

Получена: 29 сентября 2016 / Принята: 15 октября 2016 / Опубликовано online: 31 октября 2016

УДК 616.12-053.1+616-007.17(574.41)

СОЧЕТАНИЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА И ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ ГОРОДА СЕМЕЙ

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

Айжан Ж. Абылгазиева², <http://orcid.org/0000-0002-1894-0709>

Тамара Х. Рымбаева³, <http://orcid.org/0000-0003-3769-6796>

Государственный медицинский университет города Семей, г. Семей, Казахстан.

¹ Кафедра онкологии и визуальной диагностики;

² PhD докторант по специальности «Медицина»;

³ Кафедра последипломного и дополнительного образования;

Резюме

Введение. Общность патогенетических механизмов развития врожденных пороков сердца и дисплазии соединительной ткани определяет повышение риска их сочетаний. При этом возможно существенное ухудшение прогноза течения и условий для коррекции ВПС. До настоящего времени малоизученными остаются реальная частота и структура сочетаний этих патологических состояний в популяции.

Цель исследования – определить распространенность признаков ДСТ у детей с ВПС, проживающих в условиях г. Семей.

Материалы и методы. Обследованы 168 детей в возрасте от 1 до 14 лет, в том числе 84 – с ВПС и 80 практически здоровых детей контрольной группы.

Проведено определение физикальных признаков ДСТ на первом этапе диагностики и оценка висцеральных признаков системного вовлечения на втором этапе. Сравнительный анализ осуществлялся также с учетом варианта ВПС. Для статистического анализа таблиц сопряженности использовали точный критерий Фишера и критерий хи-квадрат.

Результаты исследования: У детей с ВПС наблюдалось значимое превышение частотных показателей ДСТ над контрольной группой по большинству исследованных признаков. Инструментальные исследования сердца показали весьма высокую частоту признаков ДСТ у детей с ВПС. Выявлено, что недифференцированная ДСТ является практически неизбежным сопутствующим синдромом у детей с ВПС, наблюдаясь в 88,1% случаев.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца; дисплазия соединительной ткани; фенотипические и висцеральные признаки.

Summary

COMBINATIONS OF CONGENITAL HEART DISEASES AND A CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AMONG CHILDREN OF SEMEY

Madina R. Madiyeva¹, <http://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

Aizhan Zh. Abylgazinova², <http://orcid.org/0000-0002-1894-0709>

Tamara H. Rymbayeva³, <http://orcid.org/0000-0003-3769-6796>

Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan

¹ Department of Oncology and Visual diagnostics;

² PhD student;

³ Department of aftergraduated and additional education.

Introduction. There is evidence on common mechanisms of congenital heart diseases (CHD) and connective tissue dysplasia (CTD), which increases odds for their comorbidities. The latter may be associated with poorer prognosis for CHD. However, the associations between CHD and CTD in Kazakhstan have been poorly studied so far.

Aim – to assess the frequency of CTD signs in children with CHD living in Semey, Kazakhstan.

Materials and methods. We examined 168 children aged 1 to 14 years, including 84 – with CHD and 80 children with no signs of CHD.

Associations between CHD and CTD have been studied by Fisher's exact tests and Pearson's chi-squared tests where appropriate.

Results: Children with CHD and with CTD had comparable frequency of phenotypical signs of the last. Significant excess of the frequenciest indexes over control group on the majority of signs was observed. Instrumental researches of heart showed very high frequency of signs of CTD at children about CHD. It is revealed that undifferentiated CTD is almost inevitable accompanying syndrome at children with CHD, being observed in 88,1% of cases.

Keywords: Congenital heart diseases; Connective tissue dysplasia; Phenotypic and visceral signs.

Түйіндеме

СЕМЕЙ ҚАЛАСЫНЫҢ БАЛАЛАРЫНДАҒЫ ТУА БІТКЕН ЖҮРЕК КЕМІСТІКТЕРІ МЕН ДӘНЕКЕР ТІН ДИСПЛАЗИЯСЫНЫҢ ҮЙЛЕСУІ

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

Айжан Ж. Абылгазинова², <http://orcid.org/0000-0002-1894-0709>

Тамара Х. Рымбаева³, <http://orcid.org/0000-0003-3769-6796>

Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті, Семей қ., Қазақстан Республикасы

¹Онкология және визуалды диагностика кафедрасы;

²Медицина мамандығы бойынша PhD докторант;

³Дипломнан кейінгі және қосымша білім беру кафедрасы.

Кіріспе. Туа біткен жүрек ақауының (ТЖА) және дәнекер тіннің дисплазиясы (ДТД) дамуының патогенді тетіктерінің жиынтығы олардың үйлесу қауіпінің жоғарлауын анықтайды. Осы жағдайда ТЖА реттеу үшін ағым болжамы мен шарттарының қомақты нашарлауы мүмкін. Осы уақытқа дейін популяциядағы осы патологиялық жағдайдың үйлесім құрылымы мен нағыз жиілігі толық зерттелмей келеді.

Зерттеудің мақсаты. Семей қаласы жағдайында туа біткен жүрек кемістігі мен дәнекер тіннің дисплазиясы үйлесімінің жиілігін анықтау.

Зерттеу материалдары мен әдістері. 1-ден 14- жасқа дейінгі 168 бала зерттелді, оның ішінде 84 – ТЖА және 80 бақылау тобындағы дені сау балалар.

Диагностиканың бірінші сатысында ДТД физикалық қасиеттерін анықтау және екінші сатысында жүйелік жұмылдырудың висцералды қасиеттерін бағалау жүргізілді. Салыстырмалы зерттеу ТЖА нұсқауы есебімен жүргізілді. Түйіндес кестенің салыстырмалы зерттеуін жүргізу үшін біржақты нақты Фишер критерийін және χ^2 критерийін пайдаландық.

Қорытынды: ТЖА мен ДТД бар балаларда фенотиптік қасиеттердің соңғы жиілігі салыстырмалы түрде болған. Көптеген қасиеттер бойынша бақылау тобының жиілік көрсеткіштерінің маңызды жоғарлауы байқалған. Жүректің құралдық зерттеуі ТЖА бар балалардың ДТД қасиеттерінің жоғары жиілігін көрсетті, ДТД тобында жеткен. Ажыратылмаған ДТД 88,1% жағдайында байқалып, ТЖА бар балаларда ілеспе синдромы болып табылатыны анықталған.

Негізгі сөздер: туа біткен жүрек ақауы, дәнекер тіннің дисплазиясы, фенотиптік және висцералдік көрсеткіштері.

Библиографическая ссылка:

Мадиева М.Р., Абылгазиева А.Ж., Рымбаева Т.Х. Сочетание врожденных пороков сердца и дисплазии соединительной ткани у детей города Семей // Наука и Здоровье. 2016. № 5. С. 101-110.

Madiyeva M.R., Abylgazinova A.Zh., Rymbayeva T.H. Combinations of congenital heart diseases and a connective tissue dysplasia among children of Semey. Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2016, 5, p. 101-110.

Мадиева М.Р., Абылгазиева А.Ж., Рымбаева Т.Х., Семей қаласының балаларындағы туа біткен жүрек кемістіктері мен дәнекертін дисплазиясының үйлесуі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. № 5. Б. 101-110.

Врожденные пороки развития (ВПР) остаются неизбежным спутником современного общества. Несмотря на развитие генетической диагностики, методов пренатального их выявления, не менее 1-2% населения имеют те или иные отклонения, классифицируемые как ВПР [10,16,17]. Даже при отсутствии инвалидности детства среди этих лиц, частота ограничения или отсутствия трудоспособности среди них во много раз превышает таковые в общей популяции [14,20].

Сложность генеза ВПР определяет возможность их сочетания с другими патологическими состояниями, имеющими сходные причины. Наиболее частой и, вероятно, клинически значимой патологией из этой группы является дисплазия соединительной ткани (ДСТ) [1]. По различным причинам, включающим, вероятно, как объективное увеличение частоты, так и улучшение диагностики ДСТ, ее распространенность в популяции за последние десятилетия увеличилась во много раз. Признаки ДСТ определяются не менее чем у половины молодых людей, а клинически значимая дисплазия диагностируется, по данным различных исследований, в 15-25% случаев [11,21].

