

Получена: 22 июля 2017 / Принята: 12 августа 2017 / Опубликовано online: 30 августа 2017

УДК 616.12-053.1+616-007.17

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СИНДРОМА ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ФОРМИРОВАНИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Мадина Р. Мадиева¹, <http://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

Тамара Х. Рымбаева², <http://orcid.org/0000-0003-3769-6796>

¹Кафедра онкологии и визуальной диагностики,

²Кафедра последипломного и дополнительного образования,
Государственный медицинский университет города Семей, г. Семей, Казахстан;

Резюме

Введение. В структуре всех врожденных пороков развития 30 % приходится на врожденные пороки сердца (ВПС), они вносят существенный вклад в показатели перинатальной и младенческой смертности, приводят к инвалидности, тем самым требуют значительных экономических затрат на хирургическую коррекцию и социальную помощь детям-инвалидам. В Республике Казахстан частота ВПС среди живорожденных составляет 8-10 на 1000, а общее количество детей, родившихся с ВПС в Казахстане ежегодно около 3000.

Целью исследования был анализ литературных источников по проблеме формирования врожденных пороков сердца на фоне дисплазии соединительной ткани.

Стратегия поиска. Поиск литературных источников был проведен в базах PubMed, Google Academy, Tompson Reuters.

Всего изучено 70 источников по ключевым словам (врожденный порок сердца, дисплазия соединительной ткани, малые аномалии развития сердца, распространенность врожденных пороков сердца, соединительная ткань).

Критериями включения в обзор были статистические, клинические данные по распространенности патологии в мире и в Республике Казахстан.

Критерии исключения – врожденные пороки сердца, вследствие генетических мутаций.

Результаты. В обзоре представлены: механизмы развития дисплазии соединительной ткани на современном этапе, соединительнотканная дисплазия сердца, распространенность врожденных пороков сердца у детей в мире и Республике Казахстан.

Выводы. Аномалия коллагеновых структур вызывает развитие дисплазии соединительной ткани, которая на современном этапе занимает одно из ведущих мест в структуре сердечно-сосудистых заболеваний детского возраста. В то же время, её вклад в оценку тяжести заболевания больных детей с ВПС изучен не достаточно.

Исследования отечественных и зарубежных ученых, свидетельствуют об уникальности строения и функции соединительной ткани организма. При воздействии экзогенных и эндогенных факторов в период онтогенеза создаются условия для возникновения врожденных пороков сердца. Изучение механизмов таких нарушений остается актуальным и в настоящее время.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, врожденный порок сердца.

Summary

**CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL SIGNIFICANCE
SYNDROME OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA
IN THE FORMATION OF CONGENITAL HEART DEFECTS.
REVIEW.****Madina R. Madiyeva** ¹, <http://orcid.org/0000-0001-6431-9713>**Tamara Kh. Rymbayeva** ², <http://orcid.org/0000-0003-3769-6796>¹Department of Oncology and Visual diagnostics,²Department of aftergraduated and additional education,
Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan;

Введение. Structure of all congenital malformations include 30% malformations of the heart and blood vessels (CHD - congenital heart disease), congenital malformations make a significant contribution for child mortality and disability, requiring significant economic costs for surgical correction and social assistance for children with disabilities. In the Republic of Kazakhstan, practical measurement of CHD among live births is 8-10 per 1,000 live births and every year the total number of live births children with CHD in Kazakhstan is 3,000.

The aim of study was analyzed of literature data of congenital heart defects and studied the problem of the CHD associated with connective tissue dysplasia.

Search strategy. Search of literary sources was conducted in the bases of PubMed, Google Academy, Tompson Reuters.

A total of 70 sources were studied by keywords (congenital heart disease, connective tissue dysplasia, prevalence of congenital heart defects, minor cardiac abnormalities, connective tissue).

The criteria for inclusion in the review were statistical, clinical data on the prevalence of pathology in the World and in the Republic of Kazakhstan.

Exclusion criteria are congenital heart defects due to gene mutations.

Results. The review presents: the mechanisms of dysplasia of connective tissue at the present stage, connective tissue dysplasia of the heart, the prevalence of congenital heart diseases in children in the World, and in the Republic of Kazakhstan.

Conclusion of the research work show that the anomaly of collagen developed of connective tissue dysplasia, which at the present anomaly of collagen occupies one of the leading places in the structure of cardiovascular diseases of childhood. At the same time, the contribution the anomaly of collagen to the assessment of the severity of the CHD is not sufficiently studied.

The research of Kazakh and foreign scientists testify about uniqueness of the structure and function of the connective tissue in organism. Influence of exogenous and endogenous factors, conditions for the onset of congenital heart defects are created during ontogeny. The study of the mechanisms of such destructions is relevant at the present time.

Key words: *connective tissue dysplasia, congenital heart disease.*

Түйіндеме

**ТУА БІТКЕН ЖҮРЕК КЕМІСТІГІ ҚАЛЫПТАСТЫРУДА
КЛИНИКАЛЫҚ-ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ МАҢЫЗДЫЛЫҒЫ
ДӘНЕКЕРТІНІНІҢ ДИСПЛАЗИЯСЫ СИНДРОМЫ.
ӘДЕБИЕТ ШОЛУЫ.**

Мадина Р. Мадиева ¹, <http://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

Тамара Х. Рымбаева ², <http://orcid.org/0000-0003-3769-6796>

¹Онкология және визуальды диагностика кафедрасы,

²Дипломнан кейінгі және қосымша білім беру кафедрасы,
Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті,
Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Туа біткен жүрек кемістігі (ТБЖК) үшін туа біткен даму кемістіктерінің 30% құрылымында, олар, перинаталдық мен бала өлімі айтарлықтай үлес мүгедектікке әкелуі және, осылайша, хирургиялық түзету және мүгедек балаларға әлеуметтік көмек үшін елеулі экономикалық шығындарды талап етеді. Тірі туғандарға арасында Қазақстан Республикасы ТБЖК сырқаттанушылық 1000 жылы 8-10, және біздің елімізде жыл бойы 3000 ТБЖК мен туған балалардың жалпы саны болды.

Іздеу стратегиясы Pub Med, Google Academy, Tompson Reuters негізіндегі әдеби көздерден іздеу жүргізілді.

Түйінді сөздермен (туа біткен жүрек кемістігі, дәнекертінінің дисплазиясы, шағын кардиологиялық ауытқулар, туа біткен жүрек ақауларының таралуы, дәнекер тін) жалпы 70 әдеби көзден зерттелді. Зерттеуге қосылуға арналған критерийлер әлемде және Қазақстан Республикасында патологияның таралуы туралы статистикалық, клиникалық деректер болды. Шығару критерийлері гендік мутацияларға байланысты туа біткен жүрек ақаулары болып табылады.

Зерттеуде: қазіргі кезеңдегі дәнекер тінінің дисплазиясының, жүректің дәнекер тінінің дисплазиясының, әлемдегі және Қазақстан Республикасында туа біткен жүрек ауруларының таралу механизмдері ұсынылған.

Қорытындылар. Коллаген құрылымын аномалия қазіргі уақытта балалық жүрек-қан тамырлары ауруларының құрылымында жетекші орындардың бірі болып табылады дәнекертінінің дисплазиясы, дамыту туғызатынын көрсетті. Сонымен қатар, ТБЖК бар балаларға оқыды науқастардың ауру ауырлығына бағалау оның үлес жеткілісіз.

Отандық және шетелдік ғалымдардың зерттеулері, дәнекер тінінің құрылымы мен функциясының жалғыздығы туралы куәландырады. Онтогенез барысында экзогенді және эндогенді факторлардың әсерінен туа біткен жүрек кемістігі пайда болуы үшін жағдай жасайды. Осы бұзылуынан тетіктерін зерттеу өзекті бүгін қалады.

Түйінді сөздер: дәнекертіндер дисплазиясы, туа біткен жүрек кемістігі.

Библиографическая ссылка:

Мадиева М.Р., Рымбаева Т.Х. Клинико-эпидемиологическое значение синдрома дисплазии соединительной ткани в формировании врожденных пороков сердца. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2017. №4. С. 94-112.

Madiyeva M.R., Rymbayeva T.Kh. Clinical and epidemiological significance syndrome of connective tissue dysplasia in the formation of congenital heart defects. Review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 4, pp. 94-112.

Мадиева М.Р., Рымбаева Т.Х. Туа біткен жүрек кемістігі қалыптастыруда клиникалық-эпидемиологиялық маңыздылығы дәнекертінінің дисплазиясы синдромы. Әдебиет шолуы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. № 4. Б. 94-112.

Введение

В структуре всех врожденных пороков развития 30 % приходится на врожденные пороки сердца (ВПС), они вносят существенный вклад в показатели перинатальной и младенческой смертности, приводят к инвалидности, тем самым требуют значительных экономических затрат на хирургическую коррекцию и социальную помощь детям-инвалидам. В Республике Казахстан частота ВПС среди живорожденных составляет 8-10 на 1000, а общее количество детей, родившихся с ВПС в Казахстане ежегодно около 3000.

Цель обзора литературы: анализ литературных источников по проблеме формирования врожденных пороков сердца на фоне дисплазии соединительной ткани.

