

ДЕФОРМАЦИЯ МИОКАРДА И СИСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЯХ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

© Евгений Владимирович Тимофеев, Эдуард Геннадьевич Малев,
Эдуард Вениаминович Земцовский

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург,
Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Тимофеев Евгений Владимирович — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних
болезней. E-mail: darrieux@mail.ru

Поступила: 05.04.2021

Одобрена: 27.05.2021

Принята к печати: 24.06.2021

РЕЗЮМЕ: Ремоделирование сердца с развитием систолической дисфункции характерно для наследственных нарушений соединительной ткани, относящихся к группе фибриллинотопий, — синдрома Марфана и первичного пролапса митрального клапана. У таких пациентов выявляется утолщение миокарда и снижение локальной систолической деформации левого желудочка (ЛЖ) уже в молодом возрасте. К фибриллинотопиям относится также наиболее распространенный диспластический фенотип — марфаноидная внешность (МВ). Особенности локальной систолической деформации ЛЖ при МВ ранее не изучались. **Материалы и методы.** В исследование включено 120 лиц в возрасте от 18 до 25 лет (средний возраст $20,4 \pm 1,5$ года), из них 58 юношей и 62 девушки, и 111 больных старших возрастных групп (средний возраст $64,8 \pm 6,5$ года). Всем пациентам были проведены антропометрическое и фенотипическое обследования с оценкой костных признаков дизэмбриогенеза и ЭхоКГ-исследование по стандартному протоколу. **Результаты.** У молодых людей с МВ по сравнению с группой контроля оказался значимо толще миокард задней стенки и межжелудочковой перегородки, что обуславливает тенденцию к увеличению массы миокарда у таких пациентов. У пациентов старших возрастных групп с МВ выявляются признаки концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ. Локальная систолическая циркулярная деформация миокарда и ее скорость оказались достоверно ниже у пациентов с МВ в 3 из 4 сегментов на верхушечном и 4 из 6 сегментов на срединном уровне. Радиальная деформация и ее скорость была достоверно снижена в 5 из 6 сегментов на базальном уровне. **Заключение.** У пациентов с МВ уже в молодом возрасте определяется утолщение миокарда ЛЖ и снижение величины и скорости локальной циркулярной и радиальной систолической деформации. Эти изменения носят прогрессивный характер — к 5–6-м десятилетиям жизни появляется клинически значимая гипертрофия миокарда ЛЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: марфаноидная внешность; систолическая дисфункция; локальная сократимость левого желудочка; наследственные нарушения соединительной ткани.

LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL DEFORMATION AND DYSFUNCTION IN HEREDITARY DISORDERS OF CONNECTIVE TISSUES

© Eugene V. Timofeev, Eduard G. Malev, Eduard V. Zemtsovskiy

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Eugene V. Timofeev — Ph.D., Assistant Professor, Department of Propaedeutics internal medicine.
E-mail: darrieux@mail.ru

Received: 05.04.2021

Revised: 27.05.2021

Accepted: 24.06.2021

ABSTRACT: Remodeling the heart with the development of systolic dysfunction is typical for hereditary connective tissue disorders belonging to the group of fibrillinopathy — Marfan syndrome and the primary prolapse of the mitral valve. In such patients, the thickening of myocardial and

the reduction of the local systolic deformity of the left ventricle (LV) at a young age is detected. Fibrillinopathy also includes the most common dysplastic phenotype — marfanoid habitus (MH). Features of local systolic deformity of the left ventricle in the MH have not previously been studied. **Materials and methods.** The study included 120 persons between the ages of 18 and 25 (average age 20.4 ± 1.5 years), including 58 boys and 62 girls and 111 patients of older age groups (average age 64.8 ± 6.5 years). All the subjects was examined with anthropometric and phenotypic examinations with an assessment of bone signs of dysembryogenesis and EchoCG-study according to the standard protocol. **Results.** In young people with MH compared to the control group was significantly thicker myocardium of the back wall and interventricular septum, which leads to an increase in the mass of myocardial in such patients. Patients in older age groups with MH show signs of concentric myocardial hypertrophy. Local systolic circumferential strain of the myocardial and speed were significantly lower in patients with MH in 3 of 4 segments at the top and 4 out of 6 segments at the median level. Radial strain and speed was reliably reduced in 5 of the 6 segments at the base level. **Conclusion.** Patients with MH at a young age are defined thickening of myocardium of LV and reduces strain and speed of local circumferential and radial. These changes are progressive in nature — clinically significant LV myocardial hypertrophy appears to 50–60 years.

KEY WORDS: marfanoid habitus; systolic dysfunction; local deformation of the left ventricle; hereditary disorders of connective tissue.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из типичных проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы при наследственных нарушениях соединительной ткани (ННСТ) является развитие ремоделирования сердца, приводящее к формированию сердечной недостаточности и нарушениям сердечного ритма. Наиболее изученными ННСТ, для которых характерно развитие систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), являются классифицируемые ННСТ, имеющие согласованные четкие критерии выявления, — синдромы Марфана (СМ) и Элерса–Данло, а также первичный пролапс митрального клапана (ПМК). Характер ремоделирования сердца при этих ННСТ описан в литературе достаточно хорошо. При этом отмечается, что фракция выброса (ФВ) — основной показатель систолической функции ЛЖ — у таких пациентов длительно остается нормальным [5, 6, 26]. Более информативной для выявления начальных проявлений кардиомиопатии при СМ оказалась оценка локальной систолической деформации ЛЖ (стрейна) с использованием тканевого ультразвукового датчика [8, 26]. Методика оценки систолического стрейна показала свою информативность при гипертрофии миокарда ЛЖ, артериальной гипертензии без признаков гипертрофии, у больных субэндокардиальным инфарктом миокарда [4, 29].

Многие авторы указывают на снижение систолической деформации ЛЖ при СМ [10, 27, 28]. Для лиц молодого возраста с верифи-

цированным диагнозом СМ характерно снижение величины и скорости продольной систолической деформации нижней, передней и боковой стенок ЛЖ на всех уровнях — базальном, срединном и верхушечном [30]. Отмечено также уменьшение систолической радиальной деформации и ее скорости во всех оцениваемых сегментах. Снижение деформации ЛЖ сочетается с утолщением миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП) без существенного утолщения задней стенки (ЗС). Были выявлены также признаки снижения систолической функции ЛЖ — фракции укорочения и ФВ, а также увеличение конечно-диастолического размера ЛЖ. Следует отметить также, что, несмотря на то что ФВ у пациентов с СМ оказалась существенно ниже по сравнению с контрольной группой, все же не выходила за пределы нормы [30]. Более поздние исследования показывают не только снижение глобальной продольной и циркулярной деформации ЛЖ, но и более низкие значения ФВ ЛЖ у пациентов с СМ [26]. Кроме того, отмечается прямая корреляционная связь между характером генетической мутации гена фибриллина-1 (*FBN-1*) и степенью снижения глобальной деформации.

У пациентов с ПМК также описано увеличение конечного систолического и диастолического размеров ЛЖ [3, 11, 13, 25, 32]. Были обнаружены проявления кардиомиопатии при ПМК, заключавшиеся в снижении продольной деформации МЖП, и ее повышении в боковой, задней и нижней стенках ЛЖ. Повышение величины деформации должно рассматриваться как компен-

саторный механизм, обуславливающий в итоге сохранную ФВ. Не выявили также снижения ФВ и среди молодых спортсменов с ПМК [4].

Аналогичные данные о развитии кардиомиопатии описаны при некоторых типах синдрома Элерса–Данло [34]. Однако в свете новой классификации этого заболевания с выделением 13 типов, характер ремоделирования изучен недостаточно. Отмечается, что развитие кардиомиопатии у таких пациентов коррелирует с наличием ПМК. Таким образом, большинством исследователей признается наличие ремоделирования ЛЖ у пациентов с ННСТ, имеющими четко оговоренные диагностические критерии — СМ и ПМК.

Немногочисленные исследования, посвященные изучению морфометрических характеристик сердца у лиц с неклассифицируемыми формами ННСТ, демонстрируют те же тенденции, что и при СМ и ПМК. У больных инфарктом миокарда на фоне ННСТ несколько больше оказались такие показатели, как конечно-систолический размер, конечно-диастолический размер ЛЖ на фоне тенденции к утолщению миокарда ЛЖ — МЖП и ЗС и связанное с этим существенное увеличение индекса массы миокарда (ИММ) [1]. Таким образом, использование количественного подхода к диагностике неклассифицируемых ННСТ позволило выявить нарушения систолической и диастолической функций у таких пациентов. Между тем остаются не выделенными признаки, наиболее тесно коррелирующие с развитием систолической дисфункции. Не рассматривался ранее и вопрос о возможности развития ремоделирования в свете концепции о диспластических фенотипах. Уместно отметить, что кардиомиопатия, нередко сопутствующая ряду моногенных ННСТ и неклассифицируемых синдромов, может проявляться клинически не только систолической и/или диастолической дисфункцией, но и различными суправентрикулярными и желудочковыми аритмиями, а также вегетативной дисфункцией [14, 20, 24]. В свете сказанного представляет определенный интерес рассмотрение характера ремоделирования ЛЖ, развивающегося при диспластических фенотипах, характеризующихся костными признаками, наиболее распространенным из которых является марфаноидная внешность (МВ) [15, 16].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 120 лиц в возрасте от 18 до 25 лет (средний возраст $20,4 \pm 1,5$ года), из них 58 юношей и 62 девушки, и 111 больных старших возрастных групп (средний возраст

$64,8 \pm 6,5$ года). Всем пациентам были проведены антропометрическое и фенотипическое обследования с оценкой костных признаков дизэмбриогенеза. Диагностика МВ осуществлялась в соответствии с согласованными критериями, возрастными особенностями и уточненному нами алгоритму [2, 7, 9, 12]. О МВ говорили при выявлении не менее четырех костных признаков, при обязательном наличии арахнодактилии (выявление хотя бы одного из симптомов — симптома большого пальца и запястья) и долихостеномелии (выполнение хотя бы одного из двух коэффициентов) и выявлении по крайней мере одного из высокоспецифичных признаков — деформации грудной клетки и/или высокого арковидного неба [17, 18].

Для оценки локальной сократимости было обследовано 66 практически здоровых лиц молодого возраста. Эхокардиографическое исследование проводилось на ультразвуковом аппарате Vivid 7 Dimension (General Electric, матричный фазированный датчик 3,5 МГц), в 2D, доплеровском и цветном М-режиме по общепринятой методике. Измерения размеров и объемов камер сердца, фракцию выброса ЛЖ осуществляли согласно рекомендациям [31]. ММ определялась по формуле R.B. Devereux и соавт. (1986). Систолическая радиальная и циркулярная деформации оценивались в парастеральных коротких сечениях на трех уровнях с помощью методики speckle tracking при частоте кадров серошкального изображения 50–55 в секунду. В каждом сечении записывалось по одному кардиальному циклу с последующим анализом на рабочей станции EchoPAC'08 (GE Healthcare). Скорость деформации (strain rate) является производным от деформации показателем, она определялась как время, в течение которого происходит деформация миокарда, выражается в с^{-1} . Определение деформации и ее скорости проводилось согласно рекомендациям [33]. Оценка радиальной и циркулярной деформации миокарда ЛЖ проводилась посегментно, в каждом из 16 сегментов ЛЖ на трех уровнях (по 6 на базальном и срединном и 4 на верхушечном). Усреднение значений величины и скорости для радиальной и циркулярной деформации проводилось по уровням (базальный, срединный, верхушечный). Усреднение всех сегментов позволяло рассчитать глобальную деформацию и ее скорость.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У юношей с МВ по сравнению с группой контроля миокард ЗС ЛЖ и МЖП оказался значимо толще по сравнению с контрольной

группой. Это объясняет тенденцию к большей массе миокарда и ИММ у лиц основной группы (табл. 1).

Аналогичный анализ морфометрических характеристик сердца был проведен в группе лиц женского пола с МВ. Девушкам с МВ по сравнению с группой контроля свойственны большая толщина ЗС ЛЖ ($8,2 \pm 1,2$ vs $7,5 \pm 1,1$ мм, соответственно; $p=0,02$) и связанная с этим тенденция к увеличению ИММ ($79,4 \pm 12,7$ vs $70,9 \pm 14,2$ г/м²; $p=0,02$). При этом важно подчеркнуть, что ни у одного обследованного молодого возраста толщина миокарда не выходила за пределы нормальных значений. Таким образом, мы можем говорить только об относительно более толстом миокарде у пациентов с МВ.

При проведении такого же анализа среди лиц старших возрастных групп получены аналогичные данные о большей толщине миокарда ЛЖ среди пациентов с МВ. Эти изменения могут быть описаны как проявление концентрической гипертрофии у пациентов основной группы (табл. 2). Таким образом, изменения морфометрических показателей ЛЖ у лиц молодого и старшего возраста с признаками МВ аналогичны. Тенденция к большим значениям толщины миокарда ЛЖ, выявленная в молодом возрасте, подтверждается развитием гипертрофии ЛЖ в старших возрастных группах.

При оценке локальной систолической сократимости ЛЖ достоверных различий в величине продольной деформации у пациентов с МВ мы не выявили. Однако для циркулярной деформации (циркулярное укорочение ЛЖ) выявлены существенные изменения. Для пациентов с МВ по сравнению с контролем характерно значимое снижение величины циркулярной деформации большинства сегментов на срединном и верхушечном уровнях с недостоверным снижением глобальной циркулярной деформации ($-18,78 \pm 5,21$ vs $-21,52 \pm 6,09$; $p=0,06$). Для лиц с МВ характерно также снижение скорости циркулярной деформации ЛЖ. Достоверным это снижение было на срединном и верхушечном уровнях для четырех сегментов — переднего, базального, заднего и нижнего. Для остальных сегментов обнаружена недостоверная тенденция к снижению пиковой скорости циркулярной деформации. Обращает на себя внимание большее значение циркулярной деформации переднеперегородочных отделов на срединном и верхушечном уровнях с уменьшением ее скорости (рис. 1).

При оценке радиальной деформации у лиц с МВ выявлено снижение величины и скорости деформации всех сегментов на базальном

Таблица 1

Показатели морфометрии левого желудочка у юношей с марфаноидной внешностью

Показатель	Марфаноидная внешность (n=26)	Контроль (n=32)	p
МЖП, мм	$8,82 \pm 1,15$	$8,21 \pm 1,10$	0,04
ЗС, мм	$8,33 \pm 0,82$	$7,73 \pm 1,09$	0,02
ФВ, %	$67,04 \pm 5,82$	$66,22 \pm 6,75$	0,62
ММ, г	$157,58 \pm 52,37$	$134,95 \pm 45,16$	0,08
ИММ, г/м ²	$85,9 \pm 24,7$	$75,2 \pm 21,8$	0,08

Примечание: МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗС — задняя стенка; ФВ — фракция выброса; ММ — масса миокарда; ИММ — индекс массы миокарда.

Таблица 2

Морфометрические характеристики левого желудочка у лиц старших возрастных групп с марфаноидной внешностью

Показатель	Марфаноидная внешность (n=25)	Контроль (n=86)	p
Возраст, лет	$62,1 \pm 5,3$	$60,3 \pm 6,1$	0,19
Пол, мужчины	16–64,0%	45–52,3%	0,30
МЖП, мм	$11,5 \pm 1,2$	$10,5 \pm 1,3$	0,0008
ЗС, мм	$12,6 \pm 1,4$	$11,7 \pm 1,5$	0,008

Примечание: МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗС — задняя стенка.

уровне. В тех же сегментах на базальном уровне определяется и снижение скорости радиальной деформации ЛЖ. Скорость деформации на верхушечном уровне не отличалась в основной и контрольной группах. Глобальная систолическая скорость РД у лиц с МВ достоверно не различалась с контрольной группой (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные о развитии у пациентов с МВ ремоделирования ЛЖ, заключающегося в утолщении миокарда и увеличении массы миокарда, подтверждают правомерность отнесения МВ наравне с СМ к группе фибриллопатий. Аналогичные данные о развитии гипертрофии миокарда ЛЖ описываются у пациентов с СМ [27, 28, 30]. Таким образом,

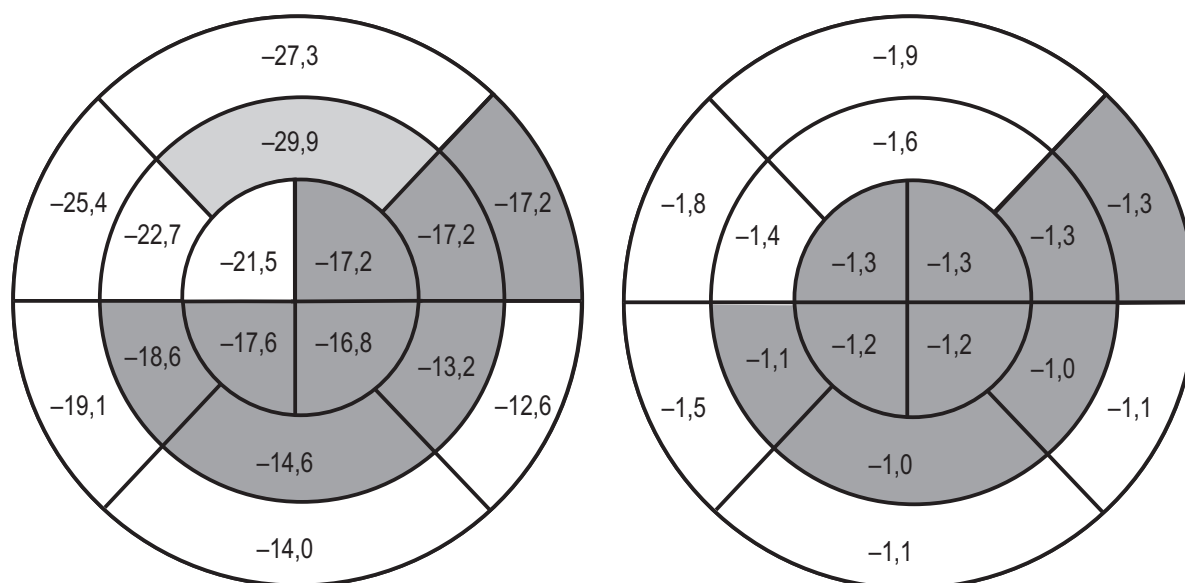


Рис. 1. Значения пиковой систолической циркулярной деформации (слева) и ее скорости (справа) у молодых пациентов с марфаноидной внешностью. Темно-серая штриховка — статистически достоверное снижение величины и скорости деформации; светло-серая штриховка — статистически достоверное повышение величины и скорости деформации; белый цвет — без существенных различий по сравнению с контролем

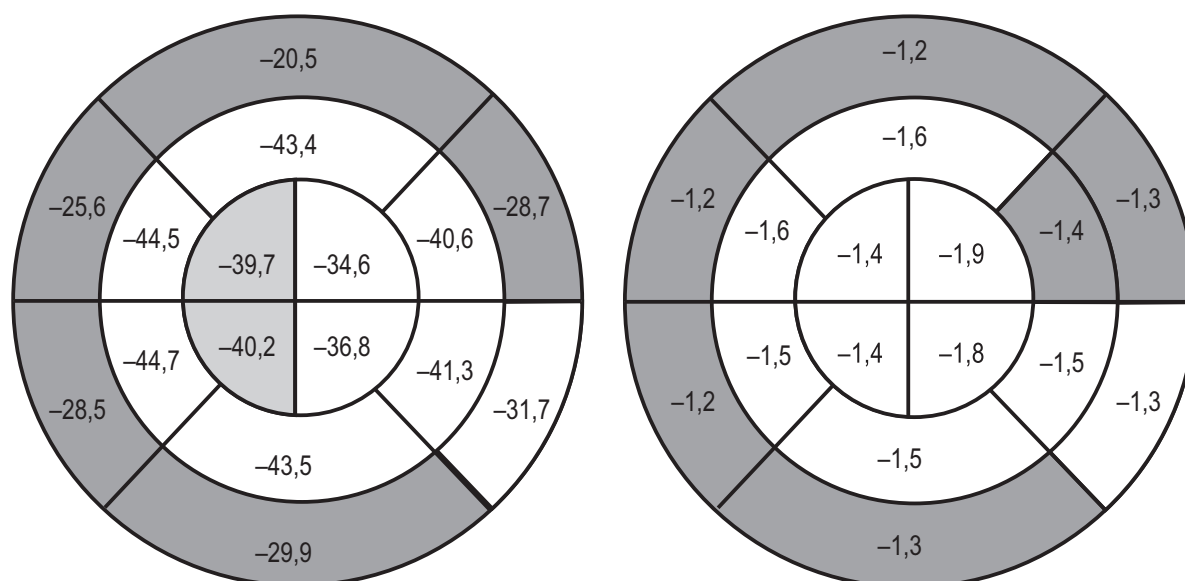


Рис. 2. Значения пиковой систолической радиальной деформации (слева) и ее скорости (справа) у молодых пациентов с марфаноидной внешностью. Темно-серая штриховка — статистически достоверное снижение величины и скорости деформации; светло-серая штриховка — статистически достоверное повышение величины и скорости деформации; белый цвет — без существенных различий по сравнению с контролем

можно говорить об однотипности и прогрессивности изменений со стороны сердца у пациентов с ННСТ, характеризующимися костными признаками дизэмбриогенеза. Если в молодом возрасте речь идет об относительно больших значениях толщины миокарда, не выходящих

за пределы возрастной нормы, то в старших возрастных группах (после 50 лет) у части пациентов выявляются уже значимые признаки концентрической гипертрофии ЛЖ. Развитие концентрической гипертрофии ЛЖ у пациентов с СМ сочетается со снижением систолической

регионарной сократительной способности, описанной уже в молодом возрасте [10]. Такие же изменения развиваются и у молодых пациентов с МВ [19, 21, 23].

Оказалось, что большая толщина миокарда ЛЖ у таких пациентов сочетается со снижением величины и скорости систолической циркулярной и радиальной деформации. Выявленное также некоторое повышение величины радиальной и циркулярной деформаций в некоторых сегментах ЛЖ носит, по-видимому, компенсаторный характер, направленный на сохранение глобальной систолической функции ЛЖ. Можно предполагать, что у пациентов старших возрастных групп с МВ выявленная концентрическая гипертрофия ЛЖ будет сочетаться с более выраженным снижением локальной систолической деформации миокарда и клиническими проявлениями сердечной недостаточности.

В качестве патогенетического механизма описанных изменений следует выделить активацию сигнального пути трансформирующего фактора роста- β (TGF- β). Известно, что активация этого цитокинового каскада характерна для всех больных СМ и половины пациентов с ПМК и МВ [22]. Одним из эффектов активации TGF- β является развитие фиброза миокарда в месте прикрепления папиллярных мышц у пациентов с МПК. Показано, что с активностью TGF- β ассоциирована и миксоматозная дегенерация створок митрального клапана при ПМК. Есть основания полагать, что определенный вклад локальный фиброз миокарда вносит в генез желудочковых нарушений сердечного ритма у пациентов с фибриллопатиями — СМ, ПМК и МВ. Кроме того, можно предполагать наличие генетически обусловленного дефекта соединительнотканного каркаса сердца у таких пациентов, что приводит к диспластическому ремоделированию сердца и магистральных сосудов. Это проявляется большим числом малых аномалий сердца, расширением корня аорты, формированием более толстого и менее компактного миокарда с разобщением сокращения отдельных слоев миокарда ЛЖ.

Таким образом, выявление костных признаков дизэмбриогенеза и выделение такого диспластического фенотипа, как марфаноидная внешность, позволяет с высокой степенью вероятности прогнозировать развитие ремоделирования сердца и появление систолической дисфункции у таких пациентов. Лица с МВ должны рассматриваться как группа высокого риска развития значимых изменений со сторо-

ны сердечно-сосудистой системы, имеющих прогрессирующее течение с максимумом проявлений после 50–60 лет. Дальнейшая разработка этой темы с привлечением дополнительных инструментальных и лабораторных исследований, в том числе МРТ сердца, иммуногистохимических анализов, а также гистологическим изучением структуры миокарда могли бы уточнить характер изменений сердечно-сосудистой системы у пациентов с диспластическими фенотипами, проявляющимися костными признаками дизэмбриогенеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алейник О.Н. Диастолическая дисфункция левого желудочка при инфаркте миокарда: аспекты оптимизации диагностики и лечения с учетом дисплазии соединительной ткани: Автореф. дис. канд. мед. наук. Ставрополь; 2010.
2. Вютрих Е.В., Тимофеев Е.В., Беляева Е.Л. и др. Особенности диагностики диспластических синдромов и фенотипов у лиц старших возрастных групп. Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. 2011; 3(4): 130–5.
3. Галактионова М.Ю., Майсенко Д.А. Нарушение ритма сердца у детей с дисплазией соединительной ткани: клинические и гемодинамические параметры. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016; 11(2. Вып. 2): 283–6.
4. Дзяк Г.В., Неханевич О.Б. Диастолическа функція лівого шлуночка у спортсменів з малими аномаліями розвитку серця. Клінічна медицина. 2015; 20(3): 10–5.
5. Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце: Аналитический обзор. Санкт-Петербург; 2007.
6. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца. Успехи физиологических наук. 2001; 32(3): 66–78.
7. Земцовский Э.В., Реева С.В., Малев Э.Г. и др. Алгоритмы диагностики распространенных диспластических синдромов и фенотипов. Теоретические подходы и практическое применение классификации. Артериальная гипертензия. 2009; 15(2): 162–8.
8. Земцовский Э.В., Тимофеев Е.В., Вютрих Е.В. и др. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Алгоритмы диагностики. Медицина: теория и практика. 2017; 2(2): 3–8.
9. Земцовский Э.В., Тимофеев Е.В., Малев Э.Г. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Какая из двух действующих национальных рекомендаций предпочтительна? Педиатр. 2017; 4 (8): 6–18. DOI: 10.17816/PED846-18.
10. Лунева Е.Б., Малев Э.Г., Коршунова А.Л. и др. Проявления кардиомиопатии у пациентов с синдромом

- Марфана и марфаноидной внешностью. Педиатр. 2016; 4 (7): 96–101. DOI: 10.17816/PED7496-101.
11. Малев Э.Г., Реева С.В., Тимофеев Е.В. и др. Анализ деформации миокарда левого желудочка при пролапсе митрального клапана. Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. 2011; 3(2): 134–41.
 12. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр). Российский кардиологический журнал. 2013; 1 (Прил. 1): 1–32.
 13. Неханевич О.Б. Стан кардіогемодинаміки та фізична працездатність у спортсменів із малими аномаліями розвитку серця. Запорозький медичний журнал. 2015; 90(3): 19–23.
 14. Реева С.В., Малев Э.Г., Тимофеев Е.В. и др. Вегетативная дисфункция и нарушения реполяризации на ЭКГ покоя и нагрузки у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью и пролапсом митрального клапана. Российский кардиологический журнал. 2015; 20(7): 84–8.
 15. Тимофеев Е.В. Распространенность диспластических синдромов и фенотипов и их взаимосвязь с особенностями сердечного ритма у лиц молодого возраста. Автореф. дис... к.м.н. СПб.; 2011.
 16. Тимофеев Е.В. Распространенность марфаноидной внешности и ассоциированные с ней структурные особенности сердечно-сосудистой системы у практически здоровых лиц молодого возраста. В сборнике: Донозоология — 2016. Материалы двенадцатой Евразийской научной конференции. 2016: 283–4.
 17. Тимофеев Е.В., Белоусова Т.И., Вютрих Е.В. и др. Минеральная плотность костной ткани и лабораторные маркеры костного метаболизма у молодых мужчин с марфаноидной внешностью. Педиатр. 2017; 8(6): 42–9. DOI: 10.17816/PED8642-49.
 18. Тимофеев Е.В., Зарипов Б.И., Лобанов М.Ю. и др. Долихостеномелия как критерий диагностики марфаноидной внешности. Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2013; 21: 62–9.
 19. Тимофеев Е.В., Зарипов Б.И., Малев Э.Г., Земцовский Э.В. Алгоритм диагностики марфаноидной внешности и морфофункциональные особенности сердца при этом диспластическом фенотипе. Педиатр. 2017; 8 (2): 24–31. DOI: 10.17816/PED8224-31.
 20. Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В., Реева С.В. Нарушения ритма сердца и их предикторы у пациентов молодого возраста с марфаноидной внешностью. Педиатр. 2019; 10(2): 37–46. DOI: 10.17816/PED10237-46.
 21. Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Земцовский Э.В. Систолическая дисфункция ЛЖ у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью. Кардиология. 2018; 58(4): 29–36. DOI: 10.18087/cardio.2435.
 22. Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Лунева Е.Б., Земцовский Э.В. Активность трансформирующего фактора роста- β у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью. Педиатр. 2019; 10(1): 49–56. DOI: 10.17816/PED10149-56.
 23. Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Парфенова Н.Н., Земцовский Э.В. Ремоделирование сердца и магистральных сосудов у пациентов с марфаноидной внешностью. Педиатр. 2019; 10(5): 27–34. DOI: 10.17816/PED10527-34.
 24. Тимофеев Е.В., Реева С.В., Лобанов М.Ю., Земцовский Э.В. Марфаноидная внешность как предиктор нарушений сердечного ритма у лиц различных возрастных групп. Терапия. 2018; 6 (24): 84–90. DOI: 10.18565/therapy.2018.6.84–90
 25. Фомичева Т., Балашов А. Дисплазия соединительной ткани. Университетский терапевтический вестник. 2020; 2(3): 30–41.
 26. Abd El Rahman M., Haase D., Rentzsch A. et al. Left ventricular systolic dysfunction in asymptomatic Marfan syndrome patients is related to the severity of gene mutation: insights from the novel three dimensional speckle tracking echocardiography. PLoS One. 2015; 10 (4): e0124112.
 27. Alpendurada F., Wong J., Kiotsekoglou A. et al. Evidence for Marfan cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2010; 12 (10): 1085–91.
 28. Beaudry S., Pick J., Heerd P. M. Non-invasive cardiac output monitoring for cesarean delivery under epidural anesthesia in a patient with Marfan syndrome and cardiomyopathy. Int J Obstet Anesth. 2016; 25: 82–5.
 29. Chan J., Hanekom L., Wong C. et al. Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function. J Am Coll Cardiol. 2006; 48(10): 2026–33.
 30. Kiotsekoglou A., Saha S. Impaired biventricular deformation in Marfan syndrome: a strain and strain rate study in adult unoperated patients. Moggridge Echocardiography. 2011; 28(4): 416–30.
 31. Kouzu H., Yuda S., Muranaka A. et al. Left ventricular hypertrophy causes different changes in longitudinal, radial, and circumferential mechanics in patients with hypertension: a two-dimensional speckle tracking study. J Am Soc Echocardiogr. 2011; 24(2): 192–9.
 32. Malev E.G., Reeva S.V., Timofeev E.V. et al. Cardiomyopathy in young adults with classic mitral valve prolapse. Cardiology in the Young. 2014; 24(4): 694–701.
 33. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014; 129 (23): e521–643.
 34. Zainal A., Hamad M.N., Naqvi S.Y. Dilated aortic root and severe aortic regurgitation causing dilated cardiomyopathy in classic Ehlers-Danlos syndrome. BMJ Case Rep. 2016; Jul. 13: pii: bcr2016215943.

REFERENCES

1. Alejnik O.N. Diastolicheskaya disfunkciya levogo zheludochka pri infarkte miokarda: aspekty optimizatsii diagnostiki i lecheniya s uchetom displazii soedinitel'noj tkani [Diastolic dysfunction of the left ventricle in myocardial infarction: aspects of optimization of diagnosis and treatment taking into account connective tissue dysplasia]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. Stavropol'; 2010. (in Russian)
2. Vyutrih E.V., Timofeev E.V., Belyaeva E.L. i dr. Osobennosti diagnostiki displasticheskikh sindromov i fenotipov u lic starshih vozrastnykh grupp [Features of diagnosis of dysplastic syndromes and phenotypes in older age groups]. Vestnik Sankt-Peterburgskoj medicinskoj akademii poslediplomnogo obrazovaniya. 2011; 3(4): 130–5. (in Russian)
3. Galaktionova M.Yu., Maiseenko D.A. Narushenie ritma serdca u detej s displaziej soedinitel'noj tkani: klinicheskie i gemodinamicheskie parametry [Heart rhythm disturbance in children with connective tissue dysplasia: clinical and hemodynamic parameters]. Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza. 2016; 11(2. Vyp. 2): 283–6 (in Russian).
4. Dzyak G.V., Nekhanevich O.B. Diastolichna funkciya livogo shlunochka u sportsmeniv z malimi anomalijami razvitu sercya [The diastolic function of the left ventricle in athletes with small heart anomalies]. Klinichna medicina. 2015; 20(3): 10–15. (in Russian)
5. Zemcovskij E.V. Displasticheskie fenotipy. Displasticheskoe serdce: Analiticheskij obzor [Dysplastic phenotypes. Dysplastic heart: an analytical review]. Sankt-Peterburg; 2007. (in Russian)
6. Zemcovskij E.V. Soedinitel'notkannyye displazii serdca [Connective tissue dysplasia of the heart]. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2001; 32(3): 66–78. (in Russian)
7. Zemtsovsky E.V., Reeva S.V., Malev E.G. i dr. Algoritmy diagnostiki rasprostranennykh displasticheskikh sindromov i fenotipov. Teoreticheskie podhody i prakticheskoe primeneniye klassifikatsii [Algorithms of diagnostics of widespread dysplastic syndromes and phenotypes. Theoretical approaches and practical application of classification]. Arterial'naya gipertenziya. 2009; 15(2): 162–8. (in Russian)
8. Zemcovskij E.V., Timofeev E.V., Vyutrih E.V. i dr. Nasledstvennye narusheniya (displazii) soedinitel'noj tkani. Algoritmy diagnostiki [Hereditary disorders (dysplasia) of the connective tissue. Diagnostic algorithms]. Medicina: teoriya i praktika. 2017; 2(2): 3–8. (in Russian)
9. Zemtsovsky E.V., Timofeev E.V., Malev E.G. Nasledstvennye narusheniya (displazii) soedinitel'noj tkani. kakaya iz dvuh deystvuyushchih nacional'nykh rekomendatsij predpochtitel'na? [Inherited disorders (dysplasia) of the connective tissue. Which of the two existing national recommendations is preferable?] Pediatr. 2017; 4(8): 6–18. DOI: 10.17816/PED846-18 (in Russian)
10. Luneva E.B., Malev E.G., Korshunova A.L. i dr. Proyavleniya kardiomiopatii u pacientov s sindromom Marfana i marfanoidnoj vneshnost'yu [Manifestation of cardiomyopathy in patients with Marfan syndrome and marfanoid habitus]. Pediatr. 2016; 4 (7): 96–101. DOI: 10.17816/PED7496-101. (in Russian)
11. Malev E.G., Reeva S.V., Timofeev E.V. i dr. Analiz deformatsii miokarda levogo zheludochka pri prolapse mitral'nogo klapana [Left ventricular myocardial deformation analysis in patients with mitral valve prolapse]. Vestnik Sankt-Peterburgskoj medicinskoj akademii poslediplomnogo obrazovaniya. 2011; 3(2): 134–41. (in Russian)
12. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani v kardiologii. Diagnostika i lechenie. Rossijskie rekomendatsii (I peresmotr) [Hereditary connective tissue disorders in cardiology. Diagnosis and treatment. Russian recommendations (I review)]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2013; 1 (Pril. 1): 1–32. (in Russian)
13. Nekhanevich O.B. Stan kardiogemodinamiki ta fizichna prazhdzatnist' u sportsmeniv iz malimi anomalijami rozvitu sercya [The condition of cardiogemodynamics and physical performance in athletes with small heart anomalies]. Zaporozhskij medicinskij zhurnal. 2015; 90(3): 19–23. (in Russian)
14. Reeva S.V., Malev E.G., Timofeev E.V. i dr. Vegetativnaya disfunkciya i narusheniya repolarizatsii na EKG pokoya i nagruzki u lic molodogo vozrasta s marfanoidnoj vneshnost'yu i prolapsom mitral'nogo klapana [Vegetative dysfunction and repolarization disorders on resting ECG and in exertion in younger persons with marfanoid phenotype and mitral valve prolapse]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2015; 20(7): 84–8. (in Russian)
15. Timofeev E.V. Rasprostranennost' displasticheskikh sindromov i fenotipov i ih vzaimosvyaz' s osobennostyami serdechnogo ritma u lic molodogo vozrasta [Prevalence of dysplastic syndromes and phenotypes and their relationship with heart rhythm features in young people]. Avtoref. dis... k.m.n. Sankt-Peterburg; 2011. (in Russian)
16. Timofeev E.V. Rasprostranennost' marfanoidnoj vneshnosti i assotsirovannyye s nej strukturnyye osobennosti serdechno-sosudistoy sistemy u prakticheski zdorovykh lic molodogo vozrasta [Prevalence of marfanoid appearance and associated structural features of the cardiovascular system in almost healthy young people]. V sbornike: Donozologiya — 2016. Materialy dvenadcatoy Evrazijskoj nauchnoy konferentsii. 2016: 283–4. (in Russian)
17. Timofeev E.V., Belousova T.I., Vyutrih E.V., Zemtsovsky E.V., Ol'hovik A.Yu. Mineral'naya plotnost' kostnoj tkani i laboratornye markery kostnogo metabolizma u molodykh muzhchin s marfanoidnoj vneshnost'yu [Bone mineral density and bone metabolic markers in laboratory in men with marfanoid habitus]. Pediatr. 2017; 8(6): 42–9. DOI: 10.17816/PED8642-49 (in Russian)

18. Timofeev E.V., Zaripov B.I., Lobanov M.Yu. i dr. Dolichostenomeliya kak kriterij diagnostiki marfanoidnoj vneshnosti [Dolichostenomelia as an criterion of the marfanoid habitus]. Byulleten' Federal'nogo Centra serdca, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova. 2013; 21: 62–9. (in Russian)
19. Timofeev E.V., Zaripov B.I., Malev E.G., Zemtsovsky E.V. Algoritm diagnostiki marfanoidnoj vneshnosti i morfo-funktional'nye osobennosti serdca pri etom displasticheskom fenotipe [A Marfanoid Habitus Dyagnostics' Algorithm And Morfo-Functional Heart Singularities Relevant To This Dysplastic Phenotype]. Pediatr. 2017; 8 (2): 24–31. DOI: 10.17816/PED8224–31. (in Russian)
20. Timofeev E.V., Zemtsovsky E.V., Reeva S.V. Narusheniya ritma serdca i ih prediktory u pacientov molodogo vozrasta s marfanoidnoj vneshnost'yu [Cardiac arrhythmias and predictors in patients of young age with marfanoid habitus]. Pediatr. 2019; 10(2): 37–46. DOI: 10.17816/PED10237-46. (in Russian)
21. Timofeev E.V., Malev E.G., Zemtsovsky E.V. Sistolicheskaya disfunkciya LZH u lic molodogo vozrasta s marfanoidnoj vneshnost'yu [Left ventricular systolic dysfunction in young subjects with marfanoid habitus]. Kardiologiya. 2018; 58(S4): 29–36. DOI: 10.18087/cardio. 2435. (in Russian)
22. Timofeev E.V., Malev E.G., Luneva E.B., Zemtsovsky E.V. Aktivnost' transformiruyushchego faktora rosta- β u lic molodogo vozrasta s marfanoidnoj vneshnost'yu. Pediatr [The activity of transforming growth factor- β in young age with marfanoid habitus]. 2019; 10(1): 49–56. DOI: 10.17816/PED10149–56. (in Russian)
23. Timofeev E.V., Malev E.G., Parfenova N.N., Zemtsovsky E.V. Remodelirovanie serdca i magistral'nyh sosudov u pacientov s marfanoidnoj vneshnost'yu [Remodeling of the heart and main vessels in patients with marfanoid habitus]. Pediatr. 2019; 10(5): 27–34. DOI: 10.17816/PED10527–34. (in Russian)
24. Timofeev E.V., Reeva S.V., Lobanov M.Yu., Zemtsovsky E.V. Marfanoidnaya vneshnost' kak prediktor narushenij serdechnogo ritma u lic razlichnyh vozrastnyh grupp [Marfanoid habitus as a predictor of cardiac arrhythmias in Persons of different age groups]. Terapiya. 2018; 6 (24): 84–90. DOI: 10.18565/therapy.2018.6.84–90. (in Russian)
25. Fomicheva T., Balashov A. Displaziya soedinitel'noj tkani [Connective tissue dysplasia]. Universitetskij terapevticheskij vestnik. 2020; 2(3): 30–41. (in Russian)
26. Abd El Rahman M., Haase D., Rentzsch A. et al. Left ventricular systolic dysfunction in asymptomatic Marfan syndrome patients is related to the severity of gene mutation: insights from the novel three dimensional speckle tracking echocardiography. PLoS One. 2015; 10 (4): e0124112.
27. Alpendurada F., Wong J., Kiotsekoglou A. et al. Evidence for Marfan cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2010; 12 (10): 1085–91.
28. Beaudry S., Pick J., Heerd P.M. Non-invasive cardiac output monitoring for cesarean delivery under epidural anesthesia in a patient with Marfan syndrome and cardiomyopathy. Int J Obstet Anesth. 2016; 25: 82–5.
29. Chan J., Hanekom L., Wong C. et al. Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function. J Am Coll Cardiol. 2006; 48(10): 2026–33.
30. Kiotsekoglou A., Saha S. Impaired biventricular deformation in Marfan syndrome: a strain and strain rate study in adult unoperated patients. Moggridge Echocardiography. 2011; 28(4): 416–30.
31. Kouzu H., Yuda S., Muranaka A. et al. Left ventricular hypertrophy causes different changes in longitudinal, radial, and circumferential mechanics in patients with hypertension: a two-dimensional speckle tracking study. J Am Soc Echocardiogr. 2011; 24(2): 192–9.
32. Malev E.G., Reeva S.V., Timofeev E.V. et al. Cardiomyopathy in young adults with classic mitral valve prolapse. Cardiology in the Young. 2014; 24(4): 694–701.
33. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014; 129 (23): e521–643.
34. Zainal A., Hamad M.N., Naqvi S.Y. Dilated aortic root and severe aortic regurgitation causing dilated cardiomyopathy in classic Ehlers-Danlos syndrome. BMJ Case Rep. 2016; Jul. 13: pii: bcr2016215943.