

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-184-192>
УДК 616.12-008.318-07: 616-018.2-007.17:576.362

Clinical characteristics and assessment of structural and functional myocardium changes in patients with nonspecific connective tissue disorder

Ekaterina N. Loginova¹, Galina I. Nechaeva¹, Anastasia N. Dakuko¹,
Ilia V. Bogatyrev¹, Viktor V. Potapov^{1, 2}, Nikolay A. Kirichenko¹,
Ivan V. Sharoon³

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
12, Lenina str., Omsk, 644099, Russian Federation

² Budgetary healthcare institution of the Omsk region «Clinical Diagnostic Center»,
9, Iliinskaya str., Omsk, 644024, Russian Federation

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Omsk State Technical University»,
11, Mira ave., Omsk, 644050, Russian Federation

Abstract

Early non-invasive diagnosis of structural changes in the heart plays an important role in optimizing approaches to preventing dangerous rhythm disorders at a young age.

Aim: To study the phenotypic features of nonspecific connective tissue disorder (NCTD) in relation to the myocardial strain and the level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with cardiac arrhythmias and NCTD.

Results. There was an association between a local longitudinal left ventricular (LV) strain and pectus excavatum ($r_s = 0.234$, $p = 0.008$), joint hypermobility syndrome ($r_s = 0.406$, $p = 0.026$), spinal scoliosis ($r_s = 0.266$, $p = 0.003$), mitral valve prolapse (MVP) ($r_s = 0.519$, $p = 0.003$), diagnostic threshold of NCTD ($r_s = 0.395$, $p = 0.031$) in patients with arrhythmias and NCTD; there was an inverse weak to moderate association of body mass index (BMI) and myocardial strain in a number of LV segments. There was a significant relationship between NT-proBNP and diagnostic threshold of NCTD ($r_s = 0.496$, $p = 0.001$), mitral valve prolapse ($r_s = 0.469$, $p = 0.002$).

Conclusion. Chest deformity, spinal scoliosis, joint hypermobility, mitral valve prolapse and BMI decrease in patients with arrhythmic syndrome and NCTD are associated with the myocardial strain and NT-proBNP level that can be used for the early identification of myocardial remodeling in this patient cohort.

Keywords:	nonspecific connective tissue disorder, left ventricular longitudinal strain, NT-proBNP.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the work was carried out within the framework of the Russian Science Foundation grant No. 22-25-20100 «Assessment of structural and functional changes in the myocardium in patients with nonspecific connective tissue disorder living in Omsk and the Omsk region».
Adherence to ethical standards:	the study (planned in accordance with Part 5, Art. 22 of the Federal Law of 21 November 2011, 323-FZ «On the basics of health care in the Russian Federation» in Ed. of 2 July 2021) was approved by the local ethical committee of the FGBU OPM of the Russian Ministry of Health (Protocol 7 of 6 April 2022). Prior to being included in the study during 2022, all participants signed an informed consent to participate in the study in accordance with the standards of good clinical practice (Good Clinical Practice) and the principles of the Helsinki Declaration.
For citation:	Loginova E.N., Nechaeva G.I., Dakuko A.N., Bogatyrev I.V., Potapov V.V., Kirichenko N.A., Sharoon I.V. Clinical characteristics and assessment of structural and functional myocardium changes in patients with nonspecific connective tissue disorder. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):184–192. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-184-192 .

Клиническая характеристика и оценка структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Е.Н. Логинова¹, Г.И. Нечаева¹, А.Н. Дакуко¹, И.В. Богатырев¹, В.В. Потапов^{1,2},
А.Н. Кириченко¹, И.В. Шарун³

¹ Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 644099, Российская Федерация, Омск, ул. Ленина, 12

² Клинический диагностический центр, 644024, Российская Федерация, Омск, ул. Ильинская, 9

³ Омский государственный технический университет, 644050, Российская Федерация, Омск, пр-т Мира, 11

Аннотация

Своевременная неинвазивная диагностика структурных изменений сердца играет важную роль для оптимизации подходов к профилактике возникновения опасных нарушений ритма в молодом возрасте.

Цель: изучить фенотипические особенности недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) во взаимосвязи с миокардиальным стрейном и уровнем (NT-proBNP) у пациентов с нарушениями ритма сердца при НДСТ.

Материал и методы. В исследование включены 127 пациентов молодого возраста (18–44 года) с аритмическим синдромом на фоне НДСТ (группа 1), наблюдавшихся в университетской клинике, и 30 добровольцев с единичными признаками НДСТ, сопоставимых по возрасту и полу (группа 2). Всем участникам исследования проводилось определение внешних и органических фенотипических проявлений НДСТ во взаимосвязи с уровнем NT-proBNP и показателями Speckle-tracking эхокардиографии.