Стратегия поиска: Поиск литературных источников был проведен в базах PubMed, Google Academy, Tompson Reuters.

Всего изучено 70 источников по ключевым словам (врожденный порок сердца, дисплазия соединительной ткани, малые аномалии развития сердца, распространенность врожденных пороков сердца, соединительная ткань).

Критериями включения в обзор были статистические, клинические данные по распространенности патологии в мире и в РК.

Критерии исключения – ВПС вследствие генетических мутаций.

В процессе подготовки и работы над литературным обзором будет определен фактор риска врожденных пороков сердца, как дисплазия соединительной ткани.

1. Механизмы развития дисплазии соединительной ткани на современном этапе.

Из среднего зародышевого листка (мезодермы) в процессе эмбрионального развития организма развивается так называемая зародышевая ткань – мезенхима, из которой в дальнейшем дифференцируются два зачатка. Один из них дает начало развитию крови и сосудов, другой – формированию всех видов соединительной ткани (СТ), в том числе костей, хрящей и гладких мышц. Таким образом, многие ткани и органы при поверхностном рассмотрении, имеющие мало общего, оказываются

эмбриологически родственными. Это внутреннее родство может проявляться тождественными повреждениями и реакциями в условиях патологии. Из мезенхимы образуется: костная и хрящевая ткань; кровь и лимфа; гладкие мышцы; собственно соединительная ткань. Соединительная ткань в человеческом организме является самой разноплановой. Она включает в себя такие непохожие друг на друга субстанции как кость и жир, кожа и кровь. Поэтому принято говорить о группе СТ:

а) собственно соединительная ткань, включающая рыхлую (сопровождает все сосуды, т.е. находится почти везде), плотную соединительную ткань (кожа, сухожилия, связки, апоневрозы, твердая мозговая оболочка), жировую ткань (кожа, сальник, брыжейка), ретикулярную ткань (красный костный мозг, лимфоузлы, тимус, селезенка), пигментную ткань (волосы, сетчатка глазного яблока, загоревшая кожа);

б) хрящевая ткань, включающая гиалиновый хрящ, эластический хрящ, волокнистый хрящ;

в) костная ткань;

г) кровь.

Известно, что любая ткань состоит из клеток (нервная, эпителиальная, мышечная), но только соединительная ткань имеет между этими клетками межклеточное вещество.

Основными структурными элементами СТ являются клеточные элементы (остеобласты, хондробласты, одонтобласты, макрофаги, тучные клетки) и экстрацеллюлярный матрикс (коллаген – 15 типов, эластин, гликозаминогликаны и протеоглики). Консистенция соединительной ткани зависит от содержания аморфного компонента. Коллагеновые волокна придают всей ткани прочность и позволяют растягиваться, а эластические волокна возвращают ткань в исходное положение после ее растяжения.

Функции соединительной ткани: биомеханическая, трофическая, барьерная, пластическая, морфогенетическая. Уникальность структуры и функции соединительной ткани создают условия для возникновения огромного числа ее аномалий и заболеваний, вызванных воздействием экзогенных и эндогенных факторов в период онтогенеза [1].

Соединительная ткань составляет около 50% всей массы тела и скрепляет все ткани организма и формируется с первых дней жизни плода. При дефиците компонентов, из которых строится соединительная ткань, возникают серьезные аномалии развития. При выраженном дефиците компонентов СТ эти аномалии несовместимы с жизнью уже во внутриутробном периоде (замершая беременность). При менее выраженном дефиците ребенок рождается жизнеспособным, но характеризуется дисморфизмами и более низкими показателями массы тела и роста.

Коллаген составляет более 30 % общей массы белков тела млекопитающих, причем из них 40 % находятся в коже, 50 % в тканях скелета, 10 % в строме внутренних органов. Коллагены являются преобладающим компонентом экстраклеточного матрикса кожи, сухожилий, костной, хрящевой ткани, стромы всех паренхиматозных органов, базальных мембран, стенок кровеносных сосудов и кишечника. В тканях подавляющая часть коллагена находится в составе коллагеновых волокон, они образуются из фибрилл, в процессе синтеза волокон принимают участие протеогликаны и гликопротеины, играющие роль интерфибриллярного цементирующего вещества [17, 66]. Закономерное изменение рыхлой СТ в постнатальном онтогенезе, ее «созревание» характеризуется, вероятно, взаимосвязанными изменениями клеток и межклеточного вещества. Постепенное уплотнение межклеточного вещества, вследствие нарастания массы коллагеновых структур, приводит к повышению механической прочности СТ, но в то же время снижается его проницаемость для транспортируемых веществ, затрудняется выполнение трофической функции из-за редукции тканевых щелей.

Исходя из данных о свойствах и строении молекулы коллагена, на сегодняшний день различают как минимум 27 генетически обособленных типов коллагенов. Каждая ткань характеризуется достаточно строгим набором, строением и соотношением типов коллагена [10]. Один и тот же тип клетки в состоянии синтезировать одновременно несколько коллагенов или изменять их спектр под

влиянием внешних воздействий [60]. Основным фактором в процессе деградации коллагена и его освобождения из тканей является действие коллагеназы. Активаторами самой коллагеназы являются плазмин, калликреин, сериновые протеазы, а ингибиторами – α -2-макроглобулин и β -1-антиколлагеназа [63]. Тест, позволяющий судить об обмене коллагена, основан на определении гидроксипролина в биологических жидкостях, так как 12-14 % аминокислотных остатков коллагена представлены гидроксипролином [21].

Изучение структуры и процесса синтеза коллагенов проводится при исследовании биологических жидкостей (моча, сыворотка), тканей (хрящ, кость, кожа) и культуры кожных фибробластов. В моче с помощью метода хроматографии и электрофореза проводится анализ экскретируемых коллагеновых пептидов, а определение зрелых сшивок коллагена (гидроксилизилпиридолин и лизилпиридолин) – с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии. В сыворотке крови проводится определение N-терминального пропептида коллагена III типа (pN-III) [2].

В отличие от многих наследственных болезней обмена (фенилкетонурия, муковисцидоз, талассемии и др.), характеризующихся преимущественным накоплением одной или нескольких мутаций в структуре заболевания, коллагеновые болезни, по-видимому, не включают распространенных мутаций. К настоящему времени описано более 20 различных типов коллагеновых болезней [62, 36].

Таким образом, системность поражения при патологии соединительной ткани во многом связана с широким распространением ее в организме человека. Изменения соединительной ткани, связанные с нарушением синтеза и функции производных коллагеновых и эластических белков было предложено назвать дисплазиями соединительной ткани.

«Дисплазия соединительной ткани» (ДСТ) - это генетически детерминированное заболевание, характеризующееся нарушением развития СТ в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие измененного фибриллогенеза внеклеточного

матрикса, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогрессивным течением [33, 51].

Соединительная ткань представляет собой классический пример функциональной системы, все элементы которой находятся во взаимосвязи и взаимозависимости, при этом нарушения каждого из компонентов соединительной ткани отражаются на других, а также приводят к изменениям системы в целом, оказывая сильное влияние на организм, на его фенотип, на развитие патологических процессов. Фенотип - это результат взаимодействия генотипа со средой, результат реализации внутренних возможностей, заложенных в генотипе. Внутренняя основа организма, его наследственность (генотип) находит свое выражение при определенных условиях в развитии организма с определенными признаками (фенотип). Генотип определяет и контролирует фенотип. При изменении генотипа изменяется реакция наследственной структуры на условия среды, новая норма реакции в прежней среде ведет к развитию новых признаков [11]. Согласно этому можно также говорить, что ДСТ - это группа наследуемых или врожденных нарушений соединительной ткани мультифакторной природы, характеризующихся генетической неоднородностью и относительно доброкачественным течением, объединенных в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков [61].

Наиболее известным генетическим вариантом наследственной дисплазии соединительной ткани является синдром Марфана. Долгое время предполагали, что это заболевание обусловлено мутациями в одном из коллагеновых генов. Однако оказалось, что при синдроме Марфана первичным биохимическим дефектом является нарушение структуры фибриллина 1 – белка микрофибриллярных волокон внеклеточного матрикса, выполняющего в большинстве соединительных тканей архитектурные функции. Мутации в генах, кодирующих эти группы белков и специфически

экспрессирующихся в соединительной ткани, также приводят к различным вариантам наследственной дисплазии соединительной ткани.

Исследователи, изучающие проблему ДСТ, неоднократно делали попытку создания согласованных рекомендаций по диагностике дисплазии соединительной ткани: 1986 г. - Берлинская нозология рассматривает наследственное происхождение ДСТ; в 1994 г. предложено разделить ДСТ на дифференцированные (синдром Марфана, Элерса-Данло) и недифференцированные (MASS-синдром) [26]. Гентские критерии [57, 43] определили критерии диагностики синдрома Марфана, MASS-синдрома. В 1998 г. - Вилльфаншские критерии синдрома Элерса-Данло. 1998 г.- Брайтонские критерии диагностики синдрома гипермобильности суставов [51, 37]. В 2010 г. были пересмотрены диагностические критерии синдрома Марфана. Например, синдром Элерса-Данло 1:100000, синдром Марфана 1:10000, незавершенный остеогенез 1:10000 [46, 59]. Однако по-прежнему отсутствуют критерии диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ).

