

**Видим ли мы проблему
дисплазии соединительной ткани
у кардиологических больных?
Воздействуем ли мы на нее
в клинической практике?**

Нечаева Галина Ивановна

Заведующая кафедрой внутренних болезней

и семейной медицины ДПО

д.м.н., профессор

VIII Съезд кардиологов Сибирского федерального округа

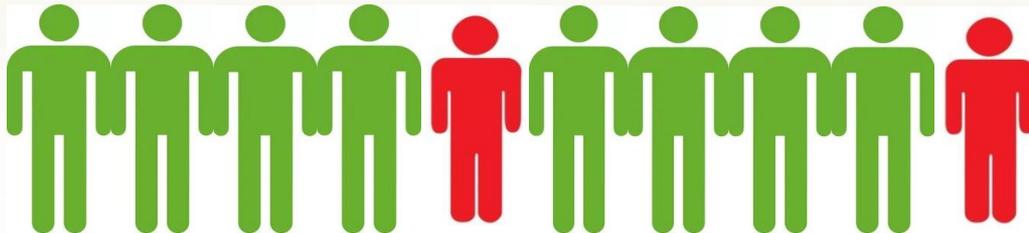
10-11 октября 2019 г.

ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

1. Наследственные нарушения соединительной ткан
(ННСТ)

- ✓ Несовершенный Остеогенез 1:10000;
- ✓ Синдром Элерса-Данлоса – 1:100000;
- ✓ Синдром Марфана - 1:25000-68000 и т.д.

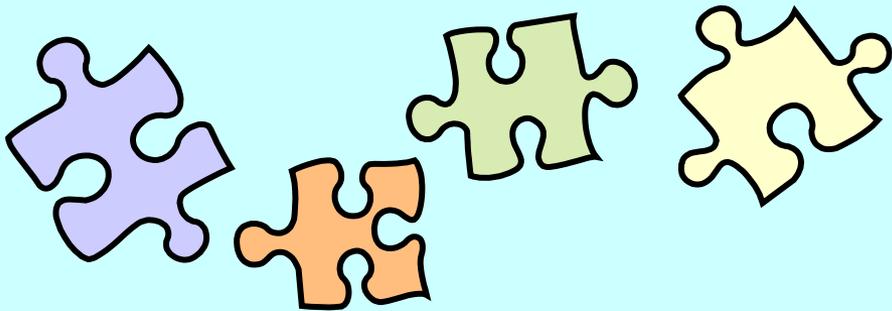
2. Недифференцированные ДСТ (нДСТ)



Когортное исследование пациентов с нДСТ молодого возраста
(n=600)

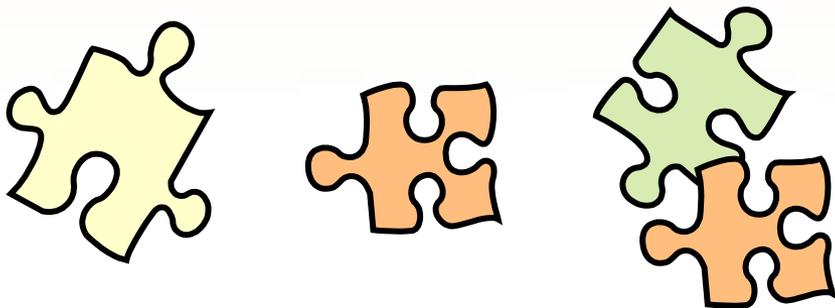
Генотип

Совокупность генетических данных



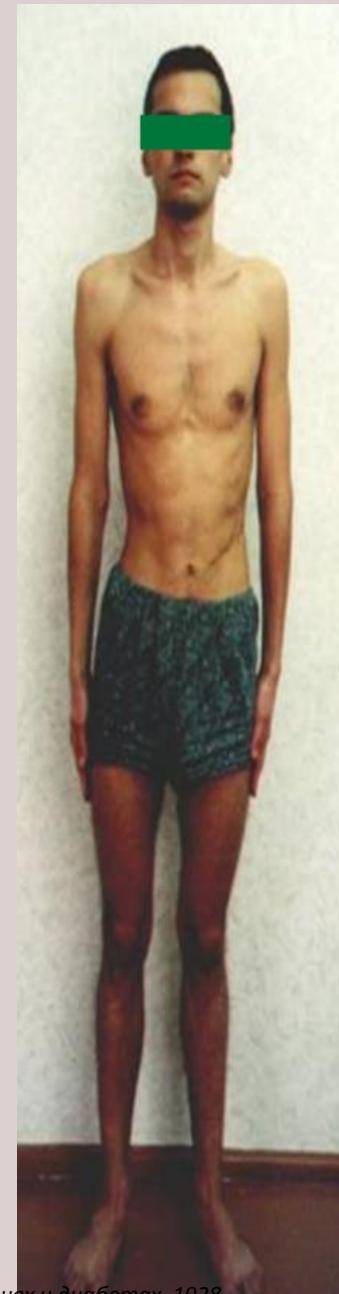
Факторы внешней среды

- Диетарные факторы;
- Дефицит Mg, Zn, Cu, Si, витамина С в пище;
- Вредные привычки (гиподинамия, гипердинамия, курение, алкоголь);
- Экологическая обстановка
- Ятрогении (агрессивная терапия кальциевыми препаратами, фторхинолонами и т.д.).

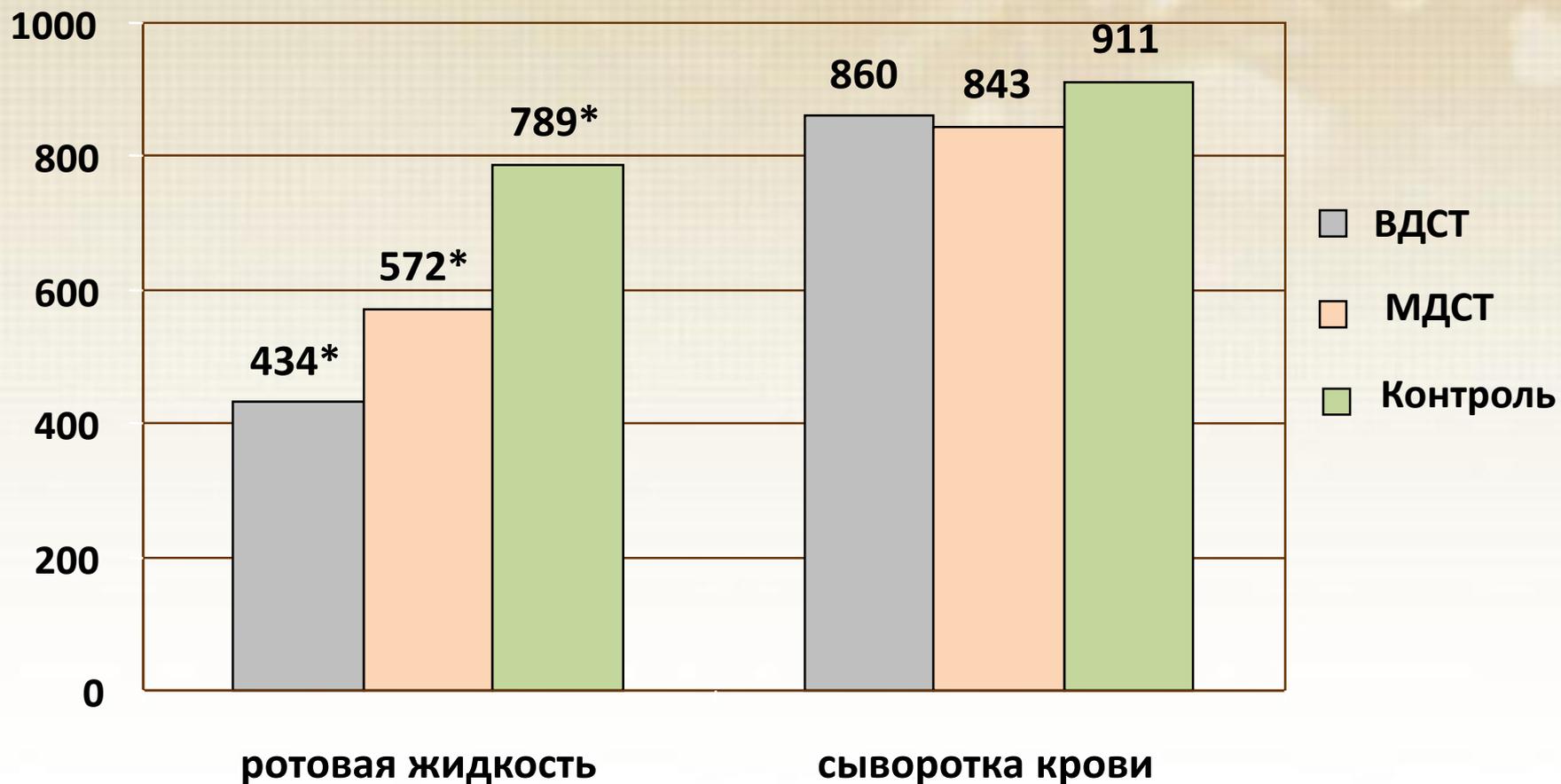


Фенотип

«Все признаки, по которым узнаем астеника: длинная, тонкая шея, узкая, плоская и длинная грудная клетка, узкий таз, слабая мускулатура, *scapulae alatae*, слабое развитие жировой ткани, тонкая, бледная кожа, *costa decima fluctuana*, вялая брюшная стенка, склонность к паховым грыжам, малое сердце, склонность к спланхноптозу, *ren mobile* – говорят о врожденной, часто наследственной гипоплазии соединительной ткани»



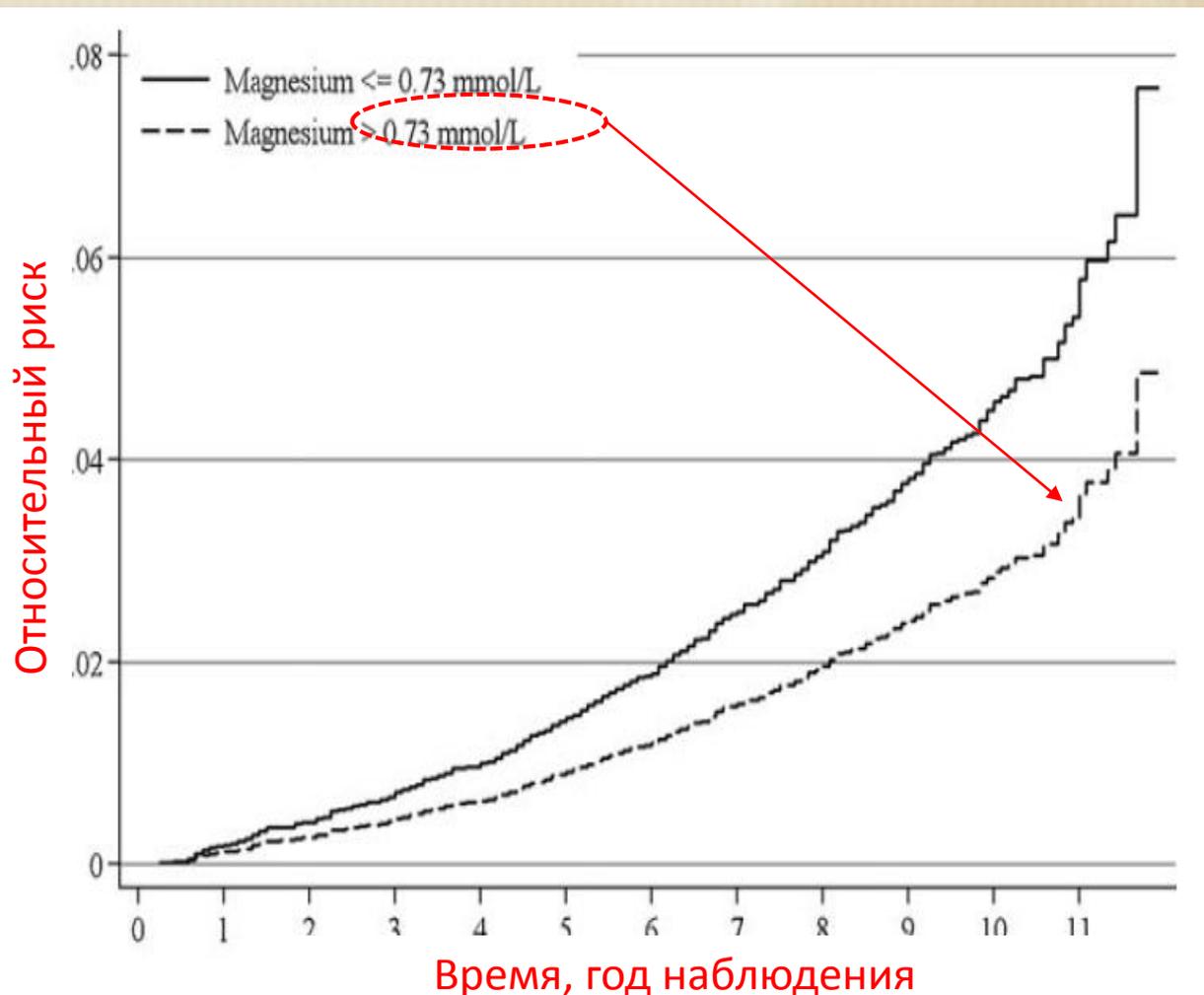
Содержание магния в ротовой жидкости и в сыворотке крови



