

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Ставропольский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

АЙРАПЕТЯН ЛИДИЯ АРТУРОВНА

**КЛИНИЧЕСКОЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ПОЛИМОРФИЗМОВ НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА
ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

3.1.18. Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Ягода Александр Валентинович

Ставрополь – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностические критерии.....	15
1.2. Клинические проявления дисплазии соединительной ткани	17
1.3. Генетические аспекты системы гемостаза	23
1.4. Дисплазия соединительной ткани и патология системы гемостаза	29
1.5. Генетические аспекты дисплазии соединительной ткани и ассоциированной с ней патологии	33
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ	38
ГЛАВА 3. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
3.1. Фенотипическое исследование	47
3.2. Эходоплеркардиография	52
3.3. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек	53
3.4. ПЦР-диагностика тромбофилий в режиме реального времени	53
3.5. Статистический анализ	57
ГЛАВА 4. ГЕНЫ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ).....	58
4.1. Распространенность полиморфизмов генов системы свертывания крови и метаболизма фолатов у пациентов с дисплазией соединительной ткани	58
4.2. Ассоциации полиморфизмов тромбофилических генов с внешними проявлениями дисплазии соединительной ткани	72
4.3. Полиморфизмы генов системы гемостаза при некоторых висцеральных признаках соединительнотканной дисплазии	92

4.4. Общая характеристика полиморфизмов генов тромбофилии при дисплазии соединительной ткани	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	113
ВЫВОДЫ	133
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	135
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	137
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	138
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	141

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Многообразие клинической симптоматики дисплазии соединительной ткани (ДСТ) связано с наличием соединительной ткани практически во всех органах и системах. Поражению чаще всего подвержены системы с высоким содержанием коллагена: костно-суставная, сердечно-сосудистая, мочевыводящая, желудочно-кишечный тракт [3, 58].

Одним из наиболее клинически и прогностически важных проявлений ДСТ являются симптомы, обусловленные нарушениями в различных звеньях гемостаза (сосудисто-тромбоцитарном, плазменном). При этом манифестация тромбозов или геморрагий возможна как на фоне хронически протекающей патологии в любом (в том числе молодом) возрасте, так и вследствие остро возникающих нагрузок на систему гемостаза, например, при беременности, родах, оперативных вмешательствах и т.д.

Допустимо полагать, что причиной возникновения тромбозов и геморрагий во многих подобных случаях являются генетически детерминированные нарушения, контроля факторов свертывания крови, адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов, активности фибринолиза, способствующие развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы (венозного тромбоза, тромбоэмболии легочной артерии, ишемического инсульта, инфаркта миокарда) [1, 45, 62]. Полиморфизмам генов системы гемостаза и фолатного цикла в последнее время придаётся большое значение в качестве причин возникновения различных заболеваний, начиная от бесплодия, патологии беременности и заканчивая группой тромботических болезней у молодых людей [21, 48].

На сегодняшний день выявлена причастность синтеза белка коллагена к продукции некоторых факторов свертывания плазменного компонента

системы крови [15, 83]. Установлена взаимосвязь ДСТ и наследственной тромбофилии – сочетание соединительнотканной дисплазии с дефицитом VII или X фактора свертывания, вероятно, в связи с тем, что гены этих факторов и ген α -цепи коллагена IV типа расположены в одном локусе – 13q34. В одном локусе – 7q22.1 расположены гены α -2 цепей коллагена I типа и гены *PAI-1*, в соседних локусах: 1q31 и 1 q22 находятся гены фактора свёртывания V и гены β 3-субъединицы ламинина. Белок *PAI-1* ингибирует фибринолиз и стимулирует процесс фиброза, играя важную роль в развитии ДСТ [83, 132].

Одним из перспективных направлений изучения проблемы соединительнотканной дисплазии является поиск генетических маркеров факторов свертывания крови при доступных выявлению признаках ДСТ (внешних, висцеральных), установление их взаимосвязи с риском возможных тромботических либо геморрагических осложнений. Проблема представляет как теоретический, так и несомненный практический интерес – её разработка позволит открыть новые возможности в профилактике и ранней (доклинической) диагностике тромбозов и кровотечений у молодых лиц с соединительнотканной дисплазией.

Несмотря на очевидную значимость проблемы и ее хорошую клиническую разработку, генетические факторы гемостаза при дисплазии соединительной ткани практически не изучались.

Степень разработанности темы исследования

Стратификация тромботических и геморрагических рисков представляет собой очень важную задачу в практике врачей всех специальностей. В последние десятилетия большое внимание уделяется изучению мутаций генов тромбофилии: I (фибриногена), II (протромбина), V (проакцелерина), VII (проконвертина) и XIII факторов свертывания, генов тромбоцитарных рецепторов, гена, регулирующего фибринолиз (*PAI-1*), а

также генов ферментов метаболизма гомоцистеина [1, 5, 62, 67, 76], которые оказывают существенное влияние на процессы свертываемости крови, и в определенных условиях способны манифестировать тромботическим или геморрагическим синдромами, в том числе у молодых.

Вместе с тем комплекс ранее проведенных в этом направлении исследований [27, 42] включал многочисленные клинические наблюдения тромбозов и повышенной кровоточивости у больных с соединительнотканной дисплазией, патологии отдельных компонентов свёртывания крови (тромбоцитов, их агрегации, фибриногена, гомоцистеина), функциональных свойств отдельных факторов (резистентность V фактора к активированному протеину С и др.), патологии сосудов (ангиодисплазии) [79], сочетанных форм нарушения гемостаза [25, 45, 79]. В единичных работах на небольших группах больных с ДСТ изучались отдельные генетические маркеры тромбозов – мутации в генах цикла гомоцистеина, гликопротеина 1b тромбоцитарного рецептора гена *PAI-1*, I фактора свёртывания крови (*FGB*) [84]. Системных исследований генетического профиля тромбофилий во взаимосвязи с клиническими проявлениями – отдельными стигмами дисэмбриогенеза, комбинациями стигм, что могло бы составить теоретическую базу прогнозирования тромбогеморрагических осложнений при ДСТ, не проводилось.

Цель исследования

Установить клиническое и диагностическое значение полиморфизмов в генах системы гемостаза и фолатного цикла у пациентов с различными проявлениями соединительнотканной дисплазии.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту встречаемости полиморфизмов генов тромбофилии у пациентов молодого возраста (мужчин и женщин) с дисплазией соединительной ткани и у лиц с отсутствием или минимальным (пограничным) количеством признаков этого состояния.
2. Определить состояние тромбофилических генов у пациентов с наследственным анамнезом тромботических (тромбо-геморрагических) проявлений, признаками соединительнотканной дисплазии у родственников I-II степеней родства, а также в связи с особенностями диспластических фенотипов.
3. Установить связь частоты встречаемости генов тромбофилии с внешними признаками дисплазии соединительной ткани и некоторыми их комбинациями, с патологией органа зрения, зубными аномалиями.
4. Определить частоту ассоциаций полиморфизмов отдельных генов свёртывания крови и фолатного цикла с висцеральными проявлениями соединительнотканной дисплазии (кардиальными, почечными, желчнопузырными).
5. Оценить возможность использования некоторых признаков соединительнотканной дисплазии для прогнозирования полиморфизмов конкретных генов как прогностического фактора тромботических или геморрагических проявлений.

Научная новизна исследования

Впервые изучены полиморфизмы генов наследственной тромбофилии у пациентов с внешними и некоторыми висцеральными признаками соединительнотканной дисплазии и у лиц с их отсутствием или минимальной представленностью (контроль); в обеих группах установлена высокая

(превышающая 60%) частота встречаемости полиморфизмов *ITGA2*, *PAI-1*, *MTRR*.

Впервые представлены данные о более высокой частоте встречаемости при дисплазии соединительной ткани у женщин гомозиготных по аллелям «риска» генотипов генов тромбоцитарных рецепторов – гликопротеина Ia (*ITGA2*) и гликопротеина IIIa (*ITGB3*). Впервые показана максимально высокая встречаемость полиморфных генов тромбоцитарного рецептора к фибриногену, фактора свертывания XIII и генов метаболизма гомоцистеина при фенотипе повышенной диспластической стигматизации. Встречаемость мутаций генов гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов была более частой при наличии в наследственном анамнезе у пациентов с соединительнотканной дисплазией тромбо-геморрагических проявлений и/или семейных признаков дисплазии соединительной ткани.

Впервые показано, что феномен тонкой, легко растяжимой кожи был ассоциирован с полиморфизмом максимального количества генов и их комбинаций, включая гены с тромбоцитарной и геморрагической направленностью действия; при наличии последних чаще встречался признак «синячковости».

Впервые установлены взаимосвязи с конкретными генетическими полиморфизмами отдельных внешних признаков и некоторых их комбинаций: феномена долихостеномелии/арахнодактилии, плоскостопия, деформаций грудной клетки, миопии и комплекса зубных аномалий.

Впервые показаны закономерная ассоциация изолированного митрального пролапса с полиморфизмами генов протромбина (*FII*), фибриногена (*FGB*), тромбоцитарных рецепторов, метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), а также ассоциация аномально расположенных хорд как преобладающей сердечной микроаномалии с генами гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов и ингибитора активатора плазминогена 1 типа. Впервые установлены ассоциации гена фибриногена

(*FGB*) с аномалиями структуры, расположения почек, а также генов протромбина (*FII*) и одного из тромбоцитарных рецепторов (*ITGA2*) – с аномалиями жёлчного пузыря.

Впервые установлено, что наибольшее количество стигм дисэмбриогенеза (внешних, висцеральных) ассоциируется с полиморфизмами генов *ITGA2*, фибриногена (*FGB*) и протромбина (*FII*).

Теоретическая и практическая значимость исследования

Выявление в процессе исследования достоверных взаимосвязей полиморфизма генов тромбофилии с внешними и висцеральными проявлениями соединительнотканной дисплазии у молодых лиц в группах с наличием и отсутствием соответствующего признака и в группах «признак – контроль» могут быть использованы для поиска генетических предикторов нарушений в свёртывающей системе крови на основе выявленных при внешнем и инструментальном исследовании стигм.

Высокая частота встречаемости полиморфизма генов тромбоцитарных рецепторов (*ITGA2* и *ITGB3*) у родственников пациентов I и II степеней родства, имеющих признаки соединительнотканной дисплазии либо анамнестические указания на наличие тромбозов и геморрагий, особенно у лиц женского пола, требует проведения у данных категорий пациентов соответствующего генетического анализа.

Прицельный анализ генов тромбофилии требуется в случаях выявления феномена «тонкой кожи», иногда сочетающейся с синячковостью, часто ассоциированных с мутацией Лейден и полиморфизмами генов *ITGA2*, *FVII*, *FGB*, *FXIII A1*, а также при наличии у пациента долихостеномелии/арахнодактилии (нередко в сочетании с деформациями грудной клетки), при которых часты нарушения в гене ингибитора активатора плазминогена 1 типа (*PAI-1*), генах коагуляции с одинаковой

направленностью эффектов и др.

Показана целесообразность изучения генетических полиморфизмов гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов и гена *PAI-1* у лиц с наличием эхокардиографических признаков аномально расположенных хорд как преобладающей кардиальной аномалии и полиморфизмов *ITGA2* и *ITGB3*, протромбина и фибриногена, а также гена *MTHFR:677* у лиц с изолированным митральным пролапсом, соответствующих генов тромбофилии при другой висцеральной патологии.

В практике семейного врача и в стоматологической практике при наличии аномального роста клыков, зубов мудрости, признаков диастема+тремы, чрезмерно оттопыренных ушных раковин обосновано исследование генов фолатного цикла.

Исследование полиморфизмов генов тромбофилии представляет собой новый подход (диагностический, профилактический) к пациентам молодого возраста с соединительнотканной дисплазией.

Методология и методы исследования

Методология работы основана на трудах отечественных и зарубежных авторов, в которых отражены вопросы диагностики тромботических и геморрагических осложнений при соединительнотканной дисплазии. Диссертация является прикладным научным исследованием, выполняющим задачу оптимизации мероприятий по диагностике и прогнозированию осложнений со стороны гемостаза у лиц молодого возраста с проявлениями дисплазии соединительной ткани. Объект исследования: 100 пациентов с дисплазией соединительной ткани и 100 здоровых добровольцев славянской принадлежности. Предмет исследования: полиморфные маркеры генов тромбофилии. Дизайн настоящего исследования одобрен Локальным этическим комитетом (протокол № 59 от 17.11.2016 г.) ФГБОУ ВО СтГМУ

Минздрава России. В исследовании применялись методы эмпирического исследования: общие (наблюдение, измерение) и специальные (анализ внешних и некоторых висцеральных признаков – стигм, получение образцов крови, полимеразная цепная реакция с определением результатов в режиме «реального времени» и анализом кривых плавления), статистические методы. Клинико-инструментальные исследования выполнены на базах ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница» и ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер» г. Ставрополя. Молекулярно-генетические исследования проводились на базе лаборатории фармакогенетики центра клинической фармакологии и фармакотерапии (г. Ставрополь).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Высокая распространенность полиморфизма генов тромбофилии, особенно *ITGA2*, *PAI-1*, *MTRR* в Ставропольском крае.
2. Существование устойчивых связей отдельных стигм дисэмбриогенеза с конкретными полиморфизмами генов тромбофилии и их комбинациями.
3. Связь феномена тонкой, легко ранимой кожи/синячковости, долихостеномелии/арахнодактилии, изолированного пролапса митрального клапана и фенотипа повышенной диспластической стигматизации с максимальным количеством генов и их комбинаций.
4. Полиморфизмы гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов (*ITGA2* и *ITGB3*), фибриногена (*FGB*) и протромбина (*FII*) как наиболее распространённые аномалии генов тромбофилии, связанные с большим количеством стигм (внешних и висцеральных).
5. Новый диагностический подход к обследованию молодых лиц с соединительнотканной дисплазией, заключающийся в поиске конкретных

аномалий тромбофилических генов при наличии определённых стигм дисэмбриогенеза.

Степень достоверности исследования

Достоверность полученных результатов подтверждается оптимальным количеством пациентов, вошедших в исследование, рациональным формированием и репрезентативностью выборок исследования, строгим соблюдением критериев включения и невключения, применением современных высокоинформативных методов исследования, принципов и методов доказательной медицины, адекватным статистическим анализом. Выводы и практические рекомендации обоснованы и аргументированно вытекают из результатов проведенного исследования.

Практическое использование полученных результатов

Результаты исследования внедрены в практику работы врачей ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер» г. Ставрополя, МБУЗ «Городская поликлиника №19» г. Краснодара. Основные положения диссертации используются в учебном процессе на кафедрах госпитальной и поликлинической терапии Ставропольского государственного медицинского университета.

Личный вклад автора

Автором лично составлен литературный обзор. Самостоятельно проведены сбор и анализ жалоб, анамнестических данных, фенотипическое обследование, заполнены индивидуальные регистрационные карты

пациентов. Диссертант участвовала в проведении молекулярно-генетических и инструментальных исследований. Статистический анализ, на основе которого написаны все разделы диссертации, сформулированы выводы и практические рекомендации, выполнен автором самостоятельно.

Публикации и апробация работы

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных работ (Медицинский вестник Северного Кавказа, 2020, 2021; Терапия, 2020).

Материалы исследования доложены и обсуждены на VI съезде терапевтов Южного федерального округа (Ростов-на-Дону, 2019), XIV Национальном конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 2019), VII съезде терапевтов Сибири (Новосибирск, 2020), V съезде терапевтов Северо-Кавказского федерального округа (Ставрополь, 2020), VII съезде терапевтов Южного федерального округа (Ростов-на-Дону, 2021), XVI Национальном конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 2021), XVI Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных с международным участием по актуальным вопросам внутренней патологии «Завадские чтения» (Ростов-на-Дону, 2021), Всероссийской мультидисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Медицина Сибири» (Омск, 2022), VI съезде терапевтов Северо-Кавказского федерального округа (Ставрополь, 2022).

Апробация диссертации состоялась на межкафедральной конференции сотрудников кафедр госпитальной терапии, терапии с курсом диетологии Ставропольского государственного медицинского университета (Ставрополь, 2022).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данной специальности, пунктам 1-3.

ГЛАВА 1. НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностические критерии

«Дисплазия соединительной ткани (ДСТ), или так называемая недифференцированная ДСТ (НДСТ), представляет собой гетерогенную группу заболеваний соединительной ткани полигенно-многофакторной природы, объединенную в фенотипы на основе общности фенотипических и/или висцеральных признаков» [16, 55, 58].

В литературе встречаются различные синонимы ДСТ – «неклассифицированные формы соединительнотканной дисплазии» «мезенхимальная дисплазия», «синдром соединительнотканной дисплазии» [7].

На сегодняшний день определенных данных о частоте встречаемости синдрома ДСТ нет [112, 145]. Полагают, что ее частота в популяции варьирует от 9,85 до 38,0% [55, 88], а по некоторым источникам — до 80% [7].

Проблема ДСТ актуальна распространенностью фенотипических и висцеральных признаков [92, 146], вероятным неблагоприятным влиянием на течение хронических заболеваний, ограниченными возможностями лечения [175].

Многообразие клинической симптоматики ДСТ обусловлено наличием соединительной ткани (СТ) практически во всех органах и системах, разнообразием её состава и функции [4,141]. Соединительная ткань составляет практически $\frac{1}{2}$ массы тела, поэтому её называют «конституциональной базой организма» [15, 58].

Соединительнотканная дисплазия характеризуется аномальной структурой коллагеновых и эластиновых волокон в результате изменения темпа их образования и сборки, а также недостаточности поперечной сшивки [7].

В основе этих изменений лежат мутации генов, кодирующих синтез белков структурных элементов и факторов [42]. Громадную роль в формировании синдромов ДСТ играют полиморфизмы генов, кодирующих синтез 29 типов коллагенов [4, 46, 113]. Генетические мутации α -цепей коллагена описаны при 69 нозологических формах ДСТ из 250 [46], однако в подавляющем большинстве случаев мутации остаются неустановленным [7].

По данным Т.И. Кадуриной и В.Н. Горбуновой, ДСТ выявляется при наличии следующих критериев: 6–8 и более признаков НДСТ; вовлечении 2 и более внутренних органов; лабораторном подтверждении патологии обмена в СТ; признаков ДСТ у членов семьи [39].

По свидетельствам разных авторов, ДСТ можно диагностировать при наличии от трех до шести её признаков [34]. В том случае, когда совокупность фенотипических признаков невозможно отнести к определенному моногенному заболеванию или синдрому, принято диагностировать ДСТ [28, 56].

В.М. Яковлевым предложено диагностировать соединительнотканную дисплазию при вовлечении в процесс как минимум двух систем организма. При этом используется процедура последовательного распознавания Вальда, основанная на суммировании диагностических коэффициентов и коэффициентов информативности [42].

Рядом авторов предложено критическое количество фенотипических проявлений, диагностирующее наличие соединительнотканной дисплазии.

Так, при наличии у больного от 3 до 6 баллов характеризуют легкую степень тяжести ДСТ; от 7 до 11 баллов – среднюю, более 11 баллов – тяжелую степень ДСТ [7].

В отличие от дифференцированных синдромальных форм клинические проявления ДСТ имеют более широкий спектр, однако не всегда манифестируют и поэтому зачастую остаются без должного внимания [7].

1.2. Клинические проявления дисплазии соединительной ткани

Признаки ДСТ разделяют на три группы в зависимости от первичной закладки органов в процессе эмбриогенеза. Так, к мезодермальным аномалиям отнесены скелетные и висцеральные изменения, изменения кожи и мягких тканей, глаз и сосудов, к эктодермальным – стоматологические изменения, нарушения со стороны центральной нервной системы. Энтодермальное происхождение имеет длинный и гипопластичный кишечник [74].

Клинические проявления ДСТ можно классифицировать на две группы: внешние и висцеральные, которые проявляются в разные периоды жизни в зависимости от генной экспрессии и ее временных закономерностей [28, 40]. Внешние изменения при этом условно разделяют на группы: эктодермальные, костно-суставные, мышечные [20].

К эктодермальным относятся кожные аномалии [28]. Из 12 типов коллагенов, образующих основу кожи, известно более 30 типов мутаций в цепях коллагена и эластина, которые приводят к ДСТ [42]. Фенотипические признаки в этом случае характеризуются тонкой «просвечивающей кожей», повышенной ее растяжимостью, рубцами по типу «папиросной бумаги», множественными стриями [46]. Г.И. Нечаева с соавт. выделила псевдоопухолевые образования, которые зачастую нелегко дифференцировать с истинной онкопатологией [43].

Для оценки вовлечения СТ анализируется состояние костно-суставной системы [28, 42]. На долю её патологических изменений при ДСТ приходится от 57 до 94 % всех признаков, которые включают сколиотическую

деформацию грудного отдела позвоночника (СДГОП), воронкообразную деформацию грудной клетки (ВДГК), плоскостопие и др. [56, 58].

Одним из важных признаков ДСТ является генерализованная гипермобильность суставов (ГМС), формирующая соответствующий синдром (СГМС) [56]. По некоторым данным, частота СГМС приближается к 31,5% [73]. Генерализованная гипермобильность суставов сопровождается в 68,5% случаев артралгиями (дорсалгией, олиго-, полиартрией механического или смешанного типа) [73]. Суставной болевой синдром часто ассоциирован с фенотипическими признаками ДСТ: продольным плоскостопием, сколиозом, долихостеномелией [72, 79]. Выявлена тесная взаимосвязь патологии височно-нижнечелюстного сустава и ДСТ, а именно, ее костных, кожно-мышечных признаков [29].

Условно фенотипические признаки ДСТ разделяют на 3 группы: конституциональные особенности (астения, долихостеномелия, арахнодактилия); собственно, признаки ДСТ (кифосколиоз, деформации грудной клетки, плоскостопие, различные деформации стоп, гипермобильность суставов); малые аномалии развития [24].

Малые аномалии развития (МАР) – это небольшие структурные отклонения, которые не оказывают существенного влияния на функции органа и регистрируются в 10–20 раз чаще, чем большие пороки развития. К таким аномалиям относятся: брахицефалия, долихоцефалия, асимметричное лицо; выступающий, высокий, покатый лоб, оттопыренные, деформированные ушные раковины, гипер- и гипотелоризм, монголоидные или антимонголоидные глазные щели, седловидный, плоский нос, микро- и макростомия, диастема, тремы, микрогнатия, аномальный рост зубов, широкий альвеолярный отросток и другие. У 15–20% здоровых новорожденных выявляется хотя бы одна МАР [50]. Большое диагностическое значение имеет количество МАР у одного ребенка более 5 [50].

Одна из самых частых висцеральных форм ДСТ – диспластические изменения в сердце, присутствующие более, чем у 80% больных [33, 54]. Кардиальные изменения разделены на две группы: клапанные синдромы (пролапсы клапанов сердца) [58] и подклапанные аномалии развития (структурные аномалии, или малые аномалии сердца, МАС) [47, 127, 157].

Пролапс митрального клапана (ПМК) – это систолическое пролабирование в полость левого предсердия одной и/или обеих клапанных створок [42, 47, 163]. Согласно Фремингемскому исследованию, частота ПМК в популяции составляет 2,4% [35], по другим источникам достигает 15% [90]. Степень регургитации, которая определяет прогноз для пациента с ПМК, зависит от глубины пролабирования створок, их количества, степени выраженности миксоматозной дегенерации [144, 153, 166].

Первичный ПМК может быть ассоциирован с застойной сердечной недостаточностью, бактериальным эндокардитом, внезапной сердечной смертью [128, 133]. Клинически ПМК манифестирует болью в левой половине грудной клетки, сердцебиением, астеновегетативным синдромом [9, 32].

Миксоматозный ПМК – важный фактор сердечно-сосудистых осложнений, который при эхокардиографическом исследовании встречается у 57% пациентов с ДСТ [90], оставаясь недостаточно изученным [123, 151, 155, 156]. Фенотип дегенеративного заболевания митрального клапана определяется двумя основными морфогенетическими терминами: фиброэластическим дефицитом и диффузной миксоматозной дегенерацией [93, 118, 119]. В развитии миксоматоза и его прогрессировании большую роль играет трансформирующий фактор роста (TGF- β 1) [154, 172, 173].

Выраженность МАС взаимосвязана с тяжестью и количеством скелетопатий при ДСТ [24]. У пациентов с ПМК часто наблюдаются астенический тип конституции, СДГОП, ВДГК, сводчатое небо, арахнодактилия [72, 90]. Экстракардиальными признаками семейного ПМК

являются сниженная масса тела, низкое систолическое артериальное давление, избыточный размах рук у женщин [90].

Малые аномалии сердца обусловлены наследственными структурными и/или метаболическими нарушениями соединительной ткани и характеризуются стойкими анатомическими изменениями [71, 112, 143, 185]. Достаточно частыми МАС у пациентов с ДСТ являются аномально расположенные хорды (АРХ) [63]. На их долю приходится 2–10% всех поражений сердечно-сосудистой системы [28]. Частота встречаемости аневризмы межпредсердной перегородки (АМПП) в общей популяции почти 1%; незаращения овального окна, согласно некоторым источникам, до 25% [108, 109, 171]. При увеличении дефекта более 7–10 мм регистрируется межпредсердный сброс крови, что увеличивает риск возникновения инфекционного эндокардита, иных ассоциированных клинических состояний и осложнений [90].

Клапанные синдромы и подклапанные изменения клинически могут протекать бессимптомно или манифестировать аритмиями [22]. У 42% пациентов с ДСТ встречаются перебои в работе сердца, в 97% случаев они подтверждаются инструментально [28]. Доказана взаимосвязь некоторых диспластических изменений в сердце (ПМК, открытого овального окна, АРХ) с нарушениями ритма и проводимости [22, 60].

По данным М.В. Новиковой дисфункция синусового узла у пациентов с ДСТ нередко сочетается с «воронкообразной» грудной клеткой, продольным плоскостопием, атрофическими стриями [60]. Сочетание двух и более МАС, например, у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), повышает риск пароксизма фибрилляции предсердий [49]. Нарушения ритма в виде тахикардии приводят к сокращению продолжительности жизни, возникновению других видов аритмий, сердечной недостаточности [15]. У части пациентов с ДСТ регистрируются колебания артериального давления [17, 28].

У молодых пациентов с ДСТ выявляется идиопатическая артериальная гипотензия, а у лиц среднего и пожилого возраста – артериальная гипертензия [42].

Нарушения со стороны дыхательной системы в виде бронхолегочного синдрома в случаях ДСТ разделяются на несколько клинических вариантов [10]. Наиболее неблагоприятный реабилитационный потенциал встречался при бронхитическом варианте, невысокий – при буллезном. Торакодиафрагмальная клиническая форма развивается вследствие деформаций позвоночника и грудной клетки, которые вызывают нарушение легочной вентиляции по рестриктивному типу [56]. У пациентов с ДСТ часты рецидивы и осложненное течение стенозирующего ларинготрахеита, воспаления миндалин, бронхита и пневмонии [75].

К аномалиям почек при ДСТ относятся нефроптоз (22–41,2%), удвоение (13% – полное, 33% – неполное), дисфункция чашечно–лоханочной системы, сочетанная патология (26%), развитие кист [26, 51, 64].

Желудочно-кишечный тракт как одна из «коллагенизированных» систем органов вовлечен в патологический процесс при соединительнотканной дисплазии [70, 75]. При ДСТ выявляются врожденные изменения органов желчевыводящей системы: перегиб шейки желчного пузыря (ЖП) (45%), перегиб в области тела (32%), дна (7%), в том числе у детей [70]. Соединительнотканная дисплазия часто сопровождается дискинезией желчного пузыря по гипокинетическому типу [40]. У пациентов с ДСТ и функциональными расстройствами билиарного тракта чаще встречались гипермобильность суставов, кифосколиоз, плоскостопие, высокое небо, имела место дисфункция сфинктера Одди, был повышен риск абдоминальных болевых приступов, гипокинетической формы изменения моторики ЖП [61].

У больных ДСТ и заболеваниями периферической нервной системы чаще встречаются случаи дегенеративных изменений межпозвоночных

дисков [56]. Также характерная черта ДСТ – сосудистый синдром, который включает в себя варикозное расширение вен, телеангиэктазии, варикоцеле, геморрой, а также венозные сосудистые мальформации, нарушающие нормальный кровоток [28, 45, 75]. Описана связь тромботических осложнений с сосудистыми мальформациями [45].

Одним из ранних признаков ДСТ является поражение глаз, возникающее вследствие нарушения метаболизма коллагена и кислых гликозаминогликанов, которые входят в состав хрусталика, роговицы, стекловидного тела и др. [11]. У обследуемых с ДСТ при наличии МАС выявляются изменения элементов глазного яблока: конъюнктивальные складки, пигментные пятна и гипоплазия радужки, увеличение толщины хрусталика (передний отрезок) и нитчатая деструкция стекловидного тела, перераспределение пигмента на периферии сетчатки (задний отрезок). В случае сочетания ПМК и АМПП патология органа зрения иногда представлена голубыми склерами, точечными помутнениями хрусталика, пигментацией вокруг диска зрительного нерва, низкой чувствительностью сетчатки; достоверно в максимальном количестве встречаются миопия и длинная передне–задняя ось. При наличии миксоматозной дегенерации створок ПМК имеют место изменения калибра сосудов сетчатки и соединение клокетова канала с задней поверхностью хрусталика. В случае комбинации ПМК с АРХ у пациентов могут быть диагностированы нистагм, короткая глазная щель и гетерофория [87]. Активно обсуждается состояние аккомодации у пациентов с ДСТ [37].

Отмечена высокая частота встречаемости аллергических реакций, аутоиммунных синдромов, синдрома вторичного иммунодефицита, проявляющегося частыми обострениями хронических инфекционных заболеваний, их затяжным течением [28, 58].

У пациентов с ДСТ отмечаются эмоциональные нарушения в виде невротических реакций, ипохондрии, неврастении, наблюдаются

психологические изменения, проявляющиеся депрессивным расстройством [75].

Таким образом, поражение СТ характеризует множественность, полиорганность клинических проявлений [75].

1.3. Генетические аспекты системы гемостаза

В настоящее время генная диагностика системы свертывания крови часто используется в обследовании пациентов для выявления факторов риска развития патологии, определения тактики лечения и профилактики [36, 74, 168, 169, 178].

Полиморфизм гена в системе гемостаза не всегда проявляется клинически, однако связь случаев тромбоза с носительством врожденных факторов риска тромботических осложнений достаточно устойчива [52, 140, 179].

Фибриноген (фактор I свертывания крови, FGB) – гликопротеин, предшественник фибрина, основного компонента кровяного сгустка, выполняющего связующую роль между коллагеном I типа и клетками [67, 130]. Фибрин участвует в агрегации тромбоцитов путем связывания с их IIb/IIIa-рецепторами [48, 67].

Широко исследуется полиморфизм в виде замены аденином (A) гуанина (G) в 455 промоторном участке гена β -фибриногена [121, 131]. Такая нуклеотидная замена способствует повышению экспрессии гена. Это вызывает повышение уровня фибриногена на 10–30,0%, увеличивая риск инсульта с многоочаговостью поражений, а также влияет на уровень липидов в крови [67, 94, 107]. Распространенность полиморфизма данного гена в европейской популяции составляет от 3 до 20% [62].

Протромбин (коагуляционный фактор II, FII) – K-зависимый гликопротеин, неактивный предшественник тромбина (фактора IIa) [13, 99,

165]. Полиморфизм 20210 гена протромбина состоит в замене аденином (А) гуанина (G) в 3'-нетранслируемом участке гена, положении 20210 [165]. Обусловленная данным полиморфизмом избыточная выработка протромбина увеличивает частоту венозных и артериальных тромбозов [142, 165] в сравнении с нормальным генотипом, что, в свою очередь, повышает риск развития инфаркта миокарда, инсульта [78, 147]. Клиническая симптоматика тромбофилии имеет место и при сочетании с Лейденской мутацией (по географической и расовой распространенности мутации близки), а также в случае гетерозиготного носительства (наследование мутации при этом осуществляется по аутосомно-доминантному типу) [149, 164].

Полиморфизм протромбина FII:20210G>A (генотипы GA и AA) увеличивает уровень протромбина в плазме крови на 30%, повышая риск развития тромботических осложнений в 3 раза [62, 186, 189]. Распространенность гетерозиготного носительства в европейской популяции составляет 2–5% [62].

Фактор V свертывания (проакцелерин, FV, фактор Лейдена) – один из ключевых элементов системы свертывания крови [38, 103]. При Лейденской мутации (полиморфизме 1691G>A гена FV), наследуемой по аутосомно-доминантному типу, в позиции 1691 гена V фактора свертывания возникает замена гуанина (G) на аденин (A) [14, 114, 150], приводящая к нарушению структуры проакцелерина [95], который становится устойчивым к расщепляющему действию активированного протеина C. При такой устойчивости возникает склонность к тромбозам [13, 124, 179]. В гене проакцелерина есть и другие мутации, однако Лейденская встречается чаще (5,7%) [67, 124].

Фактор VII (проконвертин, FVII), будучи первым фактором внешнего пути гемостаза, активирует IX, X факторы [44, 162, 170]. Принято выделять так называемые «снижающие полиморфизмы», которые оказывают протективное действие в отношении риска развития тромбозов. К ним

относится полиморфизм R353Q (G10976A), при котором аргинин заменяется аминокислотой глутамином, что ведет к снижению активности VII фактора свертывания [5, 45]. Так, гомозиготные носители аллеля Q имеют снижение на 72% активности данного фактора, гетерозиготы R/Q – на 25%, что вдвое уменьшает риск развития инфаркта миокарда по сравнению с гомозиготами R/R [78, 161]. Полиморфизм гена FVII:10976 G>A (генотипы G/A, A/A) приводит к снижению риска инфаркта миокарда [2, 98], повышению риска кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии у взрослых, а также может вызывать геморрагический диатез у новорожденных.

Фактор XIII свертывания (F XIIIa1) – фибрин-стабилизирующий фактор, фибриназа, гликопротеид, ответственный за конечную стадию процесса коагуляции [67, 78]. Наследование мутации G/T гена XIIIa фактора (Val34Leu) осуществляется по аутосомно–рецессивному типу: у гомозигот заболевание носит более тяжелый характер, чем у гетерозигот. В случае полиморфизма G/T гена XIIIa фактора изменяется структура тромба: входящие в его состав фибриновые волокна становятся тоньше, короче, менее пористыми [1, 177]. В некоторых источниках отмечается, что данный генотип носит защитный характер в отношении развития тромбоэмболий [67, 78].

Полиморфизм фактора FXIIIa1:G>T (генотипы G/T, T/T) вызывает снижение его уровня, уменьшение риска венозных тромбозов, повышение риска субарахноидального кровотечения и кровоточивости на фоне антикоагулянтной терапии. Информация по мутациям этого гена неоднозначна. В ряде статей указано, наоборот, на протромботическую направленность мутаций гена XIII фактора гемостаза [82, 104, 105].

Ингибитор активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1, или plasminogen activator inhibitor I, PAI-I) – белок, инактивирующий тканевой активатор плазминогена – фермент, который отвечает за эндогенный фибринолиз (60% ингибиторной активности) [180, 76]. PAI-I препятствует росту

атеросклеротической бляшки, но при этом способствует развитию ее тромбоза, что повышает риск развития инфаркта миокарда [67, 181].

Мутация 5G>4G гена PAI-1:-675 характеризуется изменением в промоторной области количества повторов гуанина (G) [14]. В случае четырех повторов гуанина происходит нарушение связывания супрессоров транскрипции при сохранности активаторов, что сопровождается повышением уровня PAI-I. В европейской популяции частота аллеля 4G составляет 53-61% случаев [62]. Полиморфизм гена PAI-1:-675 5G>4G (генотипы 5G/4G, 4G/4G) повышает уровень PAI-I и снижает тем самым фибринолитическую активность крови, увеличивая риск тромбозов в 1,7 раза [62], инфаркта миокарда (коронарных тромбозов в 5 раз), тяжелого гестоза в 2-4 раза (генотип 4G/4G) [62, 176].

При повреждении стенки сосуда запускается процесс коагуляции крови [77,139]. Помимо плазменного компонента, в процессе свертывания участвует клеточный компонент: тромбоциты, которые агрегируют и адсорбируются на поврежденном эндотелии [80, 85]. Агрегация тромбоцитов играет центральную роль в патогенезе острого тромбоза при ИБС, инсульте и заболеваниях периферических артерий [104, 137] и происходит благодаря наличию на поверхности тромбоцитов рецепторов, представляющих собой комплекс белков-интегринов. Дефекты генов гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов могут быть еще одной причиной тромбофилий [137, 167].

ITGA2- α 2 интегрин (тромбоцитарный рецептор к коллагену, гликопротеин Ia) – мембранный гликопротеин тромбоцитов, экспрессирующийся на поверхности различных клеток и образующий комплексы с тканевыми белками, которые обнажаются при повреждении сосудистой стенки [78, 130]. Наиболее изученным является полиморфизм 807C/T, при котором происходит замена тимина (Т) цитозина (С) в положении 807, приводящая к изменению свойств рецепторов. Полиморфизм

ITGA2:807 C>T (генотипы C/T, T/T) увеличивает скорость адгезии тромбоцитов, повышая риск послеоперационных тромбозов, инфаркта миокарда, инсульта [130, 160].

ITGB3- β интегрин (тромбоцитарный рецептор фибриногена, гликопротеин IIIa) – мембранный гликопротеин IIIa в составе рецепторного тромбоцитарного комплекса IIb/IIIa [158]. Связываясь с фибриногеном и фактором Виллебранда, ITGB3- β запускает агрегацию тромбоцитов [159]. Мутация 1565 T>C гена ITGB3 представляет собой замену цитозинном (C) тимина (T) в положении 1565 гена с изменением биохимических свойств гликопротеина IIIa. Полиморфизм ITGB3:1565 T>C (генотипы T/C, C/C) сопровождается нарушением свойств рецептора, приводящим к гиперагрегации тромбоцитов, увеличению риска инфаркта миокарда и тромбозам [115, 125, 126].

Одной из причин тромбофилии рассматривают гипергомоцистеинемию (повышение уровня гомоцистеина) [96, 101], возникающую вследствие мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР, MTHFR) [134, 135] и ряда других. Однако данные крупных метаанализов [36] ставят под сомнение значимость ассоциации между полиморфизмом этих генов и рисками артериальных и венозных тромбозов. Между тем гипергомоцистеинемия (ГГЦ), возникающая вследствие мутации генов, кодирующих ферменты фолатного цикла, вызывает не только мутагенное, тератогенное действие, но и повреждение сосудистой стенки за счет токсического влияния гомоцистеина на эндотелий сосудов, пролиферации гладкомышечной ткани и утолщения интимы, что приводит к образованию атеросклеротических бляшек, их тромбозам, повышению риска развития инсульта и инфаркта [25, 100, 122]. При гипергомоцистеинемии может формироваться резистентность к активированному протеину C.

МТГФР, или methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR – фермент, играющий ключевую роль в фолатном цикле, катализирует преобразование

фолиевой кислоты в 5-метилтетрагидрофолат, являющийся косубстратом метилирования в метионин гомоцистеина [179, 182]. Наиболее изучены два полиморфизма: 677C/T и 1298A/C [138, 148].

