

Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН: Марафон научных проектов терапевтических кафедр России "От инновационных технологий и образования к практике здравоохранения. Дисплазии соединительной ткани: проблемы диагностики и ведения пациентов"

Драпкина О.М.¹, Викторова И.А.², Друк И.В.², Нечаева Г.И.², Логинова Е.Н.²,
Румянцева В.А.^{1,3}, Гарбузова Е.В.¹, Ливзан М.А.², Ершова А.И.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.

Москва; ²ФГБОУ ВО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России. Омск;

³ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского". Москва, Россия

Ключевые слова: совет по терапевтическим наукам РАН, дисплазия соединительной ткани, клинические рекомендации.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 22/11-2024

Принята к публикации 25/11-2024



Для цитирования: Драпкина О.М., Викторова И.А., Друк И.В., Нечаева Г.И., Логинова Е.Н., Румянцева В.А., Гарбузова Е.В., Ливзан М.А., Ершова А.И. Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН: Марафон научных проектов терапевтических кафедр России "От инновационных технологий и образования к практике здравоохранения. Дисплазии соединительной ткани: проблемы диагностики и ведения пациентов". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4288. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4288. EDN NHSADY



The Department of Medical Sciences of the RAS, Therapeutic Sciences Council meeting: Scientific projects marathon of Russian therapeutic departments "From innovative technologies and education to healthcare practice. Connective tissue diseases: diagnostic and therapeutic challenges"

Drapkina O. M.¹, Viktorova I. A.², Druk I. V.², Nechaeva G. I.², Loginova E. N.², Rumyantseva V. A.^{1,3}, Garbuzova E. V.¹, Livzan M. A.², Ershova A. I.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Omsk State Medical University. Omsk; ³Petrovsky National Research Center of Surgery. Moscow, Russia

Keywords: Council for Therapeutic Sciences of the Russian Academy of Sciences, connective tissue dysplasia, clinical recommendations.

Received: 22/11-2024

Accepted: 25/11-2024

Relationships and Activities: none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Viktorova I. A. ORCID: 0000-0001-8728-2722, Druk I. V. ORCID: 0000-0001-8317-7765, Nechaeva G. I. ORCID: 0000-0002-2255-128X, Loginova E. N. ORCID: 0000-0002-0601-7044, Rumyantseva V. A. ORCID: 0000-0003-3224-8097, Garbuzova E. V. ORCID: 0009-0002-3184-7573, Livzan M. A. ORCID: 0000-0002-6581-7017, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760.

For citation: Drapkina O. M., Viktorova I. A., Druk I. V., Nechaeva G. I., Loginova E. N., Rumyantseva V. A., Garbuzova E. V., Livzan M. A., Ershova A. I. The Department of Medical Sciences of the RAS, Therapeutic Sciences Council meeting: Scientific projects marathon of Russian therapeutic departments "From innovative technologies and education to healthcare practice. Connective tissue diseases: diagnostic and therapeutic challenges". *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(12):4288. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4288. EDN NHSADY

*Corresponding author: vostryakova.elizaveta@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vostryakova.elizaveta@yandex.ru

[Драпкина О. М. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Викторова И. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-8728-2722, Друк И. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО, ORCID: 0000-0001-8317-7765, Нечаева Г. И. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО, ORCID: 0000-0002-2255-128X, Логинова Е. Н. — к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО, ORCID: 0000-0002-0601-7044, Румянцева В. А. — к.м.н., лаборатория клиникоиммунологии, н.с.; лаборатория медицинской генетики Научно-клинического центра № 1, врач-генетик, ORCID: 0000-0003-3224-8097, Гарбузова Е. В. — лаборатория клиникоиммунологии, лаборант-исследователь, ORCID: 0009-0002-3184-7573, Ливзан М. А. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ректор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0002-6581-7017, Ершова А. И. — д.м.н., лаборатория клиникоиммунологии, руководитель, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760].

