

ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Сметанин М.Ю.¹, Ополонский Д.В.^{1,2}

¹Республиканский клинико-диагностический центр Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, Ижевск, e-mail: juvenator1977@yandex.ru;

²Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ижевск, e-mail: didline@mail.ru

Нарушения структуры эластина, коллагена и других компонентов основного вещества соединительной ткани при недифференцированной дисплазии соединительной ткани приводят к дисфункции эндотелия и изменению жесткости артерий. Цель исследования: изучить особенности эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой дилатации артерий у пациенток репродуктивного возраста (период от достижения половой зрелости до менопаузы). Функция эндотелия была изучена у 88 пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в возрасте репродуктивной способности, средний возраст $23,5 \pm 2,6$ года. Недифференцированную дисплазию соединительной ткани выявляли, опираясь на данные физикальной и инструментальной диагностики согласно принятым критериям. Контрольную группу составили 100 практически здоровых женщин в возрасте репродуктивной способности, средний возраст $24,8 \pm 2,4$ года, без недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Было установлено значимое снижение показателей эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой дилатации артерий, а также индекса вазодилатации в группе недифференцированной дисплазии соединительной ткани в сравнении с контрольной группой. Заключение. С учетом того, что дисфункция эндотелия считается предиктором возникновения и прогрессирования атеросклеротического поражения артериальной стенки и неспецифическим звеном в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, представляется важным определять эндотелийзависимую и эндотелийнезависимую дилатации артерий у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в возрасте репродуктивной способности с целью профилактики значимых сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: женщины, репродуктивный возраст, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, эндотелиальная функция.

EVALUATION OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN WOMEN PATIENTS OF REPRODUCTIVE AGE WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Smetanin M.Yu.¹, Opolonskii D.V.^{1,2}

¹Republican Clinical and Diagnostic Center, Izhevsk, e-mail: juvenator1977@yandex.ru;

²Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, e-mail: didline@mail.ru

Disorders of the structure of elastin, collagen and other components of the basic substance of connective tissue in undifferentiated connective tissue dysplasia lead to endothelial dysfunction and changes in arterial stiffness. The purpose of the study: to study the features of endothelium-dependent and endothelium-independent arterial dilation in women patients of reproductive age (from puberty to menopause). The function of the endothelium was studied in 88 patients with undifferentiated connective tissue dysplasia at the age of reproductive ability, the average age was 23.5 ± 2.6 years. Undifferentiated connective tissue dysplasia was detected based on data from physical and instrumental diagnostics according to recognized criteria. The control group consisted of 100 practically healthy women at the age of reproductive ability, the average age was 24.8 ± 2.4 years, without undifferentiated connective tissue dysplasia. There was a significant decrease in the indicators of endothelium-dependent and endothelium-independent, as well as the vasodilation index in the undifferentiated connective tissue dysplasia group in comparison with the control group. Conclusion. Taking into account the fact that endothelial dysfunction is considered a predictor of the occurrence and progression of atherosclerotic lesions of the arterial wall and a non-specific link in the development of cardiovascular diseases, it seems important to determine endothelium-dependent and endothelium-independent in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia at the age of reproductive ability in order to prevent significant cardiovascular events.

Keywords: women, reproductive age, undifferentiated connective tissue dysplasia, endothelial function.

Введение

В Российской Федерации (РФ) заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ) являются основной причиной смерти. Смертность от ССЗ в РФ в 3 раза выше, чем в странах Европейского союза, при этом 40% умерших – это люди молодого и трудоспособного возраста. Дисфункция эндотелия (ЭД) при недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) возникает вследствие нарушений структуры эластина, коллагена и других компонентов основного вещества соединительной ткани (СТ) и приводит к изменению жесткости артерий. С другой стороны, ЭД рассматривают и как одну из причин НДСТ. Нарушения структуры эластина, коллагена и других компонентов основного вещества СТ при НДСТ определяют особенности работы всей сердечно-сосудистой системы (ССС).

Жесткость артерий – это комплексный показатель, зависящий от строения сосудистой стенки, уровня артериального давления и механизмов регуляции. Лабораторно-инструментальные показатели жесткости артерий и функции эндотелия являются важными факторами, которые могут предсказывать неблагоприятные сердечно-сосудистые события, включая инсульт, острый коронарный синдром, общую и сердечно-сосудистую смертности.