Мутация 677 C>T гена MTHFR имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, поэтому максимально проявляется у гомозигот с генотипом TT (активность фермента *in vitro* при этом снижается на 70%) [76, 187] и приводит к снижению функциональной активности фермента до 60% от среднего показателя. Полиморфизм T аллеля C677T связан с увеличением риска развития инфаркта миокарда на 63%, а также ишемического инсульта [74, 116, 174]. Полиморфизм 1298A>C гена MTHFR (генотипы A/C, C/C) снижает функциональную активность фермента до 35% от среднего показателя [110, 188]. У гомозиготных носителей мутаций 1298A/C активность фермента снижается до 60% нормы [67, 78]. С гомозиготной мутацией гена MTHFR связана одна из форм дифференцированной дисплазии соединительной ткани [39].

Метионин-синтаза (МС, или methionine synthase, MTR) – фермент, отвечающий за синтез метионина из гомоцистеина. Его кодирует ген, имеющий большое число мутаций. Одна из них – 1173C/T с заменой в структуре белка Pro на Leu (P1173L) приводит к гипергомоцистеинемии [67, 152]. Наиболее изучен полиморфизм MTR 2756 A/G (генотипы AG и GG), который ассоциирован с повышенным риском развития ИБС, вызывая снижение функциональной активности фермента, развитие умеренной степени активности ГГЦ [5].

Метионин-синтаза-редуктаза (MCP, MTRR, 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase reductase) – фермент, участвующий в восстановлении активности метионин-синтетазы при участии витамина B12. Клиническое значение имеет генетический полиморфизм 66A/G (генотипы AG и GG), при котором в 4 раза снижается активность MTRR. Риск ГГЦ увеличивается при сочетании мутаций в генах системы фолатов [67, 135].

Индивидуальные проявления основных факторов гемостаза на 40-75% определены генетическими факторами. Сочетание двух или более гетерозиготных мутаций или наличие гомозиготного полиморфизма приводят к развитию тромбофилий в молодом возрасте, а также ассоциированы со склонностью к рецидивам [83]. Диагностика мутаций и полиморфизмов в системе гемостаза позволяет расширить возможности успешной патогенетической терапии заболеваний и своевременной профилактики возможных осложнений [67, 158].

1.4. Дисплазия соединительной ткани и патология системы гемостаза

Частое сочетание соединительнотканной дисплазии с нарушениями в системе гемостаза послужило основой концепции З.С. Баркагана о гемато-мезенхимальных дисплазиях (ГМД) – группе врожденных заболеваний соединительной ткани, характеризующейся патологическим развитием коллагена и приводящей к неполноценности органов и систем в сочетании с нарушениями в системе свертывания крови в виде кровотечений и тромбозов [81, 91].

Механизм нарушений в системе гемостаза у больных с ДСТ недостаточно расшифрован. Сочетанные нарушения в системе свертывания чаще наблюдались у пациентов с пролапсом сердечных клапанов, а также при синдроме гипермобильности суставов, реже – при ангиодисплазиях и сколиотической деформации позвоночника [79].

При геморрагической мезенхимальной дисплазии были выявлены дефицит фактора Виллебранда и фактора VIII, а также нарушения адгезии и агрегации тромбоцитов, которые встречаются у пациентов с ДСТ чаще в 4-5 раз, чем у лиц без ДСТ. Установлены комбинации тромбоцитопатии с

дисфибриногемией, тромбоцитопатии с недостатком фактора Виллебранда [45].

Частыми стигмами соединительнотканной дисплазии, сопровождающейся геморрагиями, являются гиперэластичность кожи, слабость связочного аппарата, пролапсы створок клапанов сердца.

С наибольшей частотой у пациентов с соединительнотканной дисплазией наблюдаются проявления микроциркуляторного типа кровоточивости. К ним относятся петехии, носовые кровотечения, кровоточивость десен; носовые кровотечения преобладают в структуре геморрагического синдрома у больных ДСТ. Реже у пациентов с ДСТ регистрируется смешанный, микроциркуляторно-гематомный тип кровоточивости [44, 45]. Вследствие тромбоцитопатий при геморрагических ГМД встречаются затяжные по продолжительности кровотечения при небольших объёмах повреждений, а также замедление их заживления [44].

Ранее отмечено, что у детей при ДСТ с геморрагическим синдромом часто выявляются изменения костного скелета в виде деформаций грудной клетки, позвоночника, а также конечностей, врожденные пороки развития бронхолегочной и мочевыводящей систем. Важной причиной геморрагического диатеза в таких ситуациях выступает процесс замедления полимеризации мономеров фибрина. Высокая частота встречаемости дисфибриногемий у пациентов с ДСТ обусловлена генетической связью процессов образования и распределения фибриногена и элементов соединительной ткани. Дисфибриногемия влияет на клиническое течение других заболеваний, протекающих на фоне соединительнотканной дисплазии [44, 79].

В статье В.Г. Арсентьева изложены признаки ГМД с геморрагическим синдромом. К ним отнесено наличие у пациентов следующих критериев: более 5 внешних признаков соединительнотканной дисплазии; УЗИ-критерии, подтверждающие наличие дизэмбриогенеза; сочетанные сдвиги в

коагулограмме, а также кровотечения по смешанному и микроциркуляторному типам [44].

Ранее отмечено, что гены $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -цепей IV типа коллагена и гены VII и X плазменных факторов гемостаза расположены в одном и том же локусе 13q 34-й хромосомы, вследствие чего различные типы мутаций могут характеризоваться сочетанием аномалий развития соединительной ткани и дефицитом данных элементов системы свертывания крови [44].

Частота возникновения кровотечений у пациентов с ДСТ отчётливо коррелирует со степенью её выраженности. Нарушения качественного и количественного соотношения различных видов коллагена при ДСТ сопровождаются также вазопатиями – проявлениями врожденной дисплазии сосудистой стенки [17].

Геморрагические проявления часто встречаются в молодом возрасте [41], и, по данным исследования Г.А. Сухановой, сочетаются с ГМД в 83% случаев [79].

Диспластические синдромы, фенотипы, внешние и висцеральные признаки часто могут сопровождаться не только геморрагиями, но и тромбоэмболическим синдромом [45]. Клинически значимый признак ДСТ – повышенная свертываемость крови с развитием тромбоза. Соотношение частоты кровотечений к частоте тромбозов при ДСТ составляет от 78:22 до 93,5:6,5 [25]. С возрастом частота тромботических осложнений повышается [44]. Средний возраст тромботических проявлений у пациентов с ДСТ составляет $32,7 \pm 2,7$ года [25].

Наиболее неблагоприятными нарушениями, способствующими повышению свертываемости крови при ДСТ, являются увеличение выработки эндотелинов, а также нарушения агрегационной функции тромбоцитов. Данные коагуляционные изменения нарастают при увеличении количества фенотипических признаков ДСТ [17].

У пациентов с ГМД выявляются тромбозы не только в поверхностных и глубоких венах верхних и нижних конечностей, нижней полой, подвздошной венах, но и в артериях: мозговых, почечных, сонных. Более, чем у половины (60,5%) пациентов с ДСТ и тромботическими осложнениями регистрировались ангиодисплазии [79].

В ряде случаев у пациентов с ДСТ обнаружены резистентность V фактора к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, усиление агрегации тромбоцитов, а также сочетание нескольких типов нарушений гемостаза [45, 79]. Частым нарушением в системе свертывания является дисфибриногенемия, которая повышает склонность к тромбозам [25]. Изучение процесса внутрисосудистого тромбообразования показало, что на него может оказывать влияние фибриноген с аномальной структурой. Ранее такой фибриноген был ассоциирован лишь со склонностью к кровотечениям. Дисфибриногенемия у пациентов с ДСТ препятствует полноценной активации плазминогена на поверхности измененного фибрина. Следует отметить также, что возможной причиной тромбоза может быть неспособность полноценной адсорбции тромбина на поверхности аномального фибрина [25].

Возникновение у лиц с ДСТ тромботических состояний в молодом возрасте, с учетом отягощенной наследственности, как правило, указывает на врожденную тромбофилию [29]. Так, Л.В. Фирсовой с соавт. отмечено, что в 87,5-100 % случаев соединительнотканной дисплазии в детском возрасте зарегистрированы генетические маркеры тромбозов – мутации в генах цикла гомоцистеина (MTHFR), гликопротеина 1b (GP 1b) тромбоцитарного рецептора, у 1/3 пациентов – мутации гена PAI-1, у 1/3 лиц с дисфибриногенемией – полиморфизм в β -цепи I фактора свертывания крови [84].

Важное значение имеет то, что осложнения со стороны свертывающей системы зачастую проявляются субклинически или только на «лабораторном

уровне». Клиническая же манифестация генетических нарушений возможна в случаях различных заболеваний, оперативных вмешательств, беременности, родов и т.д., что имеет большое значение для прогноза. Так, описаны случаи нарушений свертываемости во время операции у пациентов с диспластическим сколиозом [17].

Учитывая, что расстройства в системе гемостаза могут быть обусловлены изменением уровня плазменных факторов гемостаза, тромбоцитопатиями как с гиперагрегацией, так и со снижением агрегации тромбоцитов, и клинически проявляться не только геморрагиями, но и тромботическими осложнениями, представляет интерес детальное обследование пациентов с ДСТ.

Своевременное выявление таких нарушений методом изучения мутаций генов тромбофилии способствует своевременной профилактике тромботических и геморрагических осложнений при ДСТ. Между тем, несмотря на очевидную значимость проблемы, роль генетического исследования системы гемостаза и метаболизма фолатов при ДСТ практически не изучена.

1.5. Генетические аспекты дисплазии соединительной ткани и ассоциированной с ней патологии

Вопрос изучения генетических факторов риска заболеваний внутренних органов при моногенных заболеваниях СТ на сегодняшний день достаточно актуален, результаты исследований используются для прогнозирования наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) у пациента и его потомства.

Между тем, в последние годы стали появляться работы, посвященные выявлению (в том числе на генном уровне) патологии, ассоциированной с так называемыми недифференцированными формами ДСТ, что значительно

расширяет и уточняет диагностический и прогностический ряд состояний многофакторной природы, к которым она относится.

Так, было выявлено, что генетическим маркером риска формирования деформаций грудной клетки является аллель *G гена VDR (локус rs1544410), гипермобильности суставов – аллель *G гена матриксной металлопротеиназы 13 (ММП13) (локус rs2252070), и установлены кандидатные гены остеоартрита [12, 42].

Я.М. Трубушкиной было проведено молекулярное типирование больных с ДСТ. Установлены положительные ассоциации отдельных стигм и их комбинаций с HLA-антигенами A1, A2, A25, B8, B27, B35, Cw3, Cw5, с аллельными вариантами генов – DQA1 (*0102, *0103), DQB1 (*0302, *0502, *0602), DRB1 (*13, *14, *15), комбинациями маркеров генетических систем: HLA-антигенов I класса и II класса [81]. При сколиотической деформации позвоночника наблюдалась высокая частота встречаемости аллелей генов B7/B35, B8/B27, B8/B35, Cw3/Cw5, DQB1 0502/0602, DRB1 13/14, при суставной гипермобильности – Cw3/Cw5, DRB1 *14, 13/14, 13/15, при ВДГК – A2/A25, A2/A31, B7/B35, Cw3/Cw5, DQB1 *0302, DRB1 13/14, при наличии плоскостопия – B8/B27, DRB1 13/14. Выявлены специфические антигены присутствия MAC, миксоматозной дегенерации створок митрального клапана и др. [81].

В исследовании Ю.С. Жданова [31] показано, что с синдромом ПМК имеют ассоциацию генотипы Asp/Asp гена эндотелиальной синтетазы оксида азота (NOS3), Asn/Asn гена эндотелина-1 (END1) (они также выявлены у пациентов с миксоматозной дегенерацией створок МК), генотип DD полиморфного маркера ID гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE). Генотип CC гена рецептора 1 типа ангиотензина-II (AGT2R1) сочетался с комбинацией APX+ПМК, генотип Asn/Asn гена END1 – с комбинацией трех MAC (ПМК+АМПП+APX). Была также установлена роль генотипов DD гена ACE, CC гена AGT2R1 и генотипа Asn/Asn гена END1

соответственно, как факторов гипертонического типа реакции на физическую нагрузку, эндотелиальной дисфункции и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ДСТ. Выявлены и протективные генотипы: генотип Glu/Glu гена NOS3, генотип AA гена AGT2R1, генотип II гена ACE, генотип Lys/Lys гена END1. Пациенты с синдромом ПМК и генотипами Asp/Asp гена NOS3 и DD гена ACE имели высокие темпы сердечного ремоделирования [31].

И.В. Друк проводила персонифицированный анализ риска развития неблагоприятных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (расширения/аневризмы грудной аорты, церебрального сосудистого синдрома, клинически значимых нарушений ритма сердца) у пациентов с НДСТ. Были выявлены неблагоприятные в этом плане полиморфизмы генов ММП 3-го типа (генотипа 5A/6A), гена транскрипционного фактора Sp4 (генотипа TT, A80807T), гена β 1-адренорецептора ADRB1 (генотипа AA, Ser49Gly), а также аллеля G гена ММП 9-го типа (-8202 A/G) [30].

У пациентов с ДСТ и аритмией, в частности, с синдромом слабости синусового узла (СССУ) установлено частое носительство генотипа 4b/4b и редкое – генотипа 4a/4a гена эндотелиальной NO-синтетазы, повышение частоты носительства генотипа 44AA по редкому аллелю гена коннексина 40 (Cx40), а также гомозиготного генотипа DD по редкому аллелю гена α 2 β -адренорецептора (ADRA2B).

Синдрому слабости синусового узла свойственны полиморфизмы гена тяжелых цепей сердечного миозина (MYH6), генов натриевых (SCN5A, SCN10A) и калиевых (HCN4) сердечных каналов, гена транскрипционного фактора T-box5 (TBX-5). Однонуклеотидный полиморфизм A/G (rs3825214) гена TBX-5 влиял на предрасположенность к формированию нарушений проводимости по левой ножке пучка Гиса, особенно у лиц женского пола [59].

С соединительнотканной дисплазией было связано развитие буллезной эмфиземы легких и спонтанного пневмоторакса (СП). М.В. Вершининой [10], С.Е. Говоровой с соавт. [66, 128] были выявлены полиморфизмы некоторых генов, ассоциированных с повышенным риском развития данных патологий. К ним отнесены генотипы С/Т и Т/Т гена матриксной металлопротеиназы-9 (ММП9), а также генотип GG/GG гена ММП1.

При наличии у пациентов с ДСТ сопутствующей венозной церебральной ангиодистонии и выявлении гомозиготной формы полиморфизма гена MTHFR 677C>T: отмечалось повышение уровня гомоцистеина в крови в сравнении с группой контроля [53, 65]. Синдром вегето-сосудистой дистонии, сопровождающий соединительнотканную дисплазию, был ассоциирован с генотипами Asp/Asp гена NOS3, DD гена ACE [31].

Полиморфизмы некоторых генов в ассоциации с другой патологией были изучены при ряде наследственных заболеваниях СТ. Так редкая моногенная изолированная форма аневризмы аорты, которая обусловлена мутацией в гене коллагена III типа, ассоциировалась с гетерозиготным генотипом 5G4G гена PAI-I. Развитие кавернозной мальформации центральной нервной системы I типа и множественных венозных дефектов кожи как нозологических форм ННСТ обуславливалось мутациями в генах эндотелиальных белков [27]. Геморрагический синдром сопровождал такие нозологические формы ННСТ, как синдром «вялой кожи», ларинго-онихо-кожный синдром, артериальный тип синдрома Элерса-Данло, в основе которого лежат мутации в гене коллагена III типа.

Таким образом, результаты изучения проблемы ДСТ свидетельствуют о необходимости обследования больных, оценки прогноза с учетом не только фенотипических и биохимических признаков, но и генетического портрета пациента.

Исследование генов, кодирующих элементы системы свертывания и фибринолиза, рецепторы тромбоцитов, а также ферменты цикла гомоцистеина представляется перспективным для индивидуализации подхода к прогнозированию при ДСТ тромбо-геморрагических осложнений, определяющих качество, продолжительность жизни пациентов.

Очевидно, что дополнительное изучение полиморфизмов генов тромбофилии будет оптимизировать риск-стратификацию пациентов молодого возраста с соединительнотканной дисплазией.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Протокол и дизайн клинического исследования одобрен этическим комитетом Ставропольского государственного медицинского университета (ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России).

Под наблюдением находилось 200 человек, проходивших обследование в ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница» и ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер» г. Ставрополя, являющихся клиническими базами кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России.

Выделено две группы: пациенты с дисплазией соединительной ткани ($n=100$) и здоровые обследуемые ($n=100$). Решение о включении пациента в исследование принималось после получения добровольного информированного согласия больного.

Критерии включения пациентов с ДСТ в исследование:

- мужчины и женщины славянской принадлежности с клиническими признаками ДСТ;
- возрастной диапазон от 18 до 35 лет;
- подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- наследственные синдромы (Марфана, Элерса-Данло и др.);
- диффузные заболевания соединительной ткани (коллагенозы);
- сопутствующие генетически обусловленные заболевания;
- приобретенные тромбофилии;
- сердечно-сосудистая патология (ишемическая болезнь сердца, некоронарогенные заболевания миокарда, пороки сердца и др.);
- родство с пациентом, включенным в настоящее исследование;
- отказ от дальнейшего участия в исследовании на любом из его этапов.

В соответствии с критериями включения, невключения и исключения 100 пациентов (28 мужчин, 72 женщины) от 18 до 35 лет (средний возраст $23,04 \pm 3,34$ лет) с ДСТ были отобраны в основную группу.

Обследуемые отрицали злоупотребление алкоголем, приём наркотических веществ. Курение (1-2 сигарет/день в течение 2-3 лет) отметили 19,0% пациентов.

Исследование состояло из 3 этапов:

- клиническое обследование;
- лабораторное исследование в виде полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с определением полиморфизма генов элементов системы свертывания и метаболизма фолатов с построением анализа кривых плавления;
- определение ассоциированности выявленных полиморфизмов с различными диспластическими проявлениями.

Жалобы пациентов с ДСТ были преимущественно астеновегетативного характера: боль в области сердца (колющая – 41,0%, давящая – 11,0%); общая слабость, быстрая утомляемость (26,0%); головокружение (24,0%); обмороки в душном помещении (15,0%) и при взятии крови из вены (1,0%); тахикардия (13,0%).

Признаки ДСТ у 53 пациентов впервые были диагностированы в подростковом возрасте, когда стали беспокоить вышеуказанные жалобы.

Отягощённый семейный анамнез по кровотечениям составил 4,0%, по тромбоэмболиям (ТЭ) – 11,0 %, из которых к тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) отнесены 7,0% случаев. У 34,0% пациентов выявлены признаки варикозного расширения вен нижних конечностей.

Наличие у родственников I-II степени родства (родителей, сибсов, бабушек, дедушек, детей) признаков ДСТ (деформаций стоп и позвоночника, малых аномалий сердца и др.) отметили 10 пациентов с ДСТ. Наследственные синдромы в анамнезе не были зарегистрированы.

У 13 больных с ДСТ диагностирован хронический тонзиллит в стадии ремиссии, 3 пациента в детском возрасте перенесли тонзилэктомию.

Клиническая оценка пациентов проводилась по органам и системам органов согласно Российским рекомендациям по дисплазии соединительной ткани от 2018 года.

Антропометрические данные больных с ДСТ: рост $174,35 \pm 8,16$ см, масса тела $57,39 \pm 7,16$ кг, индекс массы тела $21,33 \pm 1,96$ кг/м². Пациентов с ожирением в исследовании не было.

Более, чем в 50,0% наблюдений ДСТ установлен астенический тип конституции (рис. 1).

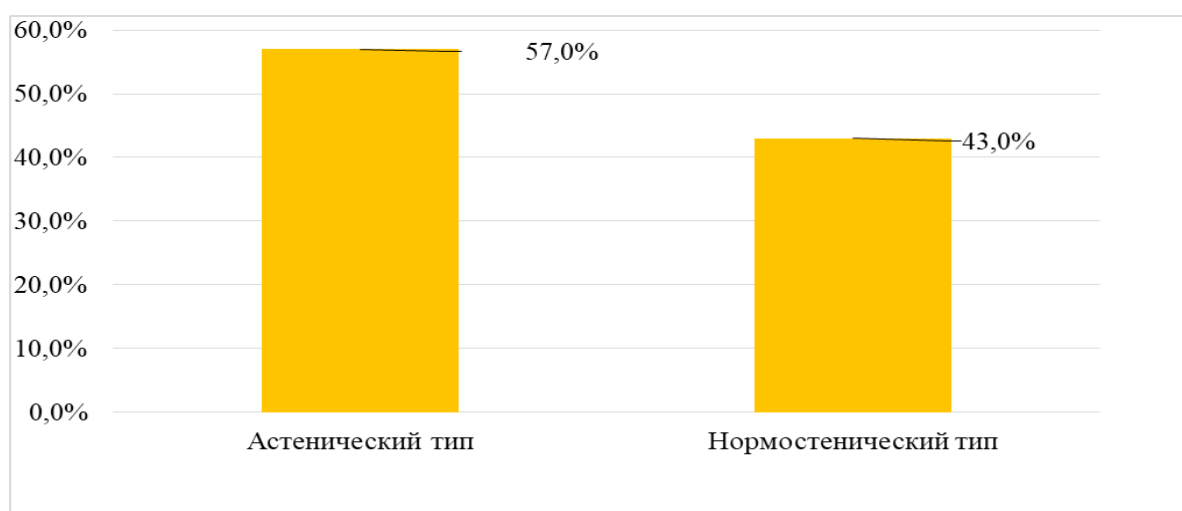


Рисунок 1 – Распределение пациентов с ДСТ и здоровых людей по конституциональным типам

Рассчитаны критерии долихостеномелии у больных с ДСТ:

- соотношение длины кисти к росту > 11%: 69,0% пациентов;
- соотношение длины стопы к росту > 15%: 47,0% пациентов;
- соотношение размах рук/рост $\geq 1,04$: 39,0% пациентов.

Согласно анализу показателей арахнодактилии, выявленной у 71 пациента, более чем в половине случаев определялся положительный тест запястья (55,0%). Реже отмечались другие критерии арахнодактилии (рис. 2).

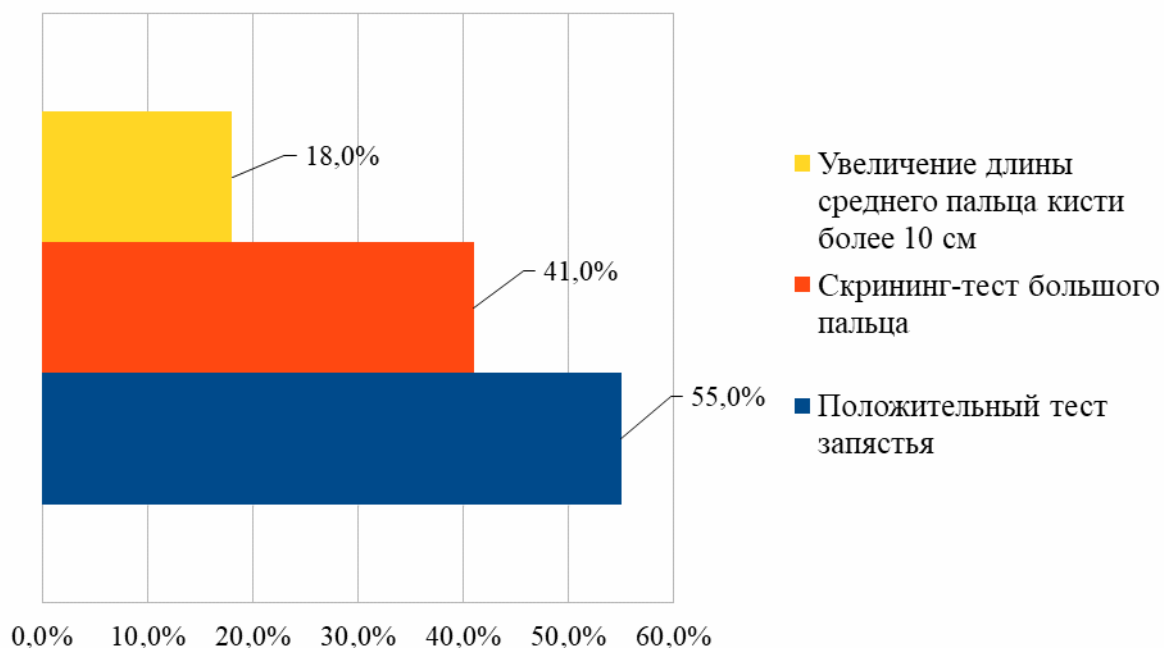


Рисунок 2 – Частота критериев арахнодактилии у пациентов с ДСТ

У 53 пациентов, согласно данным медицинской документации, а также рентгенологически, верифицирована сколиотическая деформация грудного отдела позвоночника (сколиоз) I степени, у 5 – II степени. Полученное несоответствие с результатами фенотипического анализа (n=47) объясняется тем, что диагностика I степени сколиотической деформации позвоночника чаще возможна только рентгенологически (особенно при нормальном индексе массы тела).

Выявленные внешние признаки ДСТ в группе больных представлены в таблице 1.

Во внешнем фенотипе больных с соединительнотканной дисплазией преобладали астенический тип конституции и костно-суставные стигмы: арахнодактилия, долихостеномелия, сколиотическая деформация позвоночника, продольное плоскостопие I-II степени. Также встречались искривление носовой перегородки (23,0%), синячковость (легкое образование петехий, гематом при незначительных ударах, 29,0%), hallus valgus (7,0%).

Таблица 1 – Частота и характер внешних диспластических признаков

Признак	Пациенты с ДСТ (n=100)	
	абс. число	%
Арахнодактилия	71	71,0
Долихостеномелия	69	69,0
Сколиотическая деформация позвоночника	58	58,0
Продольное плоскостопие I-II степени	57	57,0
Гипермобильность суставов	31	31,0
☐ легкая (3–4 балла)	17	17,0
☐ выраженная (5–8 баллов)	13	13,0
☐ генерализованная (9 баллов)	1	1,0
Атрофические стрии (не связанные с ожирением и беременностью)	20	20,0
Деформации грудной клетки	13	13,0
☐ воронкообразная	12	12,0
☐ килевидная	1	1,0
Тонкая, легко ранимая кожа	10	10,0
Высокое «арковидное» небо	5	5,0
Голубые склеры	4	4,0
Эпикантус	4	4,0
Повышенная растяжимость кожи	2	2,0
Паховая грыжа	1	1,0

В группе пациентов выявлено среднее количество признаков ДСТ, равное $6,4 \pm 1,3$.

При анализе медицинской документации наличие миопии слабой и средней степени (до 6 диоптрий) выявили у 46 пациентов, из которых миопия менее 3 диоптрий диагностирована у 45, миопия 3 диоптрии – у 1. Астигматизм выявлен у 12 пациентов. При ранее проведенном обследовании 42 пациента имели признаки остеохондроза. Болевой синдром при пальпации в паравертебральной зоне позвоночника распределен следующим образом: шейный отдел – у 27 пациентов, грудной отдел – у 6, поясничный отдел – у 9. У 32 пациентов с ДСТ и остеохондрозом шейного и грудного отделов позвоночника отмечались обострения с болевым синдромом (1-2 раза в год).

При этом указания на физические, профессиональные перегрузки позвоночника отсутствовали.

При осмотре пациентов были также отмечены малые аномалии развития: оттопыренные уши (47,0%), аномальный рост клыков и зубов мудрости (33,0%), диастема (19,0%), тремы (12,0%), комбинация «диастема+тремы» (9,0%); короткие и кривые мизинцы рук (9,0%), дарвинов бугорок (8,0%), гетерохромия радужки (7,0%), «сандалевидная щель» стопы (4,0%), малые и приросшие мочки ушей (3,0%).

Висцеральные признаки исследованы по системам. Оценка аномалий проводилась с учетом данных анамнеза и результатов ультразвукового исследования. Частота и характер висцеральных стигм дизэмбриогенеза представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Частота и характер висцеральных проявлений ДСТ

Система органов	Выявленные аномалии	
	абс. число	%
Аномалии желчевыводящей системы	42	42,0
Аномалии мочевыводящей системы	45	45,0
Аномалии сердечно-сосудистой системы	76	76,0

Структурная патология ЖП отмечена у 42 больных: S-образный желчный пузырь у 18, перегиб у 12, перетяжка желчного пузыря и его перекрут соответственно у 10 и 2 пациентов.

Наличие аномалий МВС зафиксировано в 45 случаях: нефроптоз у 24 пациентов, удвоение чашечно-лоханочной системы у 14, клапанная аномалия мочевого пузыря у 7. Сочетанные аномалии ЖП и МВС диагностированы в 10 случаях.

У большей части пациентов зарегистрированы кардиальные признаки ДСТ (76,0%). Это обусловлено отбором больных на базе кардиологического диспансера. Анализ состояния сердечно-сосудистой системы проводился на

основе данных ЭхоКГ. Основными кардиальными критериями ДСТ были МАС.

Частота и спектр полученных МАС представлены на рисунке 3.

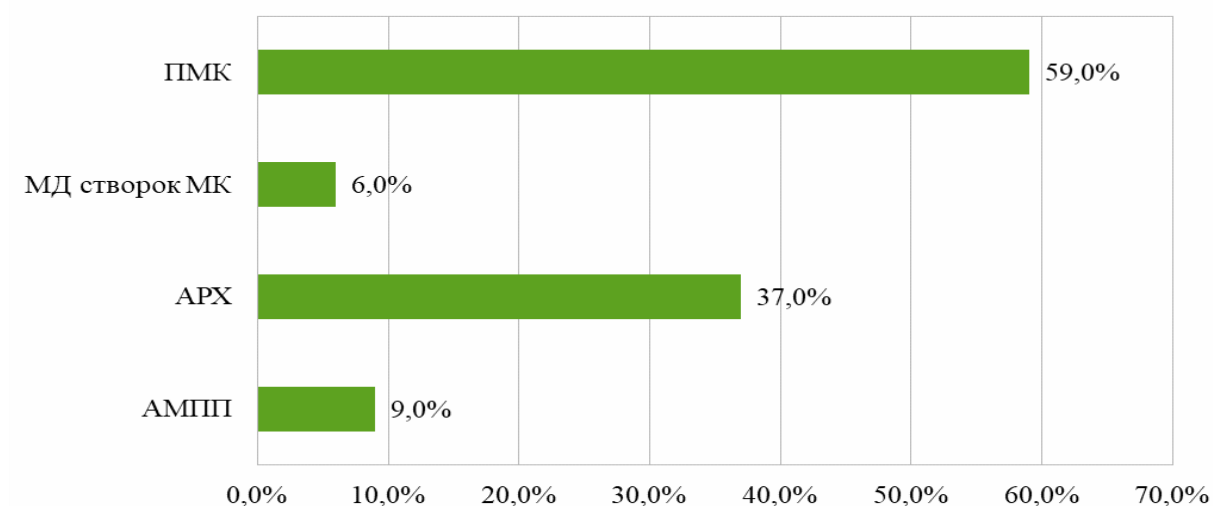


Рисунок 3 – Варианты сердечных дисплазий и их частота у больных ДСТ

Примечание: АМПП – аневризма межпредсердной перегородки, АРХ – аномально расположенные хорды, ПМК – пролапс митрального клапана, МД – миксоматозная дегенерация.

Чаще всего в наблюдении встречались ПМК и АРХ. Провисание передней створки митрального клапана диагностировано у 51 пациента, задней – у 2, пролабирование обеих – у 6. ПМК I степени зарегистрирован у 57, II степени – у 2 больных. Наличие изолированного ПМК выявлено у 36, миксоматозной дегенерации створок клапана – у 6 пациентов.

Аномально расположенные хорды, расположенные в полости левого желудочка, были единичными в 5 случаях, множественными (по две) – в 32. Наблюдались топографические варианты: поперечные верхушечные – у 34 больных, продольные – у 3. Изолированные АРХ отмечены у 16 пациентов.

Сочетание ПМК и АРХ выявлено у 15 больных, сочетание аневризмы АМПП с другими сердечными микроаномалиями – у 9.

В группе обследуемых с ДСТ имели место не только изолированные МАС, но и сочетания их. Так на рисунке 4 представлена количественная характеристика сочетаний МАС у пациентов с соединительнотканной дисплазией.

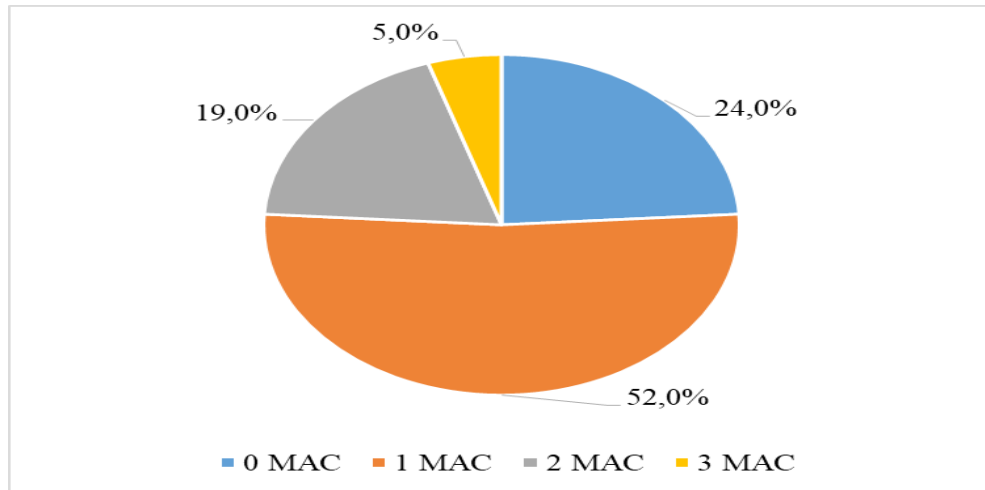


Рисунок 4 – Количественная характеристика МАС у больных с ДСТ

В проекции митрального клапана регистрировалась митральная регургитация (МР) 0–1/1 степени у 25 пациентов, МР 1–2 степени – у 11.

Проведена оценка величин систолического артериального давления (САД) и диастолического АД (ДАД). Средние показатели САД у больных составили $112,7 \pm 1,09$ мм рт.ст., ДАД – $73,55 \pm 0,79$ мм рт.ст.

В группе пациентов с ДСТ были выделены диспластические фенотипы: синдром ПМК (сПМК, 43,0%), в том числе первичный миксоматозный ПМК (6,0%); повышенная диспластическая стигматизация (ПДС, 27,0%); доброкачественная гипермобильность суставов (ДГМС, 26,0%); повышенная, преимущественно, висцеральная стигматизация (ПДСв, 3,0%); неклассифицируемый фенотип (НКФ, 1,0%).

Таким образом, большая часть пациентов с соединительнотканной дисплазией предъявляла жалобы астеновегетативного характера. Из проявлений ДСТ доминировали некоторые внешние и висцеральные признаки (астенический тип конституции, арахнодактилия,

долихостеномелия, сколиотическая деформация позвоночника I степени, продольное плоскостопие I-II степени, ПМК I-II степени, аномально расположенные хорды), а также малые аномалии развития (оттопыренные уши, аномальный рост клыков и зубов мудрости, диастема, тремы). Наиболее распространенными фенотипами в исследовании были синдром ПМК, ПДС и ДГМС.

Отметим, что маркеры соединительнотканной дисплазии, выявленные нами, не сопровождались грубыми нарушениями функций. Однако, учитывая возможность прогрессирования и развития осложнений у молодых пациентов, их выявление заслуживает особого внимания.

Контрольную группу включали 100 практически здоровых человек без ДСТ славянской принадлежности (мужчин – 34, женщин – 66), подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании, средний возраст которых составил $23,04 \pm 3,34$ лет.

Критерии невключения лиц контрольной группы в исследование: наличие какого-либо заболевания; присутствие внешних малых аномалий развития более 3; отягощенный по наследственным нарушениям соединительной ткани анамнез; отказ от участия в исследовании на любом этапе. Обследуемые контрольной группы соответствовали I группе здоровья (приказ МЗ РФ № 124н от 13.03.2019 г. «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения»).

ГЛАВА 3. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Фенотипическое исследование

В работе оценивались: рост, вес, окружность грудной клетки с расчетом индекса Пинье. Рост и масса пациента регистрировались по общим принципам. Индекс Пинье рассчитывался с целью определения типа телосложения:

Индекс Пинье = $\frac{\text{Рост (см)}^2}{\text{Вес (кг)}} - \text{Обхват груди (см)}$.

Показатель индекса более 30 характеризует астенический тип конституции, от 10 до 30 – нормостенический (атлетический), менее 10 – пикнический тип конституции.

Также сравнивались критерии долихостеномелии (диспропорционально длинных конечностей):

- соотношение длины кисти (расстояния от бугристости ногтевой фаланги III пальца кисти до ее шиловидного отростка) к росту $>11,0\%$.
- соотношение длины стопы (расстояния от конца ногтевой фаланги II пальца стопы до ее пяточного бугра) к росту $>15,0\%$.
- отношение верх/низ $\leq 0,86$ (нижний сегмент туловища – расстояние от вершины лонного сочленения до пола, верхний сегмент – разница между ростом и длиной нижнего сегмента) и соотношение размах рук/рост $\geq 1,04$ измерялись в положении стоя.

Изменения костно–суставной системы оценивались по признакам: арахнодактилия, плоскостопие, гипермобильность суставов, сколиотическая деформация позвоночника и др.

Для выявления арахнодактилии использовались тест запястья, увеличение более 10 см длины среднего пальца кисти, скрининг-тест большого пальца.

Тест запястья считается положительным, если больной легко может охватить свое запястье большим пальцем и мизинцем противоположной руки.

Скрининг-тест большого пальца (симптом Штейнберга) считается положительным в случае сгибания II-V пальцев над приведенным первым пальцем, при котором его дистальная фаланга должна выходить за пределы V пястной кости.

Для определения гипермобильности суставов была применена балльная оценка по Бейтону. Критериями гипермобильности суставов были следующие признаки:

- наклон вперед при фиксированных коленных суставах, ладони достигают пола;
- переразгибание в локтевом суставе более 10° (норма 180°);
- переразгибание в коленном суставе свыше 10° (норма 180°);
- пассивное сгибание I пальца кисти при сгибании в лучезапястном суставе в сторону предплечья;
- пассивное разгибание V пястно-фалангового сустава более 90° .

Оценка гипермобильности проводилась в баллах: 1 балл – патологическое переразгибание на одной стороне в одном суставе. Показатель от 3 до 9 баллов диагностируется как состояние гипермобильности [73].

Плоскостопие устанавливалось на основании подометрического индекса. Подометрический индекс – это отношение высоты свода стопы (расстояние от пола до верхней поверхности ладьевидной кости) к длине стопы (расстоянию от кончика I пальца до задней поверхности пятки). Индекс <29 указывает на плоскостопие.