23.09.2024 состоялось очередное заседание Совета по терапевтическим наукам Секции клинической медицины РАН, посвященное обсуждению проектов терапевтических кафедр России в области дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Данное заседание является продолжением марафона научных проектов терапевтических кафедр России "От инновационных технологий и образования к практике здравоохранения". Тема заседания — "Дисплазии соединительной ткани: проблемы диагностики и ведения пациентов". Целью заседания стало представление и обсуждение исследований терапевтических кафедр страны, посвященных проблеме ведения пациентов с различными формами ДСТ, а также дискуссия на тему необходимости создания клинических рекомендаций по ДСТ. Заседание приветственным словом открыла председатель Совета, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации Драпкина О.М. В ходе Заседания были заслушаны доклады Викторовой И.А., Друк И.В., Румянцевой В.А. За каждым докладом следовало активное обсуждение участниками Совета.

Тема доклада: Персонификация прогноза и реабилитации пациентов с синдромом гипермобильности суставов

Викторова Инна Анатольевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике (семейной медицине) Омской области

Гипермобильность суставов (ГМС) — это типичное проявление системного процесса нарушения структуры и функции соединительной ткани — то, что в России принято называть "дисплазия соединительной ткани". ГМС имеет распространенность от 6 до 57% в различных популяциях и значительное влияние на прогноз в плане инвалидизации пациентов по разным причинам: суставным, костно-мышечным, вертеброгенным, а также кардиальным, офтальмологическим, почечным и другим [1-4]. Проблема ГМС значительно шире, чем только суставные и вертеброгенные проявления, ведь диспластический процесс захватывает многие органы и системы в связи с повсеместной распространенностью соединительной ткани [2-5].

В докладе продемонстрированы методы скрининга и диагностики ГМС с помощью опросника Хакима и Грэхема, метода Beinhthon & Hogan, а также метода диагностики в модификации Викторо-

вой И.А., Киселевой (Ивановой) Д. С. для амбулаторной практики [6]. Отражены подходы к генной и протеомной моделям диагностики (С-концевой телопептид, образующийся при деградации коллагена II типа) [7], а также ведению пациентов с синдромом ГМС, выделяя преартротические изменения [8, 9]. Показана взаимосвязь и особенности течения остеоартрита в семьях пациентов с синдромом ГМС, названы маркеры и алгоритм стратификации риска возникновения и типа прогрессирования остеоартрита у пациентов с семейной ГМС [8-10]. Индивидуализированная программа курации пациентов с синдромом ГМС включает применение следующих подходов: рациональная психотерапия, обучение корректной модели движений, упражнения в домашних условиях для укрепления мышц, окружающих проблемные суставы и отделы позвоночника; улучшение проприоцепции с помощью тренировки равновесия и эластичных ортезов [11, 12]. Обязательно проводится терапевтическое обучение, в ходе которого пациенту даются установки на формирование правильной модели движения, исключающей болевые симптомы [13]. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов этой категории пациентов обоснованно в случае впервые возникшей интенсивной мышечно-суставной боли. Если ведущим синдромом является постоянная мышечно-суставная боль умеренной интенсивности, основу лечебных мероприятий составляют терапевтическое обучение правильной модели движений, регулярная тренировка в домашних условиях, рациональная психотерапия, в некоторых случаях — добавление анксиолитической и вегетотропной терапии [11, 14]. Показаны возможности прогнозирования течения ДСТ на основе изучения метаболитов соединительной ткани в сыворотке крови или суточной моче в 8-летнем проспективном исследовании с использованием диагностического коэффициента и коэффициента информативности [15].

Тема доклада: Сердечно-сосудистые синдромы дисплазии соединительной ткани: клиника, механизмы развития, прогностические критерии, технологии оказания лечебно-профилактической помощи

Друк Инна Викторовна — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

В структуре полиорганных проявлений недифференцированных ДСТ (НДСТ) особое значение придается кардиоваскулярным синдромам — клапанному, сосудистому, аритмическому, характеризующимся прогрессирующим течением с развити-

