

*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

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

**Екатеринбург – 2015**

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель**

доктор медицинских наук, профессор

**Перетолчина Татьяна Фёдоровна**

**Официальные оппоненты**

**Чернышова Татьяна Евгеньевна** доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры врача общей практики и внутренних болезней с курсом медицинской помощи

**Василец Любовь Михайловна** доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной терапии

**Ведущая организация**

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

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г. в \_\_\_ часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н.Климова ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17 и на сайте университета [www.usma.ru](http://www.usma.ru), а с текстом автореферата - на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: [vak2.ed.gov.ru](http://vak2.ed.gov.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_

**Ученый секретарь**

Диссертационного совета Д 208.108.02,  
доктор медицинских наук, профессор

**Гришина  
Ирина Федоровна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

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 (Беляева Е.Л. и соавт., 2006; Земцовский Э.В. и соавт., 2008; Капустина Л.В. и соавт., 2011; Рудой А.С. и соавт., 2009; Якубовская О.Г. и соавт., 2008) 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 (Коржов И.С., 2007; Наумова Л.А. и соавт., 2012; Яковлев В.М. и соавт., 2005). 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 (Земцовский Э.В. и соавт., 2008; Кузнецова Л.В. и соавт., 2011; Нечаева Г.И. и соавт., 2007; Осипенко М.Ф. и соавт., 2011; Трутнева Л.А., 2007). При этом многие исследователи (Коржов И.С. и соавт. 2011; Нечаева Г.И. и соавт., 2007; Рудой А.С., 2010; Яковлев В.М., 2001; Якубовская О.Г., 2008) отмечают ДЗП органов пищеварения более чем в 70% случаев у пациентов с ДСТ.

Наличие аритмического синдрома у пациентов с ДСТ является научно доказанным фактом (Москвина Ю.В., 2012; Перетолчина Т.Ф., 2000; Чертополохова С.Б., 1998; Штанова Т.Г., 1999,). 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 прогрессиентность 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 про-

явления, а именно, синусовая брадикардия, брадиаритмия в миграцию предсердного источника ритма (МПИР) и синоатриальную (СА) блокаду 2 ст. в сочетании с закономерным учащением случаев наджелудочковых нарушений ритма.

На основании проведенных исследований сформулирован диагностический алгоритм, чувствительность, специфичность и диагностическая точность 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 установление ДСТ в составе оптимизирующего алгоритма, достоверно повышает шанс диагностики ДЗП органов пищеварения, что доказано с помощью математических методов. Кроме того, клинико-anamнестическое 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 тахиаритмий, 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.

### **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

прогредиентность течения, преобладание диспепсического и аритмического синдромов в сочетании с ваготонической дисфункцией.

2. Прогредиентность 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 сравнительный 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.

### **Апробация работы**

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, 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).



## **Внедрение результатов работы в практику**

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».

## **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.

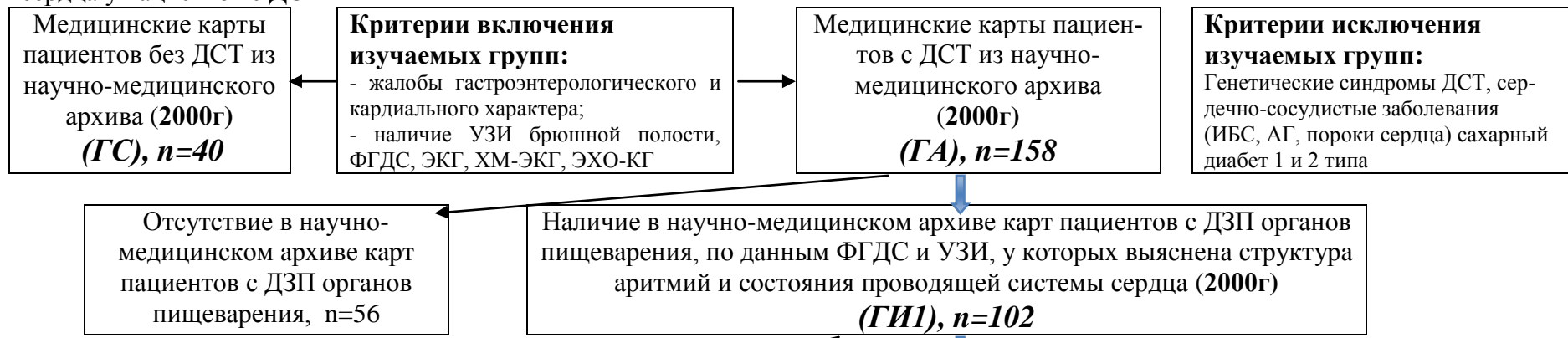
## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