Ведущую роль в структуре клинических проявлений ДСТ занимают изменения со стороны сердца. Это такие известные синдромы, как пролапс митрального клапана, наличие дополнительной хорды в полости желудочка, открытое овальное окно [4,15]. Их наличие может потенцировать нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей с ВПС [2,5].

Цель исследования – определить частоту признаков ДСТ у детей с ВПС, проживающих в условиях г.Семей.

Материалы и методы

Дизайн исследования - обсервационное исследование типа случай-контроль.

Клиническую группу составили 84 ребенка с врожденными пороками сердца в возрасте от 1 до 14 лет (средний возраст – $7,5 \pm 0,6$ года). Из числа обследованных - 46 (54,8%) были мужского и 38 (45,2%) – женского пола.

Критерии включения в основную группу: возраст; наличие ВПС; наличие информированного согласия родителей (опекунов) и самих детей в возрасте старше 12 лет на участие в исследовании.

Критерии исключения: неполное обследование, в том числе отсутствие обследования матерей; наличие сопутствующих заболеваний, доминирующих в клинической картине и не позволяющих осуществить некоторые компоненты исследования; отказ от участия в исследовании.

В контрольную группу были включены 80 детей без признаков врожденных пороков любых органов и систем, в возрасте от 1 до 14 лет (средний возраст – $7,3 \pm 0,5$ года), в том числе 40 мальчиков (50,0%) и 40 девочек (50,0%). Кроме того, у детей данной группы отсутствовал комплекс признаков, позволяющих установить диагноз ДСТ.

При осуществлении основного объема исследований клинического раздела у наблюдаемых детей анализировали жалобы, анамнез заболевания и жизни, данных объективного осмотра и результаты лабораторно-инструментальных исследований.

На каждого ребенка заполнялась анкета и индивидуальная карта, которая включала данные анамнеза жизни, заболевания, фенотипические признаки, антропометрические показатели, данные лабораторного и инструментального исследования.

Наличие сопутствующей патологии выявляли с помощью консультаций узких специалистов (офтальмолог, оториноларинголог, ортопед, невропатолог).

Диагностика ВПС и ДСТ основывалась на выявлении внешних (при клиническом осмотре) и висцеральных (по данным инструментальных методов исследования) фенотипических признаков. Выявленные фенотипические признаки интерпретировали в соответствии с критериями рекомендаций, разработанных комитетом экспертов педиатрической группы «ДСТ» при Российском научном обществе терапевтов.

Осуществлялась балльная оценка внешних признаков системного вовлечения ДСТ у детей (скрининг-алгоритм, 1 этап диагностики) в соответствии с рекомендациями, согласно которым главными фенотипическими признаками ДСТ считали плоскостопие, арахнодактилию, аномалии ушных раковин,

гипермобильность суставов, сколиоз, деформации грудной клетки и позвоночника [3].

Балльная оценка висцеральных признаков системного вовлечения ДСТ у детей (2 этап диагностики) включала выявление: пролапса митрального клапана, дополнительных хорд левого желудочка, патологии органов зрения, нефроптоза, дискинезии желчевыводящих путей на фоне аномалии развития желчного пузыря, мегаколон и долихосигму.

Для статистического анализа таблиц сопряженности использовали двусторонний точный критерий Фишера и критерий χ^2 .

При проведении статистического анализа критический уровень значимости α принимался равным 0,05.

Результаты исследования. Частота фенотипических признаков ДСТ в группах обследованных – детей с ВПС, ДСТ и популяционной группы сравнения – представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Фенотипические признаки ДСТ в сравниваемых группах.

Признак	Дети с ВПС, n=84		Контрольная группа, n=80		χ^2/p
	абс.	%	абс.	%	
1	2	3	4	5	6
Астеническое телосложение	72	85,7	17	21,3	68,61 0,001
Деформации грудной клетки	31	36,9	0	0,0	- 0,001
Арахнодактилия	19	22,6	1	1,3	- 0,001
Долихостеномелия	12	14,3	5	6,3	2,84 0,12
Сколиоз/ сколиотическая осанка	25	29,8	6	7,5	13,24 <0,007
Гипермобильность суставов	58	69,0	16	20,0	39,81 0,001
Плоскостопие	19	22,6	9	11,3	3,74 0,08
Аномалии ушных раковин	29	34,5	5	6,3	19,93 0,001
Повышенная растяжимость кожи	3	3,6	2	2,5	- 0,25
Экхимозы, петехии, носовые кровотечения	11	13,1	7	8,8	0,79 0,22
Видимая венозная сеть	3	3,6	3	3,8	- 0,43

Продолжение таблицы 1.

1	2	3	4	5	6
Изменения прикуса	22	26,2	14	17,5	1,81
Готическое небо	6	7,1	0	0,0	- 0,04
Мышечная гипотония	15	17,9	0	0,0	- 0,008
<i>Примечание</i> – при отсутствии указания величины критерия χ^2 использован точный критерий Фишера					

Как и следовало ожидать, наиболее низкой по всем выявленным феном она оказалась в контрольной группе. Однако по некоторым признакам частота была довольно высокой даже в данной группе. Так, в 20% случаев отмечалась гипермобильность суставов, в 21,3% - астеническое телосложение, в 17,5% - нарушения прикуса.

Астеническое телосложение определялось в группе с ВПС значимо чаще, чем в контрольной группе (в 4,0 раза). Деформации грудной клетки были выявлены только у детей основной группы. Аналогичные по направлению различия оказались по частоте арахнодактилии (17,4 раза).

Значительно чаще в группе детей с ВПР наблюдались сколиозы (различия в 4,0 раза), аномалии ушных раковин (5,5 раза), гипермобильность суставов (3,5 раза).

Менее значительные различия отмечались по частоте плоскостопия (2,0 раза), повышенной растяжимости кожи (1,4 раза), долихостеномелии (2,3 раза), признаков повышенной кровоточивости (1,5 раза). Степени статистической значимости достигало превышение частоты почти по всем параметрам в группе ВПР над контролем.

В таблице 2 представлены данные, полученные при проведении ЭКГ и ЭхоКГ у детей обследованных групп.

Анализ инструментальных морфофункциональных показателей состояния сердца свидетельствует о наличии большого числа нарушений, сопутствующих или являющихся следствием порока сердца или ДСТ.

В частности, весьма частым признаком оказались нарушения автоматизма, в подавляющем случае в виде экстрасистолии. У детей с ВПС они имелись в 86,9% случаев.

Имелись значимые различия по данному показателю с контрольной группой (в 17,4 раза).

Следует отметить, что у детей с ВПС экстрасистолия чаще, чем при ДСТ, имела характер желудочковой и/или частой, полиморфной, политопной, что представляет прогностически неблагоприятные варианты. Нарушения проводимости проявлялись практически во всех случаях внутрижелудочковыми блокадами, чаще – неполной блокадой правой ножки пучка Гиса. Их количество было значимо более высоким у детей с ВПС (в 18,8 раза).

Отклонение ЭОС было характерно для детей с ВПС и ДСТ, чаще имелось при наличии ВПС, приводящих к гипертрофии левого желудочка. Совокупность признаков гипертрофии миокарда наблюдалась в 10,8 раз чаще при наличии ВПС.

Функциональные признаки перегрузки желудочков имелись на момент обследования в 60,7% случаев у детей с ВПС. Различия последних групп со здоровыми имело статистическую значимость (в 4,9 раза).

Наиболее известные признаки ДСТ со стороны сердца – пролапс митрального клапана, дополнительные хорды и трабекулы левого желудочка также существенно чаще встречались у детей с ВПС. Различия между группами составили 6,6, 7,6 и 3,5 раза соответственно и были значимыми.

Такие нарушения, как открытое овальное окно, функционально узкая аорта, дилатация ствола легочной артерии и аневризмы межпредсердной перегородки были выявлены только у детей основной группы, причем различия во всех случаях были статистически значимыми.

Таблица 2.

Результаты инструментального исследования сердца у детей обследованных групп.