Для больных с НДСТ и ССЗ характерны множественные поражения внутренних органов и систем внутренних органов. Патология ССС сокращает жизнь пациентов с НДСТ примерно в 2 раза. Лица с НДСТ часто умирают в молодом возрасте из-за осложнений ССЗ (фибрилляция желудочков, тромбоэмболия лёгочной артерии, геморрагический шок из-за разрыва аневризмы аорты, кровоизлияние в мозг из-за разрывов артерий головного мозга, профузные кровотечения из-за разрывов мелких артерий внутренних органов) [1].

Дефицит магния является важным фактором развития ЭД и процессов ангиогенеза у пациентов с НДСТ и пролапсом митрального клапана (ПМК). При гипомагниемии нарушается высвобождение оксида азота (*NO*) в эндотелии коронарных артерий, что приводит к спазму и тромбозу. Считается, что заместительная терапия препаратами магния восстанавливает нарушенный баланс *NO*-системы и нормализует процессы ангиогенеза. Так, Шодикулова Г.З. и Ташкенбаева Э.Н. показали положительное действие приема магния карбоната на функцию эндотелия у больных с НДСТ и первичным ПМК, которое связали с действием препарата на белковый метаболизм экстрацеллюлярного матрикса митрального клапана за счет улучшения функции *NO*-системы [2]. Кроме этого, Шодикулова Г.З. показала положительное влияние приема *L*-аргинина на эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) у пациентов с первичным ПМК, которое обосновала действием препарата на восстановление нарушенной активности эндотелиальной *NO*-синтазы (*eNOS*) и индуцибельной *NO*-синтазы (*iNOS*) [3].

На уровне клетки ЭД сопряжена с повреждением и ускорением апоптоза клеток эндотелия. Циркулирующие маркеры повреждения эндотелия – это присутствующие в

кровоотоке фрагменты эндотелиоцитов, которые образовались при повреждении или апоптозе, и целые эндотелиоциты, которые отделились от эндотелиального слоя [4].

Первыми изменениями при атеросклерозе можно считать ЭД и уменьшение эластичности сосудистой стенки, которые рассматриваются как ранние маркеры атеросклероза и независимые предикторы сердечно-сосудистых осложнений [5]. Генные факторы играют ведущую роль в ремоделировании артерий, а открытие роли эндотелия в регуляции тонуса артерий, гемостаза, иммунитета и других важных процессов организма позволяет по-новому взглянуть на причины развития и способы лечения ряда заболеваний, в том числе и ССЗ [6]. На современном этапе специфика течения атеросклероза у пациентов с НДСТ изучена недостаточно.

Известно, при НДСТ имеется повышенный риск внезапной сердечной смерти (ВСС). Главные патогенетические механизмы ВСС при НДСТ – кардиальные и гемодинамические, в частности сосудистый синдром, который выявляется почти у 50% пациентов с НДСТ и представлен расширениями и/или аневризмами артерий эластического типа вследствие слабости их эластического каркаса. Поэтому сосудистые события (поражения аорты, легочной артерии, артерий головного мозга и развитие острой недостаточности кровообращения) у лиц с НДСТ составляют основу структуры ВСС. При гистологическом исследовании у пациентов с НДСТ обнаруживаются изменения в эластических структурах и основном веществе СТ, в *tunica adventitia* и *tunica media* артерий эластического и мышечного типов. Длительное и скрытое развитие патологических изменений в ССС у пациентов с НДСТ обуславливает ВСС, а присоединение провоцирующих факторов (психоэмоциональный стресс, интоксикация, инфекция, травма, оперативное вмешательство) является триггером манифестации ВСС. В соответствии с классификацией факторов риска ВСС, неблагоприятным предиктором является удлинение интервала *QT* [7].

Авторам не удалось найти завершённые исследования по диагностической ценности известных маркеров ЭД для выявления и прогнозирования течения ССЗ у лиц с НДСТ. Подробное изучение функций эндотелия у пациентов с НДСТ представляется перспективным для выявления групп с высоким сердечно-сосудистым риском, определения эффективных методов лечения и улучшения прогноза при данной патологии [8].