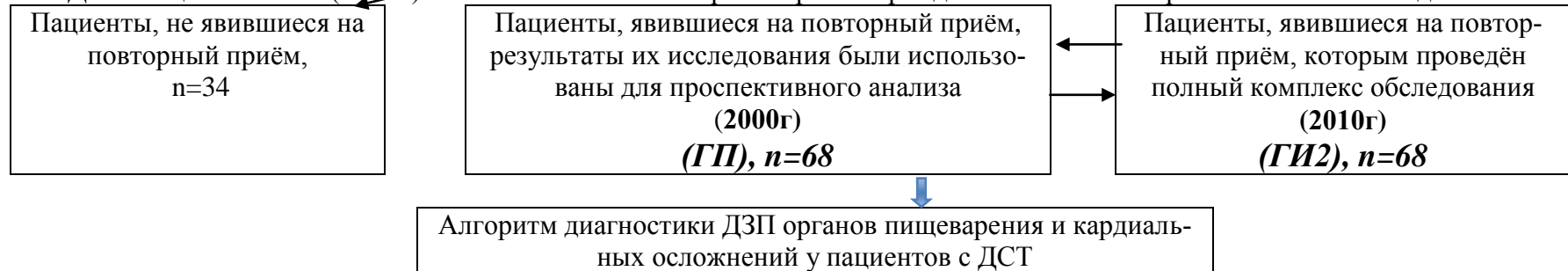
Настоящая работа выполнена в 2010-2015 гг. в ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. В соответствии с целью и задачами исследования для научно-исследовательского анализа были привлечены медицинские карты пациентов с установленной ДСТ в 2000г. (научно-медицинский архив),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

**I этап.** Анализ медицинских карт пациентов с ранее установленной ДСТ для селекции согласно критериям включения и исключения.

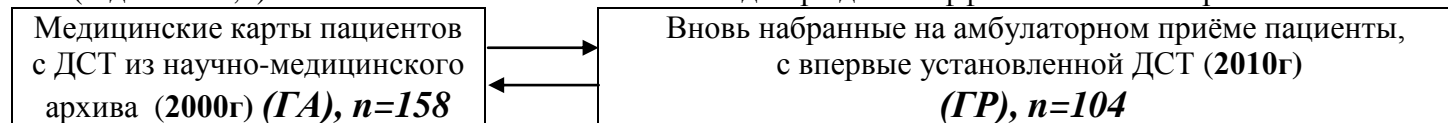
**I этап** (задача №1,2): определение выявляемости, структуры ДЗП органов пищеварения, аритмий и состояние проводящей системы сердца у пациентов с ДСТ



**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; ГП – проспективная группа; ГР- репрезентативная группа.

**Рисунок 1. Дизайн исследования**

Всего было отобрано 158 пациентов: ср.возраст  $32,06 \pm 7,1$  лет, мужчин - 76 и женщин – 82 (группа архива - ГА, n = 158), с жалобами гастроэнтерологического (болевые и/или диспепсические) и кардиального (аритмические и/или сердечно-болевые) характера и с результатами комплекса обследования (УЗИ брюшной полости, ФГДС, ЭКГ, ХМ-ЭКГ, ЭХО-КГ). Для сравнения было отобрано 40 пациентов ср.возраст  $33,05 \pm 6,1$  лет, мужчин - 24, женщин - 16 (группа сравнения – ГС, n = 40) без ДСТ, но с аналогичными критериями включения.

**II этап.** Анализ десятилетней динамики течения ДЗП органов пищеварения, аритмий и вегетативной дисфункции проводящей системы сердца у пациентов с ДСТ был проведен у 68 пациентов: ср.возраст  $44,93 \pm 4,08$  лет, мужчин - 31, женщин - 37 (проспективная группа – ГП, n=68), которые были приглашены и повторно выполнили комплекс обследования через десять лет. У всех пациентов ГП на первом этапе была диагностирована ДЗП органов пищеварения, выяснена структура аритмий и состояния проводящей системы сердца. Для сравнения использованы результаты комплексного обследования у этих же пациентов, выполненные в 2000г.

**III этап.** Формирование отдельной репрезентативной группы: ср.возраст  $41,7 \pm 5,94$  лет, мужчин - 52, женщин - 50 (репрезентативная группа – ГР, n=104) на амбулаторном приеме с использованием диагностического алгоритма для оценки его клинической эффективности, а именно сопоставление результатов вновь проведенного исследования с аналогичными у пациентов ГА (группа сравнения).

