

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Кокотова  
Екатерина Петровна

**ДИНАМИКА ТЕЧЕНИЯ ДИСПЛАСТИКОЗАВИСИМОЙ ПАТОЛОГИИ  
ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ И СОСТОЯНИЕ ПРОВОДЯЩЕЙ  
СИСТЕМЫ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ДИСПЛАЗИЕЙ  
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

14.01.04 – Внутренние болезни

Диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Перетолчина  
Татьяна Фёдоровна

Екатеринбург – 2015

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>6</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>7</b>
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>14</b>
1.1. Клинико-фенотипические проявления диспластикозависимой патологии органов пищеварения у пациентов с ДСТ.....	14
1.1.1. Генетическая, морфологическая и патофизиологическая основа ДСТ.....	14
1.1.2. Клинико-фенотипические проявления ДСТ.....	16
1.1.3. Клинико-фенотипические проявления ДСТ органов пищеварения.....	20
1.1.3.1. Атрофический гастрит.....	23
1.1.3.2. Рефлюксная болезнь.....	25
1.1.3.3. Деформации желчного пузыря.....	26
1.2. Патогенетические механизмы аритмий у пациентов диспластикозависимой патологией органов пищеварения....	28
1.2.1. ДСТ как этиопатогенетическая основа для вегетативной дисфункции.....	28
1.2.2. Патогенетические механизмы аритмий у пациентов с диспластикозависимой патологией органов пищеварения.....	32
<b>Глава 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>38</b>
2.1. Дизайн исследования и принципы формирования изучаемых групп.....	38
2.1.1. Дизайн исследования и его этапы.....	38
2.1.2. Возрастно-половая характеристика пациентов изучаемых групп.....	43

2.2. Методы исследования.....	44
2.2.1. Клинико-anamнестическое исследование.....	44
2.2.2. Клинико-фенотипическое исследование.....	44
2.2.3. Методы инструментального и ультразвукового исследования.....	51
2.3. Методы статистического анализа.....	54
<b>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ФЕНОТИПИЧЕСКИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ДИСПЛАСТИКОЗАВИСИМОЙ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ И СТРУКТУРЫ АРИТМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДСТ.....</b>	<b>55</b>
3.1. Клинико-anamнестическая характеристика изучаемых групп.....	55
3.1.1. Анализ болевого и диспепсического синдромов органов пищеварения у пациентов с ДСТ.....	56
3.1.2. Анализ жалоб аритмического и сердечно-болевого характера у пациентов с ДСТ.....	58
3.2. Результаты анализа выявленной диспластикозависимой патологии органов пищеварения у пациентов ДСТ.....	62
3.3. Результаты анализа данных ЭКГ, ХМ-ЭКГ у пациентов в группе с ДСТ и диспластикозависимой патологией органов пищеварения.....	66
3.3.1. Анализ выявляемости висцеральных фенотипических признаков со стороны сердца у пациентов с диспластикозависимой патологией при ДСТ.....	74
3.4. Результаты проспективного исследования диспластикозависимой патологии органов пищеварения, проводящей системы сердца и аритмий у пациентов с ДСТ.....	77

3.4.1. Результаты проспективного исследования диспластикозависимой патологии органов пищеварения у пациентов с ДСТ в десятилетней динамике.....	78
3.4.2. Результаты исследования десятилетней динамики состояния проводящей системы сердца и аритмий у пациентов с диспластикозависимой патологией органов пищеварения при ДСТ.....	80
<b>Глава 4. КЛИНИЧЕСКАЯ И МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ ДИСПЛАСТИКОЗАВИСИМОЙ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ И ЕЁ КАРДИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДСТ.....</b>	<b>85</b>
4.1. Принципы формирования диагностического алгоритма диспластикозависимой патологии органов пищеварения и её кардиальных осложнений у пациентов с ДСТ .....	85
4.2. Подтверждение клинико-инструментальной результативности алгоритма диагностики ДЗП органов пищеварения и её кардиальных осложнений у пациентов с ДСТ.....	89
4.2.1. Результаты сравнительного анализа клинико-фенотипического обследования пациентов группы архива и репрезентативной групп с целью диагностики ДСТ.....	91
4.2.2. Результаты клинико-anamнестического обследования пациентов с ДСТ репрезентативной группы в сравнении с пациентами группы архива .....	95
4.2.3. Результаты сравнительного анализа диспластикозависимой патологии органов пищеварения у пациентов с ДСТ в группах архива и репрезентативной .....	98
4.2.4. Результаты сравнительного анализа состояния прово-	

дящей системы сердца и аритмий у пациентов с диспластико- козависимой патологии органов пищеварения с ДСТ, по данным ЭКГ и ХМ-ЭКГ .....	102
4.3 Математический анализ эффективности алгоритма диа- гностики диспластикокозависимой патологии органов пище- варения и кардиальных осложнений у пациентов с ДСТ...	107
<b>Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....</b>	<b>110</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>123</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>126</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>127</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>128</b>

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АВ блокада	атриовентрикулярная блокада
ВНС	вегетативная нервная система
ГЭРБ	гастроэзофагеально рефлюксная болезнь
ДГР	дуоденогастральный рефлюкс
ДЗП	диспластикозависимая патология
ДСТ	дисплазия соединительной ткани
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЖП	желчный пузырь
МА	мерцательная аритмия
МПИР	миграции предсердного источника ритма
ННСТ	наследственные нарушения соединительной ткани
ПДС	повышенная диспластическая стигматизация
ПМК	пролапс митрального клапана
РБ	рефлюксная болезнь
РЭ	рефлюкс-эзофагит
СА блокада	синоатриальная блокада
СВТ	суправентрикулярная тахикардия
СППОД	скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
СОЖ	слизистая оболочка желудка
СТД	соединительно-тканая дисплазия
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФГДС	фиброгастродуоденоскопия
ХМ-ЭКГ	Холтер- мониторинг ЭКГ
ЭКГ	электрокардиография
ЭС	экстрасистолия
ЭХО-КГ	эхокардиография

## Введение

Актуальность изучения клинико-фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани (ДСТ), в том числе органов пищеварения и частоты их выявляемости обусловлена дискуссионностью вопроса о принадлежности того или иного признака к ДСТ. Несомненным акцентом актуальности в проводимых исследованиях [6, 27, 33, 81, 109] является факт принципиальных отличий клинического течения заболеваний органов пищеварения у пациентов с ДСТ, которые характеризуются атипичным течением по сравнению с таковыми без признаков неполноценности соединительной ткани [41, 57]. Медико-социальная значимость определяется значительной частотой диспластикозависимой патологии (ДЗП) органов пищеварения, как в общей популяции, так и у пациентов с ДСТ. Частота обнаружения эзофагитов, гастритов, дуоденитов, холециститов, моторных нарушений полых органов у пациентов с ДСТ значительно выше, чем в популяции [27, 44, 60, 66, 96]. При этом многие исследователи [41, 60, 80, 108, 109] отмечают ДЗП органов пищеварения более чем в 70% случаев у пациентов с ДСТ.

Наличие аритмического синдрома у пациентов с ДСТ является научно доказанным фактом [53, 75, 102, 104]. При этом взаимосвязь ДЗП органов пищеварения и дисфункции проводящей системы сердца и аритмий не является очевидной. В связи с чем, актуально изучение состояния проводящей системы сердца, аритмий при вышеуказанной патологии и выяснение клинико-функционального значения ДЗП органов пищеварения в формировании патофизиологических механизмов аритмий.

Прогрессиентность течения ДСТ активно обсуждается в научной литературе, однако, однозначных данных в отношении течения и прогрессирования атрофического гастрита, рефлюксной болезни (РБ), перегибов желчного пузыря (ЖП), а также возможных дисфункции проводящей системы сердца и аритмий в литературе не представлено. Оптимизация диагностики ДЗП органов пищеварения и аритмических осложнений имеет важное научно-

практическое значение, но не сформулирована схема диагностического поиска, оценивающая шансы её выявления, как у пациентов с ДСТ, так и у здоровых пациентов. Вышеизложенные аспекты актуальности клинико-функциональных проявлений ДЗП органов пищеварения послужили основанием для выполнения настоящего диссертационного исследования.

## **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Оценить динамику течения диспластикозависимой патологии органов пищеварения и состояние проводящей системы сердца у пациентов с ДСТ и оптимизировать их диагностическую оценку.

## **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Проанализировать выявляемость, структуру, клинические особенности течения ДЗП органов пищеварения и состояние проводящей системы сердца у пациентов с ДСТ.

2. Провести анализ взаимосвязи ДЗП органов пищеварения с дисфункцией проводящей системы сердца и аритмий у пациентов с ДСТ.

3. Установить прогредиентность течения ДЗП органов пищеварения, дисфункции проводящей системы сердца и аритмий в проспективном десятилетнем исследовании пациентов с ранее установленной ДСТ и сформулировать диагностический алгоритм для оптимизации их клинико-инструментальной оценки.

4. Для клинической оценки эффективности алгоритма представить сравнительный анализ данных клинико-инструментального обследования вновь набранной репрезентативной группы с аналогичными данными пациентов научно-медицинского архива.

5. Используя математический анализ подтвердить чувствительность, специфичность и диагностическую точность алгоритма, предлагаемого для



диагностики ДЗП органов пищеварения на отдельной репрезентативной группе пациентов.

## **НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

На основании комплексного клинико-инструментального обследования пациентов группы архива с ранее диагностированной ДСТ установлена структура ДЗП органов пищеварения: атрофический гастрит, скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (СГПОД), рефлюксная болезнь (РБ), в том числе дуоденогастральный рефлюкс (ДГР) и гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭРБ), деформации ЖП и их сочетанные варианты. Представлены особенности клинического течения всех перечисленных нозологических единиц у пациентов с ДСТ в виде преобладания диспепсического и аритмического синдромов, над болевыми.

Доказано, что преобладающим типом вегетативной дисфункции является нехарактерная для ДСТ ваготоническая, которая определена у 54% пациентов и сопровождается наджелудочковыми нарушениями ритма у 44% пациентов. Впервые проведенный у этой категории пациентов проспективный десятилетний анализ клиники, течения ДЗП органов пищеварения и её кардиальных осложнений показал прогрессирование всех вариантов вышеуказанной патологии, как в отношении учащения случаев выявления отдельных нозологий, их сочетанных вариантов, так и дисфункции проводящей системы сердца и аритмий. Установлен факт прогрессирования ранее выявленной ваготонической дисфункции, которая трансформировалась из легких форм в более тяжёлые её проявления, а именно, синусовая брадикардия, брадиаритмия в миграцию предсердного источника ритма (МПИР) и синоатриальную (СА) блокаду 2 степени в сочетании с закономерным учащением случаев наджелудочковых нарушений ритма.

На основании проведённых исследований сформулирован диагностический алгоритм, чувствительность, специфичность и диагностическая точ-

ность которого была подтверждена на отдельной репрезентативной группе пациентов с впервые установленной ДСТ, позволяющий оптимизировать диагностику ДЗП органов пищеварения и кардиальных осложнений.

Целесообразность первоначальной диагностики ДСТ с использованием предлагаемых методов, в том числе на основе Российских рекомендаций «Наследственные нарушения соединительной ткани» (ВНОК, 2012 г) математически доказана при расчете отношения шансов диагностики ДЗП органов пищеварения у пациентов с ДСТ и без такового. Очевидно, что фактор установления ДСТ достоверно повышает риск выявления до 94,02% всех клинических вариантов ДЗП органов пищеварения и аритмических осложнений, что достоверно реже, чем в общей популяции, а именно у 46,7% пациентов. Значение детального клинико-фенотипического обследования и ДСТ в составе оптимизирующего алгоритма, достоверно повышающего шанс диагностики ДЗП органов пищеварения, что доказано с помощью математических методов. Кроме того, клинико-anamnestическое обследование пациентов с ДСТ повышает шанс диагностики ДЗП органов пищеварения у 82,5% пациентов с диспепсическими жалобами, и у 87,3% с аритмическими жалобами. Названные категории пациентов относятся к группе риска с вероятностью клинических проявлений ваготонической дисфункции и реализации аритмий прогрессирующего характера, требуют диагностической и экспертной оценки, позволяющей избегать как недооценки состояния пациентов, так и переоценки тяжести их состояния.

## **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ**

Определены основные варианты ДЗП органов пищеварения, к которым относятся атрофический гастрит с доказанными морфологическими признаками, СГПОД, РБ, деформации ЖП и их сочетанные варианты, с высокой диагностической частотой выявляющиеся у пациентов с ДСТ. Установлены особенности клинического течения в виде преобладания аритмического и

диспепсического синдромов над болевыми. Наличие ДСТ носит потенциально аритмогенный характер, чему в реальной клинической практике уделяется недостаточно внимания. Более того, практически важным является установление прогрессивности течения ДЗП органов пищеварения, дисфункции проводящей системы сердца с трансформацией в более тяжёлые её проявления и потенциально опасные нарушения ритма в виде пароксизмальных тахикардий, а именно пароксизмов мерцательной аритмии (МА) и желудочковых групповых экстрасистол (ЭС). Данный факт создает основу для проведения диспансерного наблюдения изучаемой категории пациентов, ранних профилактических мероприятий и лечения. На основании полученных данных разработан алгоритм диагностики ДЗП органов пищеварения и её кардиальных осложнений у пациентов с ДСТ, с доказанной клинической и математической эффективностью. Материалы работы внедрены в практику и привлекают внимание специалистов первичного звена здравоохранения - терапевтов и семейных врачей, кардиологов, гастроэнтерологов, так как оптимизируют диагностический процесс с выделением групп повышенного риска, нуждающихся в дополнительном диспансерном наблюдении, инструментальном обследовании и лечении осложнений.

## **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. Диспластикозависимая патология органов пищеварения диагностируется у 64,5% пациентов с ДСТ, включая атрофический гастрит, СГПОД, РБ, деформации ЖП и их сочетанные варианты. Клинической особенностью является прогрессивность течения, преобладание диспепсического и аритмического синдромов в сочетании с ваготонической дисфункцией.

2. Прогрессивность течения ДЗП органов пищеварения, ваготонической дисфункции проводящей системы сердца и аритмий, доказана при сравнении результатов комплексного клинико-инструментального обследования пациентов с ДСТ, проведенных с интервалом в десять лет. Этот срав-

нительный анализ демонстрирует и клиническую эффективность предложенного диагностического алгоритма ДЗП органов пищеварения. Чувствительность алгоритма диагностики ДЗП составляет 94,02% у пациентов с ДСТ и 46,7% у амбулаторного клинического потока пациентов.

3. Диспластикозависимая патология органов пищеварения является причиной нехарактерной для ДСТ ваготонической дисфункции у 54% в сочетании с аритмиями в 100% случаев, что достоверно чаще, чем у пациентов с гастродуоденальной патологией без ДСТ. Прогрессирующее течение аритмического синдрома, дисфункции проводящей системы сердца с трансформацией в более тяжёлые проявления и потенциально опасные наджелудочковые нарушения ритма в виде пароксизмальных тахиаритмий, характеризует пациентов с ДЗП органов пищеварения.

## **ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА В ПРОВЕДЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Личный вклад автора заключается в предложении основной идеи и цели исследования. Автор лично проводила анализ карт пациентов из научно-медицинского архива, комплексное клинико-фенотипическое обследование изучаемых групп пациентов, осуществляла сравнительный анализ полученных результатов исследования проспективной и репрезентативной групп пациентов. Автором разработан и представлен алгоритм диагностики диспластикозависимой патологии органов пищеварения и её кардиальных осложнений у пациентов с ДСТ. Все материалы, полученные в ходе проведенного исследования и использованные в диссертационной работе, систематизированы, проанализированы, статистически обработаны и обобщены. Автором, лично проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования.

## **ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Основные положения диссертации используются в учебном процессе на кафедре поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, а также в практике работы МУ «Екатеринбургский консультативно-диагностический центр» и ООО «Клиника Павлова».

## **АППРОБАЦИЯ МАТЕРИАЛОВ ДИССЕРТАЦИИ**

Основные положения работы доложены и обсуждены на Евразийском Конгрессе с международным участием «Медицина, фармация и общественное здоровье-2013» (г. Екатеринбург, 2013г). Материалы работы представлены на IX Международном конгрессе «Кардиостим» (г. Санкт-Петербург, 2010г, 2014г.), Международном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2014» (г. Санкт-Петербург, 2014г.), Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (54 ежегодная сессия РКНПК) «Достижения современной кардиологии» (г. Москва, 2014г).

## **ПУБЛИКАЦИИ**

По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 4 статьи в российских рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

## **ОБЪЁМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертация изложена на 151 страницах, машинописного текста, включает 24 таблицы и 3 рисунка. Состоит из введения, главы обзора литературы, главы пациенты и методы исследования, двух глав собственных исследований, главы обсуждение полученных результатов, заключение, а также выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 199 источников, в том числе отечественных - 109, зарубежных - 90.

# Глава 1

## Обзор литературы

### 1.1. Клинико-фенотипические проявления диспластикозависимой патологии органов пищеварения у пациентов с ДСТ

#### *1.1.1. Генетическая, морфологическая и патофизиологическая основа ДСТ*

Соединительная ткань - сложнейшая интегративная система организма, выполняющая многообразные функции, направленные на поддержание тканевого гомеостаза. Являясь составной частью всех без исключения органов и тканей, соединительная ткань формирует внутреннюю среду организма, принимающую активное участие в процессах метаболизма. Представляя классический пример функциональной системы, все элементы которой находятся во взаимосвязи, соединительная ткань обладает рядом основных свойств, сочетание которых отличает ее от других тканевых систем. К числу этих свойств относятся универсальность, специализация, многокомпонентность, полиморфизм клеточных систем, полифункциональность, высокая способность к адаптации, пластичность [22, 58]. Именно соединительная ткань представляет по определению Богомольца А.А. «корень человека» и предопределяет состояние здоровья и болезни [9].

Нарушение развития соединительной ткани (dis-нарушение, plasic- развитие, образование) в эмбриональном и постнатальном периодах, характеризующееся изменением её структурно-функциональных компонентов на органном, клеточном и субклеточном уровнях, является системным процессом с прогрессивным течением [31, 32, 36, 54, 151, 153].

С позиции современных представлений о наследственной патологии соединительной ткани выделяется две основные группы генетически обу-

словленных заболеваний [22, 29, 54, 59] – дифференцированные и недифференцированные генные дефекты соединительной ткани. К первой группе относятся редко встречающиеся тяжелые заболевания с установленным типом наследования, с четко очерченной клинической симптоматикой (синдром Марфана, Элерса-Данло и др.) и соответствующим фенотипическим «портретом» [22, 54, 58, 110, 113, 127, 128, 190]. Вторая группа – это часто встречающаяся патология, которая имеет мультифакториальное происхождение (отягощенный неонатальный и постнатальный анамнез, неблагоприятные внешние воздействия, гормональные влияния и пищевые дефициты) и характеризуется мозаичным набором клинических и фенотипических признаков. По образному выражению M.J. Glesby, R.E. Pyeritz, 1989г. – это «размытый» фенотип соединительно-тканой дисплазии (СТД) [54, 150].

Врожденная неполноценность соединительной ткани [31, 58, 91], врожденная мезенхимальная недостаточность или дисплазия соединительной ткани (ДСТ) [80, 91] ведет к изменению ее компонентов и изменению системы в целом, оказывая универсальное патологическое влияние на организм, его фенотип и состояние внутренних органов. Проведенные исследования [31, 62] позволяют считать ДСТ системным прогрессирующим процессом, но не отдельной нозологической единицей.

Причиной системной врожденной неполноценности соединительной ткани считают генетически обусловленные дефекты синтеза, распада и морфогенеза компонентов внеклеточного матрикса – коллагена, эластина, протеогликанов, что может быть обусловлено многообразными мутациями генов коллагеновых и неколлагеновых белков, нарушениями морфогенеза, дефицитом пептидаз [32, 80, 105, 115, 128, 133, 137, 149, 153]. При недифференцированных ДСТ, в отличие от дифференцированных, специфических патологических повреждений, которые бы формировали четко очерченный фенотип, не прослеживается. Каждый дефект у каждого больного уникален. Выраженность клинических проявлений ДСТ зависит от качества и количе-

ства генетического поражения в процессе эмбриогенеза и в постнатальном периоде. Иногда набор фенотипических признаков может напоминать генетический синдром, который в этом случае расценивается как фенкопия дифференцированных ДСТ [21, 22, 31]. В литературе продолжается дискуссия как о терминологическом обозначении всевозможных фенкопий ДСТ, так и о их классифицировании. Неповторимость индивидуального фенотипического портрета и клинико-морфологическое многообразие фенкопий обуславливают трудности с формированием классификации, которая носила бы общепринятый характер. Окончательный вариант Российских рекомендаций «Наследственные нарушения соединительной ткани» (ВНОК, 2012 г), предлагает выделить следующие фенотипы: MASS подобный фенотип, пограничный пролапс митрального клапана, марфаноподобная внешность, элерсоподобный фенотип, доброкачественная гипермобильность суставов, неклассифицированный фенотип, повышенная диспластическая стигматизация и повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация. Согласно цели нашей работы в изучаемые группы отбирались пациенты с фенотипом повышенной, преимущественно висцеральной, диспластической стигматизацией, признаками внутри сердечной дисплазии и висцеральными признаками органов пищеварения. Терминологически для обозначения поражения соединительной ткани используется ДСТ, которая при этом не принимается за синдром или диагноз, что совпадает с мнением многих авторов [22, 23, 59, 68] и не противоречит позиции, изложенной в Российских рекомендациях «Наследственные нарушения соединительной ткани» (ВНОК, 2012 г).

### ***1.1.2. Клинико-фенотипические проявления ДСТ***

Накопленная на настоящем этапе исследований информация о клинических проявлениях ДСТ свидетельствует об их многообразии, что предопределено системностью генетически обусловленного поражения соединительной ткани, а также сочетанием ДСТ с синдромом вегетативной дисфункции



[15, 21, 26, 71], которая также может иметь наследственную природу. Выраженность и локализация фенотипических и органных проявлений зависит от индивидуальных вариаций генетических дефектов, что и определяет специфический фенотип каждого пациента. Однако характер поражения органов и тканей является неспецифическим для каждого индивидуума, что дает возможность выделить основные клинические, вегетативные и фенотипические синдромы у пациентов рассматриваемой категории. Научно-практический интерес к данной проблеме вызван, прежде всего, широкой распространенностью ДСТ в популяции [15, 54, 71].

Многочисленные фенотипические признаки ДСТ и наследственно обусловленные изменения внутренних органов делятся на две большие группы. Первая группа объединяет фенотипические проявления, обусловленные неполноценностью соединительнотканного каркаса и имеющего тенденцию к прогрессирующему течению [33, 60]. Клиническими свидетельствами этой группы патологии может быть гиперэластичность кожи, слабость связочного аппарата, гипермобильный синдром суставов, птозы внутренних органов, грыжи, первичное пролабирование створок митрального, трикуспидального [25, 50, 75, 158, 178, 199], аортального клапанов. Вторая группа фенотипических проявлений включает патологию, часто квалифицируемую как малые аномалии, а именно: деформации грудной клетки, сколиозы позвоночника, арахнодактилии. С практической точки зрения, все признаки ДСТ целесообразно делить на внешние, выявляемые при физикальном обследовании, и внутренние или висцеральные, диагностируемые при инструментальных обследованиях.

В результате неослабевающего интереса исследователей к клинико-фенотипической принадлежности того или иного признака к ДСТ, в целом сформулированы внешние фенотипические признаки, которые имеют место при наследственных синдромах. Однако, эти же признаки вне клинико-генетической схемы конкретного дифференцированного синдрома могут

определяться и при недифференцированных фенотипах. Многие из них объединены в диагностические шкалы, как, например, широко используемая шкала M.J.Glesby (1986) [43, 49, 86, 93, 98, 130, 138, 152, 181, 188], объединяющая наиболее распространенные признаки фены, позволяющие оптимизировать диагностику ДСТ:

1. Астеническая конституция, увеличение продольных размеров тела, гипотрофия;
2. Аномалии опорно-двигательного аппарата (нарушения осанки, деформация грудной клетки, сколиоз и кифозы позвоночника, ювенильный остеохондроз и хондропатии, аномалии Кимерли и Шеерман-Мау, привычные вывихи и подвывихи, плоскостопие, Х и О -образное искривление ног, "сандалевидная" 1-я межпальцевая щель гипермобильный синдром суставов, слабость связочного аппарата, клинодактилия, арахнодактилия, плоскостопие;
3. Патологические признаки со стороны кожи и придатков - повышенная растяжимость и депигментация кожи, стрии, гемангиомы, ангиоэктазии, ломкость ногтей;
4. Аномалии головы и лицевого черепа - неправильная форма черепа, долихоцефалия, искривление носовой перегородки, птоз век, неправильный разрез глаз, высокое готическое небо, аномалии зубов, аномалии прикуса, скошенность подбородка, асимметрия ушных раковин, врожденная тугоухость.

К внутренним висцеральным признакам относят [13, 14, 22, 24, 40, 42, 60, 61, 71, 74, 90, 118, 164, 174, 198] фенотипические признаки, относящиеся к системам внутренних органов:

1. Сердечно-сосудистая система: пролапсы клапанов и их первичное фиброзное поражение, аномально расположенные хорды и трабекулы, венозная недостаточность с варикозно-расширенными венами системного характера, ангиодисплазии артериальные, венозные и смешанные с склонностью к разрывам, гемангиомы внутренних органов;
2. Нервная система: энурез, дефекты речи, вегето-сосудистая дистония;

3. Дыхательная система - поликистоз легких, трахео-бронхиальные дискинезии, гипервентиляционный синдром, склонность к спонтанным пневмотораксам;
4. Мочевыделительная система - нефроптоз, атопия чашечно-лоханочной системы, удвоение почки и мочевыводящих путей;
5. Кровотворная система: гемоглобинопатии, тромбоцитопатии.
6. Пищеварительная система - висцероптозы, деформации желчного пузыря, склонность к атрофическим заболеваниям внутренних органов, долихосигма.

На фоне продолжающейся научной дискуссии о диагностических критериях, терминологии и классификационных подходах, принадлежности того или иного проявления ДСТ [34, 92] разработаны и утверждены в Российских рекомендациях «Наследственные нарушения соединительной ткани» (ВНОК, 2012 г), которые включают все изученные фенотипические признаки в синдромы. Однако, все большее расширение клинико-научных представлений о проявлениях ДСТ, требует новых исследований о клинико-диагностических критериях, особенностях течения как самих висцеральных признаков-фенов, так и сочетающихся с ними осложнений. В настоящее время диагностика ДСТ проводится по совокупности клинико-инструментальных и лабораторных данных.

Важнейшим маркером ДСТ являются внутрисердечные аномалии, так, например, пролапс митрального клапана (ПМК) выделен в отдельный фенотип пограничный пролапс митрального клапана, что отражено в Российских рекомендациях «Наследственные нарушения соединительной ткани» (ВНОК, 2012 г) [54]. Патология каркаса сердца, включающая в себя разнообразные аномалии и среди них ПМК, аномальные хорды, зачастую является диагностическим стартом для установления ДСТ [75, 116, 162, 167, 169, 110].

Подчеркивая, что диагностика внешних фенотипических признаков ДСТ в настоящее время хорошо разработана, следует отметить, что висцеральные признаки требуют дополнительного изучения, как с позиций их

принадлежности к ДСТ, так и с позиций особенностей их клинического течения и осложнений [34, 53, 68, 79].

### ***1.1.3. Клинико-фенотипические проявления ДСТ органов пищеварения***

Висцеральные признаки-фены системы органов пищеварения - наименее изученная группа патологии ДСТ. В Российские рекомендации «Наследственные нарушения соединительной ткани» (ВНОК, 2012г) внесены висцероптоз и рефлюксная болезнь.

Все маркеры ДСТ со стороны органов и систем, в том числе и со стороны органов пищеварения, можно разделить условно на две группы. К первой группе относят признаки, появившиеся вследствие мутагенного воздействия на плод во время закладки тканей, что приводит к изменениям биохимических свойств соединительно-тканного каркаса. Клиническая манифестация этих изменений проявляется в виде рефлюксов и недостаточности пищеварительных жомов, а также птозов органов [27, 33, 38, 70, 83]. Ко второй группе большинство авторов [5, 65, 134, 145] относят дефекты, сформировавшиеся вследствие мутагенного воздействия в период закладки органов, а именно, всевозможные анатомические аномалии, как, например, долихосигма или добавочная долька селезенки,

Принадлежность того или иного признака-фена со стороны органов пищеварения к ДСТ по-прежнему является дискуссионным вопросом [6, 57, 60, 65, 90]. Как диспластикозависимую патологию (ДЗП) органов пищеварения, терминологически обозначают висцеральные признаки фены – атрофический гастрит, различные проявления рефлюксной болезни, деформации желчного пузыря большинство исследователей [56, 60, 82, 83, 88]. В связи с тем, что на настоящий момент нет единодушного мнения по поводу принадлежности каждого конкретного признака к ДСТ, в нашей работе мы также использовали термин ДЗП органов пищеварения при изучении выявляемости вышеуказанных признаков у пациентов с ДСТ.

Среди многочисленных проявлений ДЗП органов пищеварения, выделяют аномалии и пороки развития. В Международной классификации болезней МКБ-10 эти признаки рассматриваются под одним шифром Q 38-45. В то же время в клинической практике под аномалиями понимаются дефекты, не сопровождающиеся нарушением функции органов, и носят легко компенсируемый характер. Пороки развития рассматриваются как разновидность аномалий (Q 38 врожденные аномалии языка, рта и глотки; Q 39 врожденные аномалии пищевода; Q 40 врожденные аномалии верхней части пищеварительного тракта; Q41 врожденные отсутствие, атрезия и стеноз тонкого кишечника; Q42 врожденные отсутствие, атрезия и стеноз толстого кишечника; Q43 другие врожденные аномалии кишечника; Q44 врожденные аномалии желчного пузыря), при которых наблюдаются не только грубые анатомические изменения органа, но и нарушение его функции [22, 48, 60, 65]. Аномалии формируются на 3-10 неделе эмбриогенеза и в основе их формирования может быть несколько процессов: патологии размножения, миграции, дифференцировки клеток, их апоптоза либо сочетание. Нарушение процесса дифференцировки может происходить на тканевом уровне, что является причиной неправильного формирования тканей и является патофизиологической основой «слабости» соединительно-тканного каркаса органов пищеварительной системы. Особенностью ДСТ, как уникальной онтогенетической аномалии, является дезорганизация структуры коллагеновых волокон с удлинением либо укорочением цепей коллагена и нарушением поперечных связей между спиралями. Дезорганизация может коснуться и межуточного вещества. Значительно выраженные изменения коллагена вызывают снижение их термической стабильности, нарушение спиралеобразования и посттрансляционные модификации, что в целом приводит к нарушению метаболического обмена и к нарушению активности ферментов - коллагенгидроксилазы и фибронектина, а также и митохондриальных ферментов. Весь процесс в це-

лом выглядит как «патологическая» эволюция коллагена в отличие от физиологической, постоянно происходящей у здоровых людей [62, 80, 91, 111].

Классификация висцеральных признаков-фенов органов пищеварения активно обсуждается в литературе, также как и принадлежность той или иной патологии органов пищеварения к ДСТ [37, 42, 80, 89].

Детальное изучение проведено Нечаевой Г.И., [60] согласно которому, у пациентов с ДСТ все проявления органов пищеварения патогенетически делятся на следующие группы: диспластикозависимые изменения со стороны полости рта, размеров и длины полых органов, фиксации органов, стенки полых органов, моторно-тонические нарушения и изменения сфинктерного аппарата желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Продолжая дискуссию о патологических вариантах ДСТ при поражении ЖКТ, Беляева Е.Л. [6] доказывает неоспоримую взаимосвязь между ДСТ и выявлением недостаточности кардии, рефлюкс-эзофагита, дуоденогастрального рефлюкса у пациентов данной категории.

Несомненным акцентом актуальности в проводимых исследованиях [4, 33, 70, 132, 140] служат выводы о принципиальных различиях в течении воспалительных заболеваний органов пищеварения, ассоциированных с ДСТ, по сравнению с изолированными заболеваниями ЖКТ без признаков неполноценности соединительной ткани [1, 69, 81, 136, 193]. Частота обнаружения эзофагитов, гастритов, дуоденитов, холециститов, моторных нарушений полых органов у пациентов с ДСТ значительно выше, чем без неё. [4, 177]. В большинстве исследований представлены результаты изучения особенностей течения заболеваний ЖКТ и анализируется частота диагностики отдельных признаков ДСТ [11, 19, 37, 39, 65].

Получены доказательства [80, 82, 109] более тяжелого течения заболеваний гастродуоденальной зоны у пациентов с ДСТ, имеющие специфические для дисплазии морфологические признаки, требующие активного и значительного лечения.

Несомненно, интересны немногочисленные исследования о выявляемости ДЗП органов пищеварения у пациентов с уже установленной ДСТ, которые, безусловно, дают более четкую картину об их структуре и частоте. Яковлев В.М. отмечает ДЗП органов пищеварения более чем в 70% случаев у пациентов с установленной ДСТ [108].

Диспластикозависимая патология органов пищеварения, как проявление ДСТ, активно изучается [35, 37, 42, 55, 81, 144, 194], в то же время, остается нерешенным вопрос о клинико-диагностических критериях каждого из изучаемых диспластикозависимых проявлений ДСТ, клинических особенностях прогрессирования этой прогрессирующей патологии и возможных осложнений.

#### ***1.1.3.1. Атрофический гастрит***

Несостоятельность процессов регенерации на тканевом уровне с формированием двух разнонаправленных морфофункциональных тенденций: атрофии и дисплазии (гипер- и мета-) железистого эпителия лежит в основе формирования атрофического гастрита, ассоциированного с ДСТ [35, 121, 117, 182]. Детализация признаков атрофического гастрита, морфологические признаки которого обусловлены нарушенным метаболизмом в эпителио-стромальных отношениях слизистой желудка, представлена в исследованиях последних лет [56, 57, 81, 82, 109, 139, 183]. Доказано наличие генетических нарушений регуляции регенерации, связанных, в частности, с дисбалансом в системе TGF $\beta$ - TGF  $\beta$ -1(трансформирующий фактор роста и рецепторы к нему), которые характерны для пациентов с ДСТ [35, 80]. Накопление TGF $\beta$  в слизистой оболочке желудка (СОЖ) выражается в подавляющем пролиферацию эффекте и при перманентном воздействии повреждающих эпителий факторов к прогрессированию атрофических процессов [56, 57, 81, 82, 189].

В исследовании Наумовой Л.А. [57] структурная организация СОЖ в группах с ДСТ отличалась высокой частотой мукоидизации и кистозной трансформации желёз тела желудка, неравномерным уменьшением их плот-

ности при высокой плотности сосудов, создающей феномен «перфорированности» собственной пластинки. Характер описанных морфологических особенностей подтверждали и данные морфометрии – отражающий уменьшение плотности желёз высокий железистый индекс ( $p < 0,05$ ), снижение относительной поверхностной площади желёз и их численной плотности на стандартной площади желёз и их численной плотности на стандартной площади среза, более низкие значения сосудистого индекса ( $p < 0,05$ ). Репаративные процессы у этих пациентов характеризуются преимущественным образованием коллагена III типа с развитием липоматоза собственной пластинки и атрофии слизистой оболочки желудка с высокой частотой и выраженностью изменений в проксимальных отделах ЖКТ по сравнению с популяционными показателями [57, 81, 82]. В исследованиях Саблиной О.Ф., 2012г. показано наличие инволюции соединительной ткани в виде дисрегенераторно-дистрофических изменений эпителия на фоне дисфункции эпителия и железистого компартмента [80, 82].

В некоторых работах [41, 81, 109, 175] представлены данные об особенностях клинического течения атрофического гастрита, а именно, в виде преобладания диспепсического синдрома над болевым у 90,2%. Детализированный анализ жалоб, проведенный в этих исследованиях, показал наличие дискомфорта после еды, отрыжку воздухом, тошноту, снижение аппетита, как основные проявления дисмоторных расстройств желудка. Однако, принадлежность атрофического гастрита к диспластикозависимым состояниям со стороны органов пищеварения является все-таки спорной. Частота диагностики атрофического гастрита при ДСТ по данным разных авторов от 5% до 80% [60, 69, 84, 120, 131, 165, 173, 182, 184].

Резюмируя все вышеизложенное, следует подчеркнуть отсутствие единого мнения о висцеральных признаках-фенах пищеварительной системы. В преобладающем числе работ, касающихся изучения ДСТ, представлены группы пациентов с той или иной соматической патологией [23, 48, 62, 80], у



которых диагностированы те или иные висцеральные признаки-фены. Дискуссия о принадлежности каждого из признаков к ДСТ закономерна, ввиду незначительного количества исследований и неустановленных критериях диагностики большинства из обсуждаемых висцеральных признаков-фенов.

### ***1.1.3.2. Рефлюксная болезнь***

Рефлюксная болезнь – одна из спорных патологий с точки зрения этиопатогенетических механизмов её развития. По мнению многих исследователей, [4, 19, 38, 83, 90, 123, 157, 179], изучающих ДЗП органов пищеварения, к ней следует относить некоторые случаи рефлюксной болезни (РБ).

Причинами рефлюксов - гастроэзофагального, дуодено-гастрального, дуоденопанкреатического, дуоденобилиарного, билиарно-панкреатического, панкреато-холедохо-пузырного у пациентов с ДСТ могут быть недостаточность клапанов или сфинктеров вследствие слабости их соединительнотканых структур и, соответственно, изменения градиента давления в полых органах [4]. Сочетанные формы функциональных нарушений отмечаются у 2/3 пациентов [33]. По данным Ахмедова В.А.[4], при ДСТ чаще встречаются гипомоторные расстройства. В исследованиях многих авторов установлено, что при ДСТ с увеличением длительности течения патологии пищеварительного тракта стирается выраженность проявлений признаков болезни с характерным малосимптомным (безболевым) течением [41, 80, 109, 112, 127, 133, 164, 170].

При эндоскопическом обследовании пациентов с РБ исследователи отмечают более тяжёлое поражение слизистой оболочки при ДСТ [8, 114, 126, 142] при сравнении с пациентами без признаков соединительно-тканной дисплазии. Специфические гистологические признаки рефлюкс-эзофагита при ДСТ включают: гиперплазию эпителия, утолщение слоя базальных клеток и удлинение стромальных сосочков с эктазией венул, баллонной дистрофией клеток поверхностного слоя эпителия, умеренной полиморфноклеточной воспалительной инфильтрацией подлежащей стромы [41, 44, 83]. Исследова-

ния разных авторов [8, 44, 83, 127, 143, 191] показали, что РБ при наличии ДСТ имеет определенные особенности, характеризующиеся ранним началом, длительным течением, более выраженными нарушениями моторики и поражениями слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки на макро- и микроскопическом уровне, медленным купированием клинических, эндоскопических и морфологических признаков заболеваний на фоне проводимого комплексного лечения [129, 144, 146, 186, 171]. Рефлюксная болезнь, по данным различных авторов, встречается у 40 - 60% взрослого населения [33, 41, 70]. В многогранном исследовании Рудого А.С., представлены различные этиопатогенетические механизмы формирования РБ, при этом автором подчеркивается, что осложненные формы РБ с катаральными и эрозивными рефлюкс-эзофагитами наблюдались у пациентов с выраженной диспластической стигматизацией. Конституциональные особенности пациентов с марфаноподобным типом с большой протяженностью пищеварительного тракта характеризовались лучшей запирающей функцией нижнего пищеводного сфинктера. При элерсоподобном фенотипе гипосенситивность этого сфинктера связана с низкой массой тела. Следовательно, при установленной ДСТ, можно с высокой степенью вероятности предполагать возможность ранней клинической манифестации РБ вследствие функционирования этиопатогенетических механизмов её развития, предопределенных неполноценностью коллагенового каркаса полых органов системы пищеварения.

### ***1.1.3.3. Деформации желчного пузыря***

Деформации полых органов желчевыводящей системы является проявлением дефектов волокнистых компонентов соединительной ткани в желчевыводящих структурах: удлинённый желчный пузырь (ЖП), перегиб ЖП, мегаколон, долихосигма. Соединительная ткань серозной оболочки продольного и кругового мышечных слоев, подслизистой основы и слизистой оболочки образует единый соединительнотканый остов полых органов, который обуславливает, в свою очередь, их функциональную и анатомическую

вариабельность. Изменение размеров, длины, как правило, рано и в значительной степени отражается на функциональной способности всего органа [60]. Удлинение органов сопровождается снижением сократительной способности, застойными явлениями содержимого, которые приводят к развитию дистрофических процессов в их стенке [66, 89].

Нечаева Г.И. [60] высказала предположение, что перегиб ЖП, S-образный ЖП или его дубликатура являются аномалиями, которые не относятся непосредственно к проявлениям дисплазии, но нередки у пациентов с недифференцированными ее формами. Другие авторы [37, 47, 75, 88, 103] считают, что одними из маркеров ДСТ являются аномалия строения и расположения ЖП, атипичная анатомия треугольника Кало, дискинезия желчевыводящих путей по гипокинетическому типу, что может послужить основой для формирования билиарной патологии [66, 89, 148].

Патогенетические механизмы развития деформаций ЖП (перегибы, удлинения, S-образные деформации) связаны с аномалиями соединительно-тканного каркаса, то есть с дисплатикозависимыми изменениями в стенке этого полого органа. Дезорганизация структурообразующих белков и компонентов межклеточного вещества, нарушение метаболизма вследствие повышения активности ферментов коллагенгидроксилазы и фибронектина, а также и митохондриальных ферментов приводит к снижению механической устойчивости стенок, к их растяжению и деформации, что в дальнейшем лежит в основе реализации нарушений кинетических функций, затруднению оттока желчи и присоединению воспаления и камнеобразования [47]. Значительно выраженные наследственно обусловленные изменения коллагена, являющиеся, основой для патологической эволюции определяют более тяжелое течение ассоциированных хронических заболеваний ЖКТ.

Частота диагностики аномалий формы и положения ЖП значительно колеблется по данным разных авторов от 2,7% до 16,3% в популяции, у

26,9% пациентов с ДСТ (перегибы, перетяжки, вытянутая форма, S-образная форма, внутрипеченочное расположение ЖП) [10, 39, 75, 124].

По мнению авторов, проводивших исследования ДЗП желчевыводящей системы у детей, изначально не диагностируется каких-либо функциональных или воспалительных симптомов. Однако, постоянное препятствие оттоку желчи при деформациях желчного пузыря и его гипомоторная дисфункция, как основа для ранней клинической манифестации хронических воспалительных заболеваний, обязывают к ранней диагностике и профилактике этой ДЗП [7, 147, 160, 163, 168]. Деформации ЖП в 61,9% сочетались с моторными нарушениями гепато-билиарной системы [47, 88, 135, 161]. У больных с функциональными заболеваниями билиарного тракта и ДСТ повышены литогенные свойства желчи (повышено содержание холестерина пузырной желчи, снижен холато-холестериновый коэффициент), при этом показана высокая частота (66,9%) ДСТ у больных с функциональными расстройствами билиарного тракта [10, 104].

Таким образом, своевременная и ранняя диагностика ДЗП органов пищеварения, целесообразна для профилактики и лечения ассоциированных заболеваний, а также и для профилактики прогрессивности течения самих висцеральных признаков-фенов.

## **1.2. Патогенетические механизмы аритмий у пациентов диспластикозависимой патологией органов пищеварения**

### ***1.2.1. ДСТ как этиопатогенетическая основа для вегетативной дисфункции***

Желудочно-кишечный тракт одна из самых «коллагенизированных» систем организма и в жизнедеятельности всех органов этой системы важнейшую роль играет состояние вегетативной нервной системы [41, 60, 80, 141, 154, 185]. Можно предполагать, что висцеральная патология орга-

нов пищеварения, ассоциированная с ДСТ, может быть отдельной причиной вегетативной дисфункции.

Ассоциативная, по мнению многих исследователей, генетически миксированная связь мезенхимальной дисплазии и синдрома вегетативной дисфункции доказана в большинстве работ, посвященных изучению ДЗП сердечнососудистой системы [15, 18, 75, 62, 63]. Основанием для этого утверждения является факт критического периода эмбриогенеза, когда происходит формирование элементов скелета, клапанного аппарата сердца и структур вегетативной нервной системы (ВНС) [71]. Вероятное влияние патогенного фактора в течение этого периода предопределяет индивидуальную диспластическую фенкопию, в том числе с вегетативной дисфункцией. Высказывается также предположение о возможности генетического типирования по аутосомно-доминантному типу особенностей структуры и вегетативного реагирования [17].

Таким образом, доминирующей точкой зрения на патогенез клинико-вегетативных проявлений следует признать наследственно обусловленное системное поражение соединительной ткани и ВНС, что отражено в значительном количестве авторских исследований [71, 67, 187]. Сочетание вегетативной дисфункции и системного поражения соединительной ткани у пациентов с ДСТ является на сегодня научно-доказанным фактом и является одной из причин многообразной клинической симптоматики у пациентов рассматриваемой категории. Повышение тонуса ВНС является основой для болевых, аритмических, диспепсических синдромов. Сведения о преобладании гиперсимпатического или ваготонического звеньев и типах реагирования противоречивы [17, 30, 42, 52, 53, 72, 73, 156]. Гиперсимпатикотония обосновывается повышенной чувствительностью адренорецепторов или даже увеличением их общего количества [16, 17, 62], что усугубляется дефицитом магния и повышением уровня катехоламинов в крови. Изучение вариабельности сердечного ритма у пациентов с синдромом «диспластического серд-

ца» показало [16, 100, 122], что повышение активности симпатического отдела нервной системы является основой для реализации аритмий.

С другой стороны, представлена точка зрения о повышении тонуса парасимпатического отдела ВНС [17, 30, 67] и возможных нарушений синоатриальной проводимости и ритмозамещающих аритмий.

Существует также мнение многих исследователей о сохранении вегетативного гомеостаза у пациентов с ДСТ в покое, но большой вероятности возможных различных типов реагирования ВНС на эмоциональные, физические, ортостатические нагрузки [28, 29, 62, 72, 73]. Обобщая представленные в литературе исследования о состоянии ВНС у пациентов с ДСТ, можно предполагать наличие любого варианта вегетативной дисфункции и типа реагирования ВНС, в зависимости от индивидуального набора наследственных отклонений. По всей вероятности (Перетолчина Т.Ф.), комплекс клинической симптоматики, характеризующий вегетативную дисфункцию у пациентов с ДСТ, является индивидуальным с точки зрения интенсивности и выраженности отдельных вегетативных синдромов [75].

Важную роль в развитии и прогрессировании заболеваний, в том числе органов пищеварения, играет состояние вегетативной нервной системы, координирующей его работу. Достаточно часто, как уже указывалось выше, вегетативная дисфункция сочетается с генерализованной ДСТ, что распространено в общей популяции [28, 72, 73], носит генетически обусловленный конституциональный характер [28, 72] и опосредована влиянием гипоталамуса на синтез коллагена [17].

Доминирующей точкой зрения на патогенез клинико-вегетативных нарушений следует признать наследственно обусловленное системное поражение соединительной ткани и ВНС, что отражено в значительных количествах работ [16, 28, 29, 67, 72, 73]. Суммируя литературные данные о клинической симптоматике у лиц с ДСТ можно сказать, что наиболее часто встречается синдром вегетативной дистонии с вегетативными кризами, кардиалги-

ческий синдром с дискинезией органов пищеварения, нарушениями вегетативной регуляции сердечного ритма и терморегуляции [17, 28, 29, 67].

Повышение тонуса ВНС [28, 29, 62, 67, 72, 73] у пациентов с ДСТ является одной из причин кардиалгического, аритмического и других патофизиологических синдромом. Большая часть авторов считает [17, 28, 29, 67, 72], что рассматриваемой категории пациентов свойственна гиперсимпатикотония и, в частности, пациенты с ПМК имеют стабильно более высокий уровень адреналина крови.

По данным других авторов [10, 102, 104], возможно повышение тонуса парасимпатического отдела ВНС, что является причиной ваготонии и нарушений синоатриальной проводимости. При изучении спектрального анализа variability сердечного ритма установлено повышение активности симпатического отдела ВНС при наличии аритмий. В некоторых работах указывается смешанный тип вегетативной дистонии [17, 67, 75]. Обобщая литературные данные, касающиеся исследований состояния ВНС у пациентов с ДСТ, можно предполагать возможность любого вида вегетативной дистонии, но преобладающую их часть составляют варианты с гиперадренергической активностью.

Особенности течения ДЗП органов пищеварения у пациентов с ДСТ являются малоизученной проблемой. В незначительном числе работ [6, 75, 90] показано, что ассоциированные с ДСТ заболевания ЖКТ протекают тяжелее. Объективных данных, показывающих нам сравнительный анализ течения ДЗП органов пищеварения у пациентов с ДСТ с собственно заболеваниями гастродуоденальной зоны, мы не встретили. В этом аспекте не менее важным становится изучение сопутствующей патологии, а именно, вегетативной дисфункции, взаимосвязи ее как с просто патологией гастродуоденальной зоны, так и с ДЗП органов пищеварения у пациентов с ДСТ, а также изменение ее в динамике на протяжении десятилетнего периода наблюдения.

Выявление особенностей течения заболеваний органов пищеварения у

пациентов с ДСТ, а также временные изменения в состоянии вегетативной, проводящей системы сердца и их динамическое наблюдения представляют несомненный научный интерес.

### ***1.2.2. Патогенетические механизмы аритмий у пациентов с диспластико-зависимой патологией органов пищеварения***

Исследования, касающиеся нарушения деятельности сердца при хронических заболеваниях органов пищеварения, особенно при болезнях верхних отделов ЖКТ, вызывают неослабевающий научный интерес [45, 102, 104]. При этом взаимосвязь фенотипических проявлений ДСТ органов пищеварения и нарушений ритма остается малоизученной проблемой.

История изучения аритмий при заболеваниях органов пищеварения насчитывает более 250 лет, впервые упоминания о возникновении сердцебиений при заболеваниях органов пищеварения встречаются в работах de Senac, 1749 г. [192]. Общеизвестно, что одним из первых на это обратил внимание Уден Ф. ещё в 1817г., в его «Академических чтениях» подчеркнута взаимосвязь патологии ЖКТ и нарушений ритма «... заметить нужно, что трепетание сердца ... нередко зависит посредством страдания от внутренностей, болезнью измененных ... » [97]. Русские ученые в клинических и экспериментальных работах неоднократно подтверждали изменение частоты сердечных сокращений у теплокровных животных и людей при растяжении ЖКТ, раздражении слизистой оболочки спиртами и кислотами, что позволило сделать вывод о наличии рефлекторных влияний с органов пищеварения на сердце [106]. В последующие годы многие исследователи [6, 10, 51, 99] пробовали объяснить многочисленные патогенетические механизмы, ведущие к изменению деятельности сердца при заболеваниях органов пищеварения. Одной из самых распространенных является рефлекторная теория аритмий, согласно которой реализуется гастро-кардиальный рефлекс, связанный с чрезмерно-растянутым желудком при высоком стоянии диафраг-



мы, что изменяло просвет коронарных сосудов и положение сердца в грудной клетке в виде его поворота [20, 66]. Рефлекторные влияния могут иметь значение для реализации тахикардии и экстрасистолии у лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы при образовании газового пузыря в желудке [46, 49]. Теория висцеро-висцеральных рефлексов Черниговского В.Н., предполагающая взаимное раздражение рецепторов, находящихся в органах, принадлежащих к различным системам, заключается в сопряженном взаимодействии вовлеченных органов. Например, сопряженными висцеро-висцеральными рефлексам объясняется реакция сердечно-сосудистой системы на раздражение органов пищеварительного тракта. [10, 102, 104]. Этот постулат доказан не только экспериментальными данными, но и многочисленными клиническими исследованиями [10, 102, 104]. Наиболее иллюстративной работой является исследование Чертополоховой С.Б., в котором на интактном сердце посредством электрофизиологических исследований показано значение вегетативной иннервации сердца и широкий спектр аритмий у пациентов с заболеваниями гастродуоденальной зоны. При анализе выявленного спектра нарушений ритма в исследованиях Чертополоховой С.Б. [102] отмечено, что при сочетанном поражении желудка и двенадцатиперстной кишки чаще регистрировались эктопические комплексы и пароксизмы тахикардий, чем при заболеваниях либо только желудка, либо только двенадцатиперстной кишки.

Патогенез вегетативной дисфункции синусового узла при заболеваниях органов пищеварения обсуждался и исследовался многими авторами [3, 10, 17, 102]. В работах Чертополоховой С.Б. [102] показано, что у больных с клинически интактным миокардом, но с патологией желудка и/или двенадцатиперстной кишки, по результатам чреспищеводного электрофизиологического исследования сердца от 75% до 100% в различных группах обследованных выявляется та или иная изолированная или сочетанная функциональная несостоятельность синусового узла и проводящей системы сердца. В большинстве

случаев несостоятельность проводящей системы сердца проявляется в виде дисфункции синусного узла и сино-атриальной зоны вегетативного генеза.

В настоящее время продолжает находить подтверждение тот факт, что ВНС оказывает генерализованное влияние на все функции сердца, изменяет частоту, силу сердечных сокращений, скорость проведения импульса, степень возбуждения миокарда и местное влияние, проявляя себя как дисфункция синоатриальной зоны.

В 1978 году Вайгулите Р.В. предполагал, что в определенных условиях повышенная вагусная активность у больных может вызывать как подавление, так и активацию синусного узла, следствием чего могут быть синоатриальные и внутрипредсердные блокады, миграция источника ритма по предсердиям, как результат подавления синусового узла, и в то же время, возбуждения предсердных пейсмекеров [12]. При изменении вегетативных влияний на синусовый узел хирургическим или медикаментозным путем может быть достигнута ригидность синусового ритма и, что важно, перемещение водителя ритма как в пределах одного пейсмекера, так и по предсердиям [3]. Эти перемещения водителя ритма зависят от изменения соотношения активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС.

Дисплазия соединительной ткани в преобладающем числе случаев сочетается с дисфункцией ВНС [17, 28, 67, 72] и дисфункцией проводящей системы сердца. Можно полагать, что риск формирования дисфункции синоатриальной зоны с закономерно манифестирующими аритмиями у пациентов с ДЗП органов пищеварения повышается вследствие сочетания двух возможных патофизиологических механизмов. Другими словами, мезенхимальная дисплазия, как основной этиопатогенетический фактор формирования дисфункции проводящей системы сердца и аритмий, усиливается наличием патологии органов пищеварения, которая в свою очередь также сопровождается формированием дисфункции проводящей системы сердца.

Аритмический синдром, как один из значимых синдромов, ассоцииру-

ющихся с ДСТ, во многом определяющий его клинико-социальную значимость, является научно-доказанным фактом, сопряженным с рассматриваемой патологией. В зависимости от состава изучаемых групп и способов регистрации в разных исследованиях представлены разноречивые данные о его клинико-структурных особенностях и частоте регистрации от 64% до 95% [2, 29, 64, 85, 105, 155, 197].

Высказывается множество этиопатогенетических причин для реализации дисфункции проводящей системы сердца, нарушений ритма и проводимости [2, 10, 16, 40, 45, 75, 78, 172]. В преобладающем большинстве научных исследований в качестве основной анатомо-физиологической причины предполагаются внутрисердечные аномалии: клапанная патология [75, 77, 87, 158, 176, 195], недостаточность смыкания клапанов с регургитациями и вытекающими последствиями в виде дилатации внутрисердечных структур и изменения геометрической формы камер сердца [25, 77, 107, 166], дополнительные внутрисердечные структуры – аномальные хорды. Особое внимание привлечено к врожденным дополнительным проводящим путям сердца [75], дисперсии интервала QT, изменение процессов реполяризации [107]. Сопряженный с ДСТ фиброз внутрисердечных структур также может быть электрофизиологической основой для экстрасистолической гетеротопии и реализации реципрокных атриовентрикулярных пароксизмальных тахикардий [75].

Проведено достаточное количество исследований о наличии вегетативных расстройств при ДСТ [96], как причине вегетативных расстройств и связанных с ними аритмий. В то же время, исследования, касающиеся состояния проводящей системы сердца у пациентов с ДСТ и ДЗП органов пищеварения, в доступной литературе единичны [78, 96]. Сведения о преобладании того или иного звена ВНС сочетаются с доказательствами истощения симпатического звена при вегетативном обеспечении и реагировании у пациентов с ДСТ. При этом, существует единая точка зрения о вероятности исто-

щения функционального резерва ВНС у пациентов с ДСТ при сравнении с пациентами без таковой [67, 76], и большинство исследователей считают именно гиперсимпатикотонию «облигатным» признаком ДСТ [17, 67, 95].

При ДСТ синдром вегетативной дисфункции наблюдается по данным различных исследователей в 45 - 89% случаев [17, 67, 72]. Самостоятельная роль дисфункции ВНС в реализации нарушений ритма является научно-доказанным фактом [15, 28, 29, 76]. Детально изучены кардиальные проявления вегетативной дистонии на фоне СТД, коррелирующие с количеством фенотипических признаков «слабости» соединительной ткани, выраженностью морфологических изменений соединительнотканной недостаточности и определенными клиническими симптомами [28, 29, 72, 73, 75]. Повышенная симпатическая активность ассоциирована с наличием мигрени, артериальной гипертензии, болях в левой половине грудной клетки, пароксизмальной наджелудочковой тахикардией, парасимпатическая — с синкопальными состояниями, экстрасистолией [78, 119, 125, 196, 195, 159, 180].

Дисфункция вегетативной системы сердца у пациентов с висцеральными признаками-фенами органов пищеварения является малоизученным аспектом ДСТ. Высказываются предположения, что именно вегетативная дистония может быть причиной часто встречающихся разнообразных моторно-тонических расстройств органов пищеварения при ДСТ [17, 012, 104]. Разноречивы мнения о преобладании активности того или иного отдела вегетативной нервной системы. Указывается, что активность парасимпатического отдела сопровождается гипермоторными и гиперкинетическими, симпатического — гипотоническими, гипокинетическими нарушениями [17]. Преобладание тонуса симпатического отдела ВНС сопровождается недостаточностью функции сфинктерного аппарата, с развитием разнообразных рефлюксов.

Практически неизученными на сегодняшний день остаются клинические проявления дисфункции ВНС и количественно-структурная характери-

стика аритмий у пациентов с ДЗП. Не выяснены вопросы степени прогрессивности и прогрессирования аритмий и особенностей регуляции сердечного ритма у пациентов с ДСТ. Выяснение этих вопросов остается чрезвычайно актуальной задачей, поскольку предопределяет тактику ведения пациентов с полисиндромной патологией.

Принимая во внимание основной патогенетический механизм дисрегуляции сердечного ритма и аритмий, а именно дисфункцию синоатриальной зоны у пациентов с ДСТ, становится очевидным необходимость их изучения для дальнейшего обоснования и формирования схем лечения.

**Заключая обзор** литературных данных, можно высказать суждение, что проблемы ДСТ не теряют своей актуальности вследствие широкой распространённости его признаков, многообразия клинической симптоматики и атипичности протекания заболеваний. Вопрос о принадлежности тех или иных диспластикозависимых проявлений органов пищеварения к ДСТ является актуальным и требует исследования. ДЗП органов пищеварения является основой для вегетативной дисфункции, на сегодняшний день доказана взаимосвязь атрофического гастрита с вегетативной дисфункцией, которая является физиологической основой для реализации аритмического синдрома у пациентов данной категории. Наличие аритмического синдрома у пациентов с ДСТ является научно доказанным фактом. При этом взаимосвязь фенотипических проявлений ДСТ органов пищеварения и нарушений ритма не доказана. В связи, с чем актуально изучение состояния проводящей системы и аритмий при вышеуказанной патологии, а также клиническое значение ассоциированности данного синдрома с заболеваниями гастродуоденальной зоны и соответствующих патологических механизмов аритмий.

## Глава 2

### Пациенты и методы исследования

#### 2.1. Дизайн исследования и принципы формирования изучаемых групп

Настоящая работа выполнена в 2010-2015 гг. в ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. В соответствии с целью и задачами исследования для научно-исследовательского анализа были привлечены медицинские карты пациентов с установленной ДСТ в 2000г. (научно-медицинский архив), клинический материал для проспективного исследования был собран в процессе обследований пациентов, обратившихся в ООО «Клиника Павлова» (2010 – 2013гг). Дизайн исследования включал три этапа (рисунок 1), в процессе выполнения которых были сформированы группы изучения в соответствии с поставленными задачами исследования.

##### *2.1.1. Дизайн исследования и его этапы*

**I этап.** Согласно первой задаче исследования для выявления ДЗП органов пищеварения, её структуры и клинических особенностей течения отдельных вариантов у пациентов с ранее установленной ДСТ был использован научно-медицинский архив (Перетолчиной Т.Ф.), состоявший из 354 медицинских карт пациентов (рисунок 1). Согласно критериям включения и исключения в группу архива (ГА) были включены 158 пациентов с ДСТ, которая была диагностирована им в 2000г.

Критерии включения в ГА (n=158), средний возраст  $32,06 \pm 7,1$  лет, 76 мужчин (48%) и 82 женщины (52%): ранее диагностированная ДСТ в 2000г; документированные жалобы гастроэнтерологического (болевые и/или диспепсические) и кардиального (аритмические и/или сердечно-болевые) харак-

тера; наличие результатов комплекса обследования (УЗИ брюшной полости, ФГДС, ЭКГ, ХМ-ЭКГ, ЭХО-КГ).

Группа сравнения (ГС): селектировано 40 медицинских карт пациентов из научно-медицинского архива без ДСТ согласно нижеперечисленным критериям включения и исключения.

Критерии включения в ГС (n=40), средний возраст  $33,05 \pm 6,1$  лет, 24 мужчины (60%), 16 женщин (40%): пациенты без ДСТ; документированные жалобы гастроэнтерологического (болевые и/или диспепсические) и кардиального (аритмические и/или сердечно-болевые) характера; наличие результатов комплекса обследования (УЗИ брюшной полости, ФГДС, ЭКГ, ХМ-ЭКГ, ЭХО-КГ).

Для выяснения структуры аритмий и состояния проводящей системы сердца у пациентов с ДЗП органов пищеварения при ДСТ из пациентов группы архива (ГА) с диагностированной ДЗП органов пищеварения была сформирована первая группа исследования из 102 пациентов (ГИ1) (рисунок 1) с соблюдением нижеизложенных критериев включения и исключения.

Критерии включения в ГИ1 (n=102), средний возраст  $34,25 \pm 7,49$  лет, 48 мужчин (47%) и 54 женщин (53%): ранее диагностированная ДСТ в 2000г; документированные жалобы гастроэнтерологического (болевые и/или диспепсические) и кардиального (аритмические и/или сердечно-болевые) характера; наличие результатов комплекса обследования (УЗИ брюшной полости, ФГДС, ЭКГ, ХМ-ЭКГ, ЭХО-КГ); ДЗП органов пищеварения, по данным результатов УЗИ брюшной полости и ФГДС.

Группа сравнения - пациенты группы сравнения (ГС).

**II этап.** Для анализа динамики течения ДЗП органов пищеварения, аритмий и вегетативной дисфункции проводящей системы сердца у пациентов с ДСТ в течение десяти лет, пациенты с ранее установленной ДСТ и ДЗП органов пищеварения (ГИ1 n=102) были приглашены на консультативный прием через десять лет после первоначального обследования. Явившиеся

пациенты сформировали проспективную группу (ГП n=68), результаты исследования которых были использованы для проспективного анализа (рисунок 1).

Возможность консультирования, осмотра и полного повторного комплекса обследования (УЗИ брюшной полости, ФГДС, ЭКГ, ХМ-ЭКГ) была реализована у 68 пациентов, которые составили вторую группу исследования (ГИ2) для проспективного анализа, по результатам которого был сформирован алгоритм диагностики ДЗП органов пищеварения и её кардиальных осложнений у пациентов с ДСТ.

Критерии включения в ГИ2 (n=68), средний возраст  $44,93 \pm 4,08$  лет, 31(45,5%) мужчина, 37(54,5%) женщин; возможность очного консультирования и повторного комплекса обследования (УЗИ брюшной полости, ФГДС, ЭКГ и ХМ-ЭКГ).

Группа сравнения - пациенты проспективной группы исследования (ГП).

**III этап.** Для оценки клинической результативности диагностического алгоритма ДЗП органов пищеварения и кардиальных осложнений из общего потока пациентов на амбулаторном приеме были вновь набраны пациенты, включенные в отдельную репрезентативную группу, при клинко-инструментальном обследовании которых была установлена ДСТ и диагностирована ДЗП органов пищеварения с оценкой состояния проводящей системы сердца и аритмий (рисунок 1).

Для диагностики ДСТ из общего амбулаторного потока пациентов выделялись лица с внешними признаками фенами согласно скрининг-шкале Соловьёвой Л.В. 1999г., в модификации Перетолчиной Т.Ф. 2000г. Следующий этап заключался в диагностике ДСТ с использованием международной фенотипической шкалы M.J.Glesby (1989г), включающей шестнадцать признаков-фенов. Окончательно ДСТ устанавливалась согласно Российским рекомендациям «Наследственные нарушения соединительной ткани» (ВНОК,



2012 г). Пациентам был предложен комплекс обследования (ФГДС, ЭКГ, ХМ-ЭКГ и УЗИ брюшной полости), после проведения которого была сформирована отдельная репрезентативная группа исследования (ГР), состоящая из 104 пациентов.

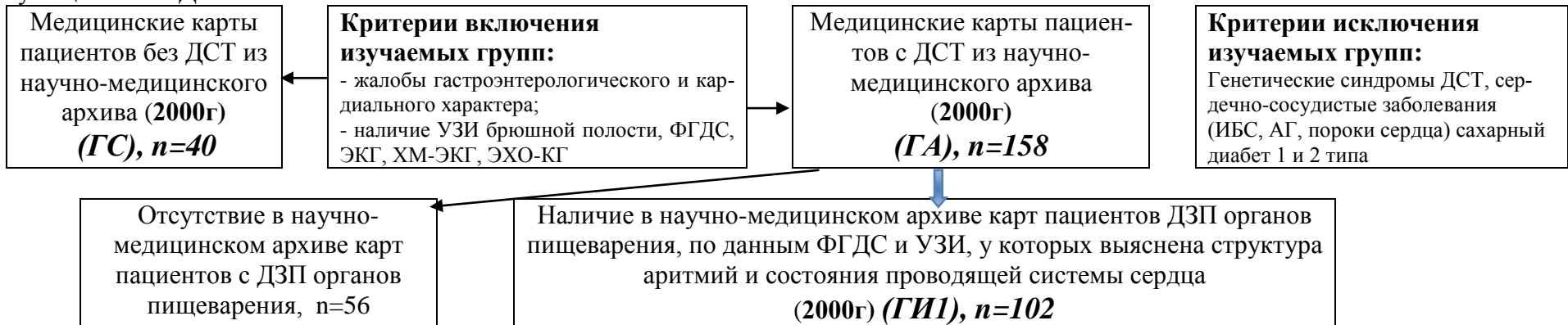
Критерии включения в ГР (n=104): средний возраст  $41,7 \pm 5,94$  лет, 52 мужчины (51%), 50 женщин (49%): впервые диагностированная ДСТ согласно Российским рекомендациям «Наследственные нарушения соединительной ткани» (ВНОК, 2012 г); жалобы гастроэнтерологического (болевые и/или диспепсические) и кардиального (аритмические и/или сердечно-болевые) характера; наличие результатов комплекса обследования (УЗИ брюшной полости, ФГДС, ЭКГ, ХМ-ЭКГ, ЭХО-КГ).

Группа сравнения - пациенты группы архива (ГА).

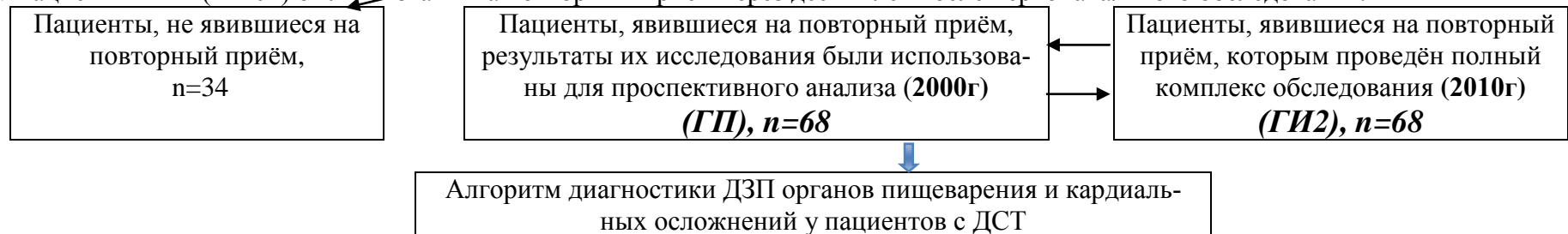
Оценка результативности алгоритма включала клиническую часть – сопоставление, сравнение результатов комплекса клинико-инструментального исследования группы архива и репрезентативной групп, и математическую часть.

Критерии исключения для всех изучаемых и сравниваемых групп: Генетический синдром дисплазии соединительной ткани, сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, АГ, пороки сердца и др.) сахарный диабет 1 и 2 типа.

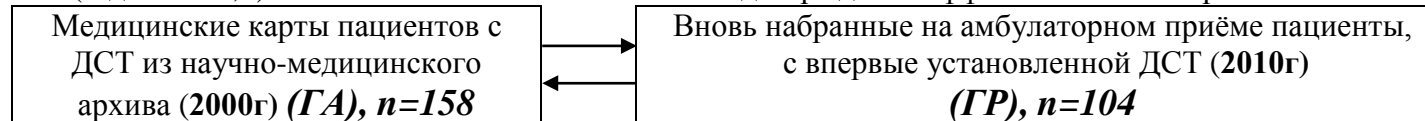
**I этап** (задача №1,2): определение выявляемости, структуры ДЗП органов пищеварения, аритмий и состояние проводящей системы сердца у пациентов с ДСТ



**II этап** (задача №3): анализ динамики течения ДЗП органов пищеварения, аритмий и состояние проводящей системы сердца у пациентов с ДСТ. Пациенты ГИ1 (n=102) были вызваны на повторный прием через десять лет после первоначального обследования.



**III этап** (задача № 4,5) клиническое и математическое подтверждение эффективности алгоритма



ГА – группа архива; ГС- группа сравнения; ГИ1 – первая группа исследования; ГИ2- вторая группа исследования; GPI – проспективная группа; GR- репрезентативная группа.

**Рисунок 1 - Дизайн исследования**

### 2.1.2. Возрастно-половая характеристика пациентов изучаемых групп

В таблице 1 представлено распределение пациентов в подгруппах по полу и возрасту.

Таблица 1 - Распределение пациентов по полу и возрасту в исследуемых группах и группе сравнения

Группы изучения	Количество пациентов в изучаемых группах	Пол		Средний возраст
		Муж.	Жен.	
ГА	158	76	82	32,06 ± 7,10
ГС	40	24	16	33,05 ± 6,10
ГИ1	102	48	54	34,25 ± 7,49
ГП	68	31	37	33,73 ± 4,08
ГИ2	68	31	37	44,93 ± 4,08
ГР	104	52	50	41,7 ± 5,94

В результате проведённого отбора в ГА были включены 158 пациентов в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст составил 32,06 ± 7,10), из них 76 мужчин (48%) и 82 женщин (52%).

ГС составила 40 пациентов в возрасте от 19 до 40 лет (средний возраст составил 33,05 ± 6,10), из них 24 мужчины (60%) и 16 женщин (40%).

В ГИ1 включены 102 пациента в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст составил 34,25 ± 7,49), из них 48 мужчин (47%) и 54 женщин (53%).

В ГП включены 68 пациентов в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст составил 33,73 ± 4,08), из них 31 мужчины (45,5%) и 37 женщин (54,5%), результаты их исследования, зафиксированные в медицинских картах, были использованы для проспективного анализа.

В ГИ2 вошло 68 пациентов в возрасте от 30 до 55 лет (средний возраст составил 44,93 ± 4,08), из них 31 мужчины (45,5%) и 37 женщин (54,5%).

ГР составила 104 пациента в возрасте от 18 до 53 лет (средний возраст составил 41,7 ± 5,94), из них 52 мужчины (51%) и 50 женщин (49%).

Группы исследования и сравнения не имели достоверных различий по возрасту и полу.

## **2.2. Методы исследования**

### ***2.2.1. Клинико-anamнестическое исследование***

Клинико-anamнестическое исследование включало опрос и осмотр пациентов по традиционной схеме с детализацией жалоб гастроэнтерологического (болевые и/или диспепсические) и кардиального (аритмические и/или сердечно-болевые) характера.

### ***2.2.2. Клинико-фенотипическое исследование***

Всем пациентам исследуемых групп (ГА n=158, ГИ1 n=102, ГИ2 n=68) ДСТ была установлена с использованием экспресс скрининговой шкалы (таблица 2) Соловьёвой Л.В. (1999г.) в модификации Перетолчиной Т.Ф. (2000г.) и расширенного клинико-фенотипического исследования с использованием международной фенотипической шкалы M.J.Glesby (1989г), включающей шестнадцать признаков-фенов (таблица 3).

Пациентам, явившимся на повторный поликлинический приём в 2010г. (ГИ2 n=68) ДСТ устанавливалась в процессе обследования согласно Российским рекомендациям «Наследственные нарушения соединительной ткани» (ВНОК, 2012 г.).

Согласно шкале критическое значение индекса выявляемости составляет более 1,92, что позволяет установить ДСТ.

Наиболее часто у пациентов в группе архива (ГА) встречались следующие фенотипические признаки: сколиоз позвоночника в 76% случаев, зубочелюстные аномалии у 60%, миопия была выявлена у 59%, узкая грудная клетка у 53%, плоскостопие у 40%, гипермобильный синдром суставов у 38%. Как видно из таблицы 2, индекс выявляемости в группе архива (ГА) составляет 3,25, что означает наличие у каждого пациента более 3-х внешних признаков фенов.

Таблица 2 - Фенотипическая шкала наиболее распространенных признаков-фенов ДСТ

№	Фенотипические признаки	Индекс выявляемости	ГА n=158 2000г
1	Сколиоз позвоночника	0,87	120(76%)
2	Миопия	0,83	93(59%)
3	Плоскостопие	0,69	63(40%)
4	Зубочелюстные аномалии	0,62	95(60%)
5	Узкая грудная клетка	0,51	84(53%)
6	Гипермобильный синдром суставов	0,39	60(38%)
	Индекс		3,25

На втором этапе в группе архива для установления ДСТ проводилось расширенное клинико-фенотипическое исследование с использованием международной фенотипической шкалы M.J.Glesby (1989г). Согласно шкале, фенотипирование проводится по следующим 16 признакам-фенам:

1. Астеническая конституция

Оценка типа конституции проводилась с использованием антропометрической карты, в соответствии с которой проводилось антропометрическое исследование с учетом рекомендации М.В.Черноруцкого и Г. Грима

Рассчитывались антропометрические показатели и индексы:

- относительный или пропорциональный вес тела по формуле:

$P* 100/L$  где P-вес тела , L - рост в см

- относительная пропорциональная окружность грудной клетки (Т):

$T* 100/L$  где L- рост в см

- Индекс Пенье-Вервека:  $(P+T)*100/L$

- Оценку относительного удлинения верхних конечностей проводили с использованием индекса: размах рук (см)/L(см)

- Оценку соотношения продольных и поперечных размеров тела проводили по индексу: окружность запястья (см)/длина 2 пальца (см)

## 2. Потеря нормальной осанки

Степень нарушения осанки оценивалась при помощи теста Mattiash, который предполагает возможность исследуемого удержать туловище в положении стоя при вытянутых вперед руках (до горизонтального уровня):

- Здоровая осанка - выпрямленное туловище хорошо удерживается мышцами спины свыше 30 секунд;

- Ослабленная осанка - выпрямленное туловище может быть удержано менее 30 секунд;

- Потеря нормальной осанки - выпрямление туловища при вытянутых руках вообще невозможно

## 3. Сколиоз позвоночника

Осмотр позвоночника проводился в положении стоя, сидя, лежа, в покое и при движении. В процессе осмотра обращалось внимание на уровень предплечий, положение лопаток, углов талии, линии остистых отростков позвонков. По их симметрии или асимметрии определяли наличие бокового искривления. Степень тяжести сколиоза оценивали с помощью классификации В.Д. Чаклина

1 ст. - угол искривления 5-10 градусов

2 ст. - 11-30 градусов

3 ст. - 31-60 градусов

4 ст. - более 60 градусов

Наличие сколиоза позвоночника подтверждалось рентгенологическим методом исследования.

## 4. Синдром «прямой спины»

5.6. Деформация грудной клетки (килевидная и воронкообразная)

## 7. Арахнодактилия.

При осмотре кистей оценивались анатомические особенности их строения:

- наличие медиальной и (или) латеральной клинодактилии (искривле-

ние пальцев), изодактилии (все пальцы одной длины);

- нарушение фаланговой формулы длины ( $4 < 2$ );
- наличие редуцированной перепонки (плавательной) между пальцами

#### 8. Плоскостопие.

При осмотре стоп обращалось внимание на

- наличие продольного (подометрический индекс по Фридлянду)

плоскостопия;

- наличие поперечного плоскостопия;
- сандалевидной щели;
- визуально сравнивается длина пальцев стопы (1=2 симптом «двузубца», 1=2=3 симптом «трезубца»)

#### 9. Высокое небо

Измерение высоты неба оценивали как наименьшее расстояние от поверхности его в срединной плоскости до линии, соединяющей внутренние края альвеол двух больших коренных зубов. За норму принимали высоту неба 8-16 мм.

10.11. Гиперэластичность кожи и множественные родинки. Визуальный осмотр и оценка растяжимости кожи предполагал диагностику множественных родинок и оценку кожной складки над наружными концами ключиц, которая должна была превышать 3 см.

#### 12. Гипермобильность суставов.

Диагностика синдрома гипермобильности суставов проводилась по методу С.Сarter, J.Wilkinson (1973) с использованием классических тестов R.Davis (1959)

- переразгибание в локтевых и коленных суставах;
- признак большого пальца считается положительным, если дистальная фаланга смещается за ульнарный край ладони;

- признак запястья считается положительным, если дистальные фаланги 1 и 5 пальцев частично перекрещивались при обхвате запястья противоположной руки.

- пальцы кисти параллельны предплечью при разгибании запястья и метакarpального сустава;

- дорсальное сгибание стопы более 45%

При выполнении перечисленных признаков в 3-х из 5-ти пар суставов выполняются названные признаки может быть сделано заключение о наличии синдрома гипермобильности суставов

13. Синдром запястья.

14. Синдром большого пальца.

15. Миопия.

16. Эктопия хрусталика.

Результаты фенотипирования пациентов группы архива (ГА) и группы сравнения (ГС) по шкале M.J.Glesby (1989г.), из медицинской документации, представлены в таблице 3. Фенотипические признаки согласно шкале M.J.Glesby (1989г.) показали более высокую выявляемость в группе архива (ГА) по сравнению с группой сравнения (ГС). Всего у пациентов группы архива (ГА) выявлен 901 признак-фен, что составляет 5,7 на каждого пациента и позволяет установить ДСТ с высокой степенью точности.

В группе сравнения (ГС) у 5 человек не было выявлено признаков ДСТ, у 35 человек был выявлен 1 признак-фен, что составило по 0,8 на каждого пациента. В целом, наши данные соответствуют частоте встречаемости в популяции (данным литературы) и позволяют исключить ДСТ. Таким образом, подтверждается высокая достоверность выявляемости признаков-фенов в нашем исследовании у пациентов группы архива (ГА).



Таблица 3 - Частота выявления внешних фенотипических признаков ДСТ в соответствии с фенотипической картой M.J.Glesby, 1989г., у пациентов группы архива (ГА) и группы сравнения (ГС)

№	Внешние фенотипические признаки	ГА n = 158 (2000г.)	P	ГС n = 40
1	Астеническая конституция	146(92,4%)	p<0,001	13(32,5%)
2	Потеря нормальной осанки	123(78%)	p<0,001	7(17,5%)
3	Сколиоз	120(76%)	p<0,001	3(7,5%)
4	Прямая спина	48(30%)	p<0,001	0 (0%)
5	Килевидная деформация грудной клетки	2(1,2%)	Нд	0 (0%)
6	Воронкообразная деформация грудной клетки	5(3%)	Нд	0 (0%)
7	Арахнодактилия	0 (0%)	Нд	0 (0%)
8	Плоскостопие	63(40%)	p<0,001	0 (0%)
9	Арковидное небо	64(40,5%)	p<0,001	3(7,5%)
10	Гипермобильный суставной синдром	60(38%)	p<0,001	2(5%)
11	Повышенная растяжимость кожи	65(41%)	p<0,001	2(5%)
12	Положительный симптом запястья	39(24,6%)	p=0,007	2(5%)
13	Положительный симптом большого пальца	54(34%)	p<0,001	0 (0%)
14	Множественные пигментные пятна	19(12%)	p=0,027	0 (0%)
15	Миопия	92(58%)	p<0,001	3(7,5%)
16	Эктопия хрусталика	1(0,6%)	Нд	0(0%)
	Всего:	901		35
	Среднее число признаков фенов на 1 пациента	5,7		0,8

Согласно Российским рекомендациям «Наследственные нарушения соединительной ткани» (ВНОК, 2012 г) пациентам устанавливался диспласти-

ческий фенотип (MASS-подобный, пограничный пролапс митрального клапана, марфаноидная внешность, элерсоподобный фенотип, доброкачественная гипермобильность суставов, неклассифицируемый фенотип, повышенная диспластическая стигматизация или повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация) при наличии и различном сочетании соответствующих внешних, малых костных, кожных, висцеральных (малые аномалии сердца и/или других внутренних органов) признаков (табл. 4).

Таблица 4 - Диспластические фенотипы установленные у пациентов группы архива

№	Диспластические фенотипы	ГА n=158 (2000г)
1	MASS подобный фенотип	-
2	Пограничный пролапс митрального клапана	-
3	Марфаноподобная внешность	-
4	Элерсоподобный фенотип	-
5	Доброкачественная гипермобильность суставов	-
6	Неклассифицированный фенотип	-
7.1	Повышенная диспластическая стигматизация	56(35,5%)
7.2	Повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация	102(64,5%)

Для клинической оценки предлагаемого алгоритма пациентам репрезентативной, то есть вновь формируемой группы, ДСТ была установлена с использованием тех диагностических методов, которые были возможны и для группы архива, в том числе и в 2000 году, когда невозможно было использовать Российские рекомендации (ВНОК, 2012г). Другими словами, экспресс-скрининг шкала Соловьевой Л.В. (1999г.), в модификации Перетолчиной Т.Ф. (2000г.), фенотипическая шкала M.J.Glesby (1989г) были внесены в состав диагностического алгоритма наряду с критериями Российских

рекомендаций «Наследственные нарушения соединительной ткани» (ВНОК, 2012 г).

Заключая анализ клинико-фенотипического исследования, можно сказать, что наиболее часто у пациентов встречались астеническая конституция и сколиоз позвоночника, миопия – более чем у половины обследованных. У каждого третьего пациента - плоскостопие, арковидное нёбо, повышенная растяжимость кожи, гипермобильный суставной синдром и множественные пигментные пятна. Отличия с группой сравнения достоверны.

### ***2.2.3. Методы инструментального и ультразвукового исследования***

Для выявления диспластикозависимых проявлений ДСТ органов пищеварения было проведено инструментальное обследование, включающее ФГДС (аппарат OLYMPUS) и УЗИ брюшной полости (аппарат АЛОКА 630). Для выявления висцеральных признаков и определения значимости внутрисердечной дисплазии со стороны сердца проводилось ЭХО-КГ (аппарат «Ультрамарк-8»). Для выявления нарушений ритма и анализа дисфункции проводящей системы сердца проведено электрокардиографическое исследование и Холтер-мониторирование ЭКГ.

ФГДС с биопсией, выполнялась на аппарате OLYMPUS (Япония), по стандартной методике. Гистологический материал брался в количестве 4-5 кусков: 2 из антрального отдела желудка 1- из средней и 1- из верхней трети желудка. Фиксация материала проводилась в 10% формалине. После фиксации материал заливался в парафин. В качестве морфологической стандартизации для выявления хеликобактерной инфекции использовалась окраска азур-эозином по Романовскому - Гимзе, для обзорной окраски и определения степени воспалительного процесса и его активности использовалась окраска гематоксилин-эозин, окраска пикрофуксином по Ван-Гизону использовалась для выявления соединительной ткани.

К общепринятым проявлениям патологического процесса в слизистой оболочке желудка (СОЖ) в исследуемых группах относились: мелкие, неравномерно или редко расположенные желудочные ямки, уменьшение толщины СОЖ и выраженная мозаичность структурно-функционального состояния желудочных желез, характеризующаяся формированием нескольких тенденций – к мукоидизации и кистозной трансформации, а также к кишечной метаплазии и дисплазии железистого эпителия, ассоциирующейся с нарастающей перигландулярной лимфоидной инфильтрацией и формированием лимфоидных фолликулов на фоне разной степени выраженности склеротических изменений в собственной пластинке [57, 69, 81, 82].

К специфическим признакам СОЖ при атрофическом гастрите, ассоциированным с ДСТ относится высокая частота мукоидизации желез по малой кривизне и их кистозная трансформация, ассоциирующиеся с уменьшением количества париетальных клеток как отражением формирования функциональной атрофии железистого компартмента, а также значительная плотность сосудов, формирующая в сочетании с кистозными изменениями в собственной пластинке зрительный феномен ее «перфорированности» [57, 69, 81, 82].

Таким образом, у пациентов с атрофическим гастритом, ассоциированным с ДСТ, наряду с общепринятыми признаками атрофического гастрита достоверно чаще отмечалась и структурно-тканевая дезорганизация, так называемая гастропатия. Дисплазия СОЖ сформировалась на этапе эмбрио- и постнатального онтогенеза, что является патофизиологической основой для воспалительного процесса и вегетативной дисфункции.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, выполнялось на аппарате АЛОКА 630 (Япония) по стандартной методике для диагностики аномалий желчного пузыря.

При УЗИ брюшной полости у пациентов с ДСТ желчный пузырь имел овальную форму, соотношение длины к ширине 2:1 и располагался косо по отношению к вертикальной плоскости. У других пациентов определялась вытянутая форма пузыря, соотношение длины к ширине превышало 3:1, пузырь располагался вертикально, почти параллельно оси позвоночника. Помимо этого в некоторых случаях зарегистрировано изменение формы желчного пузыря за счет перегибов, выявлены перегородки (перетяжки) желчного пузыря, S-образный желчный пузырь. Перегибы отмечались в области шейки и тела желчного пузыря, перегородки — в области шейки и дна.

У пациентов без признаков ДСТ по данным УЗИ исследования желчный пузырь имел овальную форму, соотношение длины к ширине 2:1. В двух случаях диагностировано наличие деформации желчного пузыря. Других аномалий/пороков развития зарегистрировано не было [47].

Электрокардиографическое исследование проводилось в покое в 12 стандартных отведениях. Запись ЭКГ осуществлялось на шестиканальном электрокардиографе 6-НЕС-4 со скоростью регистрации 50 мм/сек.

Холтер-мониторирование ЭКГ осуществляли с помощью системы ИНКАРТ-4000 (Россия). Обследование проводилось в течение 24 часов. При анализе сердечного ритма регистрировали среднюю, максимальную и минимальную ЧСС, количество эпизодов тахикардии (ЧСС более 100 в мин.) и брадикардии (ЧСС менее 60 в мин.), нарушения ритма и проводимости. Кроме установления факта нарушений ритма сердца, метод Холтер-мониторирования ЭКГ также позволяет определить их характер и продолжительность, поскольку у многих пациентов сохраняются относительно короткие эпизоды аритмий, которые в течение длительного времени не удаётся зафиксировать с помощью классического ЭКГ-исследования. С помощью данного метода можно изучить корреляцию между появлением аритмий и субъ-

ективными и объективными клиническими проявлениями болезни (перебои в работе сердца, сердцебиение).

ЭХО-КГ выполнено на ультразвуковом диагностическом аппарате «Ультрамарк-8» (фирмы ALТ США) по стандартной методике, с частотой датчика 3,75 Мгц.

### **2.3. Методы статистического анализа**

Статистическая и математическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере с использованием программы MATLAB. Достоверность различий определялась с помощью критерия t Стьюдента. Различия между средними величинами в сравниваемых группах считались достоверными при  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ . Подсчет различий между группами при наличии качественных признаков осуществлялся с помощью критерия  $\chi^2$ . При подсчете изменений в динамике использовали критерий Мак-Нимара. Эффективность диагностического алгоритма была проверена с помощью математической обработки при подсчёте чувствительности, специфичности и диагностической точности. Найдено отношение шансов развития ДЗП у пациентов с ДСТ и у пациентов без ДСТ, доверительный интервал [12.7 - 14.9].

## **СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Глава 3**

#### **Результаты клинико-фенотипических и функциональных методов исследования диспластикозависимой патологии органов пищеварения и структуры аритмий у пациентов с ДСТ**

В данной главе представлены результаты исследования пациентов с ДСТ, целью которых было выявление ДЗП органов пищеварения. Несмотря на значительное количество исследований, касающихся отдельных проявлений дисплазии со стороны ЖКТ, продолжается дискуссия о принадлежности той или иной патологии к ДСТ. Для анализа были выбраны состояния, которые чаще всего обсуждаются в литературе, и применительно к ним выявлены признаки, безусловно позволяющие считать их диспластикозависимыми, как например, атрофический гастрит или рефлюксная болезнь.

Наличие аритмических жалоб у пациентов с ДСТ является научно доказанным фактом [53, 75, 102, 104]. При этом взаимосвязь фенотипических проявлений ДСТ со стороны органов пищеварения и нарушений ритма не является очевидной. В связи с чем, актуально изучение состояния проводящей системы и аритмий при вышеуказанной патологии, клинического значения ассоциированности ДСТ с заболеваниями гастродуоденальной зоны, а также соответствующих патологических механизмов аритмий.

#### **3.1. Клинико-анамнестическая характеристика изучаемых групп**

В преобладающем числе научных исследований, касающихся сочетания гастроэнтерологической патологии и ДСТ, указывается на клинико-анамнестические особенности, характерные для этой группы пациентов [27, 38, 42, 80]. Спектр предъявляемых жалоб зачастую определяется характером исследуемых групп и профилем нозологических форм, но при этом выявля-

ются некоторые общие их характеристики. Так наиболее частым отличительным признаком авторами признается отсутствие и слабая выраженность болевого синдрома при поражениях желудка (Наумова Л.А., Саблина О.Ф.) или преобладание изжоги и отрыжки при рефлюксной и эрозивной болезни.

В целях формирования диагностического алгоритма важно детализировать и выделить клиничко-anamнестические данные, особенные для ДЗП органов пищеварения.

### ***3.1.1. Анализ болевого и диспепсического синдромов органов пищеварения у пациентов с ДСТ***

Клиничко-anamнестический анализ в таблице 5, проведенный при изучении карт пациентов научно-медицинского архива, показал отсутствие болевого синдрома со стороны органов пищеварения у большинства пациентов с ДСТ (ГА), при этом, болевых ощущений не выявлено у 109(69%), болевой синдром выявлен у 49(31%). Тогда как у пациентов без ДСТ (ГС) интенсивность болевого синдрома, наоборот, была выражена достоверно чаще, и боли не выявлено у 2(5%), болевой синдром выявлен у 28(95%).

Детализация жалоб показала следующую их структуру: жалобы на боли в эпигастральной области предъявляли 27(17%) пациентов с ДСТ (ГА), пациенты без ДСТ (ГС) - каждый второй 20(50%), что было достоверно чаще. Боли в эпигастральной области, имеющие, так называемый «голодный» характер, у пациентов с ДСТ (ГА) выявлены у трети 44(28%), что достоверно реже, чем у пациентов без ДСТ (ГС) - у 27(67,5%); постоянный характер боли был отмечен у 8(5%) пациентов с ДСТ (ГА), у пациентов без ДСТ (ГС) данный симптом не зарегистрирован.

Симптомы боли в правом подреберье у пациентов с ДСТ (ГА) документированы у 22(14%), что достоверно чаще, чем у пациентов без ДСТ (ГС) у 3(7,5%).



Таблица 5 - Результаты анализа болевого и диспепсического синдрома органов пищеварения у пациентов в группе с ДСТ (ГА) у пациентов в группе сравнения без ДСТ (ГС)

	Гастроэнтерологические жалобы	ГА n = 158 (2000г)	$\chi^2$ -критерий	ГС n = 40
<b>I</b>	<b>Болевой синдром</b>			
	Отсутствие болевого синдрома	109(69%)	p<0,001	2(5%)
	Наличие болевого синдрома	49(31%)	p<0,001	28(95%)
	Эпигастральная область	27(17%)	p<0,001	20(50%)
	Правое подреберье	22(14%)	Нд	3(7,5%)
	Связанные с приёмом пищи (голодные)	44(28%)	p<0,001	27(67,5%)
	Продолжительность боли (постоянные)	8(5%)	Нд	-
	Иррадиация боли в правое подреберье	11(7%)	Нд	-
<b>II</b>	<b>Диспепсический синдром</b>			
	Отсутствие диспепсического синдрома	33(21%)	p<0,001	21(52,5%)
	Наличие диспепсического синдрома	125(79%)	p<0,001	19(47,5%)
	Изжога	68(43%)	p=0,003	7(25%)
	Тошнота	43(27%)	Нд	9(22,5%)
	Рвота	47(30%)	p=0,026	5(12,5%)
	Отрыжка воздухом	35(22%)	Нд	5(12,5%)
	Снижение аппетита	47(30%)	p=0,011	4(10%)
	Горечь во рту	40(25%)	p=0,005	2(5%)

Ведущим доминирующим клиническим проявлением у пациентов с ДСТ был диспепсический синдром, а наиболее частым его проявлением были изжога 68(43%) и отрыжка воздухом 35(22%), что достоверно чаще, чем у пациентов без ДСТ (ГС), соответственно у 7(25%) и 5(12,5%). У трети пациентов 47(30%) с ДСТ (ГА) диагностировалась рвота с предшествующей тошнотой, что достоверно чаще, чем у пациентов без ДСТ (ГС) у каждого десятого 5(12,5%).

Снижение аппетита, как проявление дисмоторных расстройств, связанное, как правило, с секреторной недостаточностью в желудке, зафиксировано у трети пациентов с ДСТ (ГА) 47(30%), что достоверно чаще, чем у пациентов без ДСТ (ГС) у 4(10%).

Горечь во рту, как проявление дисфункции желчевыводящих путей, выявлена у четверти пациентов с ДСТ (ГА) 40(25%), что достоверно чаще, чем у пациентов без ДСТ (ГС) у 2(5%). Диспепсический синдром не выявлен у 33(21%) пациентов с ДСТ (ГА), в половине случаев у 21(52,5%) пациентов без ДСТ (ГС).

**Резюме:** Таким образом, у пациентов с ДСТ преобладает диспепсический синдром, а болевой синдром характеризуется малосимптомным (безболевым) течением, что соотносится с данными литературы [41, 80, 109]. В целом клиничко-anamнестические данные сопряжены с каждым отдельным патологическим признаком ДСТ, а именно, дисфункция билиарного тракта и рефлюксная болезнь реализуется диспепсическим синдромом, атрофический гастрит клинически не манифестирует в виде болевого синдрома. Сравнение клиничко-anamнестических данных с пациентами, страдающими патологией ЖКТ без ДСТ, показало достоверные отличия по всему профилю сравниваемых признаков. У пациентов без ДСТ преобладал болевой синдром, диспепсический синдром не был выражен.

### ***3.1.2. Анализ жалоб аритмического и сердечно-болевого характера у пациентов с ДСТ***

Аритмические и сердечно-болевые жалобы по данным анализа карт пациентов научно-медицинского архива были проанализированы с целью изучения выраженности и интенсивности течения дисфункции проводящей системы сердца и аритмий у пациентов с ДСТ и дисплазией органов пищеварения в сравнении с пациентами без ДЗП и ДСТ.

По результатам анализа аритмических жалоб (таблица 6) большая часть пациентов 137(87%) с ДСТ (ГА) предъявляла жалобы на перебои в области сердца, что достоверно чаще, чем пациенты без ДСТ (ГС) 21(52,5%).

Таблица 6 - Результаты анализа аритмических жалоб у пациентов в группе с ДСТ (ГА) и у пациентов в группе сравнения без ДСТ (ГС)

	<b>Аритмический синдром</b>	ГА n=158 (2000г)	$\chi^2$ -критерий	ГС n=40
1	Перебои в области сердца	137(87%)	p<0,001	21(52,5%)
1.1	Связаны с эмоциями	110(70%)	p=0,038	21(52,5%)
1.2	С физической нагрузкой	27(17%)	p=0,006	-
1.3	Проходят самостоятельно	70(44%)	p=0,024	10(25%)
1.4	Проходят в покое	32(20%)	Нд	4(10%)
1.5	После приёма лекарственных средств	10(6%)	Нд	-
1.6	Беспокоят ежедневно	51(32%)	Нд	8(20%)
1.7	Беспокоят еженедельно	36(23%)	Нд	7(17,5%)
1.8	Несколько раз в месяц	27(17%)	Нд	5(12,5%)
2	Сердцебиение	13(8%)	Нд	1(2,5%)

При детальном анализе аритмических жалоб установлено, что самыми частыми были «перебои в работе сердца», связанные с эмоциональной нагрузкой у пациентов с ДСТ в 70%. В группе сравнения (ГС) аналогичные жалобы встречались у 21(52,5%) пациента, что достоверно реже. Связь «перебоев» с физической нагрузкой отмечали 27(17%) пациентов с ДСТ, чего не было отмечено у пациентов без ДСТ. У пациентов с ДСТ (ГА) документированы «перебои», проходящие самостоятельно у 70(44%) и 32(20%) пациента отметили прохождение «перебоев» в покое, что достоверно чаще, чем у пациентов без ДСТ (ГС) у 10(25%) и 4(10%) соответственно. Условием пре-

кращения «перебоев» в области сердца у 10(6%) пациентов с ДСТ (ГА) был приём лекарственных средств, у пациентов без ДСТ (ГС) данный симптом не зарегистрирован.

Частота «перебоев» в области сердца носила разнородный характер. В целом можно сказать, что треть пациентов с ДСТ (ГА) ежедневно беспокоили перебои в области сердца 51(32%), еженедельно четверть 36(23%), несколько раз в месяц 27(17%). У пациентов без ДСТ (ГС) соответственно 8(20%), 7(17,5%) и 5(12,5%), без достоверных различий. Сердцебиения были описаны у 13(8%) пациентов с ДСТ (ГА) и у одного пациента без ДСТ (ГС) - 1(2,5%).

**Резюме:** Таким образом, аритмические жалобы предъявляли 94% пациента с ДСТ, в том числе преимущественно в виде ощущения «перебоев», которые чаще проявляли себя на эмоциональном фоне. Указанный отличительный признак характерен для синдрома вегетативной дисфункции, часто сопровождающего ДСТ. Достоверный характер различий аритмического синдрома с пациентами без ДСТ позволяет утверждать, что рассматриваемый синдром является характерным признаком для пациентов с ДЗП органов пищеварения.

Следующим этапом исследования клинико-анамнестических данных был анализ сердечно-болевых жалоб, результаты которого представлены в таблице 7.

Боли в области сердца документированы в обеих изучаемых группах - соответственно в ГА у 124(78%) пациентов и в ГС у 33(82%) пациентов, что не носило характера достоверных различий. При детализации жалоб выяснилось, что каждый второй пациент 84(53%) с ДСТ (ГА) предъявлял жалобы на боли в области сердца как колющие, ноющие у 27(17%), давящие отмечены у 13(8%). В половине случаев у 70(44%) эти боли связаны с эмоциями и у 4(2,5%) была связь с физической нагрузкой. В большинстве случаев

боли проходят самостоятельно у 58% пациентов, 15% пациентов отметили, что боли проходят в покое. Пациенты без ДСТ (ГС), также как и пациенты с ДСТ (ГА), в подавляющем большинстве случаев жаловались на боли колющего характера 24(60%), на ноющие боли жаловались 9(22,5%) пациентов, у 23(57,5%) боли носили эмоциональную окраску. С физической нагрузкой у пациентов в данной группе связи не наблюдалось. Боли самостоятельно проходили у 24(60%) пациентов и у 3(7,5%) в покое.

Таблица 7 - Результаты анализа сердечно-болевых жалоб у пациентов в группе с ДСТ (ГА) и у пациентов в группе сравнения без ДСТ (ГС)

	Сердечные боли	ГА n = 158 (2000г)	$\chi^2$ -критерий	ГС n=40
	Боли в области сердца	124(78%)	Нд	33(82%)
1	Колющие	84(53%)	Нд	24(60%)
2	Ноющие	27(17%)	Нд	9(22,5%)
3	Давящие	13(8%)	Нд	-
4	Связь с эмоциями	70(44%)	Нд	23(57,5%)
5	Связь с физической нагрузкой	4(2,5%)	Нд	-
6	Проходят в покое	24(15%)	Нд	3(7,5%)
7	Проходят самостоятельно	92(58%)	Нд	24(60%)

**Резюме:** Представленный анализ болевого синдрома показал незначительную разнородность сравниваемых групп, что является закономерным фактом и обусловлено различными видами и тяжестью вегетативной дисфункции.

Интересен факт почти полного совпадения характеристик болевого синдрома с литературными данными Вейн А.М. и др. [15]. При вегетососудистой дистонии в 95% случаев определяется, так называемая, простая кардиалгия (ноющие, колющие боли), давящие боли встречаются значительно реже в 15-25% случаев, генез которых связывается с расстройством тонуса

собственных коронарных артерий. Боли, как правило, проходят самостоятельно или после приёма валидола, седативных средств. Боли в области сердца у пациентов обеих групп имели явную связь с эмоциональной нагрузкой, носили в большинстве своём колющий характер, реже ноющих и проходили самостоятельно в большинстве случаев.

### **3.2. Результаты анализа выявленной диспластикозависимой патологии органов пищеварения у пациентов ДСТ**

При анализе результатов инструментальных и ультразвуковых исследований, представленных в картах научно-медицинского архива, ДЗП органов пищеварения (таблица 7), была установлена у 64,5% пациентов. ДЗП органов пищеварения у пациентов с ДСТ не выявлена у 35,5%.

Всего в группе пациентов с ДСТ (ГА) было выявлено 162 висцеральных признака-фена со стороны органов пищеварения, среднее число признаков 1,02, один признак встречался у 42 пациентов, сочетание признаков было (два признака) у 60 пациентов.

Атрофический гастрит диагностирован у 45(28,5%) пациентов в группе с ДСТ (ГА), что достоверно чаще, чем у пациентов без ДСТ (ГС) - 2(5%). Следует подчеркнуть, что к случаям атрофического гастрита, который расценивался как «диспластикозависимый», относились только те пациенты, у которых были идентифицированы, по данным гистоморфологических исследований, признаки так называемого «диспластического атрофического гастрита». К таким специфическим признакам, описываемым в литературе [57,82], относились высокая частота мукоидизации и кистозной трансформации желёз тела желудка, неравномерное уменьшение их плотности при высокой плотности сосудов, создающей феномен «перфорированности» собственной пластинки, что обусловлено нарушенным метаболизмом соединительной ткани.

Таблица 8 - Результаты диагностики диспластикозависимой патологии органов пищеварения у пациентов с ДСТ

Фенотипические проявления со стороны органов пищеварения	ГА n=158 (2000г.)	$\chi^2$ -критерий	ГС n=40
I Диспластикозависимая патология не выявлена:	56(35,5%)	p<0,001	36(90%)
II Диспластикозависимая патология выявлена, в том числе:	102(64,5%)	p<0,001	4(10%)
1. Атрофический гастрит	45(28,5%)	p<0,001	2(5%)
3. Рефлюксная болезнь	34(21,5%)	p<0,001	0(0%)
3.1 ДГР	21(13,3%)	p=0,002	0(0%)
3.2 ГЭРБ	13 (8,2%)	p=0,024	0(0%)
4. СГПОД	18(11,4%)	p=0,006	0(0%)
5. Деформации желчного пузыря (ЖП)	65(41%)	p<0,001	2(5%)
1.1 Перегиб ЖП:	43(27,2%)	p<0,001	2(5%)
Тела	37(23,4%)	p<0,001	2(5%)
Шейки	6(3,8%)	Нд	0(0%)
1.2 S- образный ЖП	17(10,8%)	p=0,008	0(0%)
1.3 Перетяжка в ЖП	5(2,9%)	Нд	0(0%)
Всего висцеральных диспластикозависимых признаков фенотипа:	162		4
Среднее число висцеральных диспластикозависимых признаков фенотипа на 1 пациента:	1,02		0,1

В группе сравнения локализованы пациенты с признаками атрофии слизистой, но без единого признака из вышеперечисленных, относимых к диспластикозависимым атрофическим гастритам. Частота диагностики специфического «диспластического» атрофического гастрита в нашей исследуемой группе сопоставима с результатами многих исследований (от 26,4% - 58,7%) [35,80, 82, 84], касающихся пациентов с ДСТ.

Патофизиологическими причинами рефлюксов (гастроэзофагального, дуодено-гастрального, дуоденопанкреатического, дуоденобилиарного, билиарно-панкреатического, панкреато-холедохо-пузырного) у пациентов с ДСТ могут быть недостаточность клапанов или сфинктеров вследствие слабости

их соединительнотканых структур и, соответственно, изменения градиента давления в полых органах [4]. Сочетанные формы функциональных нарушений отмечаются у 2/3 пациентов [4, 19, 83, 90].

Неполноценность сфинктерного аппарата, как причина рефлюксной болезни, диагностирована у 34(21,5%) пациентов нашей исследуемой группы, в том числе проявлялась виде ДГР - 21(13,3%) и ГЭРБ - 13(8,2%). СГПОД встречалась у 18 (11,4%) пациентов с ДСТ. У пациентов группы сравнения без ДСТ (ГС) данные отклонения не документированы ни у одного из пациентов.

Самыми частыми проявлениями ДЗП органов пищеварения у пациентов в группе с ДСТ (ГА) были деформации ЖП, которые визуализировались у 65(41%) пациентов, что достоверно чаще, чем у пациентов в группе без ДСТ (5%). Среди деформаций ЖП определялись перегибы у 43(27,2%), в том числе тела ЖП у 37(23,4%), перегибы шейки ЖП у 6(3,8%), S-образный ЖП у 17(10,8%), перетяжка ЖП - 5(2,9%). Однако нужно помнить, что ЖП имеет естественный перегиб в шейке при её переходе в пузырьный проток. В связи с этим, констатация изменения формы в этом отделе правомочна при угле перегиба более 90°. В сравнении с данными других исследователей, имеет место несколько меньшая частота визуализации деформации ЖП в нашей исследуемой группе. Максимальная частота их диагностики составляет до 62% и, по мнению большинства авторов, деформации ЖП (Вахрушев Я.М., Якубовская О.Г., Нечаева Г.И., Бугаева И.В., Осипенко М.Ф.) являются следствием ДСТ.

**Резюме:** Таким образом, у пациентов с ДСТ на основании анализа результатов ФГДС исследований и УЗИ брюшной полости, имеющихся в картах пациентов научно-медицинского архива, оказалось, что ДЗП органов пищеварения была диагностирована у 64,5% пациентов. При сравнении с единственным научным исследованием аналогичной направленности Яко-



влева В.М., который отмечает дисплазию органов пищеварения более чем в 70% случаев с установленной ДСТ [108], очевидно совпадение частоты диагностики наиболее изученных и распространенных патологических диспластикозависимых признаков органов пищеварения. При изучении, например аномалий строения и расположения ЖП, Скалинская М. И., Якубовская О.Г. делают вывод о том, что именно эти признаки могут быть маркерами ДСТ и явиться основой для формирования билиарной патологии [37, 89].

В то же время, по мнению Нечаевой Г.И., перегиб ЖП, S-образный ЖП или его дубликатура являются аномалиями, которые не относятся непосредственно к проявлениям дисплазии, но нередки у пациентов с повышенной, преимущественно висцеральной, диспластической стигматизацией.

При сопоставлении выявляемости отдельных признаков также отмечаются сопоставимые с нашими исследованиями данные. Атрофический гастрит как нозологическая форма может быть диагностирован у 80% [55, 82, 84] пациентов, но с признаками специфического поражения слизистой, свойственного «диспластическому», так и несколько реже [80], как в нашем исследовании у 41% пациентов.

Рефлюксная болезнь, как показано во многих исследованиях, у лиц с ДСТ имеет определенные клиничко-функциональные (раннее начало, длительное течение, более выраженные нарушения моторики), так и морфологические особенности поражения слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки на макро- и микроскопическом уровне. Рефлюксная болезнь, по данным различных авторов, встречается у 40-60% взрослого населения [38, 83, 90] и в нашей исследуемой группе у 21,5%, в том числе ДГР 13,3% и ГЭРБ 8,2%.

Деформации ЖП у 41%, выявленные в нашей исследуемой группе, в целом отражают частоту их диагностики в других исследованиях.

### **3.3. Результаты анализа данных ЭКГ, ХМ-ЭКГ у пациентов в группе с ДСТ и диспластикозависимой патологией органов пищеварения**

Принимая во внимание однозначное мнение многих исследователей о значении патологии гастродуоденальной зоны в формировании дисфункции проводящей системы сердца и аритмий и малочисленность данных о значении ДЗП органов пищеварения в формировании вышеназванных отклонений, были проанализированы данные ЭКГ и ХМ-ЭКГ, документированные в медицинских картах пациентов в группе с ДСТ и ДЗП органов пищеварения (ГИ1 n=102).

В процессе анализа документации научно-медицинского архива у преобладающего количества пациентов с ДЗП органов пищеварения и с ДСТ (ГИ1), по данным ХМ-ЭКГ, как это следует из таблицы 9, документированы отклонения в 89,3%, что достоверно чаще, чем у пациентов с гастродуоденальной патологией (65% при  $p < 0,001$ ) группы сравнения (ГС) без ДСТ. Отсутствие каких-либо отклонений в физиологической деятельности проводящей системы сердца было отмечено при ЭКГ у 31(31,3%), при ХМ-ЭКГ у 11(10,7%) пациентов с ДСТ.

Во всех случаях регистрации отклонений зафиксированы признаки дисрегуляции сердечного ритма по данным ХМ-ЭКГ у 91(89,3%) пациентов, по ЭКГ у 70(68,2%). Среди документированных отклонений большую часть составляла дисрегуляция сердечного ритма по ваготоническому типу, представленная синусовой брадикардией при ХМ-ЭКГ у 40(39,2%) и по ЭКГ у трети 32(31,3%) пациентов, синусовой брадиаритмией у 30 (29,4%) по данным ХМ-ЭКГ и у 22(22%) при ЭКГ.

Таблица 9 - Структурно-количественная характеристика дисрегуляции сердечного ритма и дисфункции проводящей системы сердца у пациентов с ДЗП органов пищеварения при ДСТ и у пациентов с гастродуоденальной патологией, без ДСТ, по данным ЭКГ и ХМ-ЭКГ

	<b>ЭКГ/ХМ-ЭКГ отклонения</b>	ГИ1 n=102 (2000г)	$\chi^2$ -критерий	ГС n=40
<b>I</b>	Норморитмии <b>Норморитмии</b>	32(31,3%) <b>11(10,7%)</b>	p<0,001 <b>p&lt;0,001</b>	32(80%) <b>26(65%)</b>
<b>II</b>	Признаки дисрегуляции сердечного ритма: <b>Признаки дисрегуляции сердечного ритма:</b>	70(68,2%) <b>91(89,3%)</b>	p<0,001 <b>p&lt;0,001</b>	8(20%) <b>14(35%)</b>
	Синусовая брадикардия <b>Синусовая брадикардия</b>	32(31,3%) <b>40(39,2%)</b>	p=0,047 <b>p=0,057</b>	6(15%) <b>9(22,5%)</b>
	Синусовая тахикардия <b>Синусовая тахикардия</b>	11(10,7%) <b>15(14,7%)</b>	Нд <b>Нд</b>	2(5%) <b>3(7,5%)</b>
	Синусовая аритмия <b>Синусовая аритмия в том числе:</b>	27(26,5%) <b>36(35,2%)</b>	p<0,001 <b>p&lt;0,001</b>	0(0%) <b>2(5%)</b>
	Синусовая аритмия по тахикардитическому типу <b>Синусовая аритмия по тахикардитическому типу</b>	5(5%) <b>6(5,8%)</b>	Нд <b>Нд</b>	0(0%) <b>2(5%)</b>
	Синусовая аритмия по брадикардитическому типу <b>Синусовая аритмия по брадикардитическому типу</b>	22(22%) <b>30(29,4%)</b>	p=0,002 <b>p&lt;0,001</b>	0(0%) <b>0(0%)</b>
<b>III</b>	Дисфункция проводящей системы сердца <b>Дисфункция проводящей системы сердца</b>	25(24,5%) <b>76(74,5%)</b>	p=0,009 <b>p&lt;0,001</b>	2(5%) <b>7(17,5%)</b>
	МПИР <b>МПИР</b>	19(18,6%) <b>49(48%)</b>	p=0,044 <b>p&lt;0,001</b>	2(5%) <b>4(10%)</b>
	СА блокада 2 степени <b>СА блокада 2 степени</b>	- <b>12(11,7%)</b>	Нд <b>p=0,032</b>	0(0%) <b>0(0%)</b>
	АВ-блокада 1 степени <b>АВ-блокада 1 степени</b>	6(5,8%) <b>5(4,9%)</b>	Нд <b>Нд</b>	0(0%) <b>0(0%)</b>
	АВ-блокада 2 степени <b>АВ-блокада 2 степени</b>	- <b>10(9,8%)</b>	Нд <b>Нд</b>	0(0%) <b>3(7,5%)</b>

	<i>ЭКГ/ХМ-ЭКГ отклонения</i>	ГИ1 n=102 (2000г)	$\chi^2$ -критерий	ГС n=40
	Всего признаков фенов: <i>ЭКГ/ХМ-ЭКГ</i>	<b>95/167</b>		<b>10/21</b>
	Среднее число признаков фенов на 1 пациента <i>ЭКГ/ХМ-ЭКГ</i>	0,93/1,63		<b>0,25/0,52</b>

Во всех случаях регистрации отклонений зафиксированы признаки дисрегуляции сердечного ритма по данным ХМ-ЭКГ у 91(89,3%) пациентов, по ЭКГ у 70(68,2%). Среди документированных отклонений большую часть составляла дисрегуляция сердечного ритма по ваготоническому типу, представленная синусовой брадикардией при ХМ-ЭКГ у 40(39,2%) и по ЭКГ у трети 32(31,3%) пациентов, синусовой брадиаритмией у 30 (29,4%) по данным ХМ-ЭКГ и у 22(22%) при ЭКГ. Дисрегуляция по гиперсимпатикотоническому типу была документирована в виде синусовой тахикардии у 15 (14,7%) и синусовой тахиаритмии у 6(5,8%) при ХМ-ЭКГ, а также при ЭКГ у 11(10,7%) и у 5(5%) соответственно. Следует отметить, что у пациентов группы сравнения дисрегуляция сердечного ритма выявлена у трети пациентов - 35%, что достоверно реже, чем у пациентов с ДСТ.

Как более тяжелые проявления дисфункции проводящей системы сердца были расценены МПИР и СА блокада 2 степени. При ЭКГ покоя МПИР была зарегистрирована у 19 (18,9%) пациентов, при ХМ-ЭКГ у 49 (48%). Синоатриальная блокада 2 степени документирована только в процессе ХМ-ЭКГ у 12(11,7%). Нарушение атриовентрикулярной проводимости в виде атриовентрикулярной (АВ) блокады 1 степени отмечено у 5(4,9%) пациентов при ЭКГ, АВ блокада 2 степени у 10(9,8%) при ХМ-ЭКГ. Все вышперечисленные проявления ваготонической дисфункции отмечены и в группе сравнения, но достоверно реже.

Ваготоническая дисфункция, как следствие длительно текущей патологии гастродуоденальной зоны различного генеза, является научно доказанным фактом [15, 17, 67, 95].

Для выяснения значения ДСТ в формировании ваготонической дисфункции был проведен сравнительный анализ отдельных её проявлений с пациентами группы сравнения, страдающими гастродуоденальной патологией «недиспластического» характера. В целом, у пациентов исследуемой группы электрокардиографические признаки дисрегуляции и дисфункции проводящей системы сердца по ваготоническому типу обнаружены у половины пациентов, а именно у 47% при ЭКГ и у 54% при ХМ-ЭКГ, соответственно в группе сравнения у 15% при ЭКГ и ХМ-ЭКГ.

При анализе признаков вегетативной дисрегуляции и дисфункции по ваготоническому типу отмечено сочетание каждого из признаков.

Таблица 10 - Структурно-количественная характеристика вариантов ваготонической дисфункции при ХМ-ЭКГ

	Варианты ваготонической дисфункции	ГИ1 n=102 (2000г.)	$\chi^2$ -критерий	ГС n=40
1	Синусовая брадикардия	40(39,2%)	p=0,057	9(22,5%)
2	Синусовая аритмия по брадикардитическому типу	30(29,4%)	p<0,001	0(0%)
3	МПИР	49(48%)	p<0,001	4(10%)
4	СА блокада 2 степени	12(11,7%)	p=0,032	0(0%)
	Всего случаев ваготонической дисфункции	131		13
	Всего пациентов с ваготонической дисфункцией	55(54%)	p<0,001	6(15%)

Преобладание ваготонической дисфункции определялось у 55 пациентов, что составляет половину исследуемой группы, при этом сочетание трёх признаков отмечено у 21(20,6%) пациента, двух признаков отмечено у

34(33,3%). На фоне синусовой брадикардии регистрировались эпизоды МПИР у 23(22,5%), на фоне синусовой брадиаритмии у 26 (25,5%). Крайнее проявление ваготонической дисфункции – СА блокада 2 степени документирована у 12(11,7%). У пациентов с гастродуоденальной патологией без ДСТ ваготоническая дисфункция определялась у 6(15%) пациентов, что достоверно реже, чем в группе пациентов с ДСТ.

Дисфункция по гиперсимпатикотоническому типу, которая по данным литературы [27, 75, 76, 80] является характерной для пациентов с ДСТ, определялась у 21 пациента (20,5%), в том числе синусовая тахикардия у 15(14,7%), синусовая тахиаритмия у 6(5,8%).

Аритмии регистрировались по данным ХМ-ЭКГ у 100% пациентов с ДСТ, при ЭКГ у 63(61,5%), что с высокой степенью достоверности отличало их от пациентов группы сравнения, как это следует из таблицы 11. Число пациентов с наджелудочковой ЭС по данным ХМ-ЭКГ составило 45(44%), по ЭКГ 39(38%). Однако, при сравнении с пациентами, страдающими гастродуоденальной патологией без ДСТ, достоверных различий не выявлено при анализе ЭКГ-данных, что в целом свидетельствует о наличии вегетативной дисфункции в той и другой группе.

Однако при анализе случаев желудочковой ЭС можно отметить достоверную разницу при ЭКГ регистрации в сравниваемых группах, но при ХМ-ЭКГ указанные различия нивелируются вследствие того, что, по всей видимости, желудочковая ЭС при ДСТ носит более стойкий характер. Действительно, при анализе тяжести и структуры желудочковой ЭС групповая и аллоритмированная экстрасистолии регистрировались достоверно чаще, как это следует из таблицы 11. Например, нарушение ритма в виде аллоритмии по типу желудочковой бигемии зарегистрированы у 6(5,8%) при ХМ-ЭКГ, при этом в группе сравнения не было ни одного случая такого нарушения ритма.

Таблица 11 - Структурно-количественная характеристика аритмий у пациентов с ДСТ, ДЗП органов пищеварения и у пациентов с гастродуоденальной патологией, без ДСТ, по данным ЭКГ и ХМ-ЭКГ

	ЭКГ/ХМ-ЭКГ отклонения	ГИ1 n=102 (2000г.)	$\chi^2$ -критерий	ГС n=40
<b>I</b>	Аритмии <i>Аритмии</i>	63(61,5%) <b>108(100%)</b>	p<0,001 <b>p&lt;0,001</b>	2(5%) <b>22(55%)</b>
1	Экстрасистолия (ЭС) <i>Экстрасистолия (ЭС)</i>	63(61,5%) <b>70(68,6%)</b>	p<0,001 <b>Нд</b>	2(5%) <b>22(55%)</b>
1.1	ЭС наджелудочковая <i>ЭС наджелудочковая</i>	39(38%) <b>45(44%)</b>	p<0,001 <b>Нд</b>	2(5%) <b>14(35%)</b>
1.2	ЭС желудочковая <i>ЭС желудочковая</i>	24(23,5%) <b>25(24,5%)</b>	p<0,001 <b>Нд</b>	0(0%) <b>8(20%)</b>
1.2.1	Желудочковая групповая <i>Желудочковая групповая</i>	0(0%) <b>10(9,8%)</b>	Нд <b>p=0,057</b>	0(0%) <b>0(0%)</b>
1.2.2	Алгоритмия <i>Алгоритмия</i>	0(0%) <b>6(5,8%)</b>	Нд <b>Нд</b>	0(0%) <b>0(0%)</b>
2	Пароксизмальная тахикардия <i>Пароксизмальная тахикардия</i>	0(0%) <b>38(37,2%)</b>	Нд <b>p&lt;0,001</b>	0(0%) <b>0(0%)</b>
2.1	Суправентрикулярная тахикардия <i>Суправентрикулярная тахикардия</i>	0(0%) <b>38(37,2%)</b>	Нд <b>p&lt;0,001</b>	0(0%) <b>0(0%)</b>
2.2	Пароксизмальная МА <i>Пароксизмальная МА</i>	0(0%) <b>2(2%)</b>	Нд <b>Нд</b>	0(0%) <b>0(0%)</b>
	Трепетание предсердий <i>Трепетание предсердий</i>	0(0%) <b>3(2,9%)</b>	Нд <b>Нд</b>	0(0%) <b>0(0%)</b>
	Всего признаков фенов: ЭКГ/ХМ-ЭКГ	<b>63/108</b>		<b>2/22</b>
	Среднее число признаков фенов на 1 пациента ЭКГ/ХМ-ЭКГ	<b>0,16/1,05</b>		<b>0,05/0,55</b>

Заслуживает внимания факт значительного количества случаев документирования пароксизмальной тахикардии по данным ХМ-ЭКГ у 38(37,2%) пациентов, в том числе суправентрикулярная тахикардия у 36(35,2%), пароксизмальная МА у 2(2%), трепетание предсердий у 3(2,9%) пациентов, по

данным ЭКГ вышеописанные изменения не зарегистрированы. В группе пациентов без ДСТ, но с гастродуоденальной патологией, не было зарегистрировано ни одного случая пароксизмальных тахикардий.

В группе сравнения пациентов без ДСТ (ГС) отклонения не отмечены при ХМ-ЭКГ у 26(65%), при ЭКГ у 32(80%) пациентов. Дисрегуляция сердечного ритма по данным ХМ-ЭКГ определялась почти у четверти пациентов 8(20%), по ЭКГ у 14(35%) и распределялась как синусовая брадикардия по ХМ-ЭКГ у 9(22%), по ЭКГ у 6(15%) пациентов, синусовая тахикардия по ХМ-ЭКГ у 3(7,5%), по ЭКГ у 2(5%), синусовая аритмия по ХМ-ЭКГ у 2(5%), по ЭКГ не зарегистрирована. Дисфункция проводящей системы сердца зарегистрирована по данным ХМ-ЭКГ у 7(17,5%), по ЭКГ у 2(5%) пациентов, в том числе: МПИР документирована у каждого десятого обследованного по ХМ-ЭКГ у 4(10%) и по ЭКГ у 2(5%), дисфункция сердечного ритма по данным ХМ-ЭКГ в виде АВ блокады 2 степени у 3(7,5%) пациентов, при ЭКГ не зарегистрирована. Аритмии в группе сравнения по данным ХМ-ЭКГ документированы у 22 (55%), по ЭКГ у 2(5%) пациентов. Наджелудочковая ЭС по ХМ-ЭКГ отмечена у трети пациентов 14(35%), по ЭКГ у 2(5%), желудочковая ЭС по ХМ-ЭКГ зафиксирована почти у четверти больных 8(20%) по ЭКГ не зафиксирована.

**Резюме:** Представленные результаты анализа состояния проводящей системы сердца и аритмий, вытекающие из представленных в медицинской документации сведений, позволяют высказать суждение о наличии вегетативной дисфункции у пациентов обеих изучаемых групп. Однако, присутствующая пациентам с ДСТ гиперсимпатикотоническая дисфункция, отмечена в меньшей части случаев, нежели ваготоническая. Сопутствующая патология гастродуоденальной зоны ваготоническая дисфункция зафиксирована у пациентов обеих изучаемых групп, что отражает влияние собственно патологии органов пищеварительного тракта на её формирование. Важно подчеркнуть,



что тяжелые формы ваготонической дисфункции протекающие в сочетанных вариантах с синусовой брадикардией и синусовой брадиаритмией зарегистрированы у 55 пациентов (54%).

В целом, наличие дисфункции проводящей системы сердца характерно для пациентов с патологией гастродуоденальной зоны [10, 103, 104], однако частота и интенсивность проявлений дисрегуляции имеет причинно-следственную связь с ДЗП органов пищеварения и усиливается ДСТ [10, 103, 104], что подтверждается достоверными различиями в сравниваемых группах в нашем исследовании.

Дисфункция проводящей системы сердца - частое явление при ДСТ [75] и характеризуется гиперсимпатикотонией, либо смешанной дисфункцией. По литературным данным, патология ЖКТ часто сопровождается ваготонической дисфункцией, что совпадает с результатами наших исследований в отношении ДЗП органов пищеварения. В связи с чем, можно высказать суждение, для пациентов с ДСТ и ДЗП органов пищеварения характерна ваготоническая дисфункция в виде значительных её проявлений – МПИР и СА блокады 2 степени. Экстрасистолическая аритмия регистрируется с одинаковой частотой в группе исследования и сравнения, как наджелудочковая так и желудочковая, что в целом характерно для лиц с гастродуоденальной патологией и является, по всей видимости, следствием дисфункции проводящей системы сердца.

Достоверные различия, выявленные при анализе пароксизмальных тахиаритмий, а именно, наджелудочковых пароксизмальных тахикардий, мерцательных тахиаритмий, которых не было зарегистрировано ни одного случая в группе сравнения, побудили к проведению индивидуального анализа внутрисердечной патологии по данным ЭХО-КГ.

### 3.3.1. Анализ выявляемости висцеральных фенотипических признаков со стороны сердца у пациентов с диспластикозависимой патологией при ДСТ

Для определения значимости синдрома «диспластического» сердца в структуре аритмий, были проанализированы результаты ЭХО-КГ с целью диагностики висцеральных фенотипических признаков «диспластического» сердца.

Результаты анализа данных ЭХО-КГ представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Результаты исследования висцеральных признаков со стороны сердечно-сосудистой системы по данным ЭХО-КГ у пациентов с ДСТ (ГИ1) и у пациентов без ДСТ (ГС)

	Признаки синдрома дисплазии соединительной ткани сердца	ГИ1 n=102	$\chi^2$ -критерий	ГС n=40
1	Митральная регургитация 1 степени	5(4,9%)	p=0,002	9(22,5%)
2	Митральная регургитация 2 степени	9(8,8%)	p=0,076	0(0%)
3	Трикуспидальная регургитация 1 степени	5(4,9%)	Нд	4(10%)
4	Трикуспидальная регургитация 2 степени	2(2%)	Нд	0(0%)
5	Пролапс митрального клапана 1ст., митральная регургитация 1 степени	28 (27,4%)	p<0,001	0(0%)
6	Аномальная хорда апикальная	49(48%)	p<0,001	0(0%)
7	Аномальная хорда медиальная	7(6,8%)	Нд	0(0%)
8	Сочетание аномальных хорд (апикальная и медиальная)	3(3%)	Нд	0(0%)
9	Миксоматозное поражение атриоventрикулярного кольца	20 (19,6%)	p=0,003	0(0%)

По данным ЭХО-КГ, признаков внутрисердечной дисплазии не было обнаружено у 21(20,5%), что достоверно отличалось от группы сравнения, в которой не было обнаружено каких-либо отклонений у 27(67,5%).

Клапанные дисфункции в виде митральной регургитации 1 степени и 2 степени зафиксированы достоверно чаще у пациентов с ДСТ, нежели в группе без такового. При диагностике трикуспидальных регургитаций 1 и 2 степени пациенты сравниваемых групп существенно не отличались. Незначительный прогиб створок митрального клапана, расцененный как пролапс 1 степени, сочетающийся с митральной регургитацией был диагностирован практически в каждом третьем случае у пациентов с ДСТ, что было достоверно чаще, чем у пациентов группы сравнения. Частота диагностирования этого отклонения у пациентов с ДСТ согласуется с данными литературы [25, 64, 75, 77, 87].

По представленным данным в таблице 12 наиболее часто у пациентов с ДСТ выявлялись аномальные хорды левого желудочка. Аномальная апикулярная хорда встречалась у половины пациентов, медиально-срединная хорда выявилась значительно реже – в 6,8%. Закономерным результатом является достоверно значимая частота визуализации миксоматозного поражения митрального атриовентрикулярного кольца у пациентов с ДСТ, по единодушному мнению многих исследователей [75, 116, 125], этот «диспластический» признак наиболее характерен для соединительно-тканой дисплазии сердца.

При индивидуальном анализе документированных 38 случаев пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии (СВТ) выяснилось, что у 18 пациентов отмечено миксоматозное поражение митрального клапана, у 5 пациентов с митральной регургитацией 2 степени (в 5 случаях) и у 2 пациентов с трикуспидальной регургитацией 2 степени. Остальные 13 случаев пароксизмальной СВТ документированы у пациентов с аномальными апикулярными хордами и не сочетались с какой-либо внутрисердечной патологией.

Возможно, миксоматозное поражение атриовентрикулярного кольца и

митральная регургитация были причиной пароксизмов мерцательной аритмии у 2 пациентов. Единственный случай трепетания предсердий сочетался с трикуспидальной регургитацией 2 степени.

При анализе случаев групповой желудочковой экстрасистолии (10 пациентов) при ЭХО-КГ у всех пациентов визуализировались медиальные и апикальные аномальные хорды. Алгоритмированная желудочковая экстрасистолия регистрировалась у 6 пациентов с аномальной хордой левого желудочка, в том числе у 3 из них были двойные хорды (апикальная и медиальная). Взаимосвязь желудочковой экстрасистолии и аномальных хорд левого желудочка является научно-доказанным фактом [75], что возможно, объясняет высокую частоту регистрации желудочковой экстрасистолии у пациентов нашей исследуемой группы.

**Резюме:** Таким образом, при индивидуальном анализе и сопоставлении выявленных аритмий и признаков внутрисердечной дисплазии достаточно четко прослеживается связь внутрисердечных аномалий и аритмий. Указанное сочетание много лет и широко обсуждается в научной литературе и считается научно-доказанным фактом [25, 75, 116, 125].

Однако, эта связь в нашей исследуемой группе не всегда однозначна и не у всех пациентов с СВТ или экстрасистолией были диагностированы проявления внутрисердечной дисплазии.

Тем не менее, желудочковая групповая экстрасистолия сочеталась с наличием аномальных хорд. Случаи алгоритмированных желудочковых экстрасистолий зарегистрированы у пациентов с двойными аномальными хордами левого желудочка.

Миксоматозное поражение атриовентрикулярного кольца и клапанного аппарата как электрофизиологическая основа для реализации наджелудочковых пароксизмальных тахиаритмий, является предметом научного обсуждения в течение последних двадцати лет. Именно этот вариант пора-

жения эндокарда является источником аритмической активности и реализации тахиаритмий.

Примечательно, что случаи пароксизмальной мерцательной аритмии зафиксированы у пациентов с трикуспидальной регургитацией 2 степени.

Следовательно, регистрация сложных нарушений ритма означает наличие сочетанной диспластикозависимой висцеральной патологии, как со стороны органов пищеварения, так и со стороны сердца. Таким образом, пациенты, жалующиеся на перебои и сердцебиения, одновременно относятся к группе риска по двум проявлениям ДСТ.

#### **3.4. Результаты проспективного исследования диспластикозависимой патологии органов пищеварения, проводящей системы сердца и аритмий у пациентов с ДСТ**

Прогрессиентность течения клинических проявлений ДСТ в течение последних лет активно обсуждается в научной литературе, однако однозначных данных, касающихся особенностей течения изучаемых нами диспластикозависимых проявлений, а также сопутствующих им аритмий и дисрегуляции сердечного ритма, не представлено.

Для реализации этого этапа исследования вся группа пациентов, медицинская документация которых была доступна и изучена и отвечала критериям включения и исключения, была вызвана через десять лет для повторного консультативного осмотра и обследования. Возможность консультирования, осмотра и повторного комплекса обследования - УЗИ брюшной полости, ФГДС, ЭКГ и ХМ-ЭКГ была реализована у 68 человек (ГИ2). От всех пациентов получено согласие на обработку персональных данных в соответствии с Федеральным законом от 27.07.2006г. «О персональных данных» № 152-ФЗ и информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство.

### ***3.4.1. Результаты проспективного исследования диспластикозависимой патологии органов пищеварения у пациентов с ДСТ в десятилетней динамике***

При индивидуальном анализе результатов клиническо-инструментального обследования всех пациентов с ДСТ (ГИ2), явившихся на повторный поликлинический приём, оказалось, что увеличилось не только число случаев всех вариантов ДЗП органов пищеварения, но и интенсивность проявлений.

Атрофический «диспластический» гастрит диагностирован через десять лет у достоверно большего числа пациентов, соответственно у 35% и только у 28% десять лет назад. Аналогичная ситуация отмечена и при анализе количества случаев рефлюксной болезни, выявляемость которой при вновь проведенной ФГДС достоверно возросла с 20,5% до 29%, преимущественно в клинической форме дуодено-гастрального рефлюкса (с 11,7% до 17,6% при  $p=0,086$ ).

Анализируя случаи диагностики СГПОД, можно отметить, что именно этот патологический признак наиболее ярко отражает прогрессивное течение ДСТ и его патологического проявления - неполноценности соединительно-тканного каркаса пищеводно-гастрального сфинктера. Случаи выявления СГПОД увеличились в 2 раза и сочетались с нарастающей тяжестью её степени, что было подтверждено при индивидуальном анализе всех пациентов. Количество визуализированных деформаций ЖП, которое увеличилось в 1,6 раза и носило характер достоверных различий (47% против 31% при  $p=0,086$ ), продолжило направленность изменений. Анализ частных случаев деформаций ЖП, как видно из таблицы 13, не имея достоверных различий через десять лет, однако показал однонаправленную тенденцию к возрастанию.

Таблица 13 - Результаты анализа десятилетней динамики ДЗП органов пищеварения у пациентов с ДСТ

Фенотипические проявления со стороны органов пищеварения		ГП n= 68 (2000г)	p	ГИ2 n=68 (2010г)
1. Атрофический гастрит		19(28%)	p=0,045	24(35%)
3. Рефлюксная болезнь		14(20,5%)	p=0,024	20(29%)
3.1	ДГР	8(11,7%)	p=0,086	12(17,6%)
3.2	ГЭРБ	6(8,8%)	Нд	8(11,7%)
4. СГПОД		8(11,7%)	p=0,013	15(22%)
5. Деформации желчного пузыря (ЖП)		28(41%)	p=0,086	32(47%)
1.1	Перегиб ЖП:	18(28%)	Нд	21(30%)
	Тела	16(23,6%)	Нд	17(25%)
	Шейки	3(4,4%)	Нд	4(6%)
1.2	S- образный ЖП	8(11,7%)	Нд	9(13%)
1.3	Перетяжка в ЖП	2(2,9%)	Нд	2(2,9%)
Всего висцеральных диспластикозависимых признаков фенов:		69		91

Всего у пациентов во второй группе исследования через десять лет был выявлен 91 висцеральный диспластикозависимый признак из системы органов пищеварения по сравнению с 69 признаками у этой же группы пациентов (ГП) десять лет назад. Один признак встречался у 45 пациентов, сочетание признаков было (два признака) у 23 пациентов.

Таким образом, все висцеральные проявления со стороны органов пищеварения у пациентов с ДСТ через десять лет выявлялись достоверно чаще. Диспластикозависимые проявления связанные с «расшатыванием» соединительнотканного каркаса, а именно СГПОД выявлена в 2 раза чаще, деформации ЖП и рефлюксная болезнь выявлены 1,5 раза чаще. Также было выявлено 5 новых случаев заболевания атрофического гастрита в 2010г в сравнении с 2000 г.

### ***3.4.2. Результаты исследования десятилетней динамики состояния проводящей системы сердца и аритмий у пациентов с диспластикозависимой патологией органов пищеварения при ДСТ***

Важным этапом нашего исследования было выяснение состояния проводящей системы сердца у пациентов с ДЗП органов пищеварения при ДСТ в динамике течения как самой ДЗП, так и осложняющих её дисфункций проводящей системы сердца и аритмий.

Предположение о прогрессировании дисрегуляции сердечного ритма и закономерного увеличения числа случаев аритмий подтвердилось при сравнительном анализе результатов ЭКГ и ХМ-ЭКГ исходных и проведенных повторно через десять лет.

Как следует из таблицы 14, случаи нормального синусового ритма достоверно уменьшились с 10,3% до 3% при  $p=0,045$ . По результатам ХМ-ЭКГ достоверно выросло число случаев дисрегуляции сердечного ритма, которые определялись по данным ХМ-ЭКГ у 97% против 89,7% и представлены у каждого второго синусовой брадикардией. Все отдельные частные проявления показали однонаправленную тенденцию к нарастанию, достоверно увеличилось количество случаев синусовой брадикардии.

Следует подчеркнуть, что более интенсивные проявления ваготонической дисфункции через десять лет регистрировались достоверно чаще, как например, число документированных МПИР возросло с 48,5% до 82% (при  $p=0,001$ ), число СА блокад 2 степени с 11,7% до 23,5% при ХМ ЭКГ (при  $p=0,008$ ).



Таблица 14 - Структурно-количественная характеристика десятилетней динамики дисрегуляции сердечного ритма и дисфункции проводящей системы сердца у пациентов с ДЗП органов пищеварения при ДСТ по данным ЭКГ и ХМ-ЭКГ

	<b>ЭКГ/ХМ-ЭКГ отклонения</b>	ГП n=68 (2000г)	$\chi^2$ -критерий	ГИ2 n=68 (2010г)
<b>I</b>	Норморитмии <b>Норморитмии</b>	21(31%) <b>7(10,3%)</b>	p=0,024 <b>p=0,045</b>	15(22%) <b>2(3%) 10,</b>
<b>II</b>	Признаки дисрегуляции сердечного ритма: <b>Признаки дисрегуляции сердечного ритма:</b>	47(69%) <b>61(89,7%)</b>	p=0,024 <b>p=0,045</b>	53(78%) <b>66(97%)</b>
	Синусовая брадикардия <b>Синусовая брадикардия</b>	22(32%) <b>27(39,7%)</b>	Нд <b>p=0,013</b>	25(36,7%) <b>34(50%)</b>
	Синусовая тахикардия <b>Синусовая тахикардия</b>	7(10,2%) <b>10(14,7%)</b>	p=0,045 <b>Нд</b>	12(17,6%) <b>7(17,6%)</b>
	Синусовая аритмия <b>Синусовая аритмия в том числе:</b>	18(26,5%) <b>24(35,3%)</b>	Нд <b>Нд</b>	16(23,5%) <b>25(39,7%)</b>
	Синусовая аритмия по тахикардитическому типу <b>Синусовая аритмия по тахикардитическому типу</b>	3(4,4%) <b>4(5,9%)</b>	Нд <b>Нд</b>	5(7,3%) <b>6(17,6%)</b>
	Синусовая аритмия по брадикардитическому типу <b>Синусовая аритмия по брадикардитическому типу</b>	15(22%) <b>20(29,4%)</b>	p=0,086 <b>Нд</b>	11(16,1%) <b>19(29,4%)</b>
<b>III</b>	Дисфункция проводящей системы сердца <b>Дисфункция проводящей системы сердца</b>	16(23,5%) <b>51(75%)</b>	p=0,024 <b>p&lt;0,001</b>	22(32%) <b>86(100%)</b>
	МПИР <b>МПИР</b>	12(17,6%) <b>33(48,5%)</b>	p<0,001 <b>p&lt;0,001</b>	24(35%) <b>56(82%)</b>
	СА блокада 2 степени <b>СА блокада 2 степени</b>	0(0%) <b>8(11,7%)</b>	Нд <b>p=0,008</b>	0(0%) <b>16(23,5%)</b>
	АВ-блокада 1 степени <b>АВ-блокада 1 степени</b>	4(5,8%) <b>3(4,4%)</b>	Нд <b>Нд</b>	5(7,3%) <b>5(7,3%)</b>
	АВ-блокада 2 степени <b>АВ-блокада 2 степени</b>	0(0%) <b>7(10%)</b>	Нд <b>Нд</b>	0(0%) <b>9(13,2%)</b>

	<i>ЭКГ/ХМ-ЭКГ отклонения</i>	ГП n=68 (2000г)	$\chi^2$ -критерий	ГИ2 n=68 (2010г)
	Всего признаков фенов: <i>ЭКГ/ХМ-ЭКГ</i>	63/77		75/152
	Среднее число признаков фенов на 1 пациента <i>ЭКГ/ХМ-ЭКГ</i>	0,92/1,13		1,10/2,23

Как отражение прогрессирующего течения дисрегуляции по гиперсимпатикотоническому типу, проявилась тенденция к возрастанию числа случаев регистрации АВ-блокад 1 степени (7,3% против 4,4%) и АВ-блокад 2 степени, зарегистрированных у каждого десятого пациента.

Следует заметить, что имеющиеся расхождения при разных методах регистрации сердечного ритма отражают наличие характерной для вегетативной дисфункции, сочетающейся с ДСТ, выраженной дисрегуляции сердечного ритма.

Дисрегуляция сердечного ритма и дисфункция проводящей системы сердца в большинстве случаев являются физиологической основой для реализации аритмий, которые, возможно, прогрессируют на фоне нарастающей интенсивности вышеуказанных отклонений вегетативной регуляции сердечной деятельности.

Как отражено в таблице 15, аритмии через десять лет при ХМ-ЭКГ также регистрировались у 100% пациентов, но количество отдельных случаев аритмий увеличилось до 107 против 73.

Количество случаев зарегистрированных экстрасистолий при ЭКГ и ХМ-ЭКГ достоверно увеличилось и зафиксировано у 75(100%) против 47(67,6%) при  $p=0,001$ , в том числе, случаи наджелудочковой ЭС увеличилась в два раза (82% против 44%).

Таблица 15 - Структурно-количественная характеристика десятилетней динамики аритмий у пациентов с ДЗП органов пищеварения при ДСТ по данным ЭКГ и ХМ-ЭКГ

	ЭКГ/ХМ-ЭКГ отклонения	ГП n=68 (2000г.)	$\chi^2$ -критерий	ГИ2 n=68 (2010г.)
<b>I</b>	Аритмии <b>Аритмии</b>	42(61,7%) <b>73(100%)</b>	p=0,004 <b>Нд</b>	51(75%) <b>107(100%)</b>
1	Экстрасистолия (ЭС) <b>Экстрасистолия (ЭС)</b>	42(61,7%) <b>47(67,6%)</b>	p=0,004 <b>p&lt;0,001</b>	51(75%) <b>75(100%)</b>
1.1	ЭС наджелудочковая <b>ЭС наджелудочковая</b>	26(38%) <b>30(44%)</b>	p=0,008 <b>p&lt;0,001</b>	34(50%) <b>56(82%)</b>
1.2	ЭС желудочковая <b>ЭС желудочковая</b>	16(23,5%) <b>17(25%)</b>	Нд <b>Нд</b>	17(25%) <b>19(28%)</b>
1.2.1	Желудочковая групповая <b>Желудочковая групповая</b>	0(0%) <b>6(8,8%)</b>	Нд <b>p=0,086</b>	0(0%) <b>10(14,7%)</b>
1.2.2	Алгоритмия <b>Алгоритмия</b>	0(0%) <b>4(5,8%)</b>	Нд <b>Нд</b>	0(0%) <b>6(9%)</b>
2	Пароксизмальная тахикардия <b>Пароксизмальная тахикардия</b>	0(0%) <b>26(38%)</b>	Нд <b>p=0,024</b>	0(0%) <b>32(47%)</b>
2.1	Суправентрикулярная тахикардия <b>Суправентрикулярная тахикардия</b>	0(0%) <b>24(35,2%)</b>	Нд <b>Нд</b>	0(0%) <b>25(38%)</b>
2.2	Пароксизмальная МА <b>Пароксизмальная МА</b>	0(0%) <b>2(2,9%)</b>	Нд <b>p=0,024</b>	0(0%) <b>8(9%)</b>
	Трепетание предсердий <b>Трепетание предсердий</b>	0(0%) <b>1(1,5%)</b>	Нд <b>Нд</b>	0(0%) <b>3(4,4%)</b>
	Всего признаков фенов: ЭКГ/ХМ-ЭКГ	42/73		51/107
	Среднее число признаков фенов на 1 пациента ЭКГ/ХМ-ЭКГ	0,61/1,07		0,75/1,57

Желудочковая ЭС зарегистрирована несколько чаще (с 25% до 28%), но при этом желудочковая групповая ЭС и аллоритмии зарегистрированы в 1,5 раза чаще. Отмечена тенденция к увеличению количества эпизодов па-

роксизмальной тахикардии в 1,5 раз за счёт пароксизмов МА, которая была зарегистрирована у 47% против 38% пациентов, суправентрикулярная тахикардия зарегистрирована у 38% против 35,2%, трепетание предсердий у 4,4% против 1,5% пациентов.

**Резюмируя** результаты исследования проводящей системы сердца и аритмий в десятилетней динамике, можно отметить. Во-первых, у пациентов с ДСТ и ДЗП органов пищеварения в десятилетней динамике просматривается достоверное увеличение числа случаев дисрегуляции сердечного ритма. Во-вторых, дисфункция проводящей системы сердца у пациентов с ДЗП органов пищеварения прогрессирует в виде учащения ваготонической дисфункции, достоверно чаще МПИР (48,5% и 82%), СА-блокада 2 степени в два раза, а также достоверно значимое учащение экстрасистолии, преимущественно наджелудочковой. В-третьих, имеет место тенденция к увеличению числа случаев пароксизмальной тахикардии в виде пароксизмов МА и увеличилось количество угрожаемых жизни нарушений ритма, а именно трепетание предсердий и желудочковой групповой экстрасистолии.

Таким образом, по результатам исследований, представленных в этой главе, можно говорить о прогрессировании ДЗП органов пищеварения, что связано и с увеличением возраста пациентов, и прогрессирующим прогрессивным течением ДСТ.

## Глава 4

### **Клиническая и математическая оценка эффективности алгоритма диагностики диспластикозависимой патологии органов пищеварения и её кардиальных осложнений у пациентов с ДСТ**

ДСТ характеризуется многообразием клинико-функциональных проявлений со стороны всех органов и систем организма. Для выявления отдельных её проявлений и корректной диагностики разработан диагностический алгоритм диспластикозависимой патологии органов пищеварения и её кардиальных осложнений, обеспечивающий короткий путь выявления вышеуказанной патологии.

Для формирования алгоритма диагностики ДЗП органов пищеварения у пациентов с ДСТ были использованы результаты наших исследований, представленные в предыдущих главах. Необходимость выполнения расширенного обследования сердечнососудистой системы у пациентов с патологией ЖКТ не всегда является однозначной, и наоборот, исследование, включающее ФГДС и УЗИ органов брюшной полости, не всегда необходимым. В результате проведенных исследований, представленных в предыдущих главах, необходимость комплексной клинико-функциональной оценки пациентов ДЗП органов пищеварения становится очевидной для дифференцированной тактики ведения этой категории пациентов.

#### **4.1. Принципы формирования диагностического алгоритма диспластикозависимой патологии органов пищеварения и её кардиальных осложнений у пациентов с ДСТ**

В процессе работы с документацией научно-медицинского архива соблюдались этапы исследования необходимые для решения цели и задач

настоящего исследования, которые легли в основу первоначальной схемы диагностики ДЗП органов пищеварения и ее кардиальных осложнений.

Схема диагностики (рисунок 2) включала четыре ступени, которые отражали клинико-фенотипическое и инструментальное исследование пациентов, направленное на диагностику ДСТ и её частное проявление - ДЗП органов пищеварения.

В исследование были включены медицинские карты 354 пациентов из научно-медицинского архива с ранее установленной ДСТ в 2000г., у которых были документированы жалобы гастроэнтерологического (болевые и/или диспепсические) и кардиального (аритмические и/или сердечно-болевые) характера. Этот этап соответствует **I ступени** диагностической схемы (рисунок 2), предусматривающей диагностику ДСТ с использованием клинико-фенотипического обследования пациентов, детально изложенного во второй главе.

Диагностика ДСТ всем пациентам проводилась согласно этапам схемы с использованием экспресс скрининговой шкалы Соловьёвой Л.В. 1999г., в модификации Перетолчиной Т.Ф. 2000г. Скрининг исследование внешних проявлений необходимо для предварительной быстрой диагностики ДСТ, которое показало (Перетолчина Т.Ф. 2000г) высокую информативность. У каждого пациента было зафиксировано не менее трёх признаков-фенов, после чего пациентам проводилось расширенное клинико-фенотипическое исследование с использованием международной фенотипической шкалы M.J.Glesby (1989г), включающей 16 признаков-фенов. Дополнительно, уже в 2010г. в процессе настоящего исследования были проанализированы признаки фены, зафиксированные в медицинских картах, окончательно синдромальная диагностика была проведена согласно Российским рекомендациям «Наследственные нарушения соединительной ткани» в 2012г.

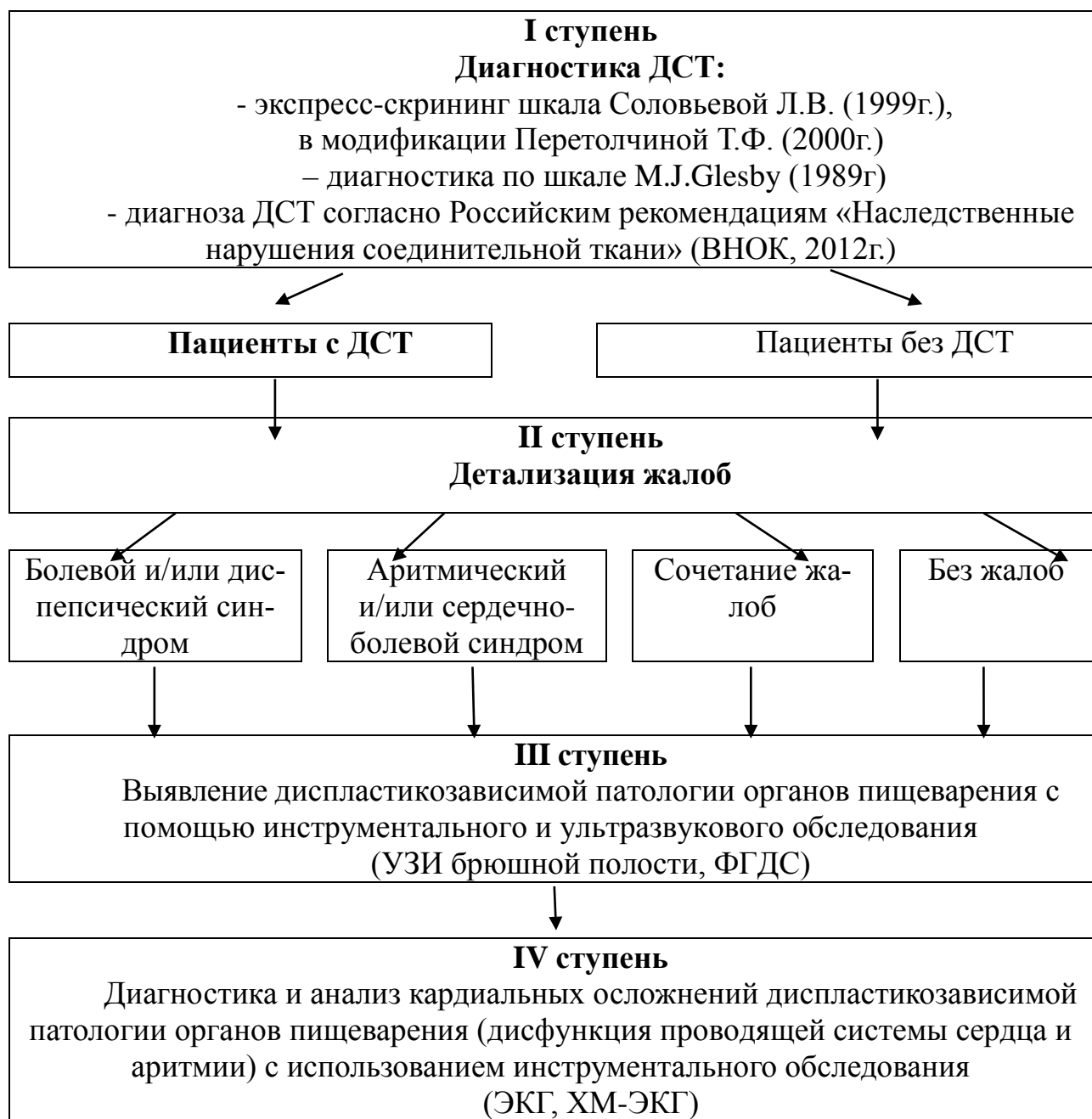


Рисунок 2 - Схема диагностики диспластикозависимой патологии органов пищеварения и её кардиальных осложнений у пациентов с ДСТ

**II ступень исследования** предусматривала выявление, детализацию и анализ жалоб со стороны органов пищеварения и сердечно-сосудистой системы у пациентов с диагностированной ДСТ (рисунок 2). Всего было селектировано 158 медицинских карт пациентов с ДСТ, в которых были доку-

ментированы жалобы гастроэнтерологического (болевые и/или диспепсические) и кардиального (аритмические и/или сердечно-болевые) характера. В нашем (группе архива - ГА n=158) исследовании были проанализированы зафиксированные жалобы болевого характера у 31% и диспепсического у 79% пациентов со стороны органов пищеварения, аритмического у 87% и сердечно-болевого у 78% пациентов со стороны сердца.

На основе клинико-anamnestического исследования, всем пациентам этой группы было проведено инструментальное и ультразвуковое обследование (**III ступень**), направленное на выявление ДЗП органов пищеварения (рисунок 2). По результатам анализа данных ФГДС и УЗИ органов брюшной полости была выявлена ДЗП органов пищеварения у 64,5% пациентов, в том числе в виде деформаций ЖП у 41%, атрофического гастрита у 29%, РБ у 21,5% (ДГР у 13,3% и ГЭРБ у 8,2%), СГПОД у 11,7% , а также их сочетанными вариантами.

Исследование состояния сердечно-сосудистой системы, необходимость которого была продиктована кардиальными жалобами (**IV ступень**), отраженными в амбулаторных картах, предусматривала анализ ЭКГ и ХМ-ЭКГ. Признаки дисрегуляции сердечного ритма по данным ХМ-ЭКГ документированы у 91(89,3%) пациентов с ДСТ с преобладанием её вариантов по ваготоническому типу, включая синусовую брадикардию у 40(39,2%), синусовую брадиаритмию у 30 (29,4%). Дисрегуляция сердечного ритма по гиперсимпатикотоническому типу зарегистрирована в виде синусовой тахикардии у 15 (14,7%) и синусовой тахиаритмии у 6(5,8%). Как более интенсивные проявления дисфункции проводящей системы сердца были расценены - МПИР, зарегистрированная у 49 (48%) и СА блокада 2 степени у 12(11,7%). Нарушение атриовентрикулярной проводимости в виде АВ блокады 1 степени у 5(4,9%), АВ блокада 2 степени зарегистрирована у 10(9,8%). В целом, электрокардиографические признаки дисфункции проводящей системы серд-



ца зарегистрированы у 76(74,5%). Аритмии регистрировались по данным ХМ-ЭКГ у 100% пациентов.

На основании проспективного исследования, представленного в предыдущих главах и применённой к ним диагностической схемы, был сформирован алгоритм диагностики ДЗП органов пищеварения и её кардиальных осложнений у пациентов с ДСТ (рисунок 3). Для подтверждения клинической эффективности алгоритма был проведён сравнительный клинико-инструментальный анализ данных пациентов группы архива (ГА) с аналогичными данными вновь сформированной репрезентативной группы (ГР) пациентов с впервые установленной ДСТ. Математическая эффективность предложенного алгоритма была проверена при подсчёте чувствительности, специфичности и диагностической точности на отдельной репрезентативной группе пациентов.

#### **4.2. Подтверждение клинико-инструментальной результативности алгоритма диагностики диспластикозависимой патологии органов пищеварения и её кардиальных осложнений у пациентов с ДСТ**

Для подтверждения клинической эффективности алгоритма диагностики ДЗП органов пищеварения и её кардиальных осложнений (рисунок 3) и для проведения сравнительного анализа данных клинико-инструментального обследования у пациентов с ДСТ, при использовании всех этапов диагностической схемы была сформирована отдельная репрезентативная группа (РП) пациентов на общем амбулаторном поликлиническом приёме, состоящая из 104 пациентов, которым была впервые установлена ДСТ.

**I этап**

Клинико-anamnestические данные

жалобы гастроэнтерологического характера

диспепсические

болевые

жалобы кардиального характера

аритмические

сердечно-болевые

**II этап****Диагностика ДСТ**

Экспресс-скрининг по шкале Соловьевой Л.В. (1999г.), в модификации Перетолчиной Т.Ф. (2000г.)

Диагностика по шкале M.J.Glesby (1989г.)

Диагностика ДСТ согласно Российским рекомендациям «Наследственные нарушения соединительной ткани» (ВНОК, 2012г.)

**Пациенты с ДСТ**

Диспепсические - 79%\*

Аритмические - 87%\*

УЗИ  
брюшной  
полости + ФГДС

ЭКГ + ХМ-ЭКГ

ДЗП органов пищева-  
рения - 64,5%\*Ваготоническая  
дисфункция - 54%\*

Аритмии - 100%\*

Экстрасистолия - 68,6%\*

ПТА - 37,2%\*

**Пациенты без ДСТ**Диспепсические - 47,5%#  
Болевые - 95%#

Аритмические - 52,5%#

УЗИ брюш-  
ной полости + ФГДС

ЭКГ + ХМ-ЭКГ

ДЗП органов пищева-  
рения - 10%#Ваготоническая  
дисфункция - 15%#

Аритмии - 55%#

**III - IV  
этап****Диагностика диспластических фенотипов:** MASS-подобный фенотип, пограничный пролапс створок митрального клапана, марфаноидная внешность, элерсopodobный, неклассифицируемый фенотип, повышенная диспластическая стигматизация (ПДС) или преимущественно висцеральная ПДСЭХО-КГ  
Диспластическое сердце

Примечание: \* - выявляемость признаков в группе архива (ГА) у пациентов с ДСТ;

# - выявляемость признаков в группе сравнения (ГС) у пациентов без ДСТ

**Рисунок 3 - Алгоритм диагностики ДЗП органов пищеварения и кардиальных осложнений у пациентов с ДСТ**

#### ***4.2.1 Результаты сравнительного анализа клинико-фенотипического обследования пациентов группы архива и репрезентативной групп с целью диагностики ДСТ***

Из общего потока лиц, обращающихся на амбулаторный прием к терапевту, по результатам скрининг диагностики с использованием шкалы Соловьёвой Л.В. (1999г.) в модификации Перетолчиной Т.Ф. (2000г.) было отобрано 104 пациента, составивших репрезентативную группу (ГР) с внешними маркерами ДСТ (таблица 16) и с жалобами гастроэнтерологического и/или кардиального характера. Далее для подтверждения диагноза ДСТ этим 104 пациентам проводилось расширенное клинико-фенотипическое исследование с использованием международной фенотипической шкалы M.J.Glesby (1989г) (таблица 17). Окончательно ДСТ диагностировалась согласно Российским рекомендациям «Наследственные нарушения соединительной ткани» (ВНОК, 2012 г) с установлением одного из диспластических фенотипов (таблица 18).

Результаты проведенного диагностического скрининг-исследования у вновь обследованных пациентов репрезентативной группы (ГР) не отличаются от аналогичных пациентов группы архива (ГА), которым ДСТ была установлена в 2000году (таблица 16).

Наиболее часто у обследованных пациентов репрезентативной группы (ГР) встречался сколиоз позвоночника в 67% случаев, миопия была выявлена у 65%, зубочелюстные аномалии у 54%, узкая грудная клетка у 49%, плоскостопие у 43%, гипермобильный синдром у 28%. Индекс выявляемости признаков также существенно не отличался в сравниваемых группах.

Таблица 16 - Результаты сравнительного анализа частоты встречаемости наиболее распространённых признаков-фенов ДСТ по шкале Соловьёвой Л.А. (1999г.) в модификации Перетолчиной Т.Ф. (2000г.), у пациентов группы архива и репрезентативной группы

№	Фенотипические признаки	ГА n=158 2000г	р	ГР n=104 2010г
1	Сколиоз позвоночника	120(76%)	Нд	70(67%)
2	Миопия	93(59%)	Нд	68(65%)
3	Плоскостопие	63(40%)	Нд	45(43%)
4	Зубочелюстные аномалии	95(60%)	Нд	56(54%)
5	Узкая грудная клетка	84(53%)	Нд	51(49%)
6	Гипермобильный синдром суставов	60(38%)	p=0,077	29(28%)
	Индекс	3,25		3,06

В результате диагностического исследования с использованием фенотипической карты М.Ж.Глесби (1989г), результаты которого представлены в таблице 17, у пациентов новой группы (ГР) выявлено 530 признаков-фенов, что составляет 5,09 на каждого пациента, что также достоверно не отличается от группы архива (ГА).

Таблица 17 - Частота выявления внешних фенотипических признаков ДСТ в соответствии с фенотипической картой М.Ж.Глесби, 1989г., у пациентов группы архива и репрезентативной группы

№	Внешние фенотипические признаки	ГА n = 158 (2000г.)	р	ГР n = 104 (2010г.)
1	Астеническая конституция	146(92,4%)	Нд	93(89%)
2	Потеря нормальной осанки	123(78%)	p<0,001	41(39%)
3	Сколиоз позвоночника	120(76%)	Нд	70(67%)
4	Прямая спина	48(30%)	p=0,057	21(20%)
5	Килевидная деформация грудной клетки	2(1,2%)	Нд	4(4%)

№	Внешние фенотипические признаки	ГА n = 158 (2000г.)	p	ГР n = 104 (2010г.)
6	Воронкообразная деформация грудной клетки	5(3%)	Нд	3(3%)
7	Арахнодактилия	-	Нд	-
8	Плоскостопие	63(40%)	Нд	45(43%)
9	Арковидное нёбо	64(40,5%)	p=0,065	31(30%)
10	Гипермобильный суставной синдром	60(38%)	p=0,023	29(28%)
11	Повышенная растяжимость кожи	65(41%)	Нд	40(38%)
12	Положительный симптом запястья	39(24,6%)	Нд	20(19%)
13	Положительный симптом большого пальца	54(34%)	p=0,068	25(24%)
14	Множественные пигментные пятна	19(12%)	p<0,001	40(38%)
15	Миопия	92(58%)	Нд	68(65%)
16	Эктопия хрусталика	1(0,6%)	Нд	-
	Всего:	901		530
	Среднее число признаков фенотипов на 1 пациента	5,7		5,09

Преобладающими фенотипическими признаками в обеих сравниваемых группах является астенический тип конституции (89% и 92,4% случаев соответственно в группах), сколиоз позвоночника (67% и 76% случаев), миопия встречалась у 65% и 58% пациентов. Повышенная растяжимость кожи и множественные пигментные пятна в равном количестве случаев у 38% пациентов. Арковидное нёбо, гипермобильный синдром суставов зафиксированы у трети обследованных, у каждого пятого определялась прямая спина. С меньшей частотой были выявлены положительный симптом запястья и положительный симптом большого пальца, соответственно 19% и 24%. Воронкообразная деформация грудной клетки у 3%, что соответствует частоте встречаемости в популяции. Некоторые признаки-фены, встречающиеся гораздо реже, в том числе и по литературным данным, как например, плоско-

столие, потеря нормальной осанки, синдром прямой спины, множественные пигментные пятна встречались реже в той и другой группе. При сравнении диагностики некоторых признаков отмечены достоверные различия, что закономерно, поскольку имеет место «мозаичный» характер распределения признаков при ДСТ. В целом, частота выявления признаков-фенов соответствует литературным данным и данным, полученным в процессе нашего исследования у пациентов с ДСТ групп архива и репрезентативной.

Заключая анализ клинико-фенотипического исследования, можно сказать, что достоверно чаще у пациентов с ДСТ репрезентативной группы и группы архива встречались астеническая конституция и сколиоз позвоночника, миопия – более чем у половины обследованных. У каждого третьего пациента плоскостопие, арковидное нёбо, повышенная растяжимость кожи, гипермобильный суставной синдром и множественные пигментные пятна без достоверных отличий.

Для окончательной диагностики ДСТ и выявления диспластического фенотипа всем пациентам было проведено клинико-фенотипическое исследование с целью классификации признаков того или иного фенотипа.

Таблица 18 - Диспластические фенотипы установленные пациентам репрезентативной группы

№	Диспластические фенотипы	ГИ 4 n=104 (2010г)
1	MASS подобный фенотип	-
2	Пограничный пролапс митрального клапана	-
3	Марфаноподобная внешность	-
4	Элерсоподобный фенотип	-
5	Доброкачественная гипермобильность суставов	-
6	Неклассифицированный фенотип	-
7.1	Повышенная диспластическая стигматизация	41(39,5%)
7.2	Повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация	63(60,5%)

Несколько забегая вперед, отметим, что практически все пациенты репрезентативной группы были отнесены к тому или иному фенотипу, в том числе по результатам инструментального и УЗИ к фенотипам с повышенной диспластической стигматизацией и с повышенной висцеральной стигматизацией.

Комплексное клинико-фенотипическое исследование, представленное в алгоритме, позволяет с высокой степенью вероятности диагностировать ДСТ (таблица 17) и получить максимально полную информацию о состоянии каждого пациента, в том числе в виде повышенной диспластической стигматизации (39,5%), и повышенной, преимущественно висцеральной, диспластической стигматизации (60,5%).

#### ***4.2.2. Результаты клинико-anamнестического обследования пациентов с ДСТ репрезентативной группы в сравнении с пациентами группы архива***

Для анализа клинической эффективности алгоритма предполагалась сравнительная характеристика и детализация жалоб гастроэнтерологического (болевые и/или диспепсические) и кардиального (аритмические и/или сердечно-болевые) характера у пациентов с установленной ДСТ в группе архива и репрезентативной группе (ГА и ГР).

Профиль гастроэнтерологических жалоб, выявленных в результате клинико-anamнестического обследования у пациентов в репрезентативной группе, полностью совпадает с пациентами группы архива, и как видно из таблицы 19, не выявлено достоверных различий. У пациентов в группах с ДСТ доминирующим синдромом отмечен диспепсический, который проявлялся следующими симптомами: изжога, выявленная почти у половины пациентов, у трети пациентов тошнота, рвота, снижение аппетита, горечь во рту, у четверти отрыжка воздухом. Болевой синдром протекал атипично, боли носили малоинтенсивный характер, были непродолжительными. Болевых жалоб не предъявляли треть пациентов. Локализация болевых ощущений от-

мечена пациентами в эпигастрии или правом подреберье. Треть пациентов отмечали боли, связанные с приёмом пищи и носили «голодный» характер.

Таблица 19 - Результаты сравнительного анализа болевого и диспепсического синдромов у пациентов с ДСТ в группе архива и репрезентативной группе

	Гастроэнтерологические жалобы	ГА n = 158 (2000г)	Р	ГР n = 104 (2010г)
<b>I</b>	<b>Болевой синдром</b>			
	Отсутствие болевого синдрома	109(69%)	Нд	74(71%)
	Наличие болевого синдрома	49(31%)	Нд	30(29%)
	Эпигастральная область	27(17%)	Нд	15(14,4%)
	Правое подреберье	22(14%)	Нд	20(19%)
	Связанные с приёмом пищи (голодные)	44(28%)	Нд	28(27%)
	Продолжительность боли (постоянные)	8(5%)	Нд	6(5,7%)
	Иррадиация боли в правое подреберье	11(7%)	Нд	10(9,6%)
<b>II</b>	<b>Диспепсический синдром</b>			
	Отсутствие диспепсического синдрома	33(21%)	Нд	19(18%)
	Наличие диспепсического синдрома	125(79%)	Нд	85(82%)
	Изжога	68(43%)	Нд	48(46%)
	Тошнота	43(27%)	Нд	31(30%)
	Рвота	47(30%)	Нд	26(25%)
	Отрыжка воздухом	35(22%)	Нд	18(17%)
	Снижение аппетита	47(30%)	Нд	30(29%)
	Горечь во рту	40(25%)	Нд	26(25%)

Таким образом, клинические особенности течения ДЗП органов пищеварения характеризуются преобладанием диспепсического синдрома и безболевым течением заболеваний органов пищеварения у пациентов с ДСТ.



Следующим этапом исследования клинико-anamnestических данных был анализ аритмических и сердечно-болевых жалоб у пациентов с ДСТ в исследуемых группах (ГА и ГР), которые представлены в таблице 20, так как одним из критериев отбора в изучаемые группы было наличие жалоб сердечно-болевого и/или аритмического характера.

Таблица 20 - Результаты сравнительного анализа аритмических жалоб у пациентов с ДСТ в группе архива и репрезентативной группе

	Аритмические жалобы	ГА n = 158 (2000г)	p	ГР n = 104 (2010г)
1	Перебои в области сердца	137(87%)	Нд	83(80%)
1.1	Связаны с эмоциями	110(70%)	Нд	68(65%)
1.2	С физической нагрузкой	27(17%)	Нд	15(14,4%)
1.3	Проходят самостоятельно	70(44%)	Нд	51(49%)
1.4	Проходят в покое	32(20%)	Нд	17(16%)
1.5	После приёма лекарственных средств	10(6%)	Нд	5(4,8%)
1.6	Беспокоят ежедневно	51(32%)	Нд	31(29,8%)
1.7	Беспокоят еженедельно	36(23%)	Нд	28(27%)
1.8	Несколько раз в месяц	27(17%)	Нд	17(16%)
2	Сердцебиение	13(8%)	Нд	10(9,6%)

По результатам полученных данных, представленных в таблице 20 преобладающее число пациентов (до 87%) в исследуемых группах с ДСТ (ГА и ГР) предъявляли жалобы на перебои в области сердца: связанные с эмоциями 65 - 70%, связанные с физической нагрузкой отметили 14 – 17%. Перебои проходили самостоятельно у 44% и 49% соответственно в сравниваемых группах, у 20% и 16% в покое, у небольшого количества пациентов 5 – 6% после приёма лекарственных средств. Сердцебиение отмечает 8% и 9,6% пациентов. Вышеперечисленные симптомы отмечены в группе архива и репрезентативной группе пациентов с ДСТ без достоверных различий.

Таблица 21 - Результаты сравнительного анализа сердечно-болевого синдрома у пациентов с ДСТ в группе архива и репрезентативной группе

	Сердечные боли	ГА n = 158 (2000г)	p	ГР n =104 (2010г)
	Боли в области сердца	124(78%)	Нд	83(80%)
1	Колющие	84(53%)	Нд	51(49%)
2	Ноющие	27(17%)	Нд	21(20%)
3	Давящие	13(8%)	Нд	12(11,5%)
4	Связанные с эмоциями	70(44%)	Нд	50(48%)
5	Связанные с физической нагрузкой	4(2,5%)	Нд	5(4,8%)
6	Проходят в покое	24(15%)	Нд	13(12,5%)
7	Проходят самостоятельно	92(58%)	Нд	53(51%)

Пациенты в обеих сравниваемых группах предъявляли болевые жалобы со стороны сердца разного характера, чаще отмечены боли колющего характера у половины пациентов, у 17% и 20% ноющие, давящие сердечные боли у 8% и 11,5% соответственно. Боли, связанные с эмоциями отмечали 44% и 48% пациентов, а с физической нагрузкой связывают 2 и 5% пациентов. У половины пациентов боли проходят в покое, а самостоятельно у 12,7 – 15%. Достоверных различий при анализе сердечно-болевых жалоб в исследуемых группах с ДСТ (ГА и ГР) не выявлено.

**Резюме:** Таким образом, при детализации жалоб пациенты с ДСТ характеризуются преобладанием диспепсического и аритмического синдромов.

#### ***4.2.3. Результаты сравнительного анализа диспластикозависимой патологии органов пищеварения у пациентов с ДСТ в группах архива и репрезентативной***

Для подтверждения клинической результативности III этапа алгоритма и проведения сравнительного анализа частоты выявляемости каждого из висцеральных признаков, структуры ДЗП органов пищеварения у пациентов с

ДСТ использовали данные обследований УЗИ брюшной полости и ФГДС пациентов группы архива (ГА) и репрезентативной (ГР) групп, результаты представлены в таблице 22.

При анализе результатов исследования (УЗИ брюшной полости и ФГДС) пациентов группы архива выявлена ДЗП у 64,5%, включая атрофический гастрит, СГПОД, рефлюксную болезнь, в том числе ДГР и ГЭРБ, деформации ЖП. ДЗП в репрезентативной группе выявлена у 60,5%, что не носило достоверных различий с пациентами группы архива. ДЗП не выявлена в группе архива у 35,5%, в репрезентативной группе у 39,4% пациентов, без достоверных отличий.

В обеих исследуемых группах было отмечено сочетание признаков: 162 висцеральных признаков-фенов в группе архива среднее число признаков 1,02, один признак отмечен у 42 пациентов, сочетание признаков (два признака) у 60 пациентов; в репрезентативной группе пациентов выявлено 117 висцеральных признаков-фенов, один признак был у 9 пациентов, сочетание признаков (два признака) у 54 пациентов.

Деформации желчного пузыря, которые преобладали среди других признаков ДЗП органов пищеварения, визуализированы в группе архива у 41%, в репрезентативной у 43%, в том числе: перегибы ЖП в ГА - 27,2%, в ГР - 28%, перегибы тела у 23,4% и у 25,3% соответственно, перегибы шейки ЖП в у 3,8% и у 3%; S-образный ЖП у 10,8% и у 12,5%; перетяжка в ЖП у 2,9% и у 2,8%, все анализируемые варианты не носили достоверных отличий по частоте их визуализации.

Атрофический гастрит встречался также одинаково часто в обеих группах с ДСТ: в группе архива у 28,5%, в репрезентативной группе у 30,7%. Рефлюксная болезнь диагностирована у 21,5% группы архива и у 22% репрезентативной, в том числе ДГР у 13,3% и у 15,3% соответственно, ГЭРБ у 8,2% и у 6,7%, СГПОД у 11,4% и у 16,3% пациентов. При анализе частоты выявляемости каждого из признаков также не рассчитано достоверных отличий.

Таблица 22 - Структурно-количественная характеристика ДЗП органов пищеварения, полученная при сравнительном анализе данных ФГДС, УЗИ брюшной полости у пациентов группы архива и репрезентативной группы

Фенотипические проявления со стороны органов пищеварения	ГА n =158 (2000г.)	p	ГР n =104 (2010г.)
I Диспластикозависимая патология не выявлена у пациентов	56(35,5%)	Нд	41(39,4%)
II Диспластикозависимая патология выявлена у пациентов, в том числе:	102(64,5%)	Нд	63(60,5%)
1. Атрофический гастрит	45(28,5%)	Нд	32(30,7%)
3. Рефлюксная болезнь	34(21,5%)	Нд	23(22%)
3.1 ДГР	21(13,3%)	Нд	16(15,3%)
3.2 ГЭРБ	13 (8,2%)	Нд	7(6,7%)
4. СГПОД	18(11,4%)	Нд	17(16,3%)
5. Деформации желчного пузыря (ЖП)	65(41%)	Нд	45(43%)
5.1 Перегиб ЖП:	43(27,2%)	Нд	29(28%)
Тела	37(23,4%)	Нд	26(25,3%)
Шейки	6(3,8%)	Нд	3(3%)
5.2 S- образный ЖП	17(10,8%)	Нд	13(12,5%)
5.3 Перетяжка в ЖП	5(2,9%)	Нд	3(2,8%)
Всего висцеральных диспластикозависимых признаков фенов:	162		117
Среднее число висцеральных диспластикозависимых признаков фенов на одного пациента:	1,02		1,12

Далее 63 пациентам (таблица 22) репрезентативной группы (ГР) с выявленной ДЗП органов пищеварения (висцеральной диспластической стигматизацией) проводились все обследования и сравнительный клинкоинструментальный анализ.

**Резюме:** Таким образом, выявляемость отдельных проявлений ДЗП органов пищеварения в двух сравниваемых группах пациентов, ДСТ у которых была выявлена в разные годы (группа архива в 2000г., репрезентативная группа – в 2010-2012гг.) не имеет достоверных отличий как по частоте их диагностики в целом, так и в отношении отдельных висцеральных признаков. Результаты полученных исследований аналогичны с таковыми представленными в научной литературе: в исследовании Наумовой Л.А. в группе пациентов из 101 человека (средний возраст  $28,7 \pm 1,7$  лет) с атрофическим гастритом, который, по мнению автора, является проявлением ДСТ, отмечены рефлюкс-эзофагит (РЭ) (44%), атрофический гастрит (36,4%), ДГР (19%) [35]; в исследовании Кривцовой М.А. в группе из 102 детей (средний возраст  $10,5 \pm 0,9$  лет) были обнаружены случаи РБ верхнего отдела ЖКТ (РЭ и ДГР) – 89% случаев [70]; в исследовании Бутолина Е.Г. учувствовало 134 подростка (средний возраст  $15,7 \pm 0,9$  лет) состоящих на диспансерном учёте с диагнозом язвенная болезнь 12-типерстной кишки, верифицированным ФГДС. Наиболее частыми вариантами гастродуоденальной патологии были ДГР – 102(60%), РЭ – 32(18,8%) [11]; в исследовании Якубовской О.Г. обследовано 202 ребёнка (средний возраст от 10 до 15 лет) с хроническим гастродуоденитом, РЭ и ДГР были обнаружены только при наличии ДСТ у обследованных детей в равных количествах (16,3%), деформации ЖП в 61,9% сочетались с моторными нарушениями гепато-билиарной системы [109]; в исследовании Коноваловой Н.О. наблюдались 107 больных с воспалительными заболеваниями кишечника (средний возраст 45,5 лет), по результатам эндоскопического исследования у больных с воспалительными заболеваниями кишечника, достоверно чаще были диагностированы функциональные нарушения верхних отделов органов пищеварения: РЭ (28,8%), СГПОД (16,4%), ДГР (23,3%) [39].

Следовательно, часть алгоритма, направленная на диагностику висцеральной диспластической стигматизации со стороны органов пищеварения,

позволяет выявить признаки ДЗП органов пищеварения и ее можно признать эффективной.

#### ***4.2.4. Результаты сравнительного анализа состояния проводящей системы сердца и аритмий у пациентов с диспластикозависимой патологией органов пищеварения с ДСТ, по данным ЭКГ и ХМ-ЭКГ***

Для подтверждения результативности IV этапа алгоритма и проведения сравнительного анализа состояния проводящей системы сердца и возможных аритмий использовали данные обследований ЭКГ и ХМ-ЭКГ пациентов с ДСТ и ДЗП органов пищеварения первой группы исследования (ГИ1 n=102) и репрезентативной (ГР n=63) группы, результаты их представлены в таблице 23 и 24.

Норморитмия или отсутствие каких-либо отклонений зарегистрировано у 11(10,7%) пациентов при ХМ-ЭКГ и у 21(31%) при ЭКГ у пациентов в первой исследуемой группе (ГИ1), что практически совпадало по частоте с аналогичными результатами пациентов вновь набранной репрезентативной группы исследования (ГР) у 21(33%) при ХМ-ЭКГ и у 8(12,7%) по данным ЭКГ.

Признаки дисрегуляции сердечного ритма в первой группе исследования (ГИ1), по данным ХМ-ЭКГ, документированы у 91(89,3%) пациентов, по ЭКГ у 70(68,2%) в том числе самый частый признак - синусовая брадикардия при ХМ-ЭКГ у 40(39,2%) и при ЭКГ у трети 32(31,3%) пациентов. Синусовая аритмия была зарегистрирована при ХМ-ЭКГ у трети - 36(35,2%), при ЭКГ у 27(26,5%) пациентов, в том числе синусовая аритмия по тахикардитическому типу по ХМ-ЭКГ у 6(5,8%), по ЭКГ у 5(5%), синусовая аритмия по брадикардитическому типу по ХМ-ЭКГ у трети 30(29,4%), синусовая тахикардия по ХМ-ЭКГ у 15(14,7%), по ЭКГ у 11(10,7%) пациентов.

Таблица 23 – Результаты сравнительного анализа дисрегуляции сердечного ритма и дисфункции проводящей системы сердца у пациентов с ДЗП органов пищеварения при ДСТ первой исследуемой группы и репрезентативной группы по данным ХМ-ЭКГ и ЭКГ

	<i>ЭКГ/ХМ-ЭКГ отклонения</i>	ГИ1 n=102 (2000г)	$\chi^2$ - критерий	ГР n = 63 (2010г)
<b>I</b>	Норморитмии <i>Норморитмии</i>	32(31,3%) <b>11(10,7%)</b>	Нд <b>Нд</b>	21(33%) <b>8(12,7%)</b>
<b>II</b>	Признаки дисрегуляции сердечного ритма: <i>Признаки дисрегуляции сердечного ритма:</i>	70(68,2%) <b>91(89,3%)</b>	Нд <b>Нд</b>	42(67%) <b>55(87,3%)</b>
	Синусовая брадикардия <i>Синусовая брадикардия</i>	32(31,3%) <b>40(39,2%)</b>	Нд <b>Нд</b>	18(28,5%) <b>24(38%)</b>
	Синусовая тахикардия <i>Синусовая тахикардия</i>	11(10,7%) <b>15(14,7%)</b>	Нд <b>Нд</b>	7(11%) <b>9(14,2%)</b>
	Синусовая аритмия <i>Синусовая аритмия в том числе:</i>	27(26,5%) <b>36(35,2%)</b>	Нд <b>Нд</b>	17(27%) <b>22(35%)</b>
	Синусовая аритмия по тахикардическому типу <i>Синусовая аритмия по тахикардическому типу</i>	5(5%) <b>6(5,8%)</b>	Нд <b>Нд</b>	3(4,7%) <b>4(6,3%)</b>
	Синусовая аритмия по брадикардическому типу <i>Синусовая аритмия по брадикардическому типу</i>	22(22%) <b>30(29,4%)</b>	Нд <b>Нд</b>	14(22%) <b>18(28,5%)</b>
<b>III</b>	Дисфункция проводящей системы сердца <i>Дисфункция проводящей системы сердца</i>	25(24,5%) <b>76(74,5%)</b>	Нд <b>Нд</b>	17(27%) <b>45(71%)</b>
	МППР <i>МППР</i>	19(18,6%) <b>49(48%)</b>	Нд <b>Нд</b>	12(19%) <b>29(46%)</b>
	СА блокада 2 степени <i>СА блокада 2 степени</i>	- <b>12(11,7%)</b>	Нд	- <b>8(12,7%)</b>
	АВ-блокада 1 степени <i>АВ-блокада 1 степени</i>	6(5,8%) <b>5(4,9%)</b>	Нд <b>Нд</b>	5(8%) <b>3(4,7%)</b>
	АВ-блокада 2 степени <i>АВ-блокада 2 степени</i>	- <b>10(9,8%)</b>	Нд <b>Нд</b>	- <b>5(8%)</b>

	<i>ЭКГ/ХМ-ЭКГ отклонения</i>	ГИ1 n =102 (2000г)	$\chi^2$ - критерий	ГР n = 63 (2010г)
	Всего признаков фенотипов: <i>ЭКГ/ХМ-ЭКГ</i>	<b>95/167</b>		<b>59/100</b>
	Среднее число признаков фенотипов на 1 пациента ЭКГ/ХМ-ЭКГ	<b>0,93/1,63</b>		<b>0,93/1,58</b>

В репрезентативной группе (ГР) признаки дисрегуляции сердечного ритма выявлены с сопоставимой частотой, а именно при ХМ-ЭКГ у 55(87,3%) пациентов, по ЭКГ у 42(67%), в том числе, также самый частый признак синусовая брадикардия по ХМ-ЭКГ у 24(38%), по ЭКГ у 18(28,5%), синусовая тахикардия по ХМ-ЭКГ у 9(14,2%), по ЭКГ 7(11%), синусовая аритмия по тахикардитическому типу по ХМ-ЭКГ у 4(6,3%) пациентов, по ЭКГ у 3(4,7%), синусовая аритмия по брадикардитическому типу у 18 (28,5%) пациентов, по ЭКГ у 14(22%).

Признаки дисфункции проводящей системы сердца (таблица 23) в первой группе исследования (ГИ1) по данным ХМ-ЭКГ документированы у 76(74,5%), в репрезентативной группе (ГР) по ХМ-ЭКГ у 45(71%). Заслуживает внимания факт достаточно частой регистрации МПР в обеих группах, у 48% и 46% соответственно, СА блокада 2 степени при ХМ-ЭКГ у 11,7% и у 12,7%, АВ блокада 1 степени выявлена по ХМ-ЭКГ у 5(4,9%) и у 3(4,7%) пациентов и при ЭКГ у 6(5,8%) и у 5(8%). Только при ХМ-ЭКГ зафиксирована АВ блокада 2 степени у 10(9,8%) и у 5(8%).

Таким образом, как у пациентов первой группы исследования, так и у пациентов новой репрезентативной группы, по данным сравнительного анализа результатов, полученных при регистрации отклонений в состоянии проводящей системы сердца при ЭКГ и ХМ-ЭКГ, полученные изменения сопоставимы по частоте, структуре, что в целом характеризует их однородность.



Таблица 24 - Результаты анализа аритмий у пациентов с ДЗП органов пищеварения при ДСТ в первой группе исследования и репрезентативной группе по данным ХМ-ЭКГ и ЭКГ

	ЭКГ/ <i>ХМ-ЭКГ</i> отклонения	ГИ1 n =102 (2000г.)	$\chi^2$ - критерий	ГР n=63 (2010г.)
<b>I</b>	Аритмии <i>Аритмии</i>	63(61,5%) <b>108(100%)</b>	Нд <b>Нд</b>	36(58,7%) <b>67(100%)</b>
1	Экстрасистолия (ЭС) <i>Экстрасистолия (ЭС)</i>	63(61,5%) <b>70(68,6%)</b>	Нд <b>Нд</b>	37(58,7%) <b>46(71%)</b>
1.1	ЭС наджелудочковая <i>ЭС наджелудочковая</i>	39(38%) <b>45(44%)</b>	Нд <b>Нд</b>	25(39,7%) <b>30(47,6%)</b>
1.2	ЭС желудочковая <i>ЭС желудочковая</i>	24(23,5%) <b>25(24,5%)</b>	Нд <b>Нд</b>	12(19%) <b>15(24%)</b>
1.2.1	Желудочковая групповая <i>Желудочковая групповая</i>	0(0%) <b>10(9,8%)</b>	Нд <b>Нд</b>	0(0%) <b>6(9,5%)</b>
1.2.2	Алгоритмия <i>Алгоритмия</i>	0(0%) <b>6(5,8%)</b>	Нд <b>Нд</b>	0(0%) <b>3(4,7%)</b>
2	Пароксизмальная тахикардия <i>Пароксизмальная тахикардия</i>	0(0%) <b>38(37,2%)</b>	Нд <b>Нд</b>	0(0%) <b>21(33%)</b>
2.1	Суправентрикулярная тахикардия <i>Суправентрикулярная тахикардия</i>	0(0%) <b>38(37,2%)</b>	Нд <b>Нд</b>	0(0%) <b>19(30%)</b>
2.2	Пароксизмальная МА <i>Пароксизмальная МА</i>	0(0%) <b>2(2%)</b>	Нд <b>Нд</b>	0(0%) <b>2(3%)</b>
	Трепетание предсердий <i>Трепетание предсердий</i>	0(0%) <b>3(2,9%)</b>	Нд <b>Нд</b>	0(0%) <b>1(1,5%)</b>
	Всего признаков фенов: <i>ЭКГ/ХМ-ЭКГ</i>	<b>63/108</b>		<b>36/67</b>
	Среднее число признаков фенов на 1 пациента <i>ЭКГ/ХМ-ЭКГ</i>	<b>0,16/1,05</b>		<b>0,57/1,06</b>

Аритмии регистрировались по данным ХМ-ЭКГ у 100% пациентов в обеих группах исследования (таблица 24), по ЭКГ в первой исследуемой группе (ГИ1) у 63(61,5%), в репрезентативной (ГР) у 36(58,7%).

Самая частая форма аритмии – наджелудочковая ЭС, которая регистрировалась уже при ЭКГ в обеих группах с примерно одинаковой частотой у 38% и у 39,7%, и чуть чаще при ХМ-ЭКГ, а именно, у 44% в первой группе исследования и у 47,6% в репрезентативной. У четверти пациентов отмечена желудочковая ЭС, по данным ХМ-ЭКГ у 25(24,5%) и у 15(24%) соответственно, в том числе желудочковая групповая в ГИ1 у 10(9,8%), в ГР у 6(9,5%). Редкие случаи желудочковой аллоритмии по типу бигемении зарегистрированы в ГИ1 у 6(5,8%) и у 3(4,7%) в ГР при ХМ-ЭКГ.

Количество эпизодов пароксизмальной тахикардии по данным ХМ-ЭКГ зарегистрировано у 38(37,2%) первой группы исследования и у 21(33%) репрезентативной. Структурно это вид аритмий был представлен СВТ у 36(35,2%) и у 19(30%) в группах соответственно, пароксизмальная МА у пациентов ГИ1 у 2(2%), в ГР у 2(3%), трепетание предсердий в ГИ1 у 3(2,9%) и 1(1,5%) в ГР. По данным ЭКГ вышеописанные изменения не зарегистрированы.

**Резюме:** Признаки дисрегуляции сердечного ритма, дисфункция проводящей системы сердца и аритмии зарегистрированы в первой группе исследования и репрезентативной группе (ГИ1 и ГР) без достоверных различий. Преобладали случаи ваготонической дисфункции, синусовая брадикардия и синусовая аритмия по брадикардическому типу. Примечательно, что с одинаковой частотой регистрировались значительные проявления ваготонической дисфункции, а именно МПИР у 48% в ГИ1, у 46% в ГР и СА блокада 2 степени у каждого двенадцатого пациента - 11,7% в ГИ1, 12,7% в ГР соответственно. В обеих исследуемых группах регистрировались аритмии, преимущественно наджелудочковая ЭС. Единичные случаи желудочковой групповой ЭС и аллоритмии регистрировались одинаково часто. Пароксиз-

мальная тахикардия регистрировалась у трети пациентов преимущественно в виде СВТ. Был проведён индивидуальный анализ всех случаев пароксизмальной тахикардии с точки зрения внутрисердечной дисплазии, и оказалось, что у всех пациентов визуализированы признаки дисплазии сердца с возможными гемодинамическими нарушениями.

Таким образом, IV этап алгоритма, направленный на диагностику кардиальных осложнений у пациентов с ДЗП органов пищеварения позволяет высказать суждение о необходимости оценки состояния проводящей системы сердца, аритмий и клинической эффективности предлагаемого алгоритма.

**Резюме:** Представленный алгоритм позволяет в высокой степени клинической эффективности диагностировать ДЗП органов пищеварения и её кардиальные осложнения при условии предварительного установления ДСТ. По результатам нашего анализа ДСТ может включать ДЗП органов пищеварения у 64,5% пациентов, аналогичные висцеральные признаки без установленной ДСТ диагностируются у 10%. Дисфункция проводящей системы сердца по ваготоническому типу документируется у 54% против 15% у лиц без ДСТ (степень достоверности различий равна  $p < 0,001$ ) и аритмии (100% - 55%, при  $p < 0,001$ ). Таким образом, при наличии однотипных жалоб клинико-фенотипическое обследование на предмет выявления ДСТ существенно повышает как вероятность диагностики ДЗП органов пищеварения, так и ассоциирующихся с ним отклонений сердечно-сосудистой системы.

#### **4.3. Математический анализ эффективности алгоритма диагностики диспластикозависимой патологии органов пищеварения и кардиальных осложнений у пациентов с ДСТ**

Эффективность предложенного алгоритма была проверена с помощью математического анализа при подсчёте чувствительности, специфичности и диагностической точности на отдельной репрезентативной группе пациентов.

Чувствительность алгоритма позволяет диагностировать ДЗП органов пищеварения у 94,02% пациентов с ДСТ. Специфичность алгоритма позволяет диагностировать ДЗП органов пищеварения у 46,7% пациентов без ДСТ. Диагностическая точность (общая точность) алгоритма составляет 68,75%.

По такому же принципу были проанализированы пациенты с ДСТ с гастродуоденальными (болевые и диспепсические) жалобами со стороны органов пищеварения и кардиальными жалобами (аритмические и сердечно-болевые). Чувствительность алгоритма при болевых жалобах (неспецифичных для ДСТ) составила 28,5%, специфичность – 68,2%. Чувствительность алгоритма при диспепсических жалобах (специфичных ДСТ) составила 82,5%, специфичность – 21,9%. Таким образом, при детализации неспецифических жалоб прослеживается уменьшение чувствительности алгоритма, что диктует (болевым синдром) проведение УЗИ и ФГДС для выявления висцеральной ДЗП органов пищеварения и диагностику её осложнений. Чувствительность алгоритма при аритмических жалобах составляет - 87,3%, специфичность – 14,6%. Чувствительность алгоритма при сердечно-болевых жалобах - 74,6%, специфичность – 19,5%.

Таким образом, у пациентов из общего потока, обращающихся в поликлинику, возможность выявить ДЗП органов пищеварения позволяют болевые жалобы у 68,2%, диспепсические у 21,9%, сердечно-болевые у 19,5%, аритмические у 14,6%,. При предварительно установленной ДСТ возможность выявить ДЗП органов пищеварения позволяют аритмические жалобы у 87,3%, диспепсические у 82,5%, сердечно-болевые 74,6%, болевые у 28,5%.

Установленная ДСТ существенно оптимизирует диагностику ДЗП органов пищеварения и её кардиальных осложнений.

Найдено отношение шансов развития ДЗП органов пищеварения у пациентов с ДСТ и у пациентов без ДСТ. Шанс развития ДЗП в группе пациентов без ДСТ = 0,11. Шанс развития ДЗП в группе пациентов с ДСТ = 1,53. Отношение шансов развития ДЗП в группах с ДСТ и без ДСТ = 13,82, дове-

рительный интервал [12.7 – 14.9]. Фактор установления ДСТ значимо (94,02%) повышает риск выявления ДЗП органов пищеварения.

**Резюме:** Многообразие клинических проявлений ДСТ во многом затрудняет клинико-функциональную оценку полной клинической симптоматики конкретного пациента. При наличии многообразной клинической симптоматики всегда актуально оптимизировать диагностический поиск, который дает возможность кратчайшим путем диагностировать основные признаки ДСТ, отнести пациента к одному из диспластических фенотипов и оценить клинический прогноз течения выявленной патологии.

Безусловно, очевидным фактом для гастроэнтеролога является необходимость соответствующего обследования пациента с гастроэнтерологическими жалобами, также как и для кардиолога с аритмическими и сердечно-болевыми, однако не всегда обращают внимание вышеуказанные специалисты на смежную симптоматику и на фенотипические признаки ДСТ.

Для доказательств оптимизации клинико-функциональной оценки пациентов при использовании предложенного диагностического алгоритма было проведено исследование группы пациентов, каждый из которых прошел все ступени диагностической схемы, разработанной на основе исследований пациентов группы архива. Оказалось, что в результате анализа этого алгоритма предварительная диагностика ДСТ с использованием либо скрининг-шкалы, либо фенотипической карты M.J.Glesby с последующей классификацией в каждом случае согласно Российским рекомендациям «Наследственные нарушения соединительной ткани» (ВНОК, 2012 г) позволяет с высокой степенью вероятности диагностировать ДЗП органов пищеварения. При детализации жалоб таких пациентов высока вероятность диагностики дисфункции проводящей системы сердца и аритмий, которые требуют лечения и возможно экспертной оценки.

## Глава 5

### Обсуждение полученных результатов

Дисплазия соединительной ткани представляет собой уникальную онтогенетическую аномалию развития организма, которая относится к числу сложных, малоизученных вопросов медицины. Согласно Российским рекомендациям «Наследственные нарушения соединительной ткани» (ВНОК, 2012 г) ДСТ расценивается как часть наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ), связанные с дефектами синтеза и/или распада белков соединительно-тканного матрикса, объединенные в синдромы и фенотипы на основе общности фенотипических и клинических проявлений.

Системность поражения при ДСТ обусловлена всеобъемлющим распространением в организме соединительной ткани, составляющей основу всех органов, чем и определяется многообразие клинико-функциональных проявлений ДСТ и неповторимость фенотипического портрета у каждого из пациентов. Согласно Российским рекомендациям «Наследственные нарушения соединительной ткани» (ВНОК, 2012 г) выделены основные диспластические синдромы и фенотипы: MASS-подобный, пограничный пролапс митрального клапана, марфаноидная внешность, элерсоподобный фенотип, доброкачественная гипермобильность суставов, неклассифицируемый фенотип, повышенная диспластическая стигматизация или повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация. Только неклассифицируемый фенотип и преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация предполагают выделение висцеральных признаков-фенов.

В научной литературе достаточно активно обсуждается возможность считать висцеральными признаками ДСТ такие заболевания, как атрофический гастрит, все виды деформаций желчного пузыря, различные проявления рефлюксной болезни (рефлюкс-эзофагит, рефлюкс гастрит, гастроэзофагальный, дуодено-гастральный, дуоденопанкреатический, дуоденобилиарный,

билиарно-панкреатический, панкреато-холедохо-пузырный рефлюксы, недостаточность кардии), СГПОД [4, 33, 47, 57, 60, 81]. В большинстве этих работ изучается взаимосвязь ДСТ и какого-либо отдельного патологического состояния. Однако, однозначных выводов о том, что какой-либо признак является проявлением ДСТ на сегодняшний день не сделано.

Дискуссионность вопроса о принадлежности тех или иных диспластико-зависимых проявлений со стороны органов пищеварения к ДСТ является важнейшим компонентом актуальности настоящего исследования. На основании Российских рекомендаций «Наследственные нарушения соединительной ткани» (ВНОК, 2012 г.) и диагностических критериев Кадуриной Т.И., Горбуновой В.Н. (2009 г.), включающих наличие 6 и более клинико-инструментальных признаков ДСТ в сочетании с признаками полиорганности патологии (поражение не менее 2 систем), был проведен анализ выявляемости наиболее часто обсуждаемых в научной литературе висцеральных признаков, причисляемых к ДЗП органов пищеварения. Первоначальный этап исследования предполагал анализ карт пациентов научно-медицинского архива, где имелись результаты уже выполненных инструментальных и ультразвуковых исследований у пациентов с диагностированной ДСТ, в том числе с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани сердца в 2000г.

По результатам этого этапа исследования структура ДЗП органов пищеварения выглядела следующим образом: деформации ЖП у 41%, атрофический гастрит у 28,5%, рефлюксная болезнь у 21,5%, в том числе ДГР – 13,7% и ГЭРБ – 7,8%, СГПОД у 11,7% и их сочетанными вариантами. В целом из группы пациентов с ДСТ, селектированной для этого этапа исследования (в соответствии с критериями включения и исключения), диспластико-зависимые висцеральные признаки ДСТ органов пищеварения найдены у 64,5%. Следует подчеркнуть, что полученные нами данные в целом совпадают с результатами других авторов [11, 39, 70, 109].

Анализ клинико-anamнестических данных, представленных в медицинских картах, показал некоторые клинические особенности течения заболеваний, причисляемых к ДЗП органов пищеварения, которые заключались в преобладании диспепсического синдрома, если это касалось гастроэнтерологических жалоб над болевым, и аритмического синдрома над болевым. Подчеркивая, что все 4 группы жалоб были критериями включения, все же необходимо выделить эту клиническую особенность для пациентов изучаемой категории.

Наличие вегетативной дисфункции, являющейся физиологической основой и одной из важнейших причин дисфункции проводящей системы у пациентов с ДСТ, является научно доказанным фактом и доказательства этого представлены учеными различных направлений и школ [17, 28, 67, 95].

В Российских рекомендациях «Наследственные нарушения соединительной ткани» (ВНОК, 2012 г) факт наличия вегетативной дисфункции, нарушение сердечного ритма и проводимости у пациентов с ДСТ также обозначен. В результате всестороннего изучения этой проблемы выяснены многочисленные механизмы развития аритмий у пациентов с ДСТ: аномалии структуры и функции проводящей системы сердца (дисфункция синусового узла и синоатриальной зоны, добавочные проводящие пути и межфасцикулярные соединения), гемодинамические нарушения, которые возникают при регургитации крови на пролабирующих клапанах. Определенную роль в развитии нарушений ритма и проводимости при ДСТ могут играть и вегетативная дисфункция и нарушения баланса электролитов (гипомагниемия, гипокалиемия) [16].

Имеются единичные работы о возможной дисфункции проводящей системы сердца и аритмиях при отдельных висцеральных признаках-фенах – при перегибах желчного пузыря [10], атрофическом гастрите [80] и т.д. В этой связи, особенно интересно было получить доказательства измененного состояния проводящей системы сердца и наличия аритмий. Сравнительный



анализ пациентов без ДСТ с гастродуоденальной патологией и пациентов с ДСТ, которые имели диагностированные ранее признаки «диспластического» сердца и висцеральные диспластикозависимые признаки органов пищеварения, показал, что последняя категория пациентов страдает чаще и более интенсивными нарушениями функции проводящей системы сердца и аритмиями. Безусловно, это суждение может носить несколько относительный характер, так как доказан факт прямой зависимости выраженности ДСТ сердца и выраженности аритмий [2, 18, 25, 53, 62, 71]. Но нашей целью было продемонстрировать роль именно висцеральных признаков-фенов в формировании интенсивности дисфункции проводящей системы сердца и аритмий, поэтому при селекции в группы изучения не включались пациенты со множественными малыми аномалиями сердца и гемодинамически осложненными пролапсами атриовентрикулярных клапанов. При сопоставлении результатов обследования пациентов с ДСТ и без признаков таковой, но имеющих жалобы гастроэнтерологического и кардиального характера, при ХМ-ЭКГ отсутствие каких-либо отклонений было зафиксировано у 10,7% и 65% соответственно, признаки дисфункции проводящей системы сердца у 74,5% и 17,5% , аритмии во всех случаях при ДСТ и в 55% у пациентов группы сравнения.

Наличие ваготонической дисфункции, как следствие длительно текущей патологии гастродуоденальной зоны, у пациентов без ДСТ является научно доказанным фактом [45, 102, 104]. Стоит подчеркнуть, что, по мнению многих исследователей, при ДСТ чаще определяется гиперсимпатикотоническая дисфункция [17, 28, 29, 67, 95].

Проведенный в нашей изучаемой группе индивидуальный анализ всех случаев ваготонической дисфункции показал, что у 54% имеются различные её варианты: синусовая брадикардия у 39,2%, синусовая брадиаритмия у 29,4%, МПОР у 48%, СА блокады 2 степени у 11,7%. Следовательно, можно высказать суждение, что именно ваготоническая дисфункция достоверно ча-

ще регистрируется у лиц с ДСТ и висцеральными признаками-фенами органов пищеварения.

Сопутствующая патология гастродуоденальной зоны, ваготоническая дисфункция зафиксирована у пациентов обеих сравниваемых групп, что отражает влияние собственно патологии органов пищеварительного тракта на её формирование. Однако частота и интенсивность проявлений дисрегуляции имеет причинно-следственную связь с ДЗП органов пищеварения и усиливается ДСТ [20, 80, 102, 104], что подтверждается достоверными различиями в сравниваемых группах в нашем исследовании.

Наличие аритмического синдрома у пациентов с ДСТ является научно доказанным фактом [2, 16, 40, 52, 80]. При этом, остаётся не выясненным клиническое значение ассоциированности ДСТ с атрофическим гастритом, как основы для патологических механизмов реализации аритмий.

