

Ультразвуковое исследование сердца и органов брюшной полости у детей и подростков с деформацией грудной клетки и позвоночника при наследственной патологии

**А.А.Тер-Галстян, Ар.А.Галстян, М.А.Мовсесян,
А.Р.Давтян, Е.С.Киракосян**

Национальный институт здравоохранения

им.акад.С.Х.Авдалбекяна МЗ РА

0051, Ереван, пр.Комитаса, 49/4

Университетская клиника "Мурацан" ЕГМУ им. М. Гераци

0008, Ереван, ул.Мурацана, 114

Ключевые слова: наследственная патология, деформация грудной клетки и позвоночника, ультразвуковое и электрокардиографическое исследование сердца, органов брюшной полости

Яркими представителями наследственных коллагенопатий являются болезнь Марфана-Ашара, синдром Элерса-Данлоса, несовершенный остеогенез, семейная гипермобильность суставов, периодическая болезнь (ПБ).

Болезнь Марфана-Ашара (OMIM №154700) является наследственным заболеванием соединительной ткани с аутосомно-доминантным типом наследования. В основе заболевания лежит нарушение синтеза одного из основных белков соединительной ткани – фибриллина, что приводит к нарушенному строению α -цепи коллагена I типа и эластина, входящих в структуру клапанов сердца, миокарда, стенок сосудов, органа зрения и опорно-двигательного аппарата. Ген фибриллина 1(F.B.N1) располагается на длинном плече хромосомы 15 в локусе 15q21. В настоящее время в различных семьях идентифицировано более 550 мутаций гена F.B.N1. В части случаев болезнь Марфана-Ашара связана с мутациями в генах F.B.N2, F.B.N3, и она может протекать в виде явно выраженной и стертой формы с проявлениями поражения различных органов и систем [3,4,9-12]:

- Поражение сердечно-сосудистой системы: аневризма и/или расслоение стенок аорты, пролабирование клапанов, врожденные пороки сердца (ВПС), нарушение ритма и проводимости.

- Аномалии скелета: деформации грудной клетки и позвоночника, арахнодактилия, плоскостопие, "сандалевидная щель", "готическое небо", нарушение прикуса и дентиногенеза, долихоцефалия.
- Патология органов зрения: слабость связочного аппарата хрусталика – вывих хрусталика, миопия, отслойка сетчатки, гетерохромия, коломбы радужек мегалокорнея, катаракта, открытоугольная глаукома.
- Патология органов дыхания: эмфизема легких, апикальные буллы, спонтанный пневмоторакс, врожденные пороки развития легких.
- Изменения кожи и ее придатков: атрофические стрии (плечи, спина, бедра), недостаточное развитие подкожной клетчатки, грыжи различной локализации.
- Поражение нервной системы: эктазия твердой мозговой оболочки, дивертикулы паутинной оболочки спинного мозга (люмбо-сакральная область, люмбо-сакральное менингоцеле).

Синдром Элерса-Данлоса (СЭД) отличается большим генетическим и клиническим разнообразием и имеет разные типы наследования (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, Х-сцепленный).

В настоящее время выделяют 11 типов СЭД, их клинические проявления частично перекрываются. Этот синдром характеризуется генерализованной разболтанностью всех суставов, хрупкостью кожных покровов с проявлениями геморрагического диатеза, кровотечениями из носа, десен, желудочно-кишечного тракта, гематурией, кровохарканьем, маточным кровотечением, патологией зубов, поражением скелета (сколиоз, кифосколиоз, килевидная или воронкообразная деформация грудной клетки, плоскостопие, выпадение прямой кишки и матки). Самыми распространенными типами СЭД являются I, II и III типы, а самыми тяжелыми – I тип, протекающий со скелетными деформациями, варикозным расширением вен и пороками сердца. Установлено, что при I и II типах СЭД симптоматику заболевания характеризуют мутации генов коллагена типа V (COL5A).

Ген COL5A1 локализован на 9q34.2q34.3, ген COL5A2 – на хромосоме 5. Рецессивные варианты СЭД обусловлены дефектами ферментов, участвующих в биосинтезе коллагена типа I, как и при гипермобильности суставов (ГМС). По данным литературы, со стороны сердечно-сосудистой системы при СЭД чаще встречаются пролабирование митрального и трикуспидального клапанов, дополнительные хорды и трабекулы в полостях желудочков, расширение корня аорты, аневризма синуса Вальсальвы, двустворчатый аортальный клапан; реже выявляются стеноз устья легочной артерии, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок [7].

Незавершенный остеогенез (НО) – является типичным представителем наследственных коллагенопатий. Различают 4 типа НО, характеризующихся рядом фенотипических проявлений и типом наследования. Наиболее частым и достоверным признаком НО является патологическая ломкость длинных трубчатых костей, ребер и ключиц, причем как внутриутробно, в родах, так и после рождения в детсадовском и школьном возрасте. У этих пациентов нарушается как эндостальное, так и периостальное костеобразование. Авторы различают при типах НО подтипы А и В в зависимости от присутствия или отсутствия нарушения дентиногенеза.

Самым тяжелым вариантом НО является II тип, при котором летальный исход может наступить как внутриутробно, так и в неонатальном периоде при сочетании деформаций костей с наличием мембранозного черепа и внутричерепных кровоизлияний. Наиболее частый генетический вариант патологии – это подтип А, наследуемый аутосомно-доминантно, и подтип В, наследуемый аутосомно-рецессивно.

Вторым по частоте признаком НО является голубизна склер, в результате их истощения до 1/3 нормальных размеров, что объясняется нарушением коллагенообразования: голубизна склер объясняется также просвечиванием локальных сосудов. Патологией является также тугоухость (подростковый возраст), что объясняется прогрессирующим ото-склерозом, и множественные деформации скелета, низкосоженная голова с треугольным лицом, широким лбом с выступающими висками, наличие грыжи, ГМС, истончение кожи.

Тип III – отличается от формы типа I наличием нормальной окраски склер на фоне выраженного несовершенного дентиногенеза; характер наследования аутосомно-рецессивный.

Тип IV – при этой форме НО склеры имеют также нормальную окраску, переломы и деформации костей проявляются на фоне наличия (подтип А) или отсутствия нарушения дентиногенеза (подтип В); характер наследования аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный [2,7].

Синдром ГМС семейного характера (синоним – синдром семейной нестабильности суставов), характеризуется генерализованной ГМС, вывихами, в том числе надколенника, врожденными вывихами бедренного сустава, повторными переломами костей. В коже больных с ГМС обнаруживают необычно высокое содержание коллагена III типа при нарушенном соотношении с I типом. Выявлено, что первичное генетическое отклонение лежит в одном или нескольких генах коллагена.

Установлена взаимосвязь ГМС с наличием малых аномалий развития сердца (МАРС) – пролапс различных клапанов сердца, легочной артерии, аорты, дополнительной хорды и трабекул, врожденные пороки

сердца. Доказано, что на фоне ГМС частота регистрации пролапса митрального клапана (ПМК) доходит до 80 – 90% и наоборот: выявлен ген аутосомно-доминантного ПМК, локализованный на хромосоме 16p11.2-12.1. В патогенезе семейной ГМС и первичного ПМК установлена определенная роль нарушения содержания в организме микроэлементов – биометаллов (в условиях недостатка магния в организме фибробласты вырабатывают неполноценный коллаген в створках клапанов сердца). По данным некоторых авторов (М.Ондрашик), в диагностике ГМС он сочетается с В35 – антигеном гистосовместимости. Критерии ГМС по Бейтону следующие:

- Пассивное сгибание пястно-фалангового сустава 5-го пальца в обе стороны.
- Пассивное сгибание 1-го пальца в сторону предплечья при сгибании в лучезапястном суставе.
- Переразгибание локтевого сустава свыше 10°.
- Переразгибание коленного сустава свыше 10°.
- Наклон вперед при фиксированных коленных суставах, при этом ладони достигают пола.

Болезнь Дауна – хромосомы 21 трисомии синдром (Даун-синдром+21) описан врачом Джоном Лэнгдоном Дауном в 1986г. в Англии. В 1959г. было установлено, что эта болезнь обусловлена наличием дополнительной 21-й хромосомы и его относят к наиболее часто встречающимся аутосомным трисомиям наряду с синдромами Эдварса + 18 (1960) и Патау + 13 (1960), встречается с одинаковой частотой как у пациентов женского, так и мужского пола. Доказано, что причиной нерасхождения хромосом в 21-й паре часто является нарушение оогенеза и лишь в 20 – 25% случаев он связан с аномальным сперматогенезом. Приблизительный риск рождения ребенка у матери в возрасте 30 – 35 лет соответственно равен 1:1000, 1:360, а в возрасте 40 – 45 лет – 1:100, 1:50. В настоящее время доказано, что выраженная экспрессия гена амилоидного предшественника (PzeAA), расположенного на длинном плече 21-й хромосомы, может приводить к отложению амилоида у больных с синдромом Дауна. Клинические проявления патологии следующие: микроцефалия, три родничка, плоский затылок, избыточное количество кожи на задней поверхности шеи, низко посаженные уши с дополнительными складками на верхнем завитке, большие щеки, плоское переносье, выпадающий язык, раскосые глаза, пятнистая радужная оболочка (пятна Брашфильда), клинодактилия мизинца, сандалевидная щель на стопе, гипотония мышц, малый рост, врожденные пороки сердца [8].

Периодическая болезнь – ее относят к наследственным лихорадочным состояниям – семейная средиземноморская лихорадка (FMF), ирландская лихорадка (Familial Hibernian Fever – FHF) и синдром гипериммуноглобулинемии D.

Считается, что ПБ передается по аутосомно-рецессивному типу, чем и обусловлено то обстоятельство, что распространенность патологического гена в популяции гораздо выше, чем число больных. Однако некоторые авторы считают, что заболевание передается по аутосомно-доминантному типу, если в семье оказываются больными четверо и более потомков. Ген MEJV, ответственный за развитие ПБ, расположен на коротком плече 16-й хромосомы: он был идентифицирован двумя консорциумами: французским (Frensh FMF Consortium) и международным (International FMF Consortium).

На современном этапе описано свыше 30 мутаций и полиморфизмов гена MEJV, ответственного за развитие данной патологии. Общим для трех наследственных рекуррентных лихорадочных заболеваний является этнотропность: ПБ в преобладающем большинстве случаев поражает армян, евреев, арабов, турок; FHF – часто выявляется у ирландцев, а HIDS – зарегистрирован в Европе у голландцев и французов. Различают *малую форму* ПБ (диагностируется у гетерозигот мужского пола – редкие приступы, без дальнейшего развития амилоидоза) и *манифестную форму* – проявляется у гомозигот обоих полов (частые выраженные приступы с тенденцией поражения почек амилоидозом). Различают *абдоминальную, торакальную и смешанную* клинические формы ПБ с осложнениями – амилоидоз почек, хроническая почечная недостаточность, спаечная болезнь, гастриты, дуодениты, диспанкреатизм желудочно-кишечного тракта, затяжной деструктивный артрит, эндокринопатия, отставание в физическом и половом развитии, сердечно-сосудистые изменения [1].

Мукополисахаридозы (МПС) относятся к группе заболеваний, носящих название тесзауризмозы (болезнь накопления – наследственные лизосомные болезни).

Эта группа заболеваний является результатом дефекта одного из ферментов, участвующих в расщеплении природных полимерных соединений (углеродсодержащих), которые, накапливаясь в клетках различных органов и систем, ведут к определенным клиническим проявлениям: задержке умственного (психического) и физического развития, неврологическим нарушениям (атаксия, судороги), дефектам органов зрения, глухоте, деформации грудной клетки и позвоночника, гепатоспленомегалии.

При МПС имеется недостаточность лизосомальных ферментов, влияющих на обмен гликозаминогликанов в сторону накопления их в лизосомах клеток, с дальнейшими характерными клиническими проявлениями. Установлено, что среди МПС синдром Хантера передается рецессивно-сцепленной с X хромосомой, остальная группа МПС наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Место накопления – мукополисахариды, накапливаются в ЦНС (сульфат гепарана), в костях и

печени (сульфат дерматана), в хрящах (сульфат хондроитина), в костях (сульфат кератана) [6].

Феохромоцитомы — опухоль, исходящая из мозгового слоя надпочечников, из параганглиев или некоторых других вненадпочечниковых скоплений хромоаффинной ткани. В основе патогенеза патологии лежит повышение катехоламинов, их предшественников и метаболитов (ДОФА, дофамина, винилилминдальной и гомованилиновой кислот, норметанефрина и метанефрина). В период гипертонического криза, кроме гормональных показателей, наблюдается также гиперкликемия и лейкоцитоз.

Семейные варианты заболевания включают как изолированную феохромоцитому, так и ее сочетание с рядом наследственных синдромов. Тип наследования всегда аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью. Нередко выявляется сочетание феохромоцитомы с туберозным склерозом, синдромом Штурге-Вебера, атаксией — телеангиоэктазией, синдромом Нунан, астеодистрофией Олбрайта. В наследственную феохромоцитому включают следующие заболевания: семейная феохромоцитома, множественный эндокринный аденоматоз II и III типов, синдром феохромоцитомы и опухоли островковых клеток, нейрофиброматоз с феохромоцитомой, синдром Хиппеля-Линдау (ген на коротком плече 3-й хромосомы в регионе p25). При выраженном эндокринном аденоматозе III типа невромы являются истинными невромами, состоящими из нервных клеток. Эти больные имеют марфаноидный фенотип — астеническую конституцию, уши — локаторы, высокое небо, нарушение прикуса, ГМС, плоскостопие, деформации грудной клетки и позвоночника.

В настоящее время информативными методами при этой патологии считаются ультразвуковое исследование и магниторезонансная томография [5].

Материал и методы

Нами проведено клинико-лабораторно-инструментальное исследование 35 пациентов в возрасте от 3 до 20 лет с различными наследственными заболеваниями с наличием деформации грудной клетки, позвоночника и с ГМС (реже тугоподвижность). Больные в зависимости от типа наследственной патологии были распределены следующим образом:

- Дифференцированная (наследственная) коллагенопатия — болезнь Марфана-Ашара — 2 больных
- Недифференцированная (наследственная) коллагенопатия — Марфана-Ашара подобный синдром — 17 больных.
- Дифференцированная (наследственная) коллагенопатия — несо-

- вершенный остеогенез – привычные переломы – 3 больных.
- Наследственная болезнь накопления – мукополисахаридоз (тезауризмозы) – 2 больных.
 - Дифференцированная (наследственная) коллагенопатия – синдром Элерса-Данлоса – 1 больной.
 - Дифференцированная (наследственная) коллагенопатия(?) – ПБ, 7 больных, из них 4 с дополнительной селезенкой.
 - Наследственная хромосомная болезнь – Даун-синдром +21 – 2 больных.
 - Наследственная эндокринная патология – феохромоцитома – 1 больной.

Таблица 1

Электрокардиографические феномены у пациентов с наследственной патологией на фоне деформации грудной клетки и искривления позвоночника (абс/%)

Наследственная патология, n=35	Частичная блокада правой ножки пучка Гиса	Синдром КЛК	Синдром РРЖ	Волна U	Синдром ССУ	САБ	Тахисистолия
Даун-синдром, n=2	2						
Привычный перелом, n=3	3	1	1	1			1
Мукополисахаридоз, n=2	2		1	1			2
Феохромоцитома, n=1			1				1
Синдром Элерса-Данлоса, n=1	1			1			
Периодическая болезнь, n=7	4	4	2	3	3	1	3
Марфана-Ашара и марфаноподобный синдром, n=19	13	8	7	12			
Всего, n/%	25/71	13/37	12/34	18/51	3/8,5	1/2,8	7/20

Примечание. КЛК – Клерка-Леви-Крисческо, РРЖ – ранняя реполяризация желудочков, ССУ – слабость синусового узла, САБ – синоаурикулярная блокада

Таблица 2

Эхокардиографические данные малых аномалий развития сердца у пациентов с деформацией грудной клетки и искривлением позвоночника на фоне наследственной патологии

Наследственная Патология, n=35	ПМК	ПТК	ДХЛЖ	ДХПЖ	ДТЛЖ	ДТПЖ	Уплотнение клапанов		ВПС
							МК	АК	
Даун-синдром, n=2	2						2		2
Привычный перелом, n=3	2					1			
Мукополисахаридоз, n=2						1	2	1	1
Феохромоцитома, n=1									1
Синдром Элерса-Данлоса, n=1	1			1			1 (каль-циф.)	1 (каль-циф.)	1
Периодическая болезнь, n=7	2		4			3	2		1 (4-клап. аорт.)
Марфана-Ашара и марфаноподобный синдром, n=19	9	1	7	2	1	2	4	2	2
Всего, n/%	16/45,7%	1/2,8%	11/31%	3/8,5%	1/2,8%	7/20%	11/31%	4/11%	8/23%