Пациентам всех групп (ГА n=158, ГИ1 n=102, ГИ2 n=68, ГР n=104, ГС n=40) проводилось клиничко-anamнестическое, клиничко-фенотипическое обследование для установления ДСТ с использованием экспресс-скрининг шкалы Соловьёвой Л.В. (1999г.) в модификации Перетолчиной Т.Ф. (2000г.), фенотипической карты M.J.Glesby (1989г), включающей шестнадцать признаков-фенов и диагностика диспластических фенотипов согласно Российским рекомендац-

ям «Наследственные нарушения соединительной ткани» (ВНОК, 2012 г). Диагностические исследования: УЗИ брюшной полости на аппарате ALOKA 630 (Япония); ФГДС по стандартной методике на аппарате OLYMPUS (Япония) с проведением гистоморфологических исследований для идентификации атрофического гастрита ассоциированного с ДСТ; ЭКГ на шестиканальном электрокардиографе 6-NEC-4; Холтер-ЭКГ с ИНКАРТ-4000 (Россия); ЭХО-КГ на аппарате «Ультрамарк-8» (США) по стандартной методике.

**Статистическая и математическая обработка** результатов исследования проводилась 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  $\chi^2$ . Эффективность диагностического алгоритма была проверена с помощью математической обработки при подсчете 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].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ клинико-anamnestических данных у пациентов с ранее установленной ДСТ (ГА) показал доминирование диспепсического синдрома, что достоверно чаще, чем в ГС (79% и 47,5%, при  $p < 0,001$ ), а также аритмического синдрома (87%, и 52,5%, при  $p < 0,001$ ). Болевой синдром гастроэнтерологического профиля выявлен достоверно реже у пациентов с ДСТ (31% и 95%, при  $p < 0,001$ ), в сравнении с пациентами без ДСТ. По частоте сердечного болевое синдрома сравниваемые группы достоверно не отличалась. Сравнение клинико-anamnestических данных пациентов, страдающих патологией желудочно-кишечного тракта с ДСТ (ГА) и без ДСТ (ГС), показало достоверные отличия

по всему профилю сравниваемых признаков. Выявленные нами клинико-анамнестические особенности течения ДЗП органов пищеварения имеют однонаправленную тенденцию с данными других исследований (Коржов И.С., 2007; Рудой А.С., 2010; Якубовская О.Г., 2008).

Аритмические жалобы в виде «перебоев» в области сердца, отмечены достоверно чаще у пациентов с ДСТ (ГА), чем у пациентов без ДСТ (87% и 52,5% соответственно), что позволяет утверждать о характерности аритмического синдрома для пациентов с ДЗП органов пищеварения. Боли колющего, ноющего характера в области сердца, связанные с эмоциональной нагрузкой, документированы у пациентов обеих групп с одинаковой частотой.

Висцеральные признаки-фены, расцененные как ДЗП органов пищеварения (табл. 1), определены при анализе результатов обследований в картах пациентов научно-медицинского архива у 64,5% в количестве 162 признаков (среднее число на одного пациента - 1,58), 1 признак встречался у 42(41,2%) пациентов, их сочетание (2 признака) определено у 60 (58,8%) пациентов.

Атрофический гастрит диагностирован у 28,5% в группе с ДСТ (ГА), что достоверно чаще, чем у пациентов без ДСТ (ГС). Следует подчеркнуть, что к атрофическому гастриту, как проявлению ДЗП органов пищеварения, отнесены только те пациенты, у которых были идентифицированы по данным гистоморфологических исследований признаки так называемого «диспластического атрофического гастрита» (морфологические критерии Наумова Л.А., 2011; Саблина О.Ф., 2012). К таковым относятся 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. В ГС локализованы пациенты с признаками атрофии слизистой, но без единого признака из всех вышеперечисленных, относимых к диспластикозависимым. Неполноценность сфинктерного аппарата, как

причина РБ, определен у 21,5% пациентов с ДСТ (ГА), в том числе ДГР и ГЭРБ - (13,3% и 8,2% соответственно). У пациентов ГС без ДСТ данные отклонения не документированы. Деформации ЖП визуализированы чаще других висцеральных признаков-фенов (41% в ГА и 5% в ГС, при  $p < 0,001$ ). Среди деформаций ЖП определялись перегибы ЖП у 27,2%, в том числе тела у 23,4% и шейки у 3,8%.

Таблица 1

Структурно-количественная характеристика ДЗП органов пищеварения,  
полученная при проспективном анализе пациентов

Фенотипические проявления со стороны органов пищеварения		ГА n=158 (2000г.)	ГС n=40	ГП n=68 (2000г)	ГИ2 n=68 (2010г)
I	ДЗП не выявлена:	56(35,5%)*	36(90%)	-	-
II	ДЗП выявлена, в том числе:	102(64,5%)*	4(10%)	-	-
1.	Атрофический гастрит	45(28,5%)*	2(5%)	19(28%)	24(35%)#
2.	Рефлюксная болезнь	34(21,5%)*	0(0%)	14(20,5%)	20(29%)#
2.1	ДГР	21(13,3%)*	0(0%)	8(11,7%)	12(17,6%)#
2.2	ГЭРБ	13 (8,2%)*	0(0%)	6(8,8%)	8(11,7%)
3.	СГПОД	18(11,4%)*	0(0%)	8(11,7%)	15(22%)#
4.	Деформации ЖП	65(41%)*	2(5%)	28(41%)	32(47%)#
4.1	Перегиб ЖП:	43(27,2%)*	2(5%)	18(28%)	21(30%)
	Тела	37(23,4%)*	2(5%)	16(23,6%)	17(25%)
	Шейки	6(3,8%)	0(0%)	3(4,4%)	4(6%)
4.2	S-образный ЖП	17(10,8%)*	0(0%)	8(11,7%)	9(13%)
4.3	Перетяжка в ЖП	5(2,9%)*	0(0%)	2(2,9%)	2(2,9%)
Всего висцеральных диспластико-зависимых признаков фенов:		162	4	69	91
Среднее число висцеральных диспластико-зависимых признаков фенов на 1 пациента:		1,58	0,1	1,0	1,3

