

**На правах рукописи**

**ТИХОМИРОВА НАДЕЖДА ЮРЬЕВНА**

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И  
ВОЗМОЖНОСТЬ РЕАБИЛИТАЦИИ СУСТАВНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛИЦ  
МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

**14.01.04 – внутренние болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Ростов-на-Дону – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор

**Елисеева Людмила Николаевна**

**Официальные оппоненты:**

**Евсевьева Мария Евгеньевна**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской терапии

**Крючкова Ольга Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, медицинская академия имени С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), декан факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.082.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344022, Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский,29 корп.8).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России и на сайте <http://www.rostgmu.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук,  
доцент

**Джериева Ирина Саркисовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Заболевания опорно-двигательного аппарата - наиболее частая причина обращения за медицинской помощью, которая приводит к снижению качества жизни (КЖ), инвалидизации населения, увеличению ассоциированных затрат на лечение и реабилитацию. Особое внимание в этом аспекте привлекает дисплазия соединительной ткани (ДСТ), признаки которой в популяции встречаются в 20-25% случаев [Викторова И. А. и др., 2015; Кашеварова Н. Г. и др., 2014]. В отличие от хорошо изученного модифицирующего влияния ДСТ на состояние сердечно-сосудистой системы [Бокерия Л. А. и др., 2016; Евсеева М. И. и др., 2017], ассоциация антропометрических проявлений ДСТ и суставного болевого синдрома, развитие остеоартрита (ОА) остаются недостаточно освещенными в современной медицинской литературе. В связи с указанным, выявление основных причин и разработка подходов эффективного лечения суставного болевого синдрома является важной медико-социальной задачей [Ревматология. Клинические рекомендации, 2017].

В настоящее время установлено, что частота и тяжесть дегенеративных заболеваний суставов коррелирует с возрастом [Шостак Н. А. и др. 2016], а у лиц с признаками ДСТ отмечается раннее развитие ОА [Викторова И. А. и др., 2015]. Возрастная ассоциация коморбидной патологии ограничивает применение у большинства больных остеоартритом ряда препаратов, особенно нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [Гончаров Д. И. и др., 2014; Еськов В. М. и др., 2012] и делает крайне актуальным вопрос о возможности и необходимости профилактического воздействия на замедление структурных изменений суставов у лиц с ДСТ.

Современная классификация ДСТ основана на выделении диспластических фенотипов и клинических синдромов. Наиболее частыми фенотипическими стигматами ДСТ являются костно-суставные: гипермобильность, патология стопы и позвоночника, торако-диафрагмальные нарушения [Мартынов А. И. и др., 2016]. Особенностью диспластического фенотипа лиц с ДСТ является частое сочетание с пороками развития и/или малыми аномалиями развития (МАР) различных органов и систем, с увеличением числа которых возрастает вероятность наличия врожденных пороков развития [Ягода А. В. и др., 2007; Мадиева М. Р. и др., 2017].

В настоящее время не разработано этиотропное лечение ДСТ и основной задачей наблюдения пациентов молодого возраста является предотвращение прогрессирования диспластических процессов, важной частью которого является физическая составляющая. Однако, до сих пор отсутствуют четкие рекомендации по этому вопросу, что явилось основанием для данной работы.

### Степень разработанности темы исследования

В последние годы пересматриваются классификационные подходы к ДСТ: в 2012 году предложены рекомендации «Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение», предлагающие

устанавливать диагноз ДСТ по наличию внешних и висцеральных признаков диспластического фенотипа, но в 2016 году изданы «Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани», в которых предлагается наряду с определением диспластического фенотипа выделять клинико-функциональные синдромы. Вместе с тем, практически отсутствуют исследования по ассоциации признаков дисплазии и суставного болевого синдрома, не сформулированы четкие рекомендации для реабилитации данной когорты пациентов.

Кроме того, в доступных для анализа источниках литературы мы практически не обнаружили исследований, посвящённых особенностям почечного (артериального и венозного) кровотока у лиц с дисплазией соединительной ткани, что связано с недостаточным пониманием точки практического приложения знаний в данной области.

### **Цель**

Индивидуализация профилактических и реабилитационных мероприятий у пациентов с суставной патологией при дисплазии соединительной ткани с учетом клинических проявлений, фенотипических особенностей диспластического фенотипа.

### **Задачи исследования**

1. Определить клиническую значимость отдельных признаков дисплазии соединительной ткани, количества и их комбинаций для прогнозирования развития суставного болевого синдрома.

2. Провести комплексную оценку морфометрических показателей сердца и показателей артериального и венозного почечного кровотока.

3. Определить особенности цитокинового профиля (ИЛ-6, ИЛ-10) в группе с суставным болевым синдромом на фоне дисплазии соединительной ткани и их реакцию на физическую нагрузку.

4. Разработать индивидуализированные модели физической реабилитации при суставном болевом синдроме у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани.

5. Разработать критерии формирования групп динамического наблюдения и оптимизации реабилитационных мероприятий.

### **Научная новизна**

Выявлено, что плоскостопие вместе со сколиозом, а также их сочетание с симптомом запястья и гипермобильностью суставов повышают вероятность развития суставного болевого синдрома.

Установлены особенности артериального (повышение индекса резистентности почечных артерий обеих почек) и венозного (наличие двухсторонних нарушений) почечного кровотока у лиц с дисплазией соединительной ткани.

Выяснено, что гипермобильность суставов на фоне пролапса митрального клапана и сочетание их со сколиозом и симптомом запястья повышают риск наличия двухсторонних нарушений почечного венозного кровотока.

Наличие симптома запястья вместе с гипермобильностью суставов и сочетание их со сколиозом повышают риск наличия пролапса митрального клапана.

Впервые предложено использовать определение варианта цитокинового ответа (ИЛ-6/ИЛ-10) на физическую нагрузку у лиц молодого возраста с костно-суставными признаками дисплазии соединительной ткани для определения тактики реабилитации суставного болевого синдрома.

Впервые определены комплексные индивидуальные показатели, включающие цитокиновый профиль, ультразвуковые морфометрические параметры сердца и почек, показатели почечного венозного кровотока и лабораторные данные (фибриноген, СРБ), позволяющие прогнозировать развитие суставного болевого синдрома и его выраженность.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Выявлено влияние сколиоза, плоскостопия, гипермобильности суставов на риск возникновения суставного болевого синдрома.

Установлено влияние положительного симптома запястья, гипермобильности суставов, сколиоза, пролапса митрального клапана и наличия двухсторонних нарушений почечного венозного кровотока на особенности внутрисердечной гемодинамики у лиц с дисплазией соединительной ткани (соотношение раннего и позднего пиков трансмитрального кровотока  $\geq 2$ ). Определено влияние симптома запястья, гипермобильности суставов, сколиоза на выявление пролапса митрального клапана.

Выявлено влияние гипермобильности суставов, сколиоза, пролапса митрального клапана на риск возникновения двухсторонних нарушений почечного венозного кровотока.

Впервые разработан и предложен для практического использования способ прогнозирования интенсивности суставного болевого синдрома с учётом индивидуальных показателей цитокинового профиля, ультразвуковых морфометрических параметров сердца и почек, показателей почечного венозного кровотока и лабораторных данных. По материалам диссертации получены свидетельства о регистрации программы для ЭВМ №2016660193 «Способ прогнозирования интенсивности суставного болевого синдрома у лиц с дисплазией соединительной ткани» и №2016660194 «Способ классификации пациентов на группы по риску возникновения суставного болевого синдрома и количеству признаков дисплазии», патент №2622597 «Способ прогнозирования суставного болевого синдрома у пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани», патент №2651116 «Способ формирования тактики реабилитации лиц молодого возраста с костно-суставными признаками дисплазии соединительной ткани». Показана эффективность физической реабилитации у пациентов с дисплазией соединительной ткани и суставным болевым синдромом с

положительным цитокиновым ответом (снижение соотношения ИЛ-6/ИЛ-10) на физическую нагрузку.

### **Методология и методы исследования**

Гипотеза исследования: выявление комбинаций признаков дисплазии соединительной ткани, предрасполагающих к развитию суставного болевого синдрома, двухсторонних нарушений почечного венозного кровотока, пролапса митрального клапана; определение индивидуальных морфометрических параметров сердца и почек (по данным УЗИ), показателей почечного венозного кровотока, а также соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, позволяющих прогнозировать интенсивность суставного болевого синдрома; определение групп для физической реабилитации суставного болевого синдрома на основании соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в ответ на пробу с физической нагрузкой.