$\mu\text{кмоль/л}$

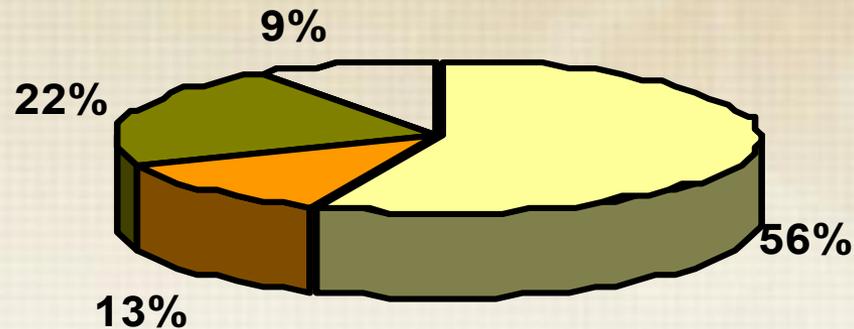
* - $p < 0,05$

Более низкие уровни магния в плазме ассоциируются с повышенной смертностью



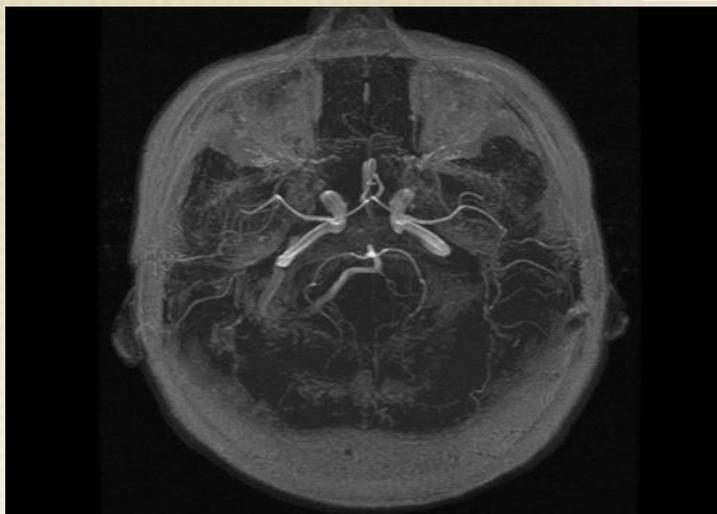
(когорта n = 4203, 20-79 лет, 10 лет наблюдений, 417 смертей)

Синдром вегетативной дистонии выявлен у 90,8% пациентов с ДСТ

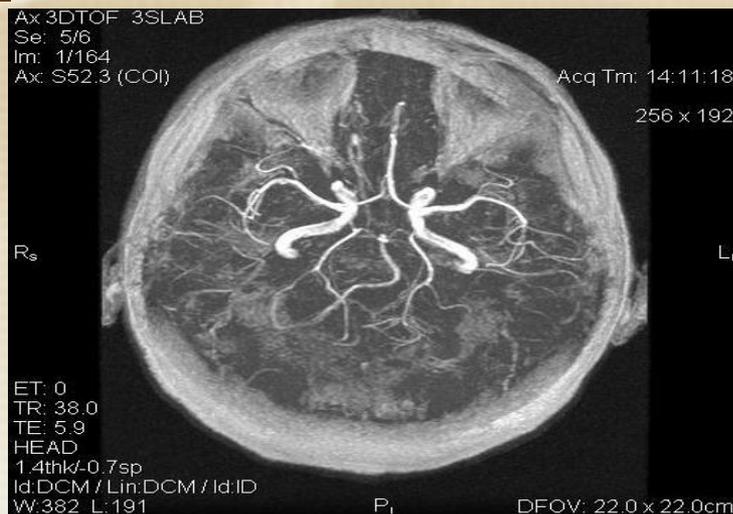


- СВД по гипертоническому типу, n=68
- СВД по гипотоническому типу, n=15
- СВД по смешанному типу, n=26
- Эйтония, n=11

Структурные особенности цереброваскулярной системы



- Гипоплазия ПА ($p=0,009$)
- Отсутствие 3CoA ($p= 0,046$)



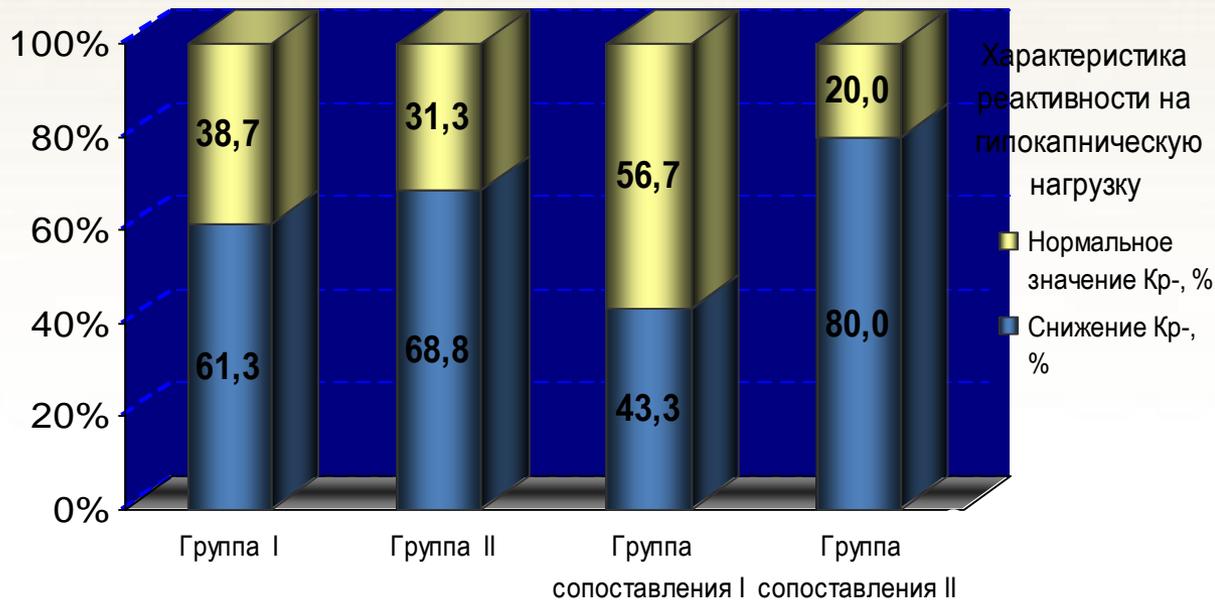
- Фетальный тип ($p=0,026$)
- Задняя трифуркация ВСА ($p=0.046$)



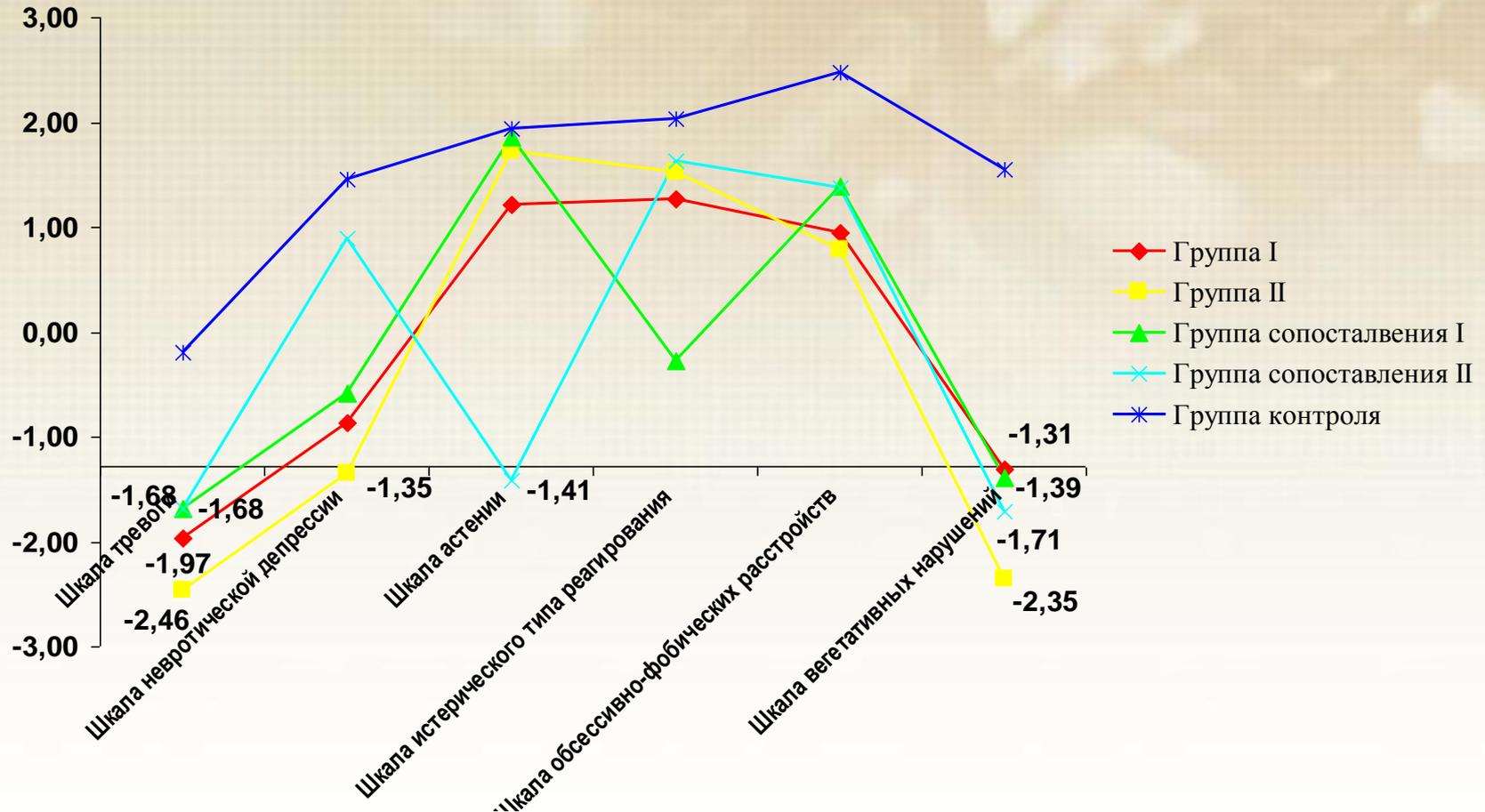
p - для точного критерия Фишера

Особенности ауторегуляции мозгового кровообращения у больных БА, ассоциированной с ДСТ

- Недостаточный вазодилатационный ответ резистивный сосудов на гиперкапническую нагрузку
- Недостаточный вазоконстрикторный ответ на гипокапническую нагрузку
- Снижение кумулятивного индекса вазомоторной реактивности
- Нарушения миогенного контура ауторегуляции (более медленная реализация сократительного компонента, меньшая скорость нарастания при сохраненной выраженности вазодилатационного ответа, меньший вклад коллатеральной компенсации).