Результаты. У пациентов с аритмическим синдромом на фоне НДСТ выявлена ассоциация между локальным снижением продольной деформации миокарда левого желудочка (ЛЖ) и воронкообразной деформацией грудной клетки ($r_1 = 0,234$; $p = 0,008$), синдромом гипермобильности суставов ($r_1 = 0,406$; $p = 0,026$), сколиозом позвоночника ($r_1 = 0,266$; $p = 0,003$), пролапсом митрального клапана (ПМК) ($r_1 = 0,519$; $p = 0,003$), диагностическим порогом НДСТ ($r_1 = 0,395$; $p = 0,031$). Кроме того, выявлена обратная слабой и средней степени значимости ассоциация индекса массы тела (ИМТ) со снижением миокардиального стрейна в ряде сегментов ЛЖ. В группе 1 отмечена корреляция между NT-proBNP и уровнем диагностического порога НДСТ ($r_1 = 0,496$; $p = 0,001$), наличием ПМК ($r_1 = 0,469$; $p = 0,002$).

Заключение. Деформация грудной клетки, сколиоз позвоночника, гипермобильность суставов, ПМК, снижение ИМТ ассоциированы у пациентов с аритмическим синдромом на фоне НДСТ с миокардиальным стрейном и уровнем NT-proBNP, что может быть использовано для ранней идентификации ремоделирования миокарда в данной когорте больных.

Ключевые слова:	недифференцированная дисплазия соединительной ткани, продольная деформация миокарда левого желудочка, NT-proBNP.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20100 «Оценка структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, проживающих в Омске и Омской области».
Соответствие принципам этики:	Соответствие принципам этики: данное исследование (запланированное в соответствии с ч. 5 ст. 22 Федерального закона от 21 ноября 2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в ред. от 02 июля 2021 г.) одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол № 7 от 06 апреля 2022 г.). До включения в исследование в течение 2022 г. всеми участниками подписано информированное согласие на участие в исследовании в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Для цитирования:

Логинова Е.Н., Нечаева Г.И., Дакуко А.Н., Богатырев И.В., Потапов В.В., Кириченко А.Н., Шарун И.В. Клиническая характеристика и оценка структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(4):184–192. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-184-192>.

Introduction

Nonspecific connective tissue disorder (NCTD) is characterized by a progredient course with the formation of pathological bone changes in the chest and spine, creating the prerequisites for cardiovascular pathology, in particular, heart rhythm and conduction disorders [1, 2]. Perivascular expansion of myocardial connective tissue is recognized as one of the leading causes of life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death (SCD) in young patients with phenotypic signs of NCTD [3, 4]. In this regard, it is extremely important to diagnose in time structural heart changes that increase the risk of dangerous rhythm disorders at a young age [5]. A personalized risk of developing cardiovascular complications in NCTD, considering the genotyping of patients, was proposed by Druk I.V. et al (2015) [6]. In routine clinical practice the Wald sequential recognition procedure, adapted by A.A. Genkin and E.V. Gubler, is used for assessment of general prognosis of the dysplastic process and the severity of clinical manifestations of NCTD (1964) [2, 3]. Biological and visual markers of myocardial fibrosis, such as N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and myocardial strain, are more informative regarding outpatient diagnosis of the initial stages of myocardial remodeling [7–9]. Taking into account the relevance of the search for minimally invasive assessment methods of early structural myocardium changes in young, working-age people, the aim of this study was to analyze the relationship between the phenotypic NCTD manifestations with myocardial strain indicators and the level of NT-proBNP in patients with cardiac arrhythmias in NCTD.

Material and methods

A one-stage comparative study included patients with arrhythmic syndrome due to NCTD, observed on an outpatient basis at the clinic of Omsk State Medical University (group 1, $n=127$, mean age 30.82 ± 8.17 , 84 women and 43 men). The control group included practically healthy people with single clinical manifestations of stigmata of connective tissue disorder [1], compared by age and gender (group 2, $n=30$, average age 34.13 ± 6.87 , 21 women and 9 men). Inclusion criteria: arrhythmic syndrome in the history (changes in the standard rate, regularity and source of heart excitation, previously recorded during an electrophysiological study, impulse conduction disorders atypical for healthy individuals) [1, 2]; age 18–44 years; signs of NCTD with a total diagnostic coefficient (threshold) of NCTD of more than 17 points [1]; voluntary informed consent of the patient to participate in the study. Exclusion criteria: specific, hereditary syndromes of connective tissue disorders (Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, etc.); skeletal deformations as a result of traumatic injuries; acute or exacerbation of chronic somatic diseases; diseases that can affect the results of the study (arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure (with preserved ejection fraction (EF) of the left

ventricle (LV)), heart defects, familial forms of lipid metabolism disorders, diabetes mellitus, obesity); alcoholism, drug addiction, use of medications that may affect the results of the study; pregnancy and lactation; failure by the patient to comply with the study protocol.

This study (planned in accordance with Part 5 of Article 22 of Federal Law No. 323-FZ of November 21, 2011 “On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation” as amended on July 2, 2021) was approved by the local ethics committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» Ministry of Healthcare of Russian Federation (protocol No. 7 of April 6, 2022). All participants signed an informed consent in accordance with the standards of Good Clinical Practice and the principles of the Declaration of Helsinki before inclusion into the study during 2022.

In addition to the standard clinical and instrumental examination (complaints and medical history collection, physical examination, ECG), all study participants underwent 72-hour ECG monitoring, transthoracic echocardiography (EchoCG). External and organ phenotypic manifestations of NCTD were also assessed [1]. The serum level of NT-proBNP was assessed by enzyme immunoassay at the Academic Center for Laboratory Diagnostics of the Omsk State Medical University. Additionally, all study participants were performed Speckle-tracking echocardiography (Echo) assessed changes in the longitudinal deformation of the left ventricular (LV) myocardium using an 18-segment model on an expert class ultrasound scanner EPIQ 7 ELITE (Philips, the Netherlands; the reference value of the longitudinal deformation of the LV myocardium in systole for this device is 18 %).