Клинически и посредством рентгенографического исследования диагностировались сколиотическая деформация грудного отдела позвоночника (при наклоне вперед различие более 1,5 см по вертикали между межрёберными промежутками левой и правой половин грудной клетки) и

деформации грудной клетки: воронкообразная (углубление в нижней части грудины и верхней части брюшной стенки различной степени) и килевидная (увеличение передне-заднего отдела грудной клетки и резкое выступание грудины вперед). Исходя из того, что ДСТ выявляется на фоне аномалий развития органов и систем, важно знать их определение как врожденных анатомических изменений, не входящих в пределы нормальных вариаций, но и не нарушающих функцию органов в отличие от анатомического дефекта органа – врожденного порока развития [42, 58]. Для выявления внешних стигм дисморфогенеза учитывались маркеры, представленные в глоссарии стандартизированного описания регионарных морфологических дисплазий Н.А. Корнетова [20].

Основными эктодермальными признаками в исследовании были кожные аномалии в виде гиперастяжимости кожи (формирование на кончике носа кожной складки; толщина складки кожи на лбу, над ключицами, в области тыла кисти более >3 см), тонкой и просвечивающей кожи, варикозное расширение вен нижних конечностей, атрофических стрий (не связанных с резкими изменениями в весе или беременностью).

Некоторые висцеральные признаки исследованы по системам (табл. 3).

Таблица 3 – Признаки диспластических изменений внутренних органов

Система органов	Диспластические признаки
Желудочно-кишечный тракт	Аномалии развития желчного пузыря, перетяжка желчного пузыря, гастроптоз, несостоятельность кардии желудка, диафрагмальная грыжа, долихосигма, дивертикулы пищевода и кишечника, мегаколон, висцероптоз
Мочевыводящий тракт	Дистопия почек, нефроптоз, аномалия развития мочеточников, удвоение чашечно-лоханочной системы почки, мочевыводящих путей

Оценка аномалий проводилась с учетом данных анамнеза, а также по результатам обследования (ультразвукового исследования сердца, органов брюшной полости, почек).

Со стороны органов зрения оценивалось наличие или отсутствие эпикантуса (поперечной кожной складки у внутреннего угла глаза), голубых склер (клинически определяемое в проходящем свете просвечивание сосудов через истонченную роговицу), астигматизма, миопии.

При оценке признаков ДСТ принято выделять МАР. Они классифицируются на внешние и висцеральные [34, 42]. К внешним относятся оттопыренные уши (отстояние ушных раковин от мозговой части черепа на величину, равную области от 70° до 90°), депигментация кожи, антимонголоидный разрез глаз (опущение внутренних углов глазных щелей), энтофтальм, долихоцефалия, диастема, тремы, аномальный рост клыков и зубов мудрости, синдактилия и др. К висцеральным – добавочная доляка селезенки, удвоение чашечно-лоханочного аппарата почек и др. Некоторые МАР входят в перечень основных фенотипических и висцеральных проявлений ДСТ [34, 56].

В работе проводилась оценка САД и ДАД путем трехкратного измерения артериального давления ручным тонометром по методу Короткова.

На основании анализа результатов обследования, согласно балльной оценке системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ), проведена верификация основных диспластических фенотипов [56].

Балльная оценка СВСТ включает признаки: симптом запястья и большого пальца (3 балла); пневмоторакс (2 балла); эктазия твердой мозговой оболочки (2 балла); вальгусная деформация стопы (2 балла); протрузия тазобедренного сустава (2 балла); неполное разгибание (до 170°) в локтевом суставе (2 балла); килевидная деформация грудной клетки (2 балла); симптом запястья или большого пальца (1 балл); лицевые признаки (долихоцефалия, энтофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия) – три из пяти (1 балл); плоскостопие (1 балл); кожные стрии (1 балл); миопия (1 балл); воронкообразная деформация или асимметричная деформация грудной клетки (1 балл); сколиоз или

тораколумбальный кифоз (1 балл); пролапс митрального клапана (1 балл); уменьшенное отношение верхнего сегмента к нижнему ($\leq 0,86$) и увеличенное отношение размаха рук к росту ($\geq 1,04$) при невыраженном сколиозе (1 балл).

Целенаправленный инструментальный поиск эктазии твердой мозговой оболочки и протрузии тазобедренного сустава не проводился ввиду отсутствия жалоб и клинической картины. На основе выявленных признаков ДСТ определяли диспластический фенотип.

Марфаноидная внешность (МВ) выявляется при наличии костных признаков (Гентские критерии, 1996) и отсутствии признаков вовлечения органов зрительной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем.

MASS-подобный фенотип (марфаноподобный фенотип) включает в себя пограничное расширение корня аорты (Z около 1,9-2,0) в сочетании с миопией, а также признаки СВСТ менее 5 баллов.

При отсутствии признаков одного из моногенных заболеваний СТ, эктопии хрусталика и расширения аорты, наличии признаков СВСТ < 5 баллов, гемодинамически значимой регургитации и/или миксоматозной дегенерации вероятно присутствие у больного синдрома ПМК (сПМК) [42, 49]. Синдром нередко сопровождается клинической симптоматикой (вегетативной дисфункцией, кардиалгией, артериальной гипотензией, аритмией и др.) и подразделяется на первичный семейный (при обнаружении ПМК у родственников I степени родства), первичный миксоматозный (при наличии эхоКГ-признаков миксоматозной дегенерации створок) и спорадический (при наличии гемодинамически значимой митральной регургитации или клинической симптоматики и отсутствии миксоматозного и семейного пролапса) [17].

ПМК как структурная аномалия сердца рассматривается в случае провисания одной или обеих створок по данным ЭхоКГ и отсутствии признаков СВСТ, достаточных для постановки диагноза синдрома ПМК [54].

Элерсоподобный фенотип (ЭПФ) включает обязательное наличие минимум двух малых признаков вовлечения кожи [16, 42].

Доброкачественная гипермобильность суставов диагностируют при сумме баллов 3 и более по девятибалльной шкале P. Beighton.

Неклассифицируемый фенотип верифицируется при наличии не менее 6 малых фенотипических и/или висцеральных проявлений соединительнотканной дисплазии при условии исключения всех других фенотипов и синдромов.

Повышенная диспластическая стигматизация включает наличие у больного 3 и более малых внешних признаков дизэмбриогенеза.

Повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация (ПДСв) характеризуется наличием 3 и более аномалий соединительнотканного каркаса внутренних органов.

3.2. Эходоплерокардиография

Эходоплерокардиографию (ЭхоКГ) выполняли матричным датчиком 3,5 МГц на аппаратах «Vivid-7» (Израиль) с учетом выявления критериев структурных аномалий сердца [47, 71].

По данным ЭхоКГ ПМК регистрируется при максимальном смещении в систолу одной или обеих створок МК в полость левого предсердия более 2 мм над уровнем митрального кольца в парастернальной продольной позиции. Диагностируют ПМК с миксоматозной дегенерацией (толщина створок МК в диастолу более 5 мм – классический ПМК; миксоматозные створки увеличены, избыточны) или без нее (толщина створок МК в диастолу менее 5 мм – неклассический ПМК), а также с регургитацией или без регургитации.

Принято выделять 3 степени ПМК в зависимости от выраженности провисания створок МК: I степень – 3,0-5,9 мм, II – 6,0-8,9 мм, III – 9,0 и более мм [32].

Митральная регургитация классифицируется на степени:

I – регургитирующий поток на уровне створок;

II – регургитация в полость левого предсердия не более 10–15 мм;

III – регургитация до середины предсердия;

IV – регургитирующий поток по всей камере левого предсердия [32, 54].

Аномально расположенные хорды на ЭхоКГ обнаруживались в виде линейных эхопозитивных образований, соединяющих свободные стенки ЛЖ или одну из стенок с межжелудочковой перегородкой.

При визуализации МПП и выявления АМПП использовалась левая парастернальная позиция по короткой оси, апикальная и субкостальная 4-х камерные позиции. Данная МАС диагностирована при величине максимальной экскурсии части или всей МПП в сторону правого или левого предсердия >10 мм или суммарно >15 мм [54].

3.3. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек

Ультразвуковые исследования органов брюшной полости, почек осуществлялись по стандартным методикам в двухмерном режиме (конвексным датчиком 3,5 МГц) на аппарате «Aloka-1700» (Япония).

3.4. ПЦР-диагностика тромбофилий в режиме реального времени

Анализ полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме real-time (реального времени) включает этапы:

- взятие и подготовка клинического материала;
- выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из периферической крови, проведение ПЦР с выявлением полиморфизмов генов тромбофилии и нарушений метаболизма фолатов;
- регистрация и учет результатов ПЦР [8, 68].

Взятие цельной периферической крови проводилось в вакуумные пластиковые пробирки типа BD Vacutainer (Becton Dickinson, США) объемом 4,0 мл пробирки с добавлением в качестве антикоагулянта динатриевой соли этилендиаминтетраацетата (ЭДТА) в конечной концентрации 2,0 мг/мл. Пробирки с образцами предварительно перемешивали до 10 раз, замораживали в холодильной камере до 8 месяцев при температуре -40°C . Несмотря на то, что генетическая структура компонентов крови неизменна в течение суток, забор крови у обследуемых проводили из кубитальной вены строго натощак в утреннее время.

Для определения мутаций использовали метод ПЦР с детекцией полученных результатов в режиме real-time и анализом кривых плавления. Были применены коммерческие наборы реагентов на детектирующем амплификаторе Dtpriime (ООО «ДНК-технология») согласно инструкциям к наборам.

Технология включила следующие этапы:

- 1) амплификация – процесс образования дополнительных копий участков искомой последовательности цепи ДНК;
- 2) гибридизация ампликонов с мечеными флуорофорами олигонуклеотидами, так называемыми пробами;
- 3) образование дуплексов: комплементарных и частично комплементарных;
- 4) денатурация (плавление) дуплексов;
- 5) детекция флуоресценции;
- 6) анализ и построение кривых плавления.

С целью оценки последовательности нуклеотидов применен метод примыкающих проб (kissing probes), в котором использовались два типа олигонуклеотидов (зонда). 5'-конец одного зонда и 3'-конец второго содержали флуорофор-донор и флуорофор-акцептор соответственно. При постепенном увеличении температуры реакционной смеси происходила

гибридизация фрагментов цепи ДНК с олигонуклеотидными зондами, то есть плавление дуплексов.

Таким образом, происходила идентификация последовательности нуклеотидов, которая существует в одном из трех вариантов: гомозиготы с исходной последовательностью нуклеотидов (гомозиготы без аллеля «риска»), гомо- и гетерозиготы с заменой в нуклеотидной последовательности (гомо- и гетерозиготы с аллелем «риска»).

В случае гомозиготности анализируемого образца по исследуемому полиморфизму температура плавления для пробы, которая образует совершенный дуплекс, намного выше в сравнении с пробой, образующей несовершенный дуплекс. В случае гетерозиготности – содержании обоих вариантов нуклеотидной последовательности, каждый из которых может образовать совершенный дуплекс, фиксируются практически одинаковые температуры плавления.

Заключительным этапом была установка пробирок в блок детектирующего амплификатора и запуск программного обеспечения RealTime_PCR (ООО «ДНК-Технология») в режиме «Работа с прибором» с последующей автоматической регистрацией по анализу кривых плавления результатов полученных продуктов реакции с построением графиков.

На экране компьютера отображались справа таблица, включающая идентификатор образца, название теста, генотип, и слева – график с изображением зависимости флюоресценции от температуры плавления для каждой пробирки в термоблоке.

Таким образом, в образцах, прошедших ПЦР в режиме реального времени, программа определяла генотип исследуемого образца, а именно полиморфизмы генов элементов системы свертывания крови и метаболизма фолатов.

Типированные генетические варианты тромбофилии представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Полиморфизмы генов системы гемостаза

Ген	Полиморфизм	Генотип	Эффект
Плазменное звено свертывающей системы крови			
FGB – фибриноген (фактор I свертывания крови)	FGB:-455 G>A	G/G	Без особенностей
		G/A, A/A	Тромбофилический синдром
FII– протромбин (фактор II свертывания крови)	FII:20210 G>A	G/G	Без особенностей
		G/A, A/A	Тромбофилический синдром
Плазменное звено свертывающей системы крови			
FV – проакцелерин (фактор V свертывания крови)	FV: 1691G>A	G/G	Без особенностей
		G/A, A/A	Тромбофилический синдром
FVII – проконвертин (фактор VII свертывания крови)	FVII:10976 G>A	G/G	Без особенностей
		G/A, A/A	Геморрагический синдром
FXIIIA1 (фактор XIII свертывания крови)	FXIIIA1: G>T	G/G	Без особенностей
		G/T, T/T	Геморрагический синдром
Тромбоцитарное звено свертывающей системы крови			
ITGA2- α 2 интегрин (тромбоцитарный рецептор к коллагену)	ITGA2:807 C>T	C/C	Без особенностей
		C/T, T/T	Тромбофилический синдром
ITGB3-b интегрин (тромбоцитарный рецептор фибриногена)	ITGB3:1565 T>C	T/T	Без особенностей
		T/C, C/C	Тромбофилический синдром
Противосвертывающая система			
Серпин 1 (PAI-1) – ингибитор тканевого активатора плазминогена	PAI-1: -675 5G>4G	5G/5G	Без особенностей
		5G/4G, 4G/4G	Тромбофилический синдром
Метаболизм фолатов			
MTHFR – метилентетрагидро- фолатредуктаза	677 C>T	C/C	Без особенностей
		C/T, T/T	Тромбофилический синдром
	1298 A>C	A/A	Без особенностей
		A/C, C/C	Тромбофилический синдром
MTR – B12- зависимая метионин- синтаза	2756 A>G	A/A	Без особенностей
		A/G, G/G	Тромбофилический синдром
MTRR – метионинсинтаза- редуктаза	66 A>G	A/A	Без особенностей
		A/G, G/G	Тромбофилический синдром

3.5. Статистический анализ

С целью проверки распределения на нормальность перед началом анализа был использован критерий Колмогорова-Смирнова [19, 69].

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы «Biostat 4,0». При анализе использовалась среда для статистических вычислений версии 3.6.0. (R Foundation for Statistical Computing, Австрия).

Частота полиморфизмов оценивалась в генах: фибриногена (*FGB*:-455G/A), протромбина (*FII*:20210G/A), проакцелерина (*FV*:1691G/A), прокнвертина (*FVII*:10976G/A), фибриназы (*FXIIIA1*:G/T), тромбоцитарного рецептора к коллагену (*ITGA2-α2*:807C/T), тромбоцитарного рецептора фибриногена (*ITGB-3β*:1565T/C), ингибитора активатора плазминогена (*PAI-1*:-6755G/4G), а также ферментов фолатного цикла: метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*:677C/T, *MTHFR*:1298A/C), метионин-синтазы (*MTR*:2756A/G), метионин-синтазы-редуктазы (*MTRR*:66A/G).

Гены условно группировали с учётом направленности эффектов: плазменного звена свёртывающей системы (*FGB*:-455G/A+*FII*:20210G/A+*FV*:1691G/A+*PAI-1*:-6755G/4G), выделяя полиморфизмы с «потерей функции гена» (*FVII*:10976G/A+*FXIIIA1*:G/T), гены тромбоцитарных рецепторов (*ITGA2-α2*:807C/T+*ITGB-3β*:1565T/C), гены метаболизма гомоцистеина (*MTHFR*:677C/T+*MTHFR*:1298A/C+*MTR*:2756A/G+*MTRR*:66A/G).

Устанавливали ассоциации мутаций вышеописанных генов и групп генов с исследуемыми проявлениями ДСТ: производили подсчёт числа гетеро- и гомозигот с аллелями «риска», а также гомозигот без аллелей «риска» в случаях с наличием и отсутствием конкретного признака или комбинации признаков, а также в контроле.

Значимость различий ($p < 0,05$) в частоте появления качественных признаков в группах была оценена точным критерием Фишера [19, 86].

ГЛАВА 4. ГЕНЫ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

4.1. Распространенность полиморфизмов генов системы свертывания крови и метаболизма фолатов у пациентов с дисплазией соединительной ткани

Гены факторов свёртывания крови, гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов и ферментов фолатного цикла изучены у 100 человек (28 мужчин, 72 женщины, средний возраст $23,04 \pm 3,34$ лет) славянской принадлежности с ДСТ в возрасте от 18 до 35 лет. Все обследованные – жители Ставропольского края. В контрольной группе распределение генотипов изучалось также у 100 человек (34 мужчин и 66 женщин, средний возраст $24,38 \pm 3,66$ лет).

Проведен анализ распределения генотипов генов системы свертывания крови и системы фибринолиза, генов гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов, а также генов регуляторов фолатного метаболизма (табл. 5, 6).

Таблица 5 – Частота встречаемости полиморфизмов тромбофилических генов у пациентов с ДСТ и в контроле

Ген	ДСТ, n (%)	Контроль, n (%)	p
FGB:-455 G/A	49 (49,0)	48 (48,0)	1,000
FII:20210 G/A	5 (5,0)	2 (2,0)	0,664
FV:1691 G/A	4 (4,0)	2 (2,0)	0,665
FVII:10976 G/A	24 (24,0)	30 (30,0)	0,436
FXIIIA1: G/T	44 (44,0)	50 (50,0)	0,493
ITGA2- α 2:807 C/T	68 (68,0)	70 (70,0)	0,853
ITGB-3 β :1565 T/C	28 (28,0)	36 (36,0)	0,350
PAI-1:-675 5G/4G	85 (85,0)	86 (86,0)	1,000
MTHFR: 677C/T	60 (60,0)	46 (46,0)	0,118
MTHFR:1298A/C	42 (42,0)	46 (46,0)	0,728
MTR:2756 A/G	33 (33,0)	40 (40,0)	0,469
MTRR: 66A/G	80 (80,0)	86 (86,0)	0,499

Таблица 6 – Распространенность генотипов генов тромбофилии
у пациентов с ДСТ и в контроле

Ген	ДСТ, n (%)			Контроль, n (%)		
	Гомо- зигота без аллеля «риска»	Гетеро- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота без аллеля «риска»	Гетеро- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота с аллелем «риска»
FGB: -455 G/A	51 (51,0)	42 (42,0)	7 (7,0)	52 (52,0)	42 (42,0)	6 (6,0)
FII: 20210 G/A	95 (95,0)	5 (5,0)	0 (0,0)	98 (98,0)	2 (2,0)	0 (0,0)
FV:1691 G/A	96 (96,0)	4 (4,0)	0 (0,0)	98 (98,0)	2 (2,0)	0 (0,0)
FVII: 10976 G/A	76 (76,0)	23 (23,0)	1 (1,0)	70 (70,0)	28 (28,0)	2 (2,0)
FXIII A1: G/T	56 (56,0)	36 (36,0)	8 (8,0)	50 (50,0)	42 (42,0)	8 (8,0)
ITGA2- α 2:807 C/T	32 (32,0)	52 (52,0)	16 (16,0)	30 (30,0)	46 (46,0)	24 (24,0)
ITGB-3 β :1565 T/C	72 (72,0)	24 (24,0)	4 (4,0)	64 (64,0)	34 (34,0)	2 (2,0)
PAI-1:-675 5G/4G	15 (15,0)	52 (52,0)	33 (33,0)	14 (14,0)	54 (54,0)	32 (32,0)
MTHFR:677C/T	40 (40,0)	54 (54,0)	6 (6,0)	54 (54,0)	38 (38,0)	8 (8,0)
MTHFR:1298A/C	58 (58,0)	34 (34,0)	8 (8,0)	54 (54,0)	32 (32,0)	14 (14,0)
MTR: 2756 A/G	67 (67,0)	29 (29,0)	4 (4,0)	60 (60,0)	38 (38,0)	2 (2,0)
MTRR: 66A/G	20 (20,0)	45 (45,0)	35 (35,0)	14 (14,0)	46 (46,0)	40 (40,0)

При общей оценке частоты встречаемости полиморфизмов в группах обследуемых с ДСТ и в контроле статистически значимых различий не было выявлено (табл. 5, 6). Однако обращает внимание высокая частота встречаемости полиморфизмов отдельных генов в обеих рассматриваемых группах, превышающая 60% (*ITGA2- α 2: 807 C/T*, *PAI-1:-675 5G/4G*, *MTRR: 66A/G*) или приближающаяся к половине обследованных (*FGB:-455G/A*, *FXIII A1:G/T*, *MTHFR:677C/T*).

Сравнительный анализ полиморфизмов генов с одинаковой направленностью эффектов исследуемых компонентов системы гемостаза также показал отсутствие достоверных различий в группах ДСТ и контроля (табл. 7).

Таблица 7 – Частота встречаемости полиморфизмов тромбофилических генов с одинаковой направленностью эффектов у пациентов с ДСТ и в контроле

Гены	ДСТ, n (%)	Контроль, n (%)	p
FGB:-455 G/A + FII:20210 G/A + FV:1691 G/A + PAI-1:-675 5G/4G	143 (35,8) (n=400)	138 (34,5) (n=400)	0,786
FVII:10976 G/A + FXIII A1: G/T	68 (34,0) (n=200)	80 (40,0) (n=200)	0,311
ITGA2- α 2:807 C/T + ITGB-3 β :1565 T/C	96 (48,0) (n=200)	106 (53,0) (n=200)	0,462
MTHFR: 677C/T + MTHFR:1298A/C + MTR:2756 A/G + MTRR: 66A/G	215 (53,8) (n=400)	218 (54,5) (n=400)	0,931

Наличие высокой частоты полиморфизмов в обеих рассматриваемых группах характеризует присутствующий в популяции риск развития тромбозов у лиц в случаях комбинации нескольких (включая генетический) тромбогенных факторов.

Сопоставление количества гетеро- и гомозигот с аллелями «риска» изучаемых генов в группах ДСТ и контроля показало отсутствие достоверных различий (табл. 8).

Проведена оценка ассоциаций мутаций исследуемых генов с гендерным фактором у пациентов с ДСТ. Статистически значимых различий по полиморфизмам изолированных генов тромбофилии, а также полиморфизмов с одинаковой направленностью эффектов у пациентов с ДСТ в зависимости от пола не установлено. Вместе с тем имеется тенденция (статистически недостоверная) к более высокой частоте гетерозигот с аллелями «риска» генов *MTHFR: 1298A/C* и *FGB: -455 G/A* у женщин ($p=0,116$), более высокой частоте гомозигот без аллеля «риска» *MTHFR: 1298A/C* у мужчин ($p=0,116$) при более высокой частоте встречаемости гомозигот с аллелем «риска» этого гена ($p=0,101$) у женщин (табл. 9).

Таблица 8 – Распространенность генотипов тромбофилических генов с одинаковой направленностью эффектов у пациентов с ДСТ и в контроле

Гены	ДСТ, n (%)			Контроль, n (%)		
	Гомо-зигота без аллеля «риска»	Гетеро-зигота с аллелем «риска»	Гомо-зигота с аллелем «риска»	Гомо-зигота без аллеля «риска»	Гетеро-зигота с аллелем «риска»	Гомо-зигота с аллелем «риска»
1	257 (64,2) (n=400)	103 (25,8) (n=400)	40 (10,0) (n=400)	262 (65,5) (n=400)	100 (25,0) (n=400)	38 (9,5) (n=400)
2	132 (66,0) (n=200)	59 (29,5) (n=200)	9 (4,5) (n=200)	120 (60,0) (n=200)	70 (35,0) (n=200)	10 (5,0) (n=200)
3	104 (52,0) (n=200)	76 (38,0) (n=200)	20 (10,0) (n=200)	94 (47,0) (n=200)	80 (40,0) (n=200)	26 (13,0) (n=200)
4	185 (46,2) (n=400)	162 (40,5) (n=400)	53 (13,3) (n=400)	182 (45,5) (n=400)	154 (38,5) (n=400)	64 (16,0) (n=400)

Примечание: 1 – FGB:-455 G/A + FII:20210 G/A + FV:1691 G/A + PAI-1:-675 5G/4G; 2 – FVII:10976 G/A + FXIIIA1: G/T; 3 – ITGA2- α 2:807 C/T + ITGB-3 β :1565 T/C; 4 – MTHFR:677C/T+MTHFR:1298A/C+MTR:2756A/G+MTRR:66A/G.

Таблица 9 – Распространенность генотипов генов тромбофилии у пациентов с ДСТ в зависимости от пола

Ген	Мужчины (n=28), n (%)			Женщины (n=72), n (%)		
	Гомо-зигота без аллеля «риска»	Гетеро-зигота с аллелем «риска»	Гомо-зигота с аллелем «риска»	Гомо-зигота без аллеля «риска»	Гетеро-зигота с аллелем «риска»	Гомо-зигота с аллелем «риска»
FGB: -455 G/A	17 (60,7)	8 (28,6)	3 (10,7)	34 (47,2)	34 (47,2)	4 (5,6)
FII: 20210 G/A	25 (89,3)	3 (10,7)	0 (0,0)	70 (97,2)	2 (2,8)	0 (0,0)
FV: 1691 G/A	26 (92,9)	2 (7,1)	0 (0,0)	70 (97,2)	2 (2,8)	0 (0,0)
FVII:10976 G/A	23 (82,1)	5 (17,9)	0 (0,0)	53 (73,6)	18 (25,0)	1 (1,4)
FXIIIA1: G/T	15 (53,6)	9 (32,1)	4 (14,3)	41 (56,9)	27 (37,5)	4 (5,6)
ITGA2- α 2: 807 C/T	12 (42,9)	13 (46,4)	3 (10,7)	20 (27,8)	39 (54,1)	13 (18,1)
ITGB-3 β :1565 T/C	21 (75,0)	6 (21,4)	1 (3,6)	51 (70,8)	18 (25,0)	3 (4,2)
PAI-1: -675 5G/4G	3 (10,7)	16 (57,2)	9 (32,1)	12 (16,7)	36 (50,0)	24 (33,3)
MTHFR: 677C/T	11 (39,3)	16 (57,1)	1 (3,6)	29 (40,3)	38 (52,8)	5 (6,9)
MTHFR: 1298A/C	20 (71,4)	8 (28,6)	0 (0,0)	38 (52,8)	26 (36,1)	8 (11,1)
MTR:2756 A/G	18 (64,3)	9 (32,1)	1 (3,6)	49 (68,0)	20 (27,8)	3 (4,2)
MTRR: 66A/G	8 (28,6)	12 (42,8)	8 (28,6)	12 (16,7)	33 (45,8)	27 (37,5)

Различий в частоте встречаемости полиморфизмов генов тромбофилии с одинаковой направленностью эффектов у женщин и мужчин также выявлено не было.

Вместе с тем принадлежность к женскому полу сопровождалась у пациентов с ДСТ более частой встречаемостью гомозигот с аллелями «риска» генов тромбоцитарных рецепторов (ITGA2- α 2:807C/T+ ITGB-3 β :1565T/C) (18,8%), чем у пациентов мужского пола (7,1%, $p=0,049$) (табл. 10).

Таблица 10 – Распространенность генотипов тромбофилических генов с одинаковой направленностью эффектов у пациентов с ДСТ
в зависимости от пола

Гены	Мужчины (n = 28), n (%)			Женщины (n = 72), n (%)		
	Гомо- зигота без аллеля «риска»	Гетеро- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота без аллеля «риска»	Гетеро- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота с аллелем «риска»
1	71 (63,4) (n=112)	29 (25,9) (n=112)	12 (10,7) (n=112)	186 (64,6) (n=288)	74 (25,7) (n=288)	28 (9,7) (n=288)
2	38 (67,9) (n=56)	14 (25,0) (n=56)	4 (7,1) (n=56)	94 (65,3) (n=144)	45 (31,3) (n=144)	17 (11,8) (n=144)
3	33 (57,9) (n=56)	19 (33,9) (n=56)	4 (7,1) (n=56)	71 (49,3) (n=144)	57 (39,6) (n=144)	27 (18,8)* (n=144)
4	57 (50,9) (n=112)	45 (40,2) (n=112)	10 (8,9) (n=112)	128 (44,4) (n=288)	117 (40,6) (n=288)	43 (14,9) (n=288)

Примечание: 1 – FGB:-455 G/A + FII:20210 G/A + FV:1691 G/A + PAI-1:-675 5G/4G; 2 – FVII:10976 G/A + FXIII A1: G/T; 3 – ITGA2- α 2:807 C/T + ITGB-3 β :1565 T/C; 4 – MTHFR: 677C/T + MTHFR:1298A/C + MTR:2756 A/G + MTRR: 66A/G; * – $p<0,05$ в сравниваемых подгруппах у женщин и мужчин.

Таким образом, выявлена высокая частота встречаемости полиморфизмов отдельных генов в группах ДСТ и контроля (ITGA2- α 2:807 C/T, PAI-1:-675 5G/4G, MTHFR: 677C/T), превышающая 50% или приближающаяся к половине обследованных (MTRR: 66A/G).

Встречаемость генотипов с аллелями «риска» генов тромбоцитарных рецепторов (*ITGA2-α2:807C/T+ITGB-3β:1565T/C*) у лиц с ДСТ была четко ассоциирована с женским полом.

Проведена сравнительная оценка частоты встречаемости полиморфизмов в зависимости от характера диспластического фенотипа. В структуре диспластических фенотипов обследованной группы лиц с ДСТ доминировал сПМК (43,0%), реже диагностированы ПДС (27,0%), ДГМС (26,0%). С этими фенотипами был осуществлен анализ ассоциаций исследованных в работе генов, проведено сравнение показателей в группах.

Изучение взаимосвязей между генами элементов системы свертывания, с одной стороны, и фенотипами – с другой – обнаружило у пациентов ряд мутаций, характеризующих возможные нарушения гемостаза.

Сравнительный анализ показал более частую встречаемость полиморфизмов генов *FXIII A1:G/T* ($p=0,025$) и *MTR:2756 A/G* ($p=0,007$) в группе ПДС в сравнении с группой с сПМК (табл. 11).

Таблица 11 – Частота встречаемости полиморфизмов в группе ДСТ при различных фенотипах и синдромах

Ген	сПМК (n = 43), n (%)	ПДС (n = 27), n (%)	ДГМС (n=26), n (%)
FGB:-455 G/A	22 (51,2)	11 (40,7)	14 (53,8)
FII:20210 G/A	3 (7,0)	1 (3,8)	1 (3,8)
FV:1691 G/A	3 (7,0)	1 (3,8)	0 (0,0)
FVII:10976 G/A	12 (27,9)	6 (22,2)	5 (19,2)
FXIII A1: G/T	13 (30,3)	16 (59,3) *	13 (50,0)
ITGA2-α2:807 C/T	29 (67,4)	16 (59,3)	18 (69,2)
ITGB-3β:1565 T/C	15 (34,9)	7 (25,9)	4 (15,4)
PAI-1:-675 5G/4G	37 (86,1)	23 (85,2)	23 (88,4)
MTHFR: 677C/T	27 (62,8)	15 (55,5)	14 (53,8)
MTHFR:1298A/C	14 (32,5)	12 (44,4)	12 (46,2)
MTR:2756 A/G	8 (18,6)	14 (51,9) *	10 (38,5)
MTRR: 66A/G	31 (72,1)	23 (85,2)	22 (84,6)

Примечание: сПМК – синдром пролапса митрального клапана; ПДС – повышенная диспластическая стигматизация; ДГМС – доброкачественная гипермобильность суставов;

* – $p<0,05$ - между сПМК и ПДС.

Оценка распространённости отдельных генотипов генов системы свертывания крови в группах ПДС и сПМК показала более высокую частоту гетерозиготного носительства аллеля «риска» гена *FXIII A1:G/T* (51,9% против 25,6%, $p=0,039$). Аналогичная направленность сдвигов наблюдалась в сравниваемых группах с генами *MTR:2756 A/G* (48,1% против 16,3%, $p=0,007$) и *MTRR:66A/G* (66,6% против 30,2%, $p=0,003$).

Генотип ТТ гена фермента фолатного обмена *MTHFR:677C/T* в группе сПМК выявлен статистически реже, чем в группе пациентов с ДГМС ($p=0,049$), однако гетерозиготный генотип ТС гена *ITGB-3 β :1565 T/C* встречался достоверно чаще ($p=0,035$).

У пациентов с ПДС обнаружена более высокая встречаемость гетерозиготного генотипа гена *ITGB-3 β :1565 T/C* в сравнении с группой ДГМС ($p=0,003$). Сопоставление гомозигот без аллеля «риска» в группе пациентов с ДСТ показало их большее число в генах *FXIII A1:G/T* и *MTR:2756 A/G* при сПМК в сравнении с ПДС (69,7% против 40,7%, $p=0,024$ и 81,4% против 48,1%, $p=0,007$) и меньшую частоту в гене *ITGB-3 β :1565 T/C* (65,1% против 84,6%, $p=0,031$) в сравнении с ДГМС (табл. 12).

Таким образом, различия между сравниваемыми группами с учетом фенотипов чаще касались генов фолатного цикла, генов *ITGB-3 β :1565 T/C* и *FXIII A1:G/T*. В сравнительном аспекте между группами ДСТ определялась наиболее частая встречаемость полиморфных генов (гетерозигот с аллелями «риска») у пациентов с ПДС. В группе пациентов с ДГМС установлена самая высокая встречаемость гомозиготного носительства аллеля «риска» гена *MTHFR:677C/T* и самая низкая частота встречаемости гетерозигот с аллелем «риска» гена *ITGB-3 β :1565 T/C*.

Различий в частоте встречаемости полиморфизмов генов факторов системы гемостаза с одинаковой направленностью эффектов при различных диспластических фенотипах не установлено. Также не получено статистически значимых различий в сравнении данных с контролем.

Таблица 12 – Частота встречаемости гетеро-гомозиготных полиморфизмов
в группе ДСТ при различных фенотипах и синдромах

Ген	сПМК (n = 43), n (%)			ПДС (n = 27), n (%)			ДГМС (n=26), n (%)		
	Гомо- зигота без аллеля «риска»	Гетеро- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота без аллеля «риска»	Гетеро- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота без аллеля «риска»	Гетеро- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота с аллелем «риска»
FGB: -455 G/A	21 (48,8)	19 (44,2)	3 (7,0)	16 (59,3)	8 (29,6)	3 (11,1)	12 (46,2)	13 (50,0)	1 (3,8)
FII: 20210 G/A	40 (93,0)	3 (7,0)	0 (0,0)	26 (96,2)	1 (3,8)	0 (0,0)	25 (96,2)	1 (3,8)	0 (0,0)
FV: 1691 G/A	40 (93,0)	3 (7,0)	0 (0,0)	26 (96,2)	1 (3,8)	0 (0,0)	26 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
FVII: 10976 G/A	31 (72,1)	12 (27,9)	0 (0,0)	21 (77,8)	6 (22,2)	0 (0,0)	21 (80,8)	4 (15,4)	1 (3,8)
FXIII A1: G/T	30 (69,7)•	11 (25,6)	2 (4,7)	11 (40,7)	14 (51,9)•	2 (7,4)	13 (50,0)	10 (38,4)	3 (11,6)
ITGA2- α2: 807 C/T	14 (32,6)	23 (53,5)	6 (13,9)	11 (40,7)	11 (40,7)	5 (18,6)	8 (30,8)	15 (57,6)	3 (11,6)
ITGB- 3β: 1565 T/C	28 (65,1)**	13 (30,2)**	2 (4,7)	20 (74,1)	7 (25,9)**	0 (0,0)	22 (84,6)	2 (7,7)	2 (7,7)
PAI-1: -675 5G/4G	6 (13,9)	25 (58,2)	12 (27,9)	4 (14,8)	13 (48,1)	10 (37,1)	3 (11,6)	13 (50,0)	10 (38,4)
MTHFR: 677C/T	16 (37,2)	27 (62,8)	0 (0,0)	12 (44,5)	13 (48,1)	2 (7,4)	12 (46,2)	11 (42,2)	3 (11,6)**
MTHFR: 1298A/C	29 (67,5)	13 (30,2)	1 (2,3)	15 (55,6)	10 (37,0)	2 (7,4)	14 (53,8)	8 (30,8)	4 (15,4)
MTR: 2756 A/G	35 (81,4)•	7 (16,3)	1 (2,3)	13 (48,1)	13 (48,1)•	1 (3,8)	16 (61,5)	8 (30,8)	2 (7,7)
MTRR: 66A/G	12 (27,9)	13 (30,2)	18 (41,9)	4 (14,8)	18 (66,6)•	5 (18,6)	4 (15,4)	12 (46,2)	10 (38,4)

Примечание: сПМК – синдром пролапса митрального клапана; ПДС – повышенная диспластическая стигматизация; ДГМС – доброкачественная гипермобильность суставов; ** - $p < 0,05$ - между сПМК и ДГМС; • - $p < 0,05$ - между сПМК и ПДС; •• - $p < 0,05$ - между ПДС и ДГМС.

Анализ частоты встречаемости полиморфизмов при генотипическом распределении в группах ДСТ с различными фенотипами и синдромами показал более редкую встречаемость в группе с ПДС гомозиготных полиморфизмов генов фолатного цикла по сравнению с фенотипом ДГМС (9,3% против 18,3%, $p=0,022$).

Для иллюстрации наличия полученных ассоциаций приводим следующее клиническое наблюдение.

Клинический пример 1.

Больной К. (индивидуальная регистрационная карта № 32), 31 год.

Жалобы: периодическая боль давящего характера в области сердца умеренной интенсивности, длительностью до 40 минут, возникающая при психоэмоциональном напряжении, умеренная общая слабость в течение дня.

Анамнез: жалобы с 14 лет. С диагнозом «Вегето-сосудистая дистония» наблюдался у педиатра.

Внешний осмотр: астенический тип конституции, рост 191 см, масса тела 68 кг, размах рук/рост 1,04, аномальный рост клыков и зубов мудрости, арахнодактилия, сколиотическая деформация грудного отдела позвоночника I степени, II палец на стопе длиннее I, продольное плоскостопие.

Пальпация, перкуссия, аускультация со стороны органов и систем отклонений от нормы не выявили, за исключением аускультации сердца – систолический шум в I, IV точке в положении лежа.

ЭхоКГ: Первичный пролапс створок митрального клапана II степени с признаками миксоматозной дегенерации. Выраженная недостаточность митрального клапана. Митральная регургитация III степени. Трикуспидальная регургитация I-II ст. Легочная регургитация I ст. Аневризма МПП, тип D. Аномально расположенная хорда.

УЗИ органов брюшной полости, почек: без особенностей.

СВСТ – 5 баллов: арахнодактилия, долихостеномелия, продольное плоскостопие, сколиотическая деформация позвоночника, ПМК.

Результаты генотипирования:

FGB:-455 GA	FII:20210 GA	FV:1691 GG	FVII:10976 GA
FXIIIA1: GG	PAI-1:-675 5G4G	ITGA2-α2:807 CT	ITGB-3β:1565 TC
MTHFR: 677 CC	MTHFR:1298 AA	MTR:2756 AA	MTRR: 66 AA

На основании сочетания ПМК с вегетативной дисфункцией (см. жалобы) был диагностирован синдром ПМК. Таким образом, клинический диагноз:

Основной: Синдром ПМК (с признаками системного вовлечения соединительной ткани – 5 баллов). Аневризма межпредсердной перегородки типа D. Аномально расположенная хорда. Сколиотическая деформация позвоночника I степени. Продольное плоскостопие. Вегетативная дисфункция.

Осложнения: Митральная регургитация III степени.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует носительство у пациента К. гомозигот без аллелей «риска» гена *FXIII A1: G/T*, гена *MTR:2756 A/G* и генотипа *TC* гена *ITGB-3 β :1565 T/C*.