ем клинически значимых неблагоприятных проявлений, таких как аневризмы и/или диссекции аорты и артерий различной локализации, жизнеугрожающие нарушения ритма, отрыв миксоматозно измененных хорд левого желудочка, прогрессирующая недостаточность клапанов сердца, ранняя и внезапная смерть [16–18]. Сравнительный анализ показателей смертности за 10-летний период (2005–2014) по данным БУЗ Бюро судебно-медицинской экспертизы Омска и Департамента здравоохранения Москвы показал, что в структуре внезапной смерти заболевания сердечно-сосудистой системы занимают ведущее место и составляют 74–79%, частота внезапной смерти лиц молодого возраста из всей популяции умерших составляет 15–15,3%, в группе лиц молодого возраста у 57% умерших, особенно в возрасте до 29 лет, выявляются наружные и внутренние признаки системной патологии — НДСТ [19]. Для пациентов молодого возраста с НДСТ характерна высокая частота вовлечения сердечно-сосудистой системы в дисморфогенетический процесс (75% случаев), низкая распространенность факторов риска хронических неинфекционных заболеваний, высокая частота тревожных расстройств, низкая информативность жалоб. На сегодняшний день определены общие и диспластикозависимые факторы формирования кардиоваскулярных синдромов НДСТ для пациентов молодого возраста, охарактеризовано течение основных сердечно-сосудистых синдромов [20–24]. Установлены наиболее частые неблагоприятные сердечно-сосудистые проявления НДСТ (нарушения ритма сердца, расширение/аневризмы корня и/или восходящего отдела аорты, симптомная цереброваскулярная патология), установлен возраст их манифестации (медиана возраста — 25 лет) и факторы риска формирования [25, 26]. Определена клиническая значимость и оценены возможности верификации кардиомиопатии у пациентов НДСТ [27–29]. Продемонстрирована возможность индивидуальной оценки суммарного риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений, разработана методология оказания лечебно-профилактической помощи пациентам молодого возраста с НДСТ, основанная на принципах стратификации риска, динамического контроля клинического статуса, персонифицированного выбора тактики терапии, изложенная в актуальных клинических рекомендациях [16, 26, 30]. Можно утверждать, что НДСТ является прекрасной клинической моделью реализации прецизионной медицины по мере дальнейшего углубления знаний: интеграция продемонстрировавших свою перспективность технологий протеомики соединительной ткани, метабомики, геномики [16, 31–35] в клинику в качестве стандартного терапевтического подхода позволит перейти к персонализированной медицине

с целью здоровьесбережения, предупреждения ранней и внезапной смерти пациентов с НДСТ.

Тема доклада: Есть ли потребность в новых клинических рекомендациях по ведению пациентов с дисплазиями соединительной ткани?

Румянцева Виктория Алексеевна — к.м.н., научный сотрудник лаборатории клиномики ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, врач-генетик лаборатории медицинской генетики ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского"

Клинические признаки и симптомы ДСТ встречаются в популяции довольно часто. Тем не менее, зачастую такие пациенты попадают в поле зрения врачей уже на запущенных стадиях заболевания с развитием осложнений, в т.ч. жизнеугрожающих. Большинство пациентов с ДСТ в течение жизни нуждаются в хирургическом лечении и имеют достаточно большой процент как дооперационных, так и послеоперационных осложнений, а также, в связи с полисистемностью проявлений, требуют особого ведения в разные периоды жизни, разными специалистами, особенно после оперативного вмешательства.

Диагностика ДСТ с опорой только на фенотип весьма затруднительна и может приводить к ошибкам в тактике ведения: к примеру, пациенты с синдромом Лойеса-Дитца при сходном с синдромом Марфана внешнем виде имеют большую вероятность разрыва аневризмы аорты при меньшем ее диаметре, в связи с чем оперативное лечение у таких пациентов должно быть проведено раньше. Ситуация еще больше усложняется у пациентов с наследственной ДСТ без явных фенотипических проявлений: так, около 20% пациентов с несиндромальными заболеваниями грудной аорты имеют положительный семейный анамнез.

В последние годы важность генетических исследований в определении причин сердечно-сосудистых заболеваний все больше признается мировым сообществом, что находит отражение в клинических рекомендациях по кардиологическим и сердечно-сосудистым патологиям. Кроме того, в этих документах отдельно выделяется группа пациентов с ДСТ как требующих особой тактики ведения.