The obtained data were assessed by Python statistical packages: SciPy, Pandas, Pyplot and Seaborn. Normally distributed quantitative measures are represented by mean (M) and standard deviation (SD); in the absence of normality of distribution, the median (Me) and interquartile range were indicated [$Q1$; $Q3$]. The statistical significance of the differences was determined by Student's t test in the case of a normal distribution of the characteristic; if the latter was not observed, the Mann-Whitney test was used. Differences were considered significant at $p\leq 0.05$. The significance of differences in categorical indicators in independent patient groups was determined using Pearson's χ^2 test and Fisher's exact test. Correlation analysis of normally distributed quantitative indicators was carried out using the Pearson correlation coefficient or, in the absence of normal distribution of the indicator, by using the Spearman correlation coefficient.

Results

The most significant clinical, anamnestic and phenotypic characteristics of the study groups are presented in Table 1.

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of the study groups

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика исследуемых групп

Parameters Показатели	Group 1, n = 127 Группа 1, n = 127	Group 2, n = 30 Группа 2, n = 30	p
Age, years, $M \pm SD$ Возраст, лет, $M \pm SD$	30.82 $\pm$ 8.17	34.13 $\pm$ 6.87	0.426
Men/women, n (%) Мужчины/женщины, n (%)	43 (34) / 84 (66)	9 (30) / 21 (70)	0.689
Episodes of palpitations, n (%) Эпизоды сердцебиений, n (%)	99 (78)	2 (7)	0.001
Episodes of dizziness, n (%) Эпизоды головокружения, n (%)	74 (58)	3 (10)	0.001
Episodes of presyncope, n (%) Эпизоды пресинкопе, n (%)	36 (28)	0 (0)	0.002
Episodes of syncope, n (%) Эпизоды синкопе, n (%)	4 (3)	0 (0)	0.721
SCD in close relatives, n (%) ВСС у близких родственников, n (%)	3 (2)	0 (0)	0.914
BMI, kg/m ² , $M \pm SD$ ИМТ, кг/м ² , $M \pm SD$	18.75 $\pm$ 1.47	21.42 $\pm$ 1.96	0.001
HR, beats/min, $M \pm SD$ ЧСС, уд/мин, $M \pm SD$	80.62 $\pm$ 12.51	80.20 $\pm$ 12.42	0.868
SBP, mmHg, $M \pm SD$ САД, мм рт. ст., $M \pm SD$	116.27 $\pm$ 5.61	118.57 $\pm$ 5.48	0.792
DBP, mmHg, $M \pm SD$ ДАД, мм рт. ст., $M \pm SD$	67.28 $\pm$ 5.96	69.47 $\pm$ 5.98	0.877
Dolichostenomelia, n (%) Долихостеномелия, n (%)	74 (58)	12 (40)	0.109
Asthenic chest, n (%) Астеническая грудная клетка, n (%)	43 (34)	2 (7)	0.006
Pectus excavatum, I degree, n (%) Воронкообразная деформация грудной клетки I степени, n (%)	8 (6)	0 (0)	0.342
Spinal scoliosis II–III, n (%) Сколиоз позвоночника II–III, n (%)	68 (54)	5 (17)	0.001
Hyperkyphosis of the thoracic spine, n (%) Гиперкифоз грудного отдела позвоночника, n (%)	17 (13)	4 (13)	1.0
Hyperlordosis of the lumbar spine, n (%) Гиперлордоз поясничного отдела позвоночника, n (%)	48 (38)	2 (7)	0.002
Transverse flatfoot, n (%) Поперечное плоскостопие, n (%)	17 (13)	3 (10)	0.845
Longitudinal flatfoot, n (%) Продольное плоскостопие, n (%)	42 (33)	5 (17)	0.123
Dilation of the umbilical ring, n (%) Расширение пупочного кольца, n (%)	10 (8)	0 (0)	0.241
Joint hypermobility, n (%) Гипермобильность суставов, n (%)	87 (69)	0 (0)	0.0
Varge index is less than 1.5, n (%) Индекс Варге меньше 1.5, n (%)	40 (31)	0 (0)	0.001
Varge index in the range of 1.5–1.7, n (%) Индекс Варге в диапазоне 1.5–1.7, n (%)	66 (52)	3 (10)	0.0
Improper bite, n (%) Неправильный прикус, n (%)	43 (34)	7 (23)	0.371
Mitral valve prolapse, n (%) Пролапс митрального клапана, n (%)	55 (43)	2 (7)	0.0
Myopia, n (%) Миопия, n (%)	21 (17)	5 (17)	1.0
Astigmatism, n (%) Астигматизм, n (%)	1 (0.8)	0 (0)	1.0
Nephroptosis, colonoptosis, n (%) Нефроптоз, колоноптоз, n (%)	29 (23)	3 (10)	0.138
TV prolapse, n (%) Пролапс ТК, n (%)	1 (0.8)	0 (0)	1.0
Diagnostic threshold for NCTD, points Диагностический порог НДСТ, баллы	35.01 $\pm$ 8.97	15.29 $\pm$ 1.45	0.001

Note: SCD – sudden cardiac death, BMI – body mass index, HR – heart rate, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, TV – tricuspid valve, NCTD – nonspecific connective tissue disorder.