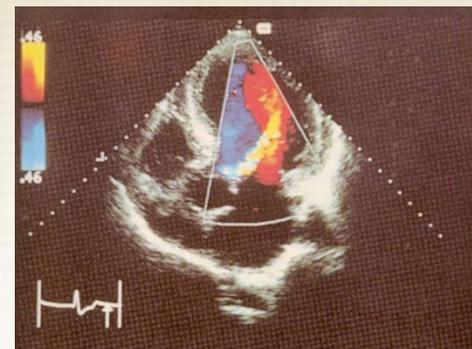
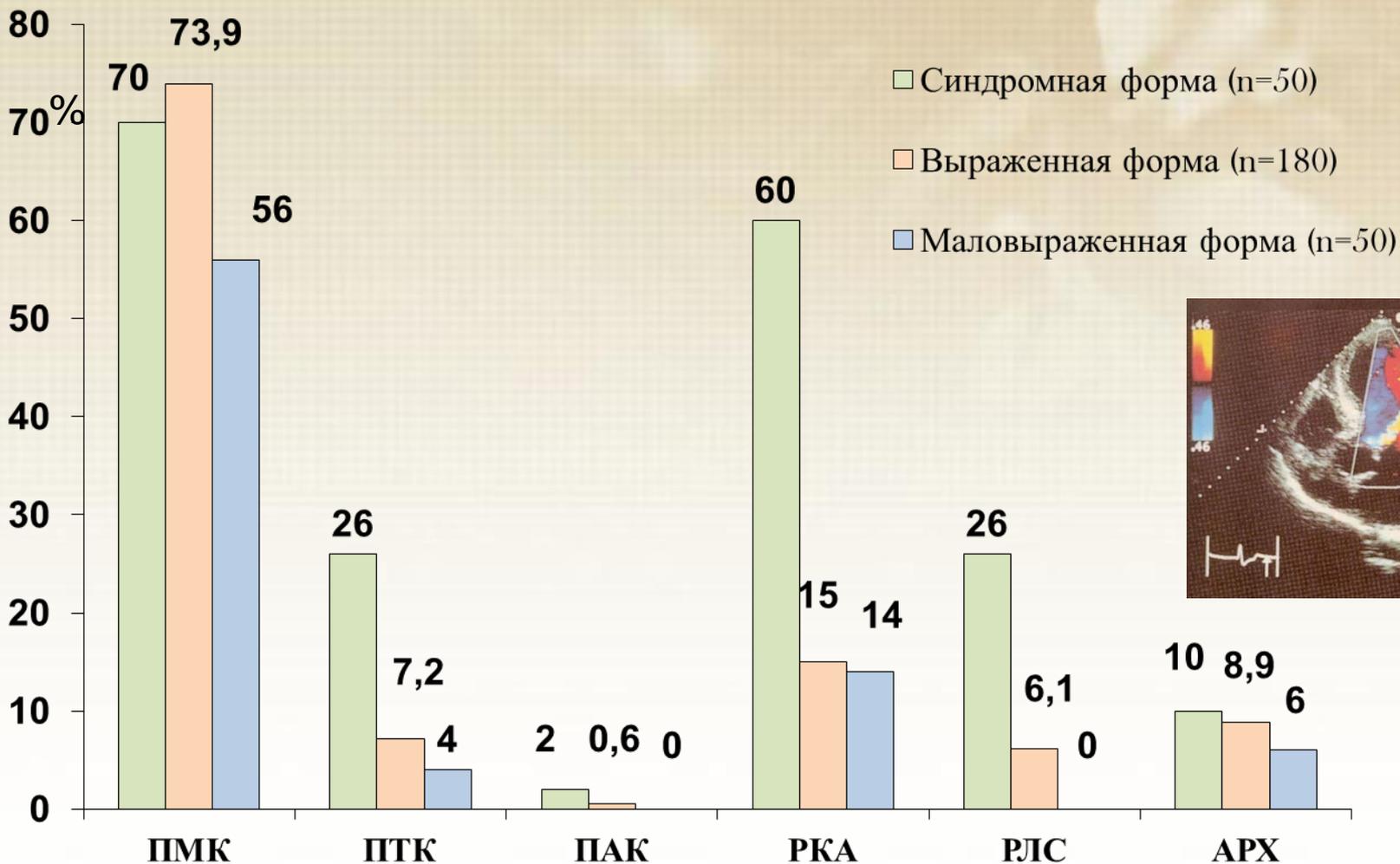


Выраженность невротических расстройств у больных с ДСТ



- Большая выраженность расстройств по шкале тревоги, шкале вегетативных нарушений
- Большой уровень невротизации по шкале невротической депрессии

Клапанный синдром и аномалии развития сердца при ДСТ



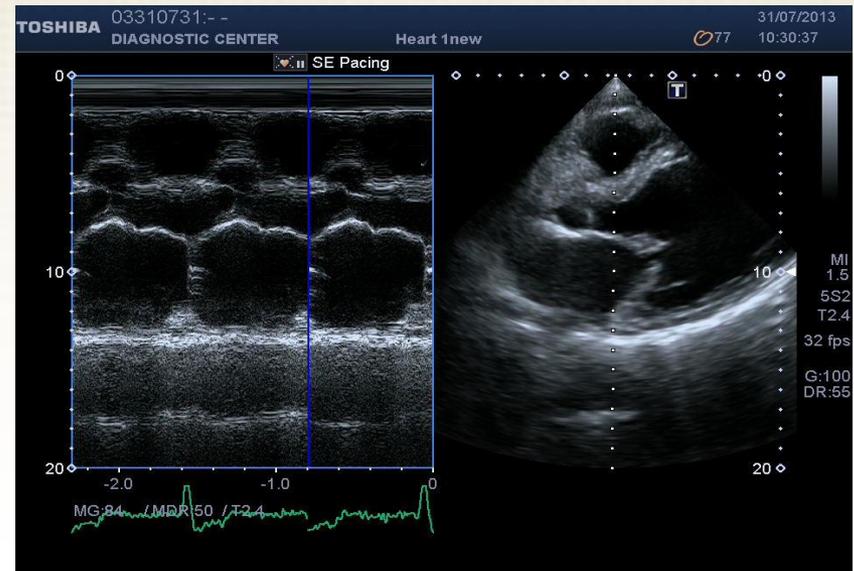
ПМК – пролапс митрального клапана, ПТК – пролапс трикуспидального клапана,
 ПАК – пролапс аортального клапана, РКА – расширение корня аорты,
 РЛС – расширение легочного ствола, АРХ – аномально расположенные хорды

ДСТ
(n=120)

ДСТ с ПМК
(n=61)
4[3;4]

ДСТ без ПМК
(n=59)

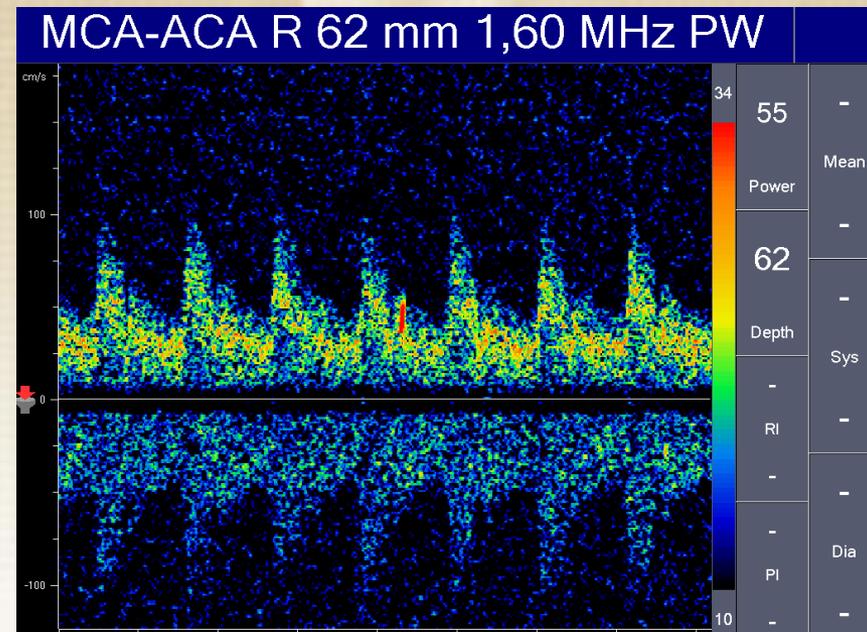
Миксоматозная дегенерация
(n=16)
Митральная регургитация
1 степени (n=26)
Митральная регургитация
2 степени (n=17)



Результаты ТКДГ-мониторинга у пациентов с пролапсом митрального клапана

№	пол	возраст	ПМК, мм	МД*	Количество МЭС
1	м	22	5	-	6
2	м	24	3	+	1
3	ж	23	5	+	4
4	м	34	9	+	8
5	м	22	4	-	4
6	м	26	3	+	2
7	ж	21	4	+	3
8	м	35	5	-	4

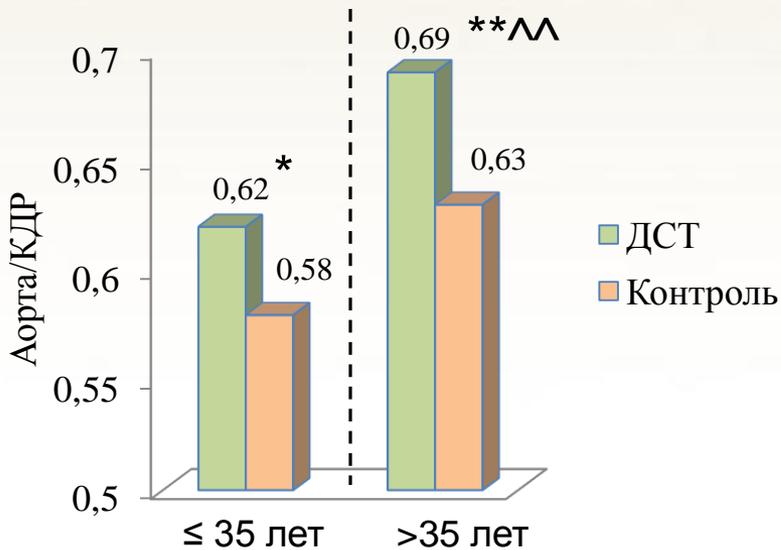
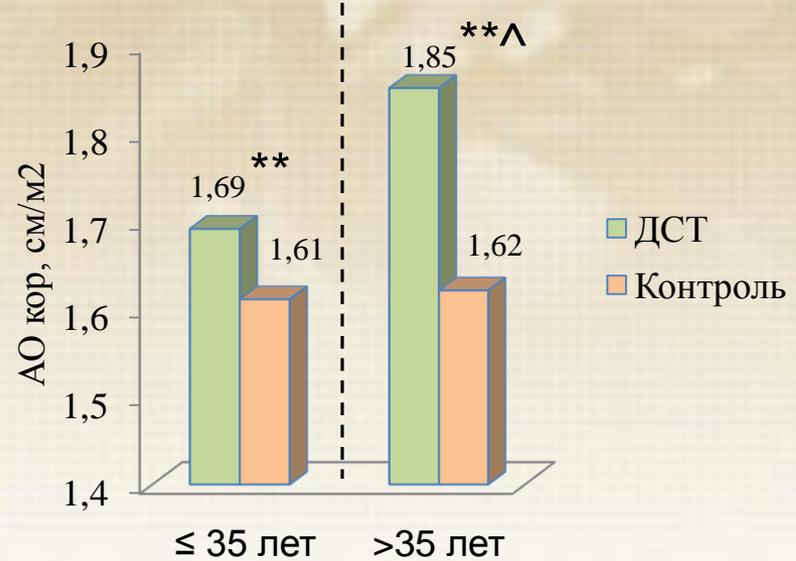
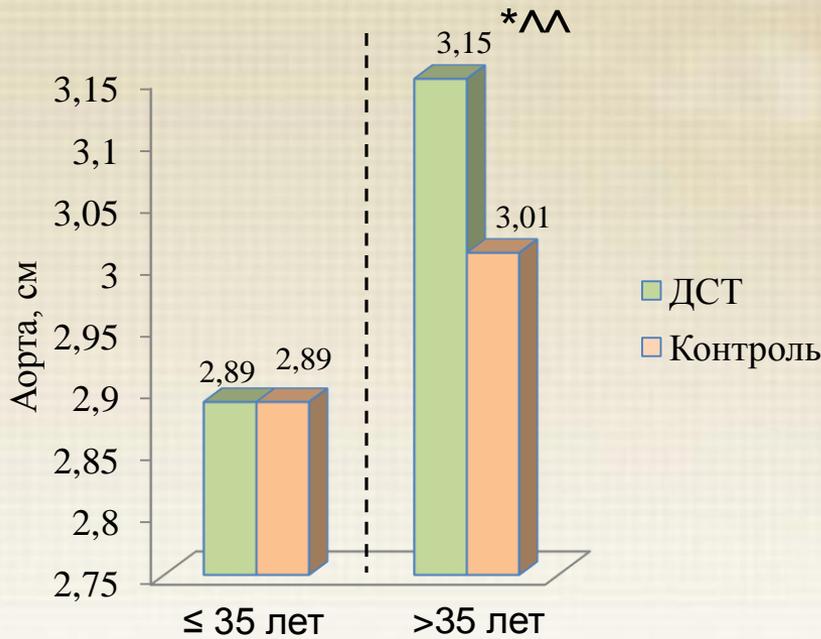
МД* - миксоматозная дегенерация