Подводя итог, следует отметить, что в группе обследуемых с наличием ПДС, в сравнении с группой сПМК, определялась высокая частота полиморфизмов генов *FXIII A1:G/T*, *MTR:2756A/G* и *MTRR:66A/G*, преимущественно за счет гетерозиготного носительства аллелей «риска». При ДГМС выявлена сниженная по сравнению со случаями сПМК и ПДС частота встречаемости гетерозигот с аллелем «риска» гена *ITGB-3 β :1565 T/C*. Однако в сопоставлении с сПМК, генотип *TT* гена *MTHFR: 677C/T* в группе пациентов с ДГМС встречался достоверно чаще.

Различия в группах ДСТ с учетом фенотипов в основном, таким образом, касались генов фолатного цикла и генов *ITGB-3 β :1565 T/C* и *FXIII A1:G/T*. Наиболее частая встречаемость полиморфных генов установлена при фенотипе ПДС.

Отягощённый семейный анамнез по кровотечениям выявлен в 4,0% случаев, по тромбоэмболическому синдрому – в 11,0%, в том числе 7,0% случаев отнесены к тромбоэмболии легочной артерии.

Полиморфизм гена *ITGA2- α 2:807 C/T* в группе пациентов с тромбоэмболиями (ТЭ) у родственников I и II степеней родства (1-я группа) встречался достоверно чаще (100,0%) в сравнении с группой без таковых (2-я группа, 64,0%, $p=0,015$) и чаще, чем в контроле (70,0%, $p=0,050$) (рис. 5).

По другим генам в группах с ТЭ и без ТЭ, а также в группах с кровотечениями и без кровотечений в семейном анамнезе статистически значимых различий не получено.

У пациентов с наследственным анамнезом тромбгеморрагических осложнений в 100,0% случаев установлено достоверное повышение частоты полиморфизма гена *ITGA2-α2:807C/T* по сравнению с пациентами без данного анамнеза (62,4%, $p=0,002$) и в сравнении с контролем (70,0%, $p=0,014$).

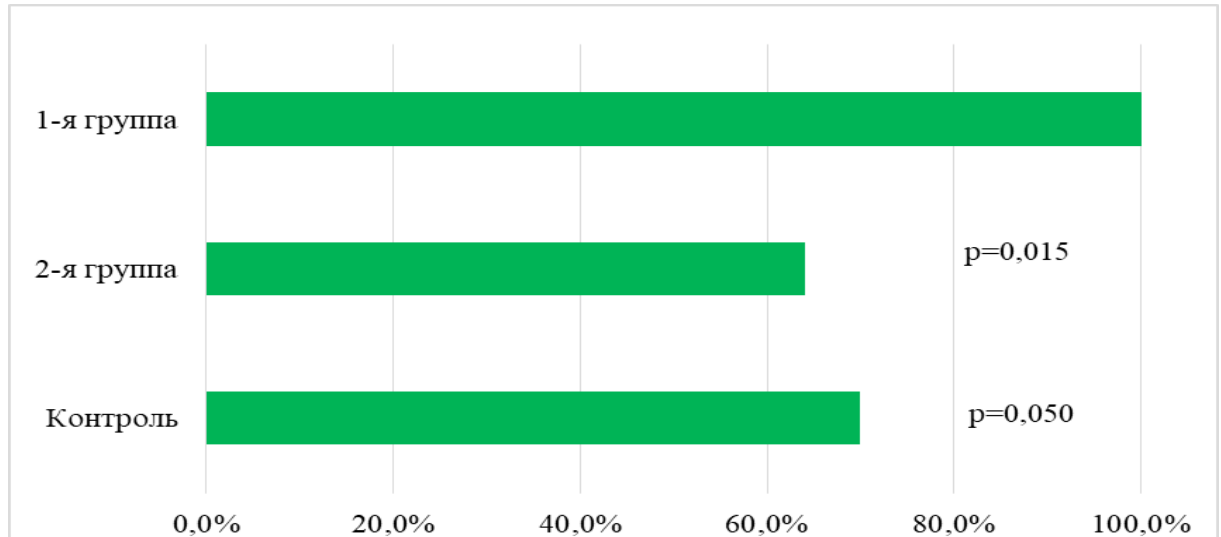


Рисунок 5 – Частота полиморфизм гена *ITGA2-α2:807 C/T* в сравниваемых группах; 1-я группа – наличие тромбозов в семейном анамнезе; 2-я группа – отсутствие тромбозов в семейном анамнезе

Наличие тромбгеморрагических осложнений у родственников I и II степеней родства сопровождалось у больных с ДСТ более частой (66,7%) встречаемостью мутаций генов тромбоцитарных рецепторов – *ITGA2-α2:807C/T+ITGB-3β:1565T/C* по сравнению с группой без этих осложнений (44,7%, $p=0,030$).

Таким образом, при наличии у пациентов в наследственном анамнезе (у родственников I и II степеней родства) тромбозов статистически чаще в сравнении с пациентами без данного анамнеза и с контролем наблюдались мутации гена *ITGA2-α2:807C/T*.

С полиморфизмом данного гена и комбинацией *ITGA2-α2:807C/T+ITGB-3β:1565T/C* также было связано наличие в семейном анамнезе и тромботических, и геморрагических осложнений в целом.

Отягощённый наследственный анамнез по ДСТ у обследуемых был подтверждён клинико-генеалогическим методом. Наличие у родственников I и II степеней родства (родителей, сибсов, бабушек, дедушек, детей) проявлений ДСТ (МАС, пупочной грыжи, сколиотической деформации позвоночника, плоскостопия) отметили 10 пациентов (10,0%).

Как видно из таблицы 13, у пациентов с семейными проявлениями ДСТ (1-я группа, 90,0%) в сопоставлении с контролем чаще наблюдался только полиморфизм гена *MTHFR*: 677C/T (46,0%, $p=0,014$).

Таблица 13 – Частота встречаемости полиморфизмов в группе ДСТ при наличии в семейном анамнезе проявлений ДСТ

Ген	1-я группа (n=10), n (%)	2-я группа (n=90), n (%)	Контроль (n=100), n (%)
FGB:-455 G/A	4 (40,0)	45 (50,0)	48 (48,0)
FII:20210 G/A	1 (10,0)	4 (4,4)	2 (2,0)
FV:1691 G/A	0 (0,0)	4 (4,4)	2 (2,0)
FVII:10976 G/A	4 (40,0)	20 (22,2)	30 (30,0)
FXIIIA1: G/T	3 (30,0)	41 (45,6)	50 (50,0)
ITGA2- α 2:807 C/T	9 (90,0)	59 (65,5)	70 (70,0)
ITGB-3 β :1565 T/C	6 (60,0)**	22 (24,4)	36 (36,0)
PAI-1:-675 5G/4G	6 (60,0)**	79 (87,8)	86 (86,0)
MTHFR: 677C/T	9 (90,0)*/**	51 (56,7)	46 (46,0)
MTHFR:1298A/C	6 (60,0)	36 (40,0)	46 (46,0)
MTR:2756 A/G	1 (10,0)	32 (35,5)	40 (40,0)
MTRR: 66A/G	7 (70,0)	73 (81,1)	86 (86,0)

Примечание: 1-я группа – наличие проявлений ДСТ у родственников I и II степеней родства; 2-я группа – отсутствие проявлений ДСТ у родственников I и II степеней родства; * – $p<0,05$ в сравнении с контролем; ** – $p<0,05$ между сравниваемыми группами.

В сравнении с группой без наследственного анамнеза ДСТ (2-я группа) в группе с семейными проявлениями ДСТ выявлено большее количество полиморфизмов гена *MTHFR*:677C/T (90,0% против 56,7%, $p=0,047$).

Частота встречаемости мутаций в гене ITGB-3 β :1565T/C в 1-й группе пациентов с ДСТ также была выше, чем во 2-й группе (60,0% против 24,4%, $p=0,027$) (табл. 13).

При этом установлено статистически значимое снижение частоты с гомозигот без аллеля «риска» гена *ITGB-3β:1565T/C* (40,0% против 75,6%, $p=0,027$) (табл. 14).

Таблица 14 – Частота встречаемости гетеро-гомозиготных полиморфизмов в группе ДСТ при наличии в семейном анамнезе проявлений ДСТ

Ген	1-я группа (n=10), n (%)			2-я группа (n=90), n (%)			Контроль (n=100), n (%)		
	Гомо- зигота без аллеля «риска»	Гетеро- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота без аллеля «риска»	Гетеро- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота без аллеля «риска»	Гетеро- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота с аллелем «риска»
FGB: -455 G/A	6 (60,0)	4 (40,0)	0 (0,0)	45 (50,0)	38 (42,2)	7 (7,8)	52 (52,0)	42 (42,0)	6 (6,0)
FII: 20210 G/A	9 (90,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	86 (95,6)	4 (4,4)	0 (0,0)	98 (98,0)	2 (2,0)	0 (0,0)
FV: 1691 G/A	10 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	86 (95,6)	4 (4,4)	0 (0,0)	98 (98,0)	2 (2,0)	0 (0,0)
FVII: 10976 G/A	6 (60,0)	3 (30,0)	1 (10,0)	70 (77,8)	20 (22,2)	0 (0,0)	70 (70,0)	28 (28,0)	2 (2,0)
FXIII A1: G/T	7 (70,0)	3 (30,0)	0 (0,0)	49 (54,4)	33 (36,7)	8 (8,9)	50 (50,0)	42 (42,0)	8 (8,0)
ITGA2- α2: 807 C/T	1 (10,0)	6 (60,0)	3 (30,0)	31 (34,5)	46 (51,1)	13 (14,4)	30 (30,0)	46 (46,0)	24 (24,0)
ITGB-3β: 1565 T/C	4 (40,0)**	5 (50,0)	1 (10,0)	68 (75,6)	19 (21,1)	3 (3,3)	64 (64,0)	34 (34,0)	2 (2,0)
PAI-1:-675 5G/4G	4 (40,0)**	4 (40,0)	2 (20,0)	11 (12,2)	48 (53,3)	31 (34,5)	14 (14,0)	54 (54,0)	32 (32,0)
MTHFR: 677 C/T	1 (10,0)*/**	8 (80,0)*/**	1 (10,0)	39 (43,3)	46 (51,1)	5 (5,6)	54 (54,0)	38 (38,0)	8 (8,0)
MTHFR: 1298 A/C	4 (40,0)	6 (60,0)	0 (0,0)	54 (60,0)	28 (31,1)	8 (8,9)	54 (54,0)	32 (32,0)	14 (14,0)
MTR: 2756 A/G	9 (90,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	58 (64,5)	28 (31,1)	4 (4,4)	60 (60,0)	38 (38,0)	2 (2,0)
MTRR: 66A/G	3 (30,0)	6 (60,0)	1 (10,0)	17 (18,9)	39 (43,3)	34 (37,8)	14 (14,0)	46 (46,0)	40 (40,0)

Примечание: 1-я группа – наличие проявлений ДСТ у родственников I и II степеней родства; 2-я группа – отсутствие проявлений ДСТ у родственников I и II степеней родства; * – $p<0,05$ в сравнении с контролем; ** – $p<0,05$ между сравниваемыми группами.

Встречаемость полиморфизма гена *PAI-1*:-6755G/4G, наоборот, в случаях отягощенного наследственного анамнеза по ДСТ оказалась сравнительно меньше ($p=0,040$).

Наличие проявлений ДСТ у родственников обследованных нами лиц сопровождалось достоверным повышением частоты гетерозиготного носительства аллеля «риска» гена *MTHFR*:677C/T (80,0% против 51,1%, $p=0,016$).

В отличие от контрольной группы, пациенты с наличием проявлений ДСТ у родственников I и II степеней родства характеризовались более частой встречаемостью полиморфизмов в гене обмена гомоцистеина – *MTHFR*:677C/T преимущественно за счет высокого (80,0 % против 38,0%, $p=0,016$) числа гетерозигот C/T при в целом более редкой встречаемости гомозигот C/C (10,0 % против 54,0%, $p=0,016$).

Сравнение частоты встречаемости полиморфизмов генов тромбофилии показало в 1-й группе ДСТ большее количество (40,0%) гомозигот без аллеля «риска» *PAI-1*:-6755G/4G по сравнению со 2-й группой (12,2 %, $p=0,041$) (табл. 14).

У пациентов 1-й группы (с наличием проявлений ДСТ у родственников) наблюдалась сравнительно более частая встречаемость мутаций обоих генов «*ITGA2-α2*:807C/T+*ITGB-3β*:1565T/C», чем во 2-й группе (75,0% против 45,0%, $p=0,017$), связанная с несколько более высоким числом случаев как гетеро- (55,0 % против 36,1%, $p=0,143$), так и гомозигот с аллелями «риска» (20,0 % против 8,9%, $p=0,122$).

Анализ частоты мутаций четырёх изучаемых генов цикла гомоцистеина показал достоверно более редкое количество случаев гомозигот с аллелями «риска» в 1-й группе в сравнении с контролем (5,0% против 16,0%, $p<0,001$).

Таким образом, в группе обследуемых с наличием признаков ДСТ у родственников I и II степеней родства определялась высокая, в сравнении с группой без их наличия, частота встречаемости полиморфизма гена

MTHFR:677C/T, преимущественно за счет гетерозиготного носительства аллеля «риска», а также полиморфизмов гена *ITGB-3β:1565 T/C* и комбинации *ITGA2-α2:807C/T+ITGB-3β:1565T/C*.

Подводя итог, следует отметить, что наличие у пациентов с ДСТ в анамнезе тромбозов ассоциировалось с полиморфизмом гена *ITGA2-α2:807C/T*, а тромботических и геморрагических осложнений в целом – с мутациями генов *ITGA2-α2:807C/T+ITGB-3β:1565T/C*. С полиморфизмами данной группы генов, а также гена *MTHFR: 677C/T* ассоциировано наличие в семейном анамнезе у пациентов признаков ДСТ.

4.2. Ассоциации полиморфизмов тромбофилических генов с внешними проявлениями дисплазии соединительной ткани

Изучение взаимосвязей между генами элементов гемостаза, с одной стороны, и внешними стигмами – с другой, обнаружило у пациентов ряд полиморфизмов, характеризующих возможные нарушения в системе свертывания крови.

Из фенотипических признаков поражения кожи при ДСТ статистически значимая связь с исследуемыми генами была получена в случаях с тонкой кожей, при наличии которой частота полиморфизма гена фибриногена *FGB:-455 G/A* была выше (80,0%), чем у пациентов без данного признака (45,6%, $p=0,049$).

В этой же группе пациентов с тонкой кожей выявлено достоверное увеличение частоты присутствия полиморфизма гена *ITGA2-α2:807* по сравнению с пациентами без данного признака (100,0% против 64,4%, $p=0,028$ соответственно). Достоверно чаще в группе лиц с тонкой кожей встречались полиморфизмы генов *FV:1691 G/A* ($p=0,003$) и *FVII:10976 G/A* ($p=0,002$) в сравнении с группой без тонкой кожи и в сопоставлении с контролем ($p=0,005$ и $p=0,029$ соответственно).

Таблица 15 – Частота встречаемости гетеро-гомозиготных полиморфизмов
в группе ДСТ при наличии тонкой кожи

Ген	1-я группа (n=10), n (%)			2-я группа (n=90), n (%)			Контроль (n=100), n (%)		
	Гомо- зигота без аллеля «риска»	Гетеро- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота без аллеля «риска»	Гетеро- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота без аллеля «риска»	Гетеро- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота с аллелем «риска»
FGB: -455 G/A	2 (20,0)**	6 (60,0)	2 (20,0)	49 (54,4)	36 (40,0)	5 (5,6)	52 (52,0)	42 (42,0)	6 (6,0)
FII: 20210 G/A	10 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	85 (94,4)	5 (5,6)	0 (0,0)	98 (98,0)	2 (2,0)	0 (0,0)
FV: 1691 G/A	7 (70,0)*/**	3 (30,0)*/**	0 (0,0)	89 (98,9)	1 (1,1)	0 (0,0)	98 (98,0)	2 (2,0)	0 (0,0)
FVII: 10976 G/A	3 (30,0)*/**	6 (60,0)**	1 (10,0)	73 (81,1)	17 (18,9)	0 (0,0)	70 (70,0)	28 (28,0)	2 (2,0)
FXIII A1: G/T	4 (40,0)	6 (60,0)	0 (0,0)	52 (57,8)	30 (33,3)	8 (8,9)	50 (50,0)	42 (42,0)	8 (8,0)
ITGA2- α 2: 807 C/T	0 (0,0)**	9 (90,0)*/**	1 (10,0)	32 (35,6)	43 (47,8)	15 (16,6)	30 (30,0)	46 (46,0)	24 (24,0)
ITGB-3 β : 1565 T/C	8 (80,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	64 (71,1)	22 (24,5)	4 (4,4)	64 (64,0)	34 (34,0)	2 (2,0)
PAI-1: -675 5G/4G	1 (10,0)	4 (40,0)	5 (50,0)	14 (15,5)	48 (53,4)	28 (31,1)	14 (14,0)	54 (54,0)	32 (32,0)
MTHFR: 677C/T	5 (50,0)	5 (50,0)	0 (0,0)	35 (38,9)	49 (54,4)	6 (6,7)	54 (54,0)	38 (38,0)	8 (8,0)
MTHFR: 1298A/C	7 (70,0)	1 (10,0)	2 (20,0)	51 (56,6)	33 (36,7)	6 (6,7)	54 (54,0)	32 (32,0)	14 (14,0)
MTR: 2756 A/G	6 (60,0)	4 (40,0)	0 (0,0)	61 (67,8)	25 (27,8)	4 (4,4)	60 (60,0)	38 (38,0)	2 (2,0)
MTRR: 66A/G	3 (30,0)	4 (40,0)	3 (30,0)	17 (18,8)	41 (45,6)	32 (35,6)	14 (14,0)	46 (46,0)	40 (40,0)

Примечание: 1-я группа – наличие тонкой кожи; 2-я группа – отсутствие тонкой кожи; * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем; ** – $p < 0,05$ между сравниваемыми группами.

Анализ распространённости отдельных генотипов показал в 1-й группе пациентов с ДСТ более высокое количество гетерозигот с аллелем «риска» генов *ITGA2- α 2:807C/T* (90,0%) и *FV:1691 G/A* (30,0%) в сравнении со 2-й группой (47,8%, $p = 0,017$ и 1,1%, $p = 0,003$ соответственно) и с группой

контроля (46,0%, $p=0,016$ и 2,0%, $p=0,005$ соответственно). Гетерозиготный генотип *GA* гена *FVII:10976 G/A* у лиц с тонкой кожей (60,0%) встречался статистически чаще, чем у лиц без данного признака (18,9%, $p=0,009$) (табл. 15).

Наличие тонкой кожи у пациентов с ДСТ сопровождалось более высокой частотой (65,0%) встречаемости полиморфизмов в генах с одинаковой направленностью эффектов *FVII:10976 G/A + FXIIIA1:G/T* по сравнению с группой без данного признака (30,5%, $p=0,005$) и с контролем (40,0%, $p=0,035$).

Группа больных с наличием тонкой кожи (60,0%) характеризовалась, в отличие от группы без ее наличия (26,1%; $p=0,003$), а также от контроля (35,0%; $p=0,049$), более частой встречаемостью гетерозигот с аллелями «риска» генов *FVII:10976 G/A + FXIIIA1: G/T*.

При наличии тонкой кожи по сравнению с лицами без данного признака установлено повышение частоты встречаемости полиморфизмов генов фибриногена (*FGB:-455G/A*), проакцелерина (*FV:1691G/A*), проконвертина (*VII:10976G/A*) и тромбоцитарного рецептора к коллагену (*ITGA2- α 2:807C/T*) за счет преимущественно гетерозигот с аллелями «риска» (*FV:1691G/A*, *VII:10976G/A*, *ITGA2- α 2:807C/T*), в том числе обоих генов с «потерей функции гена» (*VII:10976G/A+FXIIIA1:G/T*) – также за счет случаев гетерозиготного носительства аллелей «риска».

Проведена оценка частоты встречаемости исследованных полиморфизмов генов тромбофилии с повышенной ранимостью кожи (синячковостью).

У пациентов с синячковостью (1-я группа, 44,8%) в сопоставлении с группой пациентов без синячковости (2-я группа) чаще наблюдался полиморфизм гена *FVII:10976 G/A* (15,5%, $p=0,004$) (рис. 6).

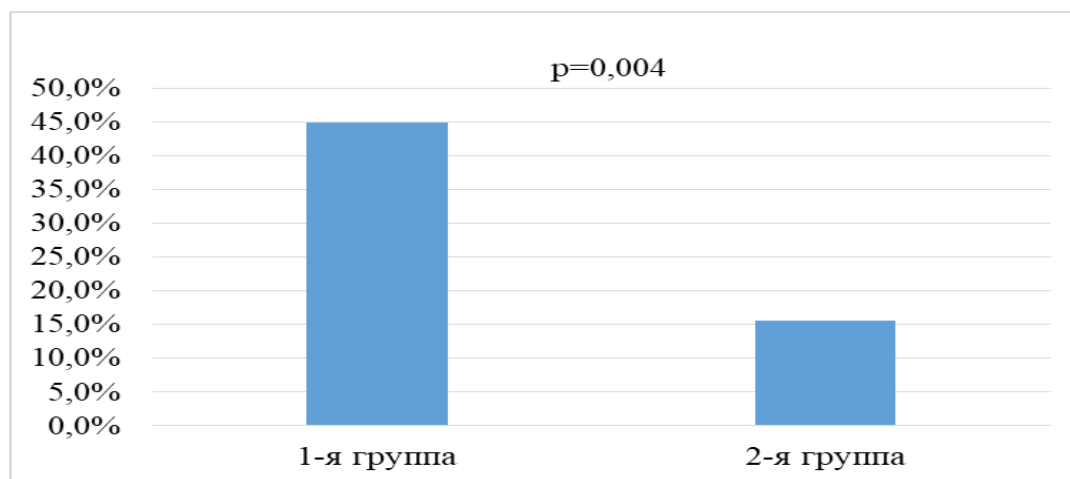


Рисунок 6 – Частота полиморфизм гена *FVII:10976 G/A* в сравниваемых группах; 1-я группа – наличие синячковости; 2-я группа – отсутствие синячковости

Анализ распространённости отдельных генотипов гена *FVII:10976 G/A* в 1-й группе пациентов с ДСТ, по сравнению с пациентами 2-й группы, показал большее количество гетерозигот с аллелем «риска» данного гена (44,8% против 14,1%, $p=0,002$). Была также установлена более частая встречаемость гомозигот с аллелем «риска» гена *MTHFR:1298A/C* в 1-й группе пациентов при сопоставлении со 2-й группой (17,2% против 4,2%, $p=0,043$).

У пациентов 1-й группы с наличием синячковости (46,5%) наблюдалась сравнительно более частая встречаемость мутаций генов с одинаковой направленностью эффекта *FVII:10976 G/A* + *FXIII A1:G/T*, чем во 2-й группе ДСТ (без проявлений синячковости, 28,8%, $p=0,021$), обусловленная более высоким числом случаев гетерозигот с аллелями «риска» (43,1 % против 23,9%, $p=0,010$).

Феномен изолированных множественных стрий и варикозное расширение вен нижних конечностей у пациентов с соединительнотканной дисплазией не были связаны достоверно с мутациями системы свертывания и метаболизма фолатов.

Таким образом, наличие у пациентов повышенной ранимости кожи (синячковости) статистически чаще в сравнении с пациентами без таковой сопровождалось мутациями гена *FVII:10976 G/A* и его комбинации с геном *FXIII A1:G/T* преимущественно за счет гетерозиготных генотипов с аллелями «риска», а также увеличением частоты гомозиготного представительства с аллелем «риска» гена *MTHFR:1298A/C*.

Суммируя данные раздела, следуем отметить, что наличие у пациентов с признаками ДСТ тонкой кожи связано с увеличением частоты полиморфизмов генов фибриногена (*FGB:-455G/A*), проакцелерина (*FV:1691G/A*), проконвертина (*VII:10976G/A*) и тромбоцитарного рецептора к коллагену (*ITGA2- α 2:807C/T*). Случаи повышенной ранимости кожи (синячковости) ассоциированы с мутациями генов *VII:10976G/A* и *FXIII A1:G/T*, гена фермента фолатного цикла – метилентетрагидрофолакредуктазы (*MTHFR:1298A/C*).

Наиболее распространенными в ходе исследования признаками у лиц с ДСТ были арахнодактилия и долихостеномелия.

Как видно из таблицы 16, в группе обследуемых лиц с арахнодактилией (1-я группа) установлено достоверное снижение (21,1%) частоты присутствия мутаций гена *ITGB-3 β :1565 T/C* по сравнению с пациентами без арахнодактилии (2-я группа) (44,8%, $p=0,026$) и в сравнении с контрольной группой (36,0%, $p=0,042$).

В сопоставлении с контролем (46,0%) в 1-й группе пациентов с ДСТ чаще встречался полиморфизм гена *MTHFR: 677C/T* (63,4%, $p=0,029$).

Анализ распространенности отдельных генотипов в группе пациентов с арахнодактилией показал более частое носительство гетерозигот с аллелем «риска» гена *MTHFR:677C/T* (56,4% против 38,0%, $p=0,020$) и низкую встречаемость гетерозигот с аллелем «риска» гена *ITGB-3 β :1565T/C* (18,3% против 34,0%, $p=0,025$) в сопоставлении с контролем.

Таблица 16 – Частота встречаемости полиморфизмов в группе ДСТ
при наличии арахнодактилии

Ген	1-группа (n=71), n (%)	2-я группа (n=29), n (%)	Контроль (n=100), n (%)
FGB:-455 G/A	37 (52,1)	12 (41,4)	48 (48,0)
FII:20210 G/A	5 (7,0)	0 (0,0)	2 (2,0)
FV:1691 G/A	1 (1,4)	3 (10,3)	2 (2,0)
FVII:10976 G/A	16 (22,6)	8 (27,6)	30 (30,0)
FXIIIA1: G/T	34 (47,9)	10 (34,4)	50 (50,0)
ITGA2- α 2:807 C/T	49 (69,0)	19 (65,5)	70 (70,0)
ITGB-3 β :1565 T/C	15 (21,1)*/**	13 (44,8)	36 (36,0)
PAI-1:-675 5G/4G	60 (84,5)	25 (86,2)	86 (86,0)
MTHFR: 677 C/T	45 (63,4)*	15 (51,7)	46 (46,0)
MTHFR:1298 A/C	31 (43,6)	11 (37,9)	46 (46,0)
MTR:2756 A/G	23 (32,4)	10 (34,4)	40 (40,0)
MTRR: 66 A/G	57 (80,3)	23 (79,4)	86 (86,0)

Примечание: 1-я группа – наличие арахнодактилии; 2-я группа – отсутствие арахнодактилии; * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем; ** – $p < 0,05$ между сравниваемыми группами.

Таким образом, при наличии у пациентов арахнодактилии статистически реже при сопоставлении с пациентами без нее и с контролем наблюдались мутации гена *ITGB-3 β :1565T/C* и сравнительно чаще, чем в контроле встречался полиморфизм гена *MTHFR: 677C/T* – преимущественно за счет гетерозиготного носительства аллеля «риска».

Наличие долихостеномелии (1-я группа) у пациентов с ДСТ сопровождалось более высокой частотой встречаемости полиморфизма гена *PAI-1:-675 5G/4G* (92,8% против 67,8%, $p=0,002$) и более низкой частотой встречаемости мутаций гена *ITGA2- α 2:807 C/T* (58,0% против 90,3%, $p < 0,001$), чем в группе без долихостеномелии (2-я группа) (табл. 17).

Таблица 17 – Частота встречаемости полиморфизмов в группе ДСТ при наличии долихостеномелии

Ген	1-группа (n=69), n (%)	2-я группа (n=31), n (%)	Контроль (n=100), n (%)
FGB:-455 G/A	33 (47,8)	16 (51,7)	48 (48,0)
FII:20210 G/A	4 (5,8)	1 (3,2)	2 (2,0)
FV:1691 G/A	3 (4,3)	1 (3,2)	2 (2,0)
FVII:10976 G/A	18 (26,1)	6 (19,4)	30 (30,0)
FXIIIA1: G/T	31 (44,9)	13 (41,9)	50 (50,0)
ITGA2- α 2:807	40 (58,0)**	28 (90,3)	70 (70,0)
ITGB-3 β :1565	21 (30,5)	7 (22,6)	36 (36,0)
PAI-1:-675 5G/4G	64 (92,8)**	21 (67,8)	86 (86,0)
MTHFR: 677C/T	42 (60,9)	18 (58,1)	46 (46,0)
MTHFR:1298A/C	28 (40,5)	14 (45,1)	46 (46,0)
MTR:2756 A/G	24 (34,8)	9 (29,1)	40 (40,0)
MTRR: 66A/G	55 (79,7)	25 (80,6)	86 (86,0)

Примечание: 1-я группа – наличие долихостеномелии; 2-я группа – отсутствие долихостеномелии; ** – $p < 0,05$ между сравниваемыми группами.

В 1-й группе пациентов с ДСТ долихостеномелия характеризовалась сравнительным (со 2-й группой) снижением частоты встречаемости гетерозигот с аллелем «риска» гена *ITGA2- α 2:807 C/T* (43,5% против 70,9%, $p=0,016$) и гомозигот с аллелем «риска» гена *PAI-1:-675 5G/4G* (21,8% против 58,1%, $p < 0,001$) (табл. 18).

В сопоставлении со 2-й группой (9,7%, $p < 0,001$) и группой контроля (54,0%, $p=0,037$) у пациентов 1-й группы ДСТ – с наличием долихостеномелии (71,0%) статистически чаще наблюдался гетерозиготный генотип *5G/4G* гена *PAI-1:-675 5G/4G*.

Присутствие гомозигот без аллеля «риска» гена *ITGA2- α 2:807 C/T* (42,0% против 9,7%, $p < 0,001$) в 1-й группе пациентов встречалось достоверно чаще, а гомозигот без аллеля «риска» гена *PAI-1:-675 5G/4G* (7,2% против 32,2%, $p=0,002$) достоверно реже в сравнении со 2-й группой (табл. 18).

Таблица 18 – Частота встречаемости гетеро-гомозиготных полиморфизмов в группе ДСТ при наличии долихостеномелии

Ген	1-группа (n=69), n (%)			2-я группа (n=31), n (%)			Контроль (n=100), n (%)		
	Гомо-зигота без аллеля «риска»	Гетеро-зигота с аллелем «риска»	Гомо-зигота с аллелем «риска»	Гомо-зигота без аллеля «риска»	Гетеро-зигота с аллелем «риска»	Гомо-зигота с аллелем «риска»	Гомо-зигота без аллеля «риска»	Гетеро-зигота с аллелем «риска»	Гомо-зигота с аллелем «риска»
FGB: -455 G/A	36 (52,2)	28 (40,6)	5 (7,2)	15 (48,3)	14 (45,2)	2 (6,5)	52 (52,0)	42 (42,0)	6 (6,0)
FII: 20210 G/A	65 (94,2)	4 (5,8)	0 (0,0)	30 (96,8)	1 (3,2)	0 (0,0)	98 (98,0)	2 (2,0)	0 (0,0)
FV: 1691 G/A	66 (95,7)	3 (4,3)	0 (0,0)	30 (96,8)	1 (3,2)	0 (0,0)	98 (98,0)	2 (2,0)	0 (0,0)
FVII: 10976 G/A	51 (73,9)	17 (24,7)	1 (1,4)	25 (80,6)	6 (19,4)	0 (0,0)	70 (70,0)	28 (28,0)	2 (2,0)
FXIIIA1: G/T	38 (55,1)	24 (34,8)	7 (10,1)	18 (58,1)	12 (38,7)	1 (3,2)	50 (50,0)	42 (42,0)	8 (8,0)
ITGA2- α 2:807 C/T	29 (42,0)**	30 (43,5)**	10 (14,5)	3 (9,7)	22 (70,9)	6 (19,4)	30 (30,0)	46 (46,0)	24 (24,0)
ITGB-3 β : 1565 T/C	48 (69,5)	17 (24,7)	4 (5,8)	24 (77,4)	7 (22,6)	0 (0,0)	64 (64,0)	34 (34,0)	2 (2,0)
PAI-1:-675 5G/4G	5 (7,2)**	49 (71,0)*/**	15 (21,8) **	10 (32,2)	3 (9,7)	18 (58,1)	14 (14,0)	54 (54,0)	32 (32,0)
MTHFR: 677C/T	27 (39,1)	37 (53,7)	5 (7,2)	13 (41,9)	17 (54,9)	1 (3,2)	54 (54,0)	38 (38,0)	8 (8,0)
MTHFR: 1298A/C	41 (59,5)	25 (36,2)	3 (4,3)	17 (54,9)	9 (29,0)	5 (16,1)	54 (54,0)	32 (32,0)	14 (14,0)
MTR: 2756 A/G	45 (65,2)	22 (31,9)	2 (2,9)	22 (70,9)	7 (22,6)	2 (6,5)	60 (60,0)	38 (38,0)	2 (2,0)
MTRR: 66A/G	14 (20,3)	31 (44,9)	24 (34,8)	6 (19,4)	14 (45,2)	11 (35,4)	14 (14,0)	46 (46,0)	40 (40,0)

Примечание: 1-я группа – наличие долихостеномелии; 2-я группа – отсутствие долихостеномелии; * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем; ** – $p < 0,05$ между сравниваемыми группами.

Сравнительный анализ частоты встречаемости в целом полиморфизмов комбинаций изучаемых генов в группах с наличием и отсутствием долихостеномелии, а также с контролем показал отсутствие достоверных различий.

Вместе с тем в 1-й группе больных с ДСТ наблюдалось статистически значимое повышение частоты встречаемости гетерозиготных генотипов с аллелями «риска» с одинаковой направленностью эффектов «*FGB:-455G/A+ FII:20210G/A+ FV:1691G/A+ PAI-1:-6755G/4G*» ($p<0,001$) и сниженное количество случаев гомозигот с аллелями «риска» ($p=0,011$) в сравнении со 2-й группой.

Таким образом, в группе пациентов с долихостеномелией в сравнении с группой без нее статистически чаще наблюдался полиморфизм гена *PAI-1:-675 5G/4G* и реже полиморфизм гена *ITGA2- α 2:807 C/T* за счет гетерозиготных генотипов с аллелями «риска» в обоих случаях. Чаще в случаях долихостеномелии встречались гетерозиготные полиморфизмы генов с аллелями «риска», обеспечивающих повышенную свертываемость крови (*FGB:-455G/A, FII:20210G/A, FV:1691G/A и PAI-1:-675 5G/4G*).

На примере данного случая показаны вышеуказанные ассоциации.

Клинический пример 2.

Больная С. (индивидуальная регистрационная карта № 12), 20 лет.

Жалобы: боль в левой половине грудной клетке, возникающая после эмоционального перенапряжения, длительностью 10-20 мин.

Анамнез: жалобы с 14 лет. Выявлены нестабильность шейного отдела позвоночника и грудной остеохондроз.

Внешний осмотр: рост 164 см, вес 53 кг, размах рук/рост 1,04, отношение верхнего и нижнего сегментов тела 0,90, арахнодактилия. При осмотре – тип конституции астенический, сколиоз грудного отдела позвоночника I степени, ГМС 5 баллов (способность пассивно отогнуть назад V палец в пястно-фаланговом суставе более чем на 90°, пассивно разогнуть локтевой сустав $\geq 10^\circ$, интенсивно прижать ладони к полу, не сгибая коленей).

Пальпация, перкуссия, аускультация со стороны органов и систем отклонений от нормы не выявили. АД 105/60 мм рт.ст.

ЭхоКГ: Проплапс митрального клапана до 7 мм, митральная регургитация I-II степени.

УЗИ органов брюшной полости, почек: без особенностей.

СВСТ – 4 балла: арахнодактилия, долихостеномелия, сколиотическая деформация позвоночника, ПМК.

Результаты генотипирования:

FGB:-455 GA	FII:20210 GA	FV:1691 GA	FVII:10976 GG
FXIII A1: GG	PAI-1:-675 5G4G	ITGA2- α 2:807 CC	ITGB-3 β :1565 TT
MTHFR: 677 CT	MTHFR:1298 AA	MTR:2756 AA	MTRR: 66 AA

На основании сочетания гемодинамически значимого ПМК с вегетативной дисфункцией (см. жалобы), артериальной гипотензией был диагностирован синдром ПМК. Таким образом, клинический диагноз:

Основной: Синдром ПМК (с признаками системного вовлечения соединительной ткани – 4 балла). Аномально расположенная хорда в полости левого желудочка. Сколиотическая деформация позвоночника I степени. Гипермобильность суставов (5/9 по P. Beighton).

Осложнения: Митральная регургитация II степени.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует наличие у пациентки С. с сПМК ассоциаций арахнодактилии с генотипом *TT* гена *ITGB-3β:1565 T/C* и генотипом *CT* гена *MTHFR: 677C/T*, а также долихостеномелии с генотипом *CC* гена *ITGA2-α2:807 C/T* и генотипом *5G4G* гена *PAI-1:-675 5G/4G*.

В итоге следует отметить более высокую встречаемость гетерозиготных с аллелем «риска» полиморфизмов гена *MTHFR:677C/T* при арахнодактилии и гена *PAI-1:-675 5G/4G*, а также генов с одинаковой направленностью эффектов (*FGB:-455 G/A*, *FII:20210 G/A*, *FV:1691 G/A*, *PAI-1:-675 5G/4G*) при долихостеномелии и более редкие случаи гетерозиготных полиморфизмов с аллелем «риска» гена *ITGB-3β:1565T/C* у лиц с арахнодактилией и гена *ITGA2-α2:807 C/T* у лиц с долихостеномелией. То есть при ДСТ с наличием этой группы аномалий преобладали генетические нарушения генов плазменного звена свертывающей системы. Сравнительно редко в этой группе встречались нарушения генов, ответственных за агрегацию тромбоцитов.

Важными критериями соединительнотканной дисплазии являются СДГОП и ДГК – воронкообразная и килевидная. С ними проведен анализ ассоциаций генов системы гемостаза.

Сравнение частоты встречаемости полиморфизмов генов тромбофилии у пациентов с ДСТ, сочетающейся со СДГОП (1-я группа), и у пациентов с

ДСТ, но без СДГОП (2-я группа), а также в группе контроля показало отсутствие достоверных различий.

Анализ генетических полиморфизмов в группе пациентов со СДГОП, по сравнению с группой без таковой, показал отсутствие гомозигот с аллелем «риска» в гене *ITGB-3 β :1565 T/C* ($p=0,029$).

При сопоставлении групп пациентов с дисплазией соединительной ткани, имеющих и не имеющих СДГОП, а также с контрольной группой достоверных различий в частоте встречаемости полиморфизмов с одинаковой направленностью эффектов, в том числе гетеро- и гомозигот с аллелями «риска» генов системы свертывания крови, генов метаболизма фолатного цикла также не было установлено.

Таким образом, наличие сколиотической деформации позвоночника у пациентов с ДСТ не оказывало влияние на структуру тромбофилических генов.

Деформации грудной клетки среди лиц с ДСТ были выявлены у 13 человек, из которых у 12 наблюдалась воронкообразная, а у 1 – килевидная деформация.