Методы обследования: общеклинические, антропометрические, лабораторные, инструментальные, анкетирование (опросники оценки качества жизни (КЖ), дефицита магния (разработанного экспертами ЮНЕСКО), визуальная аналоговая шкала (ВАШ)), стандартное физикальное обследование. Фенотипические признаки ДСТ и МАР выявлялись по диагностической карте исследования, интенсивность боли по ВАШ. Определялись стандартные клинико-биохимические показатели: общий холестерин, глюкоза, лактат, ферритин, креатинин, СРБ, фибриноген, магний. Пациентам выполнялись эхокардиография, УЗИ почек и исследование почечного кровотока (артериального и венозного), регистрировалась ЭКГ в 12 отведениях, измерялось АД методом Короткова. Всем пациентам проводилась оценка состава тела методом биоимпедансометрии, а также скрининг сердца компьютеризированный с помощью Кардиовизора. Методом иммуноферментного анализа оценивалось содержание в сыворотке крови ИЛ-6, ИЛ-10 на фоне пробы с физической нагрузкой. Проба с физнагрузкой заключалась в ходьбе на тредмиле в течение 30 минут под контролем пульса, АД и определения цитокинового (ИЛ-6, ИЛ-10) и биохимического (СРБ, фибриноген, глюкоза, лактат) профиля пациентов перед проведением пробы и на следующие сутки после нагрузки. Оценка эффективности использованного метода физической реабилитации суставного болевого синдрома проводилась путём измерения силы и подвижности мышц спины и шеи с помощью лечебно-диагностической системы «David Back Concept», а также опросников (ВАШ, SF-36), уровня цитокинов (ИЛ-6,10).

Статистический анализ выполнен с использованием пакета программ «AtteStat», а также STATISTICA 10, после создания компьютерных баз данных с помощью программы «Microsoft Office Excel 2007». Оценка принадлежности изучаемых величин закону нормального распределения выполнялась с помощью критериев Колмогорова, Смирнова. Данные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD) (для выборок с нормальным распределением) и медианы (Me) и квартилей [25;75] (для непараметрических данных), абсолютных значений (n) и процентных долей (%) (для качественных признаков). При нормальном распределении выборки при сравнении двух независимых выборок использовали критерий Стьюдента Если

распределение отличалось от нормального, для сравнения изменений между двумя группами использовали критерий Mann-Whitney (U), в совокупности трёх и более групп – Kruskal-Wallis (H), при сравнении изменений между тремя и более группами с различными объёмами выборок – Данна (Q'). При анализе качественных признаков в двух независимых группах использовали критерии  $\chi^2$  (Pearsonchi-square), точный критерий Фишера. Для выявления связей вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмана ( $r_s$ ). Достоверными считали различия при  $p < 0,05$  [Glantz S., 1999].

### **Основные положения, выносимые на защиту**

- В популяции лиц молодого возраста, проживающих в Краснодарском крае, признаки дисплазии соединительной ткани выявляются с частотой 63,3%.
- Сколиоз, гипермобильность суставов, плоскостопие являются наиболее частыми проявлениями диспластических изменений опорно-двигательного аппарата и высоко коррелируют с развитием суставного болевого синдрома.
- Выявлены комбинации признаков ДСТ, повышающие вероятность выявления ПМК и двухсторонних нарушений почечного венозного кровотока.
- Показана эффективность применения физической реабилитации суставного болевого синдрома у лиц с диспластическими изменениями опорно-двигательного аппарата с учетом изменений цитокинового профиля при физической нагрузке.
- На основании полученных данных предложены алгоритмы ведения пациентов с высокой вероятностью развития суставного болевого синдрома, выявления ПМК и двухсторонних нарушений почечного венозного кровотока.

### **Степень достоверности**

Достоверность результатов проведенного исследования подтверждена достаточным объемом материала исследования, использованием современных валидных и надежных методик с последующим применением адекватных методов статистической обработки данных. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Примененные статистические методы обработки данных соответствуют имеющемуся материалу (программный пакет Statistica10.0, Attestat).

### **Апробация результатов**

Результаты диссертационной работы представлялись на III съезде терапевтов ЮФО (Ростов-на-Дону, 2013), II межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов (Ставрополь, 2014), XIII съезде кардиологов Юга России (Ростов-на-Дону, 2014), X Московском городском съезде эндокринологов «Эндокринология столицы – 2014» (Москва, 2014), XV-ой международной научной конференции «Современная наука: актуальные проблемы и пути их решения» (Липецк, 2015), XV Юбилейной Северо-Западной научно-практической конференции «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге-2015» (Санкт-Петербург, 2015), III съезде терапевтов Северо-Кавказского федерального округа (Ставрополь, 2016), XI Национальном конгрессе терапевтов (Москва,

2016), V съезде терапевтов ЮФО (Ростов-на-Дону, 2018), съезде кардиологов ЮФО (Краснодар, 2018), межрегиональной конференции терапевтов ЮФО (Ростов-на-Дону, 19 октября 2018), а также на конференциях регионального уровня.

Основные положения диссертации опубликованы в 17 научных работах, в том числе в 6 журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Получены 2 патента на изобретение и 2 свидетельства о регистрации программ для ЭВМ. Теоретические и практические положения диссертационной работы внедрены в практику лечебных учреждений Краснодарского края (ГБУЗ ККБ №2, МБУЗ ЦРБ МО Новопокровского района), в педагогический процесс Кубанского государственного медицинского университета (кафедры факультетской терапии и терапии №1 ФПК и ППС).

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 178 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложения, иллюстрирована 54 таблицами и 31 рисунком. Список литературы включает 221 источник, из которых 133 отечественных и 88 иностранных.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Характеристика пациентов. Дизайн исследования**

В соответствии с целью и задачами исследования обследовано 1715 человек в возрасте 18-44 лет. Дизайн исследования представлен на рис.1. На I этапе проведен фенотипический скрининг 1363 студентов высших учебных заведений г. Краснодара в возрасте 18-25 лет для выявления признаков ДСТ на основании рекомендаций ВНОК [Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр), 2013]. Группу наблюдения сформировали из 863 человек с выявленными фенотипическими признаками ДСТ. Из 500 респондентов без ДСТ 57 человек согласились продолжить обследование и составили группу контроля. Дополнительно обследованы 352 пациента ревматолога консультативно-диагностической поликлиники ГБУЗ НИИ-ККБ №1 им. профессора С.В.Очаповского в возрасте 26-44 лет с признаками суставного болевого синдрома и синовитов, среди которых у 108 человек выявлены признаки ДСТ (группа наблюдения № 2), 23 человека без признаков ДСТ сформировали группу сравнения, а у 221 человека определены критерии исключения.

Критериями включения в группу наблюдения №1 являлись: возраст от 18 до 25 лет для мужчин и женщин [Advanced age of the WHO classification—is how much? <http://healthtipsing.com/en/pages/41256>]; добровольное информированное письменное согласие на участие в исследовании; наличие внешних и/или висцеральных признаков ДСТ, соответствующих неклассифицируемому фенотипу (НКФ), повышенной диспластической стигматизации (ПДС) и единичных малых признаков ДСТ, не соответствующим ПДС и НКФ; признаками идиопатического ДАО на фоне ДСТ. Критерии исключения: нозологически определенная патология

опорно-двигательного аппарата, сопровождающаяся наличием суставного болевого синдрома и синовитов (РА, СКВ, АС, подагра и др.); наследственные синдромы (Марфана, Ланге-Нильсона, Элерса-Данлоса и др.); хронические и острые заболевания внутренних органов в периоде обострения; эндокринная патология; нарушения центральной нервной системы; беременность, послеродовой период; злокачественные новообразования; отказ от участия в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу № 1: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 25 лет; подписавшие добровольное информированное письменное согласие на участие в исследовании; отсутствие висцеральных и/или внешних признаков ДСТ; не более двух малых аномалий развития (МАР). Критерии исключения из контрольной группы № 1: любая клинически значимая патология, а также все критерии исключения из клинической группы.

Критерии включения в группу наблюдения № 2: мужчины и женщины в возрасте от 26 до 44 лет; наличие добровольного информированного письменного согласия на участие в исследовании; внешние признаки ДСТ (плоскостопие (продольное и поперечное), ГМС, патология позвоночного столба (сколиоз, гиперлордоз поясничного и гиперкифоз грудного отделов позвоночника, кифосколиоз); признаки идиопатического ДАО на фоне ДСТ.

