

## ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 576.8.077.3:611-0.12:616.126.42

*Н.Н. Гладких, Я.М. Трубушкина, А.В. Ягода***КЛИНИКО-ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С МАЛЫМИ АНОМАЛИЯМИ СЕРДЦА**

Ставропольская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

В основе формирования малых аