

ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С МАРФАНОИДНОЙ ВНЕШНОСТЬЮ

© Евгений Владимирович Тимофеев, Эдуард Вениаминович Земцовский

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

Контактная информация: Эдуард Вениаминович Земцовский — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней. E-mail: zemtsovsky@mail.ru

Резюме. Снижение показателей variability ритма сердца (BPC) относят к доказанным предикторам клинически значимых нарушений ритма. Для синдрома Марфана и первичного пролапса митрального клапана характерно значимое снижение BPC. Показатели BPC у лиц с марфаноидной внешностью (MB) ранее не оценивались. Материалы и методы. Обследовано 230 лиц (130 юношей и 100 девушек) в возрасте от 18 до 25 лет (средний возраст $21 \pm 1,6$ лет), из них 150 практически здоровых лиц молодого возраста, и 80 пациентов НИЛ соединительнотканых дисплазий ФМИЦ им. В.А. Алмазова. Всем проведено фенотипическое, антропометрическое обследования и Холтеровское мониторирование ЭКГ в течение 24 часов. Результаты. Показаны существенные гендерные различия для большинства показателей BPC и динамики ЧСС. При анализе BPC у лиц с MB выявлено достоверно снижение всех спектральных и большинства временных показателей у пациентов с MB вне зависимости от пола. При сравнении BPC среди юношей и девушек с единичными костными признаками, гендерные различия нивелируются. Заключение. Показатели BPC ассоциированы с костными признаками. Наиболее низкие значения BPC выявляются у девушек с MB.

Ключевые слова: наследственные нарушения соединительной ткани, марфаноидная внешность, variability ритма сердца.

FEATURES OF THE REGULATION OF CARDIAC RHYTHM IN YOUNG AGE WITH MARFANOID HABITUS

© Eugene V. Timofeev, Eduard V. Zemtsovsky

Saint-Petersburg state Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya st., 2

Contact Information: Eduard V. Zemtsovsky — MD, PhD, Dr Med Sci Professor, Head Department of Propaedeutics internal medicine. E-mail: zemtsovsky@mail.ru

Summary: The decline in heart rate variability (HRV) belong to the proven risk factor development of clinically significant arrhythmias. Marfan syndrome and the primary mitral valve prolapse are characterized by significant reduction in the HRV. Indicators of HRV in persons with marfanoid habitus (MH) are not previously evaluated. Materials and methods. We observed 230 persons (130 boys and 100 girls) aged from 18 to 25 (average age $21 \pm 1,6$ yrs), 150 of them are practically healthy persons of young age and 80 patients have a clinic of connective-tissue dysplasia. All of surveyed persons were phenotypically and anthropometrically examined within 24 hours, Holter ECG was administrated. The results. Significant gender differences for most indicators of HRV and dynamics variation of heart rate were observed. During analyze of HRV in individuals with MH reduction of all spectral and most time parameters in patients with MH, regardless of gender were discovered. Gender differences are leveled, comparing the HRV among boys and girls with single bone characteristics. Conclusion. HRV rates associated with bone signs. Girls with MHF have the lowest value of HRV.

Key words: inherited disorders of connective tissue, marfanoid habitus, heart rate variability.

К наиболее изученным характеристикам сердечного ритма, имеющим доказанное прогностическое значение, следует отнести вариабельность ритма сердца (ВРС) [3, 41]. Исследования ВРС начались после выявления взаимосвязи между состоянием вегетативной нервной системы (ВНС) и риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [40]. Были получены экспериментальные данные, подтверждающие связь между повышением симпатической или снижением парасимпатической активности ВНС и повышенным риском развития нарушений ритма сердца (НРС). На сегодняшний день достаточно хорошо изучен характер изменений ВРС при ряде заболеваний. Значительные успехи достигнуты в диагностике диабетической нейропатии и прогнозировании смерти у больных, перенесших острый инфаркт миокарда [7, 32, 39]. Активно используется сейчас анализ ВРС в спортивной медицине [4, 11].

Интерпретацию ВРС осложняет также наличие гендерных и возрастных особенностей различных показателей. Наиболее высокие показатели ВРС регистрируются у здоровых лиц молодого возраста [5], спортсменов, промежуточные — у больных с различными органическими заболеваниями сердца, в том числе с желудочковыми НРС, самые низкие — у лиц, перенесших эпизоды фибрилляции желудочков [33]. Отмечаются также гендерные различия показателей ВРС — среди детей и подростков наибольшие значения выявляются среди девушек, в то время как у взрослых лиц значения большинства статистических и спектральных показателей оказались выше у лиц мужского пола.

В отечественной и зарубежной литературе неоднократно предпринимались попытки определения ВРС у практически здоровых лиц молодого возраста с последующим определением средних значений показателей вариабельности и величины стандартного отклонения, рекомендуемых для практического применения [6, 34, 37]. Однако результаты различных авторов значительно разнятся между собой.

Доказано, что сниженная ВРС является самостоятельным предиктором жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной смерти [20, 33]. Значительное снижение показателей ВРС выявляется у больных с инфарктом миокарда и хронической сердечной недостаточностью [28]. Была выявлена также взаимосвязь между снижением показателей ВРС и частотой развития синкопальных состояний у детей [19].

С ВРС связан также и такой показатель как циркадный индекс (ЦИ), определяемый как отношение средней ЧСС в период бодрствования

к средней ночной ЧСС. ЦИ у здоровых лиц находится в диапазоне 122–145% [29]. Л.М. Макаров считает, что значение ЦИ в диапазоне 124–144% является показателем стабильности вегетативной регуляции суточного ритма сердца [13]. Феномен повышения циркадного индекса (свыше 145%) трактуется как увеличение чувствительности сердечного ритма к симпатической стимуляции.

Достаточно активно изучается характер изменений ВРС при ННСТ. В основном исследования касаются изменений параметров ВРС при первичном пролапсе митрального клапана (ПМК) [1, 2]. Принято считать, что для таких пациентов характерно снижение временных и спектральных показателей SDNN, RMSSD, pNN50, LF, HF [30]. Соотношение LF/HF наоборот, достоверно выше было у пациентов с ПМК. Эти изменения показателей ВРС авторами расценены как преобладание влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы. Гиперсимпатикотонией авторы склонны объяснять и обилие жалоб у таких пациентов. Немногочисленные исследования демонстрируют значимое снижение всех спектральных и большинства статистических показателей ВРС у лиц с синдромом Марфана, подтвержденных генетически (мутация FBN1) [31, 38]. Это может расцениваться как признак нестабильности ВНС, что в совокупности с изменениями ВРС можно относить к факторам высокого риска развития НРС.

В то же время характер изменений ВРС у лиц молодого возраста в свете концепции о диспластических фенотипах ранее не оценивался. В настоящее время показано, что наиболее распространенным и достаточно хорошо изученным ДФ является марфаноидная внешность (МВ). Алгоритм диагностики этого ДФ основан на выявлении не менее четырех костных признаков (КП), наиболее специфичными из которых являются деформации грудной клетки, арковидное небо, арахнодактилия и долихостеномелия. МВ, наравне с синдромом Марфана и первичным пролапсом митрального клапана, рассматривается в числе фибриллопатий. Для этих заболеваний характерны схожие проявления, в частности — нарушение метаболизма соединительной ткани, что приводит к снижению плотности костей скелета [26]. Характер вегетативной регуляции сердечного ритма у лиц молодого возраста с МВ ранее не оценивался.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 230 лиц (130 юношей и 100 девушек) в возрасте от 18 до 25 лет (средний

возраст $21 \pm 1,6$ лет), из них 150 практически здоровых лиц молодого возраста из числа студентов СПбГПМУ, и 80 пациентов НИЛ соединительнотканых дисплазий ФМИЦ им. В.А. Алмазова. Всем обследованным проведено фенотипическое и антропометрическое обследования для выявления костных признаков дизэмбриогенеза и определения коэффициентов долихостеномелии [24], а также Холтеровское мониторирование ЭКГ в течение суток («Кардиотехника-04» и «Кардиотехника-07», ЗАО «Инкарт», г. Санкт-Петербург). В исследование не включались лица, имеющие хронические соматические заболевания, в том числе эндокринопатии, хронические анемии.

Диагностику МВ осуществляли согласно рекомендациям [8, 10, 18] и уточненным критериям [9]

Полученные данные обработаны с помощью программы Statistica 8.0 для Windows. Количественные признаки в случае нормального распределения выражались как среднее (M) \pm стандартное отклонение (SD), где M — выборочное среднее. Для сравнения двух независимых групп количественных признаков в случае нормального распределения использовался критерий Стьюдента. Достоверным считалось полученное значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средние значения частоты сердечных сокращений в различное время суток у практически здоровых лиц молодого возраста в зависимости от пола представлены в таблице 1.

Таблица 1

Гендерные различия частоты сердечных сокращений в течение суток у практически здоровых лиц молодого возраста

Показатель ритма сердца	Юноши (n=84)	Девушки (n=66)	p
ЧСС ср. день	$83 \pm 9,4$	$91 \pm 7,8$	0,00001
ЧСС макс. день	$146 \pm 15,4$	$159 \pm 15,8$	0,00001
ЧСС мин. день	$53,2 \pm 8,1$	$61,8 \pm 13,1$	0,00001
ЧСС ср. ночь	$58 \pm 5,9$	$67,4 \pm 9,3$	0,00001
ЧСС макс. ночь	$90,6 \pm 15,4$	$93,2 \pm 14,6$	н/д
ЧСС мин. ночь	$48,9 \pm 5,3$	$57,4 \pm 8,7$	0,00001
ЦИ	144 ± 12	137 ± 13	0,005

Как видно из таблицы 1, для показателей сердечного ритма выявлены существенные гендерные различия. Так, средненежная ($91 \pm 7,8$ и $83 \pm 9,4$, $p = 0,00001$) и средненочная ЧСС оказались достоверно выше у лиц женского пола по сравнению с представителями мужского пола ($67,4 \pm 9,3$ и $58 \pm 5,9$, $p = 0,00001$). ЦИ, определяющийся как соотношение средненежной ЧСС к средненочной, оказался достоверно выше у юношей, нежели у девушек ($144 \pm 12\%$ vs $137 \pm 13\%$ соответственно, $p = 0,005$). Как видно из той же таблицы, в основе таких различий ЦИ лежит более выраженное снижение ЧСС в ночные часы у лиц мужского пола по сравнению с женским.

При сопоставлении показателей variability ритма сердца в группах юношей и девушек получены следующие данные (таблица 2).

Таблица 2

Гендерные различия показателей variability ритма сердца у практически здоровых лиц молодого возраста

Показатель ВРС	Юноши (n=84)	Девушки (n=66)	p
SDNN общ.	189 ± 32	157 ± 41	0,00001
pNN50 общ.	57 ± 37	45 ± 36	0,01
RMSSD общ.	66 ± 30	55 ± 25	0,05
SDNNind общ.	80 ± 17	65 ± 18	0,00001
SDANN общ.	173 ± 32	141 ± 42	0,00001
VLF общ.	4097 ± 1709	2494 ± 1313	0,00001
LF общ.	2632 ± 1761	1761 ± 1086	0,00001
HF общ.	1142 ± 952	891 ± 730	0,09

Как видно из таблицы 2, для лиц молодого возраста характерна очень большая вариативность показателей ВРС. Необходимо отметить, что достоверность различий, выявленная для среднесуточных показателей ВРС, сохранялась для дневных и ночных значений. Стандартное отклонение в ряде случаев сопоставимо с величиной математического ожидания. Подобные особенности показателей ВРС хорошо известны и были описаны в литературе и ранее [6].

В то же время для всех показателей ВРС выявлены гендерные различия. Для лиц мужского пола характерны значимо более высокие временные и спектральные показатели ВРС.

Полученные нами результаты подтверждают хорошо известные литературные данные, свидетельствующие о необходимости учитывать гендерные различия при разработке нормативов сердечного ритма. Это даёт нам осно-

вания предполагать, что и при анализе влияния различных диспластических фенотипов на ритм сердца также необходимо учитывать половую принадлежность испытуемых.

Далее мы, используя предложенный нами алгоритм, сравнили показатели ВРС у лиц с МВ и в контрольной группе (0–2 КП). Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Показатели вариабельности ритма сердца и динамики частоты сердечных сокращений в течение суток у юношей с марфаноидной внешностью

Показатель	МВ (n=28)	Контроль (n=19)	p
SDNN средний	201±41	178±31	0,05
SDNN дневной	134±27	130±26	н/д
SDNN ночной	146±41	124±38	0,06
pNN50 средний	18±9	35±29	0,005
pNN50 дневной	11±7	30±31	0,003
pNN50 ночной	39±17	52±24	0,03
VLF средний	3243±1025	4106±1331	0,01
VLF дневной	2365±768	3319±1387	0,001
VLF ночной	5269±2093	5913±2007	н/д
LF средний	1715±678	2666±1196	0,001
LFдневной	1382±583	2390±1181	0,0003
LF ночной	2460±1207	3153±1515	0,08
HF средний	743±408	1019±544	0,05
HF дневной	429±275	642±389	0,03
HF ночной	1509±1056	1598±742	н/д
ЧСС дневная ср., мин ⁻¹	88,8±7,5	81,5±5,9	0,0001
ЧСС ночная ср., мин ⁻¹	59,1±5,4	60,3±3,8	н/д
ЦИ, %	150,3±14,2	141,2±10,3	0,02
ЦИ>45%	19–67,8%	8–42,1%	0,07

Как следует из представленной таблицы, в группе лиц с МВ выявлено статистически значимое снижение всех составляющих волновой структуры сердечного ритма (VLF, LF, HF), особенно заметное в дневные часы. Существенно ниже у юношей с МВ оказался показатель, характеризующий выраженность синусовой аритмии (pNN50). В то же время наиболее важный показатель ВРС, характеризующий ве-

личину разброса длительности интервалов RR в течение суток (SDNN), оказался достоверно выше у лиц с МВ.

Изменения показателей ВРС, свидетельствующие о склонности сердечного ритма к стабилизации и увеличению разброса продолжительности интервалов RR в течение суток, объясняются, с нашей точки зрения, склонностью юношей с МВ к тахикардии в дневное время. Также значимо выше у лиц с МВ, по сравнению с контролем, оказались значения циркадного индекса (150,3±14,2% vs 141,2±10,3%, p=0,02), а две трети юношей основной группы имели повышенный ЦИ. Субмаксимальные значения ЧСС при обычной физической нагрузке лицами с ВКС достигались значимо чаще по сравнению с контрольной группой (75,0% vs 47,4% соответственно, p=0,05).

Аналогичный анализ был проведен в группе девушек с МВ (таблица 4).

Таблица 4

Показатели вариабельности ритма сердца и динамики частоты сердечных сокращений в течение суток у девушек с марфаноидной внешностью

Показатель	МВ (n=16)	Контроль (n=39)	p
SDNN средний	149±36	180±45	0,01
SDNN дневной	110±20	130±40	0,01
SDNN ночной	96±24	123±39	0,003
pNN50 средний	12±8	35±30	0,00001
pNN50 дневной	8±5	31±32	0,0001
pNN50 ночной	24±18	51±28	0,0001
VLF средний	2008±722	3374±1727	0,0001
VLF дневной	1827±641	2896±1542	0,0007
VLF ночной	2543±1044	4386±2363	0,0001
LF средний	1199±459	2488±1346	0,00001
LFдневной	1126±408	2298±1324	0,00001
LF ночной	1388±688	2819±1745	0,00001
HF средний	489±268	1174±850	0,00001
HF дневной	333±158	810±612	0,00001
HF ночной	882±613	1940±1421	0,0003
ЧСС дневная ср., мин ⁻¹	90,3±6,5	87,9±7,2	0,25
ЧСС ночная ср., мин ⁻¹	66,9±9,2	62,6±8,2	0,09
ЦИ, %	136,2±15,1	141,3±15,6	0,27

Как следует из таблицы, выявленные ранее среди лиц мужского пола с МВ тенденции к изменению спектральных параметров сердечного ритма, подтверждаются и у девушек. Мощность всех составляющих волновой структуры ритма оказалась существенно ниже у девушек с МВ. Также для девушек с МВ характерно значительное снижение выраженности синусовой аритмии (показатель рNN50), более выраженное, нежели среди лиц мужского пола. Таким образом, можно утверждать, что наличие специфичных КП дизэмбриогенеза, входящих в разработанный нами алгоритм диагностики МВ, вне зависимости от пола обследованных сопровождается уменьшением выраженности волновой структуры ритма и склонностью его к стабилизации.

Однако в отличие от юношей, для которых характерно увеличение разброса величин продолжительности интервалов RR в течение суток (SDNN) вследствие большей разницы между дневной и ночной ЧСС, для девушек с ВКС характерно снижение этого показателя. Очевидно это связано со склонностью девушек к тахикардии в течение суток, и отсутствием зависимости ЧСС от костных признаков дизэмбриогенеза.

Таким образом, нами показаны существенные гендерные различия большинства показателей ВРС у лиц молодого возраста и их связь с костными признаками (МВ). Представляет интерес оценка гендерных особенностей характеристик сердечного ритма среди лиц молодого возраста, если из анализируемой выборки исключить лиц с МВ. Мы сравнили показатели ВРС и динамику ЧСС в течение суток среди юношей и девушек, имеющих единичные костные признаки (не более 2 КП), результаты представлены в таблице 5.

Как видно из таблицы 5, при исключении из анализируемой выборки лиц молодого возраста с признаками МВ, выявленные ранее существенные гендерные различия показателей ВРС, нивелируются. Это, с нашей точки зрения, подтверждает наличие связи между костными признаками дизэмбриогенеза, участвующими в алгоритме диагностики МВ и характеристиками сердечного ритма.

Заключение. Таким образом, наши данные подтверждают наличие существенных гендерных различий показателей ВРС у лиц молодого возраста. Однако ранее характеристики сердечного ритма не рассматривались с позиций существования диспластических фенотипов и в доступной литературе попыток объяснить наличие описанных различий мы не обнаружили.

Таблица 5

Гендерные различия характеристик ритма сердца у лиц молодого возраста с единичными костными признаками

Показатель	Юноши 0–2 КП (n=19)	Девушки 0–2 КП (n=39)	p
SDNN средний	178±31	180±45	н/д
SDNN дневной	130±26	130±40	н/д
SDNN ночной	124±38	123±39	н/д
pNN50 средний	35±29	35±30	н/д
pNN50 дневной	30±31	31±32	н/д
pNN50 ночной	52±24	51±28	н/д
VLF средний	4106±1331	3374 ±1727	н/д
VLF дневной	3319±1387	2896±1542	н/д
VLF ночной	5913±2007	4386±2363	н/д
LF средний	2666±1196	2488±1346	н/д
LFдневной	2390±1181	2298±1324	н/д
LF ночной	3153±1515	2819±1745	н/д
HF средний	1019±544	1174±850	н/д
HF дневной	642±389	810±612	н/д
HF ночной	1598±742	1940±1421	н/д
ЧСС дневная ср., мин ⁻¹	81,5±5,9	87,9±7,2	н/д
ЧСС ночная ср., мин ⁻¹	60,3±3,8	62,6±8,2	н/д
ЦИ, %	141,2±10,3	141,3±15,6	н/д

Мы полагаем, что известные гендерные различия показателей ВРС и динамики ЧСС в течение суток ассоциированы с костными признаками. Можно предполагать, что для пациентов с МВ, так же, как и для других фибриллопатий [8], в первую очередь — синдрома Марфана и ПМК [12, 14–17, 21, 22, 35, 36], характерно смещение баланса вегетативной нервной системы в сторону повышения тонуса симпатического отдела ВНС, что обуславливает структурные и функциональные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы таких пациентов. С гиперсимпатикотонией могут быть связаны и другие нарушения, заключающиеся в развитии ремоделирования сердца и магистральных сосудов у таких пациентов, а также снижением локальной систолической функции [25, 27]. Дисбаланс ВНС у лиц молодого возраста с МВ подтверждается нашими

данными о более частом выявлении у них наджелудочковых и желудочковых экстрасистол в большом количестве [23].

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимова А.В., Миронов В.А., Гагиев В.В. [и др.]. Особенности клиники и вегетативной регуляции синусового ритма сердца у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2017; 14(4): 315–324. DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-315-324.
2. Богослав Т.В., Медведева В.Н., Медведев В.В. Вариабельность ритма сердца у больных первичным пролапсом митрального клапана. Вестник аритмологии. 2002; 26: 67–70.
3. Вариабельность ритма сердца: применение в кардиологии (Под общей редакцией В.А. Снежицкого). Гродно: ГрГМУ; 2010: 212.
4. Гаврилова Е.А. Вариабельность ритма сердца и спорт. Физиология человека. 2016; 42(5): 121–129. DOI: 10.7868/S0131164616050088.
5. Галеев А.Р. Использование показателей сердечного ритма для оценки функционального состояния школьников с учётом их возрастных особенностей и уровня двигательной активности. Автореф. дис... Новосибирск; 1999: 20.
6. Демидова М.М., Тихоненко В.М. Циркадная ритмика показателей вариабельности сердечного ритма у здоровых обследуемых. Вестник аритмологии. 2001; 23: 52–58.
7. Довгалецкий П.Я., Рыбак О.К., Фурман Н.В. [и др.]. О возможности оценки тяжести течения острого инфаркта миокарда по изменению некоторых показателей вариабельности сердечного ритма в ответ на пробу с контролируемой частотой дыхания. Вестник аритмологии. 2001; 23: 24–27.
8. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Реева С.В. [и др.]. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Итоги и перспективы. Российский кардиологический журнал. 2013; 102: 38–44.
9. Земцовский Э.В., Тимофеев Е.В., Малев Э.Г. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Какая из двух действующих национальных рекомендаций предпочтительна? Педиатр. 2017; 8(4): 6–18. DOI: 10.17816/PED846-18.
10. Земцовский Э.В., Парфенова Н.Н., Реева С.В. [и др.]. Возрастные аспекты проблемы диагностики наследственных нарушений структуры и функции соединительной ткани. Артериальная гипертензия. 2008; 14(2S-2): 63–68.
11. Кузелин В.А., Егоркина С.Б., Фадеев А.В., Рустамов М.А. Вариабельность ритма сердца у спортсменов по американскому футболу разного уровня квалификации до и после ортостатической пробы. Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2016; 5 (137): 19–24.
12. 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.
13. Макаров Л.М. Характеристика дополнительных критериев оценки ритма сердца при холтеровском мониторинговании. Вестник аритмологии. 1998; 10: 10–16.
14. Малев Э.Г., Реева С.В., Тимофеев Е.В. [и др.]. Анализ деформации миокарда левого желудочка при пролапсе митрального клапана. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2011; 3(4): 134–141.
15. Малев Э.Г., Земцовский Э.В., Тимофеев Е.В., Реева С.В. Алгоритм диагностики и тактика ведения пациентов с пролапсом митрального клапана. Российский семейный врач. 2011; 15(2): 4–8.
16. Малев Э.Г., Реева С.В., Тимофеев Е.В. [и др.]. Систолическая и диастолическая функция левого желудочка при пролапсе митрального клапана. Журнал Сердечная Недостаточность. 2012; 13(1): 26–31.
17. Малев Э.Г., Пшепий А.Р., Васина Л.В. [и др.]. Ремоделирование миокарда и диастолическая дисфункция левого желудочка при пролапсе митрального клапана. Российский кардиологический журнал. 2013; 2: 12–17.
18. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Рекомендации (первый пересмотр) Российского кардиологического общества. Российский кардиологический журнал. 2013; 99(1S1): 1–32.
19. Погодина А.В., Долгих В.В., Зурбанов А.В. Вариабельность сердечного ритма у детей и подростков с вазовагальными синкопе. Вестник аритмологии. 2002; 29: 37–40.
20. Попов В.В., Фрицше Л.Н. Вариабельность сердечного ритма: возможности применения в физиологии и медицине. Украинский медічний часопис. 2006; 2(52): 1–8.
21. Реева С.В., Малев Э.Г., Панкова И.А. [и др.]. Вегетативная дисфункция у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана и марфаноидной внешностью. Российский кардиологический журнал. 2013; 99: 23–27. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-1-23-27.
22. 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; 123: 84–88. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-07-84-88.
23. Тимофеев Е.В. Распространенность диспластических синдромов и фенотипов и их взаимосвязь с особен-

- ностями сердечного ритма у лиц молодого возраста [Диссертация]. СПб.; 2011: 169.
24. Тимофеев Е.В., Зарипов Б.И., Лобанов М.Ю. [и др.] Долихостеномелия как критерий диагностики марфаноидной внешности. Трансляционная медицина. 2013; 21: 62–69.
 25. 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.
 26. 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): 42–49. DOI: 10.17816/PED8642-49.
 27. Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Земцовский Э.В. Систолическая дисфункция ЛЖ у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью Кардиология. 2018; 58(S4): 29–36. DOI: 10.18087/cardio.2435.
 28. Фролов А.В. Вариабельность и устойчивость — важнейшие свойства сердечно-сосудистой системы. Клиническая информатика и телемедицина. 2005; 1: 32–36.
 29. Шубик Ю. В. Суточное мониторирование ЭКГ при нарушениях ритма и проводимости сердца. СПб.: Инкарт. 2001: 215.
 30. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Аритмический синдром у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана. Вестник Российской Военно-Медицинской академии. 2017; 57(1): 249–255.
 31. Cherkas A., Zhuraev R. A marked decrease in heart rate variability in Marfan syndrome patients with confirmed FBN1 mutations. *Cardiol J.* 2016; 23(1): 23–33.
 32. Bigger J. T., Kleiger R.E., Fleiss J.L. [et al.] Component of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1988; 61: 208–215.
 33. Gerritsen J., Dekker J.M., Ten Voorde B.J. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care.* 2001; 24(10): 1793–1798.
 34. Makarov L.M., Shkolnikova M.A. Circadian heart rate in children with high risk of sudden death during Holter monitoring. *Annals of Noninvasive Electrocardiology.* 1998; 3(P2): 37.
 35. Malev E., 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.
 36. Malev E.G., Reeva S.V., Pshepy A.R. Circulating transforming growth factor- β and progression of the mitral valve prolapse: ten-year follow-up. *European Heart Journal.* 2016; 37(1): 749–750.
 37. Pinnacchio G., Lanza G.A., Stazi A. [et al.]. Determinants of heart rate turbulence in individuals without ap-
parent heart Disease and in patients with stable coronary artery disease. *Europace.* 2015; 17(12): 1855–1861.
 38. Schaeffer B.N., Rybczynski M., Sheikhzadeh S. [et al.] Heart rate turbulence and deceleration capacity for risk prediction of serious arrhythmic events in Marfan syndrome. *Clin Res Cardiol.* 2015; 104(12): 1054–1063.
 39. Schmidt G., Malik M., Barthel P. [et al.] Heart rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet.* 1999; 353: 1390–1396.
 40. Schwartz P. J., Priori S.G. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. *Cardiac electrophysiology. From cell to bedside.* Philadelphia: W. B. Saunders. 1990: 330–343.
 41. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation.* 1996; 93: 1043–1065.

REFERENCE

1. Akimova A.V., Mironov V.A., Gagiev V.V. [i dr.]. Osobennosti kliniki i vegetativnoj regulyacii sinusovogo ritma serdca u lic s nedifferencirovannoj displaziej soedinitel'noj tkani [Peculiarities of vegetative regulation of clinics and sinus arrhythmia in patients with connective tissue dysplasia]. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki.* 2017; 14(4): 315–324. (in Russian).
2. Bogoslav T.V., Medvedeva V.N., Medvedev V.V. Variabel'nost' ritma serdca u bol'nyh pervichnym prolapsom mitral'nogo klapana [Heart rate variability in patients with primary mitral valve prolapse]. *Vestnik aritmologii.* 2002; 26: 67–70. (in Russian).
3. Variabel'nost' ritma serdca: primeneniye v kardiologii (Pod redakciej V.A. Snezhickogo) [Heart rate variability: application in cardiology]. Grodno: GrGMU. 2010, 212. (in Russian).
4. GavriloVA E.A. Variabel'nost' ritma serdca i sport [Heart rate variability and sport]. *Fiziologiya cheloveka.* 2016; 42(5): 121–129. (in Russian).
5. Galeev A.R. Ispol'zovanie pokazatelej serdechnogo ritma dlya ocenki funkcional'nogo sostoyaniya shkol'nikov s uchyotom ih vozrastnyh osobennostej i urovnya dvigatel'noj aktivnosti [The use of indicators to assess heart rhythm of the functional State of pupils according to their age peculiarities and level of physical activity] [Dissertation]. Novosibirsk. 1999. (in Russian).
6. Demidova M.M., Tihonenko V.M. Cirkadnaya ritmika pokazatelej variabel'nosti serdechnogo ritma u zdorovykh obsleduemyyh [Rhythm of heart rate variability in healthy survey]. *Vestnik aritmologii.* 2001; 23: 52–58. (in Russian).
7. Dovgalevskij P.YA., Rybak O.K., Furman N.V. [i dr.]. O vozmozhnosti ocenki tyazhesti techeniya ostrogo infarkta miokarda po izmeneniyu nekotorykh pokazatelej