Таблица 3

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости у пациентов с наследственной патологией на фоне деформации грудной клетки и искривления позвоночника

Наследственная патология, n=35	Желчный пузырь, протоки, перетяжки, перегибы, деформации	Увеличение, уменьшение, удвоение почек	Увеличение печени	Увеличение селезенки, дополнительная селезенка
Даун-синдром, n=2	5	удвоение левой почки-1	2	2
Привычный перелом, n=3	упл. стенки-1		2	1
Мукополисахаридоз, n=2	1		1	1
Феохромоцитома, n=1	1	уменьшение почки-1	1	-
Синдром Элерса-Данлоса, n=1	1	1	1	-
Периодическая болезнь, n=7	перетяжка-3 уплот. стенки -4		4	4 (4 доп. сел.)
Марфана-Ашара и марфаноподобный синдром, n=19	5	3	4	увелич.-8 уменьш.-1
Всего, n/%	16/45,7%	6/17,1%	15/43%	17/50%

Всем больным проводилось ультразвуковое исследование сердца и органов брюшной полости с использованием аппаратов шведского (Vingmed CMF-800) и японского (Toshiba Sonolayes – Lsal-77B) производства. Электрокардиограмма регистрировалась в 12 отведениях на аппарате немецкого производства типа Биосет-6000. При биохимическом исследовании крови и мочи у пациентов определялись концентрации пролина, оксипролина, хондроитинсульфатов, креатина, глюкозаминогликанов, щелочной фосфатазы, серомукоидов, кальция, фосфора, магния.

Результаты и обсуждение

При анализе ЭКГ нами с максимальной частотой у обследованного контингента пациентов (71%) выявлена неполная блокада правой ножки пучка Гиса, которая нередко сочеталась с наличием волны U и синдромом РРЖ в правожелудочковых и левожелудочковых отведениях, что является маркером предрасположенности больных к нарушениям ритма сердца по типу наджелудочковой или желудочковой экстрасистол.

Синдром укороченного интервала PQ при сохранении нормального комплекса QRS (37%) можно объяснить у этих больных наличием анатомических изменений в атриовентрикулярном узле за счет врожденных небольших размеров АВ-узла, гиперпроводимости в нем или наличием дополнительных путей проведения. Синдром КЛК может быть маркером скрытого синдрома WPW, что для пациентов имеет большое прогностическое значение.

В 1995г. М.Metha, A.Jain ввели регистрацию волны U на ЭКГ как дополнительный критерий в диагностике СРРЖ. По нашим результатам волна U выявлена у 51% обследованных пациентов, в 34% случаев зарегистрирован СРРЖ, что выражается подъемом сегмента ST с вогнутостью вверх на 1 – 5 мм, “зазубриной” или “отметкой” на нисходящем колене зубца R, асимметричной волной Т большой амплитуды (табл. 1).

При ЭхоКГ исследовании у пациентов выявлены следующие феномены, характерные для соединительнотканной дисплазии сердца – малые аномалии развития сердца: пролапс митрального и трехстворчатого клапанов суммарно в 48,5% случаев, дополнительные трабекулы в 23% случаев, дополнительные хорды в полостях желудочков в 45% случаев, нередко эти проявления у пациентов сочетались, в частности, у больных с ВПС. В настоящее время зарегистрирован ген аутосомно-доминантного миксоматозного ПМК, который локализован в хромосоме 16p.11.2-12.1 [7] (табл. 2).

При УЗИ органов брюшной полости чаще выявлены сдвиги со стороны желчного пузыря (46%) в виде перегибов и перетяжек, нарушения правильности формы желчного пузыря: U-образная, S-образная и "фригийский колпак" (перегиб в области дна). Перегородки в большинстве случаев были расположены в шеечной области, реже в области тела. Увеличение почек и изменение их формы, увеличение печени нами выявлены соответственно в 17% и 43% случаев, а увеличение селезенки в 50% случаев с определением дополнительной селезенки у 4 больных с ПБ. В 90% случаев добавочная селезенка бывает одиночной, а в остальных 10% случаев – множественной. У этих больных такая селезенка/ селезенки могут служить источником абдоминальной боли (приступа) (табл.3).

Таким образом, все больные с наследственной патологией, с деформацией грудной клетки и искривлениями позвоночника должны в обязательном порядке пройти углубленное обследование, включающее, в частности, УЗИ сердца и органов брюшной полости, что поможет улучшению качества проводимой специализированной патогенетической и симптоматической терапии.