Примечание: ВСС – внезапная сердечная смерть, ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ТК – трикуспидальный клапан, НДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

Analysis of clinical and anamnestic characteristics disclosed predominance of female patients in the cohort. The age of the participants did not differ significantly in both groups. Patients with arrhythmic syndrome affected by NCTD were significantly more likely to experience palpitations and dizziness. This fact with pre-fainting and fainting states in the history, as well as sudden cardiac death (SCD) of close relatives, indicated the need for further diagnostic search.

Body mass index (BMI) and Varge index in the group 1 were significantly lower than in the control group. Heart rate

and blood pressure indicators in the study groups did not differ significantly. There was also a tendency to hypotension that may be affected by dysfunction of the autonomic system. The latter often occurs at a young age, especially in presence of NCTD stigmas [1, 2].

Among the phenotypic manifestations of NCTD in patients with arrhythmic syndrome, changes in the chest shape, the spine pathology, joint hypermobility, and mitral valve prolapse were significantly more common.

Figure 1 presents heart rhythm and conduction disorders.

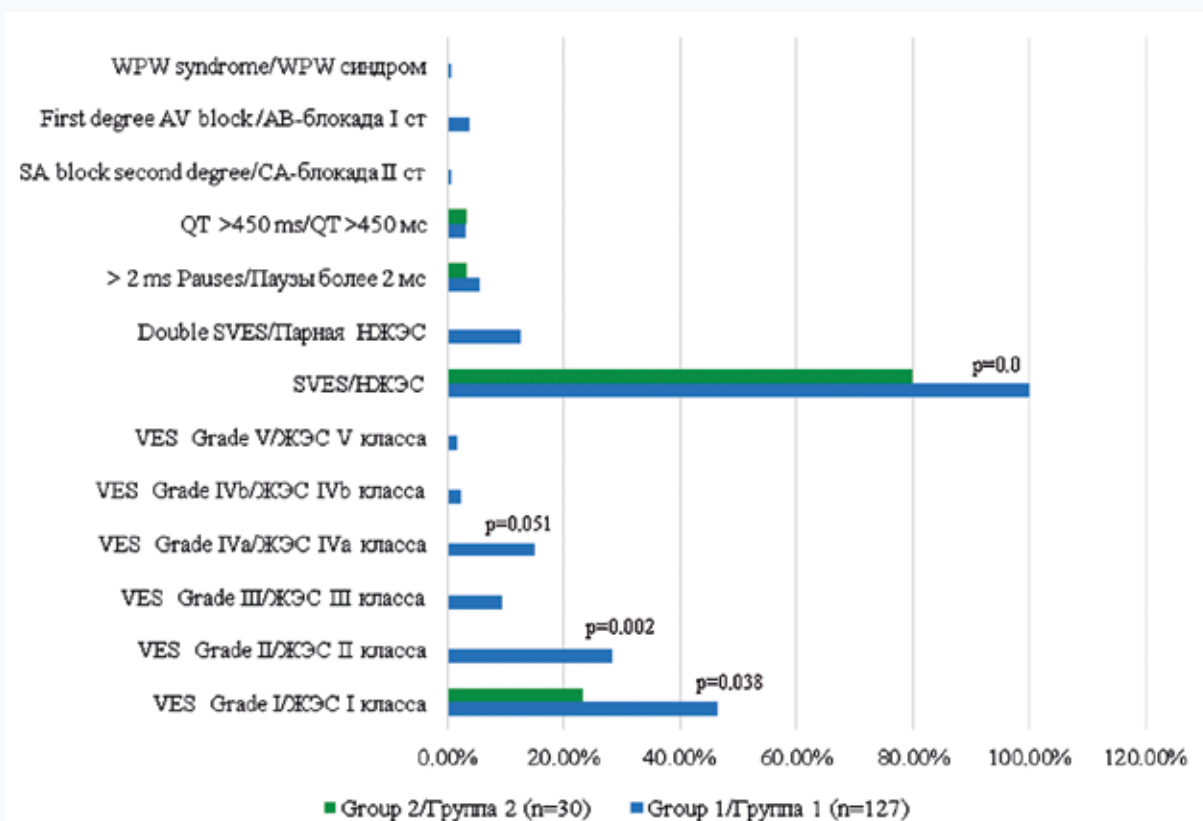


Fig. 1. Structure of heart rhythm disorders in study groups

Note: AV block I stage – atrioventricular block of the 1st degree, VES – ventricular extrasystole, SVES – supraventricular extrasystole, SA blockade of the 2nd degree – sinoatrial block of the second degree, WPW syndrome – Wolff – Parkinson – White syndrome.