Российские рекомендации по наследственным ДСТ от 2012г¹ рекомендуют врачам опираться на молекулярно-генетический диагноз, однако не содержат четких критериев и показаний к направлению на генетическое исследование и к врачу-генетику. В 2022г Российским научным медицин-

¹ Российские рекомендации "Наследственные нарушения соединительной ткани". Всероссийское научное общество кардиологов, 2012г.

ским обществом терапевтов (РНМОТ) были опубликованы рекомендации по НДСТ², однако нужно отметить расхождение в терминологии по кодам МКБ-10: под "НДСТ" с кодом М35 по МКБ-10 в литературе чаще понимают системные аутоиммунные поражения соединительной ткани. В этом документе также не описан набор признаков, позволяющий врачам различных специальностей заподозрить у пациента ДСТ и направить на медико-генетическое консультирование.

Таким образом, на сегодняшний день можно отметить следующие проблемы:

- Низкая осведомленность о ДСТ;
- Отсутствие оптимального (стандартизированного) перечня обследований, необходимого для диагностики наследственной ДСТ;
- Отсутствие рекомендаций по динамическому наблюдению;
- Отсутствие мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с ДСТ;
- Отсутствие критериев для медико-генетического консультирования пациентов с ДСТ.

² Клинические рекомендации. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ), 2022г.

Литература/References

1. Ivanova DS, Viktorova IA, Kochimov RS, et al. Diagnostics and tactics of management of patients with signs of connective tissue dysplasia, headache and disorder of sensitivity. Literature review. Therapy. 2020;(6):124-30. (In Russ.) Иванова Д. С., Викторова И. А., Кочимов Р. Ш. и др. Диагностика и тактика ведения пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани, головной болью и нарушениями чувствительности: литературный обзор. Терапия. 2020;(6):124-30. doi:10.18565/therapy.2020.6.124-130.
2. Viktorova IA, Ivanova DS, Poltavtseva AM, et al. Modern criteria of diagnosis of the main dysplasia phenotypes (Marfan and Chernogubov-Ehlers-Danlos syndromes): sufficiency and applicability to medical practice. Russian Medical Inquiry. 2023;7(3):144-9. (In Russ.) Викторова И. А., Иванова Д. С., Полтавцева А. М. и др. Современные критерии диагностики основных диспластических фенотипов (синдром Марфана и синдром Черногубова-Элерса-Данло): достаточность и применимость в медицинской практике. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(3):144-9. doi:10.32364/2587-6821-2023-7-3-144-149.
3. Viktorova IA, Ivanova DS, Kochimov RSh, et al. Methods for the diagnosis and management of patients with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome. Russian Medical Inquiry. 2020;4(8):498-503. (In Russ.) Викторова И. А., Иванова Д. С., Кочимов Р. Ш. и др. Подходы к диагностике и ведению пациентов с гипермобильным типом синдрома Элерса-Данло. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(8):498-503. doi:10.32364/2587-6821-2020-4-8-498-503.
4. Viktorova IA, Ivanova DS, Konshu NV, et al. Role of joints hypermobility in diagnostics of syndromic forms of conjunctive tissue dysplasia and rheumatic disorders. Therapy. 2018;(6):59-64. (In Russ.) Викторова И. А., Иванова Д. С., Коншу Н. В. и др. Роль гипермобильности суставов в диагностике синдромных форм дисплазии соединительной ткани и ревматических заболеваний. Терапия. 2018;(6):59-64. doi:10.18565/therapy.2018.6.59-64.
5. Viktorova IA, Konshu NV, Kiseleva DS. Osteogenesis imperfecta: polymorphism of clinical manifestations and management. The Russian Archives of Internal Medicine. 2015;2(22):69-73. (In Russ.) Викторова И. А., Коншу Н. В., Иванова Д. С. Несовершенный остеогенез: полиморфизм клинических проявлений и тактика лечения. Архив внутренней медицины. 2015;2(22):69-73. doi:10.20514/2226-6704-2015-0-2-69-73.
6. Viktorova IA, Kiseleva DS, Konshu NV. Diagnostics of joint hypermobility in outpatient practice. Rossiyskiye meditsinskiye vesti. 2011;16(1):62-9. (In Russ.) Викторова И. А., Киселева Д. С., Коншу Н. В. Диагностика гипермобильности суставов в амбулаторной практике. Российские медицинские вести. 2011;16(1):62-9.
7. Viktorova IA, Konshu NV, Bagisheva NV. Stratification of osteoarthritis progression at patients with syndrome of hypermobility joints on the basis of level determination of biochemical marker C-terminal telopeptide formed after II type-collagen degradation Spravochnik vracha obshchey praktiki. 2015;2:52-8. (In Russ.) Викторова И. А., Коншу Н. В., Багешева Н. В. Стратификация риска прогрессирования остеоартроза у пациентов с синдромом гипермобильности суставов на основании определения уровня биохимического маркера С-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена II типа. Справочник врача общей практики. 2015;2:52-8.
8. Viktorova IA, Konshu NV, Kiseleva DS. Osteoarthritis in patients with joint hypermobility: severity and risk simulation. Vrach. 2014;5:72-6. (In Russ.) Викторова И. А., Коншу Н. В., Киселева Д. С. Остеоартроз у пациентов с гипермобильностью суставов: тяжесть течения и моделирование риска возникновения. Врач. 2014;5:72-6.
9. Viktorova IA, Konshu NV, Ivanova DS, et al. Joint hypermobility in association with osteoarthritis: a familial case. Profilakticheskaya Meditsina. 2017;20(1):42-5. (In Russ.) Викторова И. А., Кон-

