

Особенности аритмического синдрома у детей на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Г.И. Нечаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-2255-128X>, profnechaeva@yandex.ru

А.Н. Дакуко¹, <https://orcid.org/0000-0001-8390-343X>, doc-man85@mail.ru

Е.Н. Логинова¹, <https://orcid.org/0000-0002-0601-7044>, ekaterina.n.loginova@yandex.ru

И.В. Богатырев¹, <https://orcid.org/0000-0003-4016-2023>, ilyabogatyrev23339@icloud.com

И.В. Шарун², <https://orcid.org/0000-0002-3643-560X>, ivansharun@gmail.com

¹ Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

² Омский государственный технический университет; 644050, Россия, Омск, проспект Мира, д. 11

Резюме

Введение. При недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) наиболее значимым в плане прогноза для жизни является аритмический синдром. Поэтому важным остается внедрение в практику современных методов диагностики для предотвращения фатальных событий в детском и молодом возрасте.

Цель. Изучить особенности аритмического синдрома у детей с НДСТ во взаимосвязи с уровнем N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и структурными изменениями сердца.

Материалы и методы. В исследование включены 45 детей 10–17 лет с аритмическим синдромом на фоне НДСТ и 20 детей с нормальным ритмом сердца и единичными проявлениями НДСТ (группа контроля). Проведено изучение фенотипических маркеров НДСТ, уровня NT-proBNP, результатов мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ) и данных speckle-tracking-эхокардиографии.

Результаты и обсуждение. У детей с аритмическим синдромом на фоне НДСТ чаще встречались долихостеномелия, арахнодактилия, килевидная деформация грудной клетки II–III ст., сколиоз позвоночника II–III ст., гипермобильность суставов, голубые склеры. В структуре аритмического синдрома у детей с НДСТ преобладали гетеротопные нарушения сердечного ритма (желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия). При проведении speckle-tracking-эхокардиографии выявлено раннее ремоделирование миокарда у детей с аритмией на фоне НДСТ в виде снижения продольной деформации по переднему базальному сегменту и глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка. Установлена взаимосвязь между снижением локального продольного стрейна в переднем базальном сегменте и килевидной деформацией грудной клетки II–III ст., пролапсом митрального клапана, продольным плоскостопием, астенической формой грудной клетки, воронкообразной деформацией грудной клетки II–III ст. Выявлена ассоциация уровня NT-proBNP с диагностическим порогом НДСТ. При проведении корреляционного анализа у детей с аритмией на фоне НДСТ выявлена прямая средней степени зависимости статистически значимая взаимосвязь уровня NT-proBNP с частотой сердечных сокращений, наличием пролапса митрального клапана, нарушением сердечного ритма по типу желудочковой экстрасистолии.

Выводы. Результаты исследования в будущем будут внедрены в разработку индивидуальных программ ведения пациентов с дисплазиями соединительной ткани.

Ключевые слова: дети, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, нарушения сердечного ритма, диагностика, NT-proBNP

Благодарности: Авторы выражают благодарность за помощь в проведении исследования Н.А. Кириченко, младшему научному сотруднику ЦНИЛ ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; В.В. Потапову, к.м.н., доценту, доценту кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; А.В. Зыкиной, д.ф.м.н., заведующей кафедрой «Прикладная математика и фундаментальная информатика» факультета информационных технологий и компьютерных систем ОмГТУ.

Финансирование: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №22-25-20100 «Оценка структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, проживающих в Омске и Омской области».

Для цитирования: Нечаева ГИ, Дакуко АН, Логинова ЕН, Богатырев ИВ, Шарун ИВ. Особенности аритмического синдрома у детей на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Медицинский совет.* 2023;17(23):294–302. <https://doi.org/10.21518/ms2023-437>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of arrhythmic syndrome in children with nonspecific connective tissue disorder

Galina I. Nechaeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-2255-128X>, profnechaeva@yandex.ru

Anastasia N. Dakuko^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8390-343X>, doc-man85@mail.ru

Ekaterina N. Loginova¹, <https://orcid.org/0000-0002-0601-7044>, ekaterina.n.loginova@yandex.ru

Iliia V. Bogatyrev¹, <https://orcid.org/0000-0003-4016-2023>, ilyabogatyrev23339@icloud.com

Ivan V. Sharun², <https://orcid.org/0000-0002-3643-560X>, ivansharun@gmail.com

¹ Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

² Omsk State Technical University; 11, Mira Ave., Omsk, 644050, Russia

Abstract

Introduction. In case of nonspecific connective tissue disorder (NCTD), the most significant in terms of prognosis for life is arrhythmic syndrome. Therefore, it remains important to introduce modern diagnostic methods into practice to prevent fatal events in childhood and young people.

Aim. To study the features of arrhythmic syndrome in children with NCTD in relation to the level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and structural changes in the heart.

Materials and methods. A total of 45 children aged 10–17 years with arrhythmic syndrome due to NCTD and 20 children with normal heart rhythm and isolated presentations of NCTD (control group) were enrolled in the study. NSDT phenotypic markers, NT-proBNP levels, electrocardiogram (ECG) monitoring findings and speckle-tracking echocardiography data were studied.

Results and discussion. Children with arrhythmic syndrome and NCTD had more frequently dolichostenomelia, arachnodactyly, keeled chest deformity of II–III-degree, spinal scoliosis of II–III-degree, joint hypermobility, blue sclera. The structure of the arrhythmic syndrome in children with NCTD is – ventricular and supraventricular extrasystoles, paroxysmal supraventricular tachycardia. Speckle-tracking echocardiography showed a left ventricular strain in anterior basal segment and global longitudinal strain. There was association between a local longitudinal strain in the anterior basal segment and keeled chest deformity of II–III-degree, mitral valve prolapse, longitudinal flatfoot, asthenic shape of the chest, pectus excavatum deformity of II–III degree. There was association between the NT-proBNP level and the diagnostic threshold for NCTD. Patients with arrhythmic syndrome and NCTD had a direct, medium-degree significant correlation between the NT-proBNP level and heart rate, mitral valve prolapse and cardiac arrhythmia such as ventricular extrasystoles.

Conclusion. The results of the study will be implemented in the future in the individual programs for the management of patients with NCTD.

Keywords: children, nonspecific connective tissue disorder, heart rhythm disturbances, diagnosis, NT-proBNP

Acknowledgments: The authors wish to express their gratitude for the assistance in conducting the study to N.A. Kirichenko, Junior Research Associate, Central Research Laboratory of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education: Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; V.V. Potapov, Cand. (Med.), Associate Professor of Department of Internal Medicine and Family Medicine (Postgraduate Course), FSBEI HE Omsk State Medical University; A.V. Zykina, Head of Department of Applied Mathematics and Fundamental Informatics, Faculty of Information Technologies and Computer Systems, FSBEI HE Omsk State Medical University.

Financing: The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-25-20100 “Assessment of structural and functional changes of the myocardium in patients with nonspecific connective tissue disorder living in Omsk and the Omsk region”.

For citation: Nechaeva GI, Dakuko AN, Loginova EN, Bogatyrev IV, Sharun IV. Features of arrhythmic syndrome in children with nonspecific connective tissue disorder. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(23):294–302. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-437>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Под недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) в настоящее время принято понимать нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, приводящее к расстройству гомеостаза в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогрессирующим течением, определяющее особенности ассоциированной патологии [1–7]. Проблема распространенности НДСТ среди населения весьма актуальна, не является исключением и частая встречаемость диспластикообусловленной патологии у детей [8, 9]. Так,

в подростковом возрасте отдельные признаки НДСТ могут определяться с частотой от 14 до 85% [5, 10]. Именно подростковый возраст является критическим периодом формирования диспластических изменений, что связано с максимальным напряжением всех систем организма и увеличением общей массы соединительной ткани на фоне усиленного роста [5, 11–14]. В свою очередь, такая широкая представленность в организме соединительной ткани, составляющей строу всех органов и тканей, приводит к системности поражения, в т. ч. способствуя формированию патологии сердца и сосудов [1–7, 15, 16]. Уникальность структуры и функции соединительной ткани создают условия для возникновения

большого числа ее аномалий. К важнейшим висцеральным маркерам НДСТ относят множественные эктопические хорды желудочков, аневризму аорты и синусов Вальсальвы, двустворчатый аортальный клапан и ряд других изменений, которые могут быть как одиночными, так и множественными [6, 7]. Ряд исследователей отмечают значительную связь первичного пролапса митрального клапана (ПМК) с НДСТ [17]. Структурные особенности сердца у детей с НДСТ, деформации грудной клетки и позвоночника могут способствовать развитию аритмического синдрома: характерно смещение электрической оси сердца вправо, укорочение интервала PQ, суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолии, желудочковая тахикардия, синдром удлиненного QT [18, 19]. Аритмический синдром, в свою очередь, может определять танатогенез у лиц с НДСТ [12, 19, 20]. Такое пристальное внимание ученых-исследователей к аритмическому синдрому при НДСТ у детей связано не только с его частой диагностикой, но с высоким риском развития серьезных осложнений и наступления внезапной смерти. В последние годы значительно возросли случаи внезапной сердечной смерти (ВСС) среди детей, подростков и молодых лиц. ВСС составляет около 5% от всех случаев смерти детей (частота от 1,5 до 8,0 на 100 000 в год) [12, 21]. В связи с этим все более актуальным становится поиск возможностей ранней диагностики НДСТ и ассоциированной с ней патологии сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста. Так, в ряде исследований была показана роль N-концевого промозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) как ценного биомаркера, широко используемого в клинике для диагностики патологии сердечно-сосудистой системы (сердечная и почечная недостаточность, кардиотоксичность химиотерапевтических средств, ишемическая болезнь сердца и др.) [22–26]. Также отмечена взаимосвязь Nt-proBNP с жизнеугрожающими нарушениями сердечного ритма. Так, у 13% пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) средний уровень Nt-proBNP оказался значительно выше, чем у пациентов без ФП (2934 пг/мл vs 294 пг/мл, $p < 0,0001$). У пациентов без острой сердечной недостаточности (СН), но имеющих ФП, средний уровень Nt-proBNP был значительно выше, чем у пациентов, не страдающих ФП (932 vs 121 пг/мл, $p = 0,02$). Таким образом, уровень Nt-proBNP отражает прогностическую значимость в отношении развития жизнеугрожающих аритмий [27]. Внедрение в кардиологическую практику таких современных методов визуализации, как магнитно-резонансная томография (МРТ) и ультразвуковая методика speckle-tracking-эхокардиография (STE), позволяет расширить возможности диагностики кардиальной патологии, ремоделирования миокарда [28, 29]. При этом результаты STE хорошо коррелируют с анализом деформации с помощью магнитно-резонансной томографии [30]. В настоящее время описаны возможности применения методики STE при сердечной недостаточности, клапанной патологии, при заболеваниях перикарда, предпринимаются попытки применения STE для оценки функции левого предсердия [31–34]. Таким образом,

представляет большой научный интерес возможность применения STE в детской практике для ранней диагностики кардиальной патологии, в т. ч. при НДСТ и связанных с ней осложнений.

Цель исследования – изучить особенности аритмического синдрома у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и установить его возможную взаимосвязь с фенотипическими и висцеральными маркерами НДСТ, а также с уровнем N-концевого промозгового натрийуретического пептида и структурными изменениями сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе клиники ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России в 2022 г. проведено одномоментное сравнительное проспективное клиническое исследование с участием пациентов 10–17 лет с НДСТ. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол №7 от 6 апреля 2022 г.). До включения в исследование у всех родителей или иных законных представителей несовершеннолетнего получено информированное согласие на участие в исследовании. **Критерии включения в исследование:** наличие внешних и/или внутренних признаков НДСТ либо по совокупности признаков показатель прогноза течения НДСТ 17 и более баллов в соответствии с диагностическим алгоритмом, разработанным на основании подсчета суммарного показателя диагностических коэффициентов отдельных признаков; указание на наличие аритмического синдрома в анамнезе; возраст 10–17 лет (детский возраст). **Критерии исключения:** наличие дифференцированных, наследственных синдромов дисплазии соединительной ткани (синдром Марфана, Элерса – Данлоса и т. д.); деформации скелета в результате травматических повреждений; наличие острых или обострение хронических соматических заболеваний; наличие заболеваний, способных оказать влияние на результаты исследования (артериальная гипертензия, систолическая дисфункция левого желудочка сердца, пороки сердца, семейные формы нарушений липидного обмена, сахарный диабет, ожирение); использование препаратов, которые могут повлиять на результат исследования; невыполнение пациентом протокола исследования. В ходе исследования проводилась оценка клинико-анамнестических данных с углубленным изучением фенотипических особенностей и определением диагностического коэффициента НДСТ [13, 35]. В группу контроля включались дети, сопоставимые по возрасту и полу, с единичными признаками НДСТ либо малыми аномалиями развития, не соответствующими ни одному из фенотипов НДСТ. Согласно вышеперечисленным критериям было отобрано 65 детей, которые были распределены в 2 группы: группа 1 (группа исследования) – 40 детей с аритмическим синдромом на фоне НДСТ, группа 2 (группа контроля) – 25 детей (без

нарушений ритма и проводимости сердца) с единичными признаками НДСТ либо малыми аномалиями развития, не соответствующими ни одному из фенотипов НДСТ.

Наряду с анализом клинико-анамнестических данных, всем детям проводилось дополнительное лабораторно-инструментальное исследование: определялся НУП (референсный показатель – 125 пг/мл), проводилась электрокардиография (ЭКГ) и 3-дневное мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности сердечного ритма, что позволило подтвердить аритмический синдром и верифицировать нарушение сердечного ритма (НСР) у пациентов основной группы, определить возможные влияния вегетативной нервной системы на сердечный ритм. Кроме того, всем исследуемым проведена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) и STE с определением изменений продольной деформации миокарда левого желудочка (нижняя граница нормы для сканера Philips: -18%). Статистическая обработка данных проведена с помощью следующих пакетов для языка Python: SciPy, Pandas, Pyplot и Seaborn. Статистическую значимость различий определяли с использованием параметрического критерия t-Стьюдента в случае нормального распределения признака, при несоблюдении последнего – с использованием критерия Манна – Уитни. Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$. Значимость различий качественных показателей определяли с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Корреляционный анализ непрерывных признаков производился с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Для корреляционного анализа качественных показателей использовался коэффициент Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе обследовано 24 мальчика (60%) и 16 девочек (40%). Медиана возраста детей данной группы – 14 лет. Средний возраст – 13,2 года. В контрольной группе обследовано 16 мальчиков (66%) и 9 девочек (34%). Медиана возраста детей данной группы – 14 лет. Средний возраст – 13,4 года.

По результатам проведенной оценки признаков дисплазии соединительной ткани у пациентов группы 1, по сравнению с группой 2, преобладали следующие локомоторные маркеры НДСТ: долихостеномелия, арахнодактилия, килевидная деформация грудной клетки II–III ст., сколиоз позвоночника II–III ст., гипермобильность суставов, голубые склеры (рис. 1), что является статистически значимым ($p < 0,05$).

Наряду с этим, у детей 1-й группы чаще определялось продольное плоскостопие (72,5% vs 12%, $p < 0,05$) и неправильный прикус (57,5% vs 16%, $p < 0,05$). Диагностический коэффициент НДСТ у всех пациентов основной группы превышал 23 балла, что является значимым в плане неблагоприятного прогноза в отношении качества жизни при НДСТ и возможного прогрессирования заболевания (рис. 2).

Проведенная нами количественная оценка значимости НДСТ показала, что в группе 1 количество баллов варьировало от 23,5 до 70,65, Me – 45,78 [31,2; 52,7] в сравнении с группой 2, где диапазон значений варьировал от 3,99 до 23,89, Me – 7,14 [5,56; 13,71] ($p = 0,0$). Таким образом, НДСТ у детей 1-й группы была выраженной, а у детей 2-й группы единичные маркеры соединительнотканых нарушений не укладывались в диагноз «НДСТ», а расценивались как диспластическая стигматизация, что в целом является вариантом нормы в детском возрасте.

Несмотря на отсутствие достоверных различий в группах, у детей с выраженными проявлениями НДСТ (группа 1) чаще выявлялись такие маркеры, как астеническая грудная клетка (40%), воронкообразная деформация грудной клетки разной степени выраженности (37,5%), нарушения рефракции по типу миопии (30%) и астигматизма (12,5%). Стоит отметить, что наличие деформаций грудной клетки и позвоночника могут способствовать развитию аритмического синдрома и его прогрессированию у детей с НДСТ [1].

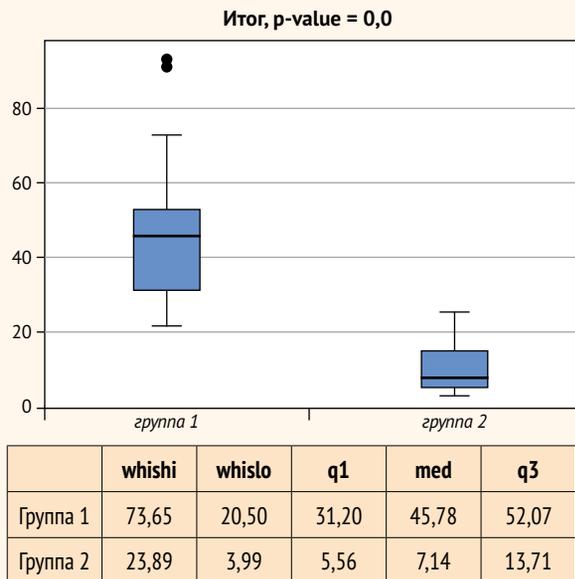
При анализе жалоб у пациентов двух групп было выявлено, что детей с выраженной НДСТ (группа 1) по сравнению с контрольной группой (группа 2)

● **Рисунок 1.** Маркеры недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей

● **Figure 1.** Markers of undifferentiated connective tissue dysplasia in children



● **Рисунок 2.** Количественные признаки выраженности недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей
 ● **Figure 2.** Quantitative characteristics of undifferentiated connective tissue dysplasia severity in children



достоверно чаще беспокоили боли в сердце (22,5% vs 8%) и быстрая утомляемость (15% vs 4%) ($p < 0,05$). Несмотря на отсутствие достоверных различий, у детей 1-й группы также чаще определялись эпизоды сердцебиений (15% vs 12%), головные боли (25% vs 20%), вазодепрессорные обмороки (10% vs 4%). Вышеперечисленные жалобы могут быть связаны не только непосредственно с кардиальной патологией у детей, но и с дисфункцией вегетативной системы, которая часто выявляется в детском возрасте и преобладает у лиц с НДСТ [1].

По данным ЭКГ, проведенной детям обеих групп, были установлены достоверные различия по вариантам аритмий ($p < 0,05$). У детей с выраженной НДСТ (1-я группа) определялись номотопные нарушения сердечного ритма (синусовая брадикардия – 25%, синусовая тахикардия – 17,5%), а также более клинически значимые гетеротопные нарушения сердечного ритма: желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) – 5%, наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭС) – 2,5%, пароксизмальная наджелудочковая экстрасистолия (НЖТ) – 2,5%. У большинства детей группы 2 с минимальным количеством признаков НДСТ нарушения сердечного ритма отсутствовали, у 40% определялась синусовая аритмия, которая расценивается как вариант нормы в педиатрической практике.

По результатам трехдневного мониторинга ХМЭКГ также были выявлены достоверные различия по гетеротопным нарушениям сердечного ритма ($p < 0,05$). Только у детей группы 1 определялись такие нарушения сердечного ритма, как желудочковая экстрасистолия (22,5%), наджелудочковая экстрасистолия (100%), неустойчивые пароксизмы наджелудочковой тахикардии (20%).

В ходе исследования у пациентов 1-й группы выявлена умеренной степени зависимости статистически значимая взаимосвязь гетеротопных нарушений сердечного

ритма по данным ХМЭКГ (наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия) с различными маркерами НДСТ, среди которых преобладали локомоторные признаки и патологии органов зрения (табл.).

Анализ variability сердечного ритма по ХМЭКГ также продемонстрировал межгрупповые различия по среднесуточной ЧСС (рис. 3). Так, у детей 1-й группы показатели ЧСС варьировали от 67,5 до 99 ударов в минуту, Me – 80 [76; 85] ударов в минуту; у пациентов 2-й группы ЧСС варьировала в диапазоне 64–92,5 ударов в минуту, Me – 76 [72,5; 80] ударов в минуту ($p = 0,03$).

По результатам трансторакальной ЭхоКГ нами выявлено наличие ПМК 1–2-й ст. у 26% пациентов группы 1, у детей группы 2 ПМК не определялся ($p < 0,05$). Полученные данные подтверждают ассоциацию ПМК с ДСТ многими исследователями и должны браться во внимание при стратификации риска ВСС [1].

Применение нами современного метода визуализации структуры сердца – STE у детей позволило

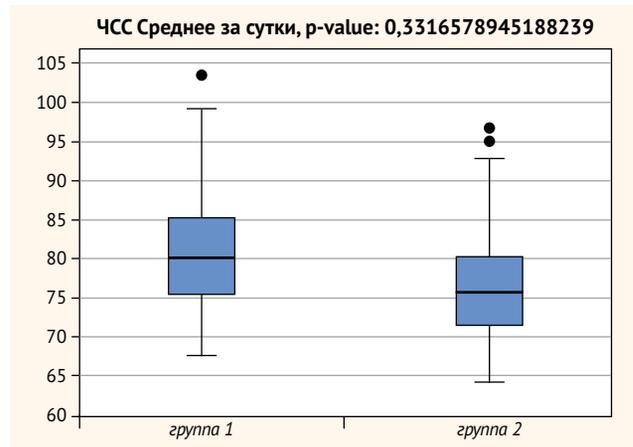
● **Таблица.** Корреляционная связь гетеротопных нарушений сердечного ритма с маркерами недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей 1-й группы

● **Table.** Correlation between heterotopic heart arrhythmias and undifferentiated connective tissue dysplasia markers in Group 1

г	p-value	Маркеры НДСТ
0,375	0,017	Долихостеномелия
0,423	0,006	Арахнодактилия
0,436	0,005	Готическое небо
0,466	0,002	Гипотония мышц
0,487	0,001	Килевидная деформация грудной клетки II–III ст.
0,546	0,0	Сколиоз позвоночника II–III ст.
0,557	0,0	Миопия
0,616	0,0	Продольное плоскостопие
0,646	0,0	Астигматизм

● **Рисунок 3.** Показатели среднесуточной частоты сердечных сокращений у детей при анализе variability сердечного ритма

● **Figure 3.** Values of average daily heart rate in children during analysis of heart rate variability



зафиксировать у 60% пациентов 1-й группы ($n = 24$) достоверное снижение продольной деформации по переднему базальному сегменту (диапазон значений от -19,5% до -26,5%, Me -24% [-22,7%; -24,8%]) в сравнении с группой 2, где диапазон значений варьировал от -21,3% до -26,3%, Me -24,9% [-23,8%; -55,8%] ($p = 0,007$) и глобальной продольной деформации (диапазон значений от -9% до -34,5%, Me -23,5% [-20%; -27,5%]) в сравнении с группой 2, где диапазон значений варьировал от -17,5% до -38,5%, Me -26% [-22,5%; -32%] ($p = 0,02$), что отражает процесс начального ремоделирования миокарда у детей с выраженной ДСТ за счет разрастания соединительной ткани, что, в свою очередь, может формировать электрическую нестабильность и аритмическую активность ткани, приводя в дальнейшем к серьезным нарушениям сердечного ритма [36–38].

В ходе исследования у пациентов группы 1 выявлена умеренной степени зависимости статистически значимая взаимосвязь между снижением локального продольного стрейна в переднем базальном сегменте, по данным STE, и килевидной деформацией грудной клетки II–III ст. ($r_1 = -0,362$, $p = 0,02$), пролапсом митрального клапана ($r_1 = -0,353$, $p = 0,03$) и продольным плоскостопием ($r_1 = -0,351$, $p = 0,03$). Кроме того, у пациентов той же группы определена слабой степени зависимости взаимосвязь между снижением глобальной деформации левого желудочка сердца и астенической формой грудной клетки ($r_1 = -0,327$, $p = 0,04$), воронкообразной деформацией грудной клетки II–III ст. ($r_1 = -0,313$, $p = 0,05$).

В ходе исследования отмечено статистически значимое повышение концентрации NT-proBNP у пациентов 1-й группы по сравнению с группой контроля (рис. 4). При этом средний уровень содержания в сыворотке крови NT-proBNP не превышал референсных значений.

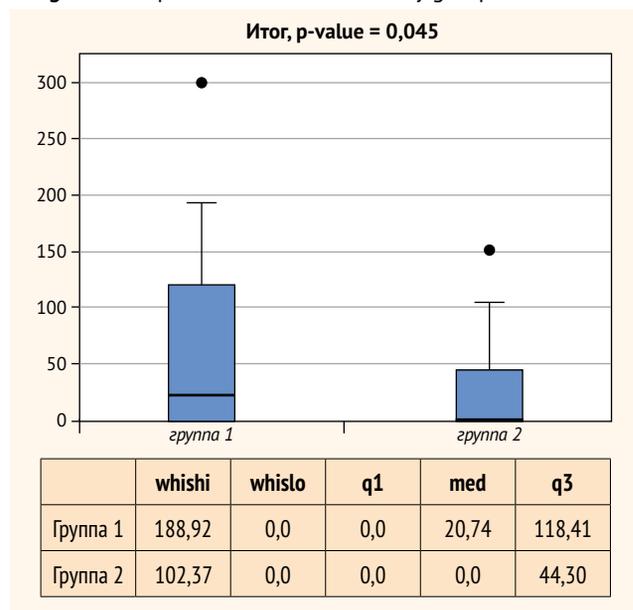
При проведении корреляционного анализа в группах пациентов с аритмическим синдромом на фоне НДСТ (r_1 – корреляции внутри группы 1) выявлена прямая средней степени зависимости статистически значимая взаимосвязь уровня Nt-proBNP: с ЧСС ($r_1 = 0,462$, $p = 0,010$), с уровнем диагностического порога НДСТ ($r_1 = 0,496$, $p = 0,001$), с наличием пролапса митрального клапана ($r_1 = 0,469$, $p = 0,002$), ЖЭС ($r_1 = 0,582$, $p = 0,045$); отмечена обратная слабой и средней степени зависимости статистически значимая взаимосвязь уровня Nt-proBNP с фракцией выброса по ЭхоКГ ($r_1 = -0,407$, p -value = 0,044). Однако достоверной корреляции между глобальной продольной деформацией левого желудочка с уровнем NT-proBNP не выявлено.

ВЫВОДЫ

Выявление ранних маркеров развития опасных нарушений ритма среди детей, подростков и лиц молодого возраста сохраняет свою актуальность [39]. Результаты проведенного исследования показали преобладание ряда маркеров дисплазии соединительной ткани у детей с аритмическим синдромом: долихостеномелия, арахнодактилия, килевидная деформация грудной клетки

● **Рисунок 4.** Результаты исследования уровня Nt-proBNP в исследуемых группах

● **Figure 4.** Nt-proBNP levels in the study groups



II–III ст., сколиоз позвоночника II–III ст., гипермобильность суставов, голубые склеры. В структуре аритмического синдрома у детей с недифференцированной соединительной тканью преобладали гетеротопные нарушения сердечного ритма (желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия), в то время как фибрилляции предсердий, атрио-вентрикулярной блокады II–III ст. не было выявлено. Полученные данные подтверждают результаты исследований с участием пациентов старше 18 лет с НДСТ [40, 41]. У детей и подростков с аритмическим синдромом на фоне НДСТ отмечена более частая встречаемость ПМК, что подтверждает роль пролабирования створок митрального клапана в аритмогенезе, по данным В. Essayagh et al. за 2023 г. [42, 43].

Современный метод визуализации структур сердца – speckle-tracking-эхокардиография оказался более точным, в отличие от трансторакальной эхокардиографии, и позволил выявить раннее ремоделирование миокарда у детей с аритмическим синдромом в виде снижения продольной деформации по переднему базальному сегменту и глобальной продольной деформации. Нами установлена взаимосвязь между снижением локального продольного стрейна в переднем базальном сегменте и килевидной деформацией грудной клетки II–III ст., пролапсом митрального клапана, продольным плоскостопием, астенической формой грудной клетки, воронкообразной деформацией грудной клетки II–III ст. Снижение продольного стрейна, впервые продемонстрированное у пациенток репродуктивного возраста с НДСТ, косвенно подтверждает полученные нами результаты и, кроме того, может отражать ранние стадии формирования фиброза миокарда [44, 45].

В нашем исследовании впервые была проведена оценка уровня NT-proBNP у детей с аритмическим синдромом

на фоне НДСТ, при этом у них определялась более высокая концентрация в сыворотке крови данного биомаркера, что косвенно может отражать ранние стадии увеличения объема экстрацеллюлярного матрикса в миокарде. При этом, по данным крупномасштабных исследований, даже незначительное повышение NT-proBNP может свидетельствовать о субклиническом развитии сердечно-сосудистой патологии, что позволяет своевременно выявлять пациентов с формирующимся нарушением структуры и функции сердца [22, 46–48]. Кроме того, нами была выявлена ассоциация уровня NT-proBNP с диагностическим порогом недифференцированной дисплазии соединительной ткани. При проведении корреляционного анализа

у пациентов с аритмическим синдромом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани выявлена прямая средней степени зависимости статистически значимая взаимосвязь уровня NT-proBNP с частотой сердечных сокращений, наличием пролапса митрального клапана нарушением, сердечного ритма по типу желудочковой экстрасистолии. В дальнейшем планируется внедрение результатов исследования в разработку индивидуальных программ ведения пациентов детского возраста с дисплазиями соединительной ткани.



Поступила / Received 01.11.2023

Поступила после рецензирования / Revised 17.11.2023

Принята в печать / Accepted 20.11.2023

Список литературы / References

- Аббакумова ЛН, Арсентьев ВГ, Кадурина ТИ, Копцева АВ, Краснова ЕЕ, Мамбетова АМ и др. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций. *Педиатрия*. 2016;7(4):5–36. <https://doi.org/10.17816/PED745-36>.
Abbakumova LN, Arsentiev VG, Kadurina TI, Koptseva AV, Krasnova EE, Mambetova AM et al. Multiorgan violations in connective tissue dysplasia in children. diagnostic and management standards. Russian draft recommendations. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(4):5–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PED745-36>.
- Гнусаев СФ. Дисплазия соединительной ткани у детей и подростков. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2013;92(4):13–18. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/330/2013_4_3738.pdf.
Gnusaev SF. Connective tissue dysplasia in children and adolescents. *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2013;92(4):13–18. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/330/2013_4_3738.pdf.
- Дедова ВО, Доценко НЯ, Боев СН. Распространенность дисплазии соединительной ткани (обзор литературы). *Медицина и образование в Сибири*. 2011;(2):1–11. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-displazii-soedinitelnoy-tkani-obzor-literatury>.
Dedova VO, Dotsenko NYa, Boev SN. Prevalence of connective tissue dysplasia (literature review). *Medicine and Education in Siberia*. 2011;(2):1–11. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-displazii-soedinitelnoy-tkani-obzor-literatury>.
- Кадурина ТИ, Аббакумова ЛН. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2008;(2):15–20. Режим доступа: <https://medvestnik.stgmu.ru/ru/archive/34.html>.
Kadurina TI, Abbakumova LN. Assessment of the severity of undifferentiated connective tissue dysplasia in children. *Medical News of North Caucasus*. 2008;(2):15–20. (In Russ.) Available at: <https://medvestnik.stgmu.ru/ru/archive/34.html>.
- Кадурина ТИ, Гнусаев СФ, Аббакумова ЛН, Адимова ИЛ, Антонова НС, Апенченко ЮС и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики, тактика ведения. Проект российских рекомендаций. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2014;93(5):2–40. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/342/2014_5_4120.pdf.
Kadurina TI, Gnusaev SF, Abbakumova LN, Adymova IL, Antonova NS, Apenchenko YuS et al. Hereditary and multifactorial disorders of connective tissue in children. Diagnostic algorithms, management tactics. Draft Russian recommendations. *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2014;93(5):2–40. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/342/2014_5_4120.pdf.
- Кильдиярова РР, Углова ДФ. Дисплазия соединительной ткани как конституциональная основа врожденных пороков сердца у женщин и их новорожденных детей. *Архив внутренней медицины*. 2015;24(4):38–42. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2015-0-4-38-42>.
Kildiyarova RR, Uglova DF. Connective tissue dysplasia as a constitutional basis of congenital heart defects in women and their newborn children. *Russian Archive of Internal Medicine*. 2015;24(4):38–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2015-0-4-38-42>.
- Галактионова МЮ, Моисеенко МА. Нарушение ритма сердца у детей с дисплазией соединительной ткани: клинические и гемодинамические параметры. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016;11(2.2):283–286. Режим доступа: <https://medvestnik.stgmu.ru/files/articles/427.pdf>.
Galaktionova MYu, Moiseenko MA. Cardiac arrhythmia in children with connective tissue dysplasia: clinical and hemodynamic characteristics. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2016;11(2.2):283–286. (In Russ.) Available at: <https://medvestnik.stgmu.ru/files/articles/427.pdf>.
- Арсентьев ВГ, Шабалов НР. Дисплазия соединительной ткани у детей как конституциональная основа полиорганных нарушений: вопросы классификации, критерии диагностики. *Вопросы практической педиатрии*. 2011;6(5):59–65. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_17010543_50246713.pdf.
Arsentiev VG, Shabalov NP. Connective tissue dysplasia in children as a constitutional basis of multiple organ disorders: classification issues, diagnostic criteria. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2011;6(5):59–65. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_17010543_50246713.pdf.
- Стажкина СН, Князев АД, Минаханов ИИ. Дисплазия соединительной ткани в современной клинической практике. *Современные инновации*. 2016;7(5):57–64. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/displaziya-soedinitelnoy-tkani-v-sovremennoy-klinicheskoy-praktike>.
Styazhkina SN, Knyazev AD, Minakhanov II. Connective tissue dysplasia in modern clinical practice. *Sovremennye Innovatsii*. 2016;7(5):57–64. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/displaziya-soedinitelnoy-tkani-v-sovremennoy-klinicheskoy-praktike>.
- Сичинава ИВ, Шишов АЯ, Белоусова НА. Особенности проявления гастроудоденальной патологии у детей с дисплазией соединительной ткани. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2012;91(4):6–10. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=324§ion=3452>.
Sichinava IV, Shishov AYa, Belousova NA. Features of manifestations of gastroduodenal pathology in children with connective tissue dysplasia. *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2012;91(4):6–10. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=324§ion=3452>.
- Шевнин ИА, Рагозина ОВ, Ильющенко НА, Рагозин ОН. Современное состояние проблемы недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей и подростков (обзор литературы). *Научный медицинский вестник Югры*. 2022;31(1):22–30. Режим доступа: <https://hmgma.ru/upload/Vestnyek-1-2022.pdf>.
Shevnin IA, Ragozina OV, Ilyushchenko NA, Ragozin ON. Current state of the problem of undifferentiated connective tissue dysplasia in children and adolescents (literature review). *Nauchnyy Meditsinskiy Vestnik Yugry*. 2022;31(1):22–30. (In Russ.) Available at: <https://hmgma.ru/upload/Vestnyek-1-2022.pdf>.
- Семенкин АА, Дрокина ОВ, Нечаева ГИ, Живилова ЛА, Женатов АБ. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как независимый предиктор структурно-функциональных изменений артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(3):29–34. Режим доступа: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/190/192>.
Semenkin AA, Drokina OV, Nechaeva GI, Zhivilova LA, Zhenatov AB. Non-specific congenital connective tissue disorders as an independent predictor of structural and functional arterial changes. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2013;12(3):29–34. (In Russ.) Available at: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/190/192>.
- Акатова ЕВ, Ананин ВВ, Арсентьев ВГ, Арутюнов ГП, Баранов АА, Бутолин ЕФ и др. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций). *Терапия*. 2019;33(7):9–42. <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.7.9-42>.
Akatoeva EV, Ananin VV, Arsentiev VG, Arutyunov GP, Baranov AA, Butolin EF et al. Undifferentiated connective tissue dysplasias (the project of guidelines). *Therapy*. 2019;33(7):9–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.7.9-42>.
- Суменко ВВ, Лебедькова СЕ, Челпаченко ОЕ, Каган НН. Клинико-эхографические особенности состояния сердечно-сосудистой системы у детей с пограничным расширением печеночных вен. *Вестник*