Критерии включения в группу сравнения № 2: мужчины и женщины в возрасте от 26 до 44 лет; добровольное информированное письменное согласие на участие в исследовании; исключение наличия внешних признаков ДСТ (плоскостопие продольное и поперечное), ГМС, патологии позвоночного столба (сколиоз, гиперлордоз поясничного и гиперкифоз грудного отделов позвоночника, кифосколиоз).

Критерии исключения из групп сравнения № 2 и наблюдения № 2: наследственные синдромы (Марфана, Элерса-Данлоса, Ланге-Нильсона и др.); другая патология опорно-двигательного аппарата, сопровождающаяся наличием суставного болевого синдрома и синовитов (РА, СКВ, АС); острые и хронические заболевания внутренних, ЛОР органов в периоде обострения; злокачественные новообразования; беременность и послеродовой период; отказ от участия в исследовании.

На втором этапе исследования отобрано 175 пациентов с признаками ДСТ и суставным болевым синдромом из группы наблюдения в возрасте 18-25 лет, а также 57 лиц из группы контроля 18-25 лет, которым проводилась проба с физической нагрузкой.

На третьем этапе с учётом данных, полученных на втором этапе, выполнена разработка методов реабилитации и их оценка. Проводился отбор пациентов в группу для физической реабилитации суставного болевого синдрома с контролем её эффективности: измерялись подвижность и сила мышц спины и шеи с помощью аппарата «DAVID BACK CONCEPT», содержание ИЛ-6, ИЛ-10, интенсивность суставного болевого синдрома (по ВАШ), оценивалось качество жизни (по опроснику SF-36) перед началом тренировок и спустя 14 дней тренировок. За пациентами из группы физической реабилитации суставного болевого синдрома с положительным цитокиновым ответом на физическую

нагрузку было продолжено наблюдение в течение 1 года с определением содержания ИЛ-6, ИЛ-10, интенсивности суставного болевого синдрома (по ВАШ), качества жизни (по опроснику SF-36), подвижности и силы мышц спины и шеи с помощью аппарата «DAVID BACK CONCEPT». В группе 26-44 лет проводилась коррекция суставного болевого синдрома с использованием хондропротективной терапии, а в группе 18-25 лет - коррекция дефицита магния.

Пациентов из группы наблюдения в возрасте 18-25 лет разделили на подгруппы в зависимости от количества признаков ДСТ (КПДСТ) и наличия суставного болевого синдрома (СБС): 1А: КПДСТ 1-2 +СБС (n=83); 1Б: КПДСТ 1-2 без СБС (n=198); 2А: КПДСТ 3-5 +СБС (n=202); 2Б: КПДСТ 3-5 без СБС (n=279); 3А: КПДСТ $\geq$ 6 +СБС (n=59); 3Б: КПДСТ $\geq$ 6 без СБС (n=42).

Курение (1-2 сигарет/день в течение 1-3 лет) отметили у 10 (1,1%) пациентов. Все обследованные отрицали приём наркотических веществ и злоупотребление алкоголем. Демографическая и клиническая характеристика групп и подгрупп представлена в таблице 2.

Подгруппы были сопоставимы по возрастно-половому составу, наличию суставного болевого синдрома, количеству признаков ДСТ.

Таблица 1 - Общий объём выполненных исследований

Характеристика исследования	Методы и методики	Число исследований, в т.ч. повторных (n/n)
1. Общеклиническое обследование (*антропометрические показатели: размах рук/рост, верхний/нижний сегмент тела, длина кисти/рост, длина стопы/рост, (высота свода стопы*100)/длина стопы)	Измерение роста, массы тела, размаха рук, длины кистей и стоп, нижнего сегмента тела, высоты свода стопы, среднего пальца кисти	1363
	Тест Бейтона	1363
	Вычисление индекса массы тела (ИМТ), антропометрических данных	1363
2. Выявление фенотипических признаков ДСТ с полным обследованием всех частей тела в соответствии с перечнем стигмальных признаков		1363
3. Анкетирование	Качество жизни	1363
	Дефицит магния	735
	ВАШ	863
4. Лабораторные	общий холестерин, глюкоза	447
	магний сыворотки крови	175
	креатинин, ферритин, СКФ	175
	фибриноген, СРБ, глюкоза	175
	лактат	175
	ИЛ-6, ИЛ-10	175
5. Инструментальные	Спирометрия	438
	экспресс-оценка ССС (кардиовизор)	299
	ЭКГ в 12 отведениях	280

	измерение АД методом Короткова	419
	биоимпедансометрия	229
	ЭХОКГ	81
	УЗИ почек, УЗИ печени	81
	доплерография почечных сосудов (артерий и вен)	81

### Результаты и обсуждение

По результатам проведенного нами исследования частота внешних признаков дисплазии в студенческой популяции города Краснодара составила 63,3%. Среди лиц с ДСТ и суставным болевым синдромом (СБС) костные и сердечно-сосудистые признаки ДСТ встречались достоверно чаще в сравнении с лицами с ДСТ без СБС ( $\chi^2=21,07$ ,  $p<0,000001$ ;  $\chi^2=32,02$ ,  $p<0,000001$ ).

Нами было установлено, что с увеличением количества признаков ДСТ нарастала частота выявления СБС, который наиболее часто встречается среди лиц с КПДСТ $\geq 6$  ( $p=0,00016$ ) и реже – среди лиц с КПДСТ 1-2 ( $p=0,00004$ ). У пациентов с ДСТ и СБС по сравнению с лицами с ДСТ без СБС достоверно чаще регистрировались 8 признаков ДСТ: неправильный рост зубов, сколиоз, гиперлордоз ПОП и гиперкифоз ГОП, антимонголоидный разрез глаз, атрофические стрии, натоптыши под 2 и 3 пальцами стопы, ХЗВ (РВ, ТАЭ) и 8 МАР: изменения пигментации кожи (депигментация, гиперпигментация, а также невусы), сандалевидная щель стопы, двузубец стопы, гетерохромия, неправильный прикус, искривление носовой перегородки, зубчики на свободном крае завитка ушной раковины.

Среди признаков ДСТ и МАР высокой диагностической точностью в отношении развития СБС обладали только натоптыши под 2 и 3 пальцами стопы, ХЗВ (РВ, ТАЭ), неправильный рост зубов, сколиоз, гиперлордоз ПОП и гиперкифоз ГОП.

Также было установлено, что среди лиц с СБС сочетание признаков дисплазии продольное плоскостопие (ПП) + сколиоз встречалось в 49,5 раза чаще ( $p<0,01$ ), ПП + сколиоз + симптом запястья (СЗ) – в 45 раз чаще ( $p<0,01$ ), ПП + сколиоз + ГМС – в 64 раза чаще ( $p<0,01$ ), ПП + сколиоз + СЗ + ГМС – в 32 раза чаще ( $p<0,01$ ) в сравнении с лицами с ДСТ без СБС.

Наиболее распространенным фенотипом среди лиц молодого возраста с ДСТ ( $n=863$ ) был определен фенотип с повышенной диспластической стигматизацией (55,2%), несколько реже выявлялись лица с единичными малыми внешними признаками ДСТ (32,6%) и неклассифицируемым фенотипом (10,9%).

По результатам анкетирования среди обследуемых пациентов молодого возраста с признаками ДСТ ( $n=863$ ) наиболее частыми сопутствующими заболеваниями оказались: хронический гастрит и хронический тонзиллит.

Нами было установлено, что распространенность СБС в студенческой популяции города Краснодара составила 25,2%. Наиболее частой локализацией боли оказались поясничный (10%), шейный (4,6%) и грудной (4,6%) отделы позвоночника, коленные суставы (8,7%). Боль провоцировалась

преимущественно движением (62,1%), длительными статическими нагрузками (25,8%) и переменной погодой (7,6%), а купировалась отдыхом (57,1%), массажем (16,1%), приемом НПВС (12,5%). Более чем у половины наблюдаемых пациентов с ДСТ манифестация СБС отмечалась в юношеском возрасте.

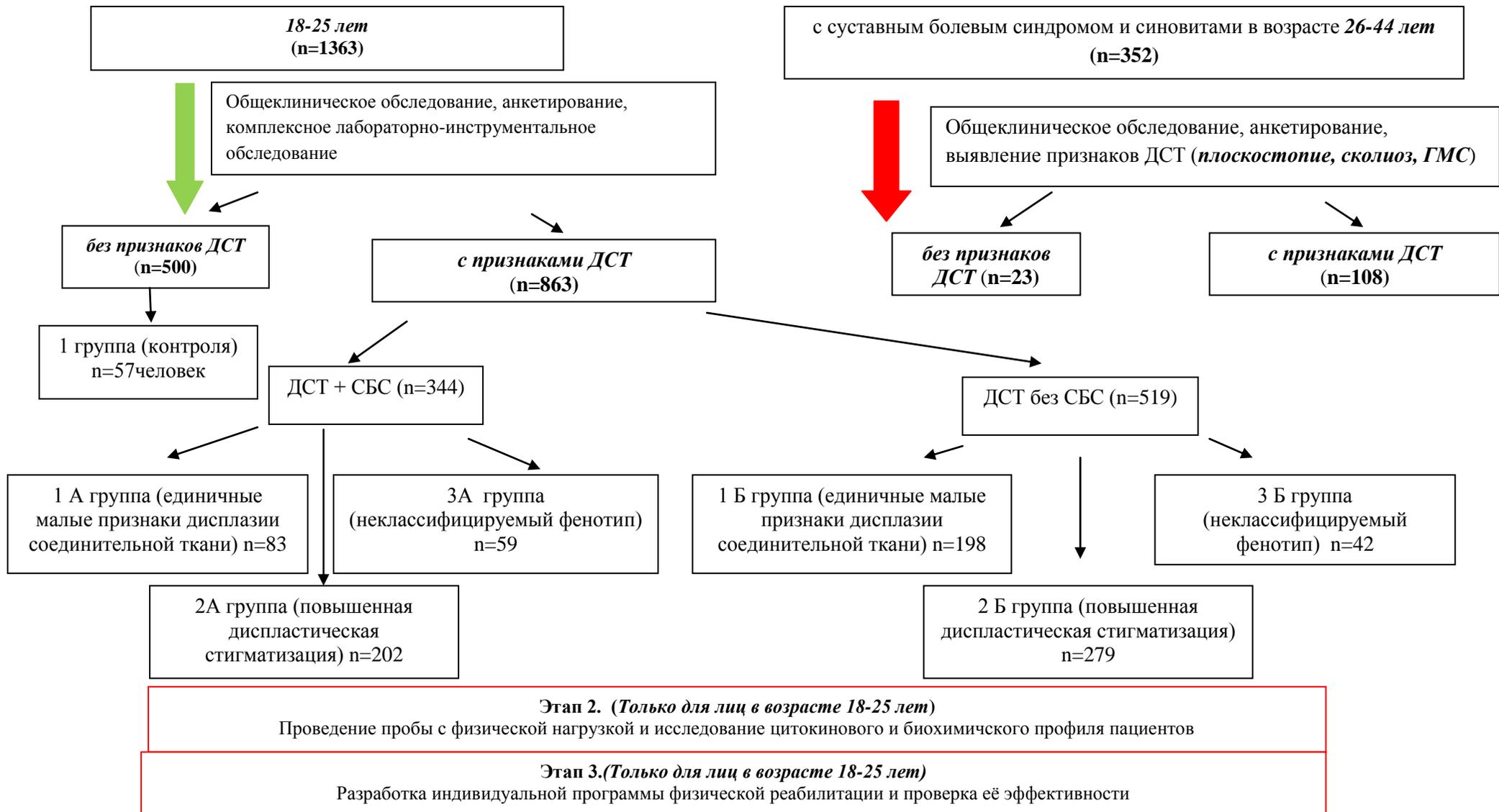
Среди гендерных особенностей СБС отмечена локализация боли в височно-нижнечелюстных суставах достоверно чаще ( $p=0,02$ ) у мужчин, а в грудном отделе позвоночника – у женщин ( $p<0,05$ ). При сравнении градаций интенсивности СБС установлено, что «средняя» интенсивность боли по ВАШ (4-6 см) выявлялась среди женщин в 1,2 раза чаще, чем у мужчин. Достоверных гендерных различий по интенсивности СБС не было обнаружено, интенсивность СБС соответствовала легкой боли по ВАШ (1-3 см).

Пациенты с ДСТ и СБС имели достоверно более низкие показатели по шкалам интенсивность боли и физический компонент здоровья ( $p=0,011$  и  $p=0,003$  соответственно) по сравнению с группой контроля и достоверно более низкие показатели по шкалам физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, общее восприятие здоровья, жизненная активность, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, психическое здоровье, психологический компонент здоровья ( $p=0,0004$ ,  $p=0,0001$ ,  $p=0,0001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,019$ ,  $p=0,02$ ,  $p=0,002$  соответственно) по сравнению с лицами с признаками ДСТ без СБС. Эти данные свидетельствуют о значительном ограничении физической активности исследуемых и требуют проведения у этих пациентов активных реабилитационных и лечебных мероприятий по коррекции СБС.

По результатам анкетирования пациентов с ДСТ на наличие дефицита магния при помощи опросника ЮНЕСКО было установлено, что среди лиц 18-25 лет 67,8% принадлежали к группе риска по дефициту магния, 15,6 % имели умеренный дефицит магния.

Кроме анкетирования нами проводился забор венозной крови для определения сывороточной концентрации магния. Концентрация магния в сыворотке крови в группе с ДСТ и СБС, ДСТ без СБС и группе контроля составила  $0,81\pm 0,14$ ,  $0,78\pm 0,06$  и  $0,82\pm 0,07$  ммоль/л соответственно, т.е. оказалась ниже референсных значений для данного показателя ( $0,85-1,15$  ммоль/л). Достоверных различий между сопоставляемыми группами выявлено не было, что свидетельствовало о дефиците данного микроэлемента у лиц молодого возраста (студентов) вне зависимости от наличия ДСТ и СБС. Корреляционный анализ между сывороточной концентрацией магния и количеством баллов по опроснику экспертов ЮНЕСКО показал средней силы отрицательный корреляционный коэффициент, составивший  $r_s=-0,32$ ,  $p<0,05$ , что позволит рекомендовать данный опросник в клинической практике в качестве альтернативы лабораторному определению сывороточной концентрации магния при массовом обследовании лиц молодого возраста. С целью коррекции выявленных нарушений данным пациентам были назначены препараты магния в средние - терапевтических дозах длительностью 1 месяц. В результате такой терапии было отмечено снижение симптомов дефицита магния (раздражительности, бессонницы, сердцебиения, быстрой утомляемости).

**Этап 1. (Для лиц в возрасте 18-25 и 26-44 лет)**



**Рисунок 1 Дизайн исследования**

Таблица 2- Демографическая и клиническая характеристика групп и подгрупп

характеристика	группа 1(n=57)	группа 2 (n=863)											
	значение	Значение											
возраст, годы [max; min]	21,4±0,93 [20;24]	20,91±1,93[18;32]											
мужчин, n(%)	25 (43,3)	239 (27,7)											
женщин, n(%)	32 (56,7)	624(72,3)											
характеристика		с суставным болевым синдромом (n=344)						без суставного болевого синдрома (n=519)					
		1 А (n=83)		2 А (n=202)		3 А (n=59)		1 Б (n=198)		2 Б (n=279)		3 Б (n=42)	
		значение		Значение		значение		значение		значение		значение	
возраст, годы [max; min]		20,78±1,85 [18;26]		21,07±1,79 [18;32]		21,18±2,01 [18;28]		21,14±2,07 [18;30]		20,79±1,87 [18;29]		20,81±2,09 [18;27]	
мужчин, n(%)		26	31,3	34	16,8	14	23,7	71	35,9	83	29,7	11	26,2
женщин, n(%)		57	68,7	168	83,2	45	76,3	127	64,1	196	70,3	31	73,8

Таблица 3 - Диагностическая ценность (%) отдельных диспластических признаков в верификации суставного болевого синдрома

Признак	Чувствительность	Специфичность	«+» предсказательная ценность	«-»предсказательная ценность	Точность
атрофические стрии	47,8	61,9	22,3	83,8	59,3
натоптыши*	59,4	62,7	17,4	92,1	62,3
ХЗВ (РВ,ТАЭ)	61,2	61,4	8,7	96,3	61,4
неправильный рост зубов	50,0	63,1	29,1	80,7	60,1
сколиоз	52,6	72,2	64,2	61,6	62,7
гиперлордоз ПОП**	63,1	62,4	13,9	94,6	62,5
гиперкифоз ГОП***	64,0	60,8	4,6	98,3	61,0

\*под 2 и 3 пальцами стопы; Здесь и далее: \*\*ПОП-поясничный отдел позвоночника; \*\*ГОП - грудной отдел позвоночника; ХЗВ - хроническое заболевание вен; РВ - ретикулярные вены; ТАЭ-телеангиоэктазии.