Все вышеперечисленное подчеркивает необходимость разработки клинических рекомендаций "Наследственные дисплазии соединительной ткани", одобренных Минздравом России.

Заключение

ДСТ — значимая терапевтическая проблема, встречающаяся в практике широкого круга специалистов в силу многообразия проявлений и требующая особого внимания со стороны медицинского сообщества ввиду возможности развития тяжелых, в т.ч. жизнеугрожающих, осложнений. В России в настоящее время нет утвержденного Министерством здравоохранения рекомендательного документа, предусматривающего тактику ведения пациентов с ДСТ в различных клинических ситуациях, а также не выработана четкая маршрутизация таких пациентов. В связи с этим представляется необходимым создание рабочей группы по разработке клинических рекомендаций по ведению пациентов с ДСТ и алгоритмов маршрутизации таких пациентов на всех этапах оказания медицинской помощи.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- шу Н. В., Иванова Д. С. и др. Гипермобильность суставов в ассоциации с остеоартрозом: семейное наблюдение. Профилактическая медицина. 2017;20(1):42-5. doi:10.17116/profmed201720142-45.
10. Viktorova IA, Konshu NV. Osteoarthritis at patients with family hypermobility of joints: stratification of the risk of occurrence and the type of progression. Medical News of the North Caucasus. 2014;9(4):310-4. (In Russ.) Викторова И. А., Коншу Н. В. Остеоартроз у пациентов с семейной гипермобильностью суставов: стратификация риска возникновения и типа прогрессирования. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2014;9(4):310-4. doi:10.14300/mnnc.2014.09087.
11. Viktorova IA, Ivanova DS, Konshu NV. Prospective two-year observation of patients with the syndrome of joint hypermobility. Therapy. 2019;(7):84-90. (In Russ.) Викторова И. А., Иванова Д. С., Коншу Н. В. Проспективное двухлетнее наблюдение пациентов с синдромом гипермобильности суставов. Терапия. 2019;(7):84-90. doi:10.18565/therapy.2019.7.84-90.
12. Viktorova IA, Ivanova DS, Nechaeva GI, et al. Rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia in outpatient practice. Therapy. 2020;6(40):8-17. (In Russ.) Викторова И. А., Иванова Д. С., Нечаева Г. И. и др. Реабилитация пациентов с дисплазией соединительной ткани в амбулаторных условиях. Терапия. 2020;6(40):8-17. doi:10.18565/therapy.2020.6.8-17.
13. Viktorova IA, Kiseleva DS, Kulnizayova GM. Joint hypermobility syndrome: diagnosis and treatment of patients in outpatient practice. Lechashchiy vrach. 2014;4:42-7. (In Russ.) Викторова И. А., Киселева Д. С., Кульниязова Г. М. Синдром гипермобильности суставов: диагностика и лечение пациентов в амбулаторной практике. Лечащий врач. 2014;4:42-7.
14. Viktorova IA, Ivanova DS, Moiseeva MV, et al. Course patterns and patient management with joint hypermobility syndrome in the post-COVID-19 period. Russian Medical Inquiry. 2022;6(3):133-9. (In Russ.) Викторова И. А., Иванова Д. С., Моисеева М. В. и др. Особенности течения гипермобильного синдрома в постковидном периоде и ведение пациентов. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(3):133-9. doi:10.32364/2587-6821-2022-6-3-133-139.
15. Viktorova IA, Nechayeva GI, Konev VP, et al. Clinical and prognostic criteria of connective tissue dysplasia. Rossiyskiye meditsinskiye vesti. 2009;14(1):76-85. (In Russ.) Викторова И. А., Нечаева Г. И., Конев В. П. и др. Клинико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани. Российские медицинские вести. 2009;14(1):76-85.
16. Akatova EV, Arutyunov GP, Baranov AA, et al. Clinical recommendations. Undifferentiated connective tissue dysplasia. Therapy. 2024;10(5S):1-43 (In Russ.) Акатова Е. В., Арутюнов Г. П., Баранов А. А. и др. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Клинические рекомендации. Терапия. 2024; 10(5S):1-43. doi:10.18565/therapy.2024.5suppl.1-43.
17. Nechaeva GI, Martynov AI. A modern approach to connective tissue dysplasia in cardiology: diagnosis and treatment: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 432 с. (In Russ.) 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 с. ISBN: 978-5-9704-7325-2.