На сегодня существует морфологическое подтверждение ДСТ как наследственные изменения в генах, кодирующих синтез и пространственную организацию коллагена, структурных белково-углеводных комплексов, а также генные дефекты ферментов и кофакторов к ним, ведущие к изменениям структуры коллагеновых, эластических фибрилл, гликопротеидов, протеогликанов и фибробластов. Влияние среды при этом играет роль триггерных факторов. Некоторые исследователи допускают патогенетическое значение гипомagneмии, основываясь на том, что в 46,6 % -72,0 % наблюдений при ДСТ обнаруживается дефицит магния в различных субстратах (волосы, эритроциты, ротовая жидкость) [18].

Полиорганность поражения при ДСТ обусловлена тем, что соединительная ткань присутствует везде, и, что немаловажно, сочетание диспластических изменений зависит от сроков фетального развития различных структур и типов измененных коллагенов. Захарова И.Н. (2013) в своем

исследовании установила, что у 56 % пациентов с ДСТ обнаружен остеопенический синдром и сдвиги в содержании микроэлементов, принимающих непосредственное участие в процессах остеогенеза (кальция, бора, меди, марганца и цинка) [13].

Чисто соединительнотканым образованием является клапанный аппарат сердца. Гемодинамически малозначимые анатомические изменения архитектоники сердца и магистральных сосудов считают малыми аномалиями развития сердца или МАС синдром. Патологией экстракардиального матрикса объясняется возникновение атриовентрикулярной коммуникации, дефекта межпредсердной перегородки и аналогичных ВПС [20]. Аномальная трабекула - это фиброзномышечный тяж, соединяющий стенку желудочка и межжелудочковую перегородку. Ложная (дополнительная) хорда – это фиброзно-мышечный тяж, соединяющей капиллярные мышцы между собой, либо со стенкой желудочка и межжелудочковой перегородкой. В структуре не только малых аномалий сердца, но и всех сердечно-сосудистых заболеваний детского возраста ведущее место занимает пролапс митрального клапана. Само слово пролабирование означает прогибание в противоположную сторону из-за набухания, объемности (утяжеления). При наследственных коллагенопатиях подобная трансформация обусловлена не воспалительным процессом, а повышенным содержанием гиалуроновой кислоты и хондритинсульфата в строме створок митрального клапана, т.е. избыточным накоплением кислых мукополисахаридов [38].

Таким образом, все большее значение в структуре сердечно-сосудистой патологии у детей и подростков приобретают функциональные нарушения и состояния, связанные с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца (СДСТС).

Признаки ДСТ имеют также и наследственный характер: так, признаки дисплазии диагностированы у матерей в 93,4%, у отцов - в 57,1% случаев, что позволяет предположить превалирование так называемого «материнского эффекта». МАС по линии родители-дети выявлены в 98% случаев [24].

Как было отмечено ранее, при ДСТ наблюдается изменения многих органов и систем. Нередко именно вторичная хроническая патология определяет тяжесть клинического состояния и является основной причиной обращения пациентов в медицинское учреждение. За последние 20-25 лет изменилось классическое клиническое течение многих известных болезней, увеличилась частота проявлений стигм дизэмбриогенеза у детей, имеет место рост аллергических и аутоиммунных заболеваний. Рождение менее 4 % здоровых детей, увеличение удельного веса перинатальной патологии, рост случаев внезапной смерти среди населения разных возрастных групп вызывает необходимость изучения этого явления с привлечением ученых различных специальностей. С начала 90-х годов прошлого века публикуются работы, объясняющие масштабность патоморфоза многих болезней дисплазией соединительной ткани. ДСТ служит конституциональной основой полиорганных нарушений и является фоновой патологией для развития идентифицируемых заболеваний органов и систем (сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевыделительной, опорно-двигательной, нервной) [33, 58]. По данным литературы при осмотре лиц с ДСТ у 37% выявляются расширенные поверхностные вены нижних конечностей; у 51% мелкое ветвление небольших сосудов на коже бедер, голеней. Частота варикозного расширения вен коррелирует со степенью тяжести клинических проявлений ДСТ. Ангиографический дисбаланс у пациентов с ДСТ выявляются также поражением артерий среднего и мелкого калибров – множественные крупные аневризмы почечных и мозговых сосудов, ведущих к возникновению вазоренальной гипертензий и геморрагических инсультов [35].

Несвоевременное выявление и лечение детей с ДСТ приводит к значительным последствиям в подростковом и более старшем возрасте. Исследование здоровья школьников с ДСТ показало, что данная патология влияет на качество жизни учащихся, так, больший процент учащихся с ДСТ имели плохую успеваемость в школе. Сравнительная

оценка психо-эмоционального статуса подростков с ДСТ при сравнении их с группой детей и подростков без таковой было выявлено, что количество различных жалоб со стороны органов и систем было выше среди лиц с ДСТ. Выделены «патогномоничные для ДСТ» клинические синдромы: сниженный индекс массы тела ($ИМТ < 17$), гипервентиляционный синдром (у лиц с ДСТ в 4 раза чаще), аритмический и астенический синдромы (в 2 раза чаще), артериальная гипотензия (более чем в 2 раза чаще). Частота нарушений сна, а также синкопальных и пресинкопальных состояний в группе детей и подростков с ДСТ была почти в 2 раза выше, чем у обследованных без ДСТ. Гастралгические и диспепсические жалобы достоверно чаще имели обследованные с ДСТ. Дети и подростки с признаками ДСТ чаще болели респираторными заболеваниями и обращались к врачам в течение последнего года (39,8% против 32,0%) [3].

В этой связи, ученые предлагают разработать алгоритм ранней диагностики и этапного наблюдения детей с признаками ДСТ в зависимости от степени диспластических изменений, и в дальнейшем создание структур по системному изучению данной патологии, создание единой клинико-генетической классификации ДСТ.

2. Соединительнотканые дисплазии сердца.

Несмотря на полиорганность поражений при ДСТ, ведущей патологией, сокращающей жизнь пациентов, является кардиоваскулярная. Соединительнотканые дисплазии сердца в настоящее время наиболее актуальны из-за высокой частоты их распространения в популяции [19]. СДСТС привлекает пристальное внимание исследователей, так как имеет риск развития осложнений, таких как инфекционный эндокардит, аритмии, тромбоэмболии, внезапная смерть. Спектр диспластических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы довольно разнообразен. К наиболее частым из них относятся пролапс митрального клапана, ложные хорды желудочков, открытое овальное окно; к более редким - пролапс трикуспидального клапана, аневризма аорты и

синусов Вальсальвы, изменения аортального клапана (пролапс, двустворчатый) и ряд других. В классификации Нью-йоркской ассоциации кардиологов выделен как самостоятельный - СДСТС [42].

У многих детей с ВПС имеют место сочетания различных пороков сердца. Примерно у 1/3 детей ВПС сочетаются с экстракардиальными врожденными аномалиями (опорно-двигательного аппарата, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и др.) и многочисленными стигмами дизэмбриогенеза. Пролапс митрального клапана (ПМК) - одна из наиболее распространенных и клинически значимых аномалий клапанного аппарата сердца у детей. Аномально расположенные хорды (АРХ) лишь в последние годы стали рассматриваться как проявление «синдрома ДСТ сердца» [9]. Нарушения сердечного ритма и проводимости являются одним из частых патологических феноменов, наблюдающихся при диспластической кардиопатии [7, 29]. ПМК впервые описан в 1963 г. J.B.Barlow и в последующем другими исследователями. Частота ПМК в различных популяциях составляет от 1,5 до 38%, у женщин наблюдается чаще, чем у мужчин. Описаны семьи с аутосомно-доминантной формой наследования [49]. Основная причина ПМК - нарушение метаболизма коллагена, прежде всего типа III. Обнаружена повышенная частота антигенов гистосовместимости системы HLA-Bw35 [70].

Гипермобильность суставов встречается при ПМК в 2 раза чаще, чем при отсутствии клапанной патологии. Повышенная подвижность суставов отмечается в 52% случаев. Установлена связь ПМК и плоскостопия. Слабость связочного аппарата стопы приводит к возникновению плоскостопия. Изменения кожи встречаются у одной трети лиц с ПМК. Наблюдается повышенная растяжимость кожи. Нарушения зрения определяют в виде миопии, астигматизма. Глубокий угол передней камеры глаза выявляется в 100% случаев. У 40% пациентов с ПМК наблюдается помутнение хрусталика [47].

Другие МАС - изменения строения сердца, как правило, не сопровождающиеся клинически значимыми нарушениями их

функции. Среднее количество МАС у детей с соединительнотканными заболеваниями выше, чем популяционные цифры по распространенности врожденных аномалий сердца, что лишь подтверждает их диагностическую роль в распознавании данной патологии. Как правило, малые аномалии сердца обнаруживаются при рождении или в раннем детстве, некоторые из них подвергаются обратному развитию (например, открытое овальное окно). Другие сохраняются в течение жизни и становятся фактором риска формирования кардиальной патологии [14, 30].