Среди лиц с ДСТ + СБС и ДСТ без СБС по показателям ЭХОКГ наблюдалось достоверное снижение в сравнении с группой контроля показателей систолической функции левого желудочка (УО и ФВ), объемных и индексированных показателей камер сердца (ЛП, ПП, ИЛП, ИПП). Также в группах с ДСТ+СБС и ДСТ без СБС достоверно выше было соотношение Е/А в сравнении с группой контроля (n=23).

В целом по группе лиц с ДСТ сочетание  $E/A \geq 2$  встречалось в 4,7 раза чаще ( $p=0,005$ ), чем в группе контроля. Данный феномен заслуживает дальнейшего исследования.

Соотношение  $E/A \geq 2$  в группе лиц с ДСТ+СБС встречалось в 4,3 раза чаще ( $p<0,05$ ), а в группе ДСТ без СБС – в 5,7 раз чаще ( $p=0,02$ ), чем в контроле.

При анализе влияния числа признаков ДСТ на показатели ЭХОКГ были получены идентичные изменения (снижение  $V_A$ , повышение соотношения Е/А в группах 2А, 3А и 1Б, снижение ИЛП в группе 1Б) причем эти нарушения были более выражены в группах с КПДСТ 3-5 и КПДСТ  $\geq 6$ .

Таблица 4 - Количественные показатели ЭХОКГ у больных с ДСТ с суставным болевым синдромом и ДСТ без суставного болевого синдрома и группе контроля  $M \pm SD$

	Пациенты с ДСТ +СБС (n=40)	Пациенты с ДСТ без СБС (n=18)	Группа контроля (n=23)
ФВ, %	63,64 $\pm$ 3,66*	62,54 $\pm$ 2,73*	66,3 $\pm$ 4,2
УО, мл	58,89 $\pm$ 10,08*	59,05 $\pm$ 8,78*	64,9 $\pm$ 8,2
МК $V_A$ , см/с	47,17 $\pm$ 8,73*	47,25 $\pm$ 7,78*	63,8 $\pm$ 11,0
МК $V_E$ , см/с	85,93 $\pm$ 11,84	92,86 $\pm$ 14,8**	86,4 $\pm$ 10,1
Е/А	1,87 $\pm$ 0,39*	1,99 $\pm$ 0,36*	1,4 $\pm$ 0,37
Объем ЛП, мл	22,86 $\pm$ 4,84*	22,02 $\pm$ 4,68*	26,77 $\pm$ 4,39
ИЛП, мл/м <sup>2</sup>	13,51 $\pm$ 2,04*	12,71 $\pm$ 1,87*	15,07 $\pm$ 1,48
Объем ПП, мл	14,56 $\pm$ 3,26*	14,4 $\pm$ 3,99*	18,05 $\pm$ 4,04
ИПП, мл/м <sup>2</sup>	8,62 $\pm$ 1,82*	8,27 $\pm$ 1,74*	10,13 $\pm$ 1,67
ИКСО, мл/м <sup>2</sup>	19,8 $\pm$ 2,66*	20,8 $\pm$ 2,44	18,8 $\pm$ 3,6

\*при  $p<0,05$  по сравнению с группой контроля; \*\*при  $p<0,05$  при сравнении группы ДСТ+СБС и ДСТ без СБС. Здесь и далее ФВ – фракция выброса; УО – ударный объем; МК  $V_A$  – скорость трансмитрального кровотока во время систолы предсердий; МК  $V_E$  – скорость раннего трансмитрального диастолического кровотока; Е/А – соотношение МК  $V_E$  и МК  $V_A$ ; ЛП – левое предсердие; ИЛП – индекс ЛП; ПП – правое предсердие; ИПП – индекс ПП; ИКСО – индекс КСО.

ПМК достоверно чаще ( $p<0,01$ ) встречался у лиц с ДСТ (n=58) в сравнении с контролем (n=23). При сравнении групп с наличием и отсутствием ПМК между собой по встречаемости отдельных признаков ДСТ не было получено достоверных различий, однако сочетание СЗ + ГМС + сколиоз и СЗ + ГМС достоверно чаще встречались у лиц с ПМК (в 2,4 и 2,2 раза соответственно). Кроме того, среди лиц с ПМК двухсторонние нарушения почечного венозного кровотока встречались в 4,25 раза чаще.

Лица с диспластическим фенотипом имели более высокие показатели IR магистральных и сегментарных почечных артерий, а также  $dV_{ven}$  обеих почек без достоверных корреляционных взаимосвязей с СБС. Одной из возможных причин повышения IR магистральных и сегментарных почечных артерий является венозная почечная гипертензия, как следствие повышения разницы между максимальной и минимальной скоростями в почечной вене ( $dV_{ven}$ ).

Таблица 5 - Допплерографические параметры почечного кровотока у лиц с ДСТ с наличием и без суставного болевого синдрома и в группе контроля  $M \pm SD$

Показатели почечного кровотока		Пациенты с ДСТ+СБС (n=40)	Пациенты с ДСТ без СБС (n=18)	Группа контроля (n=23)
Магистральные артерии:				
$V_{max}$ , см/с	ПрП	78,15±8,85*	79,43±11,03*	88,31±9,35
	ЛвП	77,26±8,99*	77,26±6,49*	83,04±7,25
$V_{min}$ , см/с	ПрП	29,37±4,02*	29,9±4,91*	35,7±3,64
	ЛвП	27,94±3,36*	27,53±2,58*	32,4±4,0
IR	ПрП	0,62±0,02*	0,62±0,02*	0,59±0,02
	ЛвП	0,64±0,02*	0,64±0,02*	0,61±0,02
Сегментарные артерии:				
IR	ПрП	0,61±0,03*	0,61±0,02*	0,58±0,02
	ЛвП	0,62±0,02*	0,63±0,02*	0,60±0,02
Магистральные вены				
$V_{ven\ min}$ , см/с	ПрП	5,37±4,52*	5,33±3,04*	8,78±4,93
	ЛвП	4,39±5,4*	3,72±5,0*	7,78±4,87
$dV_{ven}$ , см/с	ПрП	18,68±3,98*	19,06±4,52*	15,13±3,99
	ЛвП	22,82±6,44*	25,11±8,53*	18,74±5,38

\*при  $p < 0,05$  при сравнении со здоровыми. Здесь и далее ПрП-правая почка; ЛвП-левая почка; IR – индекс резистентности почечных артерий;  $dV_{ven}$  - разница между максимальной и минимальной скоростями в почечной вене

Таблица 6 - Допплерографические параметры почечного кровотока при различном количестве признаков ДСТ и в группе контроля  $M \pm SD$

показатели		КПДСТ 1-2 (n=10)	КПДСТ 3-5 (n=30)	КПДСТ ≥6 (n=18)	Группа контроля (n=23)
Сегментарные артерии:					
IR	ПрП	0,6±0,02*	0,61±0,03*	0,61±0,03*	0,58±0,02
	ЛвП	0,63±0,02*	0,63±0,02*	0,63±0,02*	0,6±0,02
Магистральные артерии:					
$V_{max}$ , см/с	ПрП	78,5±11,3*	80,2±8,9*	76,2±10,2*	88,3±9,34
	ЛвП	77,6±12,7	78,7±8,3*	77,5±8,2*	83,04±7,24
$V_{min}$ , см/с	ПрП	29,8±4,9*	30,1±4,4*	28,5±4,12*	35,7±3,64
	ЛвП	27,9±4,5	28,2±3,3	27,9±2,7	32,4±4,0
IR	ПрП	0,61±0,02*	0,63±0,03*	0,62±0,02*	0,59±0,02
	ЛвП	0,64±0,02*	0,64±0,02*	0,64±0,01*	0,61±0,02
Магистральные вены:					
$V_{ven\ min}$ , см/с	ПрП	6,1±2,02	5,07±3,9*	4,8±5,4*	8,8±4,9
	ЛвП	3,2±3,8*	4,5±4,9*	3,6±4,8*	7,8±4,9
$dV_{ven}$ , см/с	ПрП	17,4±4,1	19,2±3,9*	19,4±4,5*	15,1±3,9
	ЛвП	26,7±10,7*	22,2±6,3*	24,3±5,9*	18,7±5,4

\* $p < 0,05$  при сравнении с группой контроля

Лица с КПДСТ 3-5, КПДСТ $\geq$ 6 и КПДСТ 1-2 имели достоверно более высокие значения показателей IR магистральных и сегментарных артерий правой и левой почки, а также  $dV_{ven}$  левой почки в сравнении с группой контроля. При повышении количества признаков ДСТ (3-5 и  $\geq$ 6) достоверно ухудшается венозный отток по магистральной вене правой почки по сравнению с группой контроля ( $p<0,05$ ) (таб.6).