Цель исследования

Изучить особенности эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации у пациенток репродуктивного возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Материал и методы исследования

Функция эндотелия была изучена у 88 пациенток с НДСТ в возрасте репродуктивной способности, средний возраст $23,5 \pm 2,6$ года. НДСТ выявляли, опираясь на данные физикальной и инструментальной диагностики согласно принятым критериям [9]. Контрольную группу составили 100 практически здоровых женщин в возрасте репродуктивной способности, средний возраст $24,8 \pm 2,4$ года, без НДСТ.

ЭЗВД оценивали с помощью ультразвуковой системы *Esaote MyLab 70* (*Esaote Group*, Итальянская Республика) по классической методике *Celermajer D.S.* [10]. С помощью линейного датчика с частотой 7-10 МГц исходно измеряли диаметр ПА в *B*-режиме, датчик располагали на 3-4 см выше локтевой ямки, изображение ПА синхронизировали с зубцом *R* на ЭКГ. Далее проводили 2 пробы: 1) пробу с реактивной гиперемией (ПРГ) для оценки ЭЗВД; 2) пробу с нитроглицерином (ПНГ) для оценки эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД).

Стимулом, который вызывал расширение ПА во время первой пробы, была реактивная гиперемия, во время второй пробы – прямое миотропное действие нитроглицерина.

Последовательность действий во время ПРГ: исходно измеряли диаметр ПА (Дисх); на плечо, проксимальнее места исследования, накладывали манжету от механического сфигмоманометра; нагнетали воздух в манжету сфигмоманометра, чтобы давление в ней было на 40-50 мм рт. ст. выше систолического артериального давления, время компрессии 5 минут; проводили декомпрессию; через 1 минуту после декомпрессии измеряли диаметр ПА (Дпрг). ЭЗВД ПА рассчитывали по формуле: $\text{ЭЗВД, \%} = [(\text{Дпрг} - \text{Дисх}) / \text{Дисх}] \times 100\%$; ЭЗВД ПА считали нормальной при $\geq 10\%$, нарушенной при $< 10\%$ или при появлении вазоконстрикции.

Последовательность действий во время ПНГ: через 5 минут после ПРГ под язык давали 0,5 мг нитроглицерина; через 5 минут измеряли диаметр ПА (Дпнг).

ЭНВД ПА рассчитывали по формуле: $\text{ЭНВД, \%} = [(\text{Дпнг} - \text{Дисх}) / \text{Дисх}] \times 100\%$. Далее рассчитывали индекс вазодилатации (ИВД) по формуле: $\text{ИВД} = \text{ЭНВД} / \text{ЭЗВД}$; ИВД считали нормальным при 1,5-2,0 [11].

Всем пациенткам проведено суточное мониторирование ЭКГ (СмЭКГ) с помощью цифрового холтеровского рекордера «RZ 153+» и программы «*Holter for Windows2+*» (*Rozinn Electronics*, США); регистрировали среднюю частоту сердечных сокращений (ЧСС), количество наджелудочковых (НЖЭС) и желудочковых (ЖЭС) экстрасистол в сутки.

Статистическую обработку данных провели с помощью программ *Numbers* (*Apple Inc.*, США) и *StatPlus:mac* (*AnalystSoft Inc.*, США). Нормальность распределения выборок проверяли с помощью критерия Колмогорова А.Н.

Данные представлены в виде M (среднее значение) $\pm SD$ (стандартное отклонение). Для оценки различия между группами по количественным показателям использовали критерий

Манна - Уитни; для исследования взаимосвязи нормально распределенных переменных использовали коэффициент корреляции Пирсона (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице приведены показатели ПА (исходные, а также их динамика во время проведения проб) у женщин в возрасте репродуктивной способности с НДСТ в сравнении с контрольной группой.

Показатели функции эндотелия у женщин репродуктивного возраста с НДСТ и контрольной группы ($M \pm SD$)

Показатель	НДСТ ($n = 88$)	Контроль ($n = 100$)	p
Дисх, мм	$3,59 \pm 0,42$	$3,54 \pm 0,44$	0,54
Дпрг, мм	$4,02 \pm 0,34$	$4,32 \pm 0,36$	0,001*
Дпнг, мм	$4,14 \pm 0,36$	$4,52 \pm 0,29$	0,22
ЭЗВД, %	$11,98 \pm 0,06$	$18,06 \pm 0,05$	0,001*
ЭНВД, %	$15,32 \pm 1,86$	$27,68 \pm 1,62$	0,001*
ИВД	$1,28 \pm 0,12$	$1,53 \pm 0,14$	0,003*

Примечание: Дисх – исходный диаметр ПА (в покое); Дпрг – диаметр ПА через 5 минут после наложения манжеты на плечо (проба с реактивной гиперемией); Дпнг – диаметр ПА через 5 минут после сублингвального приема нитроглицерина (проба с нитроглицерином); ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация ПА; ЭНВД – эндотелийнезависимая вазодилатация ПА; ИВД – индекс вазодилатации ПА; * – статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Как следует из данных таблицы, исходный диаметр ПА в группе НДСТ и контрольной группе значимо не отличался ($p = 0,54$).

Во время проведения ПРГ средние значения ЭЗВД в контрольной группе были значимо выше, чем у пациенток с НДСТ: $18,06 \pm 0,05\%$ vs $11,98 \pm 0,06\%$ ($p = 0,001$), что свидетельствовало о наличии ЭД у пациенток с НДСТ.

Показатель ЭНВД в контрольной группе также был значимо выше, чем у пациенток с НДСТ: $27,68 \pm 1,62\%$ vs $15,32 \pm 1,86\%$ ($p = 0,001$). Соответственно и ИВД в контрольной группе был значимо выше, чем у пациенток с НДСТ: $1,53 \pm 0,14$ vs $1,28 \pm 0,12$ ($p = 0,003$).

Установлены корреляции между значениями ЭЗВД и ЭНВД со средней ЧСС, количеством НЖЭС и ЖЭС, выявленных при СмЭКГ: ЭЗВД-средняя ЧСС ($r = -0,43, p < 0,001$), ЭЗВД-НЖЭС ($r = -0,40, p < 0,001$), ЭЗВД-ЖЭС ($r = -0,41, p < 0,001$); ЭНВД-средняя ЧСС ($r = -0,22, p < 0,05$), ЭНВД-НЖЭС ($r = -0,27, p < 0,01$), ЭНВД-ЖЭС ($r = -0,31, p < 0,001$).

Таким образом, авторами проведена сравнительная оценка эндотелиальной функции у женщин в возрасте репродуктивной способности с и без НДСТ: пациентки с НДСТ имеют

значимо более низкие ЭЗВД, ЭНВД и ИВД в отличие от здоровых женщин; у пациенток с НДСТ происходит существенное нарушение регуляции тонуса артерий как в отношении эндотелийзависимых, так и эндотелийнезависимых механизмов; при НДСТ происходят существенные изменения в формировании тонуса артерий, особенно в эндотелийзависимых механизмах. Для пациенток с НДСТ уже в молодом возрасте (средний возраст $23,5 \pm 2,6$ года) характерны признаки ЭД, которые могут быть предикторами развития ССЗ в будущем [12].

Наличие СТ во всех органах и в системах органов приводит к полиорганности и полисистемности поражения, отсюда – многообразие и сложность клинических, лабораторных и инструментальных симптомов у пациенток с НДСТ [13]. Так, выявленные отрицательные корреляции ЭЗВД и ЭНВД со средней ЧСС, количеством НЖЭС и ЖЭС могут быть связаны с неравномерными гипертрофией и атрофией отдельных кардиомиоцитов и периваскулярным фиброзом, которые являются морфологическими основами электрической нестабильности миокарда и приводят к аритмогенной ВСС у пациентов с НДСТ [14].

Заключение

В данном исследовании продемонстрировано значимое снижение ЭЗВД и ЭНВД, а также ИВД в группе молодых пациенток с НДСТ в сравнении с практически здоровыми женщинами. С учетом того, что ЭД считается предиктором возникновения и прогрессирования атеросклеротического поражения артерий и неспецифическим звеном в развитии ССЗ, представляется важным определять ЭЗВД, ЭНВД и ИВД у пациенток с НДСТ в возрасте репродуктивной способности с целью профилактики значимых сердечно-сосудистых событий. Известно, что медикаментозная и немедикаментозная коррекция ЭД имеет важное значение для профилактики многих ССЗ, в том числе ишемической болезни сердца [15].

Несмотря на значительные успехи в инструментальной диагностике ЭД, не вызывает сомнений необходимость ее дальнейшего совершенствования. Для понимания механизмов развития ЭД у пациенток с НДСТ требуются системные исследования на больших выборках, позволяющих добиться максимальной сопоставимости клинических, лабораторных и инструментальных данных. Новые маркеры ЭД могут стать ключом к пониманию патогенеза НДСТ, индикаторами начальных патологических изменений, предикторами прогрессирования заболевания и прогноза, основой разработки новых лечебно-диагностических стратегий.

Клиническое наблюдение

Пациентка С., 1997 г.р. (25 лет), обратилась в поликлинику с жалобами на общую слабость, снижение АД до 95/60 мм рт. ст., быструю утомляемость, сонливость, эпизоды учащенного сердцебиения, чувство неудовлетворенности вдохом, периодические головные

боли, ноющие боли в коленных и локтевых суставах и по ходу шейно-грудного отдела позвоночника.

Анамнез: формирование деформации позвоночника началось в 6 лет, пациентка отмечала периодические ноющие боли в коленных и локтевых суставах; в 11 лет впервые появились редкие ощущения дискомфорта в грудной клетке, чувство неудовлетворенности вдохом, особенно в душных помещениях, учащенное сердцебиение в покое, снижение АД до 90/60 мм рт. ст., ощущение похолодания и зябкости в ногах; в подростковом возрасте на физкультуре занималась в подготовительной группе, поскольку отмечала плохую переносимость физических и психоэмоциональных нагрузок; с 11 лет состояла на учете у детского кардиолога с диагнозом «Пролапс митрального клапана», у нефролога – «Правосторонний нефроптоз», у офтальмолога – «Миопия средней степени обоих глаз»; пациентка не курит и не употребляет алкоголь, старается вести здоровый образ жизни; оперативные вмешательства, травмы и переливание крови отрицает; у родителей клинических проявлений НДСТ не выявлено.

Объективный осмотр: рост 168 см, вес 46 кг, индекс массы тела $16,3 \text{ кг/м}^2$ (дефицит массы тела), индекс Варге 1,37, температура тела $36,5 \text{ }^\circ\text{C}$; состояние удовлетворительное, астенический тип конституции, воронкообразная деформация грудной клетки, долихостеномелия (отношение верхнего сегмента тела к нижнему $< 0,86$), левосторонний сколиоз 2-й степени (отклонение грудного отдела позвоночника влево от оси на 14°), гипермобильность суставов (4 балла по шкале Бейтона – пассивное разгибание мизинцев кистей $> 90^\circ$, пассивное прижатие больших пальцев кистей к внутренней стороне предплечья); кожные покровы физиологической окраски, кожа тонкая и сухая, подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно; дыхание в легких везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 18 в минуту; АД на обеих руках 100/60 мм рт. ст., ЧСС 88 в минуту, тоны сердца ритмичные; язык влажный, обложен белым налетом, ретрогнатия, неправильный прикус, живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена; симптом сотрясения отрицательный с обеих сторон; периферических отеков нет; при осмотре стоп определяется продольное плоскостопие; выраженная форма НДСТ – 32,04 балла, системное вовлечение соединительной ткани – 4 балла.

Лабораторно-инструментальные исследования: полный анализ крови с формулой, биохимический анализ крови, полный анализ мочи – без отклонений; анализ крови на витамин Д – 18 нг/мл; ЭКГ – синусовая аритмия с ЧСС 88-92 в минуту, положение электрической оси сердца нормальное, синдром ранней реполяризации желудочков сердца; СмЭКГ – синусовый ритм с ЧСС 82 в минуту, синусовая аритмия, 62 наджелудочковые экстрасистолы, 5 эпизодов преходящей атриовентрикулярной блокады 1-й степени, преобладание тонуса симпатической

нервной системы; эхокардиография – фракция выброса левого желудочка 71% (по Тейхольц), диаметр восходящей аорты 29 мм, ПМК 1-й степени со створчатой регургитацией, ложные хорды в области верхушки левого желудочка; *speckle tracking* эхокардиография – снижение показателей продольной систолической деформации левого желудочка в сегментах 7-10 (срединный передне-перегородочный, срединный передний, срединный боковой, срединный задний) и во всех верхушечных сегментах (13-17: апикальный передний, апикальный боковой, апикальный нижний, апикальный перегородочный); ультразвуковое исследование внутренних органов – перегиб и перетяжка желчного пузыря, правосторонний нефроптоз; ультразвуковое исследование ПА – Дисх 3,3 мм, Дпрг 3,7 мм, Дпнг 3,8 мм, ЭЗВД 12,1%, ЭНВД 15,2%, ИВД 1,25.