Аномально расположенные хорды (АРХ) - результат генетического дефекта или нарушений эмбриогенеза, приводящий к развитию диспластических изменений соединительной ткани [31]. В 95% аномальные хорды располагаются в полости левого желудочка, и примерно 5% в полости правого желудочка. В зависимости от расположения в полости сердца выделяют диагональные, поперечные и продольные АРХ. У детей чаще встречаются АРХ с диагональным (23%), далее с продольным (7,5%) и с поперечным расположением (5,0%). Ложная хорда – это дериват внутреннего мышечного слоя сердца, в период эмбрионального развития и образующегося из папиллярных мышц. По данным некоторых авторов АРХ следует рассматривать как фактор риска возникновения сердечных аритмий. Наиболее часто это проявляется в виде пароксизмальных желудочковых тахикардий, и даже фибрилляциями желудочков [16].

Таким образом, современные данные о структуре и функции СТ объясняют системность клинических проявлений при ее врожденных дисплазиях. Генерализованный характер нарушений, обусловленный распространенностью многофункциональной соединительной ткани, свойственен не только отдельным нозологическим формам заболеваний, таким как синдром Марфана, синдром Элерса-Данло, но и неполным аномалиям, к которым относится МАС. В зависимости от характера биохимического и генетического дефекта морфофункциональные признаки приобретают черты той или иной нозологической формы или аномалии.

3. Распространенность врожденных пороков сердца у детей в мире, в странах СНГ и Республике Казахстан.

В большинстве развивающихся регионов мира врожденные аномалия (ВА) в настоящее время остается актуальной проблемой общества и здравоохранения, а также является фактором детской смертности, детской инвалидности, и относится к числу наиболее серьезных патологий в состоянии здоровья детей [34].

Врожденные пороки сердца являются ведущей причиной в смертности детей первого года жизни, при исключении инфекционной этиологии смерти [52]. Несмотря на значительный прогресс в медицине этиология ВПС все еще не полностью ясна. Все больше детей доживают до совершеннолетия, поэтому очень важно узнать этиологию ВПС. Врожденные пороки развития лидируют и в структуре причин перинатальной смертности [48, 23]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, проводимыми разными учеными с врожденными аномалиями рождаются 5% новорожденных [12], летальность при этом составляет 30-40 %. [50]. Влияние врожденных аномалий на общую структуру младенческой смертности возрастает [5, 6]. По данным ВОЗ частота врожденных заболеваний занимает 4-6%, из них ВПР – 2,5 %, хромосомные нарушения 0,8% и моногенные заболеваний 1%. Также более чем, в 80 % случаев врожденные пороки сочетаются с тяжелой соматической неонатальной патологией [8, 40].

Исследование в Великобритании врожденных пороков сердца в 16 европейских странах показало, что средняя общая распространенность ИБС составляет 8,0 на 1000 родившихся. Общая распространенность внехромосомных ИБС 7,0 на 1000 родившихся, из которых 3,6% - перинатальная смертность, 20% внутриутробная [44].

В Республике Казахстан в структуре младенческой смертности по официальной статистике ВПР занимают второе место и составляют 22,8%. В структуре перинатальной смертности первое место занимают асфиксия, гипоксия, на втором – ВПР [28]. По данным Национального Генетического Регистра Республики Казахстан (далее - НГР РК)

ежегодно в республике рождается от 2 500 до 3 500 детей с врожденными и наследственными заболеваниями, что составляет от 20,0 до 24,3 на 1000 новорожденных. Как показал анализ данных официальной медицинской статистики, наиболее высокий уровень распространенности врожденных аномалий в 2009 году в Республике Казахстан зарегистрированы в Южно-Казахстанской - 967,4, Акмолинской -783,6, Жамбылской-707,0 областях и в г. Алматы 788,1 случая на 100 000 населения. Наиболее низкие показатели в Кустанайской - 354,6, Атырауской - 378,8 и в Карагандинской-386,9 областях на 100000 жителей [15]. Согласно исследованиям отечественных авторов доля ВПР в структуре перинатальной смертности за 2010 год составила 14,9 %. У каждого третьего умершего ребенка с ВПР выявлены множественные пороки развития, в структуру которых входили врожденные пороки сердца [4]. Известно, что Восточно-Казахстанская область (ВКО) в частности г.Семей, относится к зоне экологического неблагополучной по радиационному загрязнению, вследствие деятельности бывшего Семипалатинского ядерного полигона. У детей данного региона до настоящего времени остаются неизученными популяционная частота, структура врожденных аномалий и их место в структуре младенческой смертности [22].

Распространенность ВПС у детей имеет тенденцию к увеличению во всем мире. При этом почти 90% детей с ВПС доживают до взрослого возраста, при этом нет однозначного мнения о воздействии различных экзо- и эндогенных факторов на рождение ребенка с врожденной аномалией [65]. Поэтому своевременные мероприятия по раннему выявлению и лечению детей с ВПС является необходимым условием современного общества.

В Канадском исследовании число случаев госпитализации детей с ВПС колебалось от 79 до 87 на 1000 населения [53]. В общем, авторы подтверждают увеличение количества детей с ВПС в динамике: распространенность ИБС у детей в первый год жизни с 1998 по 2005 г. была на уровне 8,21 на 1000 родившихся живыми, в 2010 году этот

показатель увеличился и составил 13,11 на 1000 родившихся живыми.

Распространенность ВПС в Пакистане составляла 3,4 на 1000. Наиболее распространенным пороком был дефект межпредсердной перегородки 40 %, дефект межжелудочковой перегородки 35 %, аортальный стеноз 10%. Авторы считают причиной высокого показателя ВПР у детей с прохождением родов не в родильных домах, как во всем мире, а дома с помощью акушерок [67].

Исследование по изучению распространенности ВПС в Китае у детей в возрасте 0-18 год в Синьцзяне составила 16,5‰ (17,7‰ в уйгурском, 6,9‰ в Хань, 11,4 ‰ в казахском и 38,1‰ в Нуй Китайский, соответственно). Чаще всего встречались такие патологии как дефект межжелудочковой перегородки (29,2%), дефект межпредсердной перегородки (20,8%), открытый артериальный проток (13,7%), двустворчатый аортальный клапан (7,9%), стеноз легочной артерии (5,4%). В качестве факторов риска развития ВПС у детей называют высокий процент аборт в анамнезе, наличие больных с ИБС в семье и среди близких родственников, и преждевременные роды, при этом также отмечают, что 24 % матерей, имеющих детей с ВПС переболели простудными заболеваниями во время беременности, у 10% наблюдалось повышение температуры тела и 6,7% получали антибиотики в течение первого триместра беременности [54]. Другое исследование в Китае показало уровень распространенности детей ВПС составляет 16,4 на 1000 живорожденных среди 47697 мальчиков, 24,1 на 1000 живорожденных среди 43099 девочек и 20,0 на 1000 живорожденных среди 90796 мальчиков и девочек вместе.

Дефект межпредсердной перегородки сердца является наиболее распространенным поражением ИБС, с преобладанием 10,6 на 1000 родившихся живыми. Факторами риска рождения с ВПС авторы считают пожилой возраст матери, инфекции во время беременности, гипертония при беременности, гестационный диабет, наличие больных с ИБС среди близких родственников, низкий уровень образования, а также такие факторы как

низкая масса тела при рождении и короткий гестационный возраст [55].

Исследование в Нигерии детей с ВПР показало, что чаще всего у таких детей выявляются врожденные пороки сердца 72,3%, в частности ДМЖП, а также синдром Дауна. [45]. В Англии в период 1995 г. и 2004 г. госпитализация с диагнозом ВПС увеличилась с 30,7 до 35,5 на 100 000 у мужчин и мальчиков и с 28,2 на 100 000 до 32,8 на 100 000 у женщин и девочек [41]. В Бразилии распространенность ВПС находится на уровне 9 случаев на 1000 рождений. По информации Министерства здравоохранения Бразилии за 2009 год было зарегистрировано 1377 детей с ВПС, что составляет 5,3% от всех родившихся. Наиболее распространенными изменениями были по убывающей - ДМЖП, ДМПП, ОАП, стеноз легочной артерии, коарктация аорты, транспозиция магистральных артерий, и аортальный стеноз [64]. У 40% всех зарегистрированных врожденных аномалий в Чехии в 1994 г. диагноз ВПС был поставлен 29 133 детям (197,83 на 10000 родившихся живыми) и в 2008 году 18 811 детям (127,53). При рождении наиболее часто диагностируется врожденные пороки развития сердечной перегородки (более 55% всех ВПС) и врожденные пороки развития магистральных артерий более 18% всех ВПС) [68]. В Дании до 1998 года было зарегистрировано 446 детей с ВПС, распространенность составляла 8,0 на 1000 родившихся живыми [39]. В Германии было зарегистрировано 7245 детей с ВПС, распространенность составила 107,6 на 10000 живорожденных. Наиболее распространенные были ДМЖП, клапанный стеноз легочной артерии (с 52,7, 6,6 на 10000 живорожденных, соответственно). Родители этих детей утверждали, что пренатальная эхокардиография была выполнена у 53,8%, и из них у 77,5% были обнаружены ВПС [69]. Систематический обзор Linde D. показал, что распространенность ВПС у детей в мире существенно возрастает в течение долгого времени, от 0,6 на 1000 родившихся живыми в 1930 году до 9,1 (на 1000) после 1995 года. За последние 15 лет ситуация стабилизировалась, и ежегодно в мире регистрируется 1,35 млн. новорожденных с

ВПС. Наиболее высокий показатель распространенности ВПС были найдены в Азии (9,3 на 1000 детей). В Европе распространенность ВПС значительно выше, чем в Северной Америке 8,2 на 1000 живорожденных против 6,9 [56]. Ежегодно в РФ рождается около 17,5 тыс. детей с различными пороками сердца, что составляет 249 на 100 тыс. населения [25].