У 8 (13%) пациентов с ПМК зарегистрированы асимптомные микроэмболические сигналы (МЭС)

Связь между степенью пролабирования митрального клапана и количеством МЭС ($r=0,89$)

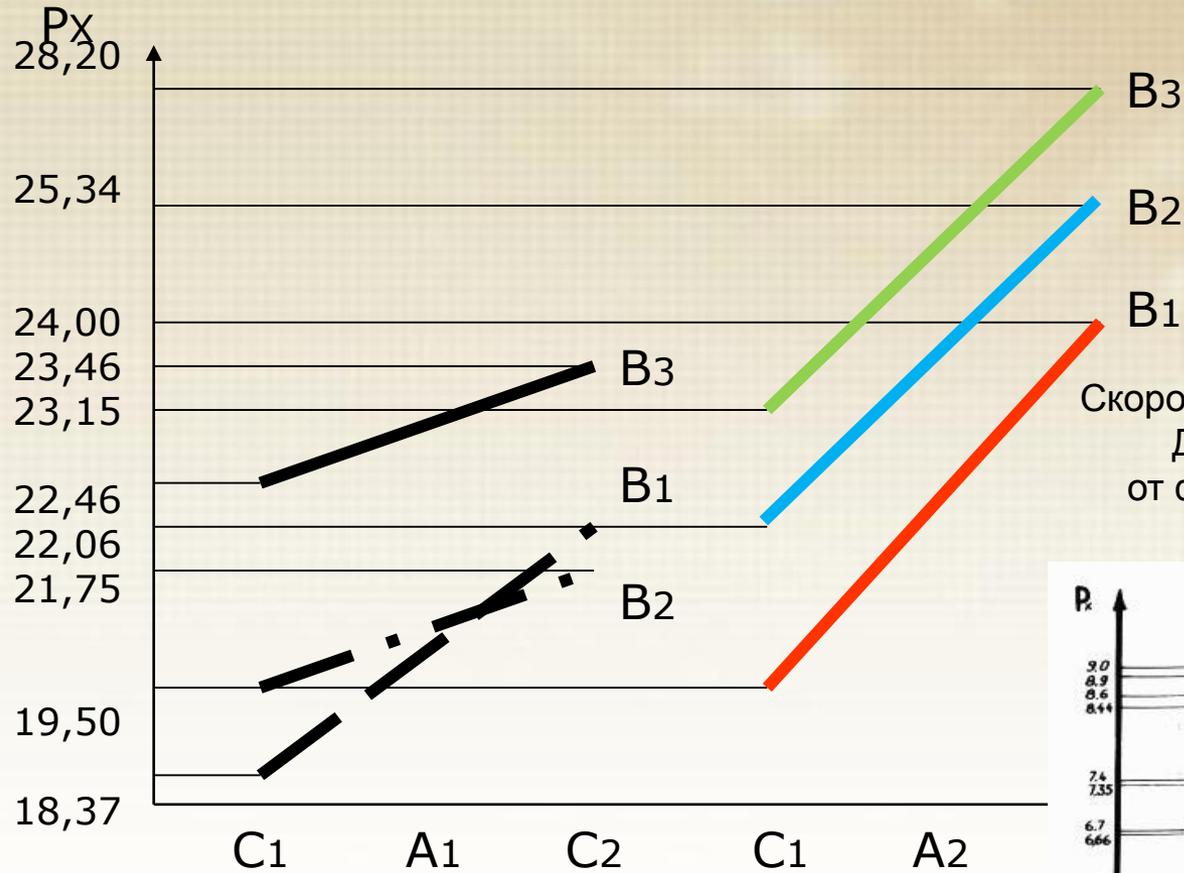
Показатели размера корня аорты в обследованных группах в возрастном аспекте



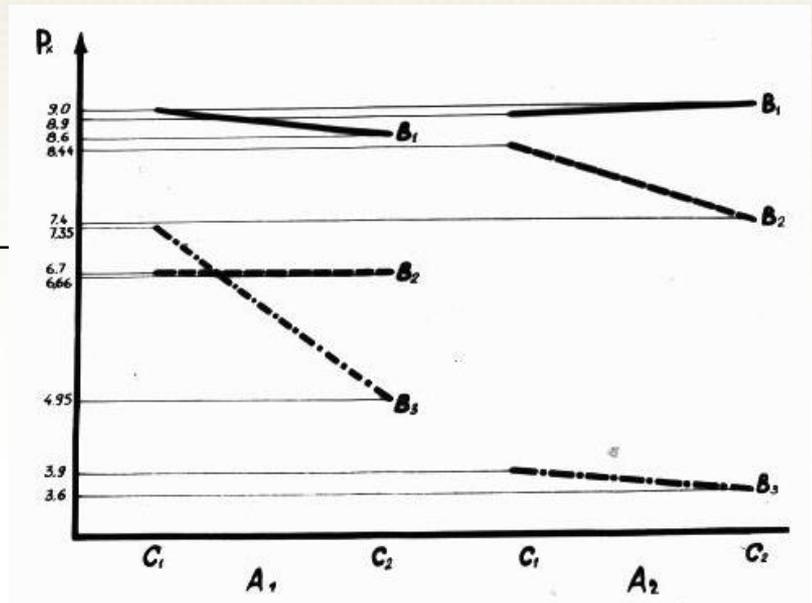
Примечание:

- * – $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля
- ** – $p < 0,01$ при сравнении с группой контроля
- ^ – $p < 0,01$ при сравнении с лицами молодого возраста
- ^^ – $p < 0,001$ при сравнении с лицами молодого возраста

Величина Давления в Легочной Артерии в Зависимости от Формы, Степени ВДГК и Состояния Позвоночника



Скорость максимального диастолического Движения ЗСЛЖ в зависимости от формы, степени ВДГК и состояния позвоночного столба



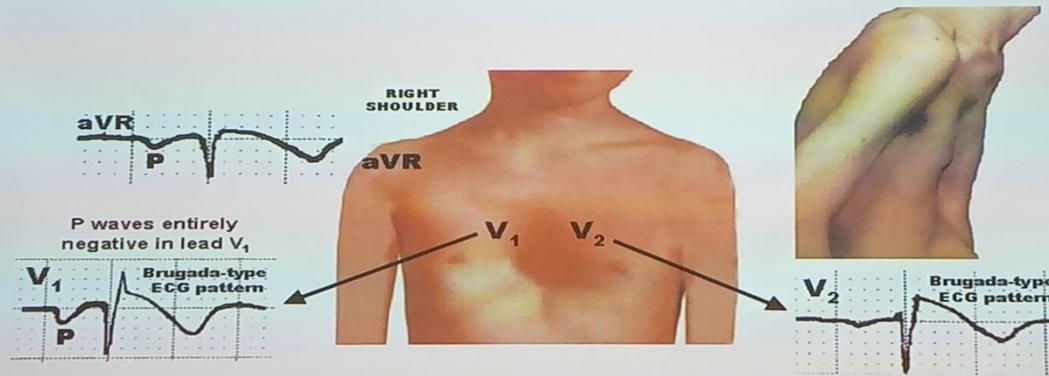
Показатели диастолической функции левого желудочка (n=58)

ПОКАЗАТЕЛИ	ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	КОНТРОЛЬ (n=30)	P
Миокардиальная жесткость	1,01±0,23	0,87±0,14	<0,001
Камерная жесткость	-1,48±0,46	-1,45±0,26	>0,05
Время изоволюметрического расслабления (мс)	79,52±9,35	60,45±2,48	<0,05
E/A	1,67±0,04	1,91±0,16	<0,001
Период наполнения (мс)	409,7±50,83	545,7±127,7	<0,001

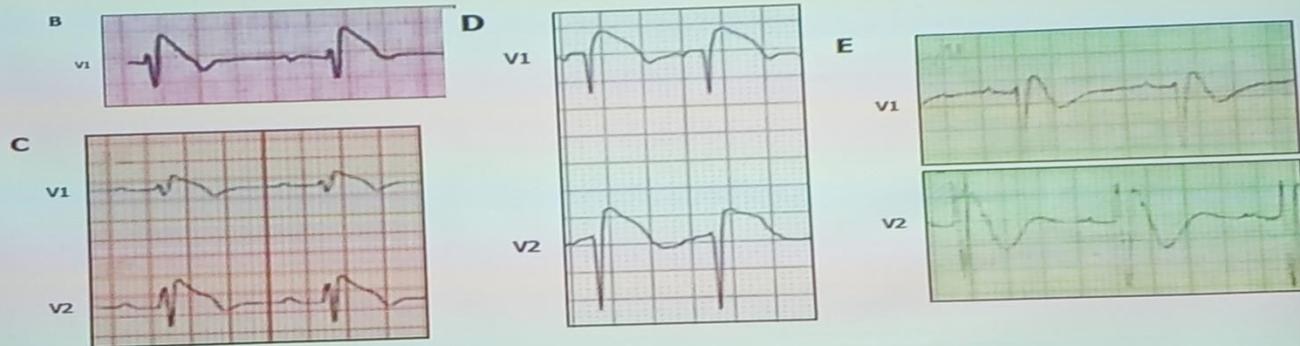
НАРУШЕНИЕ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МИОКАРДА У ЛИЦ С НДСТ



PECTUS EXCAVATUM WITH BrS PHENOCOPY



BRUGADA фенокопии



- B:** Тип 1 Brugada фенокопия (BrФ) у пациента с STEMI+RV
C: Type 1 BrФ у пациента с гиперкалиемией, гипонатриемией и ацидозом
D: Type 1 BrФ у пациента с ТЭЛА
E: Type 1 BrP у пациента с гипокалиемией и врожденным гипокалиемическим периодическим параличом