- Оренбургского государственного университета. 2013;158(9):123–126. Режим доступа: <http://vestnik.osu.ru/doc/1033/article/7255/lang/0>.
- Soumenko VV, Lebedkova SE, Chelapachenko OE, Kagan NN. Clinical and echographic features of the cardiovascular system in children with borderline dilatation of hepatic veins. *Vestnik of the Orenburg State University*. 2013;158(9):123–126. (In Russ.) Available at: <http://vestnik.osu.ru/doc/1033/article/7255/lang/0>.
15. Лялюкова ЕА. Структурно-функциональные особенности сосудов брюшной полости у пациентов с дисплазией соединительной ткани. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2012;(4):21–25. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/strukturno-funktsionalnye-osobennosti-sosudov-bryushnoy-polosti-u-patsientov-s-displaziyey-soedinitelnoy-tkani-1/viewer>.
Lyalyukova EA. Abdominal vascular structural and functional features in patients with connective tissue dysplasia. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2012;(4):21–25. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/strukturno-funktsionalnye-osobennosti-sosudov-bryushnoy-polosti-u-patsientov-s-displaziyey-soedinitelnoy-tkani-1/viewer>.
 16. Mansourian M. First growth curves based on the World Health Organization reference in a Nationally-Representative Sample of Pediatric Population in the Middle East and North Africa (MENA): the CASPIAN-III study. *BMC Pediatr*. 2012;12:149. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-149>.
 17. Арсентьев ВГ, Баранов ВС, Шабалов НП. *Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганной нарушенностей у детей*. СПб.: СпецЛит; 2015. 196 с.
 18. Гнусаев СФ. Синдром соединительнотканной дисплазии сердца у детей. *Лечащий врач*. 2010;10(8):40–44. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2010/08/15404079>.
Gnusaev SF. Syndrome of connective tissue dysplasia of the heart in children. *Lechaschi Vrach*. 2010;10(8):40–44. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2010/08/15404079>.
 19. Андриященко ИВ, Малинина ЕВ. Нарушение ритма и проводимости при дисплазии соединительной ткани сердца у работников железнодорожного транспорта. *Лечащий врач*. 2015;15(7):26–28. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/07/15436256>.
Andryushchenko IV, Malinina EV. Arrhythmias and conduction with connective tissue dysplasia heart the employees of railway transport. *Lechaschi Vrach*. 2015;15(7):26–28. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/07/15436256>.
 20. Яковлев ВМ, Хайт ГЯ, Гусев СВ. Электрофизиологическое ремоделирование левого желудочка при наследственной соединительнотканной дисплазии сердца: концептуальная модель электрогенеза. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2008;(2):18–21. Режим доступа: https://medvestnik.stgmu.ru/files/medvestnik_2008_2.pdf.
Yakovlev VM, Hite GYA, Gusev SV. Electrophysiologic remodeling of the left ventricle at hereditary connective tissue dysplasia of the heart: conceptual model of electrogenesis. *Medical News of North Caucasus*. 2008;(2):18–21. (In Russ.) Available at: https://medvestnik.stgmu.ru/files/medvestnik_2008_2.pdf.
 21. Пшеничная ЕВ. Внезапная сердечная смерть у детей. Часть 1. *Здоровье ребенка*. 2013;44(1):135–139. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vnezapnaya-serdechnaya-smert-u-detey-chast-1/viewer>.
Pshenichnaya EV. Sudden cardiac death in children. *Child's Health*. 2013;44(1):135–139. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vnezapnaya-serdechnaya-smert-u-detey-chast-1/viewer>.
 22. Чаулин АМ, Дупликов ДВ. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(45):55–61. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4140>.
Chaulin AM, Dupliakov DV. Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(45):55–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4140>.
 23. Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE et al. Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Am Heart J*. 2004;147(6):1078–1084. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.01.013>.
 24. Richards M, Di Somma S, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Ponikowski P et al. Atrial fibrillation impairs the diagnostic performance of cardiac natriuretic peptides in dyspneic patients: results from the BACH Study (Biomarkers in ACute Heart Failure). *JACC Heart Fail*. 2013;1(3):192–199. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.02.004>.
 25. King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Nephrylin Inhibition in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Clinical Review. *Pharmacotherapy*. 2015;35(9):823–837. <https://doi.org/10.1002/phar.1629>.
 26. Jhund PS, McMurray JJ. The nephrylin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart*. 2016;102(17):1342–1347. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306775>.
 27. Morello A, Lloyd-Jones DM, Chae CU, van Kimmenade RRJ, Chen AC, Baggish AL et al. Association of atrial fibrillation and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in dyspneic subjects with and without acute heart failure: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Am Heart J*. 2007;153(1):90–97. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.10.005>.
 28. Никифоров ВС, Лебедев ДС, Свистов АС. Роль эхокардиографических методик в оптимизации электрофизиологической ресинхронизации работы сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2006;(4):118–128. Режим доступа: http://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD_2006_4_118.
Nikiforov VS, Lebedev DS, Svistov AS. The value of echocardiographic techniques in optimization of heart electrophysiological resynchronization in patients with chronic heart insufficiency. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2006;(4):118–128. (In Russ.) Available at: http://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD_2006_4_118.
 29. Tanaka H, Nesser H, Buck T, Oyenua O, Jánosi RA, Winter S et al. Dysynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking and Resynchronization (STAR) study. *Eur Heart J*. 2010;31(14):1690–1700. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq213>.
 30. Chang SA, Lee SC, Kim EY, Hahn SH, Jang SY, Park SJ et al. Feasibility of single-beat full-volume capture real-time three-dimensional echocardiography and auto-contouring algorithm for quantification of left ventricular volume: validation with cardiac resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(8):853–859. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.04.015>.
 31. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zacà V et al. Echocardiography Study Group Of The Italian Society Of Cardiology. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med*. 2011;30(1):71–83. <https://doi.org/10.7863/jum.2011.30.1.71>.
 32. Abduch MC, Alencar AM, Mathias WJR, Vieira ML. Cardiac mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(4):403–412. <https://doi.org/10.5935/abc.20140041>.
 33. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Mondillo S. Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function. *Cardiovasc Ultrasound*. 2012;10:4. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-10-4>.
 34. Todaro MC, Choudhuri I, Belohlavek M, Jahangir A, Carerj S, Oreto L et al. New echocardiographic techniques for evaluation of left atrial mechanics. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(12):973–984. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jes174>.
 35. Мартынов А, Нечаева Г. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1.2):137–209. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037>.
Martynov A, Nechaeva G. Guidelines of the Russian scientific medical society of internal medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition). *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(1.2):137–209. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037>.
 36. Алиева АМ. Натрийуретические пептиды: использование в современной кардиологии. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2017;(1):26–30. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/natriyureticheskie-peptidy-ispolzovanie-v-sovremennoy-kardiologii-1/viewer>.
Alieva AM. Natriuretic peptides: use in modern cardiology. *Atmosfera. Novosti Kardiologii*. 2017;(1):26–30. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/natriyureticheskie-peptidy-ispolzovanie-v-sovremennoy-kardiologii-1/viewer>.
 37. Lisi M, Cameli M, Mandoli GE, Pastore MC, Righini FM, D'Ascenzi F et al. Detection of myocardial fibrosis by speckle-tracking echocardiography: from prediction to clinical applications. *Heart Fail Rev*. 2022;27(5):1857–1867. <https://doi.org/10.1007/s10741-022-10214-0>.
 38. Liu CY, Heckbert SR, Lai S, Ambale-Venkatesh B, Ostovaneh MR, McClelland RL et al. Association of Elevated NT-proBNP With Myocardial Fibrosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Col Cardiol*. 2017;70(25):3102–3109. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.044>.
 39. Нечаева ГИ, Мартынов АИ. *Современный подход при дисплазии соединительной ткани в кардиологии: диагностика и лечение*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 432 с.
 40. Andersen NH, Groth KA, Berglund A, Hove H, Gravholt CH, Stochholm K. Non-aortic cardiovascular disease in Marfan syndrome: a nationwide epidemiological study. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(7):1106–1115. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01858-3>.
 41. Singh J, Wanjari A. Cardiac Complications in Marfan Syndrome: A Review. *Cureus*. 2022;30(14):e29800. <https://doi.org/10.7759/cureus.29800>.
 42. Sabbag A, Essayagh B, Ramirez Barrera JD, Basso C, Berni A, Cosyns B et al. EHRA expert consensus statement on arrhythmic mitral valve prolapse and mitral annular disjunction complex in collaboration with the ESC Council on valvular heart disease and the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Heart Rhythm Society, by the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and by the Latin American Heart Rhythm Society. *Europace*. 2022;24(12):1981–2003. <https://doi.org/10.1093/europace/euac125>.
 43. Essayagh B, Sabbag A, El-Am E, Cavalante JL, Michelena HI, Enriquez-Sarano M. Arrhythmic mitral valve prolapse and mitral annular disjunction: pathophysiology, risk stratification, and management.