В группе пациентов с ДСТ и деформацией грудной клетки (ДГК) (23,1%) мутации гена протромбина *FII:20210 G/A* встречались статистически чаще в сравнении с группой пациентов без ДГК (2,3%, $p=0,015$) и в сравнении с группой контроля (2,0%, $p=0,025$) (табл. 19).

При генотипическом распределении в исследуемых группах ДСТ анализ частоты встречаемости полиморфизмов показал более частую (23,1%) встречаемость (в сравнении с группой без ДГК и контролем) гетерозигот с аллелем «риска» гена *FII:20210 G/A* в группе с ДГК (2,3%; $p=0,015$ и 2,0%; $p=0,025$ соответственно).

Таким образом, наличие сколиотической деформации позвоночника не оказывало влияние на профиль генов тромбофилии. Деформации грудной клетки (преимущественно воронкообразная) характеризовались более

высокой частотой мутаций гена протромбина (*FII:20210 G/A*) за счет гетерозигот – как в сопоставлении с группой без ДГК, так и с контролем. Прослежена тенденция к сравнительному снижению в группе с ДГК встречаемости полиморфизмов генов фолатного цикла.

Таблица 19 – Частота встречаемости полиморфизмов в группе ДСТ при наличии деформаций грудной клетки

Ген	1-группа (n=13), n (%)	2-я группа (n=87), n (%)	Контроль (n=100), n (%)
FGB:-455 G/A	9 (69,2)	40 (46,0)	48 (48,0)
FII:20210 G/A	3 (23,1)*/**	2 (2,3)	2 (2,0)
FV:1691 G/A	1 (7,7)	3 (3,4)	2 (2,0)
FVII:10976 G/A	4 (30,8)	20 (23,0)	30 (30,0)
FXIIIA1: G/T	6 (46,2)	38 (43,7)	50 (50,0)
ITGA2- α 2:807 C/T	8 (61,5)	60 (69,0)	70 (70,0)
ITGB-3 β :1565 T/C	1 (7,7)	27 (31,0)	36 (36,0)
PAI-1:-675 5G/4G	10 (76,9)	75 (86,2)	86 (86,0)
MTHFR: 677C/T	5 (38,5)	55 (63,2)	46 (46,0)
MTHFR:1298A/C	3 (23,1)	39 (44,8)	46 (46,0)
MTR:2756 A/G	3 (23,1)	30 (34,5)	40 (40,0)
MTRR: 66A/G	10 (76,9)	70 (80,4)	86 (86,0)

Примечание: 1-я группа – наличие деформаций грудной клетки; 2-я группа – отсутствие деформаций грудной клетки; * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем; ** – $p < 0,05$ между сравниваемыми группами.

Проведено изучение ассоциаций генов системы свертывания крови с гипермобильностью суставов и продольным плоскостопием.

В группе лиц с ДСТ у 31 человека наблюдалась ГМС с суммой баллов 3 и более по девятибалльной шкале P. Beighton.

Сравнение частоты встречаемости полиморфизмов генов плазменного звена системы гемостаза у пациентов с ДСТ, сочетающейся с ГМС (1-я группа), и у пациентов с ДСТ, но без ГМС (2-я группа), а также в группе контроля показало в отсутствие статистически значимых различий.

Анализ генетических полиморфизмов в группе пациентов с ГМС, по сравнению с контрольной группой, показал снижение частоты встречаемости гетерозигот с аллелем «риска» в гене *ITGB-3 β :1565 T/C* (12,9% против 34,0% в контроле, $p=0,029$) (рис. 7).

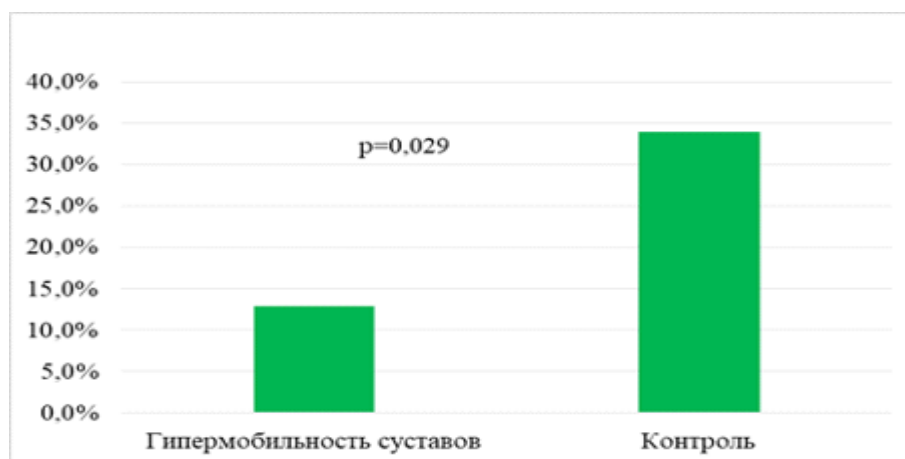


Рисунок 7 – Частота полиморфизма гена *ITGB-3 β :1565 T/C* в сравниваемых группах

Таким образом, в группе пациентов с гипермобильностью суставов реже, чем в контроле наблюдался гетерозиготный генотип *TC* гена *ITGB-3 β :1565 T/C*.

Высокая частота встречаемости плоскостопия у пациентов с ДСТ (57 человек) определила необходимость анализа ассоциаций с ним генов тромбофилии.

Оказалось, что наличие у пациентов с ДСТ плоскостопия (1-я группа) сопровождалось более высокой частотой встречаемости полиморфизма гена *PAI-1:-675 5G/4G* (94,7% против 72,1%, $p=0,003$) и более низкой частотой встречаемости мутаций гена *MTHFR: 677C/T* (45,6% против 79,1%, $p<0,001$), чем в группе без плоскостопия (2-я группа).

В 1-й группе пациентов с ДСТ выявлено большее количество гомозигот гена *PAI-1:-675 5G/4G*, чем в группе без плоскостопия ($p=0,032$), меньшее количество гетерозигот с аллелем «риска» гена *MTHFR: 677C/T* ($p=0,025$) и отсутствие гомозигот с аллелем «риска» в гене *MTR:2756 A/G* ($p=0,031$) по

сравнению с пациентами 2-й группы (табл. 20).

Таблица 20 – Частота встречаемости гетеро-гомозиготных полиморфизмов в группе ДСТ при наличии плоскостопия

Ген	1-группа (n=57), n (%)			2-я группа (n=43), n (%)			Контроль (n=100), n (%)		
	Гомо- зигота без аллеля «риска»	Гетеро- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота без аллеля «риска»	Гетеро- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота без аллеля «риска»	Гетеро- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота с аллелем «риска»
FGB:-455 G/A	26 (45,6)	28 (49,1)	3 (5,3)	25 (58,1)	14 (32,6)	4 (9,3)	52 (52,0)	42 (42,0)	6 (6,0)
FII:20210 G/A	54 (94,7)	3 (5,3)	0 (0,0)	41 (95,3)	2 (4,7)	0 (0,0)	98 (98,0)	2 (2,0)	0 (0,0)
FV:1691 G/A	54 (94,7)	3 (5,3)	0 (0,0)	42 (97,7)	1 (2,3)	0 (0,0)	98 (98,0)	2 (2,0)	0 (0,0)
FVII:10976 G/A	42 (73,7)	14 (24,6)	1 (1,7)	34 (79,1)	9 (20,9)	0 (0,0)	70 (70,0)	28 (28,0)	2 (2,0)
FXIII A1: G/T	30 (52,6)	22 (38,6)	5 (8,8)	26 (60,5)	14 (32,6)	3 (6,9)	50 (50,0)	42 (42,0)	8 (8,0)
ITGA2-α2: 807 C/T	19 (33,3)	29 (50,9)	9 (15,8)	13 (30,2)	23 (53,5)	7 (16,3)	30 (30,0)	46 (46,0)	24 (24,0)
ITGB-3β: 1565 T/C	40 (70,2)	16 (28,1)	1 (1,7)	32 (74,5)	8 (18,6)	3 (6,9)	64 (64,0)	34 (34,0)	2 (2,0)
PAI-1:-675 5G/4G	3 (5,3)*	30 (52,6)	24 (42,1)*	12 (27,9)	22 (51,2)	9 (20,9)	14 (14,0)	54 (54,0)	32 (32,0)
MTHFR: 677C/T	31 (54,4)*	25 (43,9)*	1 (1,7)	9 (20,9)	29 (67,5)	5 (11,6)	54 (54,0)	38 (38,0)	8 (8,0)
MTHFR: 1298A/C	31 (54,4)	21 (36,8)	5 (8,8)	27 (62,9)	13 (30,2)	3 (6,9)	54 (54,0)	32 (32,0)	14 (14,0)
MTR:2756 A/G	37 (64,9)	20 (35,1)	0 (0,0)*	30 (69,8)	9 (20,9)	4 (9,3)	60 (60,0)	38 (38,0)	2 (2,0)
MTRR: 66A/G	11 (19,3)	22 (38,6)	24 (42,1)	9 (20,9)	23 (53,5)	11 (25,6)	14 (14,0)	46 (46,0)	40 (40,0)

Примечание: 1-я группа – наличие плоскостопия, 2-я группа – отсутствие плоскостопия; * – $p < 0,05$ между сравниваемыми группами.

Наличие гомозигот без аллеля «риска» гена *MTHFR: 677C/T* в группе плоскостопия (54,4% против 20,9% в группе без плоскостопия, $p < 0,001$) встречалось достоверно чаще, а гомозигот без аллеля «риска» гена *PAI-1:-675 5G/4G* (5,3% против 27,9%, $p = 0,003$) достоверно реже (табл. 20).

Статистически значимых различий во встречаемости генов факторов гемостаза, тромбоцитарных рецепторов и цикла гомоцистеина (в том числе

при анализе гетеро-гомозиготных полиморфизмов) с одинаковой направленностью эффектов у пациентов с наличием и отсутствием плоскостопия, а также в контроле не получено.

Анализ распространённости комбинаций плоскостопия с другими внешними стигмами ДСТ выявил наличие статистически значимых различий в группах пациентов с комбинациями «плоскостопие + 2-й палец стопы длиннее 1-го пальца» и «плоскостопие + сколиотическая деформация грудного отдела позвоночника (СДГОП) + стрии».

Так, у пациентов с первой комбинацией гетерозиготное носительство аллеля «риска» гена *FGB*:-455 G/A (55,0%) встречалось достоверно чаще в сравнении группой без таковой (33,3%, $p=0,039$), а гомозиготный генотип 5G5G гена *PAI-1*:-675 5G/4G наблюдался реже (5,0% против 21,8% $p=0,024$). При сочетании признаков «плоскостопие + СДГОП + стрии» установлена более частая встречаемость генотипа *TT* гена *ITGA2*- $\alpha 2$:807 C/T ($p=0,028$).

Таким образом, наличие плоскостопия у пациентов с ДСТ (в сопоставлении с группой без такового) характеризовалось более высокой частотой мутаций гена *PAI-1*:-675 5G/4G за счет гомозиготного генотипа 4G4G и низкой частотой полиморфизмов гена *MTHFR*: 677C/T. При комбинациях плоскостопия с другими внешними стигмами ДСТ установлена более частая встречаемость гена *FGB*:-455 G/A и генотипа *TT* гена *ITGA2*- $\alpha 2$:807 C/T.

Следует отметить, что присутствие у пациентов внешних стигм дизэмбриогенеза сопровождалось более частой встречаемостью полиморфизмов генов факторов свертывания и метаболизма гомоцистеина, а также сравнительно меньшим числом случаев нарушений генов, ответственных за агрегацию тромбоцитов.

В структуре МАР обследованной группы лиц присутствовали оттопыренные уши (47,0%), аномальный рост клыков и зубов мудрости (33,0%), диастема (19,0%), тремы (12,0%), комбинация «диастема+тремы»

(9,0%); короткие и кривые мизинцы рук (9,0%), дарвинов бугорок (8,0%), гетерохромия радужки (7,0%), «сандалевидная щель» стопы (4,0%), малые и приросшие мочки ушей (3,0%).

Изучение у пациентов с ДСТ ассоциаций генов компонентов гемостаза с МАР обнаружило ряд полиморфизмов, характеризующих возможные тромбофилические осложнения. Наличие у пациентов с ДСТ феномена чрезмерно оттопыренных ушных раковин сопровождалось более высокой частотой встречаемости гомозигот с аллелем «риска» гена *MTR:2756 A/G* по сравнению с группой без данного признака ($p = 0,045$). То есть, присутствие феномена чрезмерно оттопыренных ушных раковин у пациентов с ДСТ имело ассоциацию только с генотипом *GG* гена *MTR:2756 A/G*.

Других различий в частоте встречаемости изолированных полиморфизмов и полиморфизмов генов факторов системы гемостаза с одинаковой направленностью эффектов при наличии данной МАР не установлено. Также не получено других статистически значимых различий в сравнении с контролем.

Проведена оценка частоты встречаемости полиморфизмов генов тромбофилии с аномальным ростом клыков и зубов мудрости.

Как следует из данных таблицы 21, у пациентов с аномальным ростом клыков и зубов мудрости (1-я группа) в сопоставлении с группой пациентов без нее (2-я группа) реже наблюдались полиморфизмы генов *FGB:-455 G/A* (33,3% против 56,7%, $p=0,034$), *FXIII A1: G/T* (27,3% против 52,2%, $p=0,020$) и гена *MTR:2756A/G* (18,2% против 40,3%, $p=0,041$).

Наличие аномального роста клыков и зубов мудрости у пациентов с ДСТ сопровождалось более низкой встречаемостью полиморфизмов гена *FXIII A1:G/T* (27,3%) и гена *MTR:2756A/G* (18,2%) по сравнению с контрольной группой (50,0%, $p=0,027$ и 40,0%, $p=0,034$) (табл. 21).

Анализ распространенности отдельных генотипов показал в группе пациентов с ДСТ с наличием рассматриваемых аномалий по сравнению с

группой без таковых более высокую частоту встречаемости гомозигот с аллелем «риска» гена *MTHFR:1298A/C* ($p=0,016$), а также более низкую частоту гомозигот с аллелем «риска» гена *FXIII A1: G/T* ($p=0,049$).

Таблица 21 – Частота встречаемости полиморфизмов в группе ДСТ при наличии аномального роста клыков и зубов мудрости

Ген	1-я группа (n=33), n (%)	2-я группа (n=67), n (%)	Контроль (n=100), n (%)
FGB:-455 G/A	11 (33,3)**	38 (56,7)	48 (48,0)
FII:20210 G/A	1 (3,0)	4 (6,0)	2 (2,0)
FV:1691 G/A	2 (6,0)	2 (3,0)	2 (2,0)
FVII:10976 G/A	8 (24,2)	16 (23,9)	30 (30,0)
FXIII A1: G/T	9 (27,3)*/**	35 (52,2)	50 (50,0)
ITGA2- α 2:807 C/T	26 (78,8)	42 (62,7)	70 (70,0)
ITGB-3 β :1565 T/C	11 (33,3)	17 (25,4)	36 (36,0)
PAI-1:-675 5G/4G	29 (87,9)	56 (83,6)	86 (86,0)
MTHFR: 677C/T	17 (51,5)	43 (64,2)	46 (46,0)
MTHFR:1298A/C	18 (54,5)	24 (35,8)	46 (46,0)
MTR:2756 A/G	6 (18,2)*/**	27 (40,3)	40 (40,0)
MTRR: 66A/G	25 (75,8)	55 (82,1)	86 (86,0)

Примечание: 1-я группа – наличие аномального роста клыков и зубов мудрости; 2-я группа – отсутствие аномального роста клыков и зубов мудрости; * – $p<0,05$ в сравнении с контролем; ** – $p<0,05$ между сравниваемыми группами.

У пациентов с аномальным ростом клыков и зубов мудрости наблюдалась сравнительно более редкая встречаемость полиморфизмов генов с «потерей функции» *FVII:10976 G/A* + *FXIII A1: G/T*, чем в группе контроля (25,8% против 40,0%, $p=0,039$) и более редкая частота гомозигот с аллелем «риска» этой группы генов в сравнении с пациентами без зубных аномалий (0,0% против 6,7%, $p=0,031$).

Таким образом, наличие у пациентов аномального роста клыков и зубов мудрости характеризовалось большей частотой гомозигот гена с аллелем «риска» *MTHFR:1298A/C* и более редкой, чем при их отсутствии, встречаемостью мутаций в генах *FGB:-455G/A*, *FXIII A1:G/T*, *MTR:2756 A/G*, в

том числе в гене *FXIII A1:G/T* – по частоте гомозиготного носительства аллеля «риска». В группе с аномальным ростом клыков и зубов мудрости реже, чем в группе контроля, встречался полиморфизм генов *VII:10976G/A+FXIII A1:G/T*.

В 1-й группе обследованных с комбинацией признаков «диастема+тремы» установлено статистически значимое повышение частоты присутствия мутаций гена *MTHFR:1298A/C* по сравнению с пациентами без данной комбинации (77,8% против 38,5%, $p=0,033$) (табл. 22).

Таблица 22 – Частота встречаемости полиморфизмов в группе ДСТ при наличии комбинации «диастема+тремы»

Ген	1-я группа (n=9), n (%)	2-я группа (n=91), n (%)	Контроль (n=100), n (%)
FGB:-455 G/A	5 (55,5)	44 (48,4)	48 (48,0)
FII:20210 G/A	0 (0,0)	5 (5,5)	2 (2,0)
FV:1691 G/A	0 (0,0)	4 (4,4)	2 (2,0)
FVII:10976 G/A	2 (22,2)	22 (24,2)	30 (30,0)
FXIII A1: G/T	2 (22,2)	42 (46,2)	50 (50,0)
ITGA2- α 2:807 C/T	4 (44,4)	64 (70,3)	70 (70,0)
ITGB-3 β :1565 T/C	5 (55,5)	23 (25,3)	36 (36,0)
PAI-1:-675 5G/4G	7 (77,8)	78 (85,7)	86 (86,0)
MTHFR: 677C/T	5 (55,5)	55 (60,4)	46 (46,0)
MTHFR:1298A/C	7 (77,8)*	35 (38,5)	46 (46,0)
MTR:2756 A/G	4 (44,4)	29 (31,9)	40 (40,0)
MTRR: 66A/G	8 (88,9)	72 (79,1)	86 (86,0)

Примечание: 1-я группа – наличие комбинации «диастема+тремы»; 2-я группа – отсутствие комбинации «диастема+тремы»; * – $p<0,05$ между сравниваемыми группами.

В 1-й группе обследованных с ДСТ достоверно чаще (77,8%) встречался гетерозиготный генотип AC гена *MTHFR:1298A/C*, чем в группе без комбинации «диастема+тремы» (2-я группа) и чаще, чем в группе контроля (29,7%, $p=0,007$ и 32,0%, $p=0,009$ соответственно).

Других различий в частоте встречаемости полиморфизмов генов компонентов системы свертывания при наличии сочетания

«диастема+тремы» не установлено. Также не получено других статистически значимых различий частоты этих признаков в сравнении с контролем.

Таким образом, наличие сочетания «диастема+тремы» у пациентов с ДСТ ассоциировано с мутациями гена *MTHFR:1298A/C* преимущественно за счет генотипа AC. Частота этого полиморфизма была выше, чем в случаях отсутствия этого феномена и выше, чем в группе контроля.

Другие МАР, такие как короткие и кривые мизинцы рук, дарвинов бугорок, гетерохромия радужки, «сандалевидная щель» стопы, малые и приросшие мочки ушей не были связаны достоверно с мутациями генов системы свертывания и метаболизма фолатов.

Суммируя данные, следует отметить, что наличие у пациентов сочетания МАР «диастема+тремы» связано с увеличением частоты полиморфизма гена *MTHFR:1298A/C* за счет гетерозиготного генотипа AC. Аномальный рост клыков и зубов мудрости был ассоциирован с гомозиготами с аллелем «риска» гена *MTHFR:1298A/C*, а случаи чрезмерно оттопыренных ушных раковин – с гомозиготами с аллелем «риска» гена *MTR:2756 A/G*.

Таким образом, возможный риск возникновения состояний коагуляции при МАР может быть реализован через полиморфизмы генов метаболизма гомоцистеина, в первую очередь генов *MTHFR:1298A/C* и *MTR:2756 A/G*.

Проведена сравнительная оценка частоты встречаемости генетических полиморфизмов у лиц с ДСТ в зависимости от наличия или отсутствия миопии слабой и средней степени (до 6 диоптрий) (46,0%), астигматизма (12,0%), эпикантных складок (4,0%), голубых склер (4,0%).

Как видно из таблицы 23, у пациентов с миопией (1-я группа) в сопоставлении с группой пациентов без таковой (2-я группа) чаще наблюдался полиморфизм гена *ITGA2-α2:807C/T* (80,4% против 57,4%, $p=0,018$) и гена *FII:20210 G/A* (8,7% против 1,9%, $p=0,029$) и реже полиморфизм гена *MTR:2756 A/G* (27,1% против 42,6%, $p=0,033$).

Таблица 23 – Частота встречаемости полиморфизмов в группе ДСТ
при миопии

Ген	1-я группа (n=46), n (%)	2-я группа (n=54), n (%)	Контроль (n=100), n (%)
FGB:-455 G/A	26 (56,5)	23 (42,6)	48 (48,0)
FII:20210 G/A	4 (8,7)*	1 (1,9)	2 (2,0)
FV:1691 G/A	2 (4,3)	2 (3,7)	2 (2,0)
FVII:10976 G/A	15 (32,6)	29 (16,7)	30 (30,0)
FXIIIA1: G/T	20 (43,5)	24 (44,4)	50 (50,0)
ITGA2- α 2:807 C/T	37 (80,4)*	31 (57,4)	70 (70,0)
ITGB-3 β :1565 T/C	14 (30,4)	14 (25,9)	36 (36,0)
PAI-1:-675 5G/4G	38 (82,6)	47 (87,0)	86 (86,0)
MTHFR: 677C/T	28 (60,9)	32 (59,2)	46 (46,0)
MTHFR:1298A/C	16 (34,8)	26 (48,1)	46 (46,0)
MTR:2756 A/G	10 (21,8)*	23 (42,6)	40 (40,0)
MTRR: 66A/G	39 (84,8)	23 (75,9)	86 (86,0)

Примечание: 1-я группа — наличие миопии, 2-я группа — отсутствие миопии; * – $p < 0,05$ между сравниваемыми группами.

Анализ распространённости отдельных генотипов показал в группе пациентов с миопией более высокое, чем в случаях без миопии количество гетерозигот с аллелем «риска» гена *FII:20210 G/A* (8,7% против 1,9%, $p=0,029$).

Других различий в частоте встречаемости изолированных полиморфизмов и полиморфизмов генов с одинаковой направленностью эффектов при наличии миопии не установлено.

Астигматизм, эпикантные складки, голубые склеры у пациентов с соединительнотканной дисплазией не были связаны достоверно с мутациями генов системы свертывания и метаболизма фолатов. Таким образом, миопия у пациентов с ДСТ была преимущественно ассоциирована с полиморфизмами генов *FII:20210 G/A* и *ITGA2- α 2:807C/T*.

4.3. Полиморфизмы генов системы гемостаза при некоторых висцеральных признаках соединительнотканной дисплазии

Среди пациентов с ДСТ были выделены группы с наличием (76,0%) и отсутствием (24,0%) МАС. Данные каждой из групп сопоставлялись между собой и с контролем.

В структуре МАС распределение было следующим: изолированный ПМК (36,0%) и АРХ (16,0%), комбинации «ПМК+АРХ» (15,0%) и «АМПП + другие МАС» (9,0%).

Среди пациентов с ПМК у 6 пациентов выявлена миксоматозная дегенерация створок. Митральная регургитация 0-1/1 степени наблюдалась у 25 пациентов, 1-2 степени – у 11.

Таблица 24 – Частота встречаемости полиморфизмов в группе ДСТ при наличии изолированного пролапса митрального клапана

Ген	Изолированный ПМК (n=36), n (%)	Без МАС (n=24), n (%)	Контроль (n=100), n (%)
FGB:-455 G/A	20 (55,6)	9 (37,5)	48 (48,0)
FII:20210 G/A	4 (11,1)*	0 (0)	2 (2,0)
FV:1691 G/A	1 (2,8)	2 (8,3)	2 (2,0)
FVII:10976 G/A	9 (25,0)	6 (25,0)	30 (30,0)
FXIII A1: G/T	12 (33,3)	12 (50,0)	50 (50,0)
ITGA2- α 2:807 C/T	29 (80,6)**	12 (50,0)	70 (70,0)
ITGB-3 β :1565 T/C	13 (36,1)	6 (25,0)	36 (36,0)
PAI-1:-675 5G/4G	30 (83,3)	19 (79,2)	86 (86,0)
MTHFR: 677C/T	23 (63,9)	13 (54,2)	46 (46,0)
MTHFR:1298A/C	13 (36,1)	12 (50,0)	46 (46,0)
MTR:2756 A/G	6 (16,7)*/**	10 (41,7)	40 (40,0)
MTRR: 66A/G	27 (75,0)**	23 (95,8)	86 (86,0)

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем; ** – $p < 0,05$ между сравниваемыми группами.

В ходе изучения при сердечных микроаномалиях полиморфизмов генов тромбофилии получены ассоциации, характеризующие возможные нарушения в системе свертывания. В группе пациентов с изолированным

ПМК (табл. 24) установлено достоверное увеличение частоты присутствия мутаций гена *ITGA2-α2:807 C/T* (80,6%) по сравнению с пациентами 2-й группы – без МАС (50,0%, $p=0,022$) и более высокое, чем в контроле, количество полиморфизмов гена *FII:20210 G/A* – протромбина (11,1% против 2,0%, $p=0,042$).

В группе ПМК определялось меньшее, чем в случаях без МАС, количество полиморфизмов гена *MTRR: 66A/G* (75,0% против 95,8%, $p=0,033$). Мутации гена *MTR:2756 A/G* в группе пациентов с ДСТ и изолированным ПМК также встречались статистически реже (16,7%) в сравнении с группой пациентов без МАС (41,7%, $p=0,031$) и в сравнении с группой контроля (40,0%, $p=0,032$).

Качественный анализ полиморфизмов показал (табл. 25), что увеличение частоты в группе ПМК у пациентов с ДСТ, по сравнению с группой без МАС, происходило за счет более высокого количества гетерозигот с аллелем «риска» *FGB:-455 G/A* (52,8% против 25,0%, $p=0,038$) и *ITGA2-α2:807C/T* (63,9% против 29,2%, $p=0,017$) и сравнительного с группой контроля повышения частоты гетерозигот с аллелем «риска» *FII:20210 G/A* ($p=0,042$).

Снижение частоты встречаемости при изолированном ПМК полиморфизма некоторых генов метаболизма гомоцистеина (*MTR:2756A/G*, $p=0,022$) происходило за счет сравнительного снижения гетерозигот с аллелем «риска».

При этом уменьшение или увеличение числа гомозигот без аллеля «риска» по показателям *ITGA2-α2:807* ($p=0,022$), *MTR:2756 A/G* ($p=0,041$), *MTRR:66A/G* ($p=0,040$) изменялось пропорционально динамике гетерозигот с аллелем «риска».

Генотип *CT* гена *MTHFR:677C/T* в группе изолированного ПМК встречался статистически чаще, чем в контроле ($p=0,049$).

Таблица 25 – Частота встречаемости гетеро-гомозиготных полиморфизмов в группе ДСТ при наличии изолированного пролапса митрального клапана

Ген	Изолированный ПМК (n=36), n (%)			Без МАС (n=24), n (%)			Контроль (n=100), n (%)		
	Гомо- зигота без аллеля «риска»	Гетеро- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота без аллеля «риска»	Гетеро- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота без аллеля «риска»	Гетеро- зигота с аллелем «риска»	Гомо- зигота с аллелем «риска»
FGB:-455 G/A	16 (44,4)	19 (52,8)**	1 (2,8)	15 (62,5)	6 (25,0)	3 (12,5)	52 (52,0)	42 (42,0)	6 (6,0)
FII:20210 G/A	32 (88,9)	4 (11,1)*	0 (0,0)	24 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	98 (98,0)	2 (2,0)	0 (0,0)
FV: 1691 G/A	35 (97,2)	1 (2,8)	0 (0,0)	22 (91,7)	2 (8,3)	0 (0,0)	98 (98,0)	2 (2,0)	0 (0,0)
FVII:10976 G/A	27 (75,0)	9 (25,0)	0 (0,0)	18 (75,0)	6 (25,0)	0 (0,0)	70 (70,0)	28 (28,0)	2 (2,0)
FXIIIA1: G/T	24 (66,6)	11 (30,6)	1 (2,8)	12 (50,0)	10 (41,7)	2 (8,3)	50 (50,0)	42 (42,0)	8 (8,0)
ITGA2- α 2: 807 C/T	7 (19,4)**	23 (63,9)**	6 (16,7)	12 (50,0)	7 (29,2)	5 (20,8)	30 (30,0)	46 (46,0)	24 (24,0)
ITGB-3 β : 1565 T/C	23 (63,9)	12 (33,3)	1 (2,8)	18 (75,0)	5 (20,8)	1 (4,2)	64 (64,0)	34 (34,0)	2 (2,0)
PAI-1:-675 5G/4G	6 (16,7)	17 (47,2)	13 (36,1)	5 (20,8)	15 (62,5)	4 (16,7)	14 (14,0)	54 (54,0)	32 (32,0)
MTHFR: 677C/T	13 (36,1)	21 (58,3)*	2 (5,6)	11 (45,8)	10 (41,7)	3 (12,5)	54 (54,0)	38 (38,0)	8 (8,0)
MTHFR: 1298A/C	23 (63,9)	12 (33,3)	1 (2,8)	12 (50,0)	8 (33,3)	4 (16,7)	54 (54,0)	32 (32,0)	14 (14,0)
MTR: 2756 A/G	30 (83,3)*/**	6 (16,7)*	0 (0,0)	14 (58,3)	9 (37,5)	1 (4,2)	60 (60,0)	38 (38,0)	2 (2,0)
MTRR: 66A/G	9 (25,0)**	14 (38,9)	13 (36,1)	1 (4,2)	16 (66,7)	7 (29,1)	14 (14,0)	46 (46,0)	40 (40,0)

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем; ** – $p < 0,05$ между сравниваемыми группами.

Количественный и качественный анализ частоты встречаемости полиморфизмов в отдельных группах генов показал безусловное увеличение частоты полиморфизмов в генах тромбоцитарного звена (*ITGA2- α 2:807C/T+ITGB3 β :1565T/C* (65,3% против 37,5%, $p=0,002$) при

изолированном ПМК по сравнению с группой без МАС за счет случаев гетерозиготного носительства с аллелем «риска» (55,6% против 25,0%, $p < 0,001$).

Таким образом, в группе пациентов с наличием изолированного ПМК в сравнении с группой без МАС статистически чаще наблюдался полиморфизм гена *ITGA2-α2:807 C/T* и его комбинации с *ITGB-3β:1565 T/C* за счет гетерозиготного носительства с аллелем «риска» и чаще в сравнении с контролем встречались полиморфизмы гена *FII:20210 G/A* и в сравнении с ДСТ без МАС гетерозиготы с аллелем «риска» гена *FGB:-455G/A*. Статистически реже при ПМК в сравнении со случаями без МАС и с контролем наблюдались полиморфизмы отдельных генов метаболизма гомоцистеина (за исключением гена фермента метилентетрагидрофолатредуктазы – *MTHFR: 677C/T*), встречаемость гетерозигот с аллелем «риска» которого была в группе изолированного ПМК выше, чем в контроле.

Проведена оценка частоты встречаемости полиморфизмов генов тромбофилии с миксоматозным ПМК. У пациентов с миксоматозным ПМК (1-я группа, 66,7%) в сопоставлении с группой пациентов без МАС (2-я группа) реже наблюдался полиморфизм гена *MTRR: 66A/G* (95,8%, $p = 0,033$), не обусловленный гетеро- и гомозиготным видом полиморфизма.

Других различий в частоте встречаемости изолированных полиморфизмов и полиморфизмов генов факторов системы гемостаза с одинаковой направленностью эффектов при наличии миксоматозного ПМК не установлено.

Таким образом, в группе пациентов с ПМК и миксоматозной дегенерацией его створок реже, чем при отсутствии МАС, наблюдался полиморфизм гена *MTRR: 66A/G*.

Анализ мутаций генов системы гемостаза в группе пациентов с ПМК и МР 1–2 степени (27,3%) показал большее количество полиморфизмов гена

FII:20210G/A – протромбина, чем в случаях митрального пролапса с регургитацией 0–1/1 степени (4,0%, $p=0,040$) (табл. 26) за счет более высокой частоты встречаемости в группе с более высокой регургитацией гетерозигот с аллелем «риска» ($p=0,040$).

Таблица 26 – Частота встречаемости полиморфизмов генов тромбофилии при наличии ПМК в зависимости от степени митральной регургитации

Ген	1–2 степень (n=11), n (%)	0–1/1 степень (n=25), n (%)	Контроль (n=100), n (%)
FGB:-455 G/A	6 (54,5)	14 (56,0)	48 (48,0)
FII:20210 G/A	3 (27,3)*/**	1 (4,0)	2 (2,0)
FV:1691 G/A	0 (0,0)	1 (4,0)	2 (2,0)
FVII:10976 G/A	2 (18,2)	7 (28,0)	30 (30,0)
FXIIIA1: G/T	4 (36,4)	8 (32,0)	50 (50,0)
ITGA2- $\alpha 2$:807 C/T	7 (63,6)	22 (88,0)	70 (70,0)
ITGB-3 β :1565 T/C	2 (18,2)	11 (44,0)	36 (36,0)
PAI-1:-675 5G/4G	9 (81,8)	21 (84,0)	86 (86,0)
MTHFR: 677C/T	7 (63,6)	16 (64,0)	46 (46,0)
MTHFR:1298A/C	4 (36,4)	9 (36,0)	46 (46,0)
MTR:2756 A/G	0 (0,0)*	6 (24,0)	40 (40,0)
MTRR: 66A/G	9 (81,8)	18 (72,0)	86 (86,0)

Примечание: $p<0,05$ в сравнении с контролем; ** – $p<0,05$ между сравниваемыми группами.

В группе пациентов с ПМК и МР 1–2 степени полиморфизм гена *FII:20210 G/A* встречался достоверно чаще, чем в группе контроля ($p=0,007$), а мутации в гене *MTR:2756 A/G* – существенно реже ($p=0,007$) по сравнению с контролем за счет случаев гетерозиготного носительства аллеля «риска» ($p=0,007$ и $p=0,015$ соответственно).

У пациентов с ПМК и МР 1–2 степени частота встречаемости полиморфизмов генов *ITGA2- $\alpha 2$:807C/T+ITGB-3 β :1565T/C* (40,9%), контролирующих тромбоцитарные рецепторы к коллагену и фибриногену, оказалась ниже в сравнении с ПМК и регургитацией 0–1/1 степени (66,0%, $p=0,046$).

Различий во встречаемости генов тромбофилии с одинаковой направленностью эффектов (в том числе при анализе гетеро-гомозиготных полиморфизмов) у больных с ПМК в зависимости от степени регургитации, а также с контролем получено не было.

На примере приведенных ниже клинических наблюдений показаны вышеуказанные ассоциации.

Клинический пример 3.

Больная Т. (индивидуальная регистрационная карта № 6), 26 лет.

Жалобы: давящая боль в области сердца умеренной интенсивности, длительностью до 30-40 минут, возникающая при психоэмоциональном напряжении, сопровождающаяся чувством нехватки воздуха, купируется самостоятельно.

Анамнез: давность указанных жалоб с подросткового возраста. Ранее не обследовалась.

Внешний осмотр: рост 167 см, вес 52 кг, размах рук/рост 1,04, отношение верхнего и нижнего сегментов тела 0,90. При осмотре – тип конституции астенический, сколиоз грудного отдела позвоночника I степени, гипермобильность суставов 5 баллов (способность пассивно отогнуть назад V палец в пястно-фаланговом суставе более чем на 90°, пассивно разогнуть локтевой сустав $\geq 10^\circ$, интенсивно прижать ладони к полу, не сгибая коленей).

Пальпация, перкуссия, аускультация отклонений от нормы со стороны органов и систем не выявили. АД 110/60 мм рт.ст.

ЭхоКГ: Проплапс митрального клапана до 7 мм, митральная регургитация 1-2 степени.

УЗИ органов брюшной полости, почек: без особенностей.

СВСТ – 3 балла: долихостеномелия, сколиотическая деформация позвоночника, ПМК.

Результаты генотипирования:

FGB:-455 GA	FII:20210 GA	FV:1691 GG	FVII:10976 GG
FXIII A1: GG	PAI-1:-675 4G4G	ITGA2- α 2:807 CT	ITGB-3 β :1565 TT
MTNFR: 677 CC	MTNFR:1298 AA	MTR:2756 AA	MTRR: 66 AA

На основании сочетания гемодинамически значимого ПМК с вегетативной дисфункцией (см. жалобы), артериальной гипотензией был диагностирован синдром ПМК. Таким образом, клинический диагноз:

Основной: Синдром ПМК (с признаками системного вовлечения соединительной ткани – 3 балла). Сколиотическая деформация позвоночника I степени. Гипермобильность суставов (5/9 по P. Beighton).

Осложнения: Митральная регургитация 1-2 степени.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует наличие у пациентки С. при МР 1-2 степени ассоциацию ПМК с генотипом GA гена *FII:20210 G/A*.

Таким образом, у пациентов с ПМК при более высокой степени регургитации чаще, чем при ее минимальной выраженности и чаще, чем в контроле встречался полиморфизм гена *FII* (протромбина) за счет случаев гетерозиготного носительства аллеля «риска».

Ген *MTR:2756 A/G* в группе с более высокой степенью регургитации встречался реже, чем с минимальной и реже, чем в контроле.

Группа ДСТ с минимальной регургитацией продемонстрировала сравнительно более значимое увеличение частоты встречаемости полиморфизмов обоих генов тромбоцитарного звена гемостаза.

В группе пациентов с изолированными АРХ установлено статистически значимое увеличение частоты присутствия полиморфизма гена *ITGA2-α2:807* по сравнению с больными без МАС (93,8% против 50,0%, $p=0,003$).

Таблица 27 – Частота встречаемости полиморфизмов генов тромбофилических генов у пациентов при наличии аномально расположенных хорд

Ген	Изолированные АРХ (n=16), n (%)	Без МАС (n=24), n (%)	Контроль (n=100), n (%)
FGB:-455 G/A	5 (31,2)	9 (37,5)	48 (48,0)
FII:20210 G/A	1 (6,3)	0 (0)	2 (2,0)
FV:1691 G/A	0 (0,0)	2 (8,3)	2 (2,0)
FVII:10976 G/A	2 (12,5)	6 (25,0)	30 (30,0)
FXIII A1: G/T	9 (56,3)	12 (50,0)	50 (50,0)
ITGA2-α2:807 C/T	15 (93,8)**	12 (50,0)	70 (70,0)
ITGB-3β:1565 T/C	5 (31,2)	6 (25,0)	36 (36,0)
PAI-1:-675 5G/4G	15 (93,8)	19 (79,2)	86 (86,0)
MTHFR: 677C/T	9 (56,3)	13 (54,2)	46 (46,0)
MTHFR:1298A/C	10 (62,5)	12 (50,0)	46 (46,0)
MTR:2756 A/G	9 (56,3)	10 (41,7)	40 (40,0)
MTRR: 66A/G	5 (31,2)*/**	23 (95,8)	86 (86,0)

Примечание: АРХ – аномально расположенные хорды; * – $p<0,05$ в сравнении с контролем; ** – $p<0,05$ между сравниваемыми группами.