Примечание: \* - различия достоверны при сравнении качественных признаков изучаемых групп (ГА и ГС) с помощью критерия  $\chi^2$ ; # - различия достоверны при сравнении изменений в динамике в исследуемых группах (ГП и ГИ2) с использованием критерия Мак-Нимара.

По результатам обследования пациентов через 10 лет выяснилось, что все признаки диагностированы вновь, например, атрофический гастрит диагностирован вновь у 5 пациентов. Обозначилась однонаправленная тенденция к уве-

личению числа случаев выявления всех вариантов ДЗП органов пищеварения, РБ определена в 1,5 раза чаще (в том числе ДГР у 17,6% против 11,7% и ГЭРБ у 11,7% против 8,8%), случаи диагностики СГПОД увеличились в 2 раза, деформации ЖП (47% против 41%) в 1,2 раза. Всего у пациентов (ГП) с ДЗП органов пищеварения было выявлено 69 висцеральных признаков (среднее число признаков 1,0), через 10 лет у тех же пациентов (ГИ1), пришедших на повторный поликлинический приём выявлен уже 91 признак (среднее число признаков 1,3). Таким образом, все рассматриваемые висцеральные проявления со стороны органов пищеварения у пациентов с ДСТ носят прогрессирующий характер. Достоверно чаще прогрессировала ДЗП, предопределенная «расшатыванием» соединительнотканного каркаса, а именно СГПОД, РБ и деформации ЖП.

Анализ состояния проводящей системы сердца и аритмий (табл. 2) демонстрирует у 89,3% пациентов с ДЗП органов пищеварения (ГИ1) отклонения в регуляции сердечного ритма. Дисфункция проводящей системы сердца зарегистрирована у 76(74,5%), в том числе по ваготоническому типу у 54% пациентов, сочетание трёх признаков отмечено у 20,6% пациентов, двух признаков у 33,3%. Эпизоды МПИР регистрировались на фоне синусовой брадикардии у 39,2%, на фоне синусовой брадиаритмии у 29,4%, СА блокада 2 ст. документирована у 11,7%. Как более интенсивные проявления дисфункции проводящей системы сердца были расценены: МПИР у 48%, СА блокада 2 ст. у 11,7%, атриовентрикулярная (АВ) блокада 1 ст. у 4,9%, АВ блокада 2 ст. у 9,8%.

Дисфункция по гиперсимпатикотоническому типу, которая по данным литературы (Зубаирова Л.В., 2009; Павленко М.С., 2010; Семенкин А.А. и соавт 2011) является характерной для пациентов с ДСТ, определялась в ГИ1 у 20,5%, в том числе синусовая тахикардия у 14,7%, синусовая тахиаритмия у 5,8%

У пациентов без ДСТ (ГС) с гастродуоденальной патологией отклонения отмечены у 65% пациентов, что достоверно реже, в том числе все варианты ваготонической дисфункции.

Таблица 2

Результаты проспективного исследования состояния проводящей системы сердца у пациентов с ДЗП органов пищеварения

	ХМ-ЭКГ отклонения	ГИ1 n=102 (2000г)	ГС n=40	ГП n=68 (2000г)	ГИ2 n=68 (2010г)
I	Норморитмии	11(10,7%)*	26(65%)	7(10,3%)	2(3%)#
II	Признаки дисрегуляции сердечного ритма:	91(89,3%)*	14(35%)	61(89,7%)	66(97%)#
	Синусовая брадикардия	40(39,2%)*	9(22,5%)	27(39,7%)	34(50%)#
	Синусовая тахикардия	15(14,7%)	3(7,5%)	10(14,7%)	7(17,6%)
	Синусовая аритмия в т.ч.	36(35,2%)*	2(5%)	24(35,3%)	25(39,7%)
	Синусовая аритмия по тахикардитическому типу	6(5,8%)	2(5%)	4(5,9%)	6(17,6%)
	Синусовая аритмия по брадикардитическому типу	30(29,4%)*	0(0%)	20(29,4%)	19(29,4%)
III	Дисфункция проводящей системы сердца	76(74,5%)*	7(17,5%)	51(75%)	86(100%)#
	МПИР	49(48%)*	4(10%)	33(48,5%)	56(82%)#
	СА блокада 2 степени	12(11,7%)*	0(0%)	8(11,7%)	16(23,5%)#
	АВ-блокада 1 степени	5(4,9%)	0(0%)	3(4,4%)	5(7,3%)
	АВ-блокада 2 степени	10(9,8%)	3(7,5%)	7(10%)	9(13,2%)
	Всего признаков фенов:	167	21	77	152
	Среднее число признаков фенов на 1 пациента	1,63	0,52	1,13	2,23

Примечание: \* - различия достоверны при сравнении качественных признаков изучаемых групп (ГИ1 и ГС) с помощью критерия  $\chi^2$ ; # - различия достоверны при сравнении изменений в динамике в исследуемых группах (ГП и ГИ2) с использованием критерия Мак-Нимара.

Аритмии регистрировались (табл. 4) при ХМ-ЭКГ у 100% пациентов, в том числе экстрасистолия у 61% (наджелудочковая у 44%, желудочковая у 24,5%), пароксизмальная тахикардия у 37,2% (суправентрикулярная тахикардия у 35,2%, пароксизмальной МА у 2%, трепетание предсердий у 2,9%) пациентов.

Аритмии в ГС документированы у 55% пациентов, преимущественно в виде наджелудочковой ЭС у трети пациентов, желудочковая ЭС зафиксирована у 20%, что достоверно отличается от группы архива.



Таблица 4

Структурно-количественная характеристика аритмий по результатам  
проспективного анализа

	ХМ-ЭКГ отклонения	ГИ1 n=102 (2000г.)	ГС n=40	ГП n=68 (2000г.)	ГИ2 n=68 (2010г.)
I	Аритмии	108(100%)*	22(55%)	73(100%)	107(100%)
1	Экстрасистолия (ЭС)	70(68,6%)	22(55%)	47(67,6%)	75(100%)#
1.1	ЭС наджелудочковая	45(44%)	14(35%)	30(44%)	56(82%)#
1.2	ЭС желудочковая	25(24,5%)	8(20%)	17(25%)	19(28%)
1.2.1	Желудочковая групповая	10(9,8%)*	0(0%)	6(8,8%)	10(14,7%)#
1.2.2	Алгоритмия	6(5,8%)	0(0%)	4(5,8%)	6(9%)
2	Пароксизмальная тахикардия	38(37,2%)*	0(0%)	26(38%)	32(47%)#
2.1	Суправентрикулярная тахикардия	38(37,2%)*	0(0%)	24(35,2%)	25(38%)
2.2	Пароксизмальная МА	2(2%)	0(0%)	2(2,9%)	8(9%)#
	Трепетание предсердий	3(2,9%)	0(0%)	1(1,5%)	3(4,4%)
	Всего признаков фенов:	108	22	73	107
	Среднее число признаков фенов на 1 пациента	1,05	0,55	1,07	1,57

Примечание: \* - различия достоверны при сравнении качественных признаков изучаемых групп (ГИ1 и ГС) с помощью критерия  $\chi^2$ ; # - различия достоверны при сравнении изменений в динамике в исследуемых группах (ГП и ГИ2) с использованием критерия Мак-Нимара.

В десятилетней динамике (табл. 2,4) наблюдается прогрессирование дисфункции проводящей системы сердца и аритмий у пациентов с ДСТ с 75% до 100% при повторном обследовании. Количество зарегистрированных МПИР увеличилось с 48,5% до 82%; в 2 раза увеличилось число СА блокад 2 ст. (23,5% против 11,7%), и АВ-блокад 1 ст. (7,3% против 4,4%), АВ-блокад 2 ст. (13,2% против 10%).

Аритмии зарегистрированы у 100% пациентов (ГИ2) с ДЗП органов пищеварения, как это было и десять лет назад, экстрасистолии с 67% возросли до 100% (наджелудочковая ЭС от 44% до 82%, желудочковая ЭС от 25%, до 28%). Важно, что желудочковая групповая ЭС и алгоритмия зарегистрированы в 1,5 раза чаще. Отмечена тенденция к увеличению количества эпизодов пароксизмальной тахикардии в 1,5 раза за счёт случаев регистрации пароксизмов МА, от