- Eur Heart J.* 2023;44(33):3121–3135. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad491>.
44. Сметанин МЮ. Показатели глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка у молодых женщин с дисплазией соединительной ткани. *Практическая медицина.* 2022;20(5):73–77. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2022-5-73-77>.
Smetanin MYu. Indicators of global longitudinal strain of the left ventricular myocardium in young women with connective tissue dysplasia. *Practical Medicine.* 2022;20(5):73–77 (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2022-5-73-77>
45. Сметанин МЮ, Ополонский ДВ, Мельников АВ, Пименов ЛТ, Чернышова ТЕ. Особенности деформации миокарда левого желудочка у пациенток репродуктивного возраста с дисплазией соединительной ткани. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2022;37(2):92–97. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-92-97>.
Smetanin MYu, Opolonskiy DV, Melnikov AV, Pimenov LT, Chernyshova TE. Features of left ventricular myocardial deformation in female patients of reproductive age with connective tissue dysplasia. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2022;37(2):92–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-92-97>.
46. Драккина ОМ, Шепель РН, Джиоева ОН. Натрийуретические пептиды: новые задачи – новые решения. *Кардиоаскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(7):3102. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3102>.
Drapkina OM, Shepel RN, Dzhiioeva ON. Natriuretic peptides: new problems – new solutions. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation).* 2021;20(7):3102 (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3102>.
47. Ullah A, Sajid S, Qureshi M, Kamran M, Anwaar MA, Naseem MA et al. Novel Biomarkers and the Multiple-Marker Approach in Early Detection, Prognosis, and Risk Stratification of Cardiac Diseases: A Narrative Review. *Cureus.* 2023;15(7):e42081. <https://doi.org/10.7759/cureus.42081>.
48. Almeida AG. NT-proBNP and Myocardial Fibrosis: The Invisible Link Between Health and Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(25):3110–3112. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.010>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.Н. Дакуко**
 Концепция и дизайн исследования – **Г.И. Нечаева**
 Написание текста – **А.Н. Дакуко, Е.Н. Логинова**
 Сбор и обработка материала – **А.Н. Дакуко, Е.Н. Логинова, И.В. Богатырев**
 Обзор литературы – **А.Н. Дакуко**
 Перевод на английский язык – **И.В. Богатырев**
 Анализ материала – **А.Н. Дакуко**
 Статистическая обработка – **И.В. Шарун**
 Редактирование – **Г.И. Нечаева**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Г.И. Нечаева**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Anastasia N. Dakuko**
 Study concept and design – **Galina I. Nechaeva**
 Text development – **Anastasia N. Dakuko, Ekaterina N. Loginova**
 Collection and processing of material – **Anastasia N. Dakuko, Ekaterina N. Loginova, Ilia V. Bogatyrev**
 Literature review – **Anastasia N. Dakuko**
 Translation into English – **Ilia V. Bogatyrev**
 Material analysis – **Anastasia N. Dakuko**
 Statistical processing – **Ivan V. Sharun**
 Editing – **Galina I. Nechaeva**
 Approval of the final version of the article – **Galina I. Nechaeva**

Информация об авторах:

Нечаева Галина Ивановна, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; profnechaeva@yandex.ru
Дакуко Анастасия Николаевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; doc-man85@mail.ru
Логинова Екатерина Николаевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; ekaterina.n.loginova@yandex.ru
Богатырев Илья Вячеславович, студент лечебного факультета, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; ilyabogatyrev23339@icloud.com
Шарун Иван Владимирович, старший преподаватель кафедры «Прикладная математика и фундаментальная информатика» факультета информационных технологий и компьютерных систем, Омский государственный технический университет; 644050, Россия, Омск, проспект Мира, д. 11; ivansharun@gmail.com

Information about the authors:

Galina I. Nechaeva, Doc. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Internal Medicine and Family Medicine with the course Additional Professional Education, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; profnechaeva@yandex.ru
Anastasia N. Dakuko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics with the course Additional Professional Education, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; doc-man85@mail.ru
Ekaterina N. Loginova, Candi. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Family Medicine with the course Additional Professional Education, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; ekaterina.n.loginova@yandex.ru
Ilia V. Bogatyrev, Student of the Faculty of General Medicine, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; ilyabogatyrev23339@icloud.com
Ivan V. Sharun, Senior Lecturer of the Department of Applied Mathematics and Fundamental Informatics, Faculty of Information Technologies and Computer Systems, Omsk State Technical University; 11, Prospect Mira, Omsk, 644050, Russia; ivansharun@gmail.com