Достоверно реже при наличии изолированных АРХ в сравнении с группой без МАС и с группой контроля встречался полиморфизм гена *MTRR:66A/G* ($p < 0,001$ в обоих случаях) (табл. 27).

Анализ распространённости отдельных генотипов показал в группе с АРХ более высокую частоту встречаемости гетерозигот с аллелем «риска» гена *ITGA2-α2:807C/T* (87,5%) в сравнении с группой без МАС (29,2%, $p < 0,001$) и с группой контроля (46,0%, $p = 0,002$).

У лиц с изолированными АРХ частота встречаемости патологической гомозиготы *4G4G* гена *PAI-1:-675 5G/4G* была достоверно выше, чем в группе без малых аномалий сердца (50,0% против 16,7% $p = 0,024$).

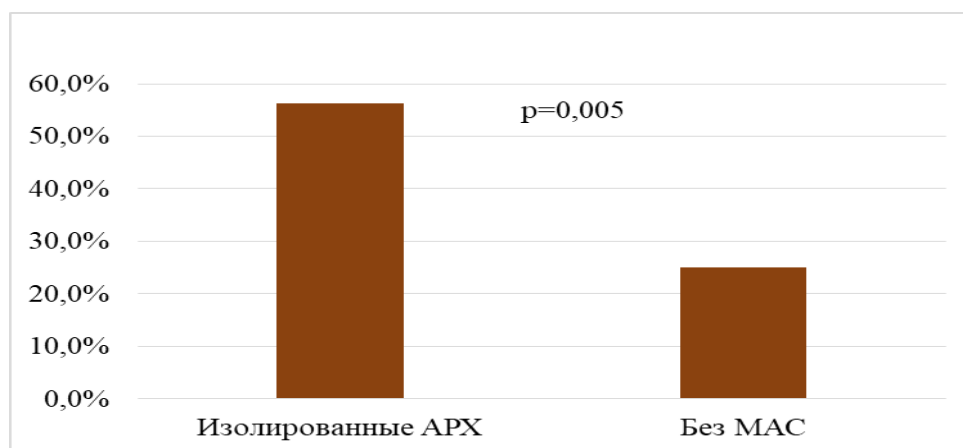


Рисунок 8 – Частота гетерозигот с аллелем «риска» генов тромбоцитарных рецепторов «*ITGA2-α2:807 C/T + ITGB-3β:1565 T/C*» в сравниваемых группах

Взаимосвязи полиморфизмов отдельных групп генов факторов системы гемостаза с изолированными АРХ не было установлено. Однако при их рассмотрении в зависимости от наличия одного или двух полиморфных аллелей в генотипе (гетеро- и гомозиготы с аллелем «риска») оказалось, что группа пациентов с изолированными АРХ (56,3%), в отличие от группы без МАС (25,0%), характеризовалась более частой встречаемостью гетерозигот с

аллелем «риска» генов тромбоцитарных рецепторов *ITGA2-α2:807 C/T* + *ITGB-3β:1565 T/C* ($p=0,005$) (рис. 8).

Таким образом, в группе изолированных АРХ установлено увеличение по сравнению с группой без МАС частоты встречаемости гена тромбоцитарного рецептора к коллагену (*ITGA2-α2:807 C/T*) и увеличенное количество гетерозигот с аллелем «риска» этого гена – как в сравнении с группой без МАС, так и с контролем.

Увеличенной была частота встречаемости при МАС в виде АРХ гетерозигот с аллелями «риска» генов тромбоцитарных рецепторов (к коллагену и к фибриногену). В группе изолированных АРХ чаще, чем без МАС, встречались гомозиготы с аллелем «риска» гена системы фибринолиза – ингибитора активатора плазминогена 1 типа (*PAI-1:-675 5G/4G*) и реже, чем в случаях с отсутствием МАС, – полиморфизма гена метионин-синтазы-редуктазы (*MTRR:66A/G*).

Группа больных с сочетанием «ПМК+АРХ», в отличие от группы без сердечных микроаномалий, характеризовалась более редкой частотой встречаемости мутаций в гене *MTRR:66A/G* (73,3 % против 95,8 %; $p=0,040$), которая обусловлена преимущественно низким (20,0 % при «ПМК+АРХ» и 66,7 % в группе без МАС; $p=0,004$) количеством гетерозигот с аллелем «риска» при более частой встречаемости гомозигот без аллеля «риска» в случаях сочетания «ПМК+АРХ» ($p=0,040$).

Среди пациентов с МАС была выделена группа из 9 человек с сочетаниями АМПП+ПМК, АМПП+АРХ, а также с комбинацией всех трех сердечных микроаномалий.

В группе обследуемых лиц с АМПП, сочетающейся с другими МАС, установлено статистически значимое снижение (66,7%) частоты присутствия мутаций гена *MTRR:66A/G* в сравнении с пациентами с ДСТ, но без МАС (95,8%, $p=0,020$).

В группе пациентов с «АМПП+другие МАС» также наблюдалось сравнительно (с контрольной группой) более частое (33,3% против 8,0%, $p=0,046$) носительство гомозигот с аллелем «риска» (*TT*) гена *FXIII A1: G/T* (рис. 9).

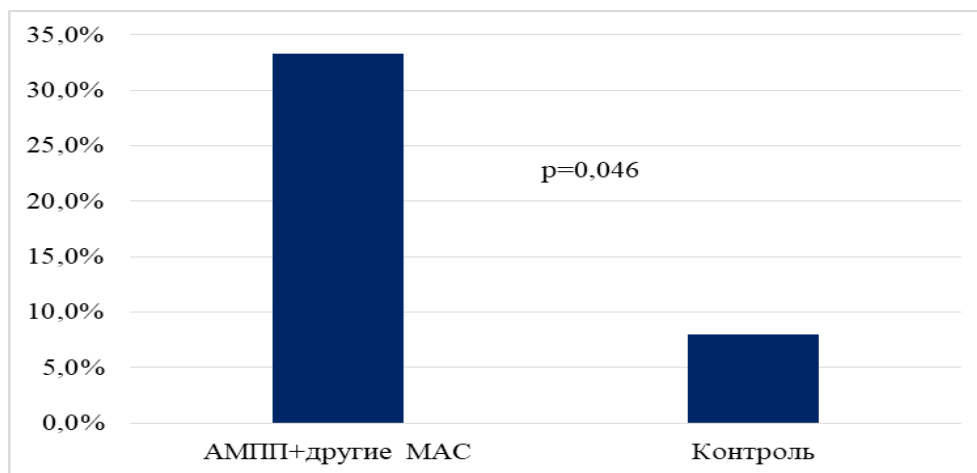


Рисунок 9 – Частота гомозигот *TT* гена *FXIII A1: G/T* в сравниваемых группах;

АМПП – аневризма межпредсердной перегородки;

МАС – малые аномалии сердца

Других различий в частоте встречаемости изолированных полиморфизмов и полиморфизмов генов факторов системы гемостаза с одинаковой направленностью эффектов при наличии комбинации «АМПП+другие МАС» не было установлено.

Таким образом, у пациентов с комбинацией «АМПП+другие МАС», реже, чем у пациентов без МАС, наблюдался полиморфизм гена *MTRR: 66A/G* и чаще, чем в контроле, встречались гомозиготы с аллелем «риска» гена фактора XIII (*FXIII A1: G/T*).

Суммируя данные раздела, посвященного сердечным микроаномалиям, следует отметить, что наличие у пациентов с ДСТ изолированных ПМК и АРХ характеризуется более высокой, чем в случаях без МАС (ПМК, АРХ) и в контрольной группе (АРХ) частотой встречаемости полиморфизма гена

ITGA2-α2:807C/T и его комбинации с геном *ITGB-3β:1565T/C*, преимущественно за счет гетерозигот с аллелями «риска».

При ПМК чаще, чем в группе лиц без сердечных микроаномалий встречались гетерозиготы с аллелем «риска» гена *FGB:-455 G/A* (фибриногена) и чаще, чем в контроле – полиморфизмы гена *FII:20210 G/A* (протромбина), а у лиц с изолированными АРХ – чаще гомозиготы с аллелем «риска» гена *PAI-1* (ингибитора активатора плазминогена 1 типа).

При наличии АМПП в сочетании с другими МАС определялось увеличение по сравнению с контролем гомозигот с аллелем «риска» фактора XIII (*FXIII A1: G/T*).

Увеличение тяжести митральной регургитации при ПМК сопровождалось увеличением частоты полиморфизма (гетерозигот с аллелем «риска») гена *FII:20210G/A* (протромбина) и снижением числа мутаций генов, контролирующих тромбоцитарные рецепторы к коллагену и фибриногену.

При большинстве МАС реже, чем в их отсутствии встречались полиморфизмы отдельных генов, контролирующих ферменты фолатного цикла.

Наличие структурной патологии ЖП диагностировано в 42 случаях: S-образный желчный пузырь – у 18 пациентов, перегиб – у 12, перетяжка желчного пузыря и его перекрут – у 10 и 2 пациентов.

Аномалии желчного пузыря характеризовались у пациентов с ДСТ (1-я группа) сравнительным с группой без пузырных аномалий (2-я группа) повышением частоты встречаемости полиморфизма гена *ITGA2-α2: 807 C/T* (88,1% против 56,9%; $p=0,036$) (табл. 28), а также достоверным снижением гомозигот без аллеля «риска» этого гена (11,8% против 43,5%; $p=0,031$).

Статистически значимых различий во встречаемости полиморфизмов генов факторов гемостаза, тромбоцитарных рецепторов и цикла гомоцистеина (в том числе при анализе гетеро-гомозиготных

полиморфизмов) с одинаковой направленностью эффектов у пациентов с наличием и отсутствием аномалий желчного пузыря, а также с контролем не получено.

Таблица 28 – Частота встречаемости полиморфизмов в группе ДСТ при наличии аномалий желчного пузыря

Ген	1-я группа (n=42), n (%)	2-я группа (n=58), n (%)	Контроль (n=100), n (%)
FGB:-455 G/A	15 (35,7)	25 (43,1)	48 (48,0)
FII:20210 G/A	2 (4,8)	0 (0,0)	2 (2,0)
FV:1691 G/A	0 (0,0)	5 (8,6)	2 (2,0)
FVII:10976 G/A	12 (28,6)	17 (29,3)	30 (30,0)
FXIIIA1: G/T	12 (28,6)	28 (48,3)	50 (50,0)
ITGA2- α 2:807 C/T	37 (88,1)*	33 (56,9)	70 (70,0)
ITGB-3 β :1565 T/C	15 (35,7)	15 (25,9)	36 (36,0)
PAI-1:-675 5G/4G	32 (76,2)	47 (81,0)	86 (86,0)
MTHFR: 677C/T	27 (64,3)	23 (39,7)	46 (46,0)
MTHFR:1298A/C	20 (47,6)	25 (43,1)	46 (46,0)
MTR:2756 A/G	7 (16,7)	23 (39,7)	40 (40,0)
MTRR: 66A/G	32 (76,2)	50 (86,2)	86 (86,0)

Примечание: 1-я группа – наличие аномалий желчного пузыря; 2-я группа – отсутствие аномалий желчного пузыря; * – $p < 0,05$ между сравниваемыми группами.

Связь конкретных аномалий ЖП с генами факторов свертывания крови была получена для случаев с перетяжкой ЖП, при наличии которой частота мутаций гена *FII:20210G/A* – протромбина (13,0%) была выше, чем у больных без данного признака (2,0%; $p=0,031$) (рис. 10).

Таким образом, наличие у пациентов аномалий желчного пузыря статистически чаще в сравнении с пациентами без таковых сопровождалось мутациями гена тромбоцитарного гена к коллагену (*ITGA2- α 2:807C/T*). Перетяжка ЖП была ассоциирована с полиморфизмом гена протромбина (*FII:20210G/A*).

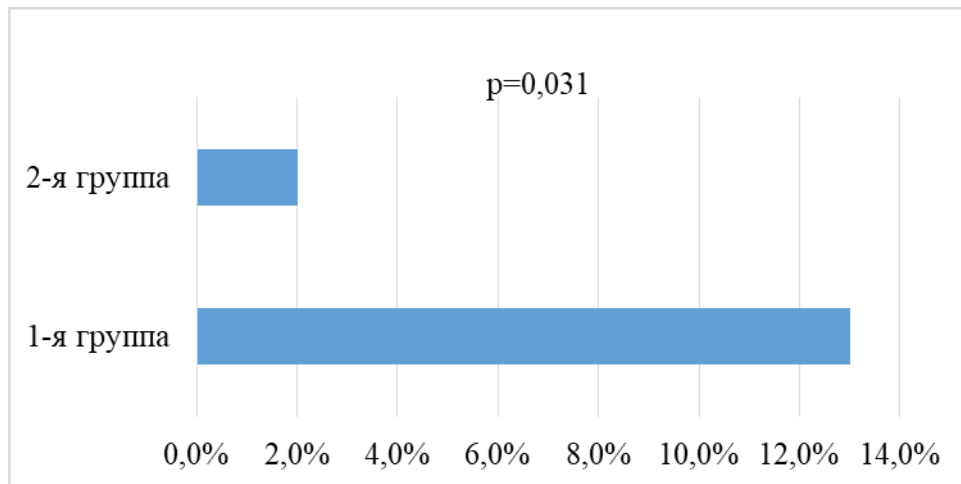


Рисунок 10 – Частота полиморфизма гена FII:20210G/A – протромбина в сравниваемых группах; 1-я группа – наличие перетяжки желчного пузыря; 2-я группа – отсутствие перетяжки желчного пузыря

Аномалии МВС регистрировались у 45 пациентов с ДСТ: нефроптоз – у 24, удвоение чашечно-лоханочной системы – у 14, клапанная аномалия мочевого пузыря – у 7. Анализ полиморфизмов генов тромбофилии в данных группах соединительнотканной дисплазии выявил некоторые ассоциации.

Изучение взаимосвязей между генами элементов системы свертывания, с одной стороны, и аномалиями мочевыводящей системы, с другой, обнаружило ряд полиморфизмов, характеризующих возможные расстройства гемостаза.

Наличие у пациентов с ДСТ аномалий структуры и расположения почек (1-я группа) сопровождалось более высокой, чем в контроле частотой встречаемости полиморфизма гена *FGB*: -455 G/A (77,8% против 48,0%; $p=0,037$) и более низкой частотой встречаемости мутаций гена *MTRR*: 66A/G (61,5% против 86,0%; $p=0,045$) (табл. 29).

Сравнительный анализ показал более частую встречаемость гетерозигот с аллелем «риска» гена *FGB*: -455 G/A в 1-й группе пациентов с ДСТ в сравнении с группой контроля (76,9% против 42,0%, $p=0,031$).

Снижение частоты полиморфизмов при аномалиях МВС (38,5%)

происходило на фоне увеличения количества гомозигот без аллеля «риска» гена *MTRR*: 66A/G по сравнению с группой пациентов без аномалий (2-й группой, 6,3%, $p=0,033$) и в сравнении с контрольной группой (14,0%, $p=0,042$).

Таблица 29 – Частота встречаемости полиморфизмов в группе ДСТ при наличии аномалий структуры и расположения почек

Ген	1-я группа (n=45), n (%)	2-я группа (n=55), n (%)	Контроль (n=100), n (%)
FGB:-455 G/A	35 (77,8)*	27 (49,1)	48 (48,0)
FII:20210 G/A	3 (6,7)	0 (0,0)	2 (2,0)
FV:1691 G/A	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)
FVII:10976 G/A	14 (31,1)	10 (18,2)	30 (30,0)
FXIIIA1: G/T	21 (46,7)	34 (61,8)	50 (50,0)
ITGA2- α 2:807 C/T	38 (84,4)	31 (56,4)	70 (70,0)
ITGB-3 β :1565 T/C	14 (31,1)	17 (30,9)	36 (36,0)
PAI-1:-675 5G/4G	35 (77,8)	51 (92,7)	86 (86,0)
MTHFR: 677C/T	24 (53,3)	41 (74,5)	46 (46,0)
MTHFR:1298A/C	14 (31,1)	31 (56,4)	46 (46,0)
MTR:2756 A/G	7 (15,5)	24 (43,6)	40 (40,0)
MTRR: 66A/G	28 (62,2)*	51 (92,7)	86 (86,0)

Примечание: 1-я группа – наличие аномалий структуры и расположения почек; 2-я группа – отсутствие аномалий структуры и расположения почек; * – $p<0,05$ в сравнении с контролем.

Наличие аномалий МВС сопровождалось более низкой частотой (40,4%) встречаемости полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла по сравнению с группой без аномалий (67,2%, $p=0,005$).

Аналогичная направленность сдвигов во всех четырех генах метаболизма гомоцистеина была прослежена при генотипическом распределении: в присутствии аномалий МВС установлено сравнительное снижение частоты встречаемости гетерозигот с аллелями «риска» генов «*MTHFR*: 677C/T + *MTHFR*:1298A/C + *MTR*:2756 A/G + *MTRR*: 66A/G» (28,8% против 54,7%; $p=0,005$).

Из числа аномалий структуры и расположения почек статистически

значимое различие генов тромбофилии в группах с наличием и отсутствием признака было установлено только для случаев нефроптоза, при наличии которого генотипическая частота мутаций гена *FGB*: -455 G/A была выше (85,7%), чем у больных без данного признака (46,9%, $p=0,045$) (рис. 11).

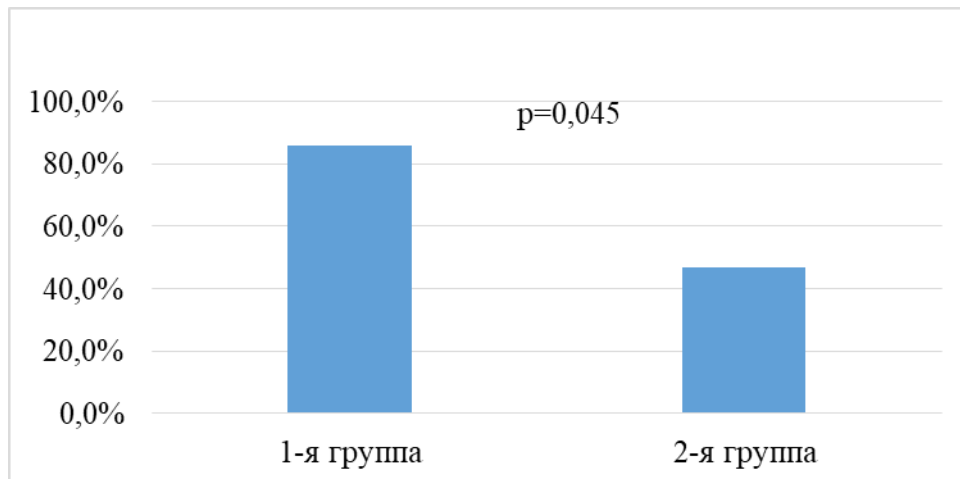


Рисунок 11 – Частота полиморфизма гена *FGB*:-455 G/A – фибриногена в сравниваемых группах; 1-я группа – наличие нефроптоза; 2-я группа – отсутствие нефроптоза

Таким образом, при аномалиях структуры и расположения почек за счет случаев гетерозиготного носительства аллеля «риска» чаще, чем в контрольной группе, встречались полиморфизмы гена *FGB*: -455G/A – фибриногена и более редко – гена *MTRR*: 66A/G – метионин-синтазы-редуктазы. В случаях нефроптоза генотипическая частота полиморфизмов фибриногена была выше, чем у лиц без данного признака.

Фракция генов фолатного цикла при аномалиях структуры и расположения почек встречалась реже, чем в контроле за счет более редкого присутствия гетерозигот с аллелями «риска».

Результаты раздела, посвященного аномалиям развития желчного пузыря и почек, свидетельствуют о более высокой частоте встречаемости мутаций гена тромбоцитарного рецептора к коллагену при аномалиях желчного пузыря, а также гена протромбина – конкретно при перетяжке ЖП.

Полиморфизмы гена фибриногена за счет гетерозиготного носительства аллеля «риска» при аномалиях развития и расположения почек встречались чаще, чем в группе контроля, а в случаях нефроптоза – чаще, чем у лиц без данного признака.

Гены фолатного цикла, в том числе ген метионин-синтазы-редуктазы при аномалиях структуры и расположения почек встречались реже, чем в контрольной группе.

Суммируя данные раздела о висцеральных аномалиях ДСТ, следует отметить, что при структурных изменениях сердца (ПМК, АРХ), желчного пузыря, аномалиях развития и расположениях почек чаще встречаются мутации (полиморфизмы) генов важнейших факторов свертывания крови – фибриногена, протромбина, а также генов тромбоцитарных рецепторов (к коллагену, фибриногену), контролирующих агрегационные свойства клеток.

При наличии изолированных АРХ возможна повышенная частота гомозиготного носительства аллеля «риска» ингибитора активатора плазминогена 1 типа, а в случаях АМПП – гомозигот с аллелем «риска» фактора XIII.

При увеличении тяжести митральной регургитации в случаях ПМК наблюдается рост частоты полиморфизмов гена протромбина и снижение – генов обоих тромбоцитарных рецепторов. Полиморфизмы гена фибриногена доказательно ассоциировались с нефроптозом, а гена протромбина – с перетяжкой ЖП. При большинстве рассмотренных висцеральных аномалий сравнительно редко встречались полиморфизмы генов фолатного цикла.

4.4. Общая характеристика полиморфизмов генов тромбофилии при дисплазии соединительной ткани

С целью изучения возможной связи ДСТ с полиморфизмами генов тромбофилии, определяющих повышенный риск тромбгеморрагических осложнений, суммированы данные распределения полиморфных вариантов

исследуемых генов в зависимости от стигм (внешних и висцеральных) ДСТ, МАР, диспластических фенотипов и данных наследственного анамнеза (табл. 30).

Таблица 30 – Характеристика мутаций изолированных тромбофилических генов и генов с одинаковой направленностью эффектов при дисплазии соединительной ткани

Гены	Признак «да»	Признак«нет»/ контроль/ другой признак	Поли- морфизм общий	Гетеро- зиготы	Гомо- зиготы
FGB: -455 G/A	Тонкая кожа Нефроптоз Плоскостопие+ 2-й палец стопы длиннее 1-го Аномалии структуры и расположения почек Изолированный ПМК	Нет Нет Нет Контроль Нет	+ + +	 + + +	
FII: 20210 G/A	Изолированный ПМК МР 1-2-й степени ДГК Миопия Перетяжка ЖП	Контроль МР0-/1-1 и Контроль Нет и контроль Нет Нет	+ + + + +	+ + + +	
FV:1691 G/A	Тонкая кожа	Нет и контроль	+	+	
FVII: 10976 G/A	Тонкая кожа Тонкая кожа Синячковость	Нет и контроль Нет Нет	+ + +	 + +	
FXIII A1: G/T	ПДС АМПП+другие МАС	сПМК Контроль	+	+	+
ITGA2-α2: 807 C/T	ТЭ в анамнезе Тромбогеморрагии в анамнезе Плоскостопие+ СДГОП+ стрии Тонкая кожа Тонкая кожа Изолированный ПМК Изолированные АРХ Изолированные АРХ Аномалии ЖП Миопия	Нет и контроль Нет и контроль Нет Нет и контроль Нет Нет Нет и контроль Нет Нет Нет Нет	+ + + + + + + +	 + + +	+
ITGB-3β: 1565 T/C	сПМК ПДС ДСТ в анамнезе	ДГМС ДГМС Нет	 +	+ +	
PAI-I: -675 5G/4G	Долихостеномелия Плоскостопие Изолированные АРХ	Нет и контроль Нет Нет	+	+	+ +
MTNFR: 677 C/T	ДГМС ДСТ в анамнезе Арахнодактилия Изолированный ПМК	сПМК Нет и контроль Контроль Контроль	+ +	+ + +	+

Продолжение таблицы 30

Гены	Признак «да»	Признак«нет»/ контроль/ другой признак	Поли- морфизм общий	Гетеро- зиготы	Гомо- зиготы
MTHFR: 1298 A/C	Синячковость Аномальный рост клыков и зубов мудрости Диастема+тремы	Нет Нет Нет и контроль		+	+
MTR: 2756 A/G	ПДС Оттопыренные уши	сПМК Нет	+	+	+
MTRR: 66A/G	ПДС	сПМК		+	
FGB:-455 G/A + FII:20210G/A + FV:1691 G/A + PAI-1:-675 5G/4G	Долихостеномелия	Нет		+	
FVII:10976 G/A + FXIII A1: G/T	Синячковость Тонкая кожа	Нет Нет и контроль	+	+	
TGA2- α 2:807 C/T + TGB-3 β :1565 T/C	Женский пол Тромбогеморрагии в анамнезе ДСТ в анамнезе Изолированный ПМК Изолированные APX	Мужской пол Нет Нет Нет Нет	 + + +	 + +	+
MTHFR:677C/T+ MTHFR: 1298 A/C+ MTR:2756 A/G + MTRR: 66A/G	ПДС ДГМС	Контроль ПДС		+	+

Анализ показал, что максимальное количество стигм ДСТ было связано с мутациями в генах тромбоцитарных рецепторов, а также в генах факторов свертывания крови – таких как фибриногена и протромбина.

При сравнении наблюдаемых частот мутаций гена *ITGA2- α 2:807C/T* выявлено статистически значимое преобладание его полиморфизма у пациентов с наличием в анамнезе тромбоэмболических и тромбогеморрагических осложнений в сравнении как с пациентами без этих осложнений, так и с контролем.

Из всех выявленных в работе внешних признаков соединительнотканной дисплазии достоверные ассоциации с геном *ITGA2- α 2:807C/T* регистрировались у лиц с тонкой кожей (за счет преимущественно гетерозигот с аллелем «риска») и с комбинацией стигм

«плоскостопие+СДГОП+стрии» (за счет гомозигот с аллелем «риска»).

Часто мутации гена *ITGA2-α2:807C/T* наблюдались у лиц с висцеральными проявлениями ДСТ. Так гетерозиготный генотип СТ гена *ITGA2-α2:807C/T* часто наблюдался при МАС в виде изолированных ПМК, АРХ, а общий полиморфизм данного гена встречался чаще как при аномалиях сердца, так и при аномалиях ЖП в сравнении с данными у пациентов без этих признаков.

Аналогичная направленность сдвигов при большинстве данных стигм наблюдалась в генах, контролирующих тромбоцитарные рецепторы к коллагену и фибриногену (*ITGA2-α2:807C/T+ ITGB-3β:1565T/C*). Следует отметить, что единственная ассоциация генов тромбофилии с гендерной принадлежностью (с женским полом) была выявлена при анализе комбинации генов тромбоцитарных рецепторов.

При таких фенотипах как сПМК и ПДС чаще, чем при фенотипе ДГМС наблюдался гетерозиготный генотип ТС гена *ITGB-3β:1565T/C*. Полиморфизм общий данного гена встречался достоверно чаще при наличии признаков ДСТ в семейном анамнезе пациентов. Анализ полиморфизмов генов плазменного звена факторов свертывания крови и активности фибринолиза также показал достоверные различия в распределении при отдельных стигмах и их комбинациях у пациентов с ДСТ.

С учетом того, что среди нарушений конечного этапа свертывания наиболее часты и клинически значимы разнообразные структурные аномалии фибриногена и протромбина, особый интерес представляют мутации генов данных факторов у пациентов с ДСТ, особенно в случаях с висцеральными признаками. Так, полиморфизм гена фибриногена (*FGB: -455 G/A*) в работе был ассоциирован с аномалиями МВС, в том числе с нефроптозом, а гена II фактора (протромбина) – с перетяжкой ЖП; гетерозиготное носительство последнего чаще регистрировалось при изолированном ПМК.

К числу внешних признаков, ассоциированных с общим

полиморфизмом гена фибриногена, относилась тонкая кожа, тогда как статистически значимая связь только с гетерозиготным генотипом обнаруживались при комбинации «плоскостопие+2-й палец стопы длиннее 1-го». Пациенты с деформациями грудной клетки в сравнении с группой без ДГК и с контролем чаще имели полиморфизмы гена протромбина, в том числе гетерозиготный его генотип GA. Единственная ассоциация с мутацией V фактора свертывания (Лейден) была выявлена у пациентов с тонкой кожей.

Особое место в системе гемостаза занимает полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа (*PAI-1*:-675 5G/4G), а также его сочетание с полиморфизмом генов других факторов (*FGB*:-455G/A, *FII*:20210G/A, *FV*:1691G/A, *PAI-1*:-675 5G/4G), определяющих возможную причину предрасположенности к повышенной коагуляции. С группой этих факторов ассоциирован один из распространённых признаков ДСТ – долихостеномелия. С гомозиготой по аллелю «риска» гена *PAI-1*:-675 5G/4G также статистически значимая связь была зарегистрирована в случаях плоскостопия, а также при наличии изолированных APX.

Отдельную группу генов факторов гемостаза составляют полиморфизмы VII и XIII коагуляционных факторов, приводящие, по некоторым данным, к снижению риска тромбозов и повышенной склонности к кровотечениям у пациентов с ДСТ. Так, с мутациями в гене фактора VII (проконвертина) в отдельности, и в комбинации с геном XIII фактора ассоциированы тонкая кожа и синячковость. В случае полиморфизма в целом (в том числе гетерозигот с аллелем «риска») гена XIII фактора чаще наблюдалась повышенная диспластическая стигматизация в сравнении с фенотипом сПМК, однако гомозиготное носительство аллеля «риска» данного гена наблюдалось лишь у пациентов с АМПП, которая сочеталась с другими малыми аномалиями сердца.

Отмечена наибольшая частота встречаемости у пациентов с ДСТ полиморфизма генов *MTHFR*:1298A/C и *MTHFR*: 677C/T. Ведущие позиции

мутации данных генов занимали как при одиночном носительстве (наличии синячковости, при деформациях грудной клетки, арахнодактилии и изолированном ПМК, стоматологических аномалиях), так и в сочетании с полиморфными вариантами других генов ферментов цикла гомоцистеина – (*MTR*:2756 A/G и *MTRR*: 66A/G), например, в случаях повышенной диспластической стигматизации.

Особый интерес представляют редко встречающиеся гомозиготные полиморфизмы генов гемостаза и фолатного цикла.

В группе гемостатических генов гомозиготные полиморфизмы чаще встречались при плоскостопии (*PAI-I*: -675 5G/4G) в том числе в его сочетании с грудным сколиозом (*ITGA2-α2*:807C/T), при аномально расположенных хордах как преобладающей кардиальной микроаномалии (*PAI-I*: -675 5G/4G), при аневризме межпредсердной перегородки (*FXIII A1*:G/T). Гомозиготный полиморфизм генов тромбоцитарных рецепторов чаще встречались у женщин.

Другая часть случаев высокой частоты встречаемости гомозиготных полиморфизмов относилась к генам фолатного цикла и наблюдалась у пациентов с ДСТ, имеющих синячковость и аномальный рост клыков и зубов мудрости, оттопыренные уши или доброкачественную гипермобильность суставов.

Таким образом, у пациентов с ДСТ установлены как одиночные, так и сочетанные полиморфные варианты генов системы свертывания крови, которые допускают возможность аддитивного эффекта действия генов в отношении развития тромбоза и реже – в развитии кровотечения.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии устойчивых ассоциаций полиморфных вариантов генов элементов гемостаза (его плазменного и тромбоцитарного звеньев) и ферментов цикла гомоцистеина, определяющих повышенный риск развития тромбгеморрагических осложнений, с отдельными признаками и диспластическими фенотипами при ДСТ, что может быть использовано в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность изучения дисплазии соединительной ткани обусловлена не только ее высокой популяционной частотой, но и многообразием клинических проявлений, необходимостью особого внимания к проблеме у молодых людей [7, 58]. Отдельные признаки ДСТ у лиц молодого возраста в Российской Федерации встречаются с частотой от 14% до 85% [40], в связи с чем проблема имеет высокую социальную и медицинскую значимость.

Многообразие клинической симптоматики у пациентов с соединительнотканной дисплазией обусловлено присутствием соединительной ткани во всех органах и системах человека при очевидном доминировании опорно-двигательных и сердечно-сосудистых нарушений [23]. Сочетание внешних аномалий развития с висцеральными обусловлено при ДСТ одинаковым происхождением и закладкой ряда систем органов в эмбриогенезе [40].

Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующую позицию среди причин инвалидизации и смертности в популяции. В последнее время имеет место тенденция к омоложению сосудистых осложнений, наблюдаемых даже в детском возрасте с частотой 0,7 случаев на 100000 [76]. Факторами риска заболеваний сердечно-сосудистой системы в ряде случаев являются расстройства системы гемостаза, в частности, усиление агрегационных свойств тромбоцитов, изменение уровня плазменных факторов, снижение активности фибринолиза [45, 62]. Данные показатели могут быть генетически детерминированы. Однако на сегодняшний день вклад полиморфизма генов тромбофилии в развитие патологии сердечно-сосудистой системы однозначно не определен.

В ряде работ была продемонстрирована роль генетического фактора при ДСТ в развитии сердечно-сосудистых осложнений при сосудистых мальформациях и венозной церебральной ангиодистонии [53]. Возможность

взаимосвязи проявлений ДСТ с нарушениями свёртывания крови была показана на примере выявления однолокусной локализации некоторых цепей коллагена IV типа и генов VII и X факторов свёртывания крови в 34-й хромосоме, мутации в которой могут сопровождаться сочетанием патологического развития соединительной ткани и дефицитом указанных факторов гемостаза [44].

Наследственные дефекты системы свертывания служили основой для клинической манифестации тромботических осложнений более чем в 50 % случаев [6]. Склонность к тромбообразованию или кровотечениям у пациентов с венозной церебральной ангиодистонией при ДСТ в зависимости от генетической предрасположенности и ГГЦ была детально изучена Е.В. Котовщицкой с соавт. [53].

Между тем генетические полиморфизмы плазменного, тромбоцитарного гемостаза и метаболизма гомоцистеина у больных ДСТ не изучались.

Ранее по преимущественному характеру гемостазиологических нарушений были выделены 3 группы пациентов с ДСТ были выделены 3 группы пациентов с ДСТ: с геморрагической, тромбофилической дисплазией, с эритроцитозами. Тромбоцитопатия, тромбоцитопения, их сочетание, дисфибриногенемия наблюдались у мужчин и женщин примерно с одинаковой частотой [25]. У лиц с ишемическим инсультом как клинически важным проявлением тромбофилии не было выявлено статистически значимых различий в частоте встречаемости полиморфизмов генов тромбофилии [62]. Хотя в целом у лиц молодого возраста наблюдалась ассоциация аллеля *T* гена *ITGA2-α2:807C/T* и аллеля *C* гена *ITGB-3β:1565T/C* с риском развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта и тромбозов [5,62].

Нами у лиц с ДСТ установлена ассоциация гомозиготных полиморфизмов в группе генов тромбоцитарных рецепторов – *ITGA2-*

$\alpha 2:807C/T$ + $ITGB-3\beta:1565T/C$ с женским полом, что характеризует возможную предрасположенность страдающих ДСТ молодых женщин к гиперкоагуляции, реализуемой через нарушения агрегационного потенциала.

Соединительнотканная дисплазия в семейном анамнезе пациентов с ДСТ изучена в ряде ранее выполненных исследований [23, 32]. Установлено наличие признаков ДСТ (ПМК, других МАС, пупочных и паховых грыж, сколиоза, плоскостопия) у родственников (родителей, сибсов, детей) 34-40% обследуемых. В нашем исследовании семейный характер ДСТ также подтвержден клинико-генеалогическим анализом.

Представляет интерес оценка частоты осложнений со стороны системы гемостаза у лиц с семейными случаями ДСТ. В этом контексте нами доказано присутствие высокой частоты встречаемости полиморфизмов генов тромбоцитарных рецепторов $ITGA2-\alpha 2:807C/T+ITGB-3\beta:1565T/C$ у пациентов с указанием в наследственном анамнезе на проявления ДСТ у родственников I и II степеней родства.

В литературе представлены данные, согласно которым, более, чем у половины пациентов, имеющих соединительнотканную дисплазию, наблюдается отягощенный наследственный анамнез по тромбоэмболическим осложнениям [25]. Семейный анамнез ранних осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности, присутствует у пациентов с ишемическим инсультом и венозной недостаточностью [62].

В нашей работе доказана ассоциация общего полиморфизма гена $ITGA2-\alpha 2:807C/T$ и комбинации генов тромбоцитарных рецепторов ($ITGA2-\alpha 2:807C/T+ITGB-3\beta:1565T/C$) с наличием тромбгеморрагических осложнений у обследованных пациентов в наследственном анамнезе (у родственников I и II степеней родства).

Согласно существующим документам, различные диспластические фенотипы в разной степени сопряжены с развитием сердечно-сосудистых осложнений, в том числе тромбозов [31]. Так, Г.А. Сухановой были

изучены тромбоцитарное и плазменное звенья гемостаза при некоторых диспластических фенотипах. При этом тромбоцитопатии чаще регистрировались при MASS-подобном (47,8%) и элерсоподобном синдромах (45,5%) [79]. При оценке состояния плазменного звена отмечено, что марфаноподобный синдром часто был ассоциирован с гипергомоцистеинемией (50,0%) и комбинированными формами тромбофилий (31,8%) [62].

В структуре диспластических фенотипов обследованной нами группы пациентов с ДСТ преобладали сПМК, ПДС, ДГМС.

Сравнительный анализ генов тромбофилии показал наиболее частую встречаемость полиморфных генов в случаях ПДС. При этом различия в группах ДСТ с учетом фенотипов в основном касались мутаций двух разнонаправленных в отношении тромбозов элементов гемостаза: *ITGB-3 β :1565 T/C* (повышают риск) и *FXIII A1: G/T* (снижают риск).

Наряду с этим было показано, что в целом максимальное количество стигм (внешних и висцеральных) при ДСТ было ассоциировано не только с полиморфизмами генов сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, на что косвенно указывали данные изменения агрегационной активности тромбоцитов и ряда эндотелийзависимых факторов, полученные в ряде догенетических исследований [17], но и было тесно сопряжено с полиморфизмами таких генов коагуляционного каскада как фибриноген (*FGB*) и протромбин (*F2*).

Также были получены ассоциации отдельных диспластических фенотипов с мутациями в генах ферментов фолатного цикла, а именно: ПДС с генотипом AG гена *MTR:2756 A/G* и ДГМС – с гомозиготами по аллелям «риска» генов метаболизма гомоцистеина, что указывает на снижение функциональной активности соответствующих ферментов, приводящее к патофизиологической ГГЦ. Доказано, что ГГЦ оказывает выраженное токсическое действие на эндотелий сосудов, повышая прокоагулянтный

потенциал клеток эндотелия [67]. То есть ГГЦ является несомненным и самостоятельным фактором риска атеросклероза, тромбоза сосудов и венозных тромбозов; присутствует этот фактор риска чаще в случаях повышенной диспластической стигматизации [67].

Процесс диагностики ДСТ обычно начинается с поиска внешних стигм. Несмотря на то, что значительная часть фенотипических признаков ДСТ не имеет самостоятельного клинического значения, данные признаки позволяют заподозрить наличие других проявлений ДСТ – в том числе на физикальном, лабораторно-инструментальном этапах обследования пациентов. Генетический анализ может в этом отношении представлять особый интерес.

Ранее была установлена ассоциация расстройств системы свёртывания крови у лиц с ДСТ с такими кожными признаками, как гиперэластоз, повышенная растяжимость кожи, её истончение, повышенная травматизация. Данная группа признаков в некоторых исследованиях ассоциировалась с тромбозом, в качестве возможных причин которого рассматривались гипергомоцистеинемия, нарушение конечного этапа свертывания крови – образования фибрина [79].

В нашем исследовании с признаком тонкой, легко растяжимой кожи было ассоциировано большое количество мутаций генов системы гемостаза.

Во-первых, с феноменом тонкой кожи у пациентов с ДСТ был достоверно связан полиморфизм гена *FGB*: -455 G/A, приводящий к увеличению синтеза фибриногена. Полученные результаты подтверждаются литературными данными, согласно которым, коллаген и фибриноген, представляя собой важнейшие протеины межклеточного матрикса, взаимодействуют синергично с клеточными и внеклеточными структурами, что определяет при конкретном полиморфизме сцепленность признаков ДСТ и тромбозоморрагических нарушений, характерную для гематомезенхимальной дисплазии [83]. Обусловленное полиморфизмом гена увеличение уровня фибриногена повышает риск ишемических заболеваний,

артериальных и венозных тромбозов [1]. При дисфибриногенемии возрастает риск невынашивания беременности, тромбоэмболических осложнений в родах и в послеродовом периоде.

Также с присутствием у пациентов тонкой кожи в нашем исследовании была установлена частая встречаемость общего полиморфизма (преимущественно гетерозиготного генотипа с аллелем «риска») гена *FV:1691 G/A* – проакцелерина, основным проявлением которого (Лейденской мутации) является развитие резистентности фактора Va к активированному протеину C и тромбозов [184], наиболее часто поражающих глубокие вены нижних конечностей с увеличением их риска при наличии ряда провоцирующих факторов: травм, хирургических вмешательств, длительной иммобилизации, при приёме женщинами оральных контрацептивов или в случаях гормонозаместительной терапии [38, 183].

Доказана ассоциация обсуждаемого кожного феномена с полиморфизмами гена тромбоцитарного рецептора к коллагену *ITGA2-α2:807 C/T*, обеспечивающего адгезию тромбоцитов к субэндотелию, взаимодействие тромбоцитов с фибриногеном, что приводит к гиперагрегации тромбоцитов, увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний [62].

Три указанных мутантных гена по отдельности или совокупно могут встречаться у лиц с тонкой кожей, характеризуя потенциальную возможность развития гиперкоагуляционного синдрома.

Ранее сообщалось о сочетании единственного кожного признака ДСТ – повышенной эластичности кожи с гипопроконвертинемией [79]. В настоящем исследовании удалось установить ассоциацию полиморфизмов гена *FVII:10976 G/A* (проконвертина) и комбинации генов *FVII:10976G/A* и фибрин-стабилизирующего фактора (*FXIII A1:G/T*), являющихся протективными в отношении развития тромбозов, не только с тонкой кожей, но и с повышенной её ранимостью, «лёгким» образованием синячков:

снижение синтеза этих двух плазменных факторов системы свертывания (VII и XIII) в случаях гомо- или гетерозиготных мутаций соответствующих генов может приводить к тромбопротекции [45, 71]. В частности, вариант 353Gln (10976A) вызывал снижение экспрессии гена фактора VII, являясь, как и распространённость мутантного аллеля *T* коагуляционного фактора XIII, защитным фактором в развитии тромбозов, ишемических поражений сердца и головного мозга способным в отдельных случаях приводить к повышенной кровоточивости. Однако в литературе встречаются данные по другим мутациям гена *FXIII A1:G/T*, при которых повышен риск тромботических состояний [82, 104, 105].

Следует отметить, что достоверность различий частоты встречаемости большинства изученных генов, ассоциированных с тонкой, гиперэластичной кожей, прослеживалась не только в группах с наличием и отсутствием признака, но также в случаях с наличием признака и его отсутствием в группе контроля, что характеризовало высокую диагностическую значимость ассоциированности обсуждаемого кожного феномена с полиморфизмами того или иного гена.

Таким образом, при феномене тонкой, гиперэластичной кожи имеет место комбинированное поражение генов с возможностью реализации гиперкоагуляционной активности: в первую очередь – мутации генов фибриногена, фактора V (мутация Лейдена) и гена тромбоцитарного рецептора коллагена, описанное ранее как сочетание дисфибриногенемии с тромбоцитопатией [45]. Наличие синячковости у лиц с тонкой кожей может быть обусловлено комбинированным полиморфизмом генов *FVII:10976G/A* и *FXIII A1:G/T*, что должно учитываться при составлении плана обследования пациентов с ДСТ при данном сочетании клинических признаков.

Выявленная нами взаимосвязь синячковости с гомозиготными полиморфизмами гена метилентетрагидрофолатредуктазы – одного из

ферментов фолатного цикла, дефицит которого приводит к гипергомоцистеинемии, имеющей тромбогенную направленность, остаётся неясной.

Ценная информация при первичном исследовании больного с ДСТ может быть получена в случаях выявления ряда внешних признаков, к числу которых относится долихостеномелия, обычно сочетающаяся с арахнодактилией, а также деформации грудной клетки (чаще воронкообразная), сколиотическая деформация позвоночника и плоскостопие [25, 44, 79].

Известно, что присутствие в фенотипе больного такого признака как долихостеномелия (без сочетания или в сочетании с арахнодактилией) может характеризовать склонность к повышенному тромбообразованию, реализуемую в большинстве случаев при наличии дополнительных провоцирующих факторов.

Нами у пациентов с долихостеномелией выявлена более высокая частота встречаемости гетерозиготного носительства аллелей «риска» группы генов, кодирующих одновременно несколько коагуляционных факторов, повышающих риск образования тромбоза (*FGB:-455 G/A + FII:20210 G/A + FV:1691 G/A + PAI-1:-675 5G/4G*). Особенно значимой взаимосвязь определялась с полиморфизмом гена *PAI-1:-675 5G/4G* – ингибитора активатора плазминогена 1 типа, приводящего к снижению фибринолитической активности крови за счёт нарушения конвертации плазминогена в плазмин [62] и усиливающего тромботическую направленность риска, характеризуясь при этом высокой достоверностью не только между группами больных ДСТ с наличием и отсутствием признака, но и с контролем.

Ранее было продемонстрировано, что сочетание у больного двух или более гетерозиготных мутаций (как в случае с долихостеномелией) представляет высокий риск развития тромбофилии, а, например, у женщин с

полиморфизмами гена *FII:20210G/A*, сочетающегося с Лейденской мутацией, в 2-4 раза повышает риск тромботических осложнений беременности и родов [6]. Учитывая, что у пациентов с ДСТ и ишемическими инсультами – клиническими проявлениями тромбоза – мутации в трех и более генах регистрировались в 76 % случаев [57, 79], полученная нами ассоциация представляет особый клинический интерес.

Отдельно признак арахнодактилии у наших пациентов с высокой частотой по сравнению с контрольной группой встречался в комбинации с полиморфизмом гена рецептора обмена гомоцистеина *MTHFR:677C/T*, приводящего к повышению синтеза гомоцистеина и являющегося независимым и значимым фактором риска развития артериальных и венозных тромбозов, хотя по другим данным он одинаково часто встречался у пациентов как с тромбозами, преимущественно за счет нарушения образования фибрина (21,8% случаев), так и с кровотечениями (21,1% случаев) [79]. Аномалии указанного гена демонстрируют ещё один возможный путь к формированию гиперкоагуляционного синдрома в присутствии этой группы внешних стигм дисэмбриогенеза.

Ряд других скелетных аномалий, включая аномалии грудной клетки, кифо-сколиотические деформации позвоночника, случаи плоскостопия также, по данным литературы, был связан с дефектами и дефицитом ряда факторов свёртывания крови [58, 79]. Имеются сведения о тромботических осложнениях, обусловленных наследственной гомоцистурией, наблюдаемых у пациентов с ДСТ и ДГК. Г.А. Сухановой были получены данные, согласно которым менее, чем у 1/5 части пациентов с ДГК выявлены нарушения конечного этапа свертывания крови, а 43,3% случаев деформаций сопровождались микроциркуляторным типом повышенной кровоточивости [45, 79]. Ранее было доказано наличие высокого тромбогенного потенциала у пациентов с ДСТ, имеющих микроциркуляторный тип кровоточивости наряду со склонностью к кровотечениям [45].

В нашем исследовании установлена достоверная ассоциация ДГК (преимущественно воронкообразного типа), нередко сочетающаяся со сколиотической деформацией позвоночника, с полиморфизмом гена *FII:20210 G/A* (протромбина). Различия в частоте встречаемости данного полиморфизма имели высокую степень достоверности в сравнении не только с больными ДСТ без ДГК, но и с группой контроля. Сам же полиморфизм *20210G/A* гена II плазменного фактора свертывания у молодых пациентов повышает риск развития индуцированных тромбозов в венах головного мозга и периферических венах, а также в артериях с развитием ишемических инсультов [21, 25].

Синдром патологии стопы в виде плоскостопия является одним из клинически значимых признаков несостоятельности соединительной ткани. Предпосылкой для изучения роли мутаций генов тромбофилии при наличии плоскостопия могли бы послужить данные о его связи при ДСТ с микроциркуляторным типом кровоточивости в 35 % случаев и с нарушениями образования фибрина в 18,2% случаев [45, 79].

Результаты нашего исследования показали ассоциацию плоскостопия с полиморфизмом гена *PAI-1:-675 5G/4G*, подавляющего синтез белка – тканевого активатора плазминогена, отвечающего за эндогенный фибринолиз, повышенная экспрессия которого увеличивает риск венозных и артериальных тромбозов [67].

В случаях комбинаций плоскостопия с другими стигмами ДСТ, наряду с полиморфизмом гена *PAI-1:-675 5G/4G*, наблюдались и другие протромбогенные мутации генов тромбофилии.

Так, выявлена ассоциация сочетания признаков «плоскостопие + II палец стопы длиннее I пальца» с гетерозиготным (с аллелем «риска») носительством гена фибриногена – *FGB:-455G/A*, важнейшего компонента гемостаза, принимающего также участие в процессах воспаления, поддержании вязкости крови и т. д. [1, 111].

Помимо влияния на плазменное звено, признак плоскостопия в комбинации «плоскостопие + СДГОП + стрии», будучи ассоциированным с гомозиготами (*T*) гена *ITGA2- α2:807 C/T*, оказывал определённое влияние на тромбоцитарный гемостаз.

Таким образом, изолированное либо, вероятно чаще – комбинированное присутствие в фенотипе больного с ДСТ плоскостопия ассоциировано минимум с тремя уровнями патологии гемостаза, результатом которого может быть определённая склонность пациентов (в том числе молодого возраста) к тромбообразованию.

Синдром доброкачественной гипермобильности суставов, занимающий при ДСТ по числу сочетанных нарушений разных звеньев гемостаза третью позицию в ряду фенотипических признаков после ПМК и нефроптоза [17] и который мог иметь отношение к врождённой гипопроконвертинемии, в настоящем исследовании был связан только лишь с гомозиготами генов метаболизма гомоцистеина.

Среди висцеральных проявлений ДСТ особое место занимают сердечно-сосудистые изменения в связи с возможностью риска развития тромбоэмболии, инфекционного эндокардита, аритмий, внезапной смерти [16, 17].

Наиболее изученной сердечной микроаномалией, при которой описывались случаи геморрагий, является ПМК. Клапанным синдромом, в том числе ПМК, в 77,5% случаев сопровождался микроциркуляторный тип нарушения кровоточивости у пациентов с ДСТ [45]. В качестве причин развития геморрагий обсуждали дефицит фактора Виллебранда (40%), нарушения конечного этапа гемостаза (47%), комбинированные нарушения (53%), например, с дисфибриногенемией [44, 79], наличие тромбоцитопатии (67%).

Вместе с тем при ПМК описаны случаи тромбоэмболических осложнений: центральной артерии сетчатки, мозговых сосудов – в том числе

у лиц в возрасте до 40 лет [17, 79]. Инсульты в молодом возрасте наблюдались у 23-42% пациентов, особенно в случаях миксоматозной дегенерации створок [16, 17]. При этом определялись повышение агрегационной активности клеток [18], увеличение фактора Виллебранда и фибринопептида А [17].

По числу расстройств в разных звеньях системы гемостаза, сочетающихся между собой, ПМК занимал первое место в ряду таких признаков как ПМК, нефроптоз, синдром гипермобильности суставов [25].

В нашей работе у пациентов с изолированным ПМК наблюдалась высокая частота встречаемости полиморфизма гена гликопротеина Ia рецептора тромбоцитов – *ITGA2-α2:807C/T* и его комбинации с геном *ITGB-3β:1565T/C* (гликопротеина IIIa), преимущественно за счет гетерозигот с аллелями «риска», доказывая тем самым возможность расстройств адгезивно-агрегационной функции клеток как предпосылки патологической взаимосвязи тромбоцит-сосудистая стенка и повышенного тромбообразования.

Полученные результаты подтверждаются данными, согласно которым, при ПМК наблюдается повышение синтеза эндотелиальных констриктивных факторов вследствие генетического дефекта эндотелия, который определяет изменения тромбоцитарного гемостаза с возможным усилением прокоагулянтных и проагрегантных эффектов [18, 31, 129].

Также при ПМК нами наблюдалась высокая частота встречаемости гетерозигот с аллелями «риска» генов *FGB:-455G/A*, *FII:20210G/A* и гена *MTHFR:677C/T*, обладающих протромбогенными эффектами [67]. Ранее указывалось на возможность сочетания ПМК и гипопроконвертинемии как одной из причин кровоточивости [17], однако увеличения частоты мутантных генотипов *GA* и *AA* гена *FVII:10976 G/A* мы не обнаружили.

Таким образом, ПМК сопровождается одной из наиболее обширных комбинаций полиморфизмов генов, способствующих высокому уровню

тромбогенной настроенности факторов свёртывающей крови, что позволяет считать его одним из надёжных и доступных для диагностики признаков наследственной тромбофилии.

Клиническая симптоматика при ПМК, как известно, зависит от наличия и степени митральной регургитации. Представлены данные о существовании зависимости тяжести дисфункции тромбоцитов при ПМК от степени митральной регургитации [18].

Нами при ПМК выявлена отчётливая ассоциация увеличения тяжести митральной регургитации с повышением частоты встречаемости мутаций гена *FII:20210G/A* как одного из основных факторов гемостаза, повышающих риск развития тромбозов, что подтверждается данными ряда клинических наблюдений [17, 25].

При анализе случаев изолированных или преобладающих (по результатам эхокардиографического исследования) аномально расположенных хорд генетический анализ не подтвердил обоснованность частого (32% случаев) присутствия у пациентов с АРХ геморрагического синдрома, который проявлялся повышенной кровоточивостью десен, лёгким образованием синяков вследствие нарушения в различных звеньях гемостаза [87], наличия кровоточивости микроциркуляторного типа (у 24,2% пациентов с АРХ) [45].

При анализе мутаций тромбофилических генов у пациентов с изолированными АРХ была получена статистически значимая ассоциация с полиморфизмами *ITGA2-α2:807C/T* – как внутри группы ДСТ, так и с контролем и его комбинации с геном *ITGB-3β:1565T/C* преимущественно за счет гетерозигот с аллелями «риска», что, как известно, повышает риск тромбофилических состояний за счет изменения свойств рецепторов тромбоцитов и увеличения скорости их адгезии и агрегации. У пациентов с АРХ, в сравнении с больными без МАС, оказалась более высокой встречаемость гомозиготного генотипа *4G/4G* гена *PAI-1*. Носительство

аллеля *4G* гена *PAI-1* значительно увеличивает концентрацию *PAI-1*, что в целом концептуально подтверждает вероятность риска тромбообразования у этой категории лиц с ДСТ [67].

В современных клинических рекомендациях к признакам ДСТ сердечно-сосудистой системы отнесена АМПП. Её клиническая значимость значимо возрастает при сочетании с другими МАС [42]. При АМПП в качестве осложнений часто позиционируются случаи тромбоэмболического инсульта [54].

В нашей работе у пациентов с ДСТ при наличии сочетания АМПП с другими МАС получена ассоциация с гомозиготным генотипом *TT* гена *FXIII A1: G/T*. Данная мутация способствует синтезу более тонких волокон фибрина, снижая процесс свертывания крови и приводя к антитромботическому эффекту в венах и артериях [67]. Выявленная комбинация сердечных микроаномалий, пожалуй, единственная, при которой зарегистрирована связь с плазменным фактором, повышающим риск только геморрагических осложнений.

Высокая степень коллагенизации органов желудочно-кишечного тракта позволяет ожидать с их стороны многообразия клинических проявлений ДСТ, а также повышает вероятность сочетания с нарушениями в других системах и органах. Вследствие мезенхимальных аномалий у лиц с висцеральными проявлениями соединительнотканной дисплазии изменялись сосудисто-тромбоцитарное и/или плазменное звенья системы свертывания крови в виде неполноценности сосудистой стенки, нарушений взаимодействия с тромбоцитами, активации начальной фазы гемостаза [74].

В этом отношении представляют интерес данные, полученные в ходе нашего исследования.

Аномалии (структурная патология) желчного пузыря в виде перетяжки пузыря, его перекрута или перегиба ассоциировались с полиморфизмом гена *ITGA2-α2:807 C/T*, способствующими ускорению темпов адгезии

тромбоцитов, что повышает риск тромбообразования.

Ранее было установлено, что наличие у пациентов с ДСТ аномально расположенных хорд в левом желудочке сопровождалось в 61,5% случаев аномалиями желчного пузыря (в частности, изгибом дна) [3]. В нашей работе с мутациями гена *ITGA2-α2:807 C/T* были ассоциированы обе висцеральные аномалии, что косвенно подтверждает связь полиморфизма гена тромбоцитарного рецептора к коллагену с висцеральными проявлениями соединительнотканной дисплазии в целом.

Частный вариант аномалии пузыря в виде его перетяжки был ассоциирован с мутациями гена *FII:20210G/A*, приводящими к избыточному образованию протромбина и синтезу тромбина. Данная мутация, как известно, имеет аутосомно-доминантный тип наследования и в гетерозиготном состоянии встречается всего в 2,3% людей в популяции, проявляясь лабораторно в виде повышения количества протромбина в крови [120].

Сочетание у одного пациента с ДСТ аномалий желчного пузыря и АРХ, а также высокого уровня протромбина в крови повышает вероятность присутствия полиморфизмов, которые в сочетании могут представлять высокий тромбогенный риск у их носителя.

Наиболее распространенной врождённой патологией со стороны мочевыделительной системы, связанной с ДСТ, является нефроптоз. Генерализованный системный дефект коллагеновых и эластических волокон соединительной ткани при нефроптозе может иногда приводить к вовлеченности системы свертывания крови [25].

После ПМК по количеству сочетанных нарушений различных звеньев системы гемостаза нефроптоз (31,6%) стоит на втором месте [17] и выявляется при геморрагических диатезах в 9,9% случаев, при тромбоэмболиях – в 15,8% [79]. В исследуемой нами когорте у лиц с наличием как нефроптоза так и в целом аномалий структуры и расположения

почек, чаще в сравнении с контрольной группой наблюдался полиморфизм гена фибриногена – *FGB:-455G/A*, увеличивающего вероятность тромбообразования.

При анализе литературы нам не встретилось информации, подтверждающей или опровергающей полученные результаты.

Из числа входящих в ДСТ так называемых МАР интерес представляют соединительнотканые микроаномалии (эпикант, гетерохромия радужной оболочки глаз, оттопыренные ушные раковины, диастема, неправильный рост зубов, дополнительные зубы, неправильный прикус, уздечка верхней губы), которые сопровождалась гемorragиями у детей с ДСТ и хирургическими болезнями [83], а также микроциркуляторным типом кровоточивости в виде петехий, носовых кровотечений и кровоточивости десен у пациентов с ДСТ молодого возраста [79]. Изменение формы и расположения зубов регистрировалось при наследственной гомоцистинурии, повышающей, как известно, риск развития тромбозов [79].

Проведенный генетический анализ показал ассоциацию некоторых МАР с полиморфизмами генов рецепторов обмена гомоцистеина, например, чрезмерно оттопыренных ушных раковин с гомозиготами по аллелю «риска» гена *MTR:2756 A/G*, аномального роста клыков и зубов мудрости – с гомозиготами по аллелю «риска» гена *MTHFR:1298A/C*, сочетания «диастема+тремы» – с полиморфизмом гена *MTHFR:1298A/C*. При этом следует помнить, что мутации в гене *MTHFR:1298A/C* (особенно гомозиготные) являются не менее значимыми для повышения риска тромботических осложнений, чем мутации в генах *FII* и *FV* [92, 117]. В целом же полиморфизмы в генах *MTHFR*, приводящие к значительному снижению активности фермента и повышению уровня гомоцистеина в крови [97,102], приводят к токсическому его действию на эндотелий сосудов, повышению прокоагулянтного потенциала эндотелиальных клеток, а также к возникновению резистентности к активированному протеину С в результате

соединения гомоцистеина с активированным фактором [5, 136].

В основе диспластических признаков со стороны зрительного анализатора лежит расстройство обмена коллагена и кислых гликозаминогликанов, присутствующих в роговице, хрусталике, стекловидном теле. Данные элементы внеклеточного матрикса имеют отношение к дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток, определяя тем самым возможную взаимосвязь признаков дисморфогенеза и тромбгеморрагических нарушений [87]. Миопия была выявлена у 10,0% пациентов с ДСТ и микроциркуляторным типом кровоточивости и в 12,3% – при геморрагических осложнениях ДСТ [45].

Нами получены ассоциации некоторых генов с миопией как с одним из часто встречающихся проявлений ДСТ зрительного аппарата: установлена связь с полиморфизмами генов интегрина – *ITGA2-α2:807 C/T* и протромбина – *FII:20210 G/A*, в совокупности значительно повышающими потенциальный риск тромботических осложнений [67].

Особое место в ряду аномалий генов занимают гомозиготные мутации, так как риск развития кодируемой ими патологии выше, и клиническая картина обычно выражена тяжелее, чем при гетерозиготном носительстве. При наличии гомозиготных мутаций существует вероятность наследственной передачи признака.

Ранее была показана связь с синдромом ПМК гомозиготных генотипов генов *AGT2R1*, *ACE*, *END1* как факторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [31]. У пациентов с ДСТ были также выявлены ассоциации гомозиготных генотипов генов *ММП1* и *ММП9* с высоким риском развития буллезной эмфиземы легких и спонтанного пневмоторакса [66, 128], а в случаях ДСТ с сопутствующей церебральной ангиодистонией отмечалось повышение уровня гомоцистеина при гомозиготном носительстве гена *MTHFR: 677C/T* [44]. Риск развития тромботических событий

повышался в 3–7 раз при гетерозиготном носительстве Лейденской мутации и в 80 раз – при гомозиготном [45, 62].

В нашем исследовании достоверные различия гомозиготных полиморфизмов в группах с наличием либо отсутствием признака или в группах «наличие признака – контроль» были установлены для ограниченного количества генов: гена *PAI-1*:-675 – ингибитора активатора плазминогена 1 типа (генотип *4G/4G*), генов *ITGA2-α2*:807 – гликопротеина Ia тромбоцитарных рецепторов и *FXIII A1* – фактора XIII (генотип *TT*), а также группы генов, контролирующих метаболизм гомоцистеина.

Скелетно-мышечные дисплазии, включающие плоскостопие, в том числе в сочетании со СДГОП, были ассоциированы с гомозиготными (с аллелями «риска») полиморфизмами *PAI-1*:-675 *5G/4G* и *ITGA2-α2*:807 *C/T*, прогнозируя предрасположенность к гиперкоагуляции по двум уровням контроля гемостаза – первичному, или сосудисто-тромбоцитарному, и по системе фибринолиза.

В случае малых аномалий сердца гомозиготные полиморфизмы были взаимосвязаны с аневризмой межпредсердной перегородки (генотип *TT* гена *FXIII A1*) и с аномально расположенными хордами (генотип *4G4G* гена *PAI-1*:-675) с возможностью прогноза повышенной кровоточивости в первом случае (в результате парадоксального снижения фактора XIII у носителей гомозиготного генотипа) [67] и гиперкоагуляции, связанной с повышенной экспрессией гена *PAI-1*:-675 – во втором [62].

Гомозиготы с аллелями «риска» генов обмена гомоцистеина достоверно чаще, чем при отсутствии признака, наблюдались у пациентов с малыми аномалиями развития – такими как аномальный рост клыков и зубов мудрости диастема + тремы (генотип *CC* гена *MTHFR*:1298), чрезмерно оттопыренные ушные раковины (генотип *GG* гена *MTR*:2756), прогнозируя предрасположенность носителей мутации к гиперкоагуляции вследствие

снижения активности соответствующих ферментов даже по отношению к гетерозиготам [45].

Кроме того, оказались статистически достоверными различия в более частой встречаемости гомозиготных мутаций генов гликопротеиновых рецепторов у женщин по сравнению с мужчинами, гена метионин-синтазы-редуктазы (*MTRR:66A/G*) при фенотипе ПДС по сравнению с сПМК и всех четырех генов метаболизма гомоцистеина при ДГМС по сравнению с ПДС.

Совокупность полученных данных позволяет надёжно прогнозировать высокий тромбогенный или геморрагический потенциалы системы свёртывания крови у пациентов с ДСТ и гомозиготным носительством аллелей «риска» генов тромбофилии или метаболизма гомоцистеина.

Определённый клинический интерес может представлять анализ сочетаний стигм дисэмбриогенеза с генами, контролирующими свёртывающую систему крови.

Максимальное количество стигм и возможных их сочетаний приходилось на 3 фактора свёртывания: *ITGA2-α2:807* (6), *FGB:-455* (5) и *FII:20210* (4). Из их числа 2 гена: *ITGA2-α2:807* и *FII:20210* характеризовались устойчивостью ассоциации с тремя конкретными признаками, такими как ПМК ($\pm$ APX), аномалия желчного пузыря и миопия. При этом ранее было установлено, что наличие APX в левом желудочке у пациентов с ДСТ в 61,5% случаев сопровождалось аномалиями желчного пузыря (в частности, изгибом дна пузыря) [3]. По меньшей мере с тремя стигмами были связаны полиморфизмы таких генов как *PAI-1:-675*, *MTHFR:677* и *MTHFR:1298*. С максимально большим количеством генов оказались связанными такие признаки как ПМК (5 генов), повышенная диспластическая стигматизация (5 генов), тонкая, эластичная кожа (5 генов) и повышенная синячковость (3 гена). При этом ассоциация тонкой кожи наблюдалась одновременно с полиморфизмами генов как повышающих риск тромбозов, так и снижающих протромботический эффект.

Наибольшее в целом количество фенотипических стигм ДСТ было связано с мутациями в генах факторов плазменного звена свёртывания, бóльшая часть висцеральных – с полиморфизмами генов тромбоцитарных рецепторов, тогда как группа малых аномалий развития чаще была ассоциирована с генами, контролирующими метаболизм гомоцистеина.

Результаты выполненной работы свидетельствуют о том, что сочетание соединительнотканной дисплазии с нарушениями гемостаза представляет собой закономерное явление, а не случайную комбинацию патологических процессов в организме. Полученные ассоциации подтверждают генетическую связь между соединительнотканными структурами и элементами системы свертывания крови.

Полученные результаты позволяют разработать и внедрить в клиническую практику программу скринингового обследования, включающую медико-генетическую диагностику у лиц с ДСТ с учетом не только признаков, но и диспластических фенотипов, а также отягощённого семейного анамнеза по ДСТ и тромбгеморрагическим осложнениям.

Такой подход представляется особенно актуальным для клиницистов амбулаторного звена и может быть успешно применен в поликлинической работе. Полученные данные диктуют необходимость раннего прогнозирования осложнений соединительнотканной дисплазии у пациентов для профилактики развития, сопряжённых с ней нарушений свёртывающей активности крови.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов славянской принадлежности в Ставропольском крае частота полиморфизмов генов тромбофилии при дисплазии соединительной ткани в целом сопоставима с контролем и по большинству генов в обеих группах превышает 25-30%, а по отдельным генам (*ITGA2*, *PAI-1*, *MTRR*) составляет более 60%. Встречаемость гомозиготных (по аллелю «риска») генотипов обоих тромбоцитарных рецепторов (*ITGA2*, *ITGB3*) в группе дисплазии соединительной ткани у женщин выше, чем у мужчин. Различия в частоте полиморфизмов с учётом фенотипов касались генов *ITGB3*, фактора свёртывания крови *FXIII A1* и генов метаболизма гомоцистеина (*MTR*, *MTRR*) с наиболее частой их встречаемостью при фенотипе повышенной диспластической стигматизации.
2. При наличии в наследственном анамнезе (у родственников I и II степеней родства) тромбо-геморрагических проявлений более часто, чем при отсутствии соответствующего анамнеза и чаще, чем в контроле, наблюдались мутации как изолированно гена *ITGA2*, так и обоих генов гликопротеинов с одинаковой направленностью эффектов – *ITGA2* и *ITGB3*. Распространённость генетических полиморфизмов гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов и *MTHFR:677* была более высокой при наличии семейных проявлений соединительнотканной дисплазии.
3. Феномен тонкой, легко растяжимой кожи ассоциирован с полиморфизмом максимального количества генов и их комбинаций, контролирующих коагуляцию и агрегацию: фибриногена (*FGB*), фактора Лейден (*FV*), *ITGA2*, а в случаях «синячковости» также гена *FVII* (проконвертина) в комбинации с другим геном с «потерей функции» *FXIII A1* (фибриназой). Признак долихостеномелии / арахнодактилии ассоциирован с полиморфизмами гена, контролирующего активацию фибринолиза (*PAI-1*), генов коагуляции – фибриногена (*FGB*), протромбина (*FII*) и фактора V (Лейден), а также гена *MTHFR:677* при более редкой встречаемости полиморфизмов генов тромбоцитарных рецепторов.

4. Комбинации признаков, включающие плоскостопие, ассоциированы с увеличением частоты полиморфизмов генов фибриногена (*FGB*), ингибитора тканевого активатора плазминогена (*PAI-1*) и гена *ITGA2*. При деформациях грудной клетки (преимущественно воронкообразной) чаще встречались мутации в гене протромбина (*FII*). Сколиотическая деформация позвоночника и гипермобильность суставов не были связаны с увеличением частоты полиморфизмов тромбофилических генов.

5. Изолированный пролапс митрального клапана сопровождался комбинацией неблагоприятных по тромбозу полиморфизмов генов: протромбина (*FII*), фибриногена (*FGB*), обоих тромбоцитарных рецепторов (*ITGA2* и *ITGB3*) и гена *MTHFR:677*. С присутствием мутаций гена протромбина связана более выраженная митральная регургитация. Аномально расположенные хорды как единственная или преобладающая кардиальная микроаномалия чаще ассоциировались с полиморфизмами генов *ITGA2*, *ITGB3*, гена *PAI-1*, а сочетание малых аномалий сердца, включающее аневризму межпредсердной перегородки – с гомозиготным по аллелю «риска» генотипом *FXIII A1*.

6. Аномалии структуры и расположения почек, особенно нефроптоз, сопровождалась увеличением частоты полиморфизмов гена фибриногена (*FGB*). Аномалии желчного пузыря ассоциированы с генами протромбина (*FII*) и *ITGA2*. Установлена связь миопии с повышенной частотой полиморфизмов генов протромбина (*FII*) и *ITGA2*, а чрезмерно оттопыренных ушных раковин и комплекса зубных аномалий – с полиморфными генами *MTR:2756* и *MTHFR:1298*. Максимальное число стигм дисэмбриогенеза и их комбинаций сочеталось с тремя факторами свёртывания крови: *FGB*, *FII* и *ITGA2*; два последних устойчиво ассоциировались с пролапсом митрального клапана, аномалиями желчного пузыря и миопией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для оценки риска развития тромботических и геморрагических осложнений у больных с дисплазией соединительной ткани, ассоциированных с полиморфизмами генов тромбофилии, врачу общей практики, терапевту, кардиологу проводить генетический анализ в следующих случаях:

- при наличии в наследственном анамнезе (у родственников I и II степеней родства) тромботических или геморрагических проявлений, признаков дисплазии соединительной ткани (внешних и/или висцеральных), обычно ассоциированных с полиморфизмами генов тромбоцитарных рецепторов и *MTHFR:677*;
- у лиц женского пола (особенно при неблагоприятном акушерском анамнезе);
- при наличии у пациента с соединительнотканной дисплазией долихостеномелии, арахнодактилии, особенно в сочетании с деформациями грудной клетки, часто связанных с полиморфизмами генов протромбина, фибриногена, фактора Лейден, ингибитора активатора плазминогена 1 типа и *MTHFR:677*;
- при наличии феномена тонкой кожи (иногда в сочетании с синячковостью), часто ассоциированного с полиморфизмами генов *FVII*, *FXIII A1* и *ITGA2*, а также *FV* (Лейден) и *FGB*;
- у пациентов с наличием эхокардиографических признаков аномально расположенных хорд как единственной или преобладающей кардиальной аномалии (ассоциации с мутациями *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI1*);
- у пациентов с изолированным митральным пролапсом ввиду неблагоприятной по тромбозам комбинации полиморфных генов фибриногена (*FGB*), протромбина (*FII*), обоих тромбоцитарных

рецепторов (*ITGA2*, *ITGB3*) и *MTHFR*:677, особенно женщин в случаях с патологией беременности;

- при выявлении комплекса зубных аномалий – аномального роста клыков и зубов мудрости, признака «диастема+тремы» (иногда в сочетании с чрезмерно оттопыренными ушными раковинами) ввиду закономерной ассоциации этих признаков с полиморфизмами генов метаболизма гомоцистеина.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Впервые выполненный анализ полиморфизмов генов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла в комплексном исследовании пациентов с соединительнотканной дисплазией может составить основу поиска у этой категории лиц немодифицируемых факторов риска для разработки новых методов прогнозирования. Дальнейшее наблюдение за этими пациентами позволит оценить диагностические возможности установленных генетических маркеров тромбофилии в практической деятельности клиницистов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АМПП	– аневризма межпредсердной перегородки
АРХ	– аномально расположенная хорда
ВДГК	– воронкообразная деформация грудной клетки
ГГЦ	– гипергомоцистеинемия
ГМД	– гемато-мезенхимальные дисплазии
ГМС	– гипермобильность суставов
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДГК	– деформации грудной клетки
ДГМС	– доброкачественная гипермобильность суставов
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДСТ	– дисплазия соединительной ткани
ЖП	– желчный пузырь
ИАП-1	– ингибитор активатора плазминогена 1-го типа
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
МАР	– малые аномалии развития
МАС	– малые аномалии сердца
МВ	– марфаноидная внешность
МВС	– мочевыводящая система
МД	– миксоматозная дегенерация
МК	– митральный клапан
ММП	– матриксная металлопротеиназа
МПП	– межпредсердная перегородка
МР	– митральная регургитация
МС	– метионин-синтаза
МСР	– метионин-синтаза-редуктаза

МТГФР	– метилентетрагидрофолатредуктаза
НДСТ	– недифференцированная дисплазия соединительной ткани
НКФ	– неклассифицируемый фенотип
ННСТ	– наследственные нарушения соединительной ткани
ПДС	– повышенная диспластическая стигматизация
ПДСв	– повышенная диспластическая висцеральная стигматизация
ПМК	– пролапс митрального клапана
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
САД	– систолическое артериальное давление
СВСТ	– системное вовлечение соединительной ткани
СГМС	– синдром гипермобильности суставов
СДГОП	– сколиотическая деформация грудного отдела позвоночника
сПМК	– синдром пролапса митрального клапана
СССУ	– синдром слабости синусового узла
СТ	– соединительная ткань
ТЭ	– тромбоэмболия
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
ЭДТА	– этилендиаминтетраацетат
ЭПФ	– элерсоподобный фенотип
ЭхоКГ	– эходопплерокардиография
ACE	– ангиотензин-превращающий фермент
AGT2R1	– рецептор 1-го типа ангиотензина-II
END1	– эндотелин-1
ITGA2- α 2	– тромбоцитарный рецептор к коллагену, гликопротеин Ia
ITGB3- β	– тромбоцитарный рецептор фибриногена, гликопротеин IIIa
FII	– фактор свертывания II (протромбин)
FV	– фактор свертывания V (проакцелерин)
FVII	– фактор свертывания VII (проконвертин)
FXIII	– фактор свертывания XIII (фибриназа)

MTFR	– метилентетрагидрофолатредуктаза
MTR	– метионин-синтаза
MTRR	– метионин-синтаза-редуктаза
NOS3	– эндотелиальная синтетаза оксида азота
PAI-I	– ингибитор активатора плазминогена 1-го типа
TGF- β 1	– трансформирующий фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агибова, Н.Е. Генетические факторы и показатели сосудистого гемостаза в прогнозировании риска тромбоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Агибова Наталья Евгеньевна. – Ставрополь, 2018. – 24 с.
2. Андрееенко, Е.Ю. Изучение роли полиморфизма генов, контролирующих систему гемостаза и функцию эндотелия сосудов в раннем развитии ишемической болезни сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05; 03.01.04 / Андрееенко Елена Юрьевна. – Москва, 2010. – 28 с.
3. Андрущенко, И.В. Висцеральные проявления дисплазии соединительной ткани у детей с комбинированными нарушениями ритма сердца / И.В. Андрущенко // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2012. – №2. – С. 15–18.
4. Баранов, В.С. Генетика и эпигенетика дисплазий соединительной ткани / В.С. Баранов // Педиатрия. – 2013. – № 4 (92). – С. 19-26.
5. Баранов, В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / В.С. Баранов // СПб: ООО «Издательство Н-Л.» – 2009. – 528 с.
6. Белинина, А.А. Индивидуальная прегравидарная подготовка в профилактике тяжелой преэклампсии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01/ Белинина Антонина Анатольевна. – Челябинск, 2018. – 24 с.
7. Бен Салха, М. Клиническая диагностика недифференцированный дисплазии соединительной ткани / М. Бен Салха, Н.Б. Репина // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2016. – Т. 24, № 4. – С. 164-172.
8. Богданов, К.В. Определение аллельного полиморфизма генов гемостаза и фолатного цикла на основе микрочиповой ПЦР в режиме реального времени / К.В. Богданов, М.М. Никитин, М.Н. Сляднев // Биомедицинская химия. – 2015. – Т. 61, № 3. – С. 357– 362.

9. Вегетативная дисфункция у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана и марфаноидной внешностью / С.В. Реева, Э.Г. Малев, И.А. Панкова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 1 (99). – С.23-27.

10.Вершинина, М.В. Бронхолегочный синдром при дисплазии соединительной ткани: клинко-патогенетическое обоснование принципов диагностики и лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Вершинина Мария Вячеславовна. – Санкт-Петербург, 2015. – 43 с.

11.Воронцова, Т.Н. Патология органа зрения в структуре наследственной дисплазии соединительной ткани / Т.Н. Воронцова // Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2009. – С. 419-422.