При анализе частных случаев ДЗП, в частности атрофического гастрита, принадлежность которого к ДСТ наиболее активно дискутируется, также выяснилось, что у наших пациентов с атрофическим гастритом преобладает ваготоническая дисфункция. Этот вывод совпадает с результатами исследований [80, 102, 104], в работах которых была доказана взаимосвязь атрофического гастрита с вегетативной ваготонической дисфункцией, являющейся физиологической основой для реализации аритмического синдрома у пациентов данной категории.

Опираясь на исследование Наумовой Л.А., где были выделены специфические морфологические признаки атрофического гастрита, селекция пациентов в нашу изучаемую групп проводилась с использованием предлагаемых ею критериев. У пациентов с атрофическим гастритом, ассоциированным с ДСТ, наряду с общепринятыми морфологическими признаками атрофического гастрита достоверно чаще отмечались и специфические признаки, так называемая структурно-тканевая дезорганизация или гастропатия. Можно с уверенностью говорить о том, что все пациенты с ДСТ имели морфоло-

гические диагностические признаки «диспластического» атрофического гастрита. Как доказано [57, 82], дисплазия СОЖ, формируясь на этапе эмбрио- и постнатального онтогенеза, является патофизиологической основой для воспалительного процесса и вегетативной дисфункции. Вегетативная дисфункция и взаимосвязь с атрофическим гастритом и аритмиями научно доказана [80]. Доказана и взаимосвязь ДСТ с аритмическим синдромом [76, 85, 99, 107], поэтому сочетание двух патологических факторов, самостоятельная роль которых доказана в формировании дисфункции проводящей системы сердца и аритмий, представляло интерес для анализа интенсивности проявлений аритмий и дисфункции проводящей системы. Итогом проведенных исследований пациентов с атрофическим гастритом, ассоциированным с ДСТ, стал вывод о том, что феномен атрофии СОЖ и структурно-тканевая дезорганизация являются основой для реализации и прогрессивного течения дисфункции проводящей системы сердца и аритмий.

По результатам анализа научно-медицинского архива историй болезни пациентов с ДЗП органов пищеварения, при ЭКГ аритмии зарегистрированы у 61,5%, и при ХМ-ЭКГ у 100%. Отчасти закономерен факт частой регистрации наджелудочковой экстрасистолии, поскольку она может носить ритмозамещающий характер при ваготонической дисфункции, но может быть и следствием гиперсимпатикотонии. Желудочковая экстрасистолия документирована у 23,5% при ЭКГ и чуть чаще у 24,5% при ХМ-ЭКГ. Особое внимание заслуживает факт регистрации суправентрикулярных пароксизмальных тахиаритмий при ХМ-ЭКГ у 37,2%.

При индивидуальном анализе всех 38 случаев пароксизмальной тахикардии и сопоставлении с данными ЭХО-КГ, выяснилось, что несмотря на короткие периоды пароксизмов, большей частью в ночное время, что свидетельствовало о влиянии ваготонии, пациенты имели признаки диспластического сердца – незначительные регургитации на атриовентрикулярных клапанах (10 пациентов), миксоматозное поражение створок митрального клапа-

на (18 пациентов), в остальных случаях только апикальные аномальные хорды. В последних 10 случаях трудно исключить самостоятельное значение ваготонической дисфункции в реализации суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии.

Связь деформаций ЖП с дисфункцией проводящей системы сердца и аритмиями была показана в исследованиях Бугаевой И.В., других работ, посвящённых исследованию верхнего этажа желудочно-кишечного тракта в сочетании с дисфункцией проводящей системы сердца, аритмиями и признаками соединительно-тканой дисплазии мы не встретили.

Важнейшей дискуссионной проблемой ДСТ является факт прогрессивности течения ДСТ [75, 80], при этом очевидно, что при анализе клиники многолетнего течения ДСТ трудно исключить влияние возрастных факторов на течение патологии человеческого организма в целом. В проанализированной в процессе исследования литературе не прослеживается результатов анализа динамики течения ДСТ, в частности ДЗП органов пищеварения на одной и той же группе пациентов.

Сопоставление данных научно-медицинского архива и вновь проведенных аналогичных исследований пациентов, которые пришли по вызову на консультативный прием через десять лет, показало, что определяется не только прогрессирование ранее диагностированной патологии, но и диагностируются новые случаи висцеральных признаков-фенов, принадлежность которых к ДСТ уже мало вызывает сомнения у исследователей. В частности, появились новые случаи заболевания «диспластического» атрофического гастрита (у 28% в 2000г. против 35% в 2010г.), деформации ЖП стали визуализироваться в половине случаев (у 41% и 47% соответственно), диагностика случаев РБ увеличилась с 20,9% до 29%, СГПОД (11,7% против 22%). Именно СГПОД наиболее ярко отражает прогрессивность течения ДСТ, так именно неполноценность соединительно-тканного каркаса пищеводно-

гастрального сфинктера, носящая первоначально скрытый характер, приводит к клинической реализации СГПОД.

Таким образом, факт проявления той патологии, которая детерминирована нарушением синтеза коллагена, выглядит достаточно убедительным, так как в количественном анализе все различия носили достоверный характер. Сочетанная патология, которая включала в себя два и более признака фена со стороны органов пищеварения отмечена у 3% пациентов, в то время как через десять лет у 30% пациентов, что достоверно чаще.

Предполагая, что и дисфункция проводящей системы сердца и аритмии могли прогрессировать на фоне многолетнего течения ДЗП органов пищеварения, а также в случае отсутствия лечения и сами по себе, мы провели сравнительный анализ ЭКГ и ХМ-ЭКГ, выполненных с десятилетним перерывом у пациентов проспективной группы. В результате предположение о прогрессировании дисфункции проводящей системы сердца и аритмиях подтвердилось. Принимая во внимание возможность инволютивных изменений, основного внимания заслуживает не учащение случаев дисрегуляции сердечного ритма, а именно учащение случаев регистрации синусовой брадикардии, тахикардии и синусовой аритмии, а повышение случаев диагностики МПИР, СА блокад 2 степени. При сравнительном анализе случаев регистрации аритмий, диагностированные наджелудочковые экстрасистолы, отмечены в 2 раза чаще, чем в предыдущий период. Общее число пациентов с пароксизмальной тахикардией увеличилось с 38% до 47%, но не за счет суправентрикулярных пароксизмальных тахикардий, а вследствие учащения случаев мерцательной аритмии и трепетания предсердий. Отдавая себе отчет в том, что едва ли все случаи пароксизмальной тахикардии были следствием прогрессивного течения ДСТ, все-таки хотелось бы подчеркнуть достоверное повышение случаев регистрации, особенно пароксизмов мерцания и трепетаний предсердий. Не имея возможности сравнить полученные нами данные и опираясь лишь на гипотетические высказывания о прогрессивном течении лю-

бых клинических проявлений ДСТ, тем не менее, можно высказать суждение о прогрессивном прогрессирующем течении ДСТ, в том числе о дисфункции проводящей системы сердца и аритмий, ассоциированных ДЗП органов пищеварения.

На основании проведенных исследований и использованной диагностической схемы, был сформулирован диагностический алгоритм, который объединял весь объем проведенных исследований и оптимизировал диагностику ДЗП органов пищеварения и кардиальных осложнений, отягощающих течение. Важно подчеркнуть, что целью предлагаемого алгоритма было не только уменьшить объем дорогостоящих исследований, но и необходимость не упустить при клинико-функциональной оценке то или иное проявление ДСТ, которое важно при назначении лечебно-диагностической тактики и экспертной оценки пациентов с множеством клинических проявлений.

Для подтверждения клинической и математической результативности алгоритма была набрана отдельная репрезентативная группа пациентов на общем амбулаторном поликлиническом приеме, исследование пациентов данной группы проводилось согласно сформированной схеме алгоритма. Важным клиническим результатом было бы получить совпадение клинико-инструментальных данных, что могло бы подтвердить клиническую эффективность алгоритма.

При сравнительном анализе клинико-anamnestического исследования с детализацией жалоб со стороны органов пищеварения и сердечно-сосудистой системы достоверной разницы в группе архива и репрезентативной группе пациентов с ДСТ не выявлено. У пациентов новой группы также преобладал диспепсический синдром, болевой синдром характеризовался малосимптомным течением. Сердечно-болевые и аритмические жалобы также имели идентичный характер. Необходимость диагностической оценки пациентов с такими клинико-anamnestическими данными встает как перед гастроэнтерологом, так и перед кардиологом, но возможность диагностировать с большей

степенью вероятности при ФГДС и УЗИ брюшной полости тот или иной признак ДЗП органов пищеварения больше после предварительной диагностики ДСТ. Как следует из анализа клинической эффективности алгоритма, использование в клинической практике скрининг-шкалы Соловьевой Л.П. и фенотипической карты M.J.Glesby позволяет найти признаки фены и клинические признаки вовлечения 2-3 систем организма, необходимые для классификации ДСТ у каждого согласно Российским рекомендациям «Наследственные нарушения соединительной ткани» (ВНОК, 2012 г). Результаты клинико-anamnestических исследований, проведенных пациентам изучаемых групп, обосновывают необходимость расширенного обследования пищеварительной и сердечно-сосудистой систем. Но важно подчеркнуть, что проведение дорогостоящих исследований, таких как ХМ-ЭКГ и ЭХО-КГ не всегда необходимо пациентам с ДЗП органов пищеварения, что демонстрируют двукратно проверенные результаты, отраженные в диагностическом алгоритме. Только наличие аритмического синдрома позволяет документировать нарушения ритма у 100% пациентов с ДЗП органов пищеварения, в том числе экстрасистолии у 68,6% и пароксизмальной тахикардии у 37,2%. Наличие диспепсических жалоб в анамнезе дает возможность диагностировать ДЗП органов пищеварения у 64,5%, при отсутствии ДСТ возможность диагностики одной из единиц ДЗП органов пищеварения может быть реализована у 10% пациентов.

Данные исследований пациентов отдельной репрезентативной группы, которым впервые была установлена ДСТ согласно Российским рекомендациям «Наследственные нарушения соединительной ткани» (ВНОК, 2012 г), в сравнении с данными исследования группы архива послужили поводом для создания диагностического алгоритма. Помимо контроля указанного алгоритма с помощью клинического метода, был проведен математический анализ его чувствительности и специфичности. Чувствительность алгоритма составила 94,02% у пациентов с ДСТ, что подчеркивает целесообразность диа-

гностики этого состояния в случае визуализирующихся признаков фенов при первичном приеме терапевта. При отсутствии ДСТ все же существует вероятность диагностики висцеральных признаков-фенов у 46,7% пациентов, что подтверждает рассчитанная специфичность алгоритма. В целом, диагностическая точность алгоритма составила 68,75%.

Рассчитанные показатели специфичности и чувствительности алгоритма на основе клиничко-анамнестических данных показали роль жалоб диспепсического, болевого, сердечно-болевого и аритмического характера в диагностике ДЗП органов пищеварения, при этом стоит подчеркнуть, что предварительно установленная ДСТ существенно оптимизирует диагностику каждой из нозологических единиц ДЗП органов пищеварения. Так, например, диспепсические жалобы, которые предъявляют пациенты из общего потока, позволяют провести диагностику у 21,9% пациентов, после установления ДСТ уже достоверно чаще – у 82,5% пациентов. Аналогичная тенденция прослеживается при расчете значимости остальных клиничко-анамнестических данных. Значимость предварительной диагностики ДСТ для определения ДЗП органов пищеварения, как было показано ранее, определена при расчете чувствительности алгоритма и составляет 94,02%, что подтверждается также при расчете отношения шансов.

Следовательно, по результатам анализа эффективности предлагаемого диагностического алгоритма с использованием клинических и математических методов, можно высказать суждения о необходимости комплексной клинической оценки пациентов, которые имеют внешние признаки-фены ДСТ и клиничко-анамнестические данные, свидетельствующие о возможных висцеральных признаках-фенах.

Несмотря на большое количество работ, в которых представлены результаты изучения патологии, ассоциированной с ДСТ, или как считают многие авторы, являющейся висцеральным признаком ДСТ, дискуссия о ДЗП органов пищеварения продолжается [6, 33, 38, 56, 60]. Предлагаемый нами



диагностический алгоритм может оптимизировать клинико-функциональную оценку пациентов, определить тактику их ведения и лечения для практикующих терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов.

**Заключение.** Представленные в настоящем исследовании отдельные варианты ДЗП органов пищеварения у пациентов с ДСТ характеризуются особенностями клинического течения, которые диктуют необходимость комплексной диагностической оценки, включающей ФГДС и УЗИ брюшной полости всем пациентам с признаками ДСТ с диагностической и профилактической целью. Пациенты, жалующиеся на перебои и сердцебиения, нуждаются в проведении дополнительных исследований в том числе: ЭКГ, ХМ-ЭКГ, ЭХО-КГ, так как представляют собой группу риска по реализации аритмий.

При оценке результатов УЗИ брюшной полости и ФГДС в группе архива и репрезентативной группе с ДСТ достоверной разницы в выявляемости ДЗП органов пищеварения не установлено. Выявляемость ваготонической дисфункции также не показала достоверной разницы.

Эффективность алгоритма была проверена с помощью математического анализа при подсчёте чувствительности, специфичности и диагностической точности на отдельной репрезентативной группе пациентов.

Чувствительность алгоритма составила - 94,02%. Специфичность алгоритма составила - 46,7%. По такому же принципу были проанализированы пациенты с ДСТ с болевыми и диспепсическими жалобами со стороны органов пищеварения. Чувствительность алгоритма при болевых жалобах (неспецифичных для ДСТ) составила 28,5%, специфичность – 68,2%. Чувствительность алгоритма при диспепсических жалобах (специфичных для ДСТ) составила 82,5%, специфичность – 21,9%. Таким образом, при детализации неспецифических жалоб прослеживается уменьшение чувствительности алгоритма, что диктует (болевым синдромом) проведение УЗИ и ФГДС для выявления висцеральной ДЗП органов пищеварения и диагностику её кардиальных осложнений, отягощающих течение.

В практической деятельности врача, планирование диагностических исследований требует оптимизации с целью минимизации затрат, поэтому важно выбирать кратчайший путь для диагностики ДСТ и всего многообразия её клинических проявлений. Математический расчет шансов диагностики ДЗП у пациентов с предварительно диагностированной ДСТ, показал достоверно значимое преимущество (94,02%), то есть чувствительность предлагаемого диагностического алгоритма.

## Заключение

По результатам выполнения цели и задач настоящей работы была установлена структурная характеристика ДЗП органов пищеварения, структурными единицами висцеральных признаков-фенов были приняты наиболее изучаемые авторами атрофический «диспластический гастрит», деформации желчного пузыря, рефлюксная болезнь, скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Поиском именно этих признаков-фенов закончился первый этап исследования, который заключался в изучении научно-медицинского архива пациентов с ДСТ. Диагностика ДСТ проводилась в 2000г. ещё до появления Российских рекомендаций «Наследственные нарушения соединительной ткани» (ВНОК, 2012 г) пациентам, у которых были визуализированы признаки синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани сердца (Перетолчина Т.Ф., 2000г). Диагностический поиск висцеральных признаков-фенов органов пищеварения представлял несомненный интерес, так как эта группа была позже использована для сравнительного анализа ранее диагностированных данных и данных, полученных при повторном исследовании этих пациентов. Безусловно, не всем пациентам удалось провести повторное исследование через десять лет, но вновь полученные результаты обследований пациентов позволили решить задачу исследования, связанную с оценкой прогрессивности течения ДСТ.

Результаты сравнительного анализа клинико-инструментальных данных проспективной группы пациентов в десятилетней динамике показали появление новых случаев висцеральных признаков-фенов и нарастание интенсивности их проявлений, особенно это касалось тех нозологических единиц, клиническая манифестация которых, по единодушному мнению исследователей обусловлена прогрессирующей слабостью соединительно-тканного каркаса органов. Как было установлено в настоящем исследовании, особенности клинического течения заболеваний, которые можно причислить к единицам ДЗП у пациентов с ДСТ, диктуют необходимость выполнения

ФГДС и УЗИ брюшной полости всем пациентам с признаками ДСТ с диагностической и профилактической целью, также и при отсутствии выраженной клинической симптоматики. Пациенты, жалующиеся на перебои и сердцебиения, одновременно относятся к группе риска по двум проявлениям ДСТ и также необходимостью проведение исследования в том числе: ЭКГ, ХМ-ЭКГ, ЭХО-КГ. Не подлежит сомнению, что в практической деятельности выполнение указанного объема обследования требует обоснования. Исходя из этого, был предпринят анализ эффективности клиническим математическим способом схемы, которая была использована на предыдущих этапах исследования.

Клинико-инструментальные исследования были проведены на отдельно набранной группе (репрезентативной) пациентов, которым был выполнен полный диагностический комплекс, и впервые была установлена ДСТ согласно Российским рекомендациям «Наследственные нарушения соединительной ткани» (ВНОК, 2012 г). Сравнение всех параметров исследования с такими же группы архива показало совпадение при выявляемости висцеральных признаков-фенов, так и признаков дисфункции проводящей системы сердца и аритмий. Отсутствие достоверных различий при сравнении показателей пациентов группы архива и репрезентативной группы позволило обоснованно считать используемую ранее диагностическую схему алгоритмом. Дополнительно был проведен математический анализ эффективности алгоритма, который обосновал необходимость предварительной диагностики ДСТ, которая повышает чувствительность его до 94,02%. Обозначена также роль детального клинико-анамнестического обследования, которое повышает шанс диагностики ДЗП органов пищеварения у 82,5% пациентов с диспепсическими жалобами, и у 87,3% пациентов с аритмическими жалобами. По нашему мнению, рассматриваемые категории пациентов имеют высокий риск не только атипичного течения ДЗП органов пищеварения, но и сопровождающих их ваготоническая дисфункция и аритмии, зачастую требующих

диагностической и экспертной оценки, позволяющей избегать как недооценки состояния пациентов, так и переоценки тяжести их состояния.

С практической точки зрения, полученные в результате проведенных исследований результаты позволяют присоединиться к мнению тех исследователей, которые причисляют к ДЗП органов пищеварения изученные нами висцеральные признаки-фены и привлечь к их диагностике и клиничко-инструментальной оценке врачей нескольких специальностей – терапевтов, семейных врачей, кардиологов, гастроэнтерологов. Знание особенностей клинического течения этих нозологических единиц, которые часто ассоциированы с другой патологией органов пищеварения и с ДСТ, возможно, позволит своевременно обратить на них внимание практикующих врачей и определить лечебную и профилактическую тактику их ведения. Полученные данные о прогрессивности течения всей клинической симптоматики изученной ДЗП органов пищеварения диктуют необходимость своевременной их диагностики и клиничко-инструментальной оценки, и очевидно, диспансерного наблюдения рассматриваемой категории пациентов. Важнейшим практическим аспектом является оптимизация диагностического поиска и адекватной клиничко-функциональной оценки пациентов с ДСТ, имеющих клиничко-anamнестические данные: диспепсические, аритмические жалобы, а также болевого характера. Предложенный диагностический алгоритм, сформулированный на основе проведенных исследований, можно признать эффективным после его клиничко-и математической оценки.

Основные положения, выносимые на защиту и выводы представлены на конференциях и симпозиумах Российского и международного уровня и внедрены в практику МУ «Екатеринбургский консультативно-диагностический центр» и ООО «Клиника Павлова» к ним привлечено внимание практикующих врачей, особенно первичного звена здравоохранения. Все основные разделы работы представлены в периодических изданиях, в том числе в журналах, рецензируемых ВАК.

## ВЫВОДЫ

1. Диспластикозависимая патология органов пищеварения у пациентов с ДСТ представлена: деформациями ЖП у 41%, атрофическим гастритом у 29%, РБ у 21%, СГПОД у 11,7% и их сочетанными вариантами. Ваготоническая дисфункция регистрируется у 54% пациентов и сопровождается наджелудочковой ЭС у 44% и пароксизмальной тахикардией у 38%.
2. Диспластикозависимая патология органов пищеварения является причиной дисфункции проводящей системы сердца по ваготоническому типу у половины пациентов, наджелудочковой экстрасистолией у 44% и пароксизмальной тахикардии у трети пациентов.
3. Прогрессирование частоты выявления ДЗП органов пищеварения в десятилетней динамике в виде: учащение случаев диагностики атрофического гастрита и РБ в 1,3 раза, СГПОД в 2 раза, деформаций ЖП в 1,2 раза подтверждает прогрессирующую их течения. Дисфункция проводящей системы сердца, зарегистрированная у 90% пациентов с ДСТ, в том числе с преобладанием ваготонической (54%), характеризуется утяжелением её проявлений через десять лет в виде достоверного учащения случаев МПИР и СА блокады 2 степени, наджелудочковой ЭС от 44% до 82% и пароксизмальной тахикардии от 38% до 47% пациентов.
4. Сравнительный анализ клинико-инструментальных данных репрезентативной группы пациентов с аналогичными данными пациентов группы архива с установленной ДСТ не выявил достоверных различий в диагностике отдельных нозологических форм ДЗП органов пищеварения (64,5% и 60,5%), ваготонической дисфункции (54% и 53%), аритмий у всех пациентов без исключения, что подтверждает клиническую эффективность предлагаемого диагностического алгоритма.
5. Математический анализ алгоритма диагностики ДЗП органов пищеварения показал его чувствительность у 94,02% пациентов с ДСТ. Специфичность алгоритма позволяет диагностировать ДЗП органов пищеварения у

46,7% пациентов без ДСТ. Диагностическая точность (общая точность) алгоритма составляет 68,75%.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам с ДСТ необходимо комплексное обследование с использованием алгоритма диагностики ДЗП органов пищеварения и её кардиальных осложнений. Диагностика ДСТ в составе предлагаемого диагностического алгоритма существенно оптимизирует диагностику ДЗП органов пищеварения и её кардиальных осложнений, что доказано сравнительным анализом, подтверждено определенным отношением шансов в отношении ДЗП органов пищеварения как с ДСТ так и без неё.
2. Выявление одного из патологических проявлений ДСТ со стороны органов пищеварения - атрофического гастрита, РБ или СГПОД требует динамического наблюдения терапевта и/или гастроэнтеролога, кардиолога, своевременной профилактики и лечения сопутствующей патологии ввиду высокого риска её развития
3. Диагностированная ДЗП органов пищеварения является физиологической основой для развития ваготонической дисфункции и реализации аритмий, что вызывает необходимость наблюдения, лечения рассматриваемой группы пациентов у кардиолога.
4. Комплекс выявляемых патологических изменений со стороны органов пищеварения и со стороны проводящей системы сердца требует правильной диагностической и экспертной оценки, позволяющей избегать как недооценки, так и переоценки тяжести состояния пациентов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акимова, М.А. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки на фоне дисплазии соединительной ткани: клиника, диагностика, лечение : дис. ...канд. мед. наук / Акимова Марина Александровна. – Омск, 2009, - с 160
2. Андрющенко, И.В. Нарушение ритма и проводимости при дисплазии соединительной ткани сердца у работников железнодорожного транспорта / И.В. Андрющенко, Е.В. Малинина // Лечащий врач. - 2015. - № 7. С. 26.
3. Антюфьев, В. Ф. Возрастные особенности функции автоматизма и проведения сердца при миграции предсердного источника ритма / В. Ф. Антюфьев, Н. А. Липихина // Кардиология. - 1989. - № 1. - С. 24.
4. Ахмедов, В. А. Рефлюксная болезнь и органы мишени / В. А. Ахмедов Москва, 2007. - 128 с.
5. Батаев, Х. Дисплазия соединительной ткани и ее роль в развитии патологии органов пищеварения / Х. Батаев, М. Шихнабиева // Врач. -2014. - № 2. С. 7-9.
6. Беляева, Е.Л. Особенности патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца / Е.Л. Беляева, Э.В. Земцовский // Гастроэнтерология. - 2006. - № 2. С. 21
7. Билиарный сладж: нерешенные вопросы / С. Н. Мехтиев, В. Б. Гриневич, Ю. А. Кравчук, Р. Н. Богданов // Лечащий врач. - 2007. - № 6. - С. 24-28.
8. Богданов, И. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь : некоторые этиопатогенетические, клинические и функционально-морфологические особенности: автореферат дис. ... канд. мед. наук / Богданов Игорь Владимирович - Санкт-Петербург, 1999. - 21 с.
9. Богомолец, А. А. Введение в учение о конституциях и диатезах / А. А. Богомолец. - 2-е изд. - Москва, 1928. - 228 с.



10. Бугаева, И. В. Клинико-функциональные особенности сердечной деятельности у лиц с сочетанием синдрома дисплазии соединительной ткани сердца и аномалиями желчного пузыря: автореферат дис. ... канд. мед. наук / Бугаева Ирина Владимировна. - Екатеринбург, 2002. - 21 с.
11. Бутолин, Е. Г. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у подростков с соединительнотканной дисплазией / Е. Г. Бутолин, Л. А. Иванов, Т. В. Савельева // Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани: сборник тезисов IV Всероссийской научно-практической конференции. Омск, 2-3 июня, 2011 г. - Омск. - 2011. - С 81-82.
12. Вайгулите, Р. В. Проводимость атриовентрикулярного узла при синдроме слабости синусового узла / Р. В. Вайгулите, П. П. Стирбис // Материалы XXVI межвузовской научной конференции Каунасского медицинского института. - Вильнюс. - 1978. - С. 49-50.
13. Василенко, Г. П. Диспластикозависимые изменения органов дыхания / Г. П. Василенко // Медицина и образование Сибири. - 2010. - № 3.
14. Вахрушев, Я. М. Аномалии развития и деформации желчного пузыря / Я. М. Вахрушев, Л. И. Петрова // Гепатология - 2005. - № 3. - С. 26 - 30.
15. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение руководство для врачей / [А.М. Вейн и др] : под ред. В.Л. Голубева. Москва, - 2010. С. 637
16. Временные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с аритмическим синдромом, ассоциированным с дисплазией соединительной ткани на фоне приема препарата Магнерот / Г И. Нечаева [и др.] // Сибирский медицинский журнал. - 2011. - № 3. - С. 59-63.
17. Гастроинтестинальные проявления у лиц с дисплазией соединительной, ткани, ассоциированные с синдромом вегетативной дисфункции / А. А. Семенкин, Е. А. Лялюкова, И. В. Друк [и др.] // Лечащий врач. - 2011. - № 4. - С. 46-49.

18. Гладких, Н. Н. Дисрегуляция сердечнососудистой системы и возможности её ранней диагностики при синдроме дисплазии соединительной ткани: автореферат дис. ... канд. мед. наук / Гладких Наталья Николаевна. - Ставрополь, 2003. - 153 с.
19. Гнусаев, С. Ф. Взаимосвязь гастроэзофагеального рефлюкса и признаков дисплазии соединительной ткани / С. Ф. Гнусаев, Ю. С. Апенченко, Д. Н. Розов // Гастроэнтерология, проктология. - 2004. - С. 36.
20. Дауэ, Н. С. О путях рефлекторных отношений между полыми органами и сердцем / под ред. В. Н. Виноградова // Вопросы физиологии и патологии сердца. - Москва. - 1955. - 149 с.
21. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Итоги и перспективы / Э.В. Земцовский, Э.Г. Малев, С.В. Реева [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2013. - № 4 (102). С. 38-44.
22. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение / Г. И. Нечаева, В. М. Яковлев, В. П. Конев [и др.] // Лечащий врач. - 2008. - № 2. - С. 22-28.
23. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению / Р.О. Демидов, С.А. Лапшина, С.П. Якупова, Р.Г. Мухина // Практическая медицина. - 2015. - № 4-2. С. 37-40.
24. Дисфункция эндотелия у пациентов с дисплазиями соединительной ткани / А.И. Мартынов, В.А. Гудилин, О.В. Дрокина, И.Ю. Калинина, Г.И. Нечаева [и др.] // Лечащий врач. - 2015. - № 2. С. 18. (ПРО КОЛЛАГЕН)
25. Домницкая, Т. М. Аномально расположенные хорды сердца / Т. М. Домницкая. - Москва : Медпрактика-М, 2007. - 95 с.
26. Земцовский, Э. В. Диспластические синдромы и фенотипы как предикторы пароксизмов фибрилляции предсердий у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца / Э. В. Земцовский, М. Ю. Лобанов, К. В. Давтян // Вестник аритмологии. - 2009. - № 56. - С. 14-19.

27. Земцовский, Э.В. Заболевания желудочно-кишечного тракта и наследственные расстройства (дисплазии) соединительной ткани / Э.В. Земцовский, Е.Л. Беляева // Гастроэнтерология. - 2008.- № 2-3. С. 144.
28. Зубаирова, Л. В. Клинико-функциональная характеристика вегетососудистой дисфункции у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца: автореферат дис. ... канд. мед. наук / Зубаирова Лариса Витальевна. - Ставрополь, 2005. - 21 с.
29. Зурначёва, Э. Г. Клинико-функциональная характеристика сердечно-сосудистой системы у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани : автореферат дис. ... канд. мед. наук / Зурначёва Элина Геннадьевна. - Ставрополь, 2007. - 23 с.
30. Исследование и оценка вегетативной регуляции сердца в процессе суточного мониторирования ЭКГ и АД / Э.В. Земцовский, С.В. Реева, В.М. Тихоненко. - Санкт-Петербург : Типография ООО «Контраст», 2013. - 96 с.
31. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани : руководство для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. - Санкт-Петербург : Элби, 2009. - 704 с.
32. Калмыкова, А. С. Синдром дисплазии соединительной ткани у детей / А. С. Калмыкова, Н. В. Ткачева, Н. А. Федько. - Ставрополь, 2009. - 319 с.
33. Капустина, Л. В. Патологический гастроэзофагеальный рефлюкс и недифференцированная дисплазия соединительной ткани у детей / Л. В. Капустина, С. Ф. Гнусаев, И. И. Иванова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. - 2011. - Вып. 2. - С. 189-195.
34. Клеменов, А.В. Номенклатура и алгоритм диагностики наследственных нарушений соединительной ткани / Клеменов А.В. // Клиницист. - 2015. - № 1. С. 42-49.
35. Клинико-морфогенетические варианты атрофического поражения слизистой оболочки желудка / Л. А. Наумова, О. Ф. Саблина С. В. Пушкарев, Е.

- Е. Чичагова // Сибирский медицинский журнал. - 2011. - Т. 26, № 4. - С. 84-89.
36. Клинико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани / И. А. Викторова, Г. И. Нечаева, В. П. Конев [и др.] // Российские медицинские вести. - 2009. - Т. 14, № 1. - С. 76-85.
37. Клинико-фенотипические признаки синдрома дисплазии соединительной ткани у детей с патологией пищеварительной системы / О. Г. Якубовская, А. С. Калмыкова, Э. Г. Зурначева, Р. В. Ступин // Вопросы современной педиатрии. - 2006. - Т. 5. - С. 680-681. (приложение. 1).
38. Клинико-функциональная характеристика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, протекающей на фоне дисплазии соединительной ткани у детей / Ю.С. Апенченко, С.Ф. Гнусаев, О.К. Устинова, И.И. Иванова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2013. Т. 92, № 4. - С. 42-45.
39. Коновалова, Н. О. Особенности клинического течения ВЗК у больных с дисплазией соединительной ткани / Н. О. Коновалова, Л. С. Орешко, С. И. Ситкин // Профилактическая и клиническая медицина. - 2011. - Т. 40, № 3 - С. 154-159.
40. Копылова, Н. Б. Ремоделирование, диастолическая дисфункция сердца и структура дисритмий у пациентов с аномалиями почек в составе дисплазии соединительной ткани : автореферат дис. ... канд. мед. наук / Копылова Наталья Борисовна. - Екатеринбург, 2006. - 23 с.
41. Коржов, И. С. Особенности заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани : автореферат дис. ... канд. мед. наук / Коржов Иван Сергеевич. - Тюмень, 2007. - 22 с.
42. Коржов, И. С. Фенотипические и висцеральные признаки дисплазии соединительной ткани у детей с заболеваниями верхнего отдела пищеварительного тракта / И. С. Коржов // Мать и Дитя в Кузбассе. - 2007. - № 1. - С. 23-26.

43. Кравченко, А.И. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани опорно-двигательной системы (диагностика, лечение) / А.И. Кравченко // Травма. - 2014. Т. 15, № 1. - С. 118-124.
44. Кузнецова, Л. В. Хронические гастродуодениты в структуре синдрома дисплазии соединительной ткани у детей / Л. В. Кузнецова, Т. А. Карпова, В. Ю. Тюкачева // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы : российский сборник научных трудов с международным участием / под ред. С. Ф. Гнусаева, Т. И. Кадуриной, А. Н. Семячкиной. - Москва; Тверь; Санкт-Петербург, 2011. - Вып. 2. - С. 195-204.
45. Кузьмина, А. Ю. Клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта : автореферат дис. ... канд. мед. наук / Кузьмина Анна Юрьевна. - Москва, 2003. - 16 с.
46. Левин, А. И. О функциональной связи желудка и сердечно-сосудистой системы : автореферат дис. ... канд. мед. наук / Левин А. И. - Киев, 1952. - 18.с.
47. Лялюкова, Е. А. Особенности ведения пациентов с аномалиями панкреатобилиарной системы / Е. А. Лялюкова // Лечащий врач. - 2010. - № 10. - С. 57-59.
48. Лялюкова, Е.А. Функциональные заболевания органов пищеварения у пациентов с дисплазией соединительной ткани / Е.А. Лялюкова, М.А. Ливзан // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2013. - № 7. С. 14-17.
49. Лясс, М. А. К вопросу о соотношении между желудочно-кишечным трактом с сердечно-сосудистым аппаратом / М. А. Лясс, А. А. Левин // Медико-биологический журнал. - 1926. - Т. 2, Вып. 4-5. - С. 54-71.
50. Ляховецкий, Б. И. Дисплазия соединительной ткани: роль коллагеновых белков дермы / Б. И. Ляховецкий, Т. Ф. Перетолчина, Л. К. Глазкова // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2012. - № 3.- С.19-22.