Частота встречаемости экстрасистолии у пациентов с ДСТ



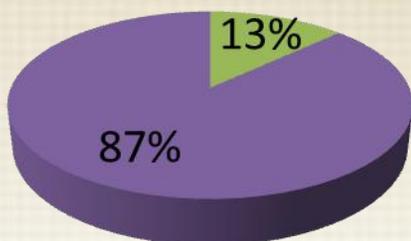
Среднесуточные показатели variability сердечного ритма

Показатели	I группа (n=23)	II группа (n=20)	III группа (n=29)	Контроль (n=30)
SDNN, мс	119 (110 ÷ 125) [^] #	114 (100 ÷ 126) [♣] >	176 (170 ÷ 186) [^] ♣«	145 (136 ÷ 152) [#] > «
SDANN, мс	90 (83 ÷ 96) [^] #	80,5 (65 ÷ 92) ♣>	160 (139 ÷ 175) [^] ♣«	115 (102 ÷ 129) [#] > «
SDNNidx, мс	57 (53 ÷ 70) ^{*^} #	71 (65 ÷ 76,5) ^{*♣} >	103 (96 ÷ 112) ^{^♣} «	93,5 (84 ÷ 98) [#] >«
RMSSD, мс	37 (33 ÷ 41) ^{*^} #	47,5 (43 ÷ 58) ^{*♣} >	79 (66 ÷ 89) [^] ♣«	61,5 (52 ÷ 75) [#] >«

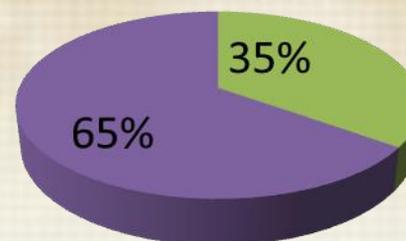
Примечание. Mann–Whitney U Test ; Различия статистически значимы P меньше 0,00833 с учетом поправки Бонферрони (K= 6): * - P₁₋₂; ^ - P₁₋₃; # - P₁₋₄; ♣- P₂₋₃; > - P₂₋₄; « - P₃₋₄

Показатель гемолиза эритроцитов в присутствии адреноблокатора в исследовательских группах

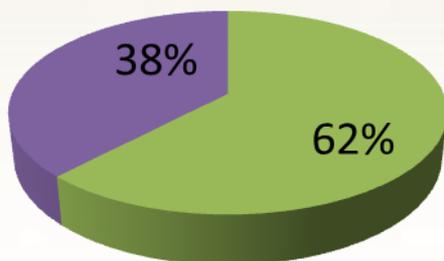
I группа



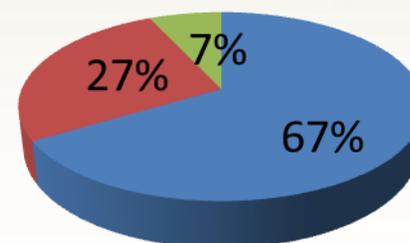
II группа



III группа



контроль



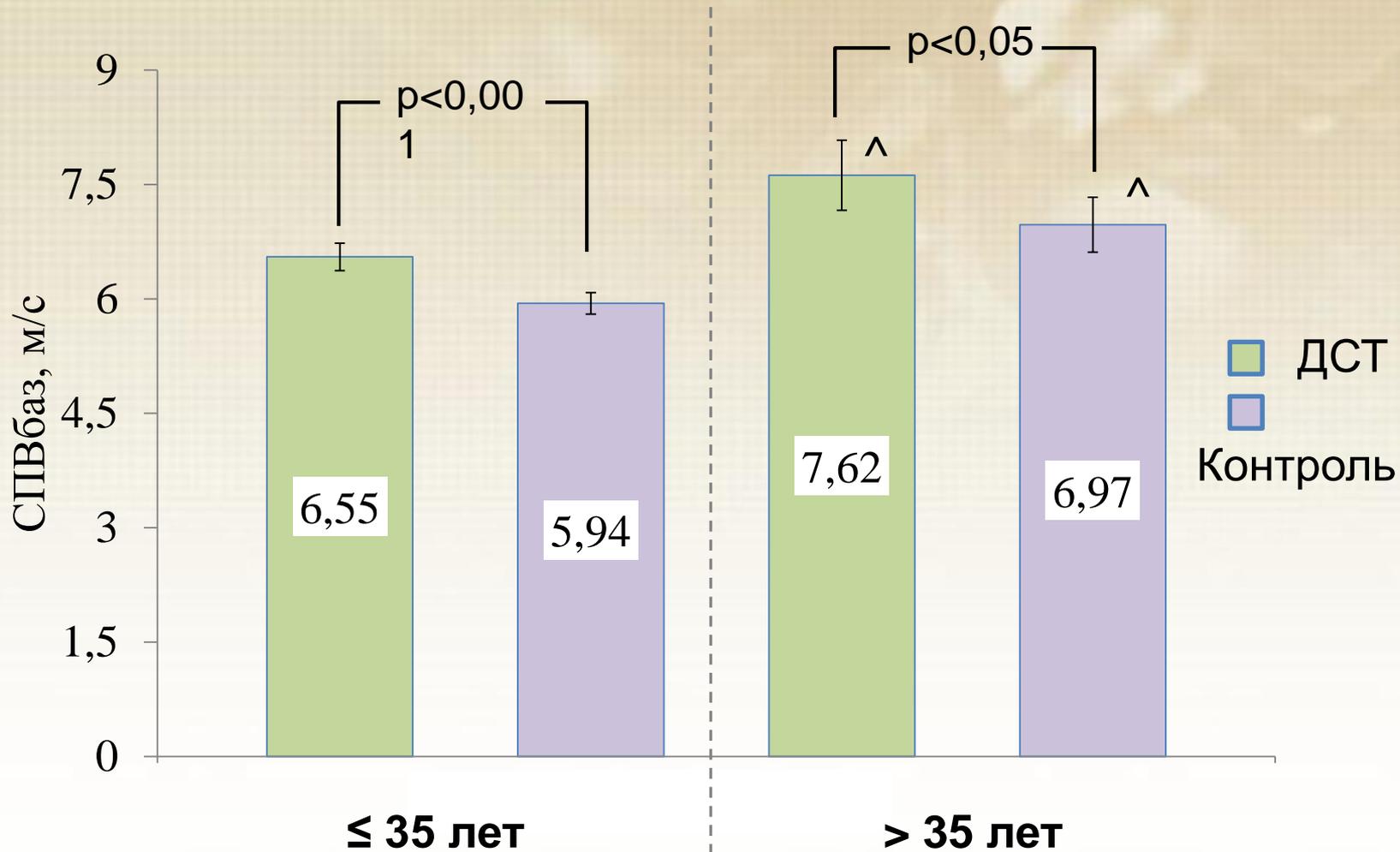
■ Ниже 20 усл.ед.
■ 30-40 усл.ед.

■ 20-30 усл.ед.
■ Выше 40 усл.ед.

Факторами риска возникновения желудочковых экстрасистол высоких градаций являются:

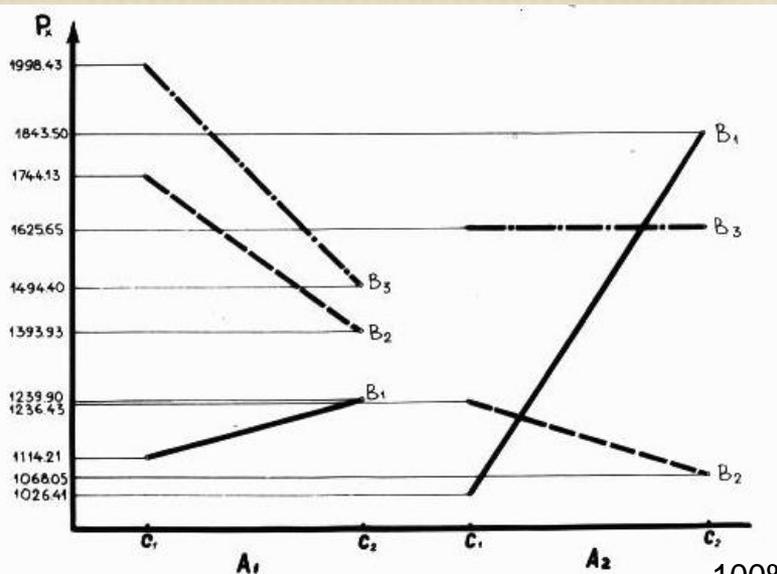
- ✓ малый конечно–систолический размер левого желудочка,
- ✓ сглаживание циркадного профиля,
- ✓ низкая вариабельность сердечного ритма (SDNN),
- ✓ уменьшение парасимпатического влияния (среднесуточный pNN50),
- ✓ потеря чувствительности адренорецепторами.

Показатели базальной жесткости артерий в обследованных группах



Примечание: \wedge – $p < 0,001$ при сравнении с лицами молодого возраста;
СПВбаз – скорость пульсовой волны базальная; планка погрешностей – ± 2 стандартные ошибки

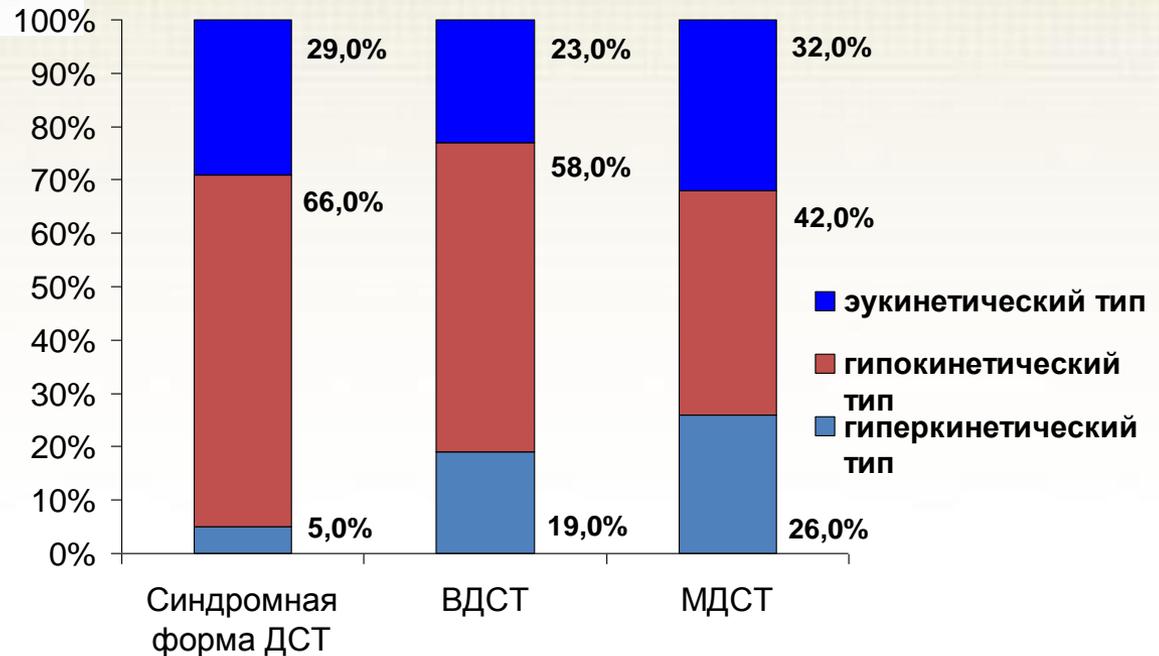
**Величина ОПСС в зависимости
от формы, степени ВДГК и состояния
позвоночного столба**



Деформации грудной клетки и позвоночника, как факторы формирования особенностей центральной гемодинамики

Изменение типов центральной гемодинамики по мере нарастания выраженности клинических проявлений ДСТ