Нарушения по данным ЭКГ/ЭХОКГ	Дети с ВПС, n=84		Контрольная группа, n=80		$\chi^2/$ P1-3
	абс.	%	абс.	%	
Нарушения автоматизма	73	86,9	4	5,0	110,3 0,001
Нарушения проводимости (внутрижелудочковые блокады)	60	71,4	3	3,8	79,33 0,001
Отклонение электрической оси сердца	34	40,4	7	8,8	22,00 0,007
Признаки гипертрофии миокарда	68	80,9	6	7,5	82,28 0,001
Признаки перегрузки желудочков	51	60,7	10	12,5	40,78 0,001
Пролапс митрального клапана	49	58,3	7	8,8	44,80 0,001
Открытое овальное окно	44	52,3	0	0,0	- 0,001
Дополнительная хорда	48	57,1	6	7,5	45,72 0,001
Функционально узкая аорта	9	10,7	0	0,0	- 0,03
Дополнительные трабекулы	51	60,7	14	17,5	31,98 0,001
Аневризмы межпредсердной перегородки	24	28,5	0	0,0	- 0,003
Дилатация ствола легочной артерии	14	16,6	0	0,0	- 0,006

Примечание – при отсутствии указания критерия χ^2 использован точный критерий Фишера

Таким образом, инструментальные исследования сердца показали весьма высокую частоту признаков дисплазии соединительной ткани у детей с ВПС, значительно превышающую уровень контрольной группы. Это подчеркивает единство базисных механизмов развития поражения сердца у детей с его пороками и недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

В таблице 3 представлена совокупная балльная оценка комплекса признаков ДСТ в сравниваемых группах, включая контрольную.

Дети с ДСТ имели только 2-3 степень данной патологии по сумме баллов, т.к. при отсутствии других заболеваний определение 1 степени может считаться вариантом нормы [4].

Среди обследованных с ВПС не было ни одного без признаков ДСТ. Только у 10 детей

(11,9%) была определена 1 степень. Выраженность внешних и висцеральных признаков ДСТ в группе детей с ВПС соответствовала 3 степени даже в большем числе случаев, чем в группе сравнения, хотя различия не были статистически значимыми. Была зарегистрирована значимость различий только по числу детей со 2 степенью ДСТ, которая наблюдалась чаще в соответствующей группе ($p < 0,05$).

Таким образом, нами было выявлено, что недифференцированная ДСТ является практически неизбежным сопутствующим синдромом у детей с ВПС, наблюдаясь в 88,1% случаев. Число и выраженность симптомов ДСТ при ВПС оказались весьма высокими, что требует учета данной патологии при оценке тяжести состояния детей соответствующей группы и определении тактики лечения.

Таблица 3.

Балльная оценка внешних и висцеральных признаков ДСТ у детей обследованных групп.

Степень	Дети с ВПС, n=84		Контрольная группа, n=80		χ ² /p
	абс.	%	абс.	%	
1 (12-20 баллов)	10	11,9	7	8,8	0,44 0,35
2 (21-30 баллов)	23	27,4	0	0	- 0,003
3 (более 30 баллов)	51	60,7	0	0	- 0,001

Примечание – при отсутствии указания критерия χ² использован точный критерий Фишера

Мы также проанализировали степень выраженности ДСТ у детей с различными ВПС (таблица 4).

Наиболее тяжелые поражения соединительной ткани (III степень) чаще были выявлены при тетраде Фалло, стенозе легочной артерии, бicuspidальном аортальном клапане, коарктации аорты, транспозиции

магистральных сосудов, наличии дефекта МЖП. Менее выраженные нарушения были характерны для ДМПП, открытого овального окна с гемодинамическими нарушениями, сочетанного аортального порока. Имеющиеся в единичных случаях аномалии также характеризовались наиболее выраженными признаками ДСТ.

Таблица 4.

Распределение степени выраженности ДСТ в зависимости от вида ВПС.

Вид ВПС	Степень ДСТ					
	1 (12-20 баллов)		2 (21-30 баллов)		3 (более 30 баллов)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дефект межпредсердной перегородки, n=18	4	22,2	7	38,9	7	38,9
Дефект межжелудочковой перегородки, n=16	1	6,3	3	18,8	12	75,0
Тетрада Фалло, n=9	1	11,1	1	11,1	7	77,8
Открытый аортальный проток, n=8	1	12,5	3	37,5	4	50,0
Транспозиция магистральных сосудов, n=8	0	0,0	2	25,0	6	75,0
Открытое овальное окно с межпредсердным током крови (дети старше 10 лет), n=6	2	33,3	2	33,3	2	33,3
Клапанный стеноз легочной артерии, n=5	0	0,0	1	20,0	4	80,0
Бicuspidальный аортальный клапан, n=4	0	0,0	1	25,0	3	75,0
Коарктация аорты, n=4	0	0,0	1	25,0	3	75,0
Сочетанный аортальный порок, n=4	1	25,0	2	50,0	1	25,0
Единственный желудочек сердца, n=1	0	0,0	0	0,0	1	100,0
Аномалия Тауссиг-Бинга, n=1	0	0,0	0	0,0	1	100,0
Всего	10		23		51	

Заключение

Таким образом, частота сочетаний ВПР и ДСТ в исследованной группе оказалась весьма высокой. Статистически значимое превышение было зарегистрировано практически по каждому из исследованных признаков. Это может быть связано с общностью патогенетических механизмов развития рассматриваемой патологии. В частности, известно, что развитие сердца связано, в первую очередь, с формированием его соединительнотканых структур [8].

В результатах ряда исследований, посвященных проблеме ВПС, содержатся сведения о наличии у лиц с данной патологией конкретных нарушений функционирования ферментных и регуляторных систем, ассоциированных с их развитием. Например, имеются данные об изменениях тонких механизмов образования фибриновых структур [13]. Дисрегуляция клеточной пролиферации также играет важную роль в развитии ВПС [19].

В основе данных нарушений лежат генетические изменения, являющиеся в настоящее время предметом активных исследований [7,9,22,23].

С другой стороны, о наличии аналогичных изменений в перинатальном периоде и у детей первых лет жизни сообщают авторы, исследовавшие механизмы развития ДСТ [6,18]. Соответственно, повышение частоты сочетаний ВПС и ДСТ, по нашему мнению, детерминируется общностью их патогенеза в перинатальном периоде.

К сожалению, возможности коррекции перинатальных нарушений остаются до настоящего времени главным образом теоретическими [12].

Поэтому детей с сочетанием ВПС и ДСТ надлежит, по нашему мнению, относить к группе наиболее высокого риска развития осложнений и инвалидизации, соответственно осуществлять в полном объеме все необходимые мероприятия по лечению как ВПС, так и использовать разработанные подходы к коррекции патогенетических механизмов прогрессирования ДСТ в постнатальном периоде.

Литература:

1. Бубнова Н.И., Жакота Д.А., Каск Л.Н. и соавт. Кардиопатии у детей // Архив патологии. 2010. Т.72,6. С.11-16.
2. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. СПб.: Элби, 2009. 714 с.
3. Нестеренко З.В. Классификационные концепции дисплазии соединительной ткани // Здоровье ребенка. 2010. № 5 (26). С.131-135.
4. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П. и соавт. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение // Лечащий врач. 2008. № 2. С.22–28.
5. Чемоданов В.В., Краснова Е.Е. Особенности течения заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани. Иваново, 2010. 140 с.
6. Asimaki A., Protonotarios A., James C.A. et al. Characterizing the Molecular Pathology of Arrhythmogenic Cardiomyopathy in Patient Buccal Mucosa Cells // Circ Arrhythm Electrophysiol. 2016. Vol.9(2). С.36-88.
7. Azhar M., Ware S.M. Genetic and Developmental Basis of Cardiovascular Malformations // Clin Perinatol. 2016. Vol.43(1). P.39-53.
8. Barker D.J., Eriksson J.G., Forsén T., Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis // Int J Epidemiol. 2002. Vol.31(6). P.1235-1239.
9. Budde B.S., Mizumoto S., Kogawa R. et al. Skeletal dysplasia in a consanguineous clan from the island of Nias/Indonesia is caused by a novel mutation in B3GAT3 // Hum Genet. 2015. Vol.134(7). P.691-704.
10. Chaabane S., Bérard A. Epidemiology of major congenital malformations with specific focus on teratogens // Curr Drug Saf. 2013. Vol.8(2). – P.128-140.
11. Cui Y., Zhao H., Liu Z. et al. A systematic review of genetic skeletal disorders reported in Chinese biomedical journals between 1978 and 2012 // Orphanet J Rare Dis. 2012. Vol.22;7.P.55.
12. Elkayam U., Goland S., Pieper P.G., Silverside C.K. High-Risk Cardiac Disease in Pregnancy: Part II // J Am CollCardiol. 2016. - Jul 1. pii: S0735-1097(16)33354-X.
13. Jensen S.A., Handford P.A. New insights into the structure, assembly and biological roles

of 10-12 nm connective tissue microfibrils from fibrillin-1 studies // *Biochem J.* 2016. Vol.473(7). P.827-838.

14. Nandi D., Rossano J.W. Epidemiology and cost of heart failure in children // *Cardiol Young.* 2015. Vol.25(8). P.1460-1468.

15. Osovskaya N., Kuzminova N., Ovcharuk M., Serhiychuk O. Structural heart anomalies // *Georgian Med News.* 2016. Vol. 255. P. 66-77.

16. Pasquali S.K., Jacobs J.P., Farber G.K. et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group: An Integrated Network for Congenital Heart Disease Research // *Circulation.* 2016. Vol.133 14). P.1410-1418.

17. Pereira Albino J. Congenital vascular malformations: epidemiology, classification and therapeutic basis // *Rev Port Cir CardioracVasc.* 2010. Vol. 17(1). P.61-66.

18. Potter C.A., Armstrong-Wells J., Fullerton H.J. et al. Neonatal giant pialarteriovenous malformation: genesis or rapid enlargement in the third trimester // *J Neurointerv Surg.* 2009. Vol.1(2). P.151-153.

19. Sato H., Shiraishi I., Takamatsu T., Hamaoka K. Detection of TUNEL-positive cardiomyocytes and c-kit-positive progenitor cells in children with congenital heart disease // *J Mol Cell Cardiol.* 2007. Vol.43(3). P.254-261.

20. Seckeler M.D., Thomas I.D., Andrews J., Joiner K., Klewer S.E. A review of the economics of adult congenital heart disease // *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2016. Vol.16(1). P.85-96.

21. Shivapour D.M., Erwin P., Kim E.Sh. Epidemiology of fibromuscular dysplasia: A review of the literature // *Vasc Med.* 2016. Vol.21(4). P.376-381.

22. Weiss K., Applegate C., Wang T., Batista D.A. Familial TAB2 microdeletion and congenital heart defects including unusual valve dysplasia and tetralogy of Fallot // *Am J Med Genet A.* 2015. Vol.167A(11). P.2702-2706.

23. Zhu X., Wang Y., Zhao G. et al. Phenotypic and genetic analysis of a child with blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus syndrome and tetralogy of Fallot // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2015. Vol.32(5). P.670-673.

References:

1. Bubnova N.I., Zhakota D.A., Kask L.N. et al. *Kardiopatii u detei [Cardiopathies in children]. Arkhiv patologii [Archive of pathology].* 2010, 6, pp.11-16 [in Russian].

2. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. *Displaziya soedinitel'noi tkani [Connective tissue dysplasia]. – Sant-Peterburg: Elby, 2009, 714 p. [in Russian].*

3. Nesterenko Z.V. *Klassifikatsionnye kontseptsii displazii soedinitel'noi tkani [Classification conceptions of connective tissue dysplasia]. Zdorov'e rebenka [Child health].* 2010, 5(26), P.131-135. [in Russian].

4. Nechaeva G.I., Yakovlev V.M., Konev V.P. et al. *Displaziya soedinitel'noi tkani: osnovnye klinicheskie sindromy, formulirovka diagnoza, lechenie [Connective tissue dysplasia: basic clinical syndromes, diagnosis and treatment]. Lechashchii vrach [Treating doctor].* 2008, 2, P.22-28. [in Russian].

5. Chemodanov V.V., Krasnova E.E. *Osobennosti techeniya zabolevanii u detei s displaziei soedinitel'noi tkani [Features of diseases course in children with connective tissue dysplasia]. Ivanovo, 2010, 140 p. [in Russian].*

6. Asimaki A., Protonotarios A., James C.A. et al. *Characterizing the Molecular Pathology of Arrhythmogenic Cardiomyopathy in Patient Buccal Mucosa Cells. Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016, 2.P.36-88.

7. Azhar M., Ware S.M. *Genetic and Developmental Basis of Cardiovascular Malformations. Clin Perinatol,* 2016, Vol.43(1), P.39-53.

8. Barker D.J., Eriksson J.G., Forsén T., Osmond C. *Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. Int J Epidemiol.* 2002, Vol.31(6), P.1235-1239.

9. Budde B.S., Mizumoto S., Kogawa R. et al. *Skeletal dysplasia in a consanguineous clan from the island of Nias / Indonesia is caused by a novel mutation in B3GAT3. Hum Genet.* 2015, Vol.134(7). P.691-704.

10. Chaabane S., Bérard A. *Epidemiology of major congenital malformations with specific focus on teratogens. Curr Drug Saf.* 2013. Vol.8(2), P.128-140.

11. Cui Y., Zhao H., Liu Z. et al. *A systematic review of genetic skeletal disorders reported in Chinese biomedical journals between 1978 and 2012. Orphanet J Rare Dis.* 2012, Vol.22;7, P.55.

12. Elkayam U., Goland S., Pieper P.G., Silverside C.K. High-Risk Cardiac Disease in Pregnancy: Part II. *J Am Coll Cardiol.* 2016, Jul 1, pii: S0735-1097(16)33354-X.
13. Jensen S.A., Handford P.A. New insights into the structure, assembly and biological roles of 10-12 nm connective tissue microfibrils from fibrillin-1 studies. *Biochem J.* 2016, Vol.473(7), P.827-838.
14. Nandi D., Rossano J.W. Epidemiology and cost of heart failure in children. *Cardiol Young.* 2015, Vol.25(8), P.1460-1468.
15. Osovskaya N., Kuzminova N., Ovcharuk M., Serhiychuk O. Structural heart anomalies. *Georgian Med News.* 2016, Vol.255, P.66-77.
16. Pasquali S.K., Jacobs J.P., Farber G.K. et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group: An Integrated Network for Congenital Heart Disease Research. *Circulation.* 2016, Vol.133(14), P.1410-1418.
17. Pereira Albino J. Congenital vascular malformations: epidemiology, classification and therapeutic basis. *Rev Port Cir CardioracVasc.* 2010, Vol.17(1), P.61-66.
18. Potter C.A., Armstrong-Wells J., Fullerton H.J. et al. Neonatal giant pialarteriovenous malformation: genesis or rapid enlargement in the third trimester. *J Neurointerv Surg.* 2009, Vol.1(2), P.151-153.
19. Sato H., Shiraishi I., Takamatsu T., Hamaoka K. Detection of TUNEL-positive cardiomyocytes and c-kit-positive progenitor cells in children with congenital heart disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2007, Vol.43(3), P.254-261.
20. Seckeler M.D., Thomas I.D., Andrews J., Joiner K., Klewer S.E. A review of the economics of adult congenital heart disease. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2016, Vol.16(1), P.85-96.
21. Shivapour D.M., Erwin P., Kim E.Sh. Epidemiology of fibromuscular dysplasia: A review of the literature. *Vasc Med.* 2016, Vol. 21 (4), P.376-381.
22. Weiss K., Applegate C., Wang T., Batista D.A. Familial TAB2 microdeletion and congenital heart defects including unusual valve dysplasia and tetralogy of Fallot. *Am J Med Genet A.* 2015, Vol.167A (11), P.2702-2706.
23. Zhu X., Wang Y., Zhao G. et al. Phenotypic and genetic analysis of a child with blepharophimosis, ptosis, epicanthus inverses syndrome and tetralogy of Fallot. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2015, Vol.32(5), P.670-673.

Контактная информация:

Мадиева Мадина Рашидовна – доктор медицинских наук, Кафедра онкологии и визуальной диагностики Государственного медицинского университета города Семей, г. Семей, Казахстан.

Почтовый адрес: 071412, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Карменова 61-3.

E-mail: m.madiyeva@mail.ru

Телефон: 87085244745