За последние десятилетия в РК увеличился удельный вес ВПС, являющейся основной причиной смерти детей первого года жизни. Частота ВПС составляет 30% среди всех ВПР. В настоящее время в Республике 5000 детей с ВПС нуждаются в оперативной коррекции, что составляет 6-8 на 1000 детей с ВПС [27].

Заключение

Таким образом, в настоящее время, недостаточно изучена взаимосвязь между внешними фенотипическими признаками ДСТ и особенностями морфологии и структуры внутренних органов. Исследователи не базируются на единой терминологии и критериях постановки диагноза. Учитывая модифицирующее влияние дисплазии соединительной ткани на клинические проявления и течение ассоциированной с ней патологии, особого внимания заслуживает дальнейшее изучение особенностей сердечно-сосудистых заболеваний у детей с несостоятельностью соединительнотканых структур.

Отсутствие тенденции к снижению количества рождения детей с различными пороками развития, в том числе врожденными пороками сердца определяет актуальность наших исследований.

Конфликт интересов: Коллектив авторов заявляет об отсутствии потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием статьи.

Вклад авторов:

Мадиева М.Р., Рымбаева Т.Х. - поиск и анализ литературных данных, написание манускрипта.

Литература:

1. Аббакумова Л.Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей: учебное пособие. Санкт-Петербург, 2013. 36 с.
2. Арсентьев В.Г., Пшеничная К.И., Суворова А.В., Шабалов Н.П. Клинические и патогенетические аспекты нарушений в

системе гемостаза при дисплазиях соединительной ткани у детей // Педиатрия, 2009. Т 88. №4. С.134-140.

3. *Арсентьев В.Г.* Поражения пищеварительного тракта при диффузных заболеваниях соединительной ткани // Детская гастроэнтерология. Руководство для врачей/ под ред. Н.П. Шабалова, М.: Медпресс-Информ, 2011. С. 598-604.

4. *Божбанбаева Н.С., Урстемова К.К., Дуйсенбаева М.К., Карибаева Д.К., Умарова Г.А.* Врожденные пороки развития в структуре мертворождаемости и летальности новорожденных детей г. Алматы // Журнал Вестник КазНМУ им. Асфендиярова, 2012. №11. С. 55-58.

5. *Белоконь Н.А., Подзолков В.П.* Врожденные пороки сердца. М.: Медицина, 1991. 250 с.

6. *Бочков Н.П. Жученко Н.А., Кириллова Е.А.* Мониторинг врожденных пороков развития // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1996. № 2. С. 20 - 24.

7. *Волосовец О.П., Марценюк Ю.О.* Нарушения сердечного ритма у детей на фоне пролапса митрального клапана // Педиатрия, 2004. № 3. С. 10-12.

8. Всемирная организация здравоохранения. Пороки развития. Информационный бюллетень № 370.01.2014. С. 5-7.

9. *Гнусаев С. Ф. Белозеров Ю.М., Виноградов А.Ф.* Клиническое значение малых аномалий сердца у детей // Медицинский Вестник Северного Кавказа, 2008. № 2. С. 39-40.

10. *Горбунова В.Н., Кадурина Т.И.* Коллагены и коллагеновые гены // Медицинская генетика, 2006. № 6. С.3-13.

11. *Громова О.А., Торшин И.Ю.* Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния // Русский медицинский журнал, 2008. Т 16. № 1. С. 1-10.

12. *Демикова Н.С., Кобринский Б.А.* Эпидемиологический мониторинг ВПР в РФ // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2012. № 4. С.152-154.

13. *Захарова И.Н., Творогова Т.М., Воробьева А.С.* Роль микроэлементоза в формировании остеопении при недифференцированном синдроме дисплазии

соединительной ткани. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы // Российский сборник научных трудов с международным участием под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, Е.А. Николаевой. Москва – Тверь – Санкт-Петербург, 2013. вып 3. С. 61-70.

14. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2012 году. Стат. Сборник. Астана, 2013. 320 с.

15. *Земцовский Э.В., Красовская Ю.В., Парфенова Н.Н.* Критерии диагностики и клиническая оценка асимметрии трехстворчатого аортального клапана // Терапевтический архив, 2006. №78 (12). С.50-55.

16. *Иванова Н.В., Головской Б.В., Усольцева Л.В.* Особенности клинического проявления дисплазии соединительной ткани у лиц трудоспособного возраста // Клиническая медицина, 2002. № 12. С. 39-41.

17. *Кадурина Т.И., Горбунова В.Н.* Дисплазии соединительной ткани: руководство для врачей. С-Пб. ЭЛБИ, 2009. 714 с.

18. *Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф.* Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики, тактика ведения. Проект российских рекомендаций // Педиатрия, 2014. Т 93. № 5. С.40.

19. *Калачева А.Г., Громова О.А., Керимкулова Н.В.* Нарушения формирования соединительной ткани у детей как следствие дефицита магния // Медицинский журнал лечащий врач, 2012. № 3. С. 32-35.

20. *Коровина Н.А., Тарасова А.А., Творогова Т.М.* Функциональные состояние миокарда у детей и подростков с малыми сердечными аномалиями при вегетососудистой дистонии // Педиатрия, 2006. № 2. С. 34-39.

21. *Лукина Т.С.* Оценка маркера оксипролина и его значение у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Современная медицина. Актуальные вопросы, 2015. № 6. С.7-8.

22. *Мадиева М.Р., Рымбаева Т.Х., Шабданова С.Л., Абылгазинова А.Ж.* Структура врожденных пороков сердца у детей г. Семей // Сборник научных трудов

первой межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии». Смоленск, 2014. С. 204-205.

23. Мелехина И.Н. Врожденные пороки сердца у детей // Журнал Успехи современного естествознания, 2007. № 9. С. 77-89.

24. Михайлова А.В., Смоленский А.В. Особенности клинической картины и показателей физической работоспособности у спортсменов с синдромом дисплазии соединительной ткани // Клиническая медицина, 2004. №8. С. 8-9.

25. Мutowин Г.Р. Роль и значение генетических знаний в современной клинической медицине // Российский медицинский журнал, 1998. № 1. С.3-7.

26. Нечаева Г., Викторова И., Друк И. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями // Врач, 2006. №1. С.19-23.

27. Нукушева С.Г. Перспективы развития высокоспециализированной медицинской помощи детям в республике Казахстан. Из доклада директора НЦПиДХ, д.м.н., проф. С.Г. Нукушевой. Алматы, 2011.

28. Ормантаев К.С., Хабижанов Б.Х., Машкеев А.К. Анализ современного состояния и тенденций развития мировой и отечественной педиатрической науки // Педиатрия, 2011. № 3. С.70-81.

29. Стародубцева М.С. Состояние кардиодинамики у детей с малыми аномалиями развития сердца // Вестн. РГМУ, 2005. № 3 (42). С. 137-139.

30. Суменко В.В., Лебедькова С.Е., Челпаченко О.Е., Каган Н.Н. Клинико-эхографические особенности состояния сердечно-сосудистой системы у детей с пограничным расширением печеночных вен // Вестник Оренбургского государственного университета, 2013. № 9 (158). С. 123-127.

31. Трисветова Е.Л. Анатомическая характеристика малых аномалий сердца // Дисплазия соединительной ткани. Москва, 2008. №1. С.19-20.

32. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю. Варикозная болезнь вен нижних конечностей как следствие дисплазии соединительной

ткани // Ангиология и сосудистая хирургия, 2004. Т10. №2. С. 84-89.

33. Шабалов Н.П., Арсентьев В.Г. Наследственные болезни соединительной ткани // Педиатрия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т.1. С.298-320.

34. Шияев Р.Р., Шальнова С.Н. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых // Вопросы современной педиатрии, 2003. №2 (5). С. 61-67.

35. Черных А.М., Селютина М.Ю., Горяинова И.Л. Мониторинг врожденных пороков развития у детей в Курской области // Педиатрия, 2012. № 5. С. 54-55.

36. Эрман Л.В., Арсентьев В.Г., Шабалов Н.П. Наследственные болезни соединительной ткани // Детские болезни: учебник. Изд.6. СПб.: Питер, 2007. Т 2. С. 587-603.