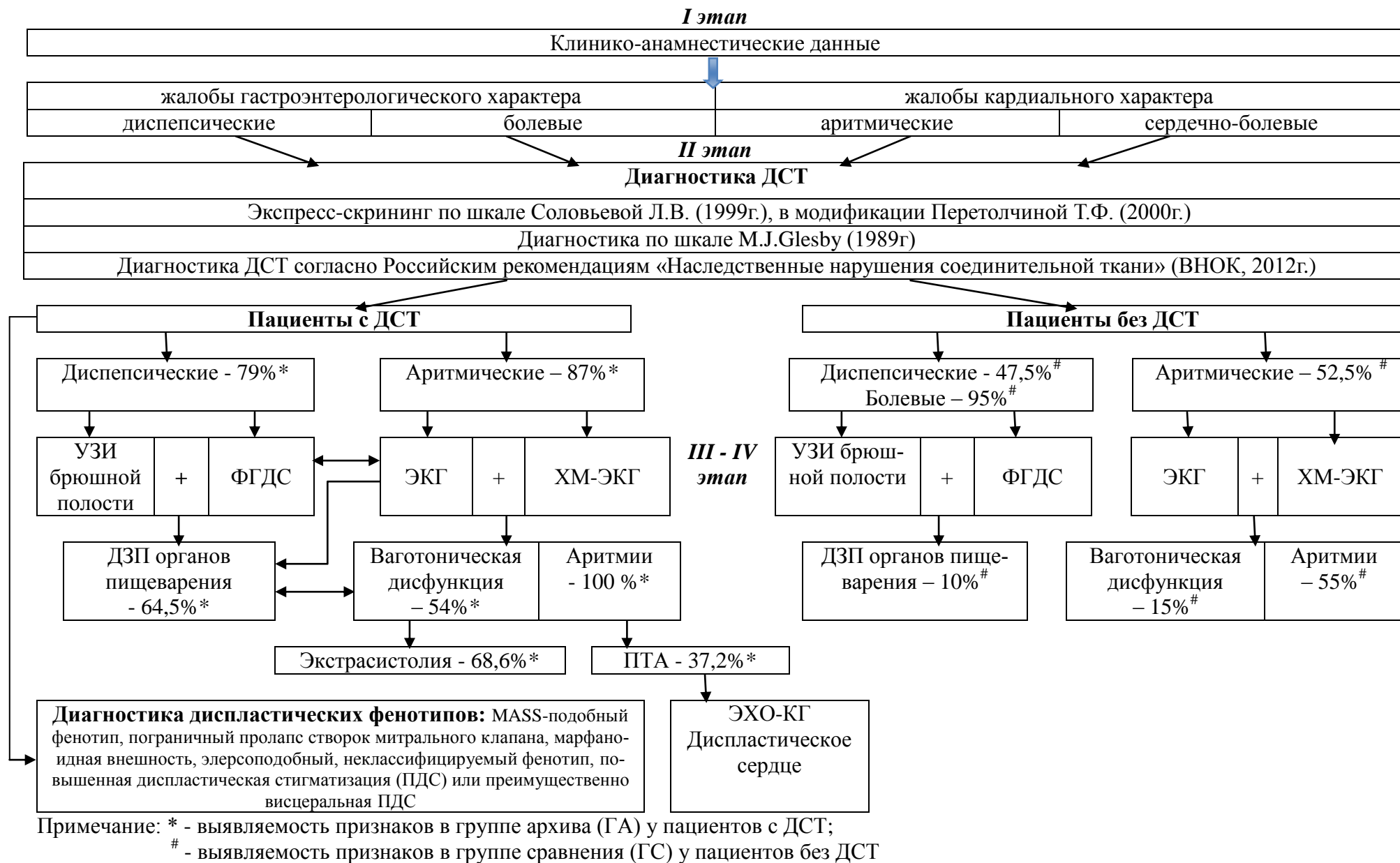
38% до 47% пациентов, суправентрикулярной тахикардии от 35,2% до 38%, трепетания предсердий от 1,5% до 4,4% пациентов.

Резюмируя результаты вышеизложенного анализа, можно высказать суждение о прогрессировании дисфункции проводящей системы и аритмий, с точки зрения количества регистрируемых случаев и интенсивности проявлений. Особенно важен факт увеличения случаев угрожаемых жизни нарушений ритма, а именно мерцания - трепетания предсердий и групповой желудочковой ЭС.

Результаты вышеприведенных исследований явились основой для формирования оптимизирующего диагностического алгоритма ДЗП органов пищеварения и кардиальных осложнений у пациентов с ДСТ (рис. 2).

Результативность алгоритма была проконтролирована клинически на репрезентативной группе пациентов. Впервые установленная ДСТ и проведённое одномоментное комплексное обследование (УЗИ брюшной полости, ФГДС, ЭКГ, ХМ-ЭКГ) показало совпадение полученных результатов с пациентами группы архива без достоверных отличий.

Диагностика ДСТ на уровне скрининга (Шкала Соловьевой Л.П., 1999г.) показала значимость для диагностики астенической конституции, сколиоза позвоночника и миопии у пациентов в ГА и ГР. По международной шкале M.J.Glesby (1989г.) с одинаковой частотой в обеих группах определены другие признаки-фены - плоскостопие, арковидное небо, повышенная растяжимость кожи и множественные пигментные пятна без достоверных отличий. Согласно Российским рекомендациям (ВНОК, 2012 г) «Наследственные нарушения соединительной ткани», пациентам ГР была установлена ДСТ и диспластические фенотипы. Для оптимизации диагностической оценки пациентов с потенциальным риском ДЗП органов пищеварения имеют значение жалобы диспепсического и аритмического характера, которые предъявляли 79% и 87% пациентов ГП, так же 82% и 80% пациентов ГР.