Рис. 1. Структура нарушений сердечного ритма в исследуемых группах

Примечание: АВ-блокада I ст. – атриовентрикулярная блокада I степени, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия, СА-блокада II ст. – синоатриальная блокада II степени, WPW-синдром – синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

According to ECG monitoring data for 72 hours, in group 1, ventricular extrasystole (VES) was noted, including high gradations, according to the classification of B. Lown and M. Wolf (1971), as modified by M. Ryan et al. (1975): Class I – 46.5%, Class II – 28.3%, Class III – 9.5%, Class IVa – 14.7%, Class IVb – 2.4%, Class V – 1.6 %, as well as paired supraventricular extrasystoles (SVES) (12.6%). The control group showed single monomorphic monotopic supraventricular (80%) and ventricular extrasystoles (23.3%), typical for healthy individuals.

According to standard Echo, in the group of patients with arrhythmic syndrome affected by NCTD, a higher incidence of mitral valve prolapse was revealed (43% in group 1 vs 7% in group 2; $p = 0.000$) in comparison with the control group.

Enzyme immunoassay in the group of patients with

arrhythmic syndrome affected by NCTD showed a higher level of NT-proBNP in comparison with the control group (10.54 [0.0; 75.27] in group 1 vs 1.51 [0.0; 18.06] in group 2; $p = 0.046$).

Speckle-tracking Echo results showed statistically significant differences in the study groups: lower values of global longitudinal strain of LV myocardium in group 1 compared to group 2 (-22.96% [-24.56%; -21.50%] vs -24.73% [-25.25%; -23.84%], ($p=0.016$)). A local decrease in longitudinal myocardial strain (in two or more segments of the left ventricle, $p = 0.025$) was noted in 62.2% of patients with arrhythmic syndrome due to NCTD and 13.3% of patients in the control group. Figure 2 shows a decrease in longitudinal strain in the anterior and lower basal segments in patient group 1.

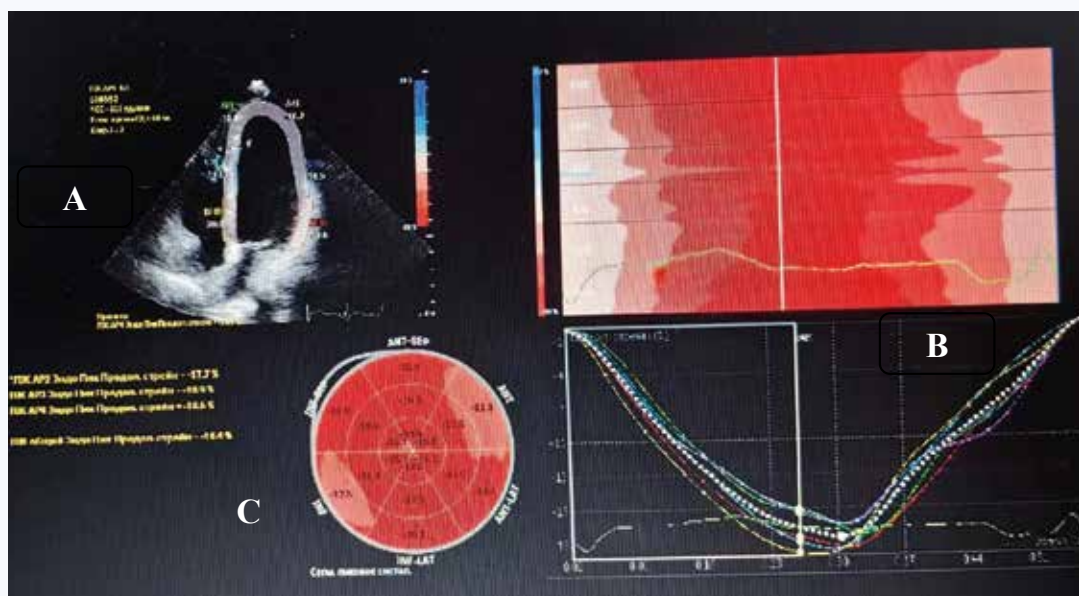


Fig. 2. Analysis of global longitudinal strain of the left ventricle of patient of the 1st group in a four-chamber view (A) with corresponding time-to-peak strain curves (B). Decreased longitudinal strain in the anterior and inferior basal segments in the 18-segment LV bull's eye model (C)

Рис. 2. Анализ глобальной продольной деформации левого желудочка пациента группы 1 в четырехкамерной проекции (А) с соответствующими кривыми времени до пика деформации (В). Снижение продольного стрейна в переднем и нижнем базальных сегментах на 18-сегментарной модели левого желудочка («бычий глаз») (С)

The correlation analysis showed a direct moderate statistically significant correlation between NT-proBNP and heart rate ($r_1 = 0.462$, $p = 0.010$), the level of the diagnostic threshold of NCTD ($r_1 = 0.496$, $p = 0.001$) with the presence of mitral prolapse valve ($r_1 = 0.469$, $p = 0.002$) and mitral regurgitation ($r_1 = 0.53$; $p = 0.008$) as well as ventricular extrasystoles III ($r_1 = 0.582$; $p = 0.045$), IVa ($r_1 = 0.39$; $p = 0.042$) and V classes ($r_1 = 0.397$; $p = 0.037$) in patients of group 1.