37. Adib N., Davies K., Grahame R. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so bening multisystem disorder //Rheumatology (Oxford), 2005. Vol. 44(6). P. 744–750.

38. Anders S., Said S., Schulz F., Puschel K. Mitral valve prolapse syndrome as cause of sudden death in young adults // Forensic Sei. Int., 2007. №171(2-3). P.127-130.

39. Bache A.¹, Garne E. Congenital heart defects in the county of Fyn. Epidemiology and mortality 1986-1995. //Ugeskr Laeger, 2002. Vol.2, №164(36). P.4169-4172.

40. Benoit G. Bruneau, Deepak Srivastava. Congenital Heart Disease Entering a New Era of Human Genetics De Novo Mutations in Histone-Modifying Genes in Congenital Heart Disease// Zaidi et al Nature, 2013. P. 420-498.

41. Billett J., Majeed A., Gatzoulis M., Cowie M. Trends in hospital admissions, in-hospital case fatality and population mortality from congenital heart disease in England, 1994 to 2004 // Heart, 2008. №94. P. 342-348.

42. Boudoulas H., Wooley C. F. Mitral valve: Floppy Mitral Valve, Mitral Valve prolapse, Mitral Valve Regurgitation // NY: Futura Publishing Company, 2000. P. 753.

43. De Paepe A., Malfait F. Bleeding and bruising in patients with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders // Br. J. Haematol, 2004. №127(5). P.491-500.

44. Dolk H., Loane M., Garne E. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005 // *Circulation*, 2011. Vol. 123(8). P. 841-849.
45. Ekure E.N., Animashaun A., Bastos M., Ezeaka V.C. Congenital heart diseases associated with identified syndromes and other extra-cardiac congenital malformations in children in Lagos // *West Afr J Med.*, 2009. 28(1). P. 33-37.
46. Faivre L., Collod-Beroud G., Adis L. The new Ghent criteria for Marfan syndrome: what do they change? // *Il Clin. Genet.*, 2011. Vol.4. P. 1-10.
47. Feldkamper M., Schaeffel F. Interactions of genes and environment in myopia // *Dev. Ophthalmol.*, 2003. № 37. P. 34-49.
48. Ferencz C., Rubin J.D., Loffredo C.A., Magee C.M. The epidemiology of congenital heart disease, The Baltimore-Washington Infant Study (1981-1989) // *Perspectives in Pediatric Cardiology*, Mount Kisco.- NY: Futura Publishing Co.Inc, 1993. Vol. 4.
49. Freed L.A., Benjamin E.J., Levy D. et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study // *JACC*, 2002. Vol. 40:1. P. 298-304.
50. Gromova O.A., Torshin I.Y., Tetruashvili N.K., Lisitsyn E.Y. A systematic analysis of the relationship of vitamins and malformations // *Lancet*, 2010. №12. P. 631-644.
51. Grahame R., Bird H. A., Child A. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS) // *Journal of Rheumatology*, 2000. Vol. 27 (7). P.1777-1779.
52. Hoffman J.I., Kaplan S. The incidence of congenital heart disease // *J Am Coll Cardiol.*, 2002. №39(12). P. 1890-1900.
53. Islam S., Yasui Y., Kaul P., Marelli A.J., Mackie A.S. Congenital Heart Disease Hospitalizations in Canada: A 10-Year Experience // *Can J Cardiol.*, 2015. P. 0828.
54. Liu F., Yang Y.N., Xie X., Li X.M., Ma X., Fu Z.Y., Chen B.D., Huang Y., Shan C.F., Ma Y.T., Gao X.M. Prevalence of Congenital Heart Disease in Xinjiang Multi-Ethnic Region of China // *PLoS One*, 2015 №10(8). P.961.
55. Liu X., Liu G., Wang P., Huang Y., Liu E., Li D., Ren S., Pan L., Li N., Yang X., Yu Z., Hu G. Prevalence of congenital heart disease and its related risk indicators among 90 796 Chinese infants aged less than 6 months in Tianjin // *Int J Epidemiol.*, 2015. Vol. 44(3). P. 884-893.
56. Linde D., Konings E.E., Slager M.A. et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. // *J Am Coll Cardiol.*, 2011. Vol. 58(21). P.2241-2247.
57. Loeys B. L., Dietz H. C., Braverman A. C. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome // *J. Med. Genet.*, 2010. Vol.47(7). P.476-485.
58. Madiyeva M., Rymbaeva T., Abylgazinova A., Grijbovski A. Incidence of congenital malformations of the circulatory system in Semey, Kazakhstan, in 2009-2013 // *European congress of epidemiology healthy living*. Maastricht-Netherlands, 2015. P. 772.
59. Malfait F., Wenstrup R.J., De Paepe A. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type // *Genet. Med.*, 2010. Vol. 12. N 10. P. 597-605.
60. Malfait F., Hakim A.J. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes // *De Paepe et al* // *Rheumatology*, 2006. N 45. P. 502-507.
61. Mosca M., Tani C., Neri C. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD) // *Il Autoimmune Rev.*, 2006. № 6(1). P.1-4.
62. Murphy-Ryan M., Psychogios A., Lindor N.M. Hereditary disorders of connective tissue: A guide to the emerging differential diagnosis // *Genet. Med.*, 2010. Vol. 12. N 6. P. 344-354.
63. Olivieri J., Smaldone S., Ramirez F. Fibrillin assemblies: extracellular determinants of tissue formation and fibrosis // *Fibrogenesis Tissue Repair.*, 2010. Vol. 3. P. 24.
64. Pinto Júnior V.C., Branco K.M., Cavalcante R.C., Carvalho Junior W. Epidemiology of congenital heart disease in Brazil // *Rev Bras Cir Cardiovasc.*, 2015. Vol.30 (2). P. 219-224.
65. Philip Moons, Lore Bovijn, Werner Budts, Ann Belmans, Marc Gewillig. Temporal Trends in Survival to Adulthood Among Patients Born With Congenital Heart Disease From 1970 to 1992 in Belgium // *Circulation*, 2010. Vol.122. P.2264-2272.

66. Richard C. D'Alonzo, Aaron J. Kowalski, David T. Denhardt, G. Allen Nickols and Nicola C. Partridge. Regulation of Collagenase - 3 and Osteocalcin Gene Expression by Collagen and Osteopontin in Differentiating MC3T3-E1 Cells // The Journal of Biological Chemistry, 2002. Issue by July 5. Vol. 277. N 27. P. 27788-27798.

67. Rizvi S.F., Mustafa G., Kundi A., Khan M.A. Prevalence of congenital heart disease in rural communities of Pakistan // J Ayub Med Coll Abbottabad, 2015. Vol.27(1). P.124-127.

68. Sípek A., Gregor V., Sípek A. Jr, Hudáková J. et al. Incidence of congenital heart defects in the Czech Republic-current data // Ceska Gynekol., 2010. 75(3). P. 221-242.

69. Schwedler G., Lindinger A., Lange P.E, et al. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany: a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects // Clin Res Cardiol., 2011. Vol.100(12). P.1111-1117.

70. Thomas P. Shanley, Derek S. Wheeler, Hector R.Wong. Pediatric critical care medicine: basic science and clinical evidence // Berlin: Springer, 2007. P. 666.

References:

1. Abbakumova L.N. *Klinicheskie formy displazii soedinitel'noi tkani u detei: uchebnoe posobie* [Clinical forms of connective tissue dysplasia in children: educational allowance]. Sankt-Peterburg [St. Petersburg], 2013. 36 p [in Russian].

2. Arsent'ev V.G., Pshenichnaya K.I., Suvorova A.V., Shabalov N.P. Klinicheskie i patogeneticheskie aspekty narushenii v sisteme gemostaza pri displaziakh soedinitel'noi tkani u detei [Clinical and pathogenetic aspects of disorders in the hemostasis of connective tissue dysplasia in children. *Pediatriya* [Pediatrics], 2009. T 88. №4. pp.134-140. [in Russian].

3. Arsent'ev V.G. *Porazheniya pishhevarelnogo trakta pri diffuznykh zabolevaniyakh soedinitel'noi tkani* [Lesions of the digestive tract and diffuse connective tissue diseases]. Detskaya gastroenterologiya. Rukovodstvo dlya vrachei pod red. N.P. Shabalova. M.: Medpress-Inform [Pediatric gastroenterology. Manual for doctors. Ed. by N.P. Shabalov, Moscow: Medpress-Inform], 2011. pp. 598-604. [in Russian].

4. Bozhbanbaeva N.S., Urstemova K.K., Duisenbaeva M.K., Karibaeva D.K., Umarova G.A. Vrozhdennye poroki razvitiya v strukture mertvorozhdaemosti i letal'nosti novorozhdennykh detej g. Almaty [Congenital malformations of stillbirth and mortality of newborn in Almaty]. *Zhurnal Vestnik KazNMU im. Asfendiyarova* [Journal of the Bulletin of Asfendiyarov's KazNMU], 2012. №11. pp.55-58. [in Russian].

5. Belokon' N. A., Podzolkov V. P. *Vrozhdennyye poroki serdtsa* [Congenital heart diseases]. M.: Meditsina [M.: Medicine], 1991. 250 p. [in Russian].