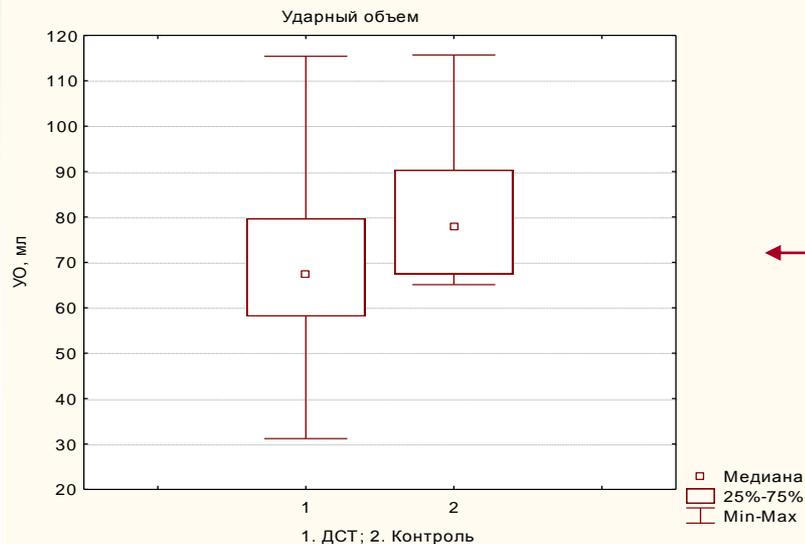
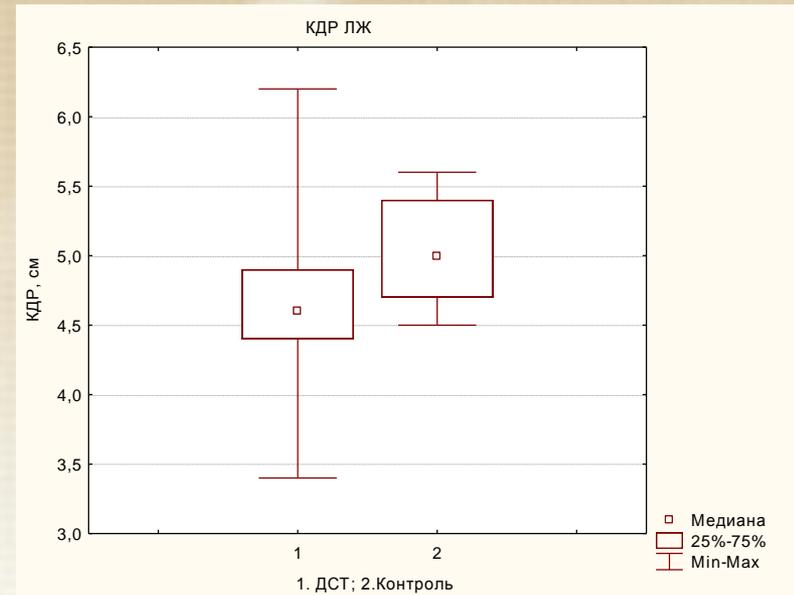
ТИПЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ



Состояние кардиогемодинамики у пациентов

с ДСТ

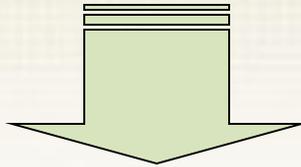
Морфометрические
показатели ЛЖ
(КДР, КСР, ИММ)
ДСТ < контроль,
 $p < 0,001^*$



Показатели насосной
функции ЛЖ
(УО, УИ, КДО, КСО)
ДСТ < контроль
 $p < 0,001^*$

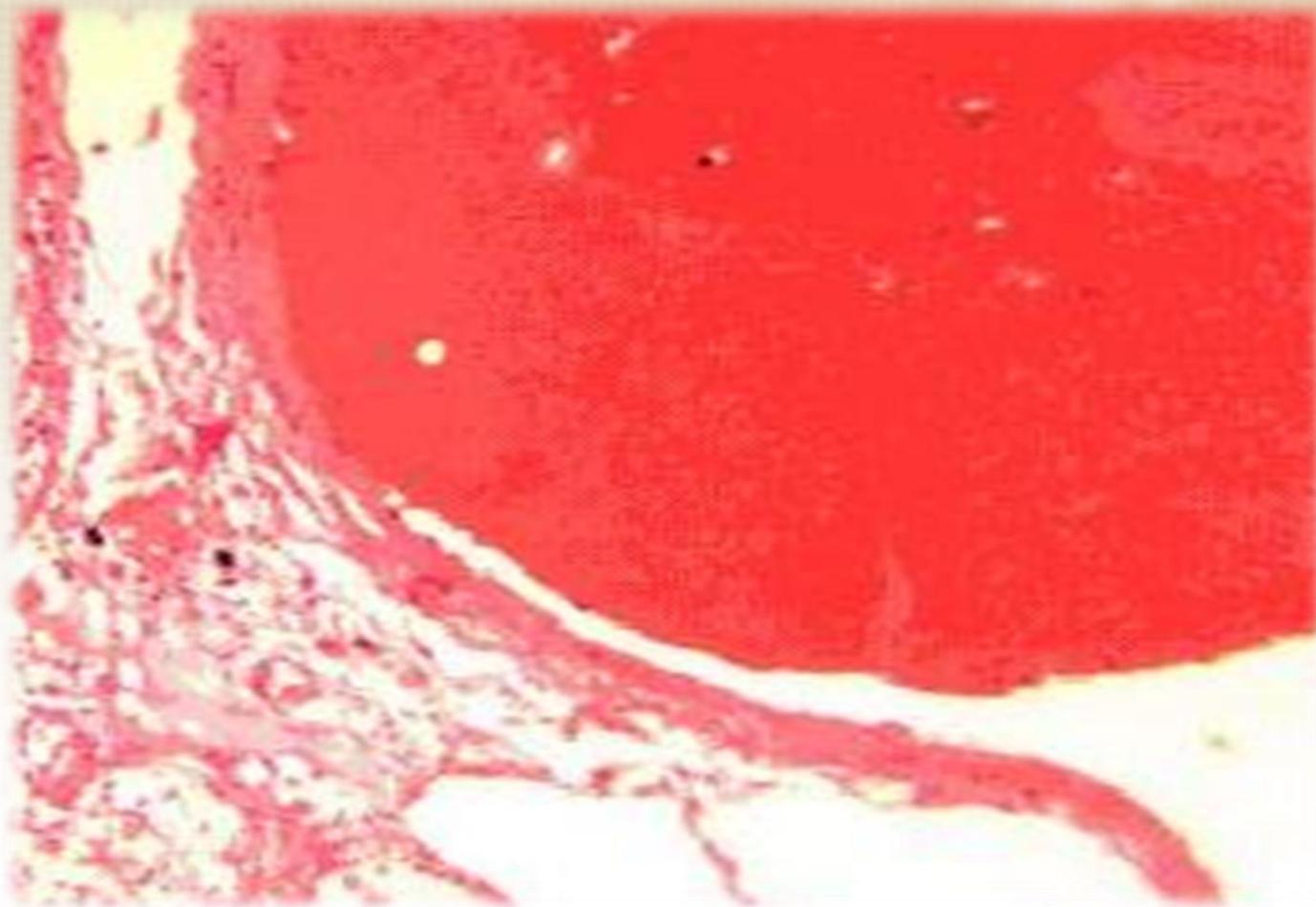
Сосудистый синдром

- аневризмо- и петлеобразование
- телеангиоэктазии
- ↑ тонуса артерий
- ↓ тонуса вен
- ↑ диаметра резистивных и емкостных сосудов



- ✓ избыточное депонирование крови
- ✓ ↓ кровенаполнения тканей
- ✓ усугубление нарушений диастолического наполнения желудочков

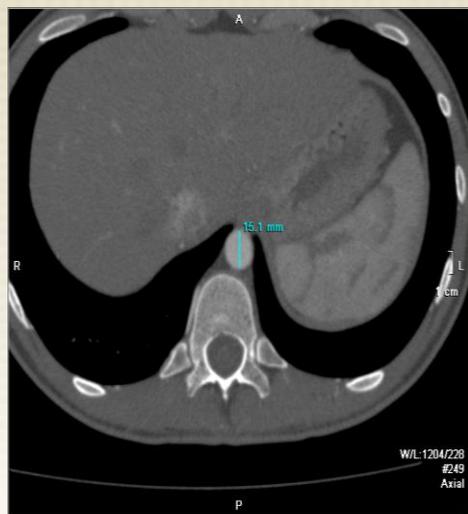
Частота встречаемости аневризмы аорты
при ДСТ достигает 19%



Истончение стенки сосуда эластического типа с формированием пристеночного тромба

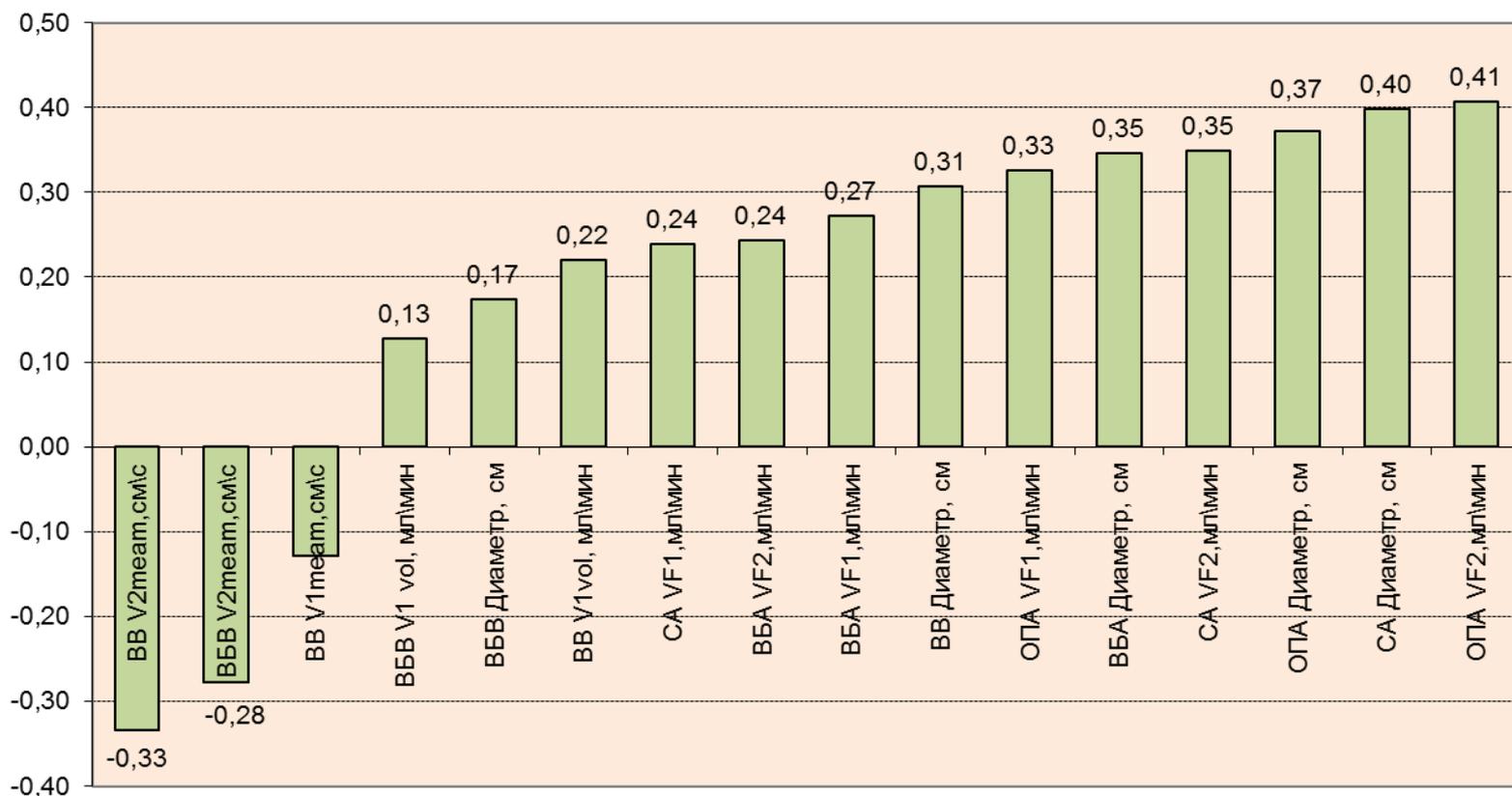
Брюшная аорта у пациентов с ДСТ

Диаметр брюшной аорты у пациентов с ДСТ на 19% (Th12) и 21% (L3) меньше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$; $p < 0,001$ соответственно).