51. Макаров, Л. М. Холтеровское мониторирование / Л. М. Макаров. - 3-е изд. - Москва : Медпрактика-М. - 2008. - 456 с.
52. Москвина, Ю. В. Временные показатели variability сердечного ритма у пациентов с нарушениями сердечного ритма на фоне дисплазии соединительной ткани / Ю. В. Москвина, Г. И. Нечаева // Врач-аспирант. - 2011. - Т. 44, № 1.2 - С. 286-291.
53. Москвина, Ю. В. Нарушение сердечного ритма у пациентов с дисплазией соединительной ткани в практике врача-терапевта: диагностика, тактика, прогноз : автореферат дис. ... канд.мед. наук / Москвина Юлия Викторовна. - Омск, 2012. - 22 с.
54. Наследственные нарушения соединительной ткани : российские рекомендации / Всероссийское Научное Общество Кардиологов - Москва, 2012. - 76 с.
55. Наумова, Л. А. Атрофический процесс : клинико-морфологические аспекты (на примере поражения слизистых оболочек бронхов и желудка) / Л. А. Наумова, С. В. Пушкарёв // Вестник СурГУ Медицина. - 2010. - № 5. - С. 98-114.
56. Наумова, Л. А. Клинико-морфологические особенности «атрофического поражения» слизистой оболочки желудка при дисплазии соединительной ткани / Л. А. Наумова, О. Ф. Саблина // Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани : сборник тезисов IV Всероссийской научно-практической конференции. - Омск, 2011. - С. 38-39.
57. Наумова, Л. А. Особенности клинических и структурных проявлений атрофического процесса в слизистой оболочке желудка при дисплазии соединительной ткани / Л. А. Наумова, О. Ф. Саблина, Е. Е. Чичагова // Вестник Новгородского государственного университета. - 2012. - № 66 - С. 83-87.
58. Нестеренко, З.В. Дисплазия соединительной ткани – медико-социальный феномен XXI века / З.В. Нестеренко // Боль. Суставы. Позвоночник. - 2012. - № 1 (5). С. 17-23.

59. Нечаева, Г. И. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов / Г. И. Нечаева, И. А. Викторова. - Омск : Типография БЛАНКОМ, 2007. - 188 с.
60. Нечаева, Г. И. Патология органов пищеварения у пациентов с дисплазией соединительной ткани / Г. И. Нечаева, Е. А. Лялюкова, Н. Н. Мекина // Казанский медицинский журнал. - 2007. - Т 88, № 5. - С. 76-81. (приложение)
61. Нечаева, Г.И. Дисплазия соединительной ткани: основные гастроэнтерологические проявления / Г.И. Нечаева, Е.А. Лялюкова, М.Ю. Рожкова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2010. - № 6. С. 66-69.
62. Новикова, М. В. Особенности фенотипа и возможности обследования молодых пациентов с дисплазией соединительной ткани и аритмическим синдромом : автореферат дис. ... канд. мед. наук / Новикова Марина Викторовна. - Ставрополь, 2014. - 18 с.
63. Новикова, М.В. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с дисплазией соединительной ткани и аритмическим синдромом / М.В. Новикова // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2014. Т. 9, № 1 (33). - С. 98-99.
64. О частоте нарушений ритма сердца и показателях его вариабельности у лиц марфаноидной внешностью / Э. В. Земцовский, С. В. Реева, Е. В. Тимофеев [и др.] // Вестник аритмологии. - 2010. - № 59. - С. 47-52.
65. Осипенко, М. Ф. Мега- и долихоколон: клинические проявления, факторы риска, патогенез, диагностика / М. Ф. Осипенко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2005. - № 4. - С. 74-81.
66. Осипенко, М. Ф. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани и функциональные заболевания билиарного тракта / М. Ф. Осипенко, М. И. Скалинская, С. И. Холин // Сибирское медицинское обозрение. - 2011. - Т. 70, № 4. - С. 29-32.

67. Особенности вегетативной регуляции у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани / А. А. Семенкин [и др.] // Сибирский медицинский журнал. - 2011. - № 3. - С. 56-59.
68. Особенности диагностики диспластических синдромов и фенотипов у лиц старших возрастных групп / Е.В. Вютрих, Е.В. Тимофеев, Е.Л. Беляева, Э.В. Земцовский [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2011. Т. 3, № 4. - С. 130-135.
69. Особенности клинико-морфологических проявлений хронического атрофического гастрита, ассоциированного с дисплазией соединительной ткани / Л. А. Наумова, А. И. Пальцев, Е. А. Беляева, Е. А. Безпрозванная // Казанский медицинский журнал. - 2007. - Т. 88, № 5. - С. 87-91. (приложение).
70. Особенности течения цеко-илеальной рефлюксной болезни у детей на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Л. А. Кривцова, А. Н. Марьина, А. В. Пискаков [и др.] // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы : сборник научных трудов с международным участием. - Москва; Тверь; Санкт-Петербург, 2010. - С. 247-251.
71. Остроумова, О. Д. Функциональное состояние сердечнососудистой системы и нейровегетативного статуса при синдроме дисплазии соединительной ткани сердца : автореферат дис. ... д-ра мед. наук / Остроумова Ольга Дмитриевна. - Москва, 1998. - 48 с.
72. Павленко, М. С. Состояние вегетативного статуса и адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы у девочек подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани : автореферат дис. ... канд. мед. наук / Марина Сергеевна Павленко. - Ставрополь, 2010. - 23 с.
73. Павленко, М. С. Характеристика полового развития и вегетативный статус девочек подросткового возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани / М. С. Павленко // Материалы XVII итоговой научной конферен-



ции студентов и молодых ученых с международным участием. - Ставрополь, 2009. - С. 233-234.

74. Перетолчина, Т. Ф. Варианты ремоделирования сердца, типы диагностического наполнения левого желудочка у пациентов с синдромом дисплазии соединительной ткани в виде аномалий почек / Т. Ф. Перетолчина, Н. Б. Копылова // Нефрология. - 2006. - Т. 10, № 3. - С. 55-61.

75. Перетолчина, Т. Ф. Клинико-функциональное значение изолированных и сочетанных вариантов синдрома дисплазии соединительной ткани сердца различной степени тяжести и их влияние на течение ИБС и АГ : автореферат дис. ... д-ра мед. наук / Перетолчина Татьяна Федоровна. - Екатеринбург, 2000. - 51 с.

76. Почивалов, А. В. Психовегетативная дисфункция : особенности variability сердечного ритма и аритмий у подростков с синдромом соединительнотканной дисплазией / А. В. Почивалов, А. В. Бабкина // Вопросы современной педиатрии. - 2008. - Т. 7, № 3, - 126-128 с.

77. Пропалс митрального клапана: диагностика, стратификация факторов риска, первичная профилактика / Л.Т. Пименов, М.Ю. Сметанин, С.Ю. Андреев [и др.] // CardioСоматика. - 2012. - № 3. С. 17-21.

78. Роль селективных и молекул адгезии в развитии желудочковых аритмий у пациентов с дисплазией соединительной ткани / А.В. Ягода, Л.Н. Гладких, Н.Н. Гладких // Вестник аритмологии. - 2014. - № 78. С. 36-41

79. Роль фенотипов дисплазии соединительной ткани в оценке риска развития соматической патологии / А.В.Тюрин, Р.А. Давлетшин, Р.М. Муратова // Казанский медицинский журнал. - 2014. Т. 95, № 4. - С. 501-505.

80. Рудой, А. С. Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц молодого возраста, ассоциированные с наследственными нарушениями соединительной ткани : автореферат дис. ... д-ра мед. наук / Рудой Андрей Семёнович. - Санкт-Петербург, 2010. - 49 с.

81. Рудой, А. С. Морфологические особенности слизистой оболочки антрального отдела желудка на фоне наследственных нарушений структуры и функции соединительной ткани / А. С. Рудой, И. П. Реуцкий // Военная медицина. - 2009. - № 2. - С. 38-43.
82. Саблина, О. Ф. Особенности экстрацеллюлярного матрикса и нарушений эпителиостромальных отношений в механизме формирования атрофии слизистой оболочки желудка, ассоциированной с системой дисплазии соединительной ткани : автореферат дис. ... канд. мед. наук / Саблина Ольга Фёдоровна. - Сургут, 2012. - 22 с.
83. Семенов, С. В. Соотношение фенотипических признаков синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани с особенностями клинического течения ГЭРБ у военнослужащих по призыву / С. В. Семенов, Е. И. Кашина, В. Н. Шемятенкова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2008. - Т.8, № 5. - С. 46-49. (приложение, № 32).
84. Сидоркин, А. О. Многофакторный анализ оценки наличия и степени выраженности атрофического гастрита / А. О. Сидоркин // Медицинский академический журнал. - 2010. - № 2. - С. 64-68.
85. Синдром аритмии при дисплазии соединительной ткани у мужчин призывного возраста / И.Б. Руденко, Ю.Ю. Старчикова, О.А. Хайруллина // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. - 2013. - № 4. С. 55-56.
86. Синдром гипермобильности суставов: диагностика и лечение пациентов в амбулаторной практике. / Викторова И.А., Киселева Д.С., Кульниязова Г.М. // Лечащий врач. - 2014. - № 4. С. 42.
87. Систолическая функция левого желудочка и предсердия у пациентов с диспластикозависимыми изменениями митрального клапана при нагрузке / Е.М. Коваль, Г.И. Нечаева, В.П. Конев // Врач-аспирант. - 2009. - № 6. С. 461-466.

88. Скалинская, М. И. Дисплазия соединительной ткани и функциональное состояние билиарного тракта / М. И. Скалинская, М. Ф. Осипенко, С. И. Холлин // Врач. - 2009. - № 12. - С. 73-75.
89. Скалинская, М. И. Функциональные заболевания билиарного тракта у больных с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани : автореферат дис. ... канд. мед. наук / Скалинская Мария Игоревна. - Новосибирск, 2012. - 18 с.
90. Современные представления о гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, Е.Г. Прохорова // Человек и Лекарство – Казахстан. 2015 - № 7. С. 64 – 69
91. Соединительнотканые дисплазии (наследственные коллагенопатии) / В.Б. Симоненко, П.А. Дулин, Д.Н. Панфилов, Л.Б. Беляев, [и др.] // Клиническая медицина.- 2006. Т. 84. № 6. С. 62-68.
92. Соколов, В.А. Клинический соединительнотканый синдром у больных с соматическими заболеваниями / В.А.Соколов // Теоретические и прикладные аспекты современной науки. - 2014. № 5-2. С. 84-86.
93. Соловьева, Л. В. Клинико-функциональная оценка сердечно-сосудистой системы у подростков с внешними фенотипическими признаками соединительнотканной дисплазии : автореферат дис. ... канд. мед. наук / Соловьева Лариса Витальевна. - Санкт-Петербург, 1999. - 23 с.
94. Способ скрининговой диагностики дисплазии соединительной ткани у детей / В.Г. Арсентьев, О.Б. Лецюк, Е.П. Ушакова [и др.] // Российский медицинский журнал. - 2014. - № 3. С. 26-29.
95. Ступин, Р. В. Характер вегетативной дисфункции у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца / Р. В. Ступин, А. С. Калмыкова, Э. Г. Зурначёва // Вопросы современной педиатрии. - 2006. - № 6. - С. 552.
96. Трутнева, Л. А. Клинико-anamнестическая характеристика воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей школь-

- ного возраста с дисплазией соединительной ткани : автореферат дис. ... канд. мед. наук / Трутнева Любовь Александровна. - Иваново, 2007. - 19 с.
97. Уден, Ф. Академические чтения о хронических болезнях. Ч. 1. / Ф. Уден. - 2-е изд. - Санкт-Петербург, 1817. - 533 с.
98. Уровни аутоантител к коллагенам I, II типа у женщин с синдромом гипермобильности суставов и остеоартритом / А.В. Тюрин, Р.А. Давлетшин, Р.Р. Фархутдинов [и др.] // Вестник Челябинского государственного университета. - 2013. - № 7 (298). С. 36-37.
99. Факторы риска прогностически значимых нарушений сердечного ритма при дисплазии соединительной ткани / А.В. Ягода, М.В. Новикова, Н.Н. Гладких // Архивъ внутренней медицины. - 2015. - № 1. С. 60-63.
100. Фурсова, Е.А. Взаимосвязь состояния вегетативной нервной системы и клинических вариантов течения первичного пролапса митрального клапана / Е.А. Фурсова // Прикладные информационные аспекты медицины. - 2008. Т. 11. № 2. С. 264-268.
101. Черниговский, В. Н. Нейрофизиологический анализ кортико-висцеральной рефлекторной дуги : представительство внутренних органов в коре головного мозга / В. Н. Черниговский. - Ленинград : Наука, 1967. - 110с.
102. Чертополохова, С. Б. Роль патологии гастродуоденальной зоны в развитии сердечных аритмий : автореферат дис. ... канд. мед. наук / Чертополохова Светлана Борисовна. - Екатеринбург, 1998. - 26 с.
103. Шлыкова, О. П. Диагностика диспластикоассоциированной дисфункции билиарного тракта у детей : автореферат дис. ... канд. мед. наук / Шлыкова Оксана Петровна. - Иваново, 2011. - 21 с.
104. Штанова, Т. Г. Нарушения ритма сердца при хронических заболеваниях гастродуоденальной области у детей : автореферат дис. ... канд. мед. наук / Штанова Татьяна Геннадьевна. - Екатеринбург, 1999. - 29 с

105. Шубик, Ю. В. Суточное мониторирование ЭКГ при нарушениях ритма и проводимости сердца / Ю. В. Шубик. - Санкт-Петербург : Инкарт, 2001. - 215 с.
106. Юшар, Г. Болезни сердца и их лечение / Г. Юшар. - Санкт-Петербург : Культура, 1913. - 224 с.
107. Ягода, А. В. Диспластические синдромы и фенотипы в оценке изменений интервала QT при малых аномалиях сердца / А. В. Ягода, Н. Н. Гладких, Я. С. Григорян // Архивъ внутренней медицины. - 2011. - № 1. - С. 44-47.
108. Яковлев, В. М. Иммунологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани : монография / В. М. Яковлев, А. В. Готов, А. В. Ягода. - Ставрополь, 2005. - 234 с.
109. Якубовская, О. Г. Клинико-морфологическая характеристика хронического гастрита у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца : автореферат дис. ... канд. мед. наук / Якубовская Оксана Георгиевна. - Ставрополь, 2008. - 25 с.
110. A recessive form of the Ehlers-Danlos syndrome caused by tenascin-X deficiency / J. Schalkwijk, M. C. Zweers, P. M. Steijlen [et al.] // The New England Journal of Medicine. - 2001. - Vol. 345, № 16. - P. 1167-1175.
111. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2 / B. Loeys, J. Chen, E. Neptune [et al.] // Nature Genetics. - 2005. - Vol. 37, № 3 - P. 275-281.
112. Acid reflux is a poor predictor for severity of erosive reflux esophagitis / B. Avidan, A. Sonnenberg, T. G. Schnell, S. J. Sontag // Digestive Diseases and Sciences. - 2002. - Vol. 47, № 11. - P. 2565-2573.
113. Ades, L. Guidelines for the diagnosis and management of Marfan syndrome / L Ades, CSANZ Cardiovascular Genetics Working Group // Heart Lung Circulation. - 2007. - Vol. 16, № 1. - P. 28-30.

114. Allescher, H. D. Diagnosis of gastroesophageal reflux / H. D. Allescher // *Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis*. - 2002. - Vol. 91, № 5. - P. 779-790.
115. Annes, J. P. Making sense of latent TGF-beta activation / J. P. Annes, J. S. Munger, D. B. Rifkin // *Journal of Cell Science*. - 2003. - Vol. 116, Pt.2. - P. 217-224.
116. Araujo, C. G. Adult women with mitral valve prolapse are more flexible / C. G. Araujo, C. P. Chaves // *British Journal of Sports Medicine*. - 2005. - Vol. 39, № 10. - P. 720-724.
117. Assessment of Atrophic Gastritis Using the OLGA System / K. Satoh, H. Osawa, M. Yoshizawa [et al.] // *Helicobacter*. - 2008. Vol. 13, № 3. - P. 225-229.
118. Association of asthma with gastroesophageal reflux disease in children / M. Ay, E. Sivasli, Z. Bayraktaroglu [et al.] // *Journal of the Chinese Medical Association*. - 2004. - Vol. 67, № 2. - P.63-66.
119. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC Member Countries. The Euro Heart Survey in Atrial Fibrillation / R. Nieuwlaat, A. Capucci, A J. Camm [et al.] // *European Heart Journal*. - 2005. - Vol. 26, № 22. - P. 2422-2434.
120. Atrophic gastritis: risk factor for esophageal squamous cell carcinoma in a Latin-American population / E. C. Almodova, W. K. de Oliveira, L. F. Machado, [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. - 2013. - Vol. 19, №. 13. - P 2060-2064.
121. Autofluorescence imaging videoendoscopy in the diagnosis of chronic atrophic fundal gastritis / T. Inoue, N. Uedo, R. Ishihara [et al.] // *Journal of Gastroenterology*. - 2010. - Vol. 45, № 1. - P. 45-51.
122. Autonomic tone in patients with supraventricular arrhythmia associated with mitral valve prolapse in young men / L. Terechtchenko, S. A. Doronina, E. M. Pochinok [et al.] // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. - 2003. - Vol. 26. - P. 444-446.

123. Awad, R. A. Helicobacter pylori infection and hiatal hernia do not affect acid reflux and esophageal motility in patients with gastroesophageal reflux / R. A. Awad, S. Camacho // Journal of Gastroenterology. - 2002. - Vol. 37, № 4. - P. 247-254.
124. Bani-Hani, K. E. Agenesis of the gallbladder: difficulties in management / K. E. Bani-Hani // Journal of Gastroenterology and Hepatology. - 2005. - Vol. 20, № 5. - P 671-675.
125. Berbarie, R. F. Frequency of atrial fibrillation in patients having mitral valve repair or replacement for pure mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse / R. F. Berbarie, W. C. Roberts // The American Journal of Cardiology. - 2006. - Vol. 97, № 7. - P. 1039-44.
126. Bowrey, D. J. Histological changes in the oesophageal squamous mucosa: correlation with ambulatory 24 hour pH monitoring / D. J. Bowrey, G. T. Williams, G.W. Clark // Journal Clinical Pathology. - 2003. - Vol. 56, № 3. - P. 205-208.
127. Brodsky, L. Extraesophageal reflux in children / L. Brodsky, M. M. Carr // Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery - 2006. - Vol. 14, № 12. - P. 387-392.
128. Byers, P. H. Determination of the molecular basis of Marfan syndrome : a growth industry / P. H. Byers // Journal of Clinical Investigation. - 2004. - Vol. 114, № 2. - P. 161-163.
129. Bytzer, P. Goals of therapy and guidelines for treatment success in symptomatic gastroesophageal reflux disease patients / P. Bytzer // American Journal of Gastroenterology. - 2003. Vol. 98, № 3. - P. 31-39.
130. Castori M. Joint hypermobility syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type): an updated critique / M. Castori // G. Ital. Dermatol. Venereol. - 2013. - Vol. 148. - P. 13–36.

131. Chung, J. W. Rejuvenation of atrophic gastritis in the elderly / J. W. Chung, K. B. Hahm // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. - 2010. - Vol. 25, № 3. - P. 434-5.
132. Clinical features and endoscopic progression of gastroesophageal reflux disease / A. Garrido Serrano, F. J. Guerrero Igea, J. A. Lepe Jimenez [et al.] // *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. - 2003. - Vol. 95, № 10. - P. 707-711.
133. Clinical significance of hiatal hernia in the development of gastroesophageal reflux after distal gastrectomy for cancer of the stomach / Y. Fujiwara, K. Nakao, T. Inoue [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. - 2006. - Vol. 21, № 7. - P. 1103-1107.
134. Collod-Beroud, G. Databases. Update of the UMD-FBN1 mutation database and creation of an FBN1 polymorphism database / G. Collod-Beroud, S. Le Bourdelles, L. Ades [et al.] // *Human Mutation*. - 2003. - Vol. 22, № 3. - P. 199-208.
135. Congenital anomalies and variations of the bile and pancreatic ducts: magnetic resonance cholangiopancreatography findings, epidemiology and clinical significance / M. De Filippo, M. Calabrese, S. Quinto [et al.] // *La Radiologia medica*. - 2008. - Vol. 113, № 6. - P. 841-859.
136. Connective tissue disorder - a new subgroup of boys with slow transit constipation? / D. J. Reilly, J. W. Chase, J. M. Hutson [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery*. - 2008. - Vol. 43 № 6. - P. 1111-1114.
137. Craniofacial structure in Marfan syndrome: a cephalometric study / P. De Coster, G. De Pauw, L. Martens, A. De Paepe // *American Journal of Medical Genetics*. - 2004. - Vol. 131, № 3. - P. 240-248.
138. Deficiency of tenascin-X causes abnormalities in dermal elastic fiber morphology / M. C. Zweers, I. M. van Vlijmen-Willems, T. H. Van Kuppevelt [et al.] // *The Journal Of Investigative*. 2004. - Vol. 122, № 4. - P. 885-891.
139. Diagnostic accuracy of the serum profile of gastric mucosa in relation to histological and morphometric diagnosis of atrophy / G. Nardone, A. Rocco, S.



- Staibano, E. Mezza [et al.] // *Alimentary Pharmacology Therapy*. - 2005. - Vol. 22, № 11-12. - P. 1139-1146.
140. Drossman, D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process / D. A. Drossman // *Gastroenterology*. - 2006. - Vol. 130, № 5. - P. 1377-1390.
141. Effect of cervical vagotomy on sympathetic nerve responses to peripheral interleukin-1 $\beta$  / C. S. Saindon, F. Blecha, T. I. Müsch [et al.] // *Auton. Neurosci.* 2001. - Vol. 87, № 2-3. - P. 243-248.
142. Endoscopic grading of gastroesophageal flap valve and atrophic gastritis is helpful to predict gastroesophageal reflux / G. H. Kim, G. A. Song, T. O. Kim [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. - 2008. - Vol. 23, № 2. - P. 208-214.
143. Factors affecting esophageal motility in gastroesophageal reflux disease / E. Chrysos, G. Prokopakis, E. Athanasakis [et al.] // *Archiv Surgery*. - 2003. - Vol. 38, № 3. - P. 241-246.
144. Fass, R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease / R. Fass // *American Journal of Gastroenterology*. - 2003. - Vol. 98, № 3. - P. 2-7.
145. Fibroblast growth factor represses Smad-mediated myofibroblast activation in aortic valvular interstitial cells / M. C. Cushing, P. D. Mariner, J.-T. Liao, E. A. Sims, and K. S. Anseth // *FASEB Journal*. - 2008. - Vol. 22, № 6. - P. 1769-1777.
146. Functional dyspepsia: definition, classification, clinical and therapeutic management / M. Montalto, L. Santoro, M. Vastola [et al.] // *Ann. Ital. Med. Int.* 2004. - Vol. 19, № 4. - P. 84-89.
147. Gallbladder agenesis and cystic duct absence in an adult patient diagnosed by magnetic resonance cholangiography : report of a case and review of the literature. / V. Fiaschetti, G. Calabrese, S. Viarani [et al.] // *Case Reports in Medicine*. - 2009. - Vol. 2009. - P. 674768-675078.

148. Gallbladder emptying in patients with primary sclerosing Cholangitis / K. Said, N. Edsberg, N. Albiin, A. Bergquist // *World Journal Gastroenterology*. - 2009. - Vol. 15, № 28. - P. 3498-3503.
149. Ghosh, A. K. Factors involved in the regulation of type I collagen gene expression: implication in fibrosis / A. K. Ghosh // *Experimental biology and medicine*. - 2002. - Vol. 227, № 5. - P. 301-314.
150. Glesby, M. J. Association and systemic Abnormalities of Connective Tissue / M. J. Glesby, R. E. Pyeritz // *Journal of the American Medical Association*. - 1989. - Vol. 262, № 4. - P. 523-528.
151. Grahame, R. Heritable disorders of connective tissue / R. Grahame // *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*. - 2000. - Vol. 14, № 3 - P. 345-361.
152. Grahame, R. The rheumatological heritable disorders of connective tissue / R. Grahame, A. J. Hakim // *Medicine-Rheumatology*. - 2009. - Vol. 38. - P. 205-205.
153. Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome / T. Mizuguchi, G. Collod-Beroud, T. Akiyama [et al.] // *Nature Genetics*. - 2004. - Vol. 36. - P. 855-860.
154. Influence of autonomic nervous system on electrolyte abnormalities in children with mitral valve prolapse/ W. Bobkowski, J. Zachwieja, A. Siwinska [et al.] // *Polski Merkuriusz Lekarski : Organ Polskiego Towarzystwa*. - 2003. - Vol. 14, № 81. - P. 220-223.
155. Katriasis, D. G. Prognostic significance of ambulatory ECG monitoring for ventricular arrhythmias / D. G. Katriasis, G. C. Siontis, A. J. Camm // *Progress In Cardiovascular Diseases*. - 2013. - Vol. 56, № 2. - P. 133-42.
156. Laidlaw, D. Ventricular arrhythmias in the North American multidisciplinary study of ARVC : predictors, characteristics, and treatment / D. Laidlaw, B. Polonsky, W. Zareba // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2014. - Vol. 64, № 2. - P. 119-225.

157. Ling, T. C. Esophageal investigations in connective tissue disease : which tests are most appropriate / T. C. Ling, B. T. Johnston // *Journal of Clinical Gastroenterology*. - 2001. - Vol. 32, № 1. - P. 33-36.
158. Loboz-Grudzien, K. Mitral valve prolapse-diagnostic and therapeutic implications \ K. Loboz-Grudzien, K. Kulczuga-Kaczmarek, T. Hirnle // *Polski Merkurusz Lekarski : Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. - 2000. - Vol. 50, № 9. - P. 575-578.
159. Marine, J. E. ECG Features that suggest a potentially life-threatening arrhythmia as the cause for syncope / J. E. Marine // *Journal of Electrocardiology*. - 2013. - Vol. 46, № 6. - P. 561-8.
160. MR cholangiopancreatography of bile and pancreatic duct abnormalities with emphasis on the single-shot fast spin-echo technique / K. M. Vitellas, M. T. Keogan, C. E. Spitzer, R. C. Nelson // *Radiographics*. - 2000. - Vol. 20, № 5. - P. 1494.
161. MRCP of congenital pancreaticobiliary malformation / T. Kamisawa, Y. Tu, N. Egawa [et al.] // *Abdominal Imaging*. - 2007. - Vol. 32, № 1. - P. 129-133.
162. New locus for autosomal dominant mitral valve prolapsed on chromosome 13: clinical insights from genetic studies / F. Nesta, M. Leyne, C. Yosefy [et al.] // *Circulation*. - 2005. - Vol. 112, № 13. - P. 2022-2030.
163. Nijs, E. L. Congenital and developmental pancreatic anomalies: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features / E. L. Nijs, M. J. Callahan // *Seminars Ultrasound, CT and MR*. - 2007. - Vol. 28, № 5. - P. 395-401.
164. Nozu, T. Clinical characteristics of asymptomatic esophagitis / T. Nozu, H. Komiyama // *Journal of Gastroenterology*. - 2008. - Vol. 43, № 1. - P. 27-31.
165. OLGA staging for gastritis: a tutorial / M. Ruggea, P. Correa, F. Di. Mario [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. - 2008. - Vol. 40, № 8. - P. 650-658.
166. Ortner's syndrome in association with mitral valve prolapse / C. V. Kishan, N. Wongpraparut, K. Adeleke [et al.] // *Clinical Cardiology*. - 2000. - Vol. 23, № 4. - P. 295-297.

167. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation / R. Rosenhek, F. Rader, U. Klaar [et al.] // *Circulation*. - 2006. - Vol. 113, № 18. - P. 2238-2244.
168. Pancreatic Heterotopia in the Gallbladder Associated with Chronic Cholecystitis : A Rare Combination / M. Al-Shraim, M. Ezzedien Rabie, H. Elhakeem, A. Kandeel // *Journal of the Pancreas*. - 2010. - Vol. 11, № 5. - P. 464-466.
169. Papaioannou, V. The prevalence and clinical significance of mitral valve prolapse in childhood and adolescence / V. Papaioannou [et al.] // *European Heart Journal*. - 2011. - Vol. 32. - P. 1078-1078. (supplement 1).
170. Pilotto, A. Effect of Helicobacter pylori Eradication on the Outcome of Reflux Esophagitis and Chronic Gastritis in the Elderly / A. Pilotto, F. Perri, G. Leandro [et al.] // *Gerontology*. - 2006. - Vol. 52, № 2. - P. 99-106.
171. Poelmans, J. The Yield of Upper Gastrointestinal Endoscopy in Patients with Suspected Reflux-Related Chronic Ear, Nose, and Throat Symptoms / J. Poelmans, L. Feenstra, I. Demedts [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. - 2004. - Vol. 99, № 8. - P. 1419-1426.
172. Predictors of ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse / Y. Turker, M. Ozaydin, G. Acar [et al.] // *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. - 2010. - Vol. 26, № 2. - P. 139-145.
173. Prevalence and Risk Factors of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia in a Korean Population Without Significant Gastroduodenal Disease / N. Kim, Y. S. Park, S. I. Cho [et al.] // *Helicobacter*. - 2008. - Vol. 13, № 4. - P. 245-255.
174. Prevalence of mitral valve prolapse in ethnic groups / M. Theal, K. Sleik, S. Anand [et al.] // *The Canadian Journal of Cardiology*. - 2004. - Vol. 20, №5. - P. 511-515.
175. Prevalence of undiagnosed advanced atrophic corpus gastritis in Finland : an observational study among 4,256 volunteers without specific Complaints /A. Teeranta-Keerie, R. Kara, L. Paloheimo [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. - 2010. - Vol. 45, № 9. - P. 1036-1041.

176. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study / J. Heeringa, D. A. Van der Kuip, A. Hofman [et al.] // *European Heart Journal* 2006. - Vol. 27, № 8. - P. 949-953.
177. Quigley, E. M. Factors that influence therapeutic outcomes in symptomatic gastroesophageal reflux disease / E. M. Quigley // *The American Journal of Gastroenterology*. - 2003. - Vol. 98, № 3. - P. 24-30. (supplement).
178. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis / L. Vannella, E. Lahner, J. Osborn [ et al.] // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010. - Vol. 31, № 9. - P. 1042-1050.
179. Romero, Y. Reflux Esophagitis : Healed! Now What? / Y. Romero, L. J.Egan, J.A. Murray // *American Journal of Gastroenterology*. - 2000. - Vol. 95, № 2. - P. 337-338.
180. Saguner, A. M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy : a challenging disease of the intercalated disc / A, M. Saguner, F. Duru, C. B. Brunckhorst // *Circulation*. - 2013. - Vol. 128, № 12. - P. 1381-1386.
181. Simpson, M. M. R. Benign Joint Hypermobility Syndrome: Evaluation, Diagnosis, and Management / M. M. R Simpson // *J. Am .Osteopath. Assoc.* - 2006. Vol. 106, № 9. - P. 531 - 536.
182. Sipponen, P. Gastritis and gastric cancer: western countries / P. Sipponen, B. J. Marshall // *Gastroenterology Clinics of North American*. - 2000. - Vol. 29, № 3. - P. 579-592.
183. Sipponen, P. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer : Application of plasma biomarkers / P. Sipponen, D. Y. Graham // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. - 2007. - Vol. 42, № 1. - P. 2-10.
184. Sipponen, P. The Sydney System for classification of gastritis 20 years ago / P. B. Sipponen, A. Price // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. - 2011. - Vol. 26. - P. 31-34. (Supplement 1).

185. Sympathetic abnormalities during autoimmune processes / A. D. Rey, A. Kabiersch, S. Petzoldt, H. O. Besedovsky // *Annals of the New York Academy of Sciences*. - 2003. - Vol. 992. - P. 158-167.
186. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man / E. Scarpellini, R. Vos, K. Blondeau [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. - 2011. - Vol. 33, № 1. - P. 99-105.
187. The electrocardiographic manifestations of arrhythmogenic right ventricular dysplasia / L. Zhang, L. Liu, P. R. Kowey, G. H. Fontaine // *Current Cardiology Reviews*. - 2014. - Vol. 10, № 3. - P. 237-45.
188. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes / F. Malfait, A. J. Hakim, A. D. Paepe, R. Grahame // *Rheumatology*. - 2006. - Vol. 45, № 5. - P. 502-507.
189. The Influence of the Different Morphological Changes on Gastric Mucosa on Somatostatin Cell Number in Antral Mucosa and Serum Somatostatin / S. Mibaljevic M. Katicić, Z. Krznarić [et al.] // *Collegium Antropologicum*. - 2011. - Vol. 35, № 1. P 5-8.
190. The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders / P. N. Robinson, E. Arteaga-Solis, C. Baldock [et al.] // *Journal of Medical Genetics*. - 2006. - Vol. 43, № 10. - P. 769-787.
191. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidencebased consensus / N. Vakil, S. V. van Zanten, P. Kahri- las [et al.] // *The American Gastroenterology*. - 2006. - Vol. 10, № 8. - P. 1900-1920.
192. *Traite des maladies du Coeur* / Senac, de M. - Paris.-1749.
193. Unexplained gastrointestinal symptoms and joint hypermobility: is connective tissue the missing link? / N. Zarate, A. D. Farmer, R. Grahame [et al.] // *Neurogastroenterology and motility*. - 2010. - Vol. 22, № 3. - P. 252-278.
194. Vaezi, M. F. Gastroesophageal reflux disease and the larynx / M.F. Vaezi // *Journal of Clinical Gastroenterology*. - 2003. - Vol. 36, № 3. - P. 198-203.

195. Valvular and structural heart disease / D. N. Salem, P. T. O'Gara, C. Madias, S. G. Pauker // American College of Chest Physicians. - 2008. - Vol. 133, № 6. - P. 593S-629S. (supplement).
196. Veenhuyzen, G. D. Atrial Fibrillation / G. D. Veenhuyzen, C. S. Simpson, H. Abdollah. // CMAJ: Canadian Medical Association Journal. - 2004. - Vol. 171, № 7. - P. 755-60.
197. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death / R. M. John, U. B. Tedrow, B. A. Koplan [et al.] // Lancet. - 2012. - Vol. 380, № 9852. - P. 1520-1529.
198. Weyman, A. E. Marfan syndrome and mitral valve prolapse / A. E. Weyman, M. Scherrer-Crosbie // The Journal of Clinical Investigation. - 2004. - Vol. 114, № 11. - P. 1543-1546.
199. Wu, A. H. Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma / A. H. Wu, C. C. Tseng, L. Bernstein // Cancer. - 2003. - Vol. 98, № 5. - P. 940-948.