6. Bochkov N. P. Zhuchenko N. A., Kirillova E. A. Monitoring vrozhdennykh porokov razvitiya [Monitoring of congenital malformations]. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian report of perinatology and pediatrics], 1996. № 2. pp. 20-24. [in Russian].

7. Volosoveshh O.P., Martsenyuk Ju.O. Narusheniya serdechnogo ritma u detey s fono prolaps mitral'nogo klapana [Arrhythmia in children with mitral valve prolapse]. *Pediatriya* [Pediatrics], 2004. № 3. pp.10-12. [in Russian].

8. Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya. Informatsionnyi byulleten' № 370. Poroki razvitiya [World Health Organization. Malformations. Information Bulletin No 370], 2014. pp. 5-7. [in Russian].

9. Gnusaev S.F. Belozarov Ju.M., Vinogradov A.F. Klinicheskoe znachenie malykh anomalii serdtsa u detey [Clinical significance of heart anomalies in children]. *Meditsinskii Vestnik Severnogo Kavkaza* [Medical Bulletin of the North Caucasus], 2008. № 2. pp.39-40. [in Russian].

10. Gorbunova V.N., Kadurina T.I. Kollageny i kollagenovye geny [Collagens and Collagen Genes]. *Meditsinskaya genetika* [Medical Genetics], 2006. № 6. pp.3-13. [in Russian].

11. Gromova O.A., Torshin I.Ju. Displaziya soedinitel'noj tkani, kletchnaya biologiya i molekulyarnye mekhanizmy vozdeystviya magniya [Connective tissue dysplasia, cellular biology and molecular mechanisms of magnesium exposure]. *Russkii meditsinskii zhurnal* [Russian Medical Journal], 2008. T. 16. № 1. pp.1-10. [in Russian].

12. Demikova N.S., Kobrinskii B.A. Epidemiologicheskii monitoring VPR v RF [Epidemiological monitoring of congenital malformation in the Russian Federation].

Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii [Russian herald of perinatology and pediatrics], 2012. N 4(1). pp.152-154. [in Russian].

13. Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Vorob'eva A.S. Rol' mikroelementov v formirovani osteopenii pri nedifferentsirovannom sindrome displazii soedinitel'noi tkani. *Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noi tkani. Dostizheniya i perspektivy* [The role of microelementosis in the formation of osteopenia in the undifferentiated syndrome of connective tissue dysplasia. Pediatric aspects of connective tissue dysplasia. Achievements and prospects]. *Rossiiskii sbornik nauchnykh trudov s mezhdunarodnym uchastiem*, vyp. 3 / Pod red. S.F. Gnusaeva, T.I. Kadurinoi, E.A. Nikolaevoi [The Russian collection of scientific works with international participation, ed. by S.F. Gnusaev, T.I. Kadurina, E.A. Nikolaeva]. Moskva, Tver', Sankt-Peterburg, 2013. pp. 61-70. [in Russian].

14. Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2012 godu [Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of health organizations in 2012. Stat. Collection]. Astana, 2013. 320 p. [in Russian].

15. Zemtsovskii Je.V., Krasovskaya Ju.V., Parfenova N.N. Kriterii diagnostiki i klinicheskaya otsenka asimmetrii trekhstvorchatogo aortal'nogo klapana [Diagnostic criteria and clinical evaluation of the asymmetry of the tricuspid aortic valve]. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic archive], 2006. №78 (12). pp. 50-55. [in Russian].

16. Ivanova N.V., Golovskoi B.V., Usoltseva L.B. Osobennosti klinicheskogo proyavleniya displazii soedinitel'noi tkani u lits trudospobnogo vozrasta [Features of the clinical manifestation of connective tissue dysplasia in working persons]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical Medicine], 2002. № 12. pp. 39-41. [in Russian].

17. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. *Displazii soedinitel'noi tkani: rukovodstvo dlya vrachei* [Connective tissue dysplasia: Manual for doctors]. Sankt-Peterburg: JeLBI, 2009. 714 p. [in Russian].

18. Kadurina T.I., Gnusaev S.F. Nasledstvennye i mnogofaktornye narusheniya soedinitel'noi tkani u detei. *Algoritmy diagnostiki, taktika vedeniya. Proekt rossiiskikh rekomendatsii* [Hereditary and multifactorial disorders of

connective tissue in children. Algorithms of diagnostics, tactics of treatment. Draft of Russian recommendations]. *Pediatriya* [Pediatrics], 2014. T 93. № 5 (Prilozhenie 1). 40 p. [in Russian].

19. Kalacheva A.G., Gromova O.A., Kerimkulova N.V. Narusheniya formirovaniya soedinitel'noi tkani u detei kak sledstvie defitsita magniya [Disorder in the formation of connective tissue in children as a consequence of magnesium deficiency]. *Meditsinskii zhurnal Lechashchii vrach* [Medical Journal of doctor], 2012. № 3. pp. 32-35. [in Russian].

20. Korovina N.A., Tarasova A.A., Tvorogova T.M. Funktsional'nye sostoyaniya miokarda u detei i podrostkov s malymi serdechnymi anomaliami pri vegetososudistoi distonii [Functional of myocardium in children and adolescents with small cardiac anomalies in vegetovascular dystonia]. *Pediatriya* [Pediatrics], 2006. № 2. pp.34-39. [in Russian].

21. Lukina T.S. Otsenka markera oksiprolina i ego znachenie u zhenshin s nedifferentsirovannoi displaziei soedinitel'noi tkani [Evaluation of the hydroxyproline marker and its significance in women with undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Sovremennaya meditsina: aktual'nye voprosy* [Modern medicine. Current issues], 2015. № 6. pp.7-9. [in Russian].

22. Madiyeva M. R., Rymbaeva T. H., Shabdanova S. L., Abylgazinova A. Zh. Struktura vrozhdennykh porokov serdtsa u detei g. Semei [Structure of congenital heart disease in children of Semey]. *Sbornik nauchnykh trudov pervoi mezhhregional'noi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nye voprosy pediatrii»* [Proceedings of the first interregional scientific-practical conference with international participation "Actual issues of pediatrics"]. Smolensk, 2014. pp. 204-205. [in Russian].

23. Melekhina I. N. Vrozhdennyye poroki serdtsa u detei [Congenital heart defects of children]. *Zhurnal Uspehi sovremennogo estestvoznaniya* [Journal of Successes of Modern Natural Science], 2007. № 9. pp.77-89. [in Russian].

24. Mikhailova A.B., Smolenskii A.B. Osobennosti klinicheskoi kartiny i pokazatelei fizicheskoi rabotosposobnosti u sportsmenov s sindromom displazii soedinitel'noi tkani [Features of the clinical symptoms and indicators of physical

performance in athletes with connective tissue dysplasia]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical Medicine], 2004. №8. pp.8-9. [in Russian]

25. Mutovin G.R. Rol' i znachenie geneticheskikh znaniy v sovremennoi klinicheskoi meditsine [The role and importance knowledge of genetic in modern clinical medicine]. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal* [Medical Journal of Russia], 1998. №1. pp.3-7. [in Russian]

26. Nechaeva G., Viktorova I., Druk I. Displaziya soedinitel'noi tkani: rasprostranennost', fenotipicheskie priznaki, assotsiatsii s drugimi zabolevaniyami [Connective tissue dysplasia: Prevalence, phenotypic signs, associations with other diseases]. *Vrach* [Doctor], 2006. №1. pp. 19-23. [in Russian]

27. Nukusheva S.G. *Perspektivy razvitiya vysokospetsializirovannoi meditsinskoi pomoshhi detyam v Respublike Kazakhstan* [Prospects for the development of highly specialized medical care for children in the Republic of Kazakhstan]. Iz doklada direktora NCPiDH, d.m.n., prof. S.G. Nukushevoi [From the report of the Director of the National Center of Pediatrics and Surgery, prof. S.G. Nukusheva]. Almaty, 2011 g. [in Russian]

28. Ormantaev K S., Habizhanov B. H., Mashkeev A. K. Analiz sovremennogo sostoyaniya i tendentsii razvitiya mirovoi i otechestvennoi pediatricheskoi nauki [Analysis of the current state and development trends of the world and national pediatric science]. *Pediatriya* [Pediatrics], 2011. № 3. pp.70-81. [in Russian].