$dV_{ven}$  правой почки лиц с ДСТ+СБС в отличие от лиц с ДСТ без СБС имела прямую умеренную корреляцию с наличием ПМК и показателями левого желудочка (ИММЛЖ, КДР, КДО, УО) (для лиц с ДСТ+СБС  $r_s=0,53, r_s=0,35, r_s=0,35, r_s=0,34, r_s=0,37$  соответственно).

$dV_{ven}$  левой почки лиц с ДСТ+СБС в отличие от лиц с ДСТ без СБС имела прямую умеренную корреляцию с наличием антимонголоидного разреза глаз, скоростью раннего трансмитрального кровотока (МК  $V_E$ ), ИКДР, а также обратную умеренную корреляцию с величиной верхнего сегмента тела (для лиц с ДСТ+СБС  $r_s=0,33, r_s=0,37, r_s=0,35, r_s=-0,39$  соответственно).

Среди лиц из группы контроля отмечалась прямая умеренная корреляция  $dV_{ven}$  ПрП с IR магистральной артерии правой почки ( $r_s=0,62$ ), а также  $dV_{ven}$  ЛвП с IR магистральной артерии левой почки ( $r_s=0,58$ ).

У пациентов с ДСТ+СБС по сравнению с пациентами с ДСТ без СБС отмечалась достоверная прямая умеренная корреляция с ЭХОКГ параметрами и размерами правой доли печени, а лица с ДСТ без СБС имели достоверную прямую умеренную корреляцию только с нарушением почечного венозного оттока. В рамках данного исследования нам не удалось найти объяснения данному факту, что заслуживает внимания и последующих исследований.

Показатели IR правой магистральной почечной артерии у лиц с ДСТ+СБС имели прямую умеренную корреляцию с морфометрическими показателями сердца (ИММЛЖ, КДР, КДО, КСР, КСО, УО) в связи с тем, что на почечный артериальный кровоток в значительной степени влияет состояние венозного оттока по магистральным венам, а правая почечная вена более короткая и на неё влияют кровоток в нижней полой вене и параметры сердца.

Для лиц с ДСТ практически отсутствуют данные литературы об особенностях почечного венозного оттока. В нашей работе у пациентов с ДСТ двухсторонние нарушения почечного венозного кровотока встречались в 8 раз чаще по сравнению со здоровыми лицами (без ДСТ) ( $\chi^2=7,7, p=0,006$ ).

У лиц с КПДСТ 3-5 и КПДСТ  $\geq$ 6 двухсторонние нарушения почечного венозного кровотока выявлялись чаще, а в группе с КПДСТ 1-2 не было выявлено отличий от группы здоровых по данному параметру.

Среди лиц с ДСТ и СБС двухсторонние нарушения почечного венозного кровотока встречались в 4,6 раза чаще, чем у здоровых ( $\chi^2=5,25, p=0,0437$ ), а при сравнении диспластических фенотипов, сопровождающихся СБС, между собой – в 1,2 раза чаще среди лиц с КПДСТ 3-5 по сравнению с КПДСТ  $\geq$ 6.

Нами было обнаружено, что повышают частоту выявления двухсторонних нарушений почечного венозного кровотока такие признаки ДСТ, как: ГМС+ПМК в 10,4 раза ( $p=0,002$ ), ГМС + сколиоз + ПМК – в 6,4 раза ( $p<0,05$ ).

Кроме того, среди лиц с двухсторонними нарушениями почечного венозного кровотока ПМК встречался в 4,25 раза чаще. В ходе анализа полученных данных, установлены комбинации признаков, которые в 11,5 раза (ПМК + СЗ + ГМС) и 10,1 раза (ПМК + СЗ + ГМС + сколиоз) чаще выявлялись у лиц с двухсторонними нарушениями почечного венозного кровотока ( $p < 0,01$ ).

Полученные фенотипические морфометрические признаки были использованы для разработки алгоритма ведения таких пациентов. В отношении развития СБС предложен следующий алгоритм: на этапе клинического обследования необходимо выявлять лиц с комбинацией признаков: ПП + сколиоз, а также сочетание их с СЗ и ГМС, которых затем классифицировать с помощью программы для ЭВМ «Способ прогнозирования суставного болевого синдрома у пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани» в группу высокого и низкого риска развития СБС. Для лиц с низким риском развития СБС рекомендовано ношение ортезов во время физических упражнений, использование супинаторов, выполнение комплекса упражнений с целью физической реабилитации, а для лиц с высоким риском – дополнительно к вышеперечисленным мероприятиям назначение хондропротекторов (при наличии рентгенологических признаков ОА). В отношении лиц с высоким риском наличия ПМК предложен следующий алгоритм: на этапе клинического обследования выявлять лиц с комбинацией признаков СЗ + ГМС и сочетание их со сколиозом и направлять на ЭХОКГ. Для лиц с высоким риском диагностирования двухсторонних нарушений почечного венозного кровотока: на этапе клинического обследования идентифицировать лиц с комбинацией признаков ГМС + ПМК и сочетание их со сколиозом и СЗ и направлять на доплерографию почечных сосудов. Кроме того, для выявления дефицита магния у лиц с ДСТ при массовом обследовании предложено использование опросника экспертов ЮНЕСКО, результаты которого имели корреляцию с сывороточной концентрацией магния.

На основании полученных результатов разработан «Способ прогнозирования суставного болевого синдрома у пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани» (патент на изобретение № 2622597), «Способ формирования тактики реабилитации лиц молодого возраста с костно-суставными признаками дисплазии соединительной ткани» (патент на изобретение №2651116) и получены 2 свидетельства о регистрации программ для ЭВМ: №2016660193 «Способ прогнозирования интенсивности суставного болевого синдрома у лиц с дисплазией соединительной ткани» и № 2016660194 «Способ классификации пациентов на группы по риску возникновения суставного синдрома по количеству признаков дисплазии». Использование компьютерных программ позволяет на доврачебном этапе скринингового обследования большого контингента молодых людей определить группы пациентов с высокой вероятностью развития СБС и определить пациентов, нуждающихся в коррекционных вмешательствах для предотвращения прогрессирования нарушений здоровья.

Среди лиц старшей возрастной группы (26-44 лет) признаки ДСТ были выявлены у 82,4%, из них всего у 17,6% обследованных отсутствовали признаки ДСТ (сколиоз, плоскостопие, ГМС), а у 22,1% был один признак дисплазии, у 25,2% – два, у 35,1% – три признака. Наиболее часто СБС локализовался в крупных суставах верхних и нижних конечностей (коленных, голеностопных, локтевых, тазобедренных, плечевых), а также мелких суставах кистей и стоп. Наиболее частой локализацией синовитов являлись коленные и голеностопные суставы. У 3,1% обследованных имелись энтезиты. СБС представлен в основном моно-(52,1%) и олигоартралгиями (35,5%), на долю полиартралгий приходится 12,4%.

В группе 26-44 лет с увеличением количества признаков ДСТ нарастало и количество пораженных суставов. Так, моноартралгии в группе с КПДСТ равном 3 встречались реже, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ). Олигоартралгии в группе с КПДСТ 1-2 выявлялись достоверно реже ( $p < 0,05$ ), чем в группе с КПДСТ равном 3, но чаще, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ).

В нашей работе впервые предложено использовать для отбора пациентов в группы физической реабилитации соотношения показателей про - (ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов: у пациентов с положительным ответом на физическую нагрузку (снижение соотношения ИЛ-6/ИЛ-10) систематические физические тренировки сопровождались положительными клиническими реакциями со снижением болевых ощущений, повышением мышечной активности. Сочетание сколиоза и ГМС достоверно чаще встречались у лиц с положительным ответом на физическую нагрузку. На основании полученных результатов нами разработан «Способ формирования тактики реабилитации лиц молодого возраста с костно-суставными признаками дисплазии соединительной ткани» (патент на изобретение №2651116). Мы использовали комплекс упражнений для укрепления мышц спины по А.Ф. Каптелину с последующим динамическим наблюдением в течение 1 года. В результате: среди лиц, продолживших соблюдение режима физической реабилитации ( $n=52$ ), по сравнению с лицами, не соблюдающими режим физической реабилитации ( $n=13$ ), отмечалась меньшая интенсивность суставного болевого синдрома (по ВАШ), лучшие показатели качества жизни, а также подвижности и силы пояснично-грудного сгибания и разгибания, латерального сгибания и разгибания шейного отдела позвоночника, пояснично-грудного латерального сгибания с помощью аппарата «DAVID BACK CONCEPT». Кроме того, было зафиксировано изменение цитокинового профиля, представленное в таблице 7.

При сравнении группы ДСТ до и после физической нагрузки по содержанию ИЛ-6 с группой здоровых лиц обнаружены достоверно большие значения данного показателя в группе лиц с ДСТ. На фоне физических нагрузок в группе лиц с ДСТ произошло снижение содержания ИЛ-6 ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты, вероятно, можно объяснить многогранным положительным эффектом комплекса тканевых и гуморальных сдвигов,

развивающихся при коррекции мышечной активности и снижении уровня болевых ощущений [Panagiotakos D. B., 2005; Pedersen B. K., 2003].

Таблица 7 - Динамика цитокинового профиля при динамическом наблюдении в группах

	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл
здоровые (по данным лаборатории, в которой проводился анализ) (n=21)	0,37±0,008	4,5±0,08
лица с ДСТ (n=65)		
исходно	0,65±0,012*	4±0,07*
через 14 дней физических тренировок	0,4±0,007*,**	4,27±0,075*,**
группа 1 (n=52)		
через 6 месяцев	0,35±0,006	4,0±0,07
через 12 месяцев	0,3±0,005	5,5±0,1
группа 2 (n=13)		
через 6 месяцев	0,5±0,009#	3,9±0,072#
через 12 месяцев	0,65±0,012♫	3,7±0,068♫

\*p<0,05 при сравнении с группой здоровых; \*\* p<0,05 при сравнении внутри группы n=65; # p<0,05 при сравнении группы 1 и группы 2 через 6 месяцев; ♫ p<0,05 при сравнении группы 1 и группы 2 через 12 месяцев

Содержание ИЛ-10 в группе здоровых лиц по сравнению с группой ДСТ (до и после физических нагрузок) было достоверно выше. На фоне физических нагрузок в группе лиц с ДСТ произошло повышение содержания ИЛ-10 (p<0,05).

Отмечено, что в группе лиц, приверженных к соблюдению рекомендованного режима физических нагрузок, через 6 месяцев уровень ИЛ-6 достоверно снизился, а ИЛ-10 повысился в сравнении с лицами, не соблюдавшими рекомендованный режим тренировок. Такая же динамика показателей ИЛ-6 и ИЛ-10 была отмечена в сравниваемых группах (соблюдавших и не придерживающихся рекомендованного режима тренировок) через 12 месяцев.

Нами была предпринята попытка определения наиболее удобной формы хондропротективной терапии. Для этого лицам в возрасте 26 – 44 лет были назначены препараты с доказанным «хондропротективным» действием (таб. 8).

Таблица 8 - Эффективность медикаментозной терапии остеоартрита

Препарат	Показатели	Интенсивность боли по ВАШ, см	Начало эффекта	Макс эффект	Приверженность к лечению	Побочные эффекты
Глюкозамин сульфат	исходно	3,0 [3;4]	2й день	5й день	60%	нет
	на фоне терапии	2,1 [1,25;2,75]				
Диацереин	исходно	3,2 [2,9; 3,5]	4й день	12й день	63,3%	нет
	на фоне терапии	2,0 [1,6; 2,3]				
Стерильный экстракт морских организмов	исходно	3,3 [3;4,2]	6й день	10 день	80%	нет
	на фоне терапии	1,8 [1,5;2,2]				

Установлено, что быстрое достижение положительного эффекта с применением крема на основе Глюкозамина сульфата (Хондроксид максимум)

сопровождалось ранним прекращением его использования, что ограничивает возможность накопительного влияния самого действующего вещества. Наиболее выраженная приверженность к соблюдению условий применения установлена в группе пациентов, использовавших стерильный экстракт морских организмов, состоящий из аминокислот, пептидов, глюкоидов и микроэлементов (Алфлутоп), что позволяет надеяться на возможность получения профилактического эффекта в предотвращении (или замедлении скорости развития) дегенеративных процессов у пациентов молодого возраста.

### **Заключение**

Полученные данные о сочетании признаков дисплазии соединительной ткани, предрасполагающих к развитию суставного болевого синдрома, а также учёт варианта цитокинового ответа на физическую нагрузку у этих лиц позволят индивидуализировать подходы к реабилитации суставного болевого синдрома у лиц с ДСТ. Помимо этого, предложено использовать данные об особенностях диспластического фенотипа, предрасполагающих к наличию нарушений внутрисердечной и почечной гемодинамики, для создания алгоритма ведения таких пациентов. Внедрение в практику разработанных нами компьютерных программ скринингового обследования пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани может при массовом обследовании большого контингента молодых людей определить лиц, нуждающихся в профилактической медикаментозной терапии и физической реабилитации.

Таким образом, в нашей работе показано, что использование специализированного комплекса физических упражнений, коррекции дефицита магния и применение «хондропротективной» терапии позволяет уменьшить выраженность дискомфортных проявлений нарушений функции суставов, улучшить показатели качества жизни.

### **Выводы**

1. Среди студентов ВУЗов г. Краснодар встречаемость трёх и более признаков дисплазии соединительной ткани составляет 63,3%. А в 25,2% случаев дисплазия соединительной ткани сопровождается развитием суставного болевого синдрома. Наиболее высокой диагностической точностью в отношении развития суставного болевого синдрома обладает комбинация сколиоз и плоскостопие, а также сочетание их с гипермобильностью суставов и отдельными признаками дисплазии, такими как гиперлордоз поясничного и гиперкифоз грудного отдела позвоночника, патология венозного русла нижних конечностей (ретикулярные вены, телеангиоэктазии).
2. У лиц с дисплазией соединительной ткани хронические заболевания суставов и позвоночника манифестируют в более раннем возрасте, у них выше интенсивность суставного болевого синдрома, чем у пациентов с подобной патологией, но без признаков дисплазии соединительной ткани.
3. У лиц с дисплазией соединительной ткани соотношение раннего и позднего пиков трансмитрального кровотока  $\geq 2$  встречается в 4,7 раза чаще, чем в

группе контроля, а при сочетании признаков положительный симптом запястья + ГМС + сколиоз + ПМК + двухсторонние нарушения почечного венозного кровотока - в 88% случаев. Определены сочетания признаков, повышающих вероятность выявления пролапса митрального клапана: симптом запястья + гипермобильность суставов в сочетании со сколиозом.

4. Двухсторонние нарушения почечного венозного кровотока в 8 раз чаще встречаются у лиц с дисплазией соединительной ткани по сравнению с лицами без дисплазии, что сопровождается достоверным повышением индекса резистентности в почечных артериях. Наиболее часто эти изменения выявляются при комбинации таких признаков дисплазии, как гипермобильность суставов + пролапс митрального клапана и их сочетании со сколиозом.
5. Положительный ответ на физическую нагрузку (снижение соотношения ИЛ-6/ИЛ-10) достоверно чаще встречается при сочетании сколиоза и гипермобильности суставов, регулярные физические тренировки у этой когорты пациентов уменьшают выраженность суставного болевого синдрома, повышают качество жизни.
6. Разработан алгоритм ведения пациентов с высоким риском суставного болевого синдрома, наличия пролапса митрального клапана и двухсторонних нарушений почечного венозного кровотока.
7. Показана эффективность применения немедикаментозных (физическая реабилитация) и медикаментозных мероприятий (хондропротекторы, препараты магния) в реабилитации суставного болевого синдрома и дефицита магния.

### **Практические рекомендации**

- Лиц с выявленными на этапе клинического обследования комбинациями признаков плоскостопие + сколиоз, а также сочетание их с симптомом запястья и ГМС, затем классифицировать с помощью программы для ЭВМ «Способ прогнозирования суставного болевого синдрома у пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани» на лиц с высоким и низким риском развития суставного болевого синдрома. Для лиц с низким риском развития суставного болевого синдрома рекомендовано ношение ортезов во время физических упражнений, использование супинаторов, выполнение комплекса упражнений с целью физической реабилитации, а для лиц с высоким риском – дополнительно к вышеперечисленным мероприятиям назначение хондропротекторов (при наличии рентгенологических признаков остеоартрита).
- Пациентов с выявленными на этапе клинического обследования комбинациями признаков симптом запястья + ГМС и сочетание их со сколиозом направлять на ЭХОКГ, так как у них высок риск наличия ПМК.
- Лиц с выявленными на этапе клинического обследования комбинациями признаков ГМС+ПМК и сочетание их со сколиозом и симптомом запястья

направлять на доплерографию почечных сосудов, так как у них высок риск наличия двухсторонних нарушений почечного венозного кровотока.