In group 1, a correlation was revealed between paired supraventricular extrasystoles and a decrease in local longitudinal strain in the medial inferior ($r_1 = 0.239$; $p = 0.007$), median anterolateral ($r_1 = 0.227$; $p = 0.013$)

and apical anterolateral ($r_1 = 0.219$; $p = 0.017$) segments; ventricular extrasystoles of class I and local strain in the median anterior ($r_1 = 0.253$; $p = 0.004$) and apical anterior ($r_1 = 0.253$; $p = 0.004$) segments; ventricular extrasystoles of class V and deterioration of the deformation LV characteristics in the basal inferior ($r_1 = 0.215$; $p = 0.021$) and median anterior ($r_1 = 0.211$; $p = 0.023$) segments.

Moreover, in patients with arrhythmic syndrome affected by NCTD, significant weak and moderate correlations were revealed between the frequency of a number of phenotypic features of NCTD, as well as BMI and a segmental decrease in the longitudinal strain of LV myocardium (Tables 2, 3).

Table 2. Association of phenotypic features of NCTD with local left ventricular stretch in group 1

Таблица 2. Ассоциация фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани с локальным стрейном левого желудочка в группе 1

Phenotypic features of NCTD Фенотипические признаки НДСТ	LV myocardial segments Сегменты миокарда ЛЖ	Correlation within group 1 Корреляция внутри группы 1	p
Asthenic chest Астеническая грудная клетка	Longitudinal global LV deformation Продольная глобальная деформация ЛЖ	0.234	0.008
	Basal anteroseptal Базальный передне-перегородочный	0.226	0.011
	Medial inferior septal Срединный нижне-перегородочный	0.217	0.014
	Medial anterolateral Срединный переднебоковой	0.217	0.014
	Basal anterolateral Базальный переднебоковой	0.208	0.019
	Basal inferior septal Базальный нижне-перегородочный	0.204	0.022
Funnel-shaped chest deformity I degree Воронкообразная деформация грудной клетки I степени	Apical inferior Апикальный нижний	0.234	0.008

End of table 2
Окончание табл. 2

Phenotypic features of NCTD Фенотипические признаки НДСТ	LV myocardial segments Сегменты миокарда ЛЖ	Correlation within group 1 Корреляция внутри группы 1	<i>p</i>
Spinal scoliosis II–III Сколиоз позвоночника II–III	Basal anterior Базальный передний	0.266	0.003
	Basal anteroseptal Базальный передне-перегородочный	0.232	0.009
Joint hypermobility syndrome Синдром гипермобильности суставов	Apical inferior lateral Апикальный нижнебоковой	0.386	0.035
	Medial inferior lateral Срединный нижнебоковой	0.406	0.026
Varge index is less than 1.5 Индекс Варге меньше 1.5	Medial anterolateral Срединный переднебоковой	–0.208	0.019
	Basal inferior Базальный нижний	–0.219	0.013
Mitral valve prolapse Пролапс митрального клапана	Basal inferior lateral Базальный нижнебоковой	0.405	0.041
	Basal anterior Базальный передний	0.519	0.003
	Medial anterolateral Срединный переднебоковой	0.241	0.006
Diagnostic threshold for NCTD ДП НДСТ	Medial anterolateral Срединный переднебоковой	0.395	0.031
	Apical anterior Апикальный передний	0.37	0.044

Note: DT NCTD – the diagnostic threshold for nonspecific connective tissue disorder.

Примечание: ДП НДСТ – диагностический порог недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Table 3. Association of BMI with local left ventricular strain in group 1

Таблица 3. Ассоциация индекса массы тела с локальным стрейном левого желудочка в группе 1

Parameter Признак	LV myocardial segment Сегмент миокарда ЛЖ	Correlation within group 1 Корреляция внутри группы 1	<i>p</i>
BMI ИМТ	Medial anterior Срединный передний	–0.202	0.024
	Medial inferior Срединный нижний	–0.212	0.017
	Basal inferior septal Базальный нижне-перегородочный	–0.216	0.015
	Basal anteroseptal Базальный передне-перегородочный	–0.221	0.013
	Basal anterior Базальный передний	–0.244	0.006
	Basal inferior Базальный нижний	–0.251	0.005
	Apical inferior septal Апикальный нижне-перегородочный	–0.28	0.001
	Basal anterolateral Базальный переднебоковой	–0.29	0.001
	Apical anterolateral Апикальный переднебоковой	–0.3	0.001
	Medial inferior septal Срединный нижне-перегородочный	–0.314	0.0
	Longitudinal global LV deformation Продольная глобальная деформация ЛЖ	–0.325	0.0
	Medial anterolateral Срединный переднебоковой	–0.395	0.0

Note: BMI – body mass index.

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

An inverse relationship of average significance with BMI with a decrease in myocardial strain in the median infero-septal segment ($r = -0.376$, $p = 0.041$) was noted in group 2.

Discussion

The influence of heart rhythm and conduction disorders on the prognosis of young patients is well known [4, 5]. In

connective tissue disorder, hereditary and nonspecific, arrhythmic syndrome also plays a leading role in the development of cardiovascular complications [2, 10]. The development of connective tissue disorder is based on the pathology of the synthesis/catabolism of its structural proteins or enzymes [1, 2]. In this case, a distortion of the ratio of synthesis and collagen breakdown is one of the key

links in increase in myocardial stiffness. Collagen imbalance can cause excessive accumulation of extracellular matrix, contributing to the formation of myocardial fibrosis, as the basis of electrical heterogeneity of the myocardium [11, 12]. Besides, the formation and progression of arrhythmic syndrome affected by NCTD is contributed by an asthenic type, chest deformation and spinal pathology [1–3].