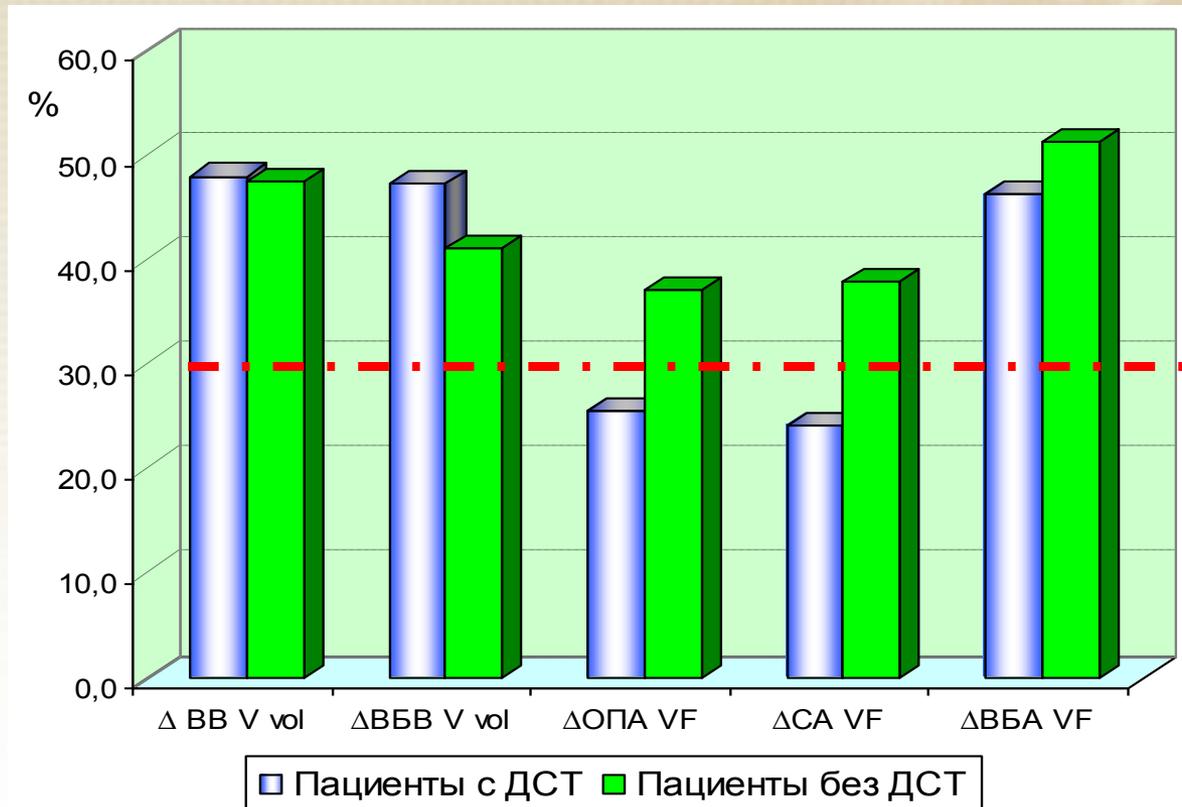


Уменьшение радиуса сосуда только на 10% обуславливает снижение кровотока на 35%, а уменьшение на 50% снижает объемный кровоток на 95% [Цвибель П., 2010].

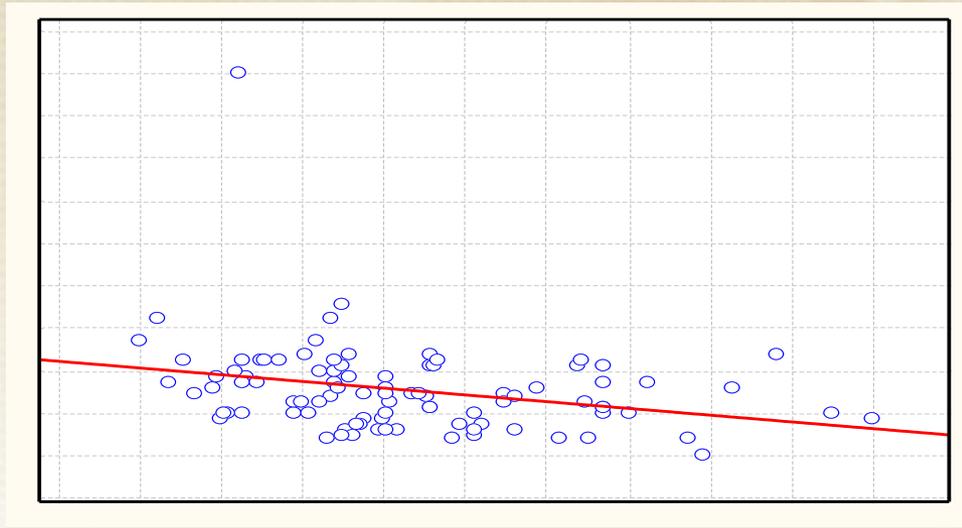
Корреляция минутного объема кровообращения и кровотока по висцеральным сосудам



Объемный кровоток в постпрандиальном периоде



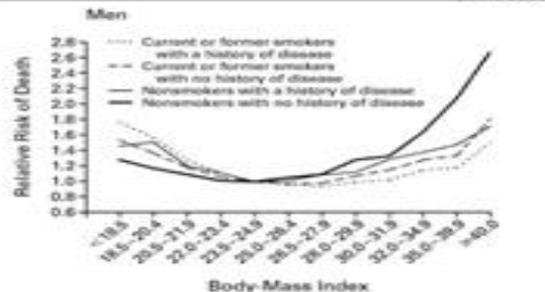
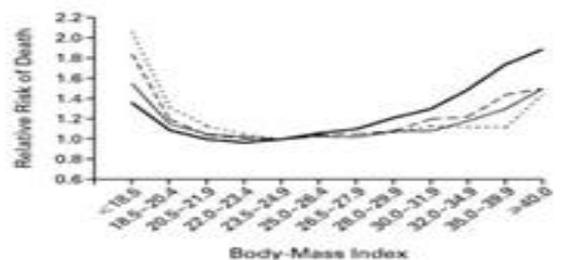
Корреляция индекса массы тела и линейной скорости кровотока по висцеральным сосудам



- ❑ При снижении объемного кровотока по магистральным сосудам брюшной аорты периферический кровоток обеспечивается по пути наименьшего сопротивления за счет шунтирующих сосудов (сосудов с большим диаметром и большими линейными скоростными параметрами)
- ❑ Нарушается соотношение кровотока между нутритивными (обменными) и шунтирующими сосудами. Органный кровоток минует значительную часть нутритивных капилляров, за счет которых обеспечивается сосудисто-тканевой обмен
- ❑ Создаются условия для развития и прогрессирования капилляротрофической недостаточности

Низкая масса тела и риск неблагоприятных исходов

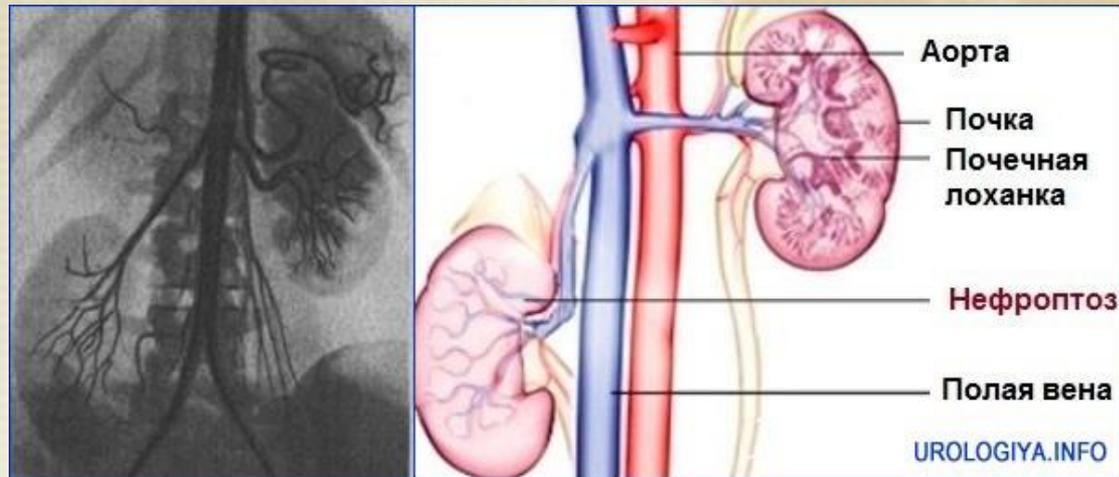
❑ Низкая масса тела повышает риск развития хронических болезней в 5,3 раза и является фактором неблагоприятного прогноза относительно жизни



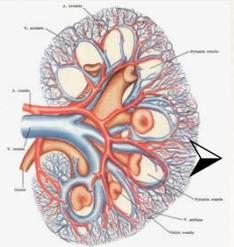
Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr.. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Engl J Med 1999;341:1097-105.



Частота нефроптоза у пациентов с ДСТ ~ 12%



Гемодинамические механизмы формирования хронической болезни почек при дст



увеличение почечного кровотока (гиперперфузия почек) способствует возрастанию скорости клубочковой фильтрации



- увеличение скорости клубочковой фильтрации (гиперфильтрация) – основной повреждающий механизм теории «гиперфузионного поражения почек».

ЭКСТРАКАРДИАЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ

↓ ОБЪЕМА И РИГИДНОСТЬ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ

↓ ДИАФРАГИАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА ДЫХАНИЯ

РОТАЦИЯ, СМЕЩЕНИЕ, СДАВЛЕНИЕ СЕРДЦА

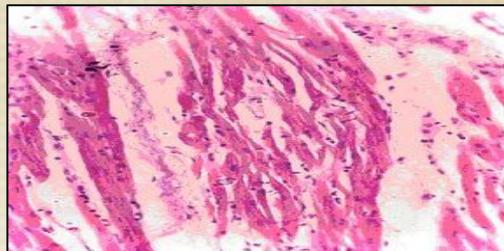
СМЕЩЕНИЕ И ПЕРЕКРУТ КРУПНЫХ СОСУДОВ

ВЕНОЗНОЕ ПОЛНОКРОВИЕ, ШУНТИРОВАНИЕ КРОВИ

ДЕФИЦИТ МАГНИЯ

ГИПЕРСИМПАТИКОТОНИЯ

ДЕФИЦИТ МАССЫ ТЕЛА



Псевдогипертрофия и атрофия кардиомиоцитов в предсердиях (проекция синоатриального узла).

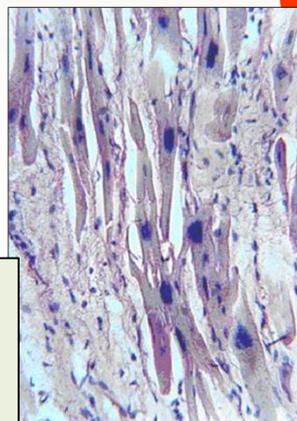
Окраска гематоксилин – эозином. Конев В.П.

НАРУШЕНИЯ РИТМА

Атрофия кардиомиоцитов с формированием мышечных почек в отдельных участках миокарда.
Окраска гематоксилин – эозином. x 220.

В.П. Конев,
В.Г. Новак, 1998г.