Диагноз: недифференцированная дисплазия соединительной ткани (M35.8). Кардиомиопатия неуточненная (I42.9). Наджелудочковая экстрасистолия. Транзиторная атриовентрикулярная блокада 1-й степени. Синусовая аритмия. ПМК 1-й степени. Долихостеномелия. Сколиоз 2-й степени (M41.8). Гипермобильность суставов. Деформация желчного пузыря (K82.8). Дискинезия желчевыводящих путей. Спазм сфинктера Одди по панкреатическому типу (K83.4). Правосторонний нефроптоз (N28.8). Белково-энергетическая недостаточность (E44.1). Синдром вегетативной дисфункции (G90.8). Расстройство адаптации (F43.2). Астения (R53). Дефицит витамина D (E55.9).

Резюме клинического наблюдения: диагностический коэффициент фенотипических признаков НДСТ у пациентки составил 32 балла, что говорит о выраженной форме НДСТ и повышенном риске развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий; в 25 лет у пациентки выявлены доклинические маркеры (предикторы) патологии ССС – снижение ИВД и снижение локальной продольной деформации левого желудочка; именно кардиоваскулярные синдромы будут определять жизненный и трудовой прогноз данной пациентки с НДСТ.

Список литературы

1. Мартынов А.И., Гудилин В.А., Дрокина О.В., Калинина И.Ю., Нечаева Г.И., Цикунова Ю.С. Дисфункция эндотелия у пациентов с дисплазиями соединительной ткани // Лечащий врач. 2015. № 2. С.18-21.
2. Шодикулова Г.З. Состояние функции эндотелия и протективный эффект ионов магния (Mg²⁺) у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани с врожденным

пролапсом митрального клапана // Вестник проблем биологии и медицины. 2012. № 2. С.170-172.

3. Шодикулова Г.З. Влияние *L*-аргинина на дисфункцию эндотелия у больных с врожденным пролапсом митрального клапана // Казанский медицинский журнал. 2014. № 3. С.326-331.

4. Шодикулова Г.З., Пулатов У.С. Диагностика и лечение дисфункции эндотелия у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Проблемы биологии и медицины. 2014. № 2. С.68-72.

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

6. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (2016) // European Heart Journal. 2016. № 37. P.2315-2381. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.

7. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Аритмический синдром у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2017. № 1. С. 249-255.

8. Нечаева Г.И., Семенова Е.В. Сердечно-сосудистые риски у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани: возможности улучшения прогноза // Лечащий врач. 2017. № 6. С. 71-74.

9. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. Т. 11. № 1. С. 1-32. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11001.

10. Celermajer D.S. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? // Journal of the American College of Cardiology. 1997. Vol. 30. № 3. P. 325-333. DOI: 10.1016/s0735-1097(97)00189-7.

11. Евдокимов Д.С., Феоктистова В.С., Болдуева С.А., Реснянская Е.Д., Плавинский С.Л. Прогнозирование внутригоспитальных осложнений при синдроме такоубо: проспективное когортное исследование // CardioСоматика. 2024. Т. 15. № 1. С. 5-18. DOI: 10.17816/CS623576.

12. Самолюк М.О., Григорьева Н.Ю. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиология. 2019. Т. 59. № 3S. С. 4-9. DOI: 10.18087/cardio.2524.

13. Логинова Е.Н., Нечаева Г.И., Дакуко А.Н., Богатырев И.В., Потапов В.В., Кириченко А.Н., Шарун И.В. Оценка уровня *N*-концевого промозгового натрийуретического пептида у

пациентов с аритмией на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Российский кардиологический журнал. 2023. Т. 28. № 11. С. 119-124. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5641.

14. Шилова М.А. Внезапная сердечная смерть лиц молодого возраста: факторы риска, причины, морфологические эквиваленты // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2015. Т. 3. № 6. С. 25-34. DOI: 10.24412/2311-1623-2015-6-25-34.

15. Шукуров Ф.А., Табаров М.С. Особенности ишемической болезни сердца в когорте таджикских пациентов и состояния эндотелия сосудов при разных её клинических формах // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2024. Т. 14. № 2. С. 42-51. DOI: 10.20340/vmi-rvz.2024.2.CLIN.1.