Міністерство охорони здоров’я України

Український центр наукової медичної інформації

та патентно-ліцензійної роботи

МЕТОД ОПТИМІЗАЦІЇ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ З ІДІОПАТИЧНИМ ПРОЛАПСОМ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

(методичні рекомендації)

Київ-2017

Міністерство охорони здоров’я України

Український центр наукової медичної інформації

та патентно-ліцензійної роботи

«УЗГОДЖЕНО»

В.о. директора Медичного

департаменту МОЗ України

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_А.О.Гаврилюк

« 19 » жовтня 2017 р.

**МЕТОД ОПТИМІЗАЦІЇ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ З ІДІОПАТИЧНИМ ПРОЛАПСОМ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА**

(методичні рекомендації)

Київ-2017

**Установа розробник:**

Харківський національний медичний університет

**Укладачі:**

академік НАМН України, д.мед.н, професор Біловол О.М. (057) 3702024

д.мед.н, професор Князькова І.І. (057) 3739006

к.мед.н., доцент Тверетінов О.Б. (057) 370-61-94

лікар вищої категорії Мазій В.В. (057) 3709062

**Рецензент:**

**Головний позаштатний спеціаліст зі спеціальності «Загальна практика**

**та сімейна медицина» Міністерства охорони здоров’я України, д.мед.н., професор Матюха Л.Ф.**

**ЗМІСТ**

с.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. | Перелік умовних скорочень | 5 |
| 2. | Вступ | 6 |
| 3. | Результати власних досліджень | 9 |
|  | Загальна характеристика хворих з ідіопатичним пролапсом мітрального клапана та методи дослідження | 9 |
|  | Клінічні ознаки ідіопатичного пролапсу мітрального клапана | 13 |
|  | Аналіз клінічних проявів дефіциту магнію та його вмісту в сироватці крові у пацієнтів з ідіопатичним пролапсом мітрального клапана  Вивчення показників вегетативного статусу, кардіогемодинаміки, реактивної та особистої тривоги у хворих з ідіопатичним пролапсом мітрального клапана | 14  14 |
|  | Лікування хворих з ідіопатичним пролапсом мітрального клапана | 19 |
| 4. | Висновки | 26 |
|  | Перелік рекомендованої літератури | 27 |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ВРС - варіабельність ритму серця

ДСТ - дисплазія сполучної тканини

ЛЖ – лівий шлуночок

ЛП – ліве передсердя

МК - мітральний клапан

ПМК – пролапс мітрального клапана

ЕКГ – електрокардіограма

Ехо-КГ – ехокардіографія

ФВ - фракція викиду

ЧСС – частота серцевих скорочень

АМо – амплітуда моди

ВР - варіабельність ритму

ДСТ - дисплазія сполучної тканини

ЕКГ – електрокардіограма

Ехо-КГ – ехокардіографія

ІН – індекс напруги регуляторних систем

КДО - кінцевий діастолічний обсяг

КДР - кінцевий діастолічний розмір

КСО - кінцевий систолічний об'єм

КСР - кінцевий систолічний розмір

ЛШ – лівий шлуночок

ЛП – ліве передсердя

МК - мітральний клапан

Мо - мода

ПМК – пролапс мітрального клапана

УО - ударний об'єм

ФВ ЛШ - фракція викиду лівого шлуночка

ЧСС – частота серцевих скорочень

LF/HF - співвідношення високочастотного і низькочастотного компонентів коливань ритму серця

pNN 50% - percentage of successive intervals differencing by more than 50 ms (показник кількості пар сусідніх серцевих циклів, які відрізняються між собою більше ніж на 50 мс)

RMSSD - квадратний корінь середніх квадратів різниці між суміжними RR-інтервалами.

SDNN - Standart deviation NN (стандартне відхилення тривалості нормальних інтервалів R-R)

**ВСТУП**

Пролапс мітрального клапана (ПМК) (МКХ 10: I34.1) або синдром пролабування мітрального клапана (МК) вважається однією з найбільш поширених аномалій клапанного апарату серця. Дані популяційних досліджень щодо поширеності ПМК суперечливі.

У дослідженні Framingham Heart Study поширеність синдрому ПМК у популяції 26 - 84 років (середній вік 56,7 ± 1,5) склала 2,4%, без відмінностей за статтю та віком. Максимальна поширеність даної патології (17-38%) відзначається у жінок (вдвічі частіше, ніж у чоловіків.) і осіб молодого віку. В інших дослідженнях відзначено, що частота виявлення ПМК в осіб молодого віку (18-27 років) становить від 4,3% до 8,1% і вище у спортсменів до 11-18%.

На сьогодення єдина термінологія і класифікація ПМК відсутня. Загальноприйнятим є розподіл ПМК за етіологією на первинний (ідіопатичний, вроджений) і вторинний. Первинний ПМК, слід розглядати в контексті генетично обумовленої мезенхімальної аномалії і, відповідно, в нозологічних рамках недиференційованої дисплазії сполучної тканини (ДСТ). Слід зазначити умовність терміна «первинний» або «ідіопатичний» стосовно ПМК, патогенетично зв'язаного з конкретною причиною - вродженим генералізованим дефектом сполучної тканини. Крім того, мітральні клапани при диференційованих спадкових синдромах і недиференційованій ДСТ, розрізняючись етіологічно, фактично ідентичні по патогенезу. Вторинний ПМК виявляється при ішемічній хворобі серця, хронічній ревматичній хворобі серця, міокардитах, гіпертрофічній кардіоміопатії, вроджених вадах серця та ін.

ПМК може виступати від клінічно нешкідливого «феномену ехокардіографії» до клінічно значущих ускладнень, які відзначаються у 2-4% випадків і, майже в абсолютній більшості випадків (95-100%) при наявності міксоматозної дегенерації стулок, тобто при синдромі ПМК. До них відносяться:

- гостра (внаслідок розриву сухожильних хорд і / або відриву папілярного м'язу) або хронічна мітральна недостатність (дисфункція і прогресуюче розширення лівого шлуночка (ЛШ) і лівого передсердя (ЛП);

- приєднання інфекційного ендокардиту (помірний ризик);

- тромбоемболії, частіше церебральні, пов'язані з тромбозами міксоматозно змінених мітральних стулок;

- порушення серцевого ритму і провідності;

- життєзагрозливі аритмії, раптова серцева смерть.

Раптова смерть є рідкісним ускладненням ПМК, трапляється менш ніж у 2% пацієнтів з ПМК протягом тривалого спостереження з щорічною смертністю менше 1%. Разом з тим ПМК є третьою за частотою (3-5%) причиною раптової серцевої смерті у спортсменів після вроджених аномалій коронарних артерій і гіпертрофічної кардіоміопатії. У більшості випадків раптова серцева смерть при ПМК аритмогенного генез і обумовлена​виникненням ідіопатичної шлуночкової тахікардії (фібриляції) або на тлі синдрому подовженого інтервалу QT. Факторами ризику раптової серцевої смерті у пацієнтів з ПМК є наявність вираженої мітральної регургітації і систолічної дисфункції ЛШ.

Особливе значення в розвитку ДСТ надається дефіциту магнію, який призводить до порушення формування сполучнотканинних структур опорно-трофічного каркаса серця, що обумовлює хаотичність розташування волокон колагену, порушення його синтезу і біодеградації. Таким чином, в умовах дефіциту магнію фібробласти виробляють неповноцінний колаген стулок мітрального клапана. З іншого боку, дефіцит магнію призводить до збільшення сумарної активності матриксних металопротеїназ та агресивнішої деградації колагенових волокон, що також погіршує механічну міцність сполучної тканини.

Не можна забувати і про те, що порушення структури і функції сполучної тканини при ПМК захоплює не тільки хордальний і стулковий апарат клапана, але і сполучнотканинну строму міокарда, приводячи в частині випадків до порушення синхронності скорочення як окремих груп м'язових волокон, так і в цілому міокарда, і, можливо, призводить до зниження його ізотропного резерву, ремоделюванню і в кінцевому підсумку до маніфестації ознак серцевої недостатності. Отже, хронічному дефіциту магнію відводиться ключова роль в патогенезі ПМК.

Оскільки пацієнти з ДСТ і ПМК – це в основному особи молодого і середнього віку, крім медичної, ця проблема набуває особливої соціально-економічної значущості. Відсутність вітчизняних рекомендацій щодо ведення пацієнтів з ПМК призводить до істотних відмінностей у лікувально-діагностичної тактиці лікарів клініцистів різних спеціальностей. У той же час більшість терапевтів, лікарів загальної практики та кардіологів розглядають мінімальні зміни при ПМК (пролабування і регургітацію), а також малі аномалії розвитку серця найчастіше, як варіант норми, і ця категорія пацієнтів рідко потрапляє під прискіпливе спостереження лікарів.

При проведенні дослідження у 79 хворих з ПМК і фенотипичними ознаками недиференційованої ДСТ виявлено високу частоту клінічних проявів синдрому соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи (94,9%), порушень серцевого ритму і провідності (89,8%) в осіб працездатного віку, що впливає на особливості клінічної картини ПМК. Дані результати свідчать про необхідність пошуку нових методів вивчення особливостей перебігу ідіопатичного ПМК на сучасному етапі, у зв’язку з чим доцільним є дослідження клініко-лабораторних ознак дефіциту магнію, стану вегетативної нервової системи, рівня реактивної та особистісної тривожності і розробка методів корекції виявлених порушень.

Методичні рекомендації містять методи діагностики і лікування пацієнтів з ідіопатичним ПМК. Наведені дані є фрагментом проведеної науково-дослідної роботи «Оптимізувати діагностику ураження органів-мішеней та лікувальну стратегію у пацієнтів з артеріальною гіпертензією молодого віку» 2014-2016 рр., (№ держреєстрації: 0114U003386).

Даний метод діагностики включає додаткове визначення клінічних і лабораторних ознак дефіциту магнію, а лікування хворих з ідіопатичним ПМК I і II ступеня з використаних препаратів магнію дозволяє зменшити частоту клінічних проявів нейровегетативних порушень у більшості обстежених пацієнтів, призводить до гармонізації функції вегетативної нервової системи, сприятливо впливає на диспластичні зміни і стан біоелектричної активності серця, а також психоемоційний статус пацієнтів, поряд з хорошим профілем безпеки та переносимості.

Методичні рекомендації видаються вперше, пропонуються для використання в клінічній медицині і призначені для лікарів: терапевтів, лікарів загальної практики-сімейної медицини та кардіологів.

**1 РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

**1.1 Загальна характеристика хворих з ідіопатичним пролапсом мітрального клапана та методи дослідження**

Дослідження проводилося на базі ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України» (м. Харків) в умовах клініко-діагностичної поліклініки.

У дослідження включено 79 хворих у віці 18-40 років, з яких 23 (29,1%) жінки і 56 (70,9%) чоловіки, направлених на обстеження у зв'язку з виявленням ПМК і фенотипічних ознак недиференційованої ДСТ. За даними еходопплеркардіографіі ПМК I ступеня виявлено у 46 пацієнтів і у 33 хворих - ПМК II ступеня. У 12 пацієнтів мітральна регургітація не визначалась. Встановлено, що митральная регургітація I ступеня спостерігалась у 37 пацієнтів і II ступеня - у 30 хворих. У 12 пацієнтів мітральна регургітація не визначалась.

Таблиця 1.1-Клінічна характеристика обстежених пацієнтів

|  |  |
| --- | --- |
| Показник | Загальна група (n=79) |
| ПМК I ступеня / II ступеня | 46 / 33 |
| Мітральна регургітація  I ступеня / II ступеня | 37 / 30 |
| ІМТ, кг/м² | 24,3 ± 1,6 |
| Зріст, см | 171,5 ± 1,8 |

Первинний огляд проводили з застосуванням спеціально розробленого опитувальника «ТЕСТ для попередньої діагностики дефіциту магнію», який включав докладний збір скарг, анамнез, фізикальний огляд на виявлення фенотипічних ознак недиференційованої ДСТ, а саме астенічної статури, гіпотрофії, радіально-лакунарного типу райдужної оболонки ока, переважання довжини IY-го пальця кисті над довжиною II-го, варикозного розширення вен нижніх кінцівок, що розвинулось в юнацькому віці, сколіотичної деформації хребта, деформації грудної клітини, переважання довжини II-го пальця стопи над довжиною I-го, викривлених мізинців, плоскостопості, відстовбурчених вушних раковин.

Критерії включення: чоловіки і жінки віком ≥18 років, наявність ідіопатичного ПМК; інформована згода пацієнта на участь в дослідженні.

Критерії виключення: вогнища хронічної інфекції, вроджений або набута вада серця, дегенеративно-запальні ураження міокарда, гемодинамічні порушення, патологія щитовидної залози, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, супутні захворювання внутрішніх органів, диференційовані форми ДСТ (синдром Марфана, Елерса-Данло та ін.), вік до 18-ти років.

З метою подальшого порівняння з пацієнтами з ПМК контрольну групу склали 28 практично здорових осіб без ДСТ, порівнянних за статтю та віком (14 чоловіків і 14 жінок, середній вік 35,6 ± 4,5), без факторів ризику хронічних неінфекційних захворювань і без морфофункціональних особливостей будови серця за даними ехокардіографії (Ехо-КГ).

Всім обстеженим особам проведено стандартні загальноклінічні, біохімічні та інструментальні обстеження. Електрокардіографія проводилась на аппарате ECG600G (Свідотство про державну реєстрацію № 11750/2012) при швидкості руху паперу 50 мм/сек.

Структурно-функціональні показники ЛШ серця оцінювали за допомогою ехо-доплеркардіографіі на ультразвуковому діагностичному сканері “LOGIQ 5” датчиком з частотою 7,5 МГц в положенні лежачи на лівому боці з парастернальної і апікальної чотирикамерних позицій.

Для виявлення міксоматозної дегенерації стулок МК застосовували критерії T.Takamoto і співавт. (1991). Діастолічну функцію ЛШ оцінювали за трансмітральним потоком в імпульсно-хвильовому доплерівському режимі, а також при аналізі руху фіброзного кільця МК методом тканинної доплерівської візуалізації. При доплерівському дослідженні оцінювали діастолічну функцію ЛШ за часом ізоволюмічного розслаблення (ЧІР), часу уповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (DT), максимальної швидкості раннього наповнення ЛШ (пік Е), максимальної швидкості передсерцевої систоли А і відношенню Е/А.

Для попередньої діагностики дефіциту магнію використовували тест- опитувальника «ТЕСТ для поередньої діагностики дефіциту магнію». Інституту мікроелементів ЮНЕСКО. Результати тесту інтерпретували таким чином: 0-9 балів - немає дефіциту магнію, 10-19 - група ризику щодо дефіциту магнію, 20-29 - помірний дефіцит магнію, 30-39 - дефіцит магнію, 40-56 - виражений дефіцит магнію.

Концентрацію магнію в сироватці крові визначали на автоматичному біохімічному аналізаторі «Humalyzer 2000» (межі нормальних коливань – 0,85 - 1,2 ммоль/л).

Для виявлення вегетативної дисфункції використовувався «Опитувальник для виявлення ознак вегетативних змін» (Вейн А.М., 2003). При сумі балів, що перевищує 15, передбачається наявність вегетативної дисфункції.

Для аналізу психологічного статусу хворих з ПМК досліджували ситуаційну та особистісну тривожність з використанням опитувальника тривожності Ч.Д.Спілберга (1973) в адаптації Ю.Л.Ханіна, що містить 40 питань. Результат оцінювали наступним чином: до 30 - низька тривожність, 31 - 45 - помірна тривожність, 46 і більше - висока тривожність.

Неспецифічні зміни функціонального стану центральної нервової системи вивчали методом непрямої реєстрації варіабельності серцевого ритму на кардіографічному комплексі холтерівського моніторингу «Кардіосенс». Проводилась реєстрація та автоматизована обробка сигналів ЕКГ з розрахунком параметрів тимчасового і спектрального аналізу, а також отриманих на їх основі індексів, запропонованих Р.М. Баєвським. Для аналізу вегетативної регуляції використовувалися наступні параметри:

- ІН - індекс напруги регуляторних систем, розраховували як ІН = АМо / 2 × ВР × Мо, де АМо - амплітуда моди - кількість кардіоінтервалів, відповідних діапазону моди (в %);

- ВР - варіаційний розмах - різниця між максимальним і мінімальним значеннями RR; Мо (мода) - найчастіше реєструєме значення RR;

- SDNN - стандартне відхилення тривалості нормальних інтервалів R-R;

- рNN 50 - відсоток від числа всіх аналізованих кардіоінтервалів;

- RMSSD - квадратний корінь середніх квадратів різниці між суміжними RR-інтервалами. Показник активності парасимпатичної ланки вегетативної регуляції. Чим вище значення RMSSD, тим активніше ланка парасимпатичної регуляції;

- LF/HF - індекс вагосимпатичної взаємодії, співвідношення високочастотного і низькочастотного компонента коливань ритму серця, який вказує на зміщення балансу в бік симпатичної або парасимпатичної нервової системи.

Після проведення початкового скринінгу пацієнти були розділені на 2 групи: 39 хворих (I група) – призначалася комплексна терапія, що включала β-адреноблокатор і магнія оротат по 500 мг тричі на добу протягом 6 місяців. У II групу увійшли 40 осіб, яким призначалась монотерапія β-адреноблокатором.

Призначення останнього було обумовлено наявністю у всіх обстежених пацієнтів клінічних ознак підвищення тонусу симпатичної нервової системи (кардіалгії, серцебиття, перебої в роботі серця, задишка та ін.). Зазначені групи пацієнтів з ПМК були порівнянні за віком, статтю, наявності порушень магнієвого обміну: клінічних (за даними опитувальника «ТЕСТ для попередньої діагностики дефіциту магнію») та біохімічних (визначення магнію у сироватці крові). Повторне дослідження проводилося через 6 місяців спостереження.

Всі пацієнти успішно завершили дослідження згідно з протоколом.дослідження. Побічні ефекти і небажані явища за 6 місяців терапії не зареєстровані. Ефективність терапії у кожного пацієнта оцінювали як клінічно значиму при зменшенні ступеня тяжкості (у балах) аналізованих параметрів (за результатами опитування за методом «ТЕСТ для поередньої діагностики дефіциту магнію», «Опитувальника для виявлення ознак вегетативних змін», опитувальника тривожності Ч.Д.Спілберга (1973) в адаптації Ю.Л.Ханіна), на 50% і більше від даних у вихідних умовах.

Статистична обробка результатів проводилася з використанням статистичних програм Statistica 6,0. Для кількісних показників розраховували середнє значення, середньоквадратичне відхилення і помилку середнього. Для «якісних» і «порядкових» показників визначали частоту виявлення показника у відсотках або частоту реєстрації різних рангових оцінок показника відповідно. При аналізі міжгрупових відмінностей показників розраховували значення t-критерію Стьюдента. У разі показників, виміряних за номінальною шкалою, достовірність відмінностей частоти виявлення показника в двох порівнюваних групах оцінювали за t-критерієм Стьюдента за допомогою перетворення Фішера, розраховували коефіцієнти лінійної кореляції та рангові кореляції. Відмінності середніх величин і кореляційні зв'язки вважалися достовірними при рівні значимості р < 0,05.

**1.2 Клінічні ознаки ідіопатичного пролапсу мітрального клапана**

Недиференційована ДСТ, одним з проявів якої є ПМК, характеризується поліморфізмом аномалій дизембріогенезу («стигм»), які представлені в фенотипі з різною частотою. При аналізі зовнішніх фенотипічних особливостей пацієнтів з ПМК в числі найбільш інформативних відзначені маркери ДСТ, зазначені в таблиці 2.

Таблиця 1.2- Поширеність зовнішніх фенотипічних маркерів у пацієнтів з ідіопатичним ПМК (n=79)

|  |  |
| --- | --- |
| Фенотипічні маркери | Частота виявлення, % |
| 1 | 2 |
| Астенічна статура | 67,0 |
| Гіпотрофія | 54,4 |
| Радіально-лакунарний тип райдужної оболонки ока | 54,4 |
| Переважання довжини IY-го пальця кисті над довжиною II-го | 50,6 |
| Варикозне розширення вен нижніх кінцівок, що розвинулось в юнацькому віці | 46,8 |
| Сколіотична деформація хребта | 41,8 |
| Деформація грудної клітки | 39,2 |
| Переважання довжини II-го пальця стопи над довжиною I-го | 32,9 |
| Викривлені мізинці | 29,1 |
| Плоскостопість | 29,1 |
| Відстовбурчені вушні раковини | 25,3 |

В ряді клінічних досліджень встановлено, що різні клінічні симптоми у хворих з ПМК також залежать від дефіциту магнію. Вивчення деяких аспектів обміну магнію і його впливу на динаміку перебігу ПМК є досить актуальним.

**1.3 Аналіз клінічних проявів дефіциту магнію та його вмісту в сироватці крові у пацієнтів з ідіопатичним пролапсом мітрального клапана**

Оцінка клінічних ознак дефіциту магнію дозволила встановити, що у пацієнтів I групи помірний дефіцит магнію визначено у 29 чол. (74,4%), ризик розвитку дефіциту магнію був у 6 чол. (15,4% ), ознаки дефіциту магнію були відсутні у 4 чол. (10,2% ). У хворих II групи помірний дефіцит визначений у 28 чол. (70%), ризик розвитку дефіциту магнію - у 8 чол. (20%) і у 4 чол.(10%) - ознаки дефіциту магнію були відсутні. Отже, у більшості хворих з ПМК I і II ступеня виявлено клінічні ознаки дефіциту магнію різного ступеня вираженості. Відмінності були статистично значущі в порівнянні з контрольною групою - p<0,01. При визначенні концентрації магнію в сироватці крові гіпомагнезіемія виявлена у 32 чол. (82%) хворих I групи і 32 чол. (80%) пацієнтів II групи. При цьому концентрації магнію в сироватці крові були в межах норми у 7 чол. (18%) в I групі і 8 чол. (20%) хворих II групи.

Концентрація магнію в сироватці крові є найчастіше використовуваним показником обміну магнію в організмі. Однак, рівень магнію в сироватці крові забезпечує лише приблизну інформацію про наявність чи відсутність дефіциту магнію. Гіпомагніємія однозначно вказує на дефіцит магнію, але її відсутність не виключає значного дефіциту магнію в тканинах. Концентрація магнію в сироватці крові не корелює з вмістом даного мікроелемента в інших біоматеріалах.

**1.4 Вивчення показників вегетативного статусу, кардіогемодинаміки, реактивної та особистої тривоги у хворих з ідіопатичним пролапсом мітрального клапана**

Припускається, що в патогенезі різноманітної клінічної симптоматики у хворих на первинний ПМК провідна роль відводиться порушенням функції вегетативної нервової системи зі збільшенням тонусу симпатичного відділу. Домінування адренергічних впливів при ПМК пов'язують як з підвищенням чутливості адренорецепторів до стимуляції, так і зі збільшенням їх загальної кількості.

Зміни вегетативного гомеостазу є настільки поширеним у хворих з первинним ПМК, що більшість дослідників вважають його облігатним проявом даної патології. Синдром соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи впливає на особливості клінічної картини ПМК.

Поширеність різних клінічних проявів вегетативної дисфункції у обстежених пацієнтів з ПМК представлена в таблиці 3.

Таблиця 1.3- Поширеність проявів вегетативної дисфункції у пацієнтів з ідіопатичним ПМК (n=79)

|  |  |
| --- | --- |
| Симптоми | Частота виявлення, % |
| Болі в серці | 94,9 |
| Серцебиття і перебої в роботі серця | 73,4 |
| Головні болі | 74,7 |
| Запаморочення | 73,4 |
| Гіпервентиляційний синдром | 63,3 |
| Порушення функції шлунково-кишкового тракту | 45,6 |
| Синдром Рейно | 37,9 |
| Порушення терморегуляції | 27,8 |
| Непритомність | 15,2 |

До проведення лікування у обстежених пацієнтів з ПМК середній бал за даними «Опитувальника для виявлення ознак вегетативних змін» (Вейн А.М., 2003) склав 45,9 ± 2,1 балів, а у здорових осіб - 12,3 ± 2,3 (р<0,001) балів. Дослідження вегетативного гомеостазу при аналізу варіабельності ритму серця (ВРС) продемонструвало переважання симатікотоніі у 56 (70,9%) обстежених пацієнтів. Крім характеру і вираженості вегетативних порушень хворі з ідіопатичним ПМК відрізнялися від практично здорових осіб також і різними циркадними біоритмами активності симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи. Отримані дані підтверджують значний внесок порушень вегетативної нервової системи в структуру основних клінічних проявів ідіопатичного ПМК.

У теперішній час вважається, що автономна нервова система має значення у виникненні різних порушень ритму серця. Відомо, що парасимпатична ланка пригнічує негативний адренергічний вплив на серце. Зниження вагусної активності і / або підвищення симпатичної може призводити до розвитку прогностично несприятливих порушень ритму серця.

Неінвазивне дослідження ВРС, що здійснюється за допомогою сучасних систем холтерівського моніторингу ЕКГ є найбільш інформативним методом контролю за гуморальною і вегетативно. нервовою регуляцією серцево-судинної системи в самих різних клінічних ситуаціях і дозволяє кількісно оцінити рівень регулюючих вегетативних впливів на судинний тонус і серцеву діяльність.

Аналіз параметрів ВРС до початку лікування дозволив встановити наявність вегетативних розладів у обстежених пацієнтів з ПМК (табл.4).