18. Shilova MA, Druk IV, Globa IV. Changes in the vascular bed of the brain in sudden death of young people. Forensic medical examination. 2018;61(1):55-9. (In Russ.) Шилова М. А., Друк И. В., Глоба И. В. Изменения сосудистого русла головного мозга при внезапной смерти лиц молодого возраста. Судебно-медицинская экспертиза. 2018;61(1):55-9.
19. Pigolkin Yul, Shlyova MA, Zakharov SN, et al. The sudden death among the young persons under effect of the different forms of physical loads. Forensic Medical Expertise. 2019;62(1):50-5. (In Russ.) Пиголкин Ю. И., Шилова М. А., Захаров С. Н. и др. Внезапная смерть лиц молодого возраста при различных видах физической нагрузки. Судебно-медицинская экспертиза. 2019;62(1):50-5.
20. Druk IV, Nechaeva GI, Lyalyukova EA, Drokina OV. Cardiovascular syndromes of connective tissue dysplasia in young people: frequency of registration, factors of formation. Lechaschi Vrach. 2014;(6):72-8. (In Russ.) Друк И. В., Нечаева Г. И., Лялюкова Е. А., Дрокина О. В. Кардиоваскулярные синдромы дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста: частота регистрации, факторы формирования. Лечащий врач. 2014;(6):72-8.
21. Druk IV, Nechaeva GI. Valve the syndrome of connective tissue dysplasia: characteristic clinical manifestations, the prognosis of the course. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2015;3(8):32-9. (In Russ.) Друк И. В., Нечаева Г. И. Клапанный синдром: дисплазии соединительной ткани: характеристика клинических проявлений, прогноз течения. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2015;3(8):32-9.
22. Smyalovsky VE, Drug IV, Smyalovsky DV. Features of the course of intracranial arterial aneurysms and arteriovenous malformations in patients with connective tissue dysplasia Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov. 2014;114(8):304. (In Russ.) Смяловский В. Э., Друк И. В., Смяловский Д. В. Особенности течения интракраниальных артериальных аневризм и артериовенозных мальформаций у пациентов с дисплазией соединительной ткани. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014;114(8):304.
23. Druk IV, Rozhdestvenskiy AS, Smyalovsky DV, et al. Cerebral vascular syndrome of connective tissue dysplasia as a cause of subarachnoid hemorrhage in young patients. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2018;118(12-2):15-22. (In Russ.) Друк И. В., Рождественский А. С., Смяловский Д. В. и др. Церебральный сосудистый синдром дисплазии соединительной ткани как причина субарахноидальных кровоизлияний у пациентов молодого возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018;118(12-2):15-22. doi:10.17116/jnevro201811812215.
24. Nechaeva G, Druk I, Potapov V. Arrhythmias among patients with multiple connective tissue abnormalities. European Heart Journal Supplements. 2014;1472.
25. Druk I, Nechaeva G, Smjalovskij V, et al. The prevalence of non-fatal adverse cardiovascular events among young patients with multiple abnormalities of connective tissue: 7-year follow-up. European Heart Journal. 2013;34:5170. doi:10.1093/eurheartj/eh310.P5170.
26. Druk IV, Nechaeva GI, Aseeva OV, et al. Personalized assessment of the risk of adverse cardiovascular complications in young patients with connective tissue dysplasia. Kardiologiya. 2015;55(3):75-84. (In Russ.) Друк И. В., Нечаева Г. И., Осеева О. В. и др. Персонализированная оценка риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани. Кардиология. 2015;55(3):75-84.
27. Potapov VV, Druk IV, Nechaeva GI, et al. Exercise tolerance and speckle tracking characteristics of right ventricular myocardial deformity in young patients with connective tissue dysplasia, circulatory pathology and cardiac surgery. 2014;1:42-6. (In Russ.) Потапов В. В., Друк И. В., Нечаева Г. И. и др. Толерантность к физической нагрузке и speckle tracking-характеристики деформации миокарда правого желудочка у пациентов молодого