Поступила 10.06.10

Ժառանգական պաթոլոգիայի ժամանակ կրծքավանդակի և ողնաշարի դեֆորմացիայով հիվանդ երեխաների և դեռահասների սրտի և որովայնի խոռոչի գերձայնային հետազոտության տվյալները

**Ա.Ա.Տեր-Գալստյան, Ար.Ա.Գալստյան, Մ.Ա.Մովսեսյան,
Ա.Ռ.Դավթյան, Ե.Ս.Կիրակոսյան**

Ժառանգական պաթոլոգիայով և կրծքավանդակի ու ողնաշարի դեֆորմացիայով (շարակցական հյուսվածքի դիսպլազիա) 35 երեխաների և դեռահասների մոտ կատարվել են սրտի և որովայնի խոռոչի գերձայնային և արձագանքասրտագրական հետազոտություններ: Դեպքերի 70%-ում հայտնաբերվել է Հիսի խրճի աջ ոտիկի մասնակի պաշարում, 30%-ում՝ Կլերկ-Լևի-Կրիտեսկոյի համախտանիշ և փորոքների վաղաժամ ռեպլյարիզացիայի համախտանիշ: Հիվանդների 50%-ի մոտ հայտնաբերվել են սրտի զարգացման փոքր անոմալիաներ, 23%-ի մոտ՝ սրտի բնածին արատներ: Որովայնի խոռոչի օրգանների կողմից ավելի հաճախ հայտնաբերվել են լեղապարկի անոմալիաներ:

Echocardiography and abdominal ultrasound study in children and adolescents with chest and spinal column deformation at hereditary pathology

A.A.Ter-Galstyan, Ar.A.Galstyan, M.A.Movsesyan, A.R.Davtyan,
E.S.Kirakosyan

An echocardiography and abdominal ultrasound study in 35 children and adolescents with spinal column deformation (connective tissue dysplasia syndrome) with hereditary pathology were carried out. Partial right bundle-branch block in 70% of cases and Clerk-Levy-Critesco syndrome and early repolarisation of ventricles in 30% of cases were detected. Small congenital malformations of heart were detected in 50% of patients, congenital heart diseases – in 23% of cases. Anomalies of gallbladder were frequently registered (45%).

Литература

1. Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х. Периодическая болезнь у детей. Ереван, 1989.
2. Беникова Е.А., Бугилевская Т.И., Сильванская Е.М. Генетика эндокринных заболеваний. Киев, 1993, с. 289 – 291.
3. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Кетинг Е.В. Синдром Марфана. Кардиология, 2006, 1, с.92-98.
4. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Синдром Марфана в практике кардиолога: диагностика, лечение, возможность беременности и родов. Кардиология, 2005, 12, с.79 – 86.
5. Переверзев А.С. Современные диагностические и лечебные аспекты феохромоцитомы. Межд. мед. журнал, 2000, 199, с.117 – 123.
6. Ричард А., Полин М.Д., Марк Ф., Дитмар М.Д. Секреты педиатрии. СПб., 1999, с. 473 – 474.
7. Тер-Галстян А.А., Галстян Ар.А., Тероян Л.Б. Хронический тонзиллит. Инфекционный эндокардит. Соединительнотканная дисплазия. Гипермобильность суставов. Малые аномалии развития сердца (дети и подростки). Ереван, 2004, с.147 – 229.
8. Шабалов Н.П. Хромосомы 21 трисомии синдром. Учебник детских болезней. М., 2000, с.882 – 884.
9. Collod-Be'roude G, Boileau C. Marfan syndrome in the third Millennium. Eur. J.Human. Genet., 2002, 10, p.673 – 681.
10. Jacobs A., Toudjarska I., Racine A. et al. A recurring FBN1 gene mutation in neonatal Marfan syndrome. Arch. Pediat. Adolesc. Med., 2002, 256, p.1081 – 1085.
11. McKusick V. Mendelian inheritance in Man. Baltimore – London. The John Hopkins University Press. 1988.
12. Uyeda T., Takahashi T., Eto S. et al. Three novel mutations of the fibrillin-1 gene and ten single nucleotide polymorphisms of the fibrillin-3 gene in Marfan syndrome patients. J.Hum. Genet., 2004, 49, 8, p.404 – 407.