Таблиця 1.4 - Вплив різних схем лікування на параметри ВРС у пацієнтів з ПМК і вегетативною дисфункцією (М ± m)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник  ВРС | Група  здорових  (n=28) | I група (n=39) | | II группа (n=40) | |
| Вихідні  дані | Після лікування | Вихідні  дані | Після лікування |
| Мо, с | 0,82 ± 0,02 | 0,60 ± 0,03 | 0,83 ± 0,05\*\*\* | 0,62 ± 0,03 | 0,80 ± 0,06\*\* |
| ВР, с | 0,20 ± 0,02 | 0,14 ± 0,03 | 0,23 ± 0,02\*\* | 0,13 ± 0,02 | 0,18 ± 0,01\*\* |
| АМо, % | 31,5 ± 1,8 | 63,1 ± 2,3 | 41,9 ± 2,5\*\*\* | 63,0 ± 2,4 | 52,6 ± 2,5\*\* |
| ІН, ум.од. | 97,2 ± 3,3 | 341 ± 15,3 | 110 ± 16,0\*\*\* | 340 ± 12,8 | 179 ± 15,7\*\*\* |
| SDNN, мс | 83,1 ± 3,6 | 63,0 ± 3,1 | 80,2 ± 3,8\*\* | 63,3 ± 3,4 | 68,9 ± 3,2 |
| pNN 50, % | 29,8 ± 1,2 | 23,2 ± 1,3 | 29,5 ± 1,5\*\* | 23,8 ± 1,5 | 26,6 ± 1,3 |
| RMSSD, мс | 61,3 ± 3,2 | 47,3 ± 3,5 | 60,4 ± 3,7\*\* | 47,2 ± 3,5 | 51,2 ± 3,8 |
| LF/HF,ум.од. | 1,57 ± 0,3 | 2,30 ± 0,3 | 1,58 ± 0,2 | 2,27 ± 0,3 | 1,89 ± 0,4 |

Примітка 1. \* - достовірність відмінностей порівняно з вихідними даними; \* - р<0,05

Примітка 2. \*\* - р<0,01

Примітка 3.\*\*\* - р<0,001

Мо - мода

ВР - варіабельність ритму

АМо – амплітуда моди

ІН – індекс напруги регуляторних систем

SDNN - Standart deviation NN (стандартне відхилення тривалості нормальних інтервалів R-R)

pNN 50% - percentage of successive intervals differencing by more than 50 ms (показник кількості пар сусідніх серцевих циклів, які відрізняються між собою більше ніж на 50 мс)

RMSSD - квадратний корінь середніх квадратів різниці між суміжними RR-інтервалами.

LF/HF - співвідношення високочастотного і низькочастотного компонентів коливань ритму серця

Як видно з таблиці 4, у вихідних умовах у хворих з ПМК амплітуда моди перевищувала результати здорових осіб в 2 рази, індекс напруги в 3,5 рази (всі р <0,001), варіаційний розмах був знижений в 1,4 рази (р <0,05), що свідчить про превалювання активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Крім того, в порівнянні з контрольною групою у хворих з ПМК відзначено достовірне зниження загальної варіабельності ритму серця (SDNN) в 1,3 рази і зниження парасимпатичного компонента регуляції серцевого ритму (RMSSD) в 1,3 рази (всі р <0,001). Домінування симпатичних впливів над вагусними у пацієнтів з ідіопатичним ПМК, ймовірно, вказує на початково високий рівень впливу адренергічних стимулів при зазначеній патології.

На тлі терапії у пацієнтів обох груп відбулося зниження показників симпатичної активності (табл.4). Так, спостерігалося зниження індексу напруги в I групі на 67,7% (р <0,001) і в II групі на 47,3% (р <0,001); показника амплітуди моди - на 33,6% (р <0,001) і 16,5% (р <0,01); збільшення варіаційного розмаху на 64,3% (р <0,01) і 38,4% (р <0,01) відповідно. що свідчить про поліпшення вегетативного тонусу у пацієнтів II групи і про відновлення вегетативного балансу в I групі. У хворих з І групи, що отримували комплексну терапію з додаванням магнію оротату, спостерігався достовірно кращий результат проти ІІ групи за індексом напруги (на 62,7%; р <0,001) і варіаційному розмаху (на 21,6%; р <0,05 ) (табл.4). Таким чином, в І групі, що одержувала додатково магнію оротат, відзначена гармонізація функції вегетативної нервової системи.

Одночасно підвищувалися загальна варіабельність серцевого ритму (SDNN) і парасимпатичний компонент регуляції серцево-судинної системи (RMSSD). Зокрема, показник SDNN, що відображає сумарний ефект вегетативної регуляції кровообігу, у пацієнтів I групи підвищився на 27,3% (р<0,01), а в II групі - на 8,8% (р> 0,05) відповідно ( табл. 4); показник RMSSD, який вказує на активність парасимпатичної ланки вегетативної регуляції в I групі збільшився на 27,7% (р <0,01) і в II групі - на 8,47% (р> 0,05) відповідно; показник рNN 50 - міра переваги парасимпатичної ланки регуляції в I групі зростав на 27,1% (р<0,01) і в II групі - на 11,7% (р>0,05) відповідно (табл.4). Таким чином, у хворих ПМК з вегетативною дисфункцією комплексна терапія з додаванням магнію оротату приводила до більш вираженого зростання загальної варіабельності ритму, зниження активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи і відновленню вегетативного балансу.

Одним з частих симптомів ДСТ є аритмічний синдром. Патогенетичними факторами порушень серцевого ритму вважаються міксоматозна дегенерація провідної системи серця і стулок, особливо задньої, а також мітральная регургітація. У генезі надшлуночкових аритмій особливе значення надається подразненню субендокардіальних ділянок лівого передсердя регургітуючим струменем крові, що приводить до розвитку вогнищ ектопічного збудження. Миготлива аритмія розвивається зазвичай у хворих з атріомегалією, обумовленою гемодинамічно значимою мітральною регургітацією. У числі причин шлуночкових порушень ритму розглядають гіперсимпатикотонію, аномальну тракцію папілярних м'язів.

Поява пароксизмальних порушень ритму серця при ПМК нерідко буває обумовлена наявністю додаткових провідних шляхів - синдроми Вольфа-Паркінсона-Уайта і Клерка-Леві-Крітеско відзначається у 25-25% хворих з ПМК. Однак механізм синдрому передчасного збудження шлуночків безпосередньо не пов'язаний з пролабуванням мітральних стулок, найімовірніше має місце поєднання двох вроджених аномалій.

Встановлено існування причинного взаємозв'язку між шлуночковими і передсердними аритміями і внутрішньоклітинним вмістом магнію. Передбачається, що гіпомагніємія може сприяти розвитку гіпокаліємії. При цьому збільшується мембранний потенціал спокою, порушуються процеси деполяризації і реполяризації, знижується збудливість клітини. Сповільнюється провідність електричного імпульсу, що сприяє розвитку аритмій. Крім того, внутрішньоклітинний дефіцит магнію підвищує активність синусового вузла, знижує абсолютну і подовжує відносну рефрактерність.

Частота виявлення різних видів порушення серцевого ритму і провідності у обстежених пацієнтів за даними добового моніторингу ЕКГ представлена в таблиці 5.

Таблиця 1.5 - Показники добового моніторингу ЕКГ на тлі медикаментозної терапії

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник добового моніторування ЕКГ | I група (n=39) | | II група (n-40) | |
| Вихідні  дані | Після лікування | Вихідні  дані | Після лікування |
| ЧСС, уд/хв | 83,6 ± 3,6 | 68,8 ± 2,3\*\* | 82,7 ± 3,2 | 73,2 ± 2,3\* |
| Надшлуночкова екстрасистолія | 32,8±10,7 | 8,9 ± 4,9\* | 34,6±10,3 | 27,3±4,6 |
| Шлуночкова екстрасистолія | 198±13,8 | 26±11,6\*\* | 179±11,3 | 44±10,5\*\* |
| Пароксизмальна надшлуночкова тахікардія, % | 7,7 | 0 | 12,5 | 7,5 |
| Блокада правої ніжки пучка Гіса, % | 30,7 | 30,7 | 30,0 | 30,0 |
| Синдром ранньої реполяризації шлуночків, % | 33,3 | 0\* | 35 | 35 |

Примітка1. \* - достовірність відмінностей порівняно з вихідними даними;\* -р<0,05

Примітка 2.\*\* - р<0,001

Після курсу комплексної терапії з додаванням магнію оротату відповідно до результатів добового моніторингу ЕКГ (табл.5) відзначено істотне зниження частоти серцевих скорочень, кількості шлуночкових екстрасистол у пацієнтів з початковою екстрасистолією високою і низькою градацій, у половини пацієнтів шлуночкові екстрасистоли низької градації зникли повністю. Відзначено істотне зменшення суправентрикулярної екстрасистолії, причому, замість політопних і парних суправентрикулярних екстрасистол реєстрували монотопні і поодинокі ектопії. Антиаритмическая активність магнію оротату в даному випадку передбачається, обумовлена магнієм, що входить до його складу, - природним антагоністом кальцію, який надає мембраностабілізуючу дію, перешкоджає втраті калію кліткою, зменшує дисперсію інтервалу QT, а також послаблює симпатичний вплив на серце.

**1.5 Лікування хворих з ідіопатичним пролапсом мітрального клапана**

Включення магнію оротату в комплексну терапію протягом 6 місяців у пацієнтів з ідіопатичним ПМК I і II ступеня призводило до істотного збільшення вмісту магнію в сироватці крові з 0,61 ± 0,02 ммоль / л до 0,97 ± 0,03 ммоль / л (р <0,001). Причому, концентрація магнію в сироватці крові у пацієнтів I групи, які отримували комбіновану терапію β-блокатором і препаратом магнію оротату, склала 0,84 ± 0,04 ммоль/л і достовірно не відрізнялася від групи контролю, що, мабуть, відображає поповнення дефіциту магнію в досліджуваній популяції пацієнтів. У той же час у хворих II групи, які отримували монотерапію β-блокатором, істотних змін вмісту магнію в сироватці крові після проведеної терапії не відмічено (0,65 ± 0,03 ммоль / л).

Після проведеного лікування відмічено достовірне (р<0,05) зниження частоти клінічних проявів нейровегетативних порушень у більшості обстежених пацієнтів. Оцінюючи вплив терапії препаратами магнію на симптоматику і ступінь тяжкості всіх клінічних проявів у хворих ПМК, необхідно підкреслити достовірне поліпшення загального стану пацієнтів та зменшення частоти і ступеня тяжкості всіх клінічних синдромів і симптомів захворювання.

При цьому у пацієнтів І групи найбільш істотною була динаміка скарг астенічного характеру (p<0,05), на кардіалгії, серцебиття, перебої в роботі серця, головні болі, запаморочення; поліпшувалася переносимість помірного фізичного навантаження (p<0,05) в порівнянні з пацієнтами II групи. Клінічно значуще зменшення вираженості синдрому вегетативної дистонії відзначено у 27 хворих І групи (69,2%) на тлі прийому магнію оротату і у 19 хворих (47,5%) - у ІІ групі (p<0,05).

Аналіз ефективності медикаментозної терапії у пацієнтів з вегетативною дисфункцією показав позитивну динаміку клінічного статусу. Дані самооцінки самопочуття по Вейну А.М. (2003) показали, що сума балів в I групі знижувалася з 45,9 ± 2,4 до 16,8 ± 2,1 балів (р <0,001) і з 45,8 ± 2,2 до 29,8 ± 2, 1 (р <0,001) балів у II групі.

В цілому зменшення суми балів на 50% після лікування β-блокатором і магнію оротатом при вегетативній дисфункції розцінювалося як позитивний результат. На тлі терапії сума балів зменшилася в I групі на 63,4% і в II групі - на 34,9% (всі р <0,001), що свідчить про істотне зниження вегетативних ознак, при застосуванні комплексної терапії з додаванням магнію оротату.

Динаміка показників структурно-геометричного стану серця представлені в таблиці 6.

Аналіз параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки (дані Ехо-КГ) після проведеного комплексного лікування з додаванням магнію оротату дозволив зафіксувати у пацієнтів з ПМК достовірне зменшення розміру лівого передсердя (ЛП) в порівнянні з вихідними даними на 6,6% (р <0,05). У хворих обох груп відзначено незначне зростання кінцево-систолічного і кінцево-діастолічного розміру ЛШ, дещо більш виражене у ІІ групі. Цьому відповідало незначне збільшення ударного об'єму та фракції викиду ЛШ у пацієнтів I групи, в той час як у хворих II групи ударний об'єм не змінювався, а фракція викиду ЛШ навіть дещо знижувалася, але перебувала в межах нормальних значень. Отримані дані свідчать про сприятливий вплив магнію оротату на диспластичні зміни, що узгоджується з попередніми результатами клінічних досліджень.

Таблиця 1.6 - Динаміка структурно-геометричного стану серця у обстежених пацієнтів в процесі лікування (n=79)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник |  | I група (n=39) | II група (n=40) |
| ЛП, см | Вихідні дані | 3,51 ± 0,07 | 3,52 ± 0,06 |
| Після лікування | 3,28 ± 0,05\* | 3,46 ± 0,07 |
| КСР ЛШ, см | Вихідні дані | 3,34 ± 0,06 | 3,36 ± 0,04 |
| Після лікування | 3,35 ± 0,03 | 3,37 ± 0,03 |
| КДР ЛШ , см | Вихідні дані | 4,72 ± 0,05 | 4,74 ±0,06 |
| Після лікування | 4,74 ± 0,03 | 4,76 ± 0,04 |
| КСО ЛШ, мл | Вихідні дані | 40,3 ±1,2 | 40,7±1,3 |
| Після лікування | 41,3 ±1,3 | 42,5±1,3 |
| КДО ЛШ, мл | Вихідні дані | 112,0 ±1,5 | 112,4±1,6 |
| Після лікування | 113,5 ±1,7 | 113,9±1,6 |
| УО, мл | Вихідні дані | 71,9±1,4 | 71,7±1,2 |
| Після лікування | 73,5±1,2 | 71,6±1,3 |
| ФВ ЛШ, % | Вихідні дані | 63,3±0,7 | 63,5±0,8 |
| Після лікування | 64,7±0,6 | 62,6±0,6 |
| Е/А | Вихідні дані | 0,96 ± 0,06 | 0,97 ± 0,06 |
| Після лікування | 1,22 ± 0,03\* | 1,08 ± 0,04 |
| Ступінь мітральної регургітації | Вихідні дані | 1,08 ± 0,13 | 1,09 ± 0,16 |
| Після лікування | 0,62 ± 0,11\* | 1,03 ± 0,11 |

Примітка. \* - достовірність відмінностей порівняно з вихідними даними р<0,05

Аналіз характеристик діастолічної функції показав, що після проведеного лікування у пацієнтів I групи швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ (пік Е) збільшувалася на 14,9% (р<0,05) і на 7,8% (р<0,05) у II групі. Максимальна швидкість передсердної систоли А після закінчення лікування в I групі зменшилася на 9,6% (р<0,05) і на 7,1% (р<0,05) у пацієнтів II групи. Результатом відзначених змін зазначених швидкісних потоків у пацієнтів I групи стало істотне зростання співвідношення піків Е/А на 27,1% (p<0,05), що свідчило про поліпшення релаксації ЛШ і збільшення об’єму прийнятої ним крові в першу фазу діастоли. При цьому збільшення співвідношення Е/А на 11,5% (р<0,05) перевищувало результати ІІ групи, в якій достовірних змін не відмічено. Крім того, у пацієнтів I групи спостерігалося істотне (р<0,05) зменшення ступеня мітральної регургітації.

Аналіз психоемоційного стану у вихідних умовах показав, що у обстежених пацієнтів з ПМК спостерігалося підвищення рівнів тривоги за шкалою Ч.Д.Спілберга-Ю.Л.Ханіна, що пояснюється особливостями реагування хворих на виникнення захворювання і пов'язаними з цим змінами психологічного статусу, а також преморбідним особливостями особистості хворих. Так, ступінь реактивної і особистої тривоги склала відповідно (49,2±2,3) і (48,8±2,6) в I групі і (48,2 ± 2,4) і (47,7 ± 2,6 ) бали в II групі. Для більшості хворих з ПМК був характерний високий та помірний рівень реактивної та особистісної тривожності (табл.7).

Таблиця 1.7 Динаміка показників реактивної та особистої тривоги у пацієнтів з ідіопатичним ПМК (М ± m) під впливом терапії β-блокатором (ІІ група), та з додаванням магнію оротату (І група)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Рівень | Група | Вихідні дані | Після лікування |
| Реактивна тривожність | низький | I | 28,2±1,3 (n=2) | 28,1±1,2 (n=25) |
| II | 28,4±1,3 (n=2) | 28,5±1,4 (n=3) |
| помірний | I | 42,6±2,5 (n=16) | 33,9±2,3\* (n=11) |
| II | 40,8±2,6 (n=17) | 37,2±2,4 (n=18) |
| високий | I | 56,3±2,9 (n=21) | 46,1±2,7\* (n=3) |
| II | 56,1±2,5 (n=21) | 51,4±2,3 (n=19) |
| Особиста тривожність | низький | I | 28,5±1,5 (n=2) | 28,1±1,4 (n=27) |
| II | 28,6±1,6 (n=2) | 28,2±1,3 (n=3) |
| помірний | I | 42,8±2,6 (n=17) | 33,6±2,4\* (n=9) |
| II | 42,1±2,7 (n=19) | 39,3±2,3 (n=21) |
| високий | I | 55,9±2,8 (n=20) | 45,6±2,6\* (n=3) |
| II | 55,3±2,7 (n=19) | 53,1±2,3 (n=16) |

Примітка. \* - достовірність відмінностей порівняно з вихідними даними р<0,05

Результати дослідження дозволили встановити, що у пацієнтів II групи з низьким, помірним і високим рівнем реактивної і особистої тривоги в початкових умовах після проведеного лікування істотних змін не відзначено (табл. 7). У той же час після проведеного курсу комплексної терапії з додаванням магнію оротату спостерігалося виражене зменшення рівня реактивної тривоги на 36,8% (р<0,001) і особистої тривожності на 38,6% (р<0,001). Причому, терапія магнію оротатом виявилось була найбільш ефективною в групі з високим та середнім ступенем тривоги, про що свідчив перехід 25 (64,1%) і 27 (69,2%) пацієнтів І групи до низького рівня реактивної та особистої тривоги відповідно (табл.7).

У той же час у хворих І групи з низьким ступенем особистої тривожності в початкових умовах суттєвої динаміки цього показника не виявлено. Слід зазначити, що відмінність динаміки рівня ситуативної та особистої тривоги при комплексній терапії з додаванням магнію оротату і в групі порівняння виявилося статистично значущим (39,1%, р <0,001) і (46,6%, р <0,001), відповідно. Отримані дані свідчить про посилення специфічного впливу на збудливість кори головного мозку і підкіркових утворень, що модулює психоемоційні процеси в організмі. Отже, у хворих з ПМК на тлі комплексного лікування з додаванням магнію оротату спостерігалася позитивна динаміка реактивної та особистої тривожності, що свідчило про поліпшення психоемоційного стану пацієнтів.