- variabel'nosti serdechnogo ritma v otvet na probu s kontroliruemoy chastotoj dyhaniya [The possibility of evaluating the severity of the acute myocardial infarction using change in some parameters of heart rate variability in response to test with controlled respiratory rhythm]. Vestnik aritmologii. 2001; 23: 24–27. (in Russian).
8. Zemcovskij E.V., Malev E.G., Reeva S.V. [i dr.] Diagnostika nasledstvennyh narushenij soedinitel'noj tkani. Itogi i perspektivy [Diagnostics of inherited connective tissue disorders: achievements and future directions]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2013; 102: 38–44. (in Russian).
 9. Zemcovskij E.V., Timofeev E.V., Malev E.G. Nasledstvennyye narusheniya (displazii) soedinitel'noj tkani. kakaya iz dvuh dejstvuyushchih nacional'nyh rekomendacij predpochitel'na? [Inherited disorders (dysplasia) of the connective tissue. Which of the two existing national recommendations is preferable?]. Pediatr. 2017; 8(4): 6–18. DOI: 10.17816/PED846-18. (in Russian).
 10. Zemcovskij E.V., Parfenova N.N., Reeva S.V. [i dr.] Vozrastnye aspekty problemy diagnostiki nasledstvennyh narushenij struktury i funkcii soedinitel'noj tkani [Age-specific aspects of the problem of diagnostics of hereditary structure and functions of the connective tissue] Arterial'naya gipertenziya. 2008; 14 (2S-2): 63–68. (in Russian).
 11. Kuzelin V.A., Egorkina S.B., Fadeev A.V., Rustamov M.A. Variabel'nost' ritma serdca u sportsmenov po amerikanskomu futbolu raznogo urovnya kvalifikacii do i posle ortostaticheskoy proby [Вариабельность ритма сердца у спортсменов по американскому футболу разного уровня квалификации до и после ортостатической пробы]. Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya medicina. 2016; 5(137): 19–24. (in Russian).
 12. 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).
 13. Makarov L.M. Harakteristika dopolnitel'nyh kriteriev ocenki ritma serdca pri holterovskom monitorirovanii [Characterization of additional criteria for the assessment of heart rhythm at holterovskom monitorirovanii]. Vestnik aritmologii. 1998; 10: 10–16. (in Russian).
 14. Malev E.G., Reeva S.V., Timofeev E.V. [i dr.] Analiz deformacii miokarda levogo zheludochka pri prolapse mitral'nogo klapana [Left ventricular myocardial deformation analysis in patients with mitral valve prolapse]. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova. 2011; 3(4): 134–141. (in Russian).
 15. Malev E.G., Zemcovskij E.V., Timofeev E.V., Reeva S.V. Algoritm diagnostiki i taktika vedeniya pacientov s prolapsom mitral'nogo klapana [An algorithm of diagnosis and management of patients with prolapse of the mitral valve.]. Rossijskij semejnij vrach. 2011; 15(2): 4–8. (in Russian).
 16. Malev E.G., Reeva S.V., Timofeev E.V. [i dr.] Sistolicheskaya i diastolicheskaya funkciya levogo zheludochka pri prolapse mitral'nogo klapana [Systolic and diastolic function of left ventricle in mitral valve prolapse]. Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'. 2012; 13(1): 26–31. (in Russian).
 17. Malev E.G., Pshepij A.R., Vasina L.V. [i dr.] Remodelirovanie miokarda i diastolicheskaya disfunkciya levogo zheludochka pri prolapse mitral'nogo klapana [Left ventricular remodelling and diastolic dysfunction in mitral valve prolapse]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2013; 2: 12–17. (in Russian).
 18. Nasledstvennyye narusheniya soedinitel'noj tkani v kardiologii. Diagnostika i lechenie. Rekomendacii (pervyj peresmotr) Rossijskogo kardiologicheskogo obshchestva [Hereditary connective tissue disorders. Recommendations of the Russian society of cardiology. First revision]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2013; 99(1S1): 1–32. (in Russian).
 19. Pogodina A.V., Dolgih V.V., Zurbanov A.V. Variabel'nost' serdechnogo ritma u detej i podrostkov s vazovagal'nymi sinkope [Heart rate variability in children and adolescents with vazovagal'nymi sinkope]. Vestnik aritmologii. 2002; 29: 37–40. (in Russian).
 20. Popov V.V., Frische L.N. Variabel'nost' serdechnogo ritma: vozmozhnosti primeneniya v fiziologii i medicine [Heart rate variability: application in Physiology and medicine]. Ukrainskij medicnij chasopis. 2006; 2(52): 1–8. (in Russian).
 21. Reeva S.V., Malev E.G., Pankova I.A. [i dr.] Vegetativnaya disfunkciya u lic molodogo vozrasta s prolapsom mitral'nogo klapana i marfanoidnoj vneshnost'yu [Autonomous dysfunction in young patients with mitral valve prolapse and Marfanoid habitus]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2013; 99: 23–27. (in Russian).
 22. Reeva S.V., Malev E.G., Timofeev E.V. [i dr.] Vegetativnaya disfunkciya i narusheniya repolyarizacii na EHKG 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; 123: 84–88. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-07-84-88. (in Russian).
 23. Timofeev E.V. Rasprostranennost' displasticheskikh sindromov i fenotipov i ih vzaimosvyaz' s osobennostyami serdechnogo ritma u lic molodogo vozrasta [The prevalence of Dysplastic syndromes and phenotypes and their relationship with the characteristics of the cardiac rhythm in young age] [Dissertation]. SPb. 2011: 169. (in Russian).
 24. Timofeev E.V., Zaripov B.I., Lobanov M.Y. [i dr.] Dolihostenomeliya kak kriterij diagnostiki marfanoidnoj