- го возраста с дисплазией соединительной ткани Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014;1:42-6.
28. Loginova EN, Nechaeva GI, Dakuko AN, et al. Left ventricular longitudinal strain in patients with undifferentiated connective tissue disease and arrhythmia. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(12):5665. (In Russ.) Логинова Е. Н., Нечаева Г. И., Дакуко А. Н. и др. Продольная деформация миокарда левого желудочка у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и аритмией. Российский кардиологический журнал. 2023;28(12):5665. doi:10.15829/1560-4071-2023-5665.
 29. Loginova EN, Nechaeva GI, Dakuko AN, et al. Assessment of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with arrhythmia due to undifferentiated connective tissue disease. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(11):5641. (In Russ.) Логинова Е. Н., Нечаева Г. И., Дакуко А. Н. и др. Оценка уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида у пациентов с аритмией на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Российский кардиологический журнал. 2023;28(11):5641. doi:10.15829/1560-4071-2023-5641.
 30. Druk IV, Nechaeva GI. Methodology of providing therapeutic and preventive care to young patients with cardiovascular syndromes of connective tissue dysplasia: a short-term assessment of effectiveness. Medical science and education of the Urals. 2015;16(2-1):13-7. (In Russ.) Друк И. В., Нечаева Г. И. Методология оказания лечебно-профилактической помощи пациентам молодого возраста с кардиоваскулярными синдромами дисплазии соединительной ткани: краткосрочная оценка эффективности. Медицинская наука и образование Урала. 2015;16(2-1):13-7.
 31. Lindsey ML, Jung M, Hall ME, DeLeon-Pennell KY. Proteomic analysis of the cardiac extracellular matrix: clinical research applications. Expert Rev Proteomics. 2018;15(2):105-12. doi:10.1080/14789450.2018.1421947.
 32. Cui H, Chen Y, Li K, et al. Untargeted metabolomics identifies succinate as a biomarker and therapeutic target in aortic aneurysm and dissection. Eur Heart J. 2021;42(42):4373-85. doi:10.1093/eurheartj/ehab605.
 33. Li XJ, Pan HT, Chen JJ, et al. Proteomics of Uterosacral Ligament Connective Tissue from Women with and without Pelvic Organ Prolapse. Proteomics Clin Appl. 2019;13(4):e1800086. doi:10.1002/prca.201800086.
 34. Shen YH, LeMaire SA. Molecular pathogenesis of genetic and sporadic aortic aneurysms and dissections. Curr Probl Surg. 2017;54(3):95-155. doi:10.1067/j.cpsurg.2017.01.001.
 35. Bhandari R, Aatre RD, Kanthi Y. Diagnostic approach and management of genetic aortopathies. Vasc Med. 2020;25(1):63-77. doi:10.1177/1358863X19886361.