**ВИСНОВКИ**

1. У 72,1% хворих з ідіопатичним ПМК I і II ступеня визначаються клінічні ознаки помірного дефіциту магнію і 81,0% пацієнтів - гіпомагнезіемія, асоційовані з порушенням вегетативної регуляції серцево-судинної системи у вигляді підвищення амплітуда моди в 2 рази, індексу напруги в 3,5 рази (всі р <0,001), зменшення варіаційного розмаху в 1,4 рази (р <0,05) в порівнянні з даними здорових осіб, що свідчить про превалювання активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Крім того, відзначено достовірне зниження загальної варіабельності ритму серця (SDNN) в 1,3 рази і зниження парасимпатичного компонента регуляції серцевого ритму (RMSSD) в 1,3 рази (всі р <0,001), а також зниженням рівня психологічного здоров'я, що виражалося у збільшенні числа осіб з високим і помірним рівнем реактивної і особистісної тривожності.

2. Комплексна терапія з додаванням магнію оротату протягом 6 місяців у пацієнтів з ідіопатичним ПМК I і II ступеня приводила в порівнянні з вихідними значеннями до покращення клінічного стану, зменшення вираженості синдрому вегетативної дистонії (згідно шкали самооцінки самопочуття по Вейну А.М. сума балів зменшилася на 63,4%, р <0,001), зменшення ступеня мітральної регургітації (на 42,6% р <0,05), розміру лівого передсердя (на 6,6%, р <0,05), поліпшення діастолічної функції ЛШ (співвідношення піків Е/А зростало на 27,1%, p<0,05), поряд з поповненням дефіциту магнію (концентрація магнію в сироватці крові збільшувалась з 0,61 ± 0,02 ммоль/л до 0,97 ± 0,03 ммоль/л; р<0,001 ).

3. Застосування комбінованої терапії з додаванням магнію оротату у пацієнтів з ПМК і вегетативною дисфункцією призводило до істотного покращання параметрів варіабельності ритма серця, що виражалося в зниженні індексу напруги на 67,7% (р <0,001) і відновлення вегетативного балансу за тимчасовими показниками варіабельності серцевого ритму (зростання загальної варіабельності серцевого ритму (SDNN) на 27,3%, парасимпатичного компонента регуляції серцево-судинної системи (RMSSD) на 27,7% і рNN 50 на 27,1% (усі р <0,01 ) і поліпшенні стану біоелектричної активності серця. Відзначено зниження рівня реактивної тривоги на 36,8% і особистої тривожності на 38,6% (усі р<0,001), що дозволяє збільшити функціональні можливості організму на тлі поліпшення психоемоційного стану.

**Перелік рекомендованої літератури**

1. Автандилов А.Г., Дзеранова К.М, Пухаева А.А., Манизер Е.Д. Магний и пролапс митрального клапана. Эффективность и точки приложения // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.- 2010.- №6(5).- С 677-684.

2. Бабочкина А.Р. Пролапс митрального клапана: история вопроса,дефиниции, проблемы // Український кардіологічний журнал.- 2012.- №5.- С. 99-104

3. Вейн А. М., Соловьева А. Д., Акарачкова Е. С. Магне В6 в лечении синдрома вегетативной дистонии. // Лечение нервных болезней. – 2003.- № 4.- С. 30–32.

4. Жарінов О.Й., Іванів Ю.А., Целуйко В.Й., Куць В.О., Орищин Н.Д., Вєрєжнікова Г.П., Жадан А.В., Єпанчінцева О.А., Мохначова Н.О., Васильєва Н.Ю., Логвінов Я.М., Понич Н.В. Тести з функціональної діагностики. Навчальний посібник для слухачів циклів спеціалізації та передатестаційних циклів. Видання 4-тє, доповнене і перероблене. – К.: Четверта хвиля, 2015. – 256 с.

5. Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы: Монография. – СПб.: Изд-во «ИВЭСЭП», 2012. – 160 с.

6. Клеменов А. Ошибки в диагностике и лечении первичного пролапса митрального клапана / А. Клеменов // Врач. - 2003. - № 3. - С. 22-24.

7. Коваленко В. Н. Некоронарогенные болезни сердца : практическое руководство / В. Н. Коваленко, Е. Г. Несукай. Киев : Морион, 2001.- 480 с.

8. Коркушко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. и др. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике. Возрастные аспекты. – К., 2002. – 191 с.

9. Кузнецова М.А. ЛІкарська експертиза юнаків призовного віку з пролапсом мітрального клапана // Медичні перспективи.- 2013.- Т. XVIII, №1.- С.70-74

10. Мартынов А.И., Акатова Е.В. Опыт длительного применения магнерота у пациетов с пролапсом митрального клапана // Евразийский кардиологический журнал.- 2011.- №1.- С.13-20.

11. Нечаева Г.И. Дрокина О.В., Мартынов А.И., Логинова Е.Н., Друк И.В., Лялюкова Е.А., Вершинина М.В. Основы курации пациентов с дисплазией соединительной ткани в первичном звене здравоохранения // Терапия. – 2015. - №1. – С. 29– 36.

12. Осовська Н.Ю. Первинний пролапс мітрального клапана: прояви та ускладнення // Український медичний вісник. Therapia – 2011.- №1 (54).

13. Пак Л.С., Завьялова А.И. Применение препаратов магния у пациентов, страдающих пролапсом митрального клапана // Трудный пациент.- 2014.- № 12.- С. 11-18.

14. Первичко Е.И., Зинченко Ю.П., Мартынов А.И. Диагностика нарушений регуляции эмоций у пациентов с пролапсом митрального клапана в процессе решения реабилитационных задач // Вестник восстановительной медицины.- 2016. - № 4. С.61-68.

15. Практикум з внутрішньої медицини: навчальний посібник / К.М. Амосова, Л.Ф. Конопльова, Л.Л. Сидорова, Г.В. Мостбауер та ін.. – К. : Украинский медичний вісник, 2012. – 416с.

16. «Протоколом надання медичної допомоги хворим із вродженими вадами серця» (Наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р.)

17. Торшин И.Ю., Громова О.А., Федотова Л.Э. и др. Хемоинформационный анализ молекулы оротовой кислоты указывает на противовоспалительные, нейропротективные и кардиопротективные свойства лиганда магния // Фарматека.- 2013.- № 13.- С. 95–103.