29. Starodubtseva M.S. Sostoyanie kardiodinamiki u detey s malymi anomaliyami razvitiya serdtsa [Status of cardiodynamics in children with small heart anomalies]. *Vestn. RGMU* [Bulletin of RGMU], 2005. № 3 (42). pp.137. [in Russian]

30. Sumenko V.V., Lebed'kova S.E., Chelpachenko O.E., Kagan N.N. Kliniko-ekhnograficheskie osobennosti sostoyaniya serdechno-sosudistoi sistemy u detei s pogranichnym rasshireniem pechenochnykh ven [Clinico-echographic features of the cardiovascular system in children with borderline enlargement of the hepatic veins]. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of Orenburg State Medical University], 2013. № 9 (158). pp.123-127. [in Russian]

31. Trisvetova E.L. *Anatomicheskaya kharakteristika malykh anomalii serdtsa. Displaziya soedinitel'noi tkani* [Connective tissue dysplasia]. Moskva [Moscow], 2008. №1. pp.19-20. [in Russian]

32. Cukanov Ju.T., Cukanov A.Ju. Varikoznaya bolezni ven nizhnikh konechnostei kak sledstvie displazii soedinitel'noi tkani [Varicose veins of the lower limbs due to connective tissue dysplasia]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* [Angiology and Vascular Surgery], 2004. T.10. №2. pp.84-89. [in Russian]

33. Shabalov N.P., Arsent'ev V.G. Nasledstvennye bolezni soedinitel'noi tkani [Hereditary diseases of connective tissue]. *Pediatriya: natsional'noe rukovodstvo* [Pediatrics: National Recommendations]. M.: GJeOTAR-Media, 2009. T.1. pp.298-320. [in Russian]

34. Shilyaev P.P., Shal'nova S.N. Displaziya soedinitel'noi tkani i ee svyaz' s patologiei vnutrennykh organov u detei i vzroslykh [Dysplasia of connective tissue and its connection with the pathology of internal organs in children and adults]. *Voprosy sovremennoi pediatrii* [Questions of modern pediatrics], 2003. №2 (5). pp. 61-67. [in Russian]

35. Chernykh A.M., Selyutina M.Ju., Goryainova I.L. Monitoring vrozhdennykh porokov razvitiya u detei v Kurskoi oblasti [Monitoring congenital malformations in children in the Kursk region]. *Pediatriya* [Pediatrics], 2012. № 5. pp.54-55. [in Russian]

36. Jerman L.V., Arsent'ev V.G., Shabalov N.P. Nasledstvennye bolezni soedinitel'noi tkani [Hereditary diseases of connective tissue]. *Detskoe bolezni: uchebnik. Izd.6.* [Children's diseases: a textbook. Izd.6. St. Petersburg: Peter], 2007. T.2. pp.587-603. [in Russian]

37. Adib N., Davies K., Grahame R. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder. *Rheumatology (Oxford)*, 2005. Vol. 44(6). P. 744-750.

38. Anders S., Said S., Schulz F., Puschel K. Mitral valve prolapse syndrome as cause of sudden death in young adults. *Forensic Sci. Int.*, 2007. №171(3). P.127-130.

39. Bache A¹, Garne E. Congenital heart defects in the county of Fyn. Epidemiology and mortality 1986-1995. *Ugeskr Laeger.*, 2002. Vol.2, №164(36). P.4169-4172.

40. Benoit G. Bruneau, Deepak Srivastava. Congenital Heart Disease Entering a New Era of Human Genetics De Novo Mutations in Histone-Modifying Genes in Congenital Heart Disease. *Zaidi et al Nature*, 2013. 498. P. 220-223.
41. Billett J., Majeed A., Gatzoulis M., Cowie M. Trends in hospital admissions, in-hospital case fatality and population mortality from congenital heart disease in England, 1994 to 2004. *Heart*, 2008. №94. P. 342-348.
42. Boudoulas H., Wooley C. F. Mitral valve: Floppy Mitral Valve, Mitral Valve prolapse, Mitral Valve Regurgitation. NY: Futura Publishing Company, 2000. P. 753.
43. De Paepe A., Malfait F. Bleeding and bruising in patients with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders. *Br. J. Haematol*, 2004. №127(5). P.491-500.
44. Dolk H.,Loane M.,Garne E., European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*, 2011. Vol 1;123(8). P. 841-849.
45. Ekure E.N., Animashaun A., Bastos M., Ezeaka V.C. Congenital heart diseases associated with identified syndromes and other extra-cardiac congenital malformations in children in Lagos. *West Afr J Med.*, 2009. 28(1). P. 33-37.
46. Faivre L., Collod-Beroud G., Adis L. The new Ghent criteria for Marfan syndrome: what do they change? *Clin. Genet.*, 2011. Vol.4. P. 1-10.
47. Feldkamper M., Schaeffel F. Interactions of genes and environment in myopia. *Dev. Ophthalmol.*, 2003. №. 37. P. 34-49.
48. Ferencz C., Rubin J.D., Loffredo C.A., Magee C.M. The epidemiology of congenital heart disease, The Baltimore-Washington Infant Study (1981-1989). *Perspectives in Pediatric Cardiology, Mount Kisco.- NY: Futura Publishing Co.Inc*, 1993. Vol. 4.
49. Freed L.A., Benjamin E.J., Levy D. et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. *JACC*, 2002. Vol. 40:1. P. 298-304.
50. Gromova O. A, Torshin I. Y, Tetrushvili N. K, Lisitsyn E. Y. A systematic analysis of the relationship of vitamins and malformations. *Lancet*, 2010. №12. P. 631-644.
51. Grahame R., Bird H. A., Child A. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *Journal of Rheumatology*, 2000. Vol. 27 (7). P.1777-1779.
52. Hoffman J.I., Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.*, 2002. №39(12). P. 1890-1900.
53. Islam S., Yasui Y., Kaul P., Marelli A.J., Mackie A.S. Congenital Heart Disease Hospitalizations in Canada: A 10-Year Experience. *Can J Cardiol.*, 2015. P. 0828.
54. Liu F., Yang Y.N., Xie X., Li X.M., Ma X., Fu Z.Y., Chen B.D., Huang Y., Shan C.F., Ma Y.T., Gao X.M. Prevalence of Congenital Heart Disease in Xinjiang Multi-Ethnic Region of China. *PLoS One*, 2015. №10(8). P.961.
55. Liu X., Liu G., Wang P., Huang Y., Liu E., Li D., Ren S., Pan L., Li N., Yang X., Yu Z., Hu G. Prevalence of congenital heart disease and its related risk indicators among 90 796 Chinese infants aged less than 6 months in Tianjin. *Int J Epidemiol.*, 2015. Vol. 44(3). P. 884-893.
56. Linde D., Konings E.E., Slager M.A. et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.*, 2011. Vol. 58(21). P.2241-2247.
57. Loeys B. L., Dietz H. C., Braverman A. C. et. al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J. Med. Genet.*, 2010. Vol.47(7). P.476-485.
58. Madiyeva M., Rymbaeva T., Abylgazinova A., Grijbovski A. Incidence of congenital malformations of the circulatory system in Semey, Kazakhstan, in 2009-2013. *European congress of epidemiology healthy living. Maastricht-Netherlands*, 2015. P. 772.
59. Malfait F., Wenstrup R.J., De Paepe A. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type. *Genet. Med.*, 2010. Vol. 12. N 10. P. 597-605.
60. Malfait F., Hakim A. J. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. *De Paepe et al Il Rheumatology*, 2006. N 45. P. 502-507.
61. Mosca M., Tani C., Neri C. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD). *Autoimmune Rev.*, 2006. № 6(1). P.1-4.
62. Murphy-Ryan M., Psychogios A., Lindor N.M. Hereditary disorders of connective tissue: A guide to the emerging differential

diagnosis. *Genet. Med.*, 2010. Vol. 12. N 6. P. 344-354.

63. Olivieri J., Smaldone S., Ramirez F. Fibrillin assemblies: extracellular determinants of tissue formation and fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair.*, 2010. Vol. 3. P. 24.

64. Pinto Júnior V.C., Branco K.M., Cavalcante R.C., Carvalho Junior W. Epidemiology of congenital heart disease in Brazil. *Rev Bras Cir Cardiovasc.*, 2015. Vol.30 (2). P. 219-224.

65. Philip Moons, Lore Bovijn, Werner Budts, Ann Belmans, Marc Gewillig. Temporal Trends in Survival to Adulthood Among Patients Born With Congenital Heart Disease From 1970 to 1992 in Belgium. *Circulation*, 2010. Vol.122. P.2264-2272.

66. Richard C. D'Alonzo, Aaron J. Kowalski, David T. Denhardt, G. Allen Nickols and Nicola C. Partridge. Regulation of Collagenase - 3 and Osteocalcin Gene Expression by Collagen and Osteopontin in Differentiating MC3T3-E1

Cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 2002. Issue by July 5. Vol. 277. N 27. P. 27788-27798.

67. Rizvi S.F., Mustafa G., Kundi A., Khan M.A. Prevalence of congenital heart disease in rural communities of Pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2015. Vol.27(1). P.124-127.

68. Sípek A, Gregor V, Sípek A Jr, Hudáková J. et al. Incidence of congenital heart defects in the Czech Republic-current data. *Ceska Gynekol.*, 2010. 75(3). P. 221-242.

69. Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, et al. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany: a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects. *Clin Res Cardiol.*, 2011. Vol.100(12). P.1111-1117.

70. Thomas P. Shanley; Derek S. Wheeler; Hector R.Wong. Pediatric critical care medicine: basic science and clinical evidence. *Berlin: Springer*, 2007. P. 666.

Контактная информация:

Мадиева Мадина Рашидовна - д.м.н., и.о. доцента кафедры онкологии и визуальной диагностики Государственного медицинского университета города Семей.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400 г. Семей, ул. Абая 103.

E-mail: m.madiyeva@mail.ru

Телефон: +7 708 524 47 45