12.Генетические маркеры остеоартрита у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Р.И. Хусаинова, А.В. Тюрин, Д.А. Шаповалова [и др.] // Генетика. – 2017. – № 53 (7). – С. 816-826.

13.Генетические полиморфизмы системы гемостаза / Ю.А. Соловьева, Н.В. Борисова, С.С. Слепцова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2019. – №1. – С. 82– 88.

14.Генетический полиморфизм системы гемостаза (обзор литературы) / С.Г. Щербак, Т.А. Камилова, Д.Г. Лисовец [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. –№4 (7). – С. 66– 75.

15.Гладких, Л.Н. Клиническое и диагностическое значение молекул адгезии при дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Гладких Любовь Николаевна. – Ставрополь, 2015. – 23 с.

16.Гладких, Н.Н. Дисрегуляция сердечно-сосудистой системы и возможности ее ранней диагностики при синдроме дисплазии

соединительной ткани: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.05 / Гладких Наталья Николаевна. – Ставрополь, 2002. – 21 с.

17.Гладких, Н.Н. Клинико-патогенетические аспекты изменений в системе гемостаза при врожденной дисплазии соединительной ткани / Н.Н. Гладких, А.В. Ягода// Гематология и трансфузиология. – 2007. – № 52 (3). – С. 42–47.

18.Гладких, Н.Н. Пропалс митрального клапана: клинико-патогенетический анализ с позиции дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. ...докт. мед. наук: 14.00.05 / Гладких Наталья Николаевна. – Ставрополь, 2009. – 40 с.

19.Гланц, С. Медико-биологическая статистика С. Гланц. - пер. с англ. - М.: Практика, 1998. – 459 с.

20.Глоссарий стандартизированного описания регионарных морфологических дисплазий для клинических исследований в психиатрии и неврологии: учеб. пособие / под ред. Н.А. Корнетова. – Томск, 1996. – 73 с.

21.Голубь, А.В. Влияние врожденных тромбофилий на развитие артериальных и венозных тромбозов различных локализаций у пациентов с повышенным ИМТ: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Голубь Анна Витальевна. – Москва, 2018. – 24 с.

22.Григорян, Я.С. Клинико-фенотипическая характеристика и нарушение длительности QT интервала у пациентов с малыми аномалиями сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Григорян Яна Самвеловна. – Ставрополь, 2011. – 22 с.

23.Джазаева, М.Б. Клинико-диагностическое и прогностическое значение матриксных металлопротеиназ при дисплазии соединительной ткани: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Джазаева Мадина Балугаевна. – Ставрополь, 2019. – 24 с.

24.Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Итоги и перспективы / Э.В. Земцовский, Э.Г. Малев, С.В. Реева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 4. – С. 38-44.

25.Дубов, С.К. Система гемостаза у пациентов с синдромом соединительнотканной дисплазии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Дубов Сергей Константинович. – Владивосток, 2004. – 24 с.

26.Дисплазия соединительной ткани и нервно-мышечная дисфункция мочевого пузыря у детей (обзор литературы) / Д.Ю. Латышев, Н.А. Текутьева, Ю.Ф. Лобанов [и др.]/ Нефрология. – 2016. – Т. 20, № 2. – С. 39-47.

27.Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей / под ред. Т.И. Кадуриной и В.Н. Горбуновой. – СПб. :ЭЛБИ– СПб, 2008. – 1128 с.

28.Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению / Р.О. Демидов, С.А. Лапшина, С.П. Якупова [и др.] // Практическая медицина. – Т. 2, № 4 (89). – 2015. – С. 37-40.

29. Долгалев, А. А. Влияние дисплазии соединительной ткани на возникновение дисфункции височно-нижнечелюстного сустава/ А.А. Долгалев, Ю.Н. Уманская // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 65-68.

30.Друк, И.В. Кардиоваскулярные синдромы дисплазии соединительной ткани: характеристика клинических проявлений, прогнозирование течения, методология оказания лечебно-профилактической помощи: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.01.04 / Друк Ирина Викторовна. – Омск, 2015. – 43 с.

31.Жданов, Ю.С. Роль полиморфизма некоторых генов-кандидатов в формировании сердечно-сосудистых расстройств при дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Жданов Юрий Сергеевич. – Ставрополь, 2011. – 22 с.

32.Зангелова, Т.Э. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста в диагностике и оценке прогноза у пациентов с пролапсом митрального клапана при дисплазии соединительной ткани: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Зангелова Тамара Эфклитовна. – Ставрополь, 2018. – 23 с.

33.Земцовский, Э.В. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы / Э.В. Земцовский, Э.Г. Малев. – СПб: ИВЭСЭП, 2012. – 160 с.

34.Земцовский, Э.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Попытка нового осмысления концепции. / Э.В. Земцовский // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – №2. – С. 8-14.

35.Земцовский, Э.В. Системное вовлечение соединительной ткани и вовлечение ткани сердца как важная характеристика первичного пролапса митрального клапана / Э.В. Земцовский, Э.Г. Малев, С.В. Реева // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 9. – С. 54-60.

36.Зотова, И.В. Наследственная тромбофилия и венозные тромбоэмболические осложнения: правила тестирования в клинической практике / И.В. Зотова, Д.А. Затейщиков // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25 (S3). – С. 55-61.

37.Исследование аккомодации при близорукости на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / О.А. Богинская, С.А. Обрубов, С.А. Румянцев [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2012. – № 5 (128). – С. 22-25.

38.Иойлева, Е.Э. Особенности зрительных нарушений при тромбофилии Лейдена / Е.Э. Иойлева, А.В. Зиновьева // Офтальмология. – 2019. – №16 (4). – С. 487-493.

39.Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. – М.: ЭЛБИ, 2009. – 714 с.

40.Калаева, Г.Ю. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани у подростков / Г.Ю. Калаева, О.И. Хохлова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 5. – С.52-58.

41.Карслиева, М.В. Эндотелиально-тромбоцитарная дисфункция у молодых пациентов с дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Карслиева Марина Васильевна. – Ставрополь, 2006. – 22 с.

42.Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с

дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) / Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – № 1.2 (13). – С. 137-209.

43. Клинический случай липоидного некробиоза на фоне дисплазии соединительной ткани / Г. И. Нечаева, О.В. Дрокина, В.А. Охлопоков [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – № 2 (1). – С. 355-357.

44. Клинические и патогенетические аспекты нарушений в системе гемостаза при дисплазиях соединительной ткани у детей / В.Г. Арсентьев, К.И. Пшеничная, А.В. Суворова [и др.] // Педиатрия. – 2009. – № 4 (87). – С. 134-140.

45. Копылов, А.Н. Тромботические маркеры у пациентов с различными типами кровоточивости при врожденных нарушениях свертываемости крови и мезенхимальной дисплазии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.21 / Копылов Андрей Николаевич. – Барнаул, 2019. – 22 с.

46. Ляховецкий, Б.И. Кожные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 / Ляховецкий Богдан Иванович. – Екатеринбург, 2012. – 25 с.

47. Малые аномалии сердца как проявление дисплазии соединительной ткани: современные методы диагностики / М.Ю. Сметанин, С.Ю. Нургалиева, Н.Ю. Кононова [и др.] // Практическая медицина. – 2019. – № 2 (17). – С. 28-31.

48. Марковский, А.В. Частота полиморфизма генов наследственной тромбофилии у женщин с нарушениями репродуктивного здоровья / А.В. Марковский // Специализированный медицинский журнал. – 2018. – № 1. – С. 70-75.

49. Масловская, М.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и малые аномалии сердца как предикторы развития нарушений ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца / М.В. Масловская, В.А. Лоллини // Вестник ВГМУ. – 2014. – № 3. – С. 68-76.

50.Мелешкина, А.В. Малые аномалии развития у детей. Диагностика и возможности профилактики / А.В. Мелешкина, С.Н. Чебышева, Н.И. Бурдаев // Consilium Medicum. – 2015. – 17 (6). – 68–72.

51.Минаев, С.В. Проявление дисплазии соединительной ткани у детей с врожденной патологией почек и мочевыводящей системы / С.В. Минаев // Медицинский вестник Северного Кавказа. –2014. –№ 3 (9). – С. 273-274.

52.Момот, А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике/ А.П. Момот // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – №2 (1). – С. 36-48.

53.Мутация генов системы гемостаза у больных с венозной церебральной ангиодистонией на фоне дисплазии соединительной ткани / Е.Ф. Котовщикова, Е.И. Буевич, Е.В. Пенькова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 8. – С. 33-36.

54.Наднациональные (международные) рекомендации по структурным аномалиям сердца / ред. А.С. Рудой // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – № 1.2. (13) – С. 272-324.

55.Наследственные и мультифакторные заболевания соединительной ткани / под ред. Т. И. Кадуриной. – СПб : СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014. – 88 с.

56.Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр) // Росс. кардиол. журн. – 2013. – № 1. – 32 с.

57.Наследственные тромбофилии и ишемический инсульт у молодых / П.В. Катаев, Л.В. Тимченко, О.Н. Жадан [и др.] // Инновационная медицина Кубани. – 2018. – 11 (3). – С.11-15.

58.Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани / ред. А.И. Мартынов, Г.И. Нечаева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – № 1 (11). – С. 2-76.

59.Никулина, С.Ю. Генетическая детерминированность идиопатического синдрома слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, А.А. Чернова, С.С. Третьякова // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 1. – С. 3-8.

60.Новикова, М.В. Особенности фенотипа и возможности обследования молодых пациентов с дисплазией соединительной ткани и аритмическим синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Новикова Марина Викторовна. – Ставрополь, 2014. – 19 с.

61.Обоснование программы наблюдения детей с диспластико-ассоциированной дисфункцией билиарного тракта / Е.Е. Краснова, В.В. Чемоданов, О.П. Шлыкова [и др.] // Материалы V Российской научно-практической конференции. – Ижевск, 2012. – С. 46-48.

62.Овсянникова, А.Н. Полиморфизм генов системы гемостаза у больных ишемическим инсультом молодого и среднего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / Овсянникова Анна Николаевна. – Саратов, 2017. – 26 с.

63.Одуд, А.М. Клиническая характеристика лиц с аномально расположенными хордами левого желудочка / А.М. Одуд // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2019. – №1 (17). – С. 21-24.

64.Патология почек при дисплазии соединительной ткани: междисциплинарный подход / Г.И. Нечаева, Е.Н. Логинова, А.Ю. Цуканов [и др.] // Лечащий врач. – 2016. – №1. – С. 54-57.

65.Пенькова, Е.В. Нарушения гемостаза у больных венозной церебральной ангиодистонией на фоне дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.21 / Пенькова Евгения Викторовна. – Барнаул, 2012. – 24 с.

66.Первичный спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани: клинко-морфологические параллели / М.В. Вершинина, Л.М. Гринберг, Г.И. Нечаева [и др.] //Пульмонология. – 2015. – № 25 (3). – С. 340–349.

67.Пизова, Н.В. Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы / Н.В. Пизова. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2013. – 248 с.

68.Разработка высокопроизводительного флюоресцентного метода определения полиморфизмов в генах гемостаза и фолатного цикла для клинического использования / М.А. Прасолова, Е.Г. Щепотина, Г.М. Дымшиц // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2013. – №1. – С. 34-40.

69.Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

70.Результаты гастроэнтерологического обследования детей с дисплазией соединительной ткани / В.Г. Арсентьев, А.Г. Можейко, Ю.И. Староверов [и др.] // Педиатрия. – 2012. – №1 (91). – С. 149.

71.Садикова, Р.Р. Аспекты синдрома дисплазии соединительной ткани сердца / Р.Р. Садикова // MEDICUS. – 2019. – № 3 (27). – С. 31-33.

72.Санеева, Г.А. Клинико-диагностические аспекты патологии опорно-двигательного аппарата у мужчин с малыми аномалиями сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05; 14.00.22 / Санеева Галина Александровна. – Ставрополь, 2008. – 22 с.

73.Санеева, Г.А. Клинико-диагностические особенности патологии опорно-двигательного аппарата при синдроме гипермобильности суставов / Г.А. Санеева, А.А. Воротников, Г.А. Айрапетов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – № 1 (8). – С. 27-29.

74.Смирнова, Е.В. Состояние системы гемостаза и особенности клинического течения хронического гастродуоденита у детей дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Смирнова Евгения Владимировна. – Томск, 2007. – 22 с.

75.Смирнова, Т.Л. Особенности клинических проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Т.Л. Смирнова, Л.И. Герасимова // Кардиология. Терапия. – 2018. – № 152 (8). – С. 40– 44.

76.Снигирь, О.А. Прединдикторы сосудистых осложнений у подростков, занимающихся спортом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Снигирь Ольга Анатольевна. – СПб, 2019. – 24 с.

77.Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория / И.В. Счастливцев, К.В. Лобастов, С.Н. Цаплин [и др.] // Медицинский совет. – 2019. – №16. – С. 72-77.

78.Старостина, Е.Е. Клиническое значение полиморфизма генов гемостаза и тромбоцитарных рецепторов у больных хроническим гепатитом С: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.04 / Старостина Екатерина Евгеньевна. – Москва, 2016. – 24 с.

79.Суханова, Г.А. Клиника, диагностика и коррекция геморрагических и тромботических синдромов при мезенхимальных дисплазиях: дис. ... докт. мед. наук: 14.00.29 / Суханова Галина Александровна. – Барнаул, 2004. – 46 с.

80.Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза /А.Н. Баландина, Е.М. Кольцова, А.М. Шибeko [и др.] /Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2018. – №4 (17) . – С. 114-126.

81.Трубушкина, Я.М. Клинико-диагностическое значение некоторых гено-фенотопических маркеров у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Трубушкина Яна Михайловна. – Ставрополь, 2007. – 24 с.

82.Федорова С.Б., Кулагина И.В., Рябов В.В. Полиморфизмы генов факторов системы гемостаза у пациентов с невыраженными изменениями коронарных артерий при остром коронарном синдроме/С.Б.Федорова, И.В. Кулагина, В.В. Рябов // Кардиология. – 2019. – № 59(10). – С. 14–22.

83.Фирсова Л.В. Дисфункция конечного звена гемостаза у детей с соединительнотканной дисплазией и хирургическими заболеваниями / Л.В. Фирсова, В.Г.Стуров, И.Б.Ковынев // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2015. – №13(4). – С. 88-95.

84.Фирсова Л. В. Нарушение конечного этапа свертывания крови у детей с синдромом гематомезенхимальной дисплазии и патологии гемостаза/Л.В.Фирсова, В.Г.Стуров, И.Б.Ковынев // Вестник молодого ученого. – 2014. – №3(4). – С. 27-33.

85.Функциональная активность тромбоцитов: физиология и методы лабораторной диагностики / Е.А. Пономаренко, А.А. Игнатова, Д.В. Федорова [и др.] / Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019. – № 3 (18). – С. 112-119.

86.Хенеган, К. Доказательная медицина: пер. с англ. / К. Хенеган, Д. Баденоч / ред. пер. В.И. Петров. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. –144 с.

87.Хубиева, Д.Х.-Д. Клинико-диагностическое значение патологии органа зрения у пациентов с малыми аномалиями сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05; 14.00.08 / Хубиева Диана Хаджи-Даутовна. – Ставрополь, 2009. – 24 с.

88.Частота и характер эхокардиографических изменений у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани / Н.А. Федько, А.С. Калмыкова, В.Н. Муравьева [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – № 4 (10). – С. 372-376.

89.Шишко, В.И. Аномально расположенные хорды: история, эпидемиология, классификация, патогенез основных клинических синдромов / В.И. Шишко // Журнал ГрГМУ. – 2007. – № 31. – С. 30-34.

90.Яковлев, В.М. Клинико-визуальная диагностика клапанных синдромов и подклапанных аномалий развития наследственной соединительнотканной

дисплазии сердца / В.М. Яковлев, А.И. Мартынов, А.В. Ягода. – Ставрополь: СтГМУ, 2014. – 214 с.

91.Ящук, А.Г. Функционирование системы гемостаза у беременных на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А.Г. Ящук, А.В. Масленников, А.А. Ширяев // Практическая медицина. – 2016. – № 93 (1). – С. 37–40.

92.AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / R.A. Nishimura, C.M. Otto, R.O. Bonow [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – № 63. – P. 57-185.

93.Analysis of the evolution of UCTD to defined CTD after a long term follow-up / M. Mosca, C. Tani, L. Carli [et al.] // Clinical and experimental rheumatology. – 2013. – № 31 (3). – P. 471.

94.Association between Beta-Fibrinogen C148T Gene Polymorphism and Risk of Ischemic Stroke in a North Indian Population: A Case-Control Study / A. Kumar, Sh. Misra , P. Kumar [et al.] // Pulse (Basel, Switzerland). – 2017. – № 4 (4). – P. 165-171.

95.Association between Factor V Gene Polymorphism and Risk of Ischemic Stroke: An Updated Meta-Analysis /A.A. Alhazzani, A. Kumar, M. Selim [et al.] // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2018. – № 27 (5). – P. 1252-1261.

96.Association between folate metabolism-related polymorphisms and colorectal cancer risk / J.W. Kim, Y.J. Jeon, M.J. Jang [et al.] // Molecular and clinical oncology. – 2015. – № 3. – P. 639-648.

97.Association between methylene tetrahydrofolate reductase polymorphisms and risk of ischemic stroke / M. Mazdeh , M. Khazaie, M.D. Omrani [et al.] // International Journal of Neuroscience. – 2021. – № 131 (1). – P. 44-48.

98. Association Between R353Q (rs6046) Polymorphism in Factor VII with Coronary Heart Disease / F. Li, Sh. Hu, X. Zhou [et al.] // *International Heart Journal*. – 2020. – № 61 (4). – P. 641-650.

99. Association between the G20210A Polymorphism of Prothrombin Gene and Myocardial Infarction in Tunisian Population / A. Kallel, M.H. Sbail, Y. Sediri [et al.] // *Biochemical genetics*. – 2016. – № 54 (5). – P. 653-664.

100. Association between the MTHFR A1298C polymorphism and risk of cancer: evidence from 265 case-control studies / X.L. Zh, Z.Z. Liu, S.X. Yan [et al.] // *Molecular genetics and genomics: MGG*. – 2016. – № 291 (1). – P. 51-63.

101. Association of C677T MTHFR and G20210A FII prothrombin polymorphisms with susceptibility to myocardial infarction / W. Hmimch, H.H. Idrissi. B. Diakite [et al.] // *Biomedical Reports*. – 2016. – № 5 (3). – P. 361-366.

102. Association of C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR gene) with ischemic stroke: a meta-analysis / A. Kumar, P. Kumar, M. Prasad [et al.] // *Neurological research*. – 2015. – № 37. – P. 568-77.

103. Association of FV G1691A Polymorphism but not A4070G with coronary artery disease / A. Amara, M. Mrad, A. Sayeh [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2018. – № 24 (2). – P. 330-337.

104. Association of genetic variants of hemostatic genes with myocardial infarction in Egyptian patients/ A.A. El-Fattah, N.A. Sadik, H. Sedrak [et al.] // *Gene*. – 2018. – № 641. – P. 212–219.

105. Association of hemostatic gene polymorphisms with early-onset ischemic heart disease in Egyptian patients / W. Alkhiary, H. Azzam, M.M. Yossof [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2016. – № 22(6). – P. 535–542.

106. Association of platelet ITGA2B and ITGB3 polymorphisms with ex vivo antiplatelet effect of ticagrelor in healthy Chinese male subjects / M.-P. Li, Y. Xiong, A. Xu [et al.] // *International Journal of Hematology*. – 2014. – № 99 (3). – P. 263-271.

107. Associations of β -Fibrinogen Polymorphisms with the Risk of Ischemic Stroke: A Meta-analysis / H. Luo , X. Li , A. Jiang [et al.] // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2019. – № 28 (2). – P. 243-250.
108. Atalay, H. Atrial septal aneurysm: Prevalence and covariates in adults / H. Atalay, M. Ileri // International Journal of Cardiology. – 2016. – № 223. – P. 656-659.
109. Atrial septal aneurysms in childhood: prevalence, classification, and concurrent abnormalities / A. Giannopoulos, C. Gavras, S. Sarioglou [et al.] // Cardiology in the Young. – 2014. – № 24 (3). – P. 1-6.
110. Bandar, I.A. Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism with the development of myocardial infarction in patients with type 2 diabetes /I.A. Bandar , A.R. Alina , E.N. Voronina // Probl Endokrinol (Mosk). – 2007. – № 53 (4). – P. 3-6.
111. Beta-fibrinogen gene promoter A –455 allele associated with poor longterm survival among 55–71 years old Caucasian women in Finnish stroke cohort / M. Martiskainen. N. Oksala, T. Pohjasvaara [et al.] //BioMed Central Neurology. – 2014. – № 14. – P. 137.
112. Cardiomyopathy in young adults with classic mitral valve prolapse / E. Malev, S. Reeva, L. Vasina [et al.] // Cardiology in the Young. – 2014. – № 24 (4). – P. 694-701.
113. Clinical and molecular characterization of 40 patients with classic Ehlers-Danlos syndrome: identification of 18 COL5A1 and 2 COL5A2 novel mutations / M. Ritelli, C. Dordoni, M. Venturini [et al.] // Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2013. – № 8. – P. 58.
114. Coagulation factor V gene 1691G>A polymorphism as an indicator for risk and prognosis of lower extremity deep venous thrombosis in Chinese Han population / C.L. Zhanq, Z.M. Li, Z.H. Sonq [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2018. – № 97 (22). – P. 10885.

115. Common rs5918 (PlA1/A2) polymorphism in the *ITGB3* gene and risk of coronary artery disease / M. Khatami, M.M. Heidari, S. Soheilyfar [et al.] // Archives of Medical Science - Atherosclerotic Diseases. – 2016. – № 1(1). – P. 9-15.
116. C667T and A1298C polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene and susceptibility to myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis / S. Alizadeh, K. Djafarian, S. Moradi [et al.] // International journal of cardiology. – 2016. – № 217. – P. 99-108.
117. Den Heijer, M. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies / M. Den Heijer, S. Lewington, R. J. Clarke // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2005. – № 3. – P. 292-299.
118. Developmental basis for filamin-A-associated myxomatous mitral valve disease / K. Sauls, A. de Vlaming, B.S. Harris [et al.] // Cardiovascular research. – 2012. – № 96. – P. 109-119.
119. Dynamic Phenotypes of Degenerative Myxomatous Mitral Valve Disease Quantitative 3-Dimensional Echocardiographic Study / M.A. Clavel, F. Mantovani, J. Malouf [et al.] // Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2015. – № 8. – P. 002989 – 002714.
120. Dziadosz, M. Global prevalence of prothrombin gene mutation G20210A and iMPLications in women's health: a systematic review / M. Dziadosz, L.V. Baxi // Blood Coagul Fibrinolysis. – 2016. – № 27 (5). – P. 481-489.
121. Effect of the –148C/T, 448G/A, and –854G/A polymorphisms of the β -fibrinogen gene on the risk of ischemic stroke in Chinese population / G. Wu, X. Guo, L. Du [et al.] // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2015. – № 24. – P. 1577-1590.
122. Ehsani, M. Prevalence of factor V leiden, MTHFR C677T and MTHFR A1298C polymorphisms in patients with deep vein thrombosis in Central

Iran / M. Ehsani, A. Imani, A. Moravveji // *Molecular Biology Reports*. – 2018. – № 45. – P. 621-624.

123. Emerging pathogenic mechanisms in human myxomatous mitral valve: lessons from past and novel data / A. Hulin, C. Deroanne, C. Lambert [et al.] // *Cardiovascular Pathology*. – 2013. – № 22. – P. 245-250.

124. Federici, E.H. High risk of thrombosis recurrence in patients with homozygous and compound heterozygous factor V R506Q (Factor V Leiden) and prothrombin G20210A / E.H. Federici, H. Al-Mondhiry // *Thrombosis Research*. – 2019. – № 182. – P. 75-78.

125. Floyd, C.N. Expression of the PLA2 allele of glycoprotein IIIa and its impact on platelet function / C.N. Floyd, A. Ferro, T.D. Warner // *Journal of the Royal Society of Medicine Cardiovascular Disease*. – 2015. – № 4. – P. 1-9.

126. Floyd, C.N. The PLA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa as a risk factor for myocardial infarction: a meta-analysis / C.N. Floyd, A. Mustafa, A. Ferro // *PLoS ONE*. – 2014. – № 9 (7). – P. 101518.

127. Francesca, N.D. Epidemiology and Pathophysiology of Mitral Valve Prolapse: New Insights Into Disease Progression, Genetics, and Molecular / N.D. Francesca, R.S. Vasan // *Basis Circulation*. – 2014. – № 129. – P. 2158-2170.

128. Genetic analysis of Matrix Metalloproteinases gene polymorphisms in patients with hereditary connective tissue diseases / S.E. Govorova, M.V. Vershinina, G.I. Netchaeva [et al.] // *International Journal of Biomedicine*. – 2011. – № 1 (3). – P. 150–153.

129. Genetic polymorphism of ITGA2 C807T can increase the risk of ischemic stroke/ G. Wu, Y. Xi, L. Yao [et al.] // *The International journal of neuroscience*. – 2014. – № 124. – P. 841-851.

130. Genetic polymorphisms influencing total and γ' fibrinogen levels and fibrin clot properties in Africans / R.C. Kotzé, C. Nienaber-Rousseau, Z.D. Lanqe [et al.] // *British journal of haematology*. – 2015. – № 168 (1). – P. 102-112.

131. Genetic variation of ITGB3 is associated with asthma in chinese han children / Y. Zhang, Y. Han, L. Dong [et al.] // Plos one. – 2013. – № 8 (2). – P. 56914.
132. Ghosh, A.K. PAI-1 in tissue fibrosis / A.K. Ghosh, D.E. Vaughan // Journal of cellular physiology. – 2012. – № 227(2) – P. 493-507.
133. Heart rate. A global target for cardiovascular disease and therapy along the cardiovascular disease continuum / F. Custodis, J.C. Reil, U. Laufs [et al.] // Journal of cardiology. – 2013. – №. 62. – P. 183-187.
134. Hickey, S. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing / S. Hickey, C. Curry, H. Toriello // Journal of medical genetics. – 2013. – № 15 (2) – P. 153-156.
135. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia / B.L. Zaric , M. Obradovic , V. Bajic [et al.] // Current Medicinal Chemistry. – 2019. – № 26 (16).– P. 2948-2961.
136. Homocysteine inhibits inactivation of factor Va by activated protein C/ A. Undas, E. B. Williams, S. Butenas [et al.] // The journal of biological chemistry. – 2001. – № 276.– P. 4389-4397.
137. Identification of ITGA2B and ITGB3 Single-Nucleotide Polymorphisms and Their Influences on the Platelet Function / Q. Xiang, S.-D. Ji, Z. Zhang [et al.]// BioMed Research International. – 2016. – № 1. – P. 5675084.
138. In human alleles specific variation of MTHFR C677T and A1298C associated «risk factor» for the development of ovarian cancer / A. Singh, S. Pandey, L.K. Pandey [et al.] // Journal of Experimental Therapeutics & Oncology. – 2015. – № 11 (1). – P. 67-70.
139. Interplay between genetics and epigenetics in modulating the risk of venous thromboembolism: A new challenge for personalized therapy / G. Benincasa, D. Costa, T. Infante [et al.] // Thrombosis research. – 2019. – № 177. – P. 145-153.

140. Intracardiac Thrombus in Children: The Fine Equilibrium Between the Risk and the Benefit / I. Cetin, F. Ekici, S. Unal [et al.] // *Pediatric Hematology and Oncology*. – 2014. – № 36. – P. 267-269.
141. Ionescu, R. Undifferentiated Connective Tissue Disease: A 121 Patients Audit Focusing on Initial Diagnosis and Changes over Time / R. Ionescu, M. Leandro // *BMJ journal annals of the rheumatic diseases*. – 2016. – № 75. – P. 2.
142. Javaloro, E.J. Genetic Testing for Thrombophilia-Related Genes: Observations of Testing Patterns for Factor V Leiden (G1691A) and Prothrombin Gene «Mutation» (G20210A) / E.J. Javaloro // *Seminars in thrombosis and hemostasis*. – 2019. – № 45 (7). – P. 730-742.
143. LaHaye, S. Genetics of Valvular Heart Disease / S. LaHaye, J. Lincoln, G. Vidu // *Current Cardiology Reports*. – 2014. – № 16 (6). – P. 487.
144. Late outcomes of mitral valve repair for mitral regurgitation due to degenerative disease / T.E. David, S. Armstrong, B.W. McCrindle [et al.] // *Circulation*. – 2013. – № 127. – P. 1485-1492.
145. Leandro, M. Undifferentiated Connective Tissue Disease: A 121 Patients Audit Focusing on Initial Diagnosis and Changes over Time / M. Leandro, R. Ionescu // *Arthritis and Rheumatology*. – 2016. – № 68. – P. 10.
146. Left ventricular cardiomyopathy in mitral valve prolapse: fact or fiction? / C. A. Jost, M. Greutmann, H.M. Connolly [et al.] // *European Medical Journal Cardiology*. – 2015. – № 3 (1). – P. 30-37.
147. Li, C. Prothrombin G20210A (rs1799963) polymorphism increases myocardial infarction risk in an age-related manner: A systematic review and meta-analysis / C. Li, H. Ren, H. Chen // *Scientific reports*. – 2017. – № 7 (1). – P. 13550.
148. Liew, S.C. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Epidemiology, metabolism and the associated diseases/ S.C. Liew, E.D. Gupta // *European Journal of Medical Genetics*. – 2015. – № 58 (1). – P. 1-10.

149. Linnemann, B. Laboratory Diagnostics in Thrombophilia / B. Linnemann, C. Hart // *Hamostaseologie*. – 2019. – № 39 (1). – P. 49-61.
150. Mannucci, P.M. Classic thrombophilic gene variants / P.M. Mannucci, M. Francini // *Thrombosis and haemostasis*. – 2015. – № 114 (5). – P. 885-889.
151. Metallothionein-independent up-regulation of TGF- β 2 participates in the remodelling of the myxomatous mitral valve / A. Hulin, C.F. Deroanne, C.A. Lambert [et al.] // *Cardiovascular research*. – 2012. – № 93. – P. 480-489.
152. Mialovytska, O. Analysis of relationship between polymorphism of MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G) of genes in the development of ischemic stroke in young patients / O. Mialovytska, Y. Nebor // – 2021. – № 319. – P. 87-92.
153. Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era: Insights Into Diagnosis, Management, and Future Directions / El. A. Sabbagh, Y.N.V. Reddy, R.A. Nishimura [et al.] // *Cardiovascular imaging. Journal of the American College of Cardiology cardiovascular imaging*. – 2018. – № 11(4). – P. 628-643.
154. Modulation of transforming growth factor- β signaling and extracellular matrix production in myxomatous mitral valves by angiotensin II receptor blockers / A. Geirsson, M. Sinqh, R. Ali [et al.] // *Circulation*. – 2012. – № 126 (11 Suppl 1) – P. 189-197.
155. Neto, F.L. Myxomatous degeneration of the mitral valve / F.L. Neto, L.C. Marques, V.D. Aiello // *Autopsy and case reports*. – 2018. – № 8 (4). – P. 2018058.
156. Nonbiased Molecular Screening Identifies Novel Molecular Regulators of Fibrogenic and Proliferative Signaling in Myxomatous Mitral Valve Disease / M.T. Nassir, M.A. Hagler, H. Zhang [et al.] // *Circulation. Cardiovascular genetics*. – 2015. – № 8 (3). – P. 516-528.
157. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study / D.D. Glower, S. Kar, A. Trento [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – № 64. – P. 172-181.

158. Platelet glycoprotein IIIA PLA1/A2 polymorphism in young patients with ST elevation myocardial infarction and idiopathic ischemic stroke / B.E. Rivera-Garcia, J.C. Esparza-García, J.L. Aceves-Chimal [et al.] // *Molecular and cellular biochemistry*. – 2013. – № 384 (1). – P. 163-171.
159. PLA2 Polymorphism in Glycoprotein IIb/IIIa Modulates the Morphology and Nanomechanics of Platelets / S. Todinova, R. Komsa-Penkova, S. Krumova [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2017. – № 23 (8). – P. 951-960.
160. Polymorphism in Integrin ITGA2 is Associated with Ischemic Stroke and Altered Serum Cholesterol in Chinese Individuals / Lu J.X., Z.Q. Lu, S.L. Zhanq [et al.] // *Balkan medical journal*. – 2014. – № 31. – P. 55-59.
161. Polymorphism of R353Q (rs6046) in factor VII and the risk of myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis / H. Huang, Long, W. Zhao [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – № 97 (39). – P. 12566.
162. Polymorphisms of F2 (G20210A), F5 (G1691A), F 7 (G10976A), F 13(G13T), FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-I genes and its association with thrombotic complications in patients suffering from Takayasu aortoarteritis of Urals population / I. Borodina, G. Salavatova , L. Shardina [et al.] // *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. – 2021. – № 49 (6). – P. 448-455.
163. Preoperative left ventricular function in degenerative mitral valve disease/ E. Malev, G. Kim, L. Mitrofanova [et al.] // *Journal of cardiovascular medicine*. – 2014. – № 15 (3). – P. 222-229.
164. Prothrombin: Another Clotting Factor After FV That Is Involved Both in Bleeding and Thrombosis / A. Girolami, E. Cosi, S. Ferrari [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2018. – № 24 (6). – P. 845-849.
165. Prothrombin G20210A (rs1799963) polymorphism increases myocardial infarction risk in an age-related manner: A systematic review and meta-analysis / C. Li , H. Ren, H. Chen [et al.] // *Scientific Reports*. – 2017. – № 7 (1). – P. 13550.

166. Real-time 3-dimensional dynamics of functional mitral regurgitation: a prospective quantitative and mechanistic study / Y. Topilsky, O. Vaturi, N. Watanabe [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2013. – № 2. – P. 000039.
167. Relationship between glycoprotein IIIa platelet receptor gene polymorphism and coronary artery disease / M. Verdoia, E. Casseti, A. Schaffer [et al.] // *Angiology*. – 2015. – № 66(1). – P. 79-85.
168. Samad, F. Inflammation, obesity, and thrombosis / F. Samad, W. Ruf // *Blood*. – 2013. – №122 (20). – P. 3415-3422.
169. Searching for genetic variants associated with thrombophilia / P. Vrtel, L. Slavik, R. Vodicka [et al.] // *Cas. Lek. Cesk.* – 2019. – № 158 (1). – P. 28-32.
170. Shanbazi, Sh. Factor VII Gene Defects: Review of Functional Studies and Their Clinical Implications / Sh. Shanbazi, R. Mahdian // *Iranian biomedical journal*. – 2019. – №.23 (3). – P. 165–174.
171. Sun, Y.P. Patent Foramen Ovale and Stroke / Y.P. Sun, S. Homma // *Circulation Journal*. – 2016. – № 80 (8). – P. 1665-1673.
172. TGF- β signalling and reactive oxygen species drive fibrosis and matrix remodelling in myxomatous mitral valves / M.A. Hagler, T.M. Hadley, H. Zhanq [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2013. – № 99. – P. 175-184.
173. TGF- β -Smad and MAPK signaling mediate scleraxis and proteoglycan expression in heart valves / D.N. Barnette, A. Hulin, A.S. Ishtiaq Ahmed [et al.] // *Journal of molecular and cellular cardiology*. – 2013. – № 65. – P. 137-146.
174. The association between plasma homocysteine and coronary heart disease is modified by the MTHFR 677C>T polymorphism / K. Mehlig, K. Leander, U. de Faire [et al.] // *Heart*. – 2013. – № 99 (23). – P. 1761-1765.
175. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases / M. Mosca, C. Tani, S. Vaqnani [et al.] // *Journal of autoimmunity*. – 2014. – № 48-49. – P. 50-52.

176. The effect of PAI-1 4G/5G polymorphism and clinical factors on coronary artery occlusion in myocardial infarction / T.K. Parpugga, V. Tatarunas, V. Skipskis [et al.] // Disease markers. – 2015. – P. 260101.
177. The factor XIII-A Val34Leu polymorphism decreases whole blood clot mass at high fibrinogen concentrations / S. Kattula, Z. Bagoly, N.K. Tóth [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – № 18(4). – P. 885-894.
178. The genetics of venous thromboembolism: a systematic review of thrombophilia families / Y. Zhang, Z. Zhang, S. Shu [et al.] // Journal of thrombosis and thrombolysis. – 2021. – 51(2). – P. 359-369.
179. The role of FV 1691G>A, FII 20210G>A mutations and MTHFR 677C>T; 1298A>C and 103G>T FXIII gene polymorphisms in pathogenesis of intraventricular hemorrhage in infants born before 32 weeks of gestation / D. Szpecht, J. Gadzinowski, A. Seremak-Mrozikiewicz [et al.] // Child's Nervous System. – 2017. – № 33 (7). – P. 1201-1208.
180. The Role of Pai-1 Gene 4g/5g Polymorphism and Diagnostic Value of Biomarkers in Allergic and Non-Allergic Asthma Phenotype / M. Lampalo, I. Jukic, J. Binculac-Popovic [et al.] // Acta clinica Croatica. – 2018. – № 57 (1). – P. 96-102.
181. The Role of PAI-1 4G/5G Promoter Polymorphism and Its Levels in the Development of Ischemic Stroke in Young Indian Population / M. S. Akhter, A. Biswas, S. M. Abdullah [et al.] // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. – 2017. – № 23 (8). – P. 1071-1076.
182. Thrombosis Related ABO, F5, MTHFR, and FGG Gene Polymorphisms in Morbidly Obese Patients / K. Kupcinskiene, M. Murnikovaite, G. Varkalaite [et al.] // Disease Markers. – 2016. – P. 7853424.
183. Trégouët, D.-A. What is currently known about the genetics of venous thromboembolism at the dawn of next generation sequencing technologies / D.-A. Trégouët, P.-E. Morange // The British Journal of Haematology. – 2018. – № 180 (3). – P. 335-345.

184. Venous thromboembolism laboratory testing (factor V Leiden and factor II c.*97G>A), 2018 update: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) / S. Zhang, A.K. Taylor, X. Huang [et al.] // *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*. – 2018. – № 20 (12). – P. 1489-1498.

185. Quantitative analysis of mitral valve morphology in mitral valve prolapse with real-time 3-dimensional echocardiography: importance of annular saddle shape in the pathogenesis of mitral regurgitation / A.P. Lee, M.C. Hsiunq, I.S. Salqo [et al.] // *Circulation*. – 2013. – № 127. – P. 832–841.

186. Walker, D.I. Investigation and management of heritable thrombophilia / I.D. Walker, M.F. Greaves, E. Preston // *British Journal of Haematology*. – 2001. – № 144. – P.512-528.

187. Whayne, T.F. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, venous thrombosis, cardiovascular risk, and other effects / T.F. Whayne // *Angiology*. – 2015. – № 66 (5). – P. 401-404.

188. Zhang, H. Association between MTHFR A1298C polymorphism and hepatocellular carcinoma risk / H. Zhang, G. Li, Z. Zhang // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2015. – № 8. – P. 9135-9141.

189. Zöller, B. Genetics of venous thromboembolism revised / B. Zöller // *Blood*. – 2019. – № 134 (19). – P. 1568-1570.