The correlation between the total diagnostic coefficient of NCTD and the level of NT-proBNP revealed in group 1 can indicate an increase in the volume of the extracellular matrix of the myocardium in patients with arrhythmic syndrome affected by NCTD [7, 12, 13]. The direct correlation between NT-proBNP and VVC classes III–V indirectly confirms research data indicating the diagnostic role of this biomarker in patients with cardiac arrhythmias [11, 13].

According to Speckle-tracking Echo the patients in group 1 also showed initial signs of systolic dysfunction in certain areas of the LV myocardium that may indirectly indicate an early stage of subclinical fibrosis [8, 14]. The same results were presented by Smetanin M.Yu. et al. (2022), who revealed a local decrease in myocardial deformation in patients of reproductive age with NCTD [15]. A correlation analysis revealed a relationship between the segmental deterioration of the deformation characteristics of the LV and paired NVES, VES classes I and V. The received data highlight the important role of advanced Echo in the early diagnosis of myocardial structural changes being the basis of myocardial electrical heterogeneity [8, 9, 14].

The relationship of phenotypic manifestations of NCTD with indicators of myocardial strain was considered, for the first time, in our study. The defined association may indicate that in patients with chest deformity, spinal scoliosis, joint

hypermobility syndrome, MVP, as well as with interference of two or more systems in the dysplastic process and the sum of the diagnostic coefficients of NCTD exceeding 23 points, an in-depth study of systolic LV function in order to early reduce the zone of reduction in LV myocardial deformation and timely initiation of measures to normalize metabolic processes in connective tissue in order to slow down the progression of myocardial fibrosis.

The defined association may evidence that an in-depth study of systolic LV function for early identification of zones of reduced LV myocardium deformation and timely initiation of measures for normalization of metabolic processes in connective tissue to slow the progression of myocardial fibrosis is indicated in patients with chest deformity, spinal scoliosis, joint hypermobility syndrome, MVP, as well as with interference of two or more systems in the dysplastic process and the sum of the diagnostic coefficients of NCTD exceeding 23 points.

Conclusion

Chest deformity, spinal scoliosis, joint hypermobility, MVP, decreased BMI are associated in patients with arrhythmic syndrome affected by NCTD with myocardial strain and NT-proBNP level that can be used for early identification of myocardial remodeling in this cohort of patients.

Acknowledgement

We would like to thank A.V. Zykina, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Head of the Department of Applied Mathematics and Fundamental Informatics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Omsk State Technical University» for her help in the study.

References / Литература

1. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1.2):137–209.
Clinical recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia (first revision). *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2018;13(1.2):137–209. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13037.
2. Нечаева Г.И., Мартынов А.И. Современный подход при дисплазии соединительной ткани в кардиологии: диагностика и лечение: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2023:432.
Nechaeva G.I., Martynov A.I. Modern approach in connective tissue dysplasia in cardiology: diagnosis and treatment: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2023:432.
3. Шилов М.А. Внезапная сердечная смерть лиц молодого возраста: факторы риска, причины, морфологические эквиваленты. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2015;3(6):25–34.
Shilova M.A. Sudden cardiac death of persons of young age: risk factors, causes, morphological equivalents. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2015;3(6):25–34. (In Russ.). DOI: 10.18565/cardio.2015.7.78-83.
4. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти, 2-е изд-е. М.: МедПрактика-М; 2018:247.
National recommendations on risk determination and prevention of sudden cardiac death, second edition. Moscow: MedPraktika-M Publishing House; 2018:247.
5. Priori S.G., Marino M. Sudden cardiac death in the young: Are we still missing the opportunity to prevent recurrences in the family? *Heart Rhythm*. 2021;18(10):1645–1646. DOI: 10.1016/j.hrthm.2021.06.1179.
6. Друк И.В., Нечаева Г.И., Осеева О.В., Поморгайло Е.Г., Максимов В.Н., Иванощук Д.Е. и др. Персонализированная оценка риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани. *Кардиология*. 2015;(3):75–84.
Druk I.V., Nechaeva G.I., Oseeva O.V., Pomorgailo E.G., Maksimov V.N., Ivanoschuk D.E. et al. Personalized assessment of the risk of developing adverse cardiovascular complications in young patients with connective tissue dysplasia. *Cardiology*. 2015;(3):75–84. (In Russ.). DOI: 10.18565/cardio.2015.3.75-84.
7. Almeida A.G. NT-proBNP and myocardial fibrosis: The invisible link between health and disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;70(25):3110–3112. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.010.
8. Lisi M., Cameli M., Mandoli G.E., Pastore M.C., Righini F.M., D'Ascenzi F. et al. Detection of myocardial fibrosis by speckle-tracking echocardiography: from prediction to clinical applications. *Heart Fail. Rev.* 2022;27(5):1857–1867. DOI: 10.1007/s10741-022-10214-0.
9. Li L., Zhao Q., Kong W. Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis. *Matrix Biol.* 2018;68–69:490–506. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.01.013.
10. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. *Российский кардиологический журнал*. 2013;(1s1):5–32.
Hereditary disorders of connective tissue in cardiology. Diagnostics and treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;(1s1):5–32. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2013-1s1-5-32.
11. Осокина А.В., Каретникова В.Н., Поликутина О.М., Иванова А.В., Авраменко О.Е., Груздева О.В. и др. Значение N-концевого пропептида проколлагена III типа для прогнозирования диастолической дисфункции у пациентов с инфарктом миокарда и сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2494.
Osokina A.V., Karetnikova V.N., Polikutina O.M., Ivanova A.V., Avramenko O.E., Gruzdeva O.V. et al. Significance of N-terminal propeptide of procollagen type III for prediction of diastolic dysfunction in patients with myocardial infarction and preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2494. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2494.