Аутопсия внезапно погибших лиц с астенической конституцией



КАРДИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ

↓ ОБЪЕМА КАМЕР СЕРДЦА

ИЗМЕНЕНИЯ ФАЗОВОЙ СТРУКТУРЫ СИСТОЛЫ

↑ ДАВЛЕНИЯ В МАЛОМ КРУГЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ

ПАРАДОКС ВЕНОЗНОГО ДАВЛЕНИЯ

ТАХИКАРДИЯ

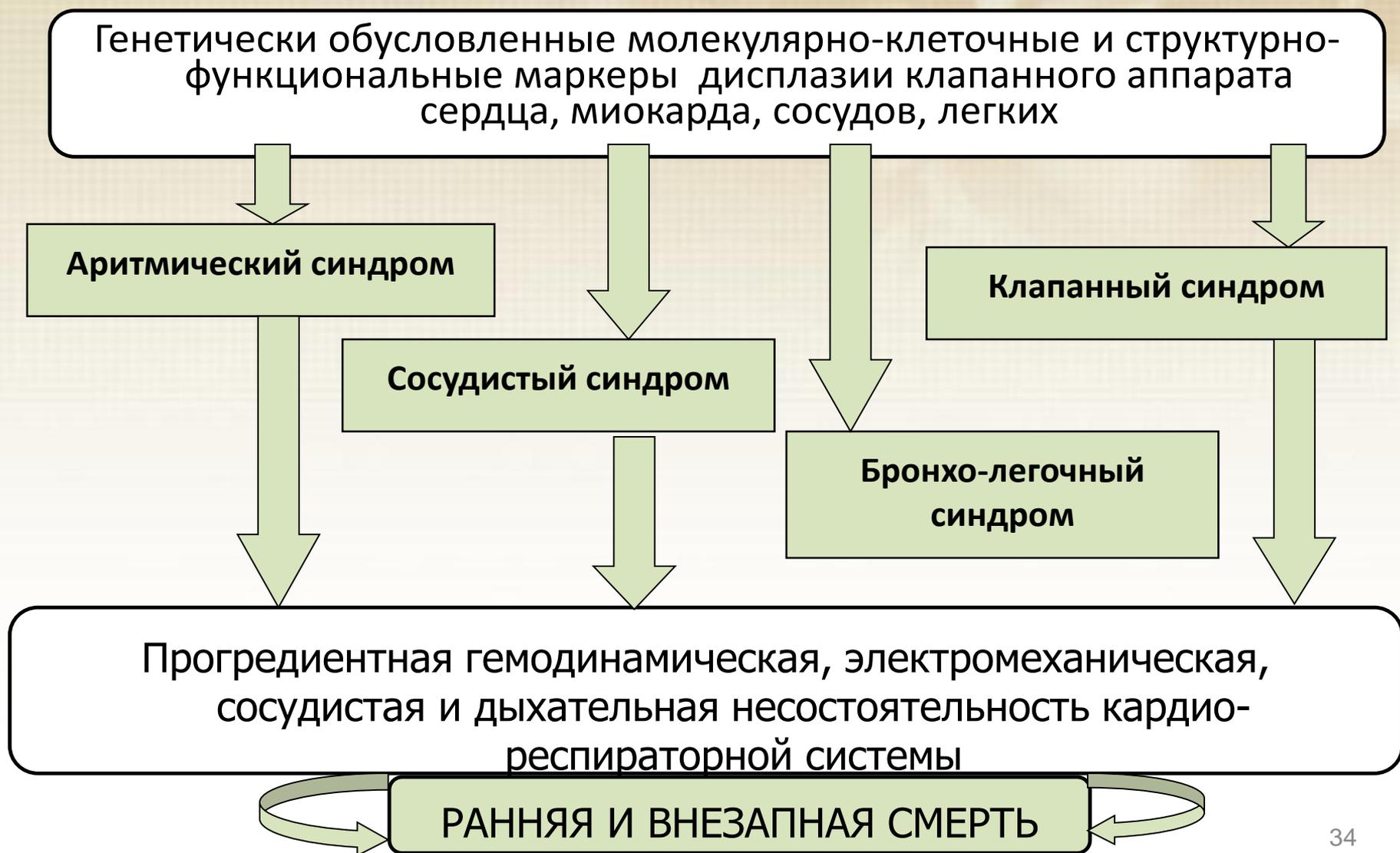
ПРОЛАПСЫ КЛАПАНОВ

АНОМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННЫЕ ХОРДЫ

ТРАВМАТИЗАЦИЯ МИОКАРДА

ПОВЫШЕННАЯ ИЗВИТОСТЬ КРОНАРНЫХ СОСУДОВ

Онтогенетические детерминанты ранней и внезапной смерти при дисплазиях соединительной ткани



Общая летальность больных с ДСТ - 5,83 на 1000 чел/год

Сравнение: смертность

от новообразований – **2,10-2,13** на 1000 чел/год,

от болезней органов дыхания – **0,87-0,93** на 100 чел/год,

от болезней системы кровообращения – **6,91-7,25** на 1000 чел/год.

И.А. Викторова, 2004 г.

ВНЕЗАПНАЯ СМЕРТЬ СРЕДИ ЛИЦ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

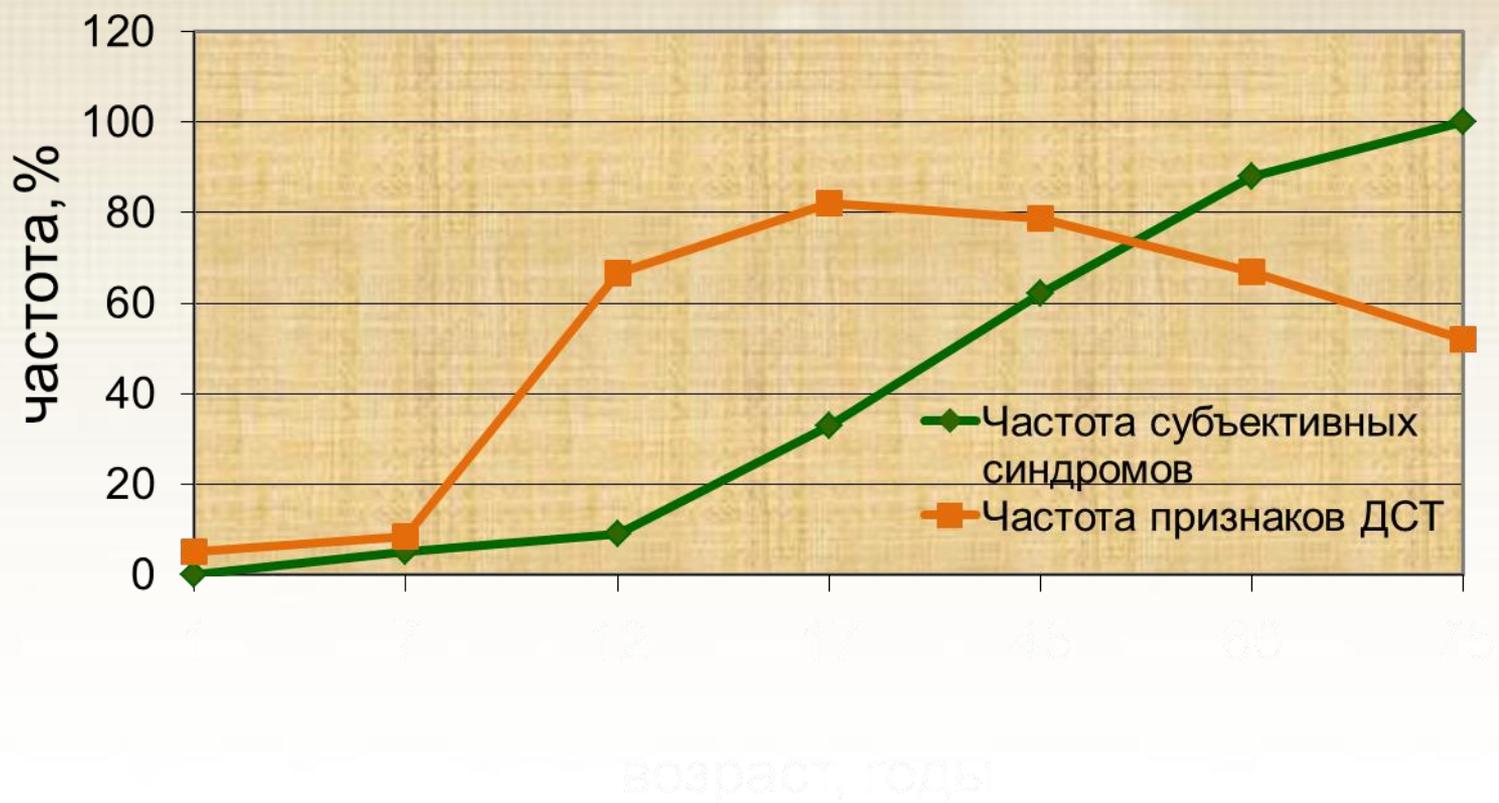
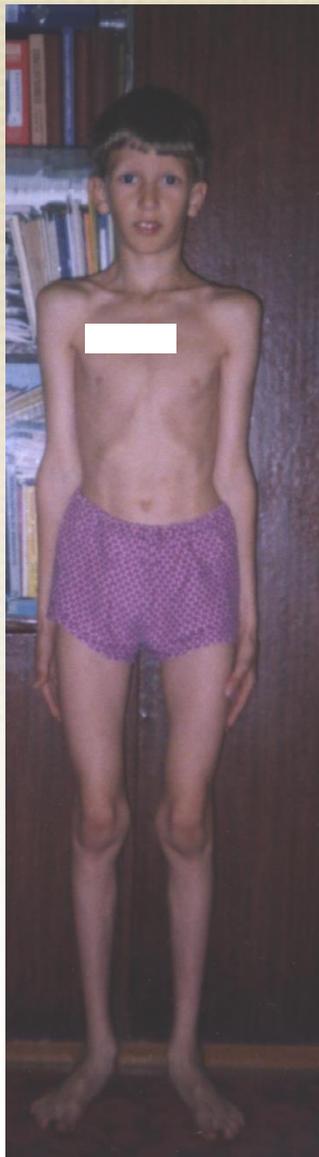
за 1999-2004 г.г.



СТРУКТУРА ПРИЧИН ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ У ЛИЦ С ДИСПЛАЗИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (N=164)

	Процент	Непосредственная причина
Нарушения ритма сердца	51,6 %	Острая сердечно-сосудистая недостаточность
Разрывы аневризм сосудов разных локализаций	20,3 %	Гиповолемический шок Геморрагический инсульт
Структурная патология легких, спонтанный пневмоторакс	18,8 %	Острая дыхательная недостаточность
Кровотечения из язв желудочно-кишечного тракта	4,7 %	Геморрагический шок
Нагноительные заболевания и туберкулез легких	3,1%	Геморрагический шок при легочном кровотечении
Основная причина Венная болезнь нижних конечностей	1,6 %	Тромбоэмболия легочной артерии

Динамика Частоты Выявления Признаков Дисплазии Соединительной Ткани и Объема Субъективной Симптоматики в Зависимости от Возраста



Регуляторные системы организма – работают по принципу обратной связи.

Чем раньше Врач предпримет попытку разорвать этот порочный круг, **тем дольше пациент будет находиться в социальной адаптации.**

**ДОБРОСОВЕСТНЫЙ ВРАЧ,
ПРЕЖДЕ ЧЕМ НАЗНАЧИТЬ
БОЛЬНОМУ ЛЕЧЕНИЕ,
ДОЛЖЕН УЗНАТЬ НЕ ТОЛЬКО
ЕГО БОЛЕЗНЬ, НО И ПРИВЫЧКИ ЕГО
В ЗДОРОВОМ СОСТОЯНИИ
И СВОЙСТВА ТЕЛА**

Цицерон

Благодарю за внимание