**Рисунок 2. Алгоритм диагностики ДЗП органов пищеварения и кардиальных осложнений у пациентов с ДСТ**

Варианты ДЗП органов пищеварения диагностированы одинаково часто в ГА и ГР: в ГА деформации ЖП у 41% пациентов (перегибы тела у 23,4%, шейки у 3,8%, S-образный ЖП у 10,8%) и в ГР деформации ЖП у 43% пациентов (перегибы тела у 25,3%, шейки у 3%, S-образный ЖП у 12,5%), атрофический гастрит у пациентов в ГА у 28,5%, в ГР у 30,7%, РБ в ГА у 21,5%, в ГР у 22%, СГПОД в ГА у 11,4%, в ГР у 16,3% пациентов. Таким образом, пациенты ГР после первой ступени алгоритма, включающей детализацию жалоб и диагностику ДСТ, ДЗП органов пищеварения показали результаты, достоверно не отличающиеся от пациентов в ГА.

При сопоставлении результатов ХМ-ЭКГ у пациентов ГА и ГР случаи аритмий и дисфункции проводящей системы сердца зарегистрированы без достоверно значимых различий. С одинаковой частотой (табл. 2) регистрировались случаи ваготонической дисфункции: МПИР у 48% в ГА, у 46% в ГР и СА блокада 2 ст. у 11,7% в ГА и у 12,7% в ГР.

В обеих сравниваемых группах с одинаковой частотой регистрировались аритмии, преимущественно наджелудочковая ЭС, а также единичные случаи желудочковой групповой и аллоритмированной ЭС. Все случаи пароксизмальной тахикардии (ПТА) документированы у трети пациентов, преимущественно в виде суправентрикулярной тахикардии. При индивидуальном анализе пациентов с ПТА и сопоставлением их с ЭХО-КГ, выяснилось, что имели место различные варианты внутрисердечной дисплазии, преимущественно легкой и средней степени выраженности (по критериям Перетолчиной Т.Ф., 2000). Сочетанные варианты висцеральной патологии являются причиной аритмий, потенциально опасных и требуют углубленного обследования сердечно-сосудистой системы, включая ЭХО-КГ и ХМ-ЭКГ. Таким образом, при сопоставлении клинико-инструментальных данных пациентов ГА и ГР была подтверждена клиническая эффективность предложенного алгоритма.

Математический анализ алгоритма показал, что предварительно установленная ДСТ с использованием фенотипических критериев позволяет выявить ДЗП органов пищеварения у 94,02% пациентов с ДСТ. В общем потоке пациентов без фенотипической диагностики и детализации жалоб при проведении всего дорогостоя-

щего комплекса обследований специфичность алгоритма позволяет диагностировать ДЗП органов пищеварения лишь у 46,7% пациентов без ДСТ. Диагностическая точность (общая точность) алгоритма составляет 68,75%,

Детализация клинико-anamnestических данных, характерных для ДЗП органов пищеварения, существенно повышает эффективность их диагностики и осложнений, особенно после предварительного клинико-фенотипического обследования. Жалобы гастроэнтерологического болевого характера (неспецифичны для ДСТ) определяют чувствительность алгоритма в 28,5%, специфичность – 68,2%. Характерные для ДСТ жалобы диспепсического характера определяют чувствительность алгоритма в 82,5%, специфичность – 21,9%. При аритмических жалобах чувствительность алгоритма составляет – 87,3%, специфичность – 14,6%, при сердечно-болевых жалобах чувствительность – 74,6%, специфичность – 19,5%. Целесообразность обследования сердечно-сосудистой системы у пациентов с ДСТ и ДЗП органов пищеварения также очевидна, особенно при наличии аритмических жалоб.

Таким образом, из рассчитанной специфичности алгоритма следует, что у пациентов из общего поликлинического потока 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 дают аритмические жалобы у 87,3%, диспепсические у 82,5%, сердечно-болевые 74,6%, болевые у 28,5%.

При расчете отношения шансов наличия ДЗП органов пищеварения у пациентов с ДСТ и без ДСТ составляет  $= 0,11$ . Шанс развития ДЗП в группе пациентов с ДСТ  $= 1,53$ . Отношение шансов развития ДЗП в группах с ДСТ и без ДСТ  $= 13,82$ , доверительный интервал [12.7 - 14.9]. Фактор установления ДСТ значимо (94,02%) повышает риск выявления ДЗП органов пищеварения.