12. Dieterlen M.T., Klaeske K., Spampinato R., Marin-Cuartas M., Wiesner K., Morningstar J. et al. Histopathological insights into mitral valve prolapse-induced fibrosis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023;10:1057986. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1057986.
13. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(54):4140.
- Chaulin A.M., Dupliakov D.V. Elevation of natriuretic peptides not associated with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(54):4140. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4140.
14. Gao L., Zhang L., Zhang Z., Lin Y., Ji M., He Q. et al. Clinical utility of strain imaging in assessment of myocardial fibrosis. *J. Clin. Med.* 2023;12(3):743. DOI: 10.3390/jcm12030743.
15. Сметанин М.Ю., Ополонский Д.В., Мельников А.В., Пименов Л.Т., Чернышова Т.Е. Особенности деформации миокарда левого желудочка у пациенток репродуктивного возраста с дисплазией соединительной ткани. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(2):92–97.
- Smetanin M.Yu., Opolonskiy D.V., Melnikov A.V., Pimenov L.T., Chernyshova T.E. et al. Features of left ventricular myocardial deformation in female patients of reproductive age with connective tissue dysplasia. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(2):92–97. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-2-92-97.

Информация о вкладе авторов

Все члены группы авторов отвечают критериям авторства:

- 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных;
- 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания;
- 3) окончательное утверждение рукописи для публикации;
- 4) согласие быть ответственным за все аспекты работы; предполагается, что должным образом исследованы и разрешены вопросы, касающиеся тщательности и добросовестного выполнения любой части представленного исследования.

Information about the authors

Ekaterina N. Loginova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Diseases and Family Medicine DPO, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-0601-7044.

E-mail: ekaterina.n.loginova@yandex.ru.

Galina I. Nechaeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Internal Diseases and Family Medicine DPO, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-2255-128X.

e-mail: profnechaeva@yandex.ru.

Anastasia N. Dakuko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics with a course DPO, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-8390-343X.

e-mail: doc-man85@mail.ru.

Ilya V. Bogatyrev, Student, Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-4016-2023.

E-mail: ilyabogatyrev23339@gmail.com.

Viktor V. Potapov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Functional Methods of Research, Budgetary healthcare institution of the Omsk region «Clinical Diagnostic Center»; Associate Professor, Department of Internal Diseases and Family Medicine DPO, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-3823-7367.

E-mail: potapovvv@mail.ru.

Nikolay A. Kirichenko, Junior Research Scientist, Central Research Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-8411-0973.

E-mail: honomer_1608@mail.ru.

Ivan V. Sharoon, Senior Lecturer, Department of Applied Mathematics and Fundamental Informatics Science, Faculty of Information Technologies and Computer Systems, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Omsk State Technical University». ORCID 0000-0002-3643-560X.

E-mail: ivansharun@gmail.com.

Ekaterina N. Loginova, e-mail: ekaterina.n.loginova@yandex.ru.

Information on author contributions

All members of the group of authors meet the criteria of authorship:

- 1) study concept and design, data analysis and interpretation;
 - 2) manuscript justification and critical intellectual content verification ;
 - 3) final approval of manuscript for publication;
- All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and integrity.

Сведения об авторах

Логинова Екатерина Николаевна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0601-7044.

E-mail: ekaterina.n.loginova@yandex.ru.

Нечаева Галина Ивановна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2255-128X.

E-mail: profnechaeva@yandex.ru.

Дакуко Анастасия Николаевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8390-343X>.

E-mail: doc-man85@mail.ru.

Богатырев Илья Вячеславович, студент лечебного факультета, гр. 615, Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4016-2023.

E-mail: ilyabogatyrev23339@gmail.com.

Потапов Виктор Владимирович, канд. мед. наук, заведующий отделом функциональных методов исследований, Клинический диагностический центр; доцент, кафедра внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-3823-7367.

E-mail: potapovvv@mail.ru.

Кириченко Николай Александрович, младший научный сотрудник, Центральная научно-исследовательская лаборатория, Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-8411-0973.

E-mail: honomer_1608@mail.ru.

Шарун Иван Владимирович, старший преподаватель, кафедра прикладной математики и фундаментальной информатики, факультет информационных технологий и компьютерных систем, Омский государственный технический университет. ORCID 0000-0002-3643-560X.

E-mail: ivansharun@gmail.com.

Логинова Екатерина Николаевна, e-mail: ekaterina.n.loginova@yandex.ru.