- vnesnosti [Dolichostenomelia as an criterion of the marfanoid habitus] *Translyacionnaya medicina*. 2013; 21: 62–69. (in Russian).
25. Timofeev E.V., Zaripov B.I., Malev E.G., Zemcovskij E.V. Algoritm diagnostiki marfanoidnoj vnesnosti i morfofunkcional'nye osobennosti serdca pri ehtom displasticheskom fenotipe [A marfanoid habitus dyagnostics' algorithm and morfofunctional heart singularities relevent to this dysplastic phenotype]. *Pediatr*. 2017; 8(2): 24–31. DOI: 10.17816/PED8224-31. (in Russian).
 26. Timofeev E.V., Belousova T.I., Vyutrih E.V. [i dr.] Mineral'naya plotnost' kostnoj tkani i laboratornye markery kostnogo metabolizma u molodyh muzhchin s marfanoidnoj vnesnost'yu [Bone mineral density and bone metabolic markers in laboratory in men with marfanoid habitus]. *Pediatr*. 2017; 8(6): 42–49. (in Russian).
 27. Timofeev E.V., Malev E.G., Zemcovskij E.V. Sistolicheskaya disfunkciya LZH u lic molodogo vozrasta s marfanoidnoj vnesnost'yu [Left ventricular systolic dysfunction in young subjects with marfanoid habitus]. *Kardiologiya*. 2018; 58(S4): 29–36. (in Russian).
 28. Frolov A.V. Variabel'nost' i ustojchivost' — vazhnejshie svojstva serdechno-sosudistoj sistemy [Variability and stability are the most important properties of the cardiovascular system]. *Klinicheskaya informatika i telemedicina*. 2005; 1: 32–36. (in Russian).
 29. SHubik YU. V. Sutochnoe monitorirovanie EHKG pri narusheniyah ritma i provodimosti serdca [Daily monitoring of ECG arrhythmias and conduction disorders of the heart]. SPb.: Inkart. 2001: 215. (in Russian).
 30. Yagoda A.V., Gladkih N.N. Aritmicheskij sindrom u lic molodogo vozrasta s prolapsom mitral'nogo klapana [Aritmias in young people with mitral valve prolapse]. *Vestnik Rossijskoj Voenno-Medicinskoj akademii*. 2017; 57(1): 249–255. (in Russian).
 31. Cherkas A., Zhuraev R. A marked decrease in heart rate variability in Marfan syndrome patients with confirmed FBN1 mutations. *Cardiol J*. 2016; 23(1): 23–33.
 32. Bigger J. T., Kleiger R.E., Fleiss J.L. [et al.] Component of heart rate variability measured during hea-ling of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1988; 61: 208–215.
 33. Gerritsen J., Dekker J.M., Ten Voorde B.J. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care*. 2001; 24(10): 1793–1798.
 34. Makarov L.M., Shkolnikova M.A. Circadian heart rate in children with high risk of sudden death during Holter monitoring. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 1998; 3(P2): 37.
 35. Malev E., 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.
 36. Malev E.G., Reeva S.V., Pshepy A.R. Circulating transforming growth factor- β and progression of the mitral valve prolapse: ten-year follow-up. *European Heart Journal*. 2016; 37(1): 749–750.
 37. Pinnacchio G., Lanza G.A., Stazi A. [et al.]. Determinants of heart rate turbulence in individuals without apparent heart Disease and in patients with stable coronary artery disease. *Europace*. 2015; 17(12): 1855–1861.
 38. Schaeffer B.N., Rybczynski M., Sheikhzadeh S. [et al.] Heart rate turbulence and deceleration capacity for risk prediction of serious arrhythmic events in Marfan syndrome. *Clin Res Cardiol*. 2015; 104(12): 1054–1063.
 39. Schmidt G., Malik M., Barthel P. [et al.] Heart rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1999; 353: 1390–1396.
 40. Schwartz P. J., Priori S.G. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. *Cardiac electrophysiology. From cell to bedside*. Philadelphia: W. B. Saunders. 1990: 330–343.
 41. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation*. 1996; 93: 1043–1065.