- Использование пробы с физической нагрузкой и динамическим исследованием цитокинового профиля (соотношение ИЛ-6/ИЛ-10) позволит выявить когорту пациентов для физической реабилитации суставного болевого синдрома.
- Для выявления дефицита магния у лиц с ДСТ при массовом обследовании предложено использование опросника ЮНЕСКО, результаты которого имели корреляцию с сывороточной концентрацией магния.
- Использование препарата стерильного экстракта морских организмов, состоящего из аминокислот, пептидов, глюкозидов и микроэлементов (Алфлутоп) при курсовом внутримышечном применении коротким курсом 20 инъекций 2 раза в год в качестве «хондропротективной» терапии у лиц с ДСТ и суставным болевым синдромом.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Заслуживают дальнейшей разработки полученные данные о корреляции у лиц с дисплазией соединительной ткани и суставным болевым синдромом показателей почечного венозного кровотока ( $dV_{ven}$ ) правой почки с морфометрическими показателями сердца и ПМК, а также левой почки со скоростью раннего трансмитрального кровотока ( $МК V_E$ ), ИКДР.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. **Особенности качества жизни лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и дефицитом магния / Н. Ю. Тихомирова, Л. Н. Елисеева, З. А. Басте, И. Г. Малхасян // Кубанский научный медицинский вестник.-2014.-Т.148,№6.-С.87-90.**
2. **Оценка качества жизни у молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и артралгиями по опроснику SF-36 / Н. Ю. Тихомирова, Л. Н. Елисеева, Н. П. Фёдорова, З. А. Басте, И. Г. Малхасян // Фундаментальные исследования.-2014.-№10.-С.1191-1195.**
3. **Тихомирова, Н. Ю.** Оценка сердечно-сосудистого риска у лиц молодого возраста с синдромом гипермобильности суставов / Н. Ю. Тихомирова, Л. Н. Елисеева, Н. П. Фёдорова // Актуальные проблемы современной ревматологии: сборник научных работ. - Волгоград, 2014.-С.139-140.
4. **Тихомирова Н. Ю.** Распространенность фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани и малых аномалий развития в студенческой популяции/ Н. Ю. Тихомирова // Медицинская наука: взгляд в будущее: сборник материалов межрегиональной конференции. - Ставрополь, 2014.-С.95-96.
5. **Елисеева, Л. Н.** Изучение профиля кардиоваскулярного риска у лиц молодого возраста с признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Л. Н. Елисеева, **Н. Ю. Тихомирова**, Н. П. Фёдорова // Актуальные вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения сердечно-сосудистых

заболеваний: материалы 13 съезда кардиологов Юга России.- Ростов-на-Дону, 2014. - С.47.

6. **Тихомирова Н. Ю. Особенности суставного болевого синдрома у девушек с признаками дисплазии соединительной ткани / Н. Ю. Тихомирова, Л. Н. Елисеева // Пермский медицинский журнал.- 2015. -Т. 32, № 4. - С. 37-42.**
7. **Тихомирова Н. Ю. Оценка риска развития остеопороза у лиц молодого возраста с признаками дисплазии соединительной ткани / Н. Ю. Тихомирова, Л. Н. Елисеева, Ж. З. Отарова // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге : сборник тезисов. - СПб,2015.-С.181.**
8. **Распространенность костно-суставных признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста / Н. Ю. Тихомирова, Л. Н. Елисеева, З. А. Басте, И. Г. Малхасян // Современная наука: актуальные проблемы и пути их решения.-2015.-№2.-С.59-64.**
9. **Елисеева Л. Н. Влияние недифференцированной дисплазии на индивидуальные показатели здоровья лиц молодого возраста / Л. Н. Елисеева, Н. Ю. Тихомирова, Н. П. Белозерова // Научно-практический журнал «Аспирант».-2015.- №5.-С.11-16.**
10. **Влияние физических нагрузок на уровень провоспалительных цитокинов у лиц молодого возраста с признаками дисплазии соединительной ткани / Н. Ю. Тихомирова, Л. Н. Елисеева, И. А. Харитоновна, С. В. Федак, Ю. С. Мизина, Е. В. Яковлева // III съезд терапевтов Северо-Кавказского федерального округа: сборник тезисов.- Ставрополь,2016.-С.110-111.**
11. **Особенности суставного болевого синдрома у молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н. Ю. Тихомирова, Л. Н. Елисеева, И. Г. Малхасян, З. А. Басте // Современные проблемы науки и образования.-2015.-№3.-С.6-7.**
12. **Фенотипические особенности лиц молодого возраста с суставным болевым синдромом / Н. Ю. Тихомирова, Л. Н. Елисеева, Л. Н. Порубайко, И. Г. Малхасян // Успехи современной науки.-2016.-Т.10,№11.- С.6-9.**
13. **Физическая реабилитация пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани и суставным болевым синдромом / Н. Ю. Тихомирова, Л. Н. Елисеева, О. И. Ждамарова, Д. С. Хотелев, И. В. Комякова // Кубанский научный медицинский вестник.-2017.-Т.162,№1.- С.134-139.**
14. **Особенности почечного кровотока у лиц с дисплазией соединительной ткани / Н. Ю. Тихомирова, Л. Н. Елисеева, О. И. Ждамарова, И. В. Семизарова // V Съезд терапевтов ЮФО: сборник тезисов.-Ростов-на –Дону,2017.-С.102-103.**
15. **Тихомирова Н. Ю. Особенности кардио-ренальных взаимоотношений у лиц с дисплазией соединительной ткани и двухсторонним нарушением почечного венозного кровотока / Н. Ю. Тихомирова, Л. Н. Елисеева, О. И. Ждамарова // Инновационные технологии в терапии: от клинических исследований к**

практике» : сборник материалов межрегиональной конференции.- Ростов-на-Дону, 2018.-С.121-123.

16. **Тихомирова Н. Ю.** Частота и характер эхокардиографических изменений у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани / Н. Ю. Тихомирова, Л. Н. Елисеева, О. И. Ждамарова // Съезд кардиологов ЮФО: сборник тезисов. - Краснодар, 2018.- С. 21-23.
17. Оценка частоты выявления суставного болевого синдрома среди лиц молодого возраста с костно-суставными признаками дисплазии соединительной ткани, обследованных в центре здоровья / **Н. Ю. Тихомирова**, Н. П. Белозёрова, Н. Ю. Мельникова, Р. Р. Османова // Профилактическая медицина: сборник тезисов. – Москва, 2018. – Т.21, №2.- С. 64.
18. Свидетельство 2016660194 Российская Федерация, Способ классификации пациентов на группы по риску возникновения суставного синдрома и количеству признаков дисплазии / А. А. Халафян, А. В. Каневцов, Л. Н. Елисеева, **Н. Ю. Тихомирова**. - №2016617535; заявл. 12.07.16; опубл. 08.09.16.
19. Свидетельство 2016660193 Российская Федерация, Способ прогнозирования интенсивности суставного болевого синдрома у лиц с дисплазией соединительной ткани / А. А. Халафян, А. В. Каневцов Л. Н. Елисеева, **Н. Ю. Тихомирова**. - №2016617551; заявл. 12.07.16; опубл. 08.09.16.
20. Пат.2622597 Российская Федерация, (51) МПК А61В 5/00 (2006.01) А61В 8/00 (2006.01) G 01N33/48 (2006.01). Способ прогнозирования суставного болевого синдрома у пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани / **Н. Ю. Тихомирова**, Л. Н. Елисеева, О. И. Ждамарова, А. Ю. Бледнова. - №2016127042; заявл. 05.07.16; опубл. 16.06.17, Бюл. №17.- 2 с.
21. Пат. 2651116 Российская Федерация, (52) СПК А61В 5/145 (2006.01). Способ формирования тактики реабилитации лиц молодого возраста с костно-суставными признаками дисплазии соединительной ткани / **Н. Ю. Тихомирова**, Л. Н. Елисеева, Л. Н. Порубайко. - №2017111540; заявл. 05.04.17;опубл. 18.04.18, Бюл.№11. – 2 с.

#### Список сокращений

ГМС	гипермобильность суставов
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
КДРЛЖ	конечный диастолический размер левого желудочка
КДОЛЖ	конечный диастолический объем левого желудочка
КДРПЖ	конечный диастолический размер правого желудочка
КПДСТ	количество признаков дисплазии соединительной ткани
КСРЛЖ	конечный систолический размер левого желудочка
КСОЛЖ	конечный систолический объем левого желудочка
ПМК	пролапс митрального клапана
ПП	продольное плоскостопие
СБС	суставной болевой синдром
СЗ	положительный симптом запястья