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

## 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: учащения случаев диагностики атрофического гастрита и РБ в 1,3 раза, СГПОД в 2 раза, деформаций ЖП в 1,2 раза подтверждает прогрессивность 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 ст., 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кокотова Е.П. Аритмии и дисрегуляция сердечного ритма у пациентов с диспластикозависимыми изменениями органов пищеварения / Е.П. Кокотова, Т.Ф. Перетолчина // Евразийский Конгресс с международным участием «Медицина, фармация и общественное здоровье-2013», сборник материалов конгресса (тезисы) г. Екатеринбург 21-23 мая 2013. - С. 25
2. Кокотова Е.П. Анализ выявляемости клинико-фенотипических проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани со стороны органов пищеварения / Е.П. Кокотова., Т.Ф. Перетолчина // Вестник уральской государственной медицинской академии. Выпуск 26, 2013 – С. 30 – 36
3. Кокотова Е.П. Аритмии и дисфункция проводящей системы сердца у пациентов с диспластикозависимыми изменениями со стороны органов пищеварения, ассоциированными с патологией гастродуоденальной зоны / Е.П. Кокотова., Т.Ф. Перетолчина // Актуальные вопросы медицинской науки и здравоохранения. Материалы 68-й всероссийской научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием г. Екатеринбург 9-10 апреля 2013. – С. 64 - 67
4. **Кокотова Е.П. Структура дисритмий у пациентов с фенотипом дисплазии органов пищеварения / Е.П.Кокотова, Т.Ф. Перетолчина // Вестник Уральской Медицинской Академической Науки. – 2013. - №4(46) - С. 42-46.**
5. Кокотова Е.П. Частота диспластикозависимых изменений со стороны органов пищеварения, у пациентов с патологией гастродуоденальной зоны / Е.П. Кокотова., Т.Ф. Перетолчина // Сборник материалов ежегодной конференции ДиаМА, выпуск XV, Москва сентябрь – октябрь 2013 – С. 189-193
6. Кокотова Е.П. Состояние синоатриальной зоны у пациентов с диспластикозависимыми изменениями органов пищеварения «Кардиостим – 2014г», сборник материалов съезда (тезисы), Санкт-Петербург, 27 февраль - 1 марта 2014. – С. 28



7. Кокотова Е.П. Атрофический гастрит как проявление диспластикозависимой патологии у пациентов с синдромом НДСТ, осложнённый дисфункцией СА зоны и дисритмиями / Е.П. Кокотова., Т.Ф. Перетолчина // Межвузовская ежегодная заочная научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины» (г. Екатеринбург, 2014г) сборник материалов – С.49 – 52

8. Кокотова Е.П. Аритмический синдром и состояние проводящей системы сердца у пациентов с атрофическим гастритом, ассоциированным с дисплазией соединительной ткани / Е.П Кокотова., Т.Ф. Перетолчина, О.П. Ковтун // Медицинская наука и образование Урала – 2014 – №1 – С. 15 - 19

9. Кокотова Е.П. Динамика прогрессирования диспластикозависимых проявлений со стороны органов пищеварения у пациентов с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани, подтверждённых десятилетним исследованием / Е.П Кокотова., Т.Ф. Перетолчина // Материалы (тезисы) 16-го Международного медицинского Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2014» 19–21 мая 2014 года. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, выпуск 105, № 5 2014г С. 58 - 59

10. Кокотова Е.П. Диспластикозависимые перегибы желчного пузыря при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани, как основа для дисритмий. / Е.П. Кокотова., Т.Ф. Перетолчина // Сборник тезисов Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (54 ежегодная сессия РКНПК) «Достижения современной кардиологии» (тезисы). Москва, 9-10 июня 2014 – С.20

11. Кокотова Е.П. Частота выявляемости и структура диспластикозависимых изменений со стороны органов пищеварения у пациентов с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани, обзор литературы. / Е.П Кокотова. // Вестник Уральской Медицинской Академической Науки. - 2014. - №5(51) - С.127-132

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АВ блокада	атриовентрикулярная блокада
ГЭРБ	гастроэзофагеально рефлюксная болезнь
ДГР	дуоденогастральный рефлюкс
ДЗП	диспластикозависимая патология
ДСТ	дисплазия соединительной ткани
ЖП	желчный пузырь
МА	мерцательная аритмия
МПИР	миграции предсердного источника ритма
ПДС	повышенная диспластическая стигматизация
ПТА	пароксизмальная тахиаритмия
РБ	рефлюксная болезнь
СА блокада	синоatriальная блокада
СГПОД	скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФГДС	фиброгастродуоденоскопия
ХМ-ЭКГ	Холтер- мониторинг ЭКГ
ЭКГ	электрокардиография
ЭС	экстрасистолия
ЭХО-КГ	эхокардиография

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

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета  
Д 208.102.02 ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России от 08 декабря 2015 г.