25*	100	0*	83,3	25*
2 группа (не								

леченная):								
n=25	100,0	100,0	100,0	100,0	53,3	40	53,3	46,6

Примечание: \* - различия между показателями до и после лечения достоверны ( $P < 0,05$ ).

Больные полностью перестали предъявляли жалобы на головные боли. Частота выявления нарушений в ЭКГ у пациентов данной группы снизились в 2,5( $P < 0,01$ ) и 3,0( $P < 0,01$ ) раза, соответственно подгруппам. Как видно из приведенных данных, назначение Магне В6 оказывало благоприятное влияние, способствуя существенному снижению клинических проявлений пролапса митрального клапана.

Полученные данные указывают на высокую эффективность комплексного применения Магне В6 для лечения ДСТС различной степени выраженности. На наш взгляд, это обусловлено существенным улучшением синтеза коллагена и эластина в фибробластах под влиянием ионов магния. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, в которых показано, что шестимесячный курс терапии препаратами магния обеспечивает отчетливую обратную динамику клинической симптоматики проявлений заболевания.

Следует сказать, что у больных с ДСТС отмечались определенные изменения показателей доплер-эхографии, выраженность которых возрастал в зависимости от степени регургитации. Фармакотерапия ПМК у пациентов с использованием Магне В6 в течение 6-х месяцев показал позитивную динамику. Так, у пациентов 1 группы выявлено улучшение основных показателей, характеризующих ритм и сократительную активность сердца. Это проявлялось снижением показателей КДР, КСР, уровня систолического и диастолического АД, числа сердечных сокращений на фоне увеличения параметров фракции выброса, УО сердца. Однако эти изменения носили статистически незначимый характер, особенно у пациентов со второй степенью регургитации.

После 6-месяцев курсового лечения этим препаратом по данным ЭхоКГ исследований показали КДР и КСР снизились по сравнению с данными до лечения на 10% ( $P>0,05$ ) и 16,8% ( $P<0,01$ ) при 1-й степени регургитации, 10,3% ( $P<0,05$ ) и 16,5% ( $P<0,01$ ) при 2-й степени регургитации. Значения УО сердца также достоверно снижались на 11,9% ( $P<0,05$ ) и 9,8% относительно исходных параметров.

Толщина задней стенки левого желудочка имела тенденцию к уменьшению, тогда как значения межмембранной перегородки изменялась достоверно: снижение на 14% ( $P<0,05$ ) и 15% ( $P<0,05$ ), соответственно степени регургитации ПМК. Низкие значения фракции выброса возрастали на 11,6% и 16,9% ( $P<0,05$ ) относительно исходных параметров, соответственно.

Таблица 3.5.2

**Динамика изменения данных доплер-эхографии (геометрии сердца) у пациентов ДСТС различной степени регургитации в процессе лечения, М±m**

Группы	Показатели ЭхоКГ					
	КДР, см	КСП, см	УО, см <sup>3</sup>	ЗСЛЖ	МЖП	ФВ, %
1 группа:						
ПМК 1+ АРХn=15	<u>4,99±0,10</u> 4,55±0,09	<u>3,40±0,10</u> 2,91±0,08*	<u>75,11±2,90</u> 67,12±2,35	<u>0,87±0,03</u> 0,81±0,02	<u>0,93±0,02</u> 0,80±0,02*	<u>56,04±1,37</u> 62,57±1,33
ПМК 2, n=12	<u>5,08±0,12</u> 4,62±0,12*	<u>3,32±0,15</u> 2,85±0,13	<u>76,08±5,33</u> 69,30±4,41	<u>0,84±0,04</u> 0,80±0,03	<u>0,94±0,05</u> 0,80±0,04*	<u>54,40±1,32</u> 63,62±2,03
2 группа:						
ПМК 1, n=15	<u>4,85±0,11</u> 4,82±0,08	<u>3,39±0,09</u> 3,22±0,09	<u>74,94±2,88</u> 71,19±2,15	<u>0,88±0,04</u> 0,88±0,02	<u>0,95±0,03</u> 0,92±0,05	<u>59,05±1,41</u> 60,88±1,75
ПМК 2, n=10	<u>5,11±0,11</u> 5,07±0,13	<u>3,37±0,18</u> 2,93±0,17	<u>75,11±4,99</u> 73,28±3,39	<u>0,89±0,07</u> 0,86±0,06	<u>0,91±0,02</u> 0,89±0,05	<u>52,22±1,13</u> 55,02±1,89
Контрольная группа,n=20:	4,74±0,05	3,09±1,12	66,6±2,1	0,88±0,02	0,82±0,012	63,7±1,0

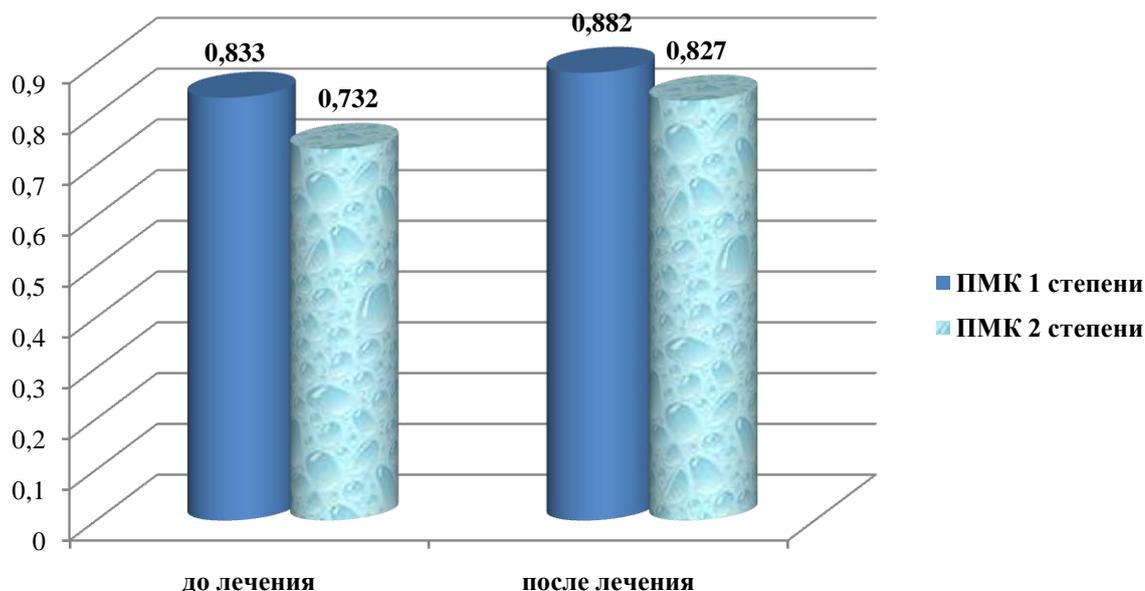
Примечание: \* - различия между показателями до и после лечения достоверны (p<0,05).

В числителе представлены данные до лечения, в знаменателе после лечения.

Более выраженная клиническая эффективность препарата «Магне В6» у больных ДСТС была нами отмечена после 6 месяцев лечения. Следовательно, наши наблюдения показывают, что препарат «Магне В6» оказывает более выраженное фармакологическое действие при длительном его применении. Клиническая эффективность возрастает в зависимости от индивидуально подобранных доз препарата, в дозе «Магне В6» по 1 таблетке 3 раза в день, т.е. 3г/сут достаточно, чтобы за 6 месяцев улучшились показатели сократительной способности миокарда, при этом не страдает основной механизм компенсации ПМК.

Таким образом, результаты исследований показали, препарат Магне В6, улучшает показатели гемодинамики и функции сердца у больных с ПМК, что патогенетически обосновывает его назначение как адекватных препаратов профилактики.

Как было отмечено ранее, у всех больных с ДСТС в зависимости от степени регургитации отмечается снижение содержания общего магния в сыворотке крови. В связи с этим основным патогенетическим методом лечения и профилактики ДСТС является применение препаратов магния. Длительное назначение Магне В6 больным с ДСТС показал существенное пополнение запасов магния в организме больных (рис. 3.5.2). Так, у пациентов с 1-й степенью ПМК и АРХ уровень магния в сыворотке крови статистически значимо возрос с  $0,833 \pm 0,018$  моль/л до  $0,882 \pm 0,010$  моль/л ( $P < 0,05$ ).



**Рисунок 3.5.1. Динамика изменения содержания магния в сыворотке крови больных с ДСТС в процессе лечения.**

У пациентов со 2-й степенью ПМК уровень магния в сыворотке крови был исходно существенно ниже по сравнению с показателями предыдущей группы. Однако, несмотря на это, значения его статистически значимо возросли с  $0,732 \pm 0,008$  моль/л до  $0,827 \pm 0,011$  моль/л ( $P < 0,05$ ). Несмотря на такое повышение содержания магния в сыворотке крови обследованных больных сохранялся статистически значимо ниже значений практически здоровых лиц ( $0,912 \pm 0,022$  моль/л).

Следовательно, профилактическое и лечебное применение Магне В6 в течение 6 месяцев существенно повышает уровень магния в сыворотке крови обследованных больных.

В настоящее время установлено, что  $Mg^{+2}$  входит в состав основного вещества соединительной ткани и участвует в регуляции её метаболизма. В условиях магниевых дефицита нарушается способность фибробластов продуцировать коллаген и эластазу, ответственных за формирование компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Можно полагать, что выявленные в наших исследованиях дисфункции эндотелия в сочетании с дефицитом  $Mg^{+2}$  служат этиопатогенетическими факторами в развитии

аритмии сердца, особенно желудочковых экстрасистол и удлинение интервала-QT на ЭКГ, нейропептических нарушений, утомляемости, депрессии, низкой толерантности к физической и эмоциональной нагрузке, тромбоэмболических осложнений, что также обосновывает необходимость включения ионов  $Mg^{+2}$  в курс терапии больным ПМК.  $Mg^{2+}$  - естественный физиологический антагонист  $Ca^{2+}$ , универсальный регулятор биохимических и физиологических процессов в организме, обеспечивает гидролиз АТФ, уменьшая разобщения окисления и фосфорилирования, регулирует гликолиз, уменьшает накопление лактата, способствует фиксации ионов  $K^+$  в клетках, обеспечивая поляризацию клеточных мембран, контролирует спонтанную электрическую активность нервной ткани и проводящей системы сердца, контролирует нормальное функционирование кардиомиоцита на всех уровнях субклеточных структур – он является универсальным кардиопротектором [24,27,92,103].

## Обсуждение собственных результатов

Различные соединительнотканые дисплазии сердца (СТДС), особенно пролапс митрального клапана (ПМК) и аномально расположенные хорды (АРХ) обнаруживаются у многих лиц молодого возраста, однако их истинная распространенность, а тем более частота комбинации их между собой и с другими СТДС в популяции до настоящего времени остается неясной.

При этом выделяются дифференцированные и недифференцированные синдромы ДСТ, клиническая картина которых в каждом конкретном случае реализуется наличием общих синдромов диспластических поражений кожи, опорно-двигательного аппарата, сосудов, внутренних органов т.е. внешними и внутренними фенотипическими проявлениями. Нами были обследованы пациенты с ПМК на предмет выявления недифференцированных дисплазий соединительной ткани у больных с ПМК.

Была поставлена следующая цель работы: изучить клинико-гемодинамические и иммунологические аспекты дисплазии соединительной ткани сердца с последующей терапией выявленных нарушений.

Соответственно цели были поставлены следующие задачи исследования:

1. Изучить клинические особенности и гемодинамические показатели больных с дисплазией соединительной ткани сердца.
2. Изучить особенности некоторых иммунологических показателей, уровня магния крови и обмена оксипролина у лиц с дисплазией соединительной ткани сердца.
3. Изучить действие препаратов магния для лечения клинических и гемодинамических нарушений у больных с дисплазией соединительной ткани сердца.

Было обследовано 52 лиц, в том числе 27 (51,92%) мужского и 25 (48,08%) женского пола в возрасте от 15 до 28 ( $20,13 \pm 0,66$ ) лет с этиологическими признаками дисплазии соединительной ткани сердца – пролапса митрального клапана (идиопатический, врожденный).

При исследовании внешних фенотипических признаков было выявлено, что синдром гипермобильности суставов включал в себя как субъективные, так и объективные проявления повышенной суставной подвижности. Проявления гипермобильности выявлены у всех 52 больных с ПМК. В соответствии с диагностическими критериями Beighton P., Horan F. (1969) легкая степень гипермобильности на 1 балл наблюдалась у 32 (61,5%) пациентов с ПМК, умеренная степень гипермобильности (2 балла) выявлена у 11 (21,1%) пациентов, и выраженная - у 9 (17,3%) пациентов. Двое пациентов (3,8%) с гипермобильностью предъявляли жалобы на боли в суставах при нормальных результатах лабораторных исследований и отсутствии костных изменений на рентгенограммах. У 4 (7,6%) пациентов зарегистрированы остро возникающие синовиты травматической этиологии при чрезмерных усилиях в области гипермобильных суставов, главным образом, коленных, голеностопных, лучезапястных и межфаланговых

Искривления позвоночника также были разнообразны: кифосколиоз, синдром «прямой спины». Изменения грудной клетки и позвоночника манифестируют в возрасте 5-7 лет и достигают своей выраженности к периоду окончания полового созревания, что подтверждается данными литературы [19,30,49].

Анализ частоты костно-скелетных внешних фенотипических признаков у пациентов с ПМК показал, что у 22 (42,3%) пациентов обследуемой группы выявлена деформация позвоночника (рис. 3.1.2). Она проявлялась формированием сколиоза 1-й и 2-й степени у 10 (19,2%) и 6 (11,5%) пациентов, кифосколиоза 1-й и 2-й степени у 2 (3,8%) и 2 (3,8%) обследованных, гиперлордоза – у 3 (5,7%) больных.

Анализ частоты деформаций грудной клетки у пациентов с ПМК показал наличие их у 19 (36,5%) обследованных (рис. 3.1.3). В основном они проявлялись воронкообразной формой 1-й и 2-й степени у 7 (13,4%) и 5 (9,6%) пациентов, астенической формой у 4 (7,6%), килевидной формой 1 и 2 й степени у 1 (1,9%) и 2 (3,8%) обследованных.

Это подтверждает данные других авторов которые утверждают, что у пациентов с недифференцированной ДСТ наиболее часто встречается воронкообразная деформации грудной клетки, реже — плосковороночная или килевидная, которые иногда могут сочетаться с повреждением позвоночника по типу сколиоза или синдрома «прямой спины». При II или III степени воронкообразной деформации, как правило, нарастает и выраженность других проявлений ДСТ.

Кожные проявления НДСТ у пациентов с ПМК в виде различной степени выраженности растяжимости кожи отмечены у 14 (26,9%) больных с ПМК. Так, у пациентов с ПМК они в основном они проявлялись растяжимостью кожи 1-й степени у 10 (19,2%) обследованных, а растяжимость кожи 2-й и 3-й степени была выявлена в одинаковом количестве наблюдений по 2 пациента (3,6%) в каждой группе. Гипотония мышц была отмечена у 15 (28,8%) пациентов наблюдаемой группы с ПМК и АРХ.

К внешним фенотипическим признакам ДСТ относят также многочисленные стигмы дисэмбриогенеза.

Так, такие малые аномалии развития у больных с ПМК как большие торчащие уши и приросшая мочка уха были выявлены у 14 (26,9%) и 6 (11,5%) больных соответственно.

Гипертелоризм глаз и многочисленные пигментные пятна были выявлены в 11 (21,1%) и 6 (11,5%) соответственно. Также отмечались малые аномалии развития со стороны носа, это седловидный нос 4 (7,6%), широкое переносье 6 (11,5%), неправильный рост зубов 8 (15,3%).

Таким образом как видно из приведенных данных, внешние фенотипические признаки НДСТ у пациентов с ДСТС проявлялись костно-скелетными, кожными, суставными формами и наличием малых аномалий развития. По степени выраженности они проявлялись гипермобильностью суставов (100%), изменением формы позвоночника (42,3%), грудной клетки

(36,5%), растяжимостью кожи различной степени выраженности (26,9%), малыми аномалиями развития (26,9%) и плоскостопием (20,6%).

Наблюдалась различная частота сочетаний различных фенотипических признаков. Так, у пациентов с ПМК различной степени и АРХ частота сочетания 6 внешних фенотипических признаков выявлена у 3 (5,7%), 5-и – у 5 (9,6%), 4-х – у 12 (23%), 3-х – у 19 (36,5%), 2-х – у 10 (25,8%) обследованных, а у 3 (5,7%) больных были выявлены по одному фену, при этом следует отметить, что у пациентов с ПМК 2-й степени в большей степени выявлялись более тяжелые проявления внешних фенов.

Анализ внутренних фенов у пациентов с ДСТС в зависимости от ее выраженности показал, что из 52 обследованных у 10 (19,2%) с использованием УЗИ и экскреторной урографии выявлены различные аномалии расположения и строения почек: нефроптоз I и II ст. (3,8% и 5,7% из них у 1,9% он сопровождался ротацией) (рис. 3.1.8), повышенная подвижность почек (7,6%), дистопия, сопровождавшаяся аномалией развития почки (3,8%). У больных с нефроптозом 2 ст. и одновременной ротацией (1,9%), а также у пациентки с дистопией правой почки (1,9%) отмечалось истончение коркового слоя, изменения экзогенности, расширения лоханок; у 1 (1,9%) пациентки с нефроптозом обнаружены конкременты в левой почке. У этих же пациентов при экскреторной урографии отмечалась неравномерность выделения почками контрастного вещества, деформация чашечно-лоханочной системы, подтверждено наличие конкрементов.

Среди обследованных пациентов почти большая половина (53,8%) имела патологию органов желудочно-кишечного тракта.

В полости рта у 4 пациентов отмечалось высокое небо, неправильное расположение зубов 10 больных (19,2%), неправильную форму зубов (15,3%), неправильный прикус (17,3%), сверхкомплектные зубы (5,7%), макроглоссия (1,9%).

Гастроптоз выявлен у 3 пациентов (5,7%), ротация, перекрыты, изгибы желчного пузыря и выводного протока – у 7 пациентов (13,4%). Дискинезия

желчевыводящих путей была выявлена в большом процентном соотношении у 22 (42,3%) пациентов с НДСТ и ПМК и зачастую сопровождала другие заболевания ЖКТ. Выше названные патологические нарушения подтверждены соответствующими параклиническими исследованиями (УЗИ, ЭФГДС).

При изучении клинических проявлений поражений органов желудочно-кишечного тракта обнаружены симптомы хронического гастрита, объединенные в несколько синдромов.

Болевой синдром отмечен у 7 (13,4%) человек. Боли локализовались в подложечной области, имели ноющий, тупой характер, без иррадиации. Провоцировались боли приемом обильной, острой пищи и сопровождались ощущением переполнения, распирающего в верхней части живота и тошнотой. При пальпации подложечной области отмечалась разлитая болезненность.

У 8 пациентов (15,3%) выявлен диспептический синдром. Все эти больные предъявляли жалобы на изжогу, отрыжку кислым, запоры. При объективном исследовании выявлялась умеренная разлитая болезненность в подложечной области, иногда при пальпации сигмовидной кишки отмечалась ее спазмированность. В 3(5,7%) случаях диспепсия носила бродильный характер и проявлялась жалобами на метеоризм, отрыжку тухлым, эпизодическую рвоту, неустойчивый стул, поносы. У этих пациентов объективные признаки поражения желудка (боль при пальпации подложечной области) сочетается с кишечными симптомами: вздутием и чувствительностью при пальпации в средней части живота. При эндоскопическом исследовании 22 пациентов (42,3%) в большинстве случаев отмечен поверхностный гастрит, проявляющийся экссудативными изменениями (17,3%): отеком, гиперемией, изменением рельефа слизистой оболочки преимущественно антрального отдела.

Анализ внутренних фенотипических признаков у пациентов с НДСТ и ДСТС показал, что глазные проявления характеризуются развитием миопии различной степени у 13 (25%) пациентов наблюдаемой группы. При этом

степень миопии совпадала с выраженностью ПМК. Так, у пациентов с 1 степенью ПМК зачастую наблюдалась первая степень миопии (23,7%), а у больных с пролапсом митрального клапана 2-й степени миопии – у 3 (3,1%) пациентов. При этом астигматизм, анизометропия и дегенерация сетчатки у обследованных лиц не выявлен.

У 9 (17,3%) больных ДСТ отмечается появление экхимозов, гематом и синяков при незначительной травме кожи. Кровоточивость выражена слабо и чаще отмечается из носовых ходов, реже наблюдается желудочное, кишечное или почечное кровотечения, устанавливаемые эндоскопическими методами.

Следовательно, у пациентов с НДСТ и ДСТС выявляются также внутренние фены, проявляющиеся поражением органов зрения, патологией органов брюшной полости и почек. Частота их зачастую зависела от степени дисплазии соединительной ткани.

Таким образом, анализируя клинические проявления у пациентов с ДСТ следует сказать, что внешние фены у пациентов с ПМК проявлялись костно-скелетными, кожными, суставными формами и наличием малых аномалий развития. У пациентов с НДСТ и ДСТС выявляются также внутренние фены, проявляющиеся поражением органов зрения, патологией органов брюшной полости и почек.

Мало изучены отличия параметров ЭХО-КС при разных дисплазиях сердца от показателей у лиц без дисплазий сердца, причем полученные данные носят противоречивый характер [85]. Что касается зависимости параметров ЭХО-КС при НДТС, то они, даже при ДСТС изучались недостаточно.

В оценке общего статуса больных наиболее частым по частоте возникновения и степени выраженности были жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы: это кардиалгии- 41 пациент (78,8%), ощущения «сердечного дискомфорта» - 18 пациентов (34,6%), сердцебиение - 20 пациентов(38,4%), перебои в работе сердца 11 пациентов (21,1%), головокружение, общая слабость при резком снижении артериального давления в положении ортопное- 9 пациентов (17,3%). При этом важно, что

частота встречаемости этих клинических симптомов находилась в прямой зависимости от степени ПМК и регургитации ( $r=+0,502$ ).

При определении характера боли было выявлено, что они носили часто колющий характер с локализацией в области верхушки, или пациенты отмечали неопределенные ощущения «сердечного дискомфорта». Реже пациенты отмечали кратковременные эпизоды сердцебиения, перебоев в работе сердца, проявления ортостатической гипотензии. При этом часто указанные жалобы сопровождались чувством нехватки воздуха либо ощущениями затрудненного вдоха.

Так, жалобы на легкую одышку предъявляли 25 (48%) пациентов основной группы. При этом одышка средней степени преобладала и наблюдалась у 28 (52%) пациентов. Следует отметить, что по мере прогрессирования патологического процесса возрастало число больных с жалобами на одышку средней интенсивности, степень ее выраженности зависела от степени регургитации ( $r=+0,608$  и  $r=+0,589$ ).

Жалобы на легкую степень нехватки воздуха предъявляли 35(67,3%) пациентов основной группы. Среднюю степень нехватки воздуха ощущали 15 (28,8%) больных с ПМК и АРХ, при этом у 2 (3,8%) больных наблюдалась тяжелая степень ощущения нехватки воздуха. При этом следует отметить, что у основного количества больных с ПМК 2 степени наблюдалась средней степени тяжести и тяжелая степень нехватки воздуха (45,4% и 9,09%).

Как видно из приведенных данных, частота выявления различной степени жалоб со стороны дыхательной системы зависела от степени ПМК, при этом наибольшая частота жалоб наблюдалась у больных с 2 степенью ПМК.

Наиболее частой жалобой являлась жалоба на головные боли – у 44 пациентов (84,6%), интенсивность которых возрастала в зависимости как от степени ПМК, Как видно из приведенных данных, клинические проявления ПМК зависели как от его степени, так и степени регургитации. Видимо, это было обусловлено пороговыми нарушениями сердечной гемодинамики,

которое вызывало явления легкой гипоксии, особенно головного мозга, приводящего у части больных к развитию головных болей.

Обязательным в нашем плане исследований было наличие электрокардиографического исследования. Но следует отметить, что у пациентов с ДСТ ЭКГ-исследование не всегда подтверждает жалобы на аритмии в работе сердца. Проведенные в этом плане исследования показали, что в основном ПМК и АРХ сопровождается определенными изменениями ЭКГ.

Так, одним из наиболее частым проявлением нарушения функции автоматизма синусового узла, являлась синусовая тахикардия у 8 (15,3%) пациентов. Но при этом следует отметить, что при общем анализе больных было выявлено, что ЧСС колебалась в широких пределах: от 56 до 110 уд/мин составляя в среднем  $83,84 \pm 0,87$  ударов в минуту.

Полученные нами сведения подтверждают данные литературы, в которых показана широкая вариабельность ЧСС на ЭКГ в состоянии покоя и в половине случаев может не превышать нормальных величин. Наши исследования показали, что по мере увеличения ЧСС происходит утяжеление патологического процесса. Качество жизни пациентов ухудшалось в связи учащение эпизодов тахикардии в течении суток у 5 (9,6%) пациентов.

У 2 (3,8%) пациентов обследованных больных была выявлена синусовая аритмия, которая проявлялась существенными периодическими изменениями интервала R-R.

Синусовая брадикардия была диагностирована у 1 (1,9%) пациента основной группы. При этом следует отметить, что у этого пациента были признаки гипотонии, что проявлялось признаками нехватки воздуха. Это было характерно для больного с СВД и ваготонией.

Синусовая тахикардия обычно наблюдалась у пациентов с признаками симпатикотонии и гиперсимпатикотонии, в основном была связана с физическими нагрузками. Она сочеталась с умеренной одышкой, умеренной

или выраженной нехваткой воздуха, что существенно сказывалось на качестве жизни пациентов.

При анализе данных ЭКГ было выявлено, что одним из наиболее частых проявлений при ДСТС также является предсердная и желудочковая экстрасистолия, наши данные были полностью сопоставимы с литературными данными. Так различные формы экстрасистолии встречались у 10 (19,2%) пациентов.

Наши наблюдения у пациентов с выраженными проявлениями НДСТ показали, что предсердная экстрасистолия покоя возрастала при физической нагрузке в 1,5-2 раза.

В наших наблюдениях желудочковые экстрасистолии наблюдались преимущественно у пациентов с ПМК со 2-й степенью регургитации с миксоматозной дегенерацией пролабирующих створок – 3 пациента (5,7%), и совпадали с периодами максимальных физических нагрузок. Видимо, возникновение наджелудочковых экстрасистол связано с увеличением и изменением электрической активности клеток левого предсердия, подвергающегося раздражению в период систолы пролабирующей миксоматозно измененной створкой митрального клапана и/или струей митральной регургитации. Наряду с этим в развитии желудочковой экстрасистолии важную роль играют вегетативные дисфункции, малые аномалии развития сердца, а также снижение тканевого содержания магния.

Метаболические изменения в миокарде, также присутствовали у пациентов с ПМК и АРХ, при этом они имели наибольшую частоту распространения – 32 (61,5%) больных, данные нарушения мы расценивали как метаболическую кардиомиопатию. При этом нарушение реполяризации в 11 (21,1%) наблюдалось увеличение амплитуды зубца Т  $V_{2-4}$ , синдром « $TV_2 > TV_6$ » и укорочение сегмента ST или инверсия зубца Т, смещение сегмента ST  $V_2-V_3$  вниз от 0,5 до 1,0 мм.

При этом электрокардиографические изменения были больше выявлены у больных с ПМК 2 степени.

При проведении ЭхоКГ нами была выявлена зависимость нарушений сердечной гемодинамики в зависимости от степени регургитации. Так, если у пациентов с ПМК 1-й степени и АРХ значения КДР и КСР имели лишь тенденцию к повышению, сохраняясь в пределах верхних значений нормы ( $4,90 \pm 0,054$ ). То у пациентов с ПМК 2-й степени показатели сердечной гемодинамики изменялись более выражено ( $5,14 \pm 0,28$ ). При этом превышение нормативных величин мы наблюдали у всех больных с ПМК 2 степени. Значения ФВ имели тенденцию к снижению по отношению к контрольной группе у больных с 1 степенью ПМК и АРХ ( $68,57 \pm 0,67$ ) и имели более выраженное снижение при ПМК 2 степени ( $60,2 \pm 1,52$ ). Снижение данного показателя мы наблюдали у 12 (40%) обследованных с ПМК 1 ст и у 11 (50%) больных с ПМК 2 степени. Значения УОС имели тенденцию к увеличению, превышение нормативных величин нами было выявлено у 15 (50%) и 12 (54,4%) больных с ПМК 1-й и 2 степени ( $68,09 \pm 1,37$  и  $74,38 \pm 8,55$ ). Показатели задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки сохранялись в пределах верхних значений нормы ( $0,91 \pm 0,013$  и  $0,99 \pm 0,04$  в 1 и 2 группе соответственно). Превышение нормативных величин этих показателей мы наблюдали у 10 (33,3%) и 11 (50%) пациентов соответственно в группе с ПМК 1 и ПМК 2 степенью. Следует сказать, что значения САД и ДАД сохранялись в пределах возрастной нормы. Однако у всех больных мы наблюдали учащение сердцебиения по мере пролабирования створок ( $78,78 \pm 0,85$  и  $82,20 \pm 3,53$  в 1 и 2 группе соответственно).

Как видно из приведенных данных, изменения показателей сердечной гемодинамики выявляются не у всех пациентов с ПМК и АХР. Но в месте, с тем следует сказать, что отклонение в показателях сердечной гемодинамики проявлялись больше у пациентов со 2 степени ПМК, что на наш взгляд, связано более выраженной пролабированием створок и увеличением выброса крови обратно в левое предсердие.

Известно, что различия соединительных тканей до некоторой степени обусловлены незначительной вариабельностью размеров и ориентации коллагеновых фибрилл. В сухожилиях они собраны в толстые параллельные пучки, в коже расположены менее упорядоченно. В костях фибриллы строго организуются вокруг гаверсовых каналов, ригидность этой архитектуре придает гидроксиапатит. Основной коллаген сухожилий, кожи и костей (коллаген 1 типа) состоит из двух полипептидных цепей, продуктов разных структурных генов. Различия между перечисленными тканями в большой мере связаны с разной экспрессией структурных генов коллагена 1 типа, т. е. с разным количеством синтезируемого коллагена, толщиной и длиной образующихся фибрилл и их расположением.

Некоторые различия между соединительными тканями обусловлены присутствием ткани - или органоспецифических генных продуктов. Кости содержат белки, играющие важнейшую роль в минерализации коллагена, аорта — эластин и сопутствующий микрофибриллярный белок, несколько типов коллагена и другие компоненты. Базальная мембрана, лежащая под всеми эпителиальными и эндотелиальными клетками, содержит коллаген IV типа и другие тканеспецифические макромолекулы, а кожа и некоторые другие соединительные ткани - небольшие количества особых видов коллагена.

Исходя из выше приведенного, исследование показателей метаболизма компонентов соединительной ткани позволяет оценивать ее генетический дефект, касающийся уменьшения поперечных связей в фибриллах коллагена, и получить представления об активности процессов перестройки соединительной ткани, возникающей в каждом конкретном случае НДСТ.

Изучение метаболизма одного из основных белковых компонентов волокнистой части соединительной ткани — оксипролина - предусматривало исследование его по уровню экскреции с мочой. Именно аминокислота оксипролин участвует в образовании поперечных связей в молекуле

коллагена и определяет, таким образом, прочность и стабильность коллагеновых волокон.

Наши исследования показали, что наблюдалось достоверное повышение экскреции суммарного оксипролина как у пациентов с ПМК 1 степени и АРХ ( $25,03 \pm 0,66$  мкмоль/л) так и у пациентов с ПМК 2 степени ( $27,09 \pm 0,42$  мкмоль/л) относительно значений практически здоровых лиц. При этом повышение уровня данной аминокислоты наблюдалось у 18 (60%) пациентов с ПМК 1 степени и АРХ и 16 (72,2%) пациентов с ПМК 2 степени.

В последнее десятилетие также особое внимание исследователей обращено на важность регуляции фибриллярных белков экстрацеллюлярного матрикса – ионами магния и металлопротеазами [48,97]. Низкие концентрации  $Mg^{+2}$  влияют на деятельность сердечно-сосудистой системы, диспластические нарушения клапанного аппарата сердца, увеличение глубины пролабирования митрального клапана, степени митральной регургитации, размер левого предсердия и частоты миксоматозной регенерации пролабирующих створок митрального клапана, аритмии сердца [55,56].

В связи с этим нами были также исследованы уровень магния в сыворотке крови больных с ПМК в зависимости от степени ПМК.

Проведенные в этом плане исследования показали тенденцию к снижению уровня магния у пациентов как с 1-й степенью ПМК ( $0,902 \pm 0,022$  моль/л) так и со 2-й степенью ПМК ( $0,759 \pm 0,038$  моль/л). При этом у больных с ПМК 2 степенью, наблюдалось достоверное снижение содержания магния по отношению к контролю. У данной группы пациентов уровень его в сыворотке крови снизился в 1,2 раза ( $P < 0,05$ ) относительно значений как практически здоровых лиц так и лиц с ПМК 1 степени и АРХ.

Учитывая, что снижение магния ведет к повреждению эндотелия, нарушению пространственной организации коллагена и эластина, ответственной за формирование компонентов экстрацеллюлярного матрикса, а также ферментов, принимающих участие в процессе фибриллогенеза [45],

можно предположить, что низкий уровень магния у пациентов со 2-й степенью ПМК, является одним из запускающих механизмов пролабирования створок клапанов.

Дисплазия соединительной ткани характеризуется многообразием клинических проявлений, включающих как системные наследственные синдромы с преимущественным поражением коллагена, так и локомоторные, локомоторно-висцеральные симптомокомплексы, которые не укладываются ни в один из известных синдромов. Диспластикозависимые поражения в организме проявляются проградиентным вовлечением в патологический процесс органов дыхания, сердца, сосудов, почек, кожи и опорно-двигательной системы. Ассоциированные формы НДСТ характеризуются рецидивирующими, хроническими воспалительными заболеваниями в диспластикозависимых органах и системах.

Проведенный анализ клинических данных позволяет выделить у 36 (69,2%) обследованных больных клинические и анамнестические признаки, указывающие на иммунные нарушения.

Необходимо отметить, что типичным для НДСТ являются рецидивирующее, хроническое течение воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, ЛОР- органов, легких, почек, кожи, что, вероятно, обусловлено проградиентным развитием заболевания и не зависит от пола больных. Эти данные были подтверждены нашими исследованиями.

Так, у 23,3% пациентов с ПМК 1 степени и АРХ и в половине наблюдений (45,4%) у пациентов с ПМК 2 степени наблюдались повторные заболевания ЛОР органов (отиты, синуситы, ангины).

В изучаемой выборке в большом процентном соотношении встречались повторные ОРВИ (13,3% и 31,8%), бронхиты (3,3% и 27,2%), а также с наибольшей частотой по сравнению с пациентами с ПМК 1 ст у больных с ПМК 2 степени наблюдались пневмонии с затяжным течением - 22,7%, против 6,6%.

У преобладающего количества больных наблюдалась рецидивирующая герпесвирусная инфекция как в 1 группе 43,3% так и в во 2 группе (68,1%), у девушек были нередки случаи кандидозного вульвовагинита (6,6% и 9,09%) и инфекции мочевыводящих путей (13,3% и 18,1%).

У части пациентов с НДТС и ПМК наблюдались гнойные и грибковые поражения кожи (10% и 18,1%).

При анализе течения воспалительных заболеваний нередко отмечалась неэффективность адекватно проводимой антибактериальной и противовоспалительной терапии, течение острых воспалительных заболеваний приобретало затяжной характер, а обострения хронических сопутствующих заболеваний - рецидивирующий.

У 1/3 пациентов отмечается одновременное сочетание несколько клинических симптомов иммунных нарушений с анамнестическими, что существенно увеличивает вероятность иммунологических поломок [106].

Оценка полученных результатов по частоте встречаемости показала (табл. 3.4.1), что наибольшее диагностическое значение для установления вероятного иммунопатологического состояния имеют неоднократные острые пневмонии, вирусные респираторные заболевания, рецидивирующая герпесвирусная инфекция, рецидивирующие бронхиты, гнойные заболевания ЛОР-органов.

Таким образом, клинические проявления ДСТ включают в себя более или менее постоянное сочетание не только признаков, являющихся выражением диспластикозависимых кардио-респираторных, костно-мышечных и астеноневротических проявлений, но и симптомов сопутствующих инфекционно-воспалительных заболеваний. Вероятно, последние симптомокомплексы являются не случайными ассоциациями с НДТС и их возникновение обусловлено как вероятными иммунными поломками, но и связано с влиянием тех факторов, которые направлены на компенсацию дефектов в иммунной системе. В связи с этим дальнейшие

исследования были направлены на установление у пациентов НДТС дефектов в иммунной системе.

У значительной части обследованных (69,2%) выявлено достоверное снижение числа Т-лимфоцитов как в первой группе ( $1218,0 \pm 33,6$ ) так и во второй й ( $977,0 \pm 55,1$ ) при этом у больных с ПМК снижение количества Т-лимфоцитов было достоверно как по отношению к показателям здоровых, таки к показателям пациентов с ПМК 1 степени. Данное снижение количества Т-лимфоцитов как правило, сочеталось со снижением способности Т-клеток к пролиферации под действием митогена ФГА. Выявлены также иммунорегуляторные расстройства. Число В -лимфоцитов, в периферической крови также было сниженным по сравнению со здоровыми людьми ( $301,0 \pm 2,1$  и  $305,0 \pm 3,8$  в 1 и 2 группе соответственно). Указанные сдвиги в целом свидетельствуют о формировании клеточного иммунодефицита.

В гуморальном звене выявлена гипогаммаглобулинемия А и гипериммуноглобулинемия М.

Сравнение дисперсий контрольной группы и лиц с ДСТ с помощью точного метода Фишера показывает, что определяющим в изменении содержания Т и В лимфоцитов, уровней Ig М и А, является НДТС. Диспластикозависимые иммунные сдвиги усугубляются расстройствами гемодинамики и изменениями функции внешнего дыхания, ведущими к тканевой гипоксии.

Можно предположить, что отмечаемый у пациентов ПМК в сочетании с нарушениями сердечного ритма дефицит гуморального звена иммунитета сопровождается фиксацией средних иммунных агрегатов в тканях миокарда.

Следует отметить, что низкий уровень IgА у больных с ПМК 2 степени ( $1,910 \pm 0,115$ ) может стимулировать повышение уровня IgЕ, что приводит к нарушению процессов распознавания антигена, в частности, соединительнотканых структур, к хронической стимуляции системы, ответственной за выработку IgЕ [129].

Таким образом, проведенный анализ клинических данных позволяет выделить у 53,8% обследованных больных клинические и лабораторные признаки, указывающие на развитие иммунной недостаточности. С позиции доказательной медицины изучена диагностическая ценность выявленных клинических и анамнестических признаков, указывающих на развитие у пациентов НДТС иммунных нарушений.

Как было отмечено ранее, у пациентов с НДСТ с наличием ДСТС отмечается существенное снижение уровня магния в сыворотке крови. В связи с этим, в зависимости от степени выраженности ПМК пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа 27 пациента с ПМК, леченные препаратом "Магне В6", в суточной дозе 3,0 (по 2 таблетки 3 раза в день в течении 10 дней, в дальнейшем по 1 таблетке 3 раза в день в течение 6 месяцев и 2 группа – 25 пациентов которые не получали лечение. Эффективность терапии оценивали в зависимости от степени ПМК, при этом группы были разделены: 1-я А подгруппа - 15 пациентов с ПМК I степени и АРХ; 1я Б подгруппа – 12 пациента с ПМК II степени. 2 группа также была разделена на две подгруппы 2-я А подгруппа - 15 пациентов с ПМК с регургитацией I степени и АРХ и 2-я В подгруппа – 10 пациентов с ПМК II степенью регургитации и не получавшие лечение.

Обследование проводили при поступлении и через 6 месяцев от начала лечения. Оценку эффективности проводили на основании клинико-лабораторных и инструментальных исследований. Контролем для всех сравниваемых групп были данные от 20 условно здоровых лиц, давших информационное согласие на проведение исследования.

Проведенные исследования показали высокую эффективность предлагаемых методов лечения НДСТ с ПМК (табл. 3.5.1). Так, при использовании Магне В6 (группа 1) частота жалоб больных на одышку статистически значительно уменьшилась в 2,5 ( $P < 0,001$ ) и 2,1 ( $P < 0,001$ ) раза, жалобы на нехватку воздуха уменьшились достоверно в 8 ( $P < 0,001$ ) и 4 ( $P < 0,01$ ) раза, соответственно степени регургитации. Наблюдаемая у этих

больных до лечения одышка средней степени выраженности переходила у части больных на легкую степень. Наблюдаемая до лечения у данных больных выраженная и умеренная нехватка воздуха у 13,3% и 25% больных сохранялась в виде легкой степени выраженности нехватки воздуха.

Больные полностью перестали предъявляли жалобы на головные боли. Частота выявления нарушений в ЭКГ у пациентов данной группы снизились в 2,5( $P<0,01$ ) и 3,0( $P<0,01$ ) раза, соответственно подгруппам. Как видно из приведенных данных, назначение Магне В6 оказывало благоприятное влияние, способствуя существенному снижению клинических проявлений пролапса митрального клапана.

Полученные данные указывают на высокую эффективность комплексного применения Магне В6 для лечения НДСТ с ДСТС. На наш взгляд, это обусловлено существенным улучшением синтеза коллагена и эластина в фибробластах под влиянием ионов магния. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, в которых показано, что шестимесячный курс терапии препаратами магния обеспечивает отчетливую обратную динамику клинической симптоматики проявлений НДСТ.

Следует сказать, что у больных с НДСТ и наличием ДСТС отмечались определенные изменения показателей доплер-эхографии, выраженность которых возрастал в зависимости от степени регургитации. Фармакотерапия ДСТС у пациентов с использованием Магне В6 в течение 6-х месяцев показал позитивную динамику. Так, у пациентов 1 группы выявлено улучшение основных показателей, характеризующих ритм и сократительную активность сердца. Это проявлялось снижением показателей КДР, КСР, уровня систолического и диастолического АД, числа сердечных сокращений на фоне увеличения параметров фракции выброса, УО сердца, МОК. Однако эти изменения носили статистически незначимый характер, особенно у пациентов со второй степенью регургитации.

После 6-месяцев курсового лечения этим препаратом по данным ЭхоКГ исследований показали КДР и КСР снизились по сравнению с

данными до лечения на 10% ( $P>0,05$ ) и 16,8% ( $P<0,01$ ) при 1-й степени регургитации, 10,3% ( $P<0,05$ ) и 16,5% ( $P<0,01$ ) при 2-й степени регургитации. Значения УО сердца также достоверно снижались на 11,9% ( $P<0,05$ ) и 9,8% относительно исходных параметров.

Толщина задней стенки левого желудочка имела тенденцию к уменьшению, тогда как значения межмембранной перегородки изменялась достоверно: снижение на 14% ( $P<0,05$ ) и 15% ( $P<0,05$ ), соответственно степени регургитации ПМК. Низкие значения фракции выброса возрастали на 11,6% и 16,9% ( $P<0,05$ ) относительно исходных параметров, соответственно. Наряду с этим отмечалось уменьшение частоты сердечных сокращений, тогда как значения САД и ДАД имели лишь тенденцию к увеличению.

Более выраженная клиническая эффективность препарата «Магне В6» у больных НДСТ с ПМК была нами отмечена после 6 месяцев лечения. Можно полагать, что отсутствие достаточно полной клинической эффективности у пациентов НДСТ и ПМК было связано с различным действием препарата Магне В6 у больных с различной степенью регургитацией клапанов. У этих больных выявлено более выраженное нарушение дилатации полости и снижение сердечного выброса.

Следовательно, наши наблюдения показывают, что препарат «Магне В6» оказывает более выраженное фармакологическое действие при длительном его применении. Клиническая эффективность возрастает в зависимости от индивидуально подобранных доз препарата, в дозе «Магне В6» по 1 таблетке 3 раза в день, т.е. 3г/сут достаточно, чтобы за 6 месяцев улучшились показатели сократительной способности миокарда, при этом не страдает основной механизм компенсации ПМК.

Таким образом, результаты исследований показали, препарат Магне В6, улучшает показатели гемодинамики и функции сердца у больных с ДСТС, что патогенетически обосновывает его назначение как адекватных препаратов профилактики.

Как было отмечено ранее, у всех больных с НДСТ и наличием ДСТС в зависимости от степени регургитации отмечается снижение содержания общего магния в сыворотке крови. В связи с этим основным патогенетическим методом лечения и профилактики НДСТ является применение препаратов магния. В основном в этом плане рекомендуют применение Магне В6, состоящий из магния и оротовой кислоты. Длительное назначение Магне В6 больным с ПМК в зависимости от степени регургитации показал существенное пополнение запасов магния в организме больных. Так, у пациентов с 1-й степенью ПМК и АРХуровень магния в сыворотке крови статистически значимо возрос с  $0,833 \pm 0,018$  моль/л до  $0,882 \pm 0,010$  моль/л ( $P < 0,05$ ).

У пациентов со 2-й степенью ПМК уровень магния в сыворотке крови был исходно существенно ниже по сравнению с показателями предыдущей группы. Однако, несмотря на это, значения его статистически значимо возросли с  $0,732 \pm 0,008$  моль/л до  $0,827 \pm 0,011$  моль/л ( $P < 0,05$ ). Несмотря на такое повышение содержания магния в сыворотке крови обследованных больных сохранялся статистически значимо ниже значений практически здоровых лиц ( $0,912 \pm 0,022$  моль/л).

Следовательно, профилактическое и лечебное применение Магне В6 в течение 6 месяцев существенно повышает уровень магния в сыворотке крови обследованных больных.

В настоящее время установлено, что  $Mg^{+2}$  входит в состав основного вещества соединительной ткани и участвует в регуляции её метаболизма. В условиях магниевых дефицита нарушается способность фибробластов продуцировать коллаген и эластазу, ответственных за формирование компонентов экстрацеллюлярного матрикса и он является универсальным кардиопротектором [23,25,58,100].

## ВЫВОДЫ

1. Внешние фенотипические признаки НДСТ у пациентов с ДСТС по степени выраженности проявлялись гипермобильностью суставов (100%), изменением формы позвоночника (42,3%), грудной клетки (36,5%), растяжимостью кожи различной степени выраженности (26,9%), малыми аномалиями развития (26,9%) и плоскостопием (20,6%).
2. У пациентов с ДСТС выявляется высокая частота внутренних фенотипических признаков НДСТ, проявляющиеся поражением органов желудочно-кишечного тракта (53,8%), зрения (25%), патологией почек (19,2%). Частота их зачастую зависела от степени дисплазии соединительной ткани.
3. У больных с ДСТС отмечалась большая частота жалоб со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы, что сопровождалось изменениями на ЭКГ в виде преобладания метаболических изменений (61,5%), нарушением функции реполяризации (21,1%) и аритмиями (19,2%).
4. Проведенный анализ данных позволяет выделить у 53,8% обследованных больных с ДСТС клинические и лабораторные признаки, указывающие на развитие иммунной недостаточности.
5. Применение препарата Магне В6 в течении 6 месяцев у больных с ДСТС способствовало значительной положительной динамике со стороны клинических проявлений, а также привела к снижению частоты нарушений на ЭКГ в 2,5 раза у больных с ПМК 1 степени и АРХ а также 3,0 раза у больных с ПМК 2 степени.

## **ПРАКТИЧЕСКИ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У каждого пациента с ДСТС для выявления синдрома НДСТ необходимо исследование на выявление таких внешних фенотипических признаков как гипермобильность суставов, деформация позвоночника и грудной клетки, а так же растяжимость кожи.
2. При лечении и диспансерном наблюдении пациентов с ДСТС необходимо учитывать наличие у данных больных сниженного иммунного статуса.
3. В комплексной терапии больных с ДСТС необходимо применение Магне В6 по 1 таб х 3 раза в день (3 гр) в течении 6 месяцев.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Шодикулова Г.З., Пулатов У.С. Диагностика и лечение дисфункции эндотелия у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Проблемы биологии и медицины, № 2. (78) Самарканд 2014 С.68-72
2. Пулатов У.С. Изучение особенности функциональной активности нейтрофилов, уровень циркулирующих иммунных комплексов у больных с дисплазии соединительной ткани сердца // Сборник трудов XV-ой научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «молодежь и медицинская наука в XXI веке» Киров 2014 С.239
3. Ибадова О.А., Пулатов У.С. Нарушение ритма сердца при лямблиозе // Проблемы биологии и медицины, № 3. (79) Самарканд 2014 С.43-44
4. Зиядуллаев Ш.Х., Турдибеков Х.И., Хайдаров М.М., Исмоилов Ж.А., Пулатов У.С. Генетические маркеры гиперреактивности бронхов при бронхиальной астме // Академический журнал Западной Сибири № 3(52) Том 10 Барселона 2014. С.19
5. Шодикулова Г. З., Пулатов У. С. Показатели фактора роста эндотелия сосудов в крови больных с первичным пролапсом митрального клапана // 3-й международный образовательный форум “Российские дни сердца” Москва 2015. С.112
6. Пулатов У.С. Оценка нарушений ритма сердца у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани // Вопросы современной медицинской науки.- Самарканд 2015 С-95
7. Пулатов У.С. Оценка состояния иммунной системы у лиц с пролапсом митрального клапана при дисплазии соединительной ткани сердца // Хыст», Всеукраинский медицинский журнал студентов и молодых ученых. - 2015, вып. 17. С.126
8. Ибадова О.А. Пулатов У.С. Диагностические ошибки при экг диагностике синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW- синдром) // 3-й

международный образовательный форум “Российские дни сердца”  
Москва 2015. С.43

9. Бабамурадова З.Б., Пулатов У.С. Прогностическая значимость дисфункции эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью // *Хыст*», Всеукраинский медицинский журнал студентов и молодых ученых. - 2016, вып. 18. С.135

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов А.Г., Манизер Е.Д. Диагностика начальной стадии сердечной недостаточности у подростков с пролапсом митрального клапана и проведение медицинского освидетельствования //Качество медицинской помощи.- 2008.- №4.- С.16-22.
2. Автандилов А.Г., Манизер Е.Д. Пролапс митрального клапана и его осложнения. Диагностика, лечение и экспертиза. Руководство.- М.: Новик, 2009.
3. Автандилов А.Г., Дзеранова К.М., Пухаева А.А., Манизер Е.Д. Магний и пролапс митрального клапана. Эффективность и точки приложения //Рациональная фармакотерапия в кардиологии.- 2010.- Т.6, №5.- С.677-684.
4. Айрапетов Д.Ю. Значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани в формировании женского бесплодия //Акушерство и гинекология.- 2008.- №2.- С.47-50.
5. Акатова Е.В., Николин О.П., Мартынов А.И. Клиническая эффективность оротата магния у пациентов с нарушениями ритма и артериальной гипертензией при пролапсе митрального клапана //Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2009.- Т.8, №8.- С.9-12.
6. Басаргина Е.Н. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца у детей // Вопр. соврем.педиатрии.- 2007.- Т.6 (6).- С.50-53.
7. Белозеров Ю.М., Османов И.М., Магамедова Ш.М. Проблема пролапса митрального клапана у детей и подростков //Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2009.- №4.- С.15-23.
8. Белозеров Ю.М., Османов И.М., Магамедова Ш.М. Новый взгляд на проблему пролапса митрального клапана у детей и подростков //Кардиология.- 2010.- №1.- С.15-23.
9. Белозеров Ю.М., Османов И.М., Магамедова Ш.М. Сложные вопросы диагностики и классификации пролапса митрального клапана у детей и подростков //Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2011.- №2.- С.70-72-73.

10. Белозеров Ю.М., Османов И.М., Магамедова Ш.М. Диагностика и классификация пролапса митрального клапана у детей и подростков //Кардиология.- 2011.- №3.- С.63-67.
11. Беляева О.В., Вишневская О.И. Синдром системной дисплазии соединительной ткани у детей с бронхолегочной патологией // Вестник РГМУ. – 2005. – 3(42) – С.121.
12. Бугаева И.В. Клинико-функциональное значение дисплазии соединительной ткани и ее влияние на течение заболеваний, вызванных воздействием факторов внешней среды //Автореф. дис...д.м.н.- Тюмень, 2010.- 39с.
13. Верещагина Г.Н. Системная дисплазия соединительной ткани. Клинические синдромы, диагностика, подходы к лечению: методическое пособие для врачей.- Новосибирск: НГМУ, 2008.- 37.
14. Верещагина Г.Н., Лисиченко О.В. Сердечно-сосудистый синдром при системной дисплазии соединительной ткани у мужчин молодого возраста //Медицинский вестник Северного Кавказа.- 2008.- №2.- С.64-67.
15. Всероссийское общество кардиологов. Российские рекомендации. Наследственные нарушения соединительной ткани //Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2009.- №8(6).- Приложение 5.- 24с.
16. Викторова И.А. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачам в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти //Автореф. дис...д.м.н.- Омск: ОмГМА, 2004.- 41с.
17. Галактионова М.Ю. Маркеры соединительнотканной дисплазии у детей с нарушениями ритма и проводимости сердца //Мать и дитя в Кузбассе.- 2011.- №3 (46).- С.56-59.
18. Глотов А.В. Клиническая и структурно-функциональная характеристика иммунной системы при дисплазии соединительной ткани // Автореф. дис...д.м.н.- Новосибирск: НГМА, 2005.- 39с.
19. Глотов А.В., Миниевич О.Л. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз при дисплазии соединительной ткани и заболеваниях, ассоциированных с ней // Омский научный вестник. – 2005. – №1(30). – С. 107 – 110.

20. Гнусаев С.Ф. Синдром соединительнотканной дисплазии сердца у детей //Лечащий врач.- 2010.- №8.- С.40-44.
21. Громова О. А. Магний и пиридоксин: основы знаний. Новые технологии диагностики и коррекции дефицита магния. Обучающие программы ЮНЕСКО, Москва, РСЦ Институт микроэлементов, Юнеско. 2006. 176 с.
22. Громова О.А, Гоголева И.В. Применение магния в зеркале доказательной медицины и фундаментальных исследований в терапии //Фарматека. - 2007. - том 146, №12. - С. 3–6.
23. Громова О.А., Торшин И.Ю. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния //Русский медицинский журнал.– 2008.– №4.- С.230–239.
24. Громова О.А. Молекулярные механизмы воздействия магния на дисплазию соединительной ткани // Дисплазия соединит.ткани. – 2008. – № 1. – С. 23–32.
25. Дедова В.О., Доценко Н.Я., Боев С.С. и др. Распространенность дисплазии соединительной ткани (обзор литературы) //Медицина и образовании в Сибири.- 2011.- №2.- С.
26. Дмитрачков, В.В. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани / В.В. Дмитрачков // Медицинский журнал: рецензируемый научно-практический журнал /Белорусский государственный медицинский университет. 2006. №3. - С.20-23.
27. Давтян К.У. Диспластические синдромы и фенотипы как возможный предиктор развития фибрилляции предсердий у больных с ишемической болезнью сердца / Дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. -СПб. 2009. - 146 с.
28. Домницкая Т. М. Аномально расположенные хорды. М.: Медпрактика. 2007.- 95 с.
29. Домницкая Т.М., Дьяченко А.В., Куприянова О.О., Домницкий М.В. Клиническое значение применения магния оротата у подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. //Кардиология.- 2005.- Т.45(3).- С.76–81.

30. Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Евтушенко О.С. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии.- Донецк: ИД Заславский, 2009.- 361с.
31. Земцовский Э.В. Диагностика и лечение дисплазии соединительной ткани //Медицинский вестник.- 2006.- №11(354).- С.13.
32. Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. - СПб.: изд-во «Ольга», - 2007. - 80 с.
33. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца – СПб.: ТОО «Политекст-Норд-Вест», 2000. – 115 с.
34. Земцовский Э.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Состояние и перспективы развития представлений о наследственных расстройствах соединительной ткани // Дисплазия соединит.ткани. – 2008. – № 1. – С. 5–9.
35. Земцовский Э.В. и др. Алгоритмы диагностики распространенных диспластических синдромов и фенотипов. Теоретические подходы и практическое применение классификации //Артериальная гипертензия.- 2009.- Т.15, №2.- С.162-165.
36. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация). – СПб.: Невский диалект, 2000. – 271 с.
37. Кадурина Т.И. Поражение сердечно-сосудистой системы у детей с различными вариантами наследственных болезней соединительной ткани // Вестник аритмологии. – 2000. – №18. – С.87 – 92.
38. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Принципы реабилитации больных с дисплазией соединительной ткани // Лечащий врач. – 2010. – Т. 40. – С.10–16.
39. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани.- СПб.: ЭЛБИ, 2009.- 714с.
40. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Современные представления о дисплазии соединительной ткани //Казанский медицинский журнал.- 2007.- Т.88, №5 (приложение).- С.2-5.

41. Калдыбекова А.А. Особенности вторичного пиелонефрита у детей на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани //Дисс....к.м.н.- Екатеринбург, 2008.- 111с.
42. Клеменов А.В. Внекардиальные проявления дисплазии соединительной ткани при пролапсе митрального клапана //Рос.кардиологический журнал.- 2004.- №1 (45).- С.87-89.
43. Клеменов А.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. М., 2005. 136 с.
44. Клеменов А.В. Препараты магния в патогенетической терапии недифференцированной дисплазии соединительной ткани и пролапса митрального клапана //Кардиология.- 2007.- №3.- С.2-4.
45. Клеменов А.В. и Мартынов А.И.. Пролапс митрального клапана: клинико-патогенетический анализ с позиции дисплазии соединительной ткани. (2008)
46. Комиссарова Л.М., Карачаева АН., Кесова М.И. Течение беременности и родов при дисплазии соединительной ткани //Акушерство и гинекология.- 2012.- №3.- С.4-8.
47. Кондусова Ю.В., Почивалов А.В. Комплексная терапия больных бронхиальной астмой, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани // Сб. науч. тр., посвящ. 65-летию ГУЗ «Воронежский областной специализированный дом ребенка. - Воронеж, 2008. - С. 55-58.
48. Кондусова Ю.В., Почивалов А.В. Особенности течения бронхиальной астмы, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани у детей // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии : тез.докл. VII Рос. конгресса. - М., 2008. - С. 273-274.
49. Кондусова Ю.В., Почивалов А.В., Домбровский С.В. Бронхиальная астма, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани у детей: особенности течения и реабилитации // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 230-235.
50. Кондусова Ю.В., Почивалов А.В., Крюкова Л.Б., Брежнев Г.Н. Особенности клинических проявлений бронхиальной астмы, ассоциированной с

синдромом дисплазии соединительной ткани у детей // Научно-медицинский вестник Черноземья. – 2008. - № 33. - С. 115-118.

51. Кондусова Ю.В., Черток Е.Д. Нарушение психосоциальной адаптации у детей с различной соматической патологией // Материалы II международ. науч. конф. молодых ученых–медиков. - Курск, 2008. - Т. 3. - С. 46-47.
52. Н. А. Коровина, Т. М. Творогова, Л. П. Гаврюшова. Применение препаратов магния при сердечно – сосудистых заболеваниях у детей. Медицинский научно – практический журнал «Лечащий врач» №3, 2006. – с. 17 – 30.
53. Кубышкин В.Ф., Захарьян Е.А. Биохимические, морфологические и доплерометрические критерии дисплазии соединительной ткани при варикозной болезни вен нижних конечностей //Кровообіг та гемостаз.- 2007.- №1.- С.85-89.
54. Кучмаева Т.Б. Роль экспираторного стеноза трахеи и главных бронхов в развитии дыхательной недостаточности у больных с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Автореферат дис. К.м.н. Владикавказ, 2008. С. 21
55. Лимонов И.А, Полятыкина Т.С. Ремоделирование левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью при наличии синдрома дисплазии соединительной ткани // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – №1. – С. 36 – 39.
56. Мартынов А.И., Акатов Е.В. Результаты длительного наблюдения и фармакотерапии у пациентов с идиопатическим пролапсом митрального клапана. Сибирский медицинский журнал № 3-2 / том 26 / 2011. - С. 27 – 30
57. Мартынов А.И., Степура О.В., Остроумова О.Д. Врожденные дисплазии соединительной ткани // Вестник РАМН. – 1998. – №2. – С.47 – 54.
58. Мовшович Б.Л., Лисица Л.Н. Биохимические методы оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы у юношей с пролапсом митрального клапана и их коррекция, Саратов – 2009.-С.9-16

59. Москвина Ю., Нечаева Г. Адренореактивность у пациентов с аритмическим синдромом, ассоциированным дисплазией соединительной ткани, на фоне приема магния оротата //Кардиология.- 2011.- Т.51, №3.- С.54-57.
60. Мравян С.Р., Петрухин В.А. Особенности течения беременности и родоразрешения у больных с некоторыми дисплазиями соединительной ткани //Росс.вестник акушера-гинеколога.- 2013.- №4.- С.111-119.
61. Нестеренко З.В. Классификационные концепции дисплазии соединительной ткани //Здоровье ребенка.- 2010.- №5 (26).- С.131-135.
62. Нечаева Г.И. и соавт. К проблеме дисплазии соединительной ткани в патологии сердечно-сосудистой системы у детей. Журнал «здоровье ребенка» 4(7) 2007.- с. 20-24
63. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Друк И.В. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями //Врач.- 2006.- №1.- С.19-23.
64. Нечаева Г.И. Вариабельность сердечного ритма у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани //Дисплазия соединит.ткани. – 2008. – № 1. – С. 10–13.
65. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов.- Омск, 2007.- 188с.
66. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Друк И.В., Вершинина М.В. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты // Пульмонология. – 2004. – №2. – С. 116 – 119.
67. Нечаева Г.И., Друк И.В., Тихонова О.В. Терапия препаратами магния при первичном пролапсе митрального клапана // Лечащий врач. – 2007. – № 6. – С. 2–7.
68. Нечаева Г.И., Конев В.П., Викторова И.А. и др. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти // Рос.медицинские вести. – 2004. – № 3. – С.25 – 32.

69. Нечаева Г.М., Яковлев В.М., Друк И.В., Тихонова О.В. Нарушения ритма сердца при недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Медицина неотложных состояний .- 2011.- №1-2.- С.43–47.
70. Нечаева Г.М., Яковлев В.М., Конев В.П. и др. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение // Лечащий врач.- 2008.- №2.- С.22–28.
71. Николаев К.Ю., Отева Э.А., Николаева А.А. и др. Дисплазия соединительной ткани и полиорганная патология у детей школьного возраста //Педиатрия.- 2006.- №2.- С.89-92.
72. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А., Биологическая роль макро–и микроэлементов у человека и животных. – СПб: Наука, 2008. – С. 145–418.
73. Одинец Ю.В., Панфилова Е.А. Клинико-биохимическое сопоставления при синдроме дисплазии соединительной ткани сердца у детей //Росс. Вестник перинатологии и педиатрии.- 2005.- №5.- С.28-31.
74. Орлов В. Н. Руководство по электрокардиографии. 3-е издание. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2003.- 528 с.
75. Осипенко И.П. Биохимические маркеры недифференцированной дисплазии соединительной ткани у пациентов с идиопатическим пролапсом митрального клапана //Рос.медико-биологический вестник им.акад. И.П. Павлова.- 2013.- №1.- С.38-44.
76. Острополец С.С. К проблеме дисплазии соединительной ткани в патологии сердечнососудистой системы у детей //Здоровье ребенка.- 2007.- №4(7).- С.15-20.
77. Перекальская М.А., Макарова Л.И., Верещагина Г.Н. Нейроэндокринная дисфункция у женщин с системной дисплазией соединительной ткани //Клиническая медицина.– 2002.– Т.80, № 4.– С.48–51
78. Перетолчина Т. Ф. Пролапс митрального клапана и аномальные хорды как проявление синдрома дисплазии соединительной ткани. Екатеринбург, 2000.- 72 с.

79. Поливода С.Н., Черепок А.А., Сычев Р.А. Структурно-функциональная перестройка крупных артерий при гипертонической болезни: роль нарушений метаболизма соединительной ткани //Клиническая медицина.- 2004.- №8.- С.30-35.
80. Пономаренко Ю.В. Гипермобильность суставов при синдроме недифференцированной соединительнотканной дисплазии //Казанский медицинский журнал.- 2007.- Т.88, №5. (прил.).- С.15-17.
81. Порядин Г.В., Богинская О.А., Обрубков С.А. и др. Особенности состояния вегетативной нервной системы у детей с близорукостью, ассоциированной с недифференцированной дисплазией соединительной ткани //Патол.физиол. и экспер.терапия.- 2013.- №3.- С.27-30.
82. Пшепий А.Р. Оценка эффективности терапии препаратом Магне В6 при различных диспластических синдромах и фенотипах // Дисплазия соединит.ткани. – 2008. – № 1. – С.19–22.
83. Рачин А.П., Сергеев А.В., Михейкина О.В. Дефицит магния: возможности применения препарата магне В6 // Фарматека.- 2008.- №5.-С. 54–60.
84. Рачок Л.В., Дубовик Т.А., Черноглаз П.Ф., Максимчик А.В. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани //Кардиология в Белорусии.- 2008.- №1 (1).- С.105-114.
85. Руда М.М., Парфенова Е.В., Карпов Ю.А. Предшественники эндотелиальных клеток: роль в восстановлении функции эндотелия и перспективы терапевтического применения // Кардиология.- 2008.- №1.- С.66-73.
86. Руководство по клинической иммунологии и аллергологии, иммуногенетике и иммунофармакологии (для врачей общеклинической практики)/ Под ред. В.И. Покровского.- М.: Триада, 2005.- 1072с.
87. Скальная М.Г., Нотова С.В. Макро– и микроэлементы в питании современного человека; эколого–физиологические и социальные аспекты. – М.: РОМЭМ, 2004. – 310 с.

88. Смольнова Т.Ю. Особенности гемодинамики и ее связь с некоторыми клиническими проявлениями у женщин при дисплазии соединительной ткани //Клиническая медицина.- 2013.- №10.- С.43-48.
89. Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Савельев С.В., Петрова В.Д. Дисплазия соединительной ткани как одна из возможных причин недержания мочи у женщин с пролапсом гениталий //Урология.– 2001.– №2.– С.25 – 30.
90. Спивак Е.М. Синдром гипермобильности суставов у детей и подростков: Монография.- Ярославль, 2003.- 128с.
91. Стародубцева М.С. Состояние кардиодинамики у детей с малыми аномалиями развития сердца // Вестник РГМУ. – 2005. – №3(42). – С.137.
92. Степура О.Б., Мельник О.О., Шехтер А.Б. и др. Результаты применения магниево-оротовой соли (Магне В6) при лечении больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана. //Рос. Мед. Вестник.- 1999.- Т.4 (2).- С.64–69.
93. Сторожков Г.И., Верещагина Г.С., Малышева Н.В. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана //Сердечная недостаточность.- 2001.- Т.2, №6.- С.
94. Суркина И.Д., Гуревич К.Г., Мельник О.О. и др. Снижение способности лимфоцитов крови продуцировать интерферон- $\gamma$  у больных с идиопатическим пролабированием митрального клапана //Терапевтический архив.- 2005.- №9.- С.74-76.
95. Татенкулова С.Н., Мареев в.Ю., Зыков К.А. и др. Иммуные механизмы воспаления при дилатационной кардиомиопатии // Кардиология.- 2009.- №2.- С.4-8.
96. Тер-Галстян А.А., Галстян Ар.А. К проблеме терапии пролапса митрального клапана и синдрома вегето-сосудистой дистонии у детей и подростков //Медицинский журнал Армении НАН РА.- 2013.- Т.LIII, №1.- С.78-87.
97. Тихонова О. В. Вариабельность сердечного ритма у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед.наук.- Омск, 2006.- 22 с.

98. Торшин И.Ю., Громова О.А. Возможные молекулярные механизмы воздействия магния на дисплазию соединительной ткани //Рос.медицинский журнал.- 2008.- №2.- С.10-14.
99. Трисветова Е.Л. Клинические проявления при недифференцированной дисплазии соединительной ткани //Здравоохранение.- 2007.- №4.- С.46-49.
100. Трисветова Е.Л., Черствый Е.Д., Юдина О.А. Анатомия редких малых аномалий сердца //Архив патологии.- 2008.- Т.70 (1).- С.37-42.
101. Тябут Т.Д., Каратыш О.М. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани //Современная ревматология.- 2009.- №2.- С.19-23.
102. Филипенко П.С., Малоокая Ю.С. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании пролапса митрального клапана //Клин.медицина.- 2006.- Т.84(12).- С.13–19.
103. Фролова Т.В., Охупкина О.В. Особенности микроэлементного баланса при диспластико зависимой патологии недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей // Рос.сб. науч. трудов с междунар. участием «Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы». – М.–Тверь–Сб., 2010. – С. 86–91.
104. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Предназначение иммунной системы: выполнение физиологических функций, обеспечивающих генетическое постоянство внутренней среды организма //Физиология и патология иммунной системы.- 2004.- №8.- С.3-14.
105. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю. Варикозная болезнь вен нижних конечностей как следствие дисплазии соединительной ткани // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – Т.10, №2. – С. 84 – 89.
106. Шилов А.М., Свиридова А.Ю. Дисплазия соединительной ткани и дефицит магния //Фарматека.- 2010.- №20 (213).- С.27.
107. Шилова М.А., Конев В.П., Царегородцев А.Г. Патология сосудов у лиц с дисплазией соединительной ткани в аспекте внезапной смерти //Казанский медицинский журнал.- 2007.- Т.88 (5) (прил.).- С.33-36.

108. Шиляев Р.Р., Шальнова С.Н. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых // Вопр. соврем. педиатрии. – 2003. – № 5 (2). – С. 61–67.
109. Школьников М.А. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов. – М.: Медпрактика, 2002. – 28с.
110. Школьников М.А., Харлап М.С., Ильдарова Р.А. Генетически детерминированные нарушения ритма сердца // Рос. кардиологический журнал. - 2011.- №1.- С.8-25.
111. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Оценка комплекса внешних фенотипических признаков для выявления малых аномалий сердца // Клин. Мед. – 2004. – №7. – С. 30 – 33.
112. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Малые аномалии сердца: монография.- Ставрополь, 2005. – 248с.
113. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Аутоиммунные аспекты нарушения коллагенового гомеостаза при недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Медицинская иммунология.- 2007.- Т.9, №1.- С.61-68.
114. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Друк С.Л. и др. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение // Лечащий врач.- 2008.- № 2.- с. 18-21.
115. Яковлев В.М., Глотов А.В., Ягода А.В. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани. – Ставрополь, 2005. – 232 с.
116. Are genetic basis of the joint hyper mobility syndromes \ F.Malfait, A.G.Hakim et al // Rheumatology. – 2006.- №45.-P.502-507
117. Aguilera L., Galdames D., Carranza C., Alliende T.M. Prolapso de la valvula mitral e isquemia cerebral. // Neurologia. 1999. Vol.4. - N.4. -P.78-81.
118. Bai S.W., Choe B.H., Kim J.Y., et al. Pelvic organ prolaps and connective tissue abnormalities in Koorean women // J. Reprod. Med.– 2002.– Vol.47, №3.–P.231–235.

119. Bailey S. Mitral Valve Prolapse Syndrome. In V. Fuster (ed). The Heart.- 11 edition 2007.- P.125-154.
120. Barbato J.E., Zuckerbraun B.S., Overbaus M. et al. Nitric oxide modulates vascular inflammation and intimal hyperplasia in insulin resistance and metabolic syndrome // J. Physiol. Heart. Circ.- 2005.- Vol.289.- P.228–236.
121. Boon R., Hazekamp M., Hoohenkerk G. et al. Artificial chordae for pediatric mitral and tricuspid valve repair //Eur.J.Cardiothorac.Surg.- 2007.- Vol.32 (1).- P.143-148.
122. Boudoulas H. Etiology of Valvular Heart Disease in the 21st century //Hellenic J. Cardiol.- 2002.- Vol.43.- P.183-188.
123. Burrows N.P. The molecular genetics of the Ehlers-Danlos syndrome // Clin. Exp. Dermatol. – 1999. – Vol. 24, №2. – P. 99 – 106.
124. Cabral W.A., Chang W., Barnes A.M. et al. Prolyl 3–hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta // Nat. Genet.- 2007.- Vol.39(3).- P.359–365.
125. Chou H.T., Chen Y.T., Wu J.Y., Tsai F.J. Association between urokinase-plasminogen activator gene T4065C polymorphism and risk of mitral valve prolapse //Int.J.Cardiol.- 2004.- V.96 (2).- P.165-170.
126. Chou H.T., Chen Y.T., Shi Y.R., Tsai F.J. Association between angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and mitral valve prolapse syndrome //Am.Heart J.- 2003.- V.145 (1).- P.169-173.
127. Dawson E.B., Evans D.R., Kelly R. et al. Blood cell lead, calcium, and magnesium levels associated with pregnancy–induced hypertension and preeclampsia //Biol. Trace. Elem. Res.- 2000.- Vol.74 (2).- P.107–116
128. Gharni A., Maas M., Deinoy M. et al. Sex Based Differences in Cardiac Arrhythmias, ICD Utilisation and Cardiac Resynchronisation Therapy //Neth. Heart. J.- 2011.- Vol.19 (1).- P.35-40.
129. Giacconi R., Muti E., Malavolta M. et al. The +838 C/G MT2A polymorphism, metals, and the inflammatory/immune response in carotid artery stenosis in elderly people // Mol. Med.- 2007.- Vol.13(7–8).- P.388–395.

130. Gleghorn L., Ramesar R., Beighton P., Wallis G. A mutation in the variable repeat region of the aggrecan gene (AGC1) causes a form of spondyloepiphyseal dysplasia associated with severe, premature osteoarthritis //Am. J. Hum. Genet.- 2005.- Vol.77(3).- P.484–490.
131. Goytain A., Quamme G.A. Functional characterization of human SLC41A1, a  $Mg^{2+}$  transporter with similarity to prokaryotic MgtE  $Mg^{2+}$  transporters //Physiol. Genomics.- 2005.- Vol.21(3).- P.337–342.
132. Grau J.B., Pirelli L., Yu P.J. et al. The genetics of mitral valve prolapse //Clin. Genet.- 2007.- Vol.72 (4).- P.288-295.
133. *Iezhitsa I.N.* Potassium and magnesium depletions in congestive heart failure—pathophysiology, consequences and replenishment //Clin. Calcium.- 2005.- Vol.15 (11).- P.123–133.
134. *Kitliewski M., Stepniowski M., Nessler J.* et al. Is magnesium deficit in lymphocytes a part of the mitral valve prolapse syndrome? // Magnes. Res.- 2004.- Vol.17 (1).- P.39–45.
135. Konrad M., Schaller A., Seelow D. et al. Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement //Am. J. Hum. Genet.- 2006.- Vol.79(5).- P.949–957.
136. Konrad M., Weber S. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders //J. Am. Soc. Nephrol.- 2003.- Vol.14(1).- P.249–260.
137. Laurant P., Hayoz D., Brunner H., Berthelot A. Dietary magnesium intake can affect mechanical properties of rat carotid artery //Br. J. Nutr.- 2000.- Vol.84(5).- P.757–764.
138. Lee N.P., Tong M.K., Leung P.P. et al. Kidney claudin-19: localization in distal tubules and collecting ducts and dysregulation in polycystic renal disease //FEBS Lett.- 2006.- Vol.580(3).- P.923–931.
139. Levine R.A., Slaughter S.A. Molecular genetics of mitral valve prolapse // Curr. Opin. Cardiol.- 2007.- Vol.22 (3).- P.171-175.

140. Loeys B.L., Matthys D.M., De Paepe A.M. Genetic Fibrillinopathies. New insights in molecular diagnosis and clinical management // *Acta Clinica Belgica*.– 2002.– Vol.58, №1.– P.233–341.
141. Mackay J., Mensah G.A., Mendis S., Greenlund K. The atlas of heart disease and stroke // World Health Organization, 2004: 2426.
142. Mizushima S., Cappuccio F.P., Nichols R., Elliott P. Dietary magnesium intake and blood pressure — a qualitative overview of the observational studies // *J. Hum. Hypertens.*- 1998.- Vol.12.- P.447–453.
143. Nagase T., Murakami T., Tsukada T. et al. A family of autosomal dominant hypocalcemia with a positive correlation between serum calcium and magnesium: identification of a novel gain of function mutation (Ser(820)Phe) in the calcium-sensing receptor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*- 2002.- Vol.87(6).- P.2681–2687.
144. Pratic, Г.1. Antioxidants and endothelium protection / Г.1. Pratic // *Atherosclerosis*. 2005. - Vol.181. -№2. - P. 215-24.
145. Schimatchek H.F., Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals // *Magnes. Res.*- 2001.- Vol. 14.- P.283–290.
146. Scordo K.A. Medication use and symptoms in individuals with mitral valve prolapse syndrome // *Clin.Nurs.Res.*- 2007.- Vol.16 (1).- P.58-71.
147. Seelig M.S. Metabolic Sindrom–X. A complex of common diseases – diabetes, hypertension, heart disease, dyslipidemia and obesity – marked by insulin resistance and low magnesium/high calcium // *Mineral Res. Intern. Tech. Prod. Infor.*- 2003.- P.1–11.
148. Shechter M. Does magnesium have a role in the treatment of patients with coronary artery disease? // *Am. J. Cardiovasc Drugs.*- 2003.- Vol.3 (4).- P.231–239.
149. Shingleton W.D., Hodges D.J., Brick P., Cawston T.E. Collagenase: a key enzyme in collagen turnover // *Biochem. Cell. Biol.*- 1996.- Vol.74(6).-P.759–775.
150. The relation of magnesium and calcium intakes and a genetic polymorphism in the magnesium transporter to colorectal neoplasia risk / Q. Dai, M.J. Shrubsole, R.M. Ness, et al. // *Am J Clin Nutr.* 2007. Vol. 86. - №3. -P. 743-51.

151. Torshin I.Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine //Nova Biomedical Books, NY, USA (2007), ISBN: 1600217524, pp35–67.
152. Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences //Magnes Res.- 2005.- Vol.18 (4).- P.275–284.
153. Wirell M.P., Wester P.O., Segmayer B.J. Nutritional dose of magnesium in hypertensive patients on beta blockers lowers systolic blood pressure: a double-blind, cross-over study //J. Intern. Med.- 1994.- Vol.236.- P.189–195.
154. Witte K.K., Clark A.L. Micronutrients and their supplementation in chronic cardiac failure. An update beyond theoretical perspectives //Heart. Fail. Rev.- 2006.- Vol.11 (1).- P.65–74.
155. Yarnos M.J., Curtis A.B. More reasons why men and women are not the same (gender differences in electrophysiology and arrhythmias) // Am. J. Cardiol.- 2008.- Vol.101.- P.1291-1296.
156. Yeowell H.N., Walker L.C. Ehlers–Danlos syndrome type VI results from a nonsense mutation and a splice site–mediated exon–skipping mutation in the lysyl hydroxylase gene //Proc. Assoc. Am. Physicians.- 1997.- Vol.109(4).- P.383–396.
157. Zweers M.C., Dean W.B., van Kuppevelt T.H. et al. Elastic fiber abnormalities in hypermobility type Ehlers–Danlos syndrome patients with tenascin–X mutations //Clin. Genet.- 2005.- Vol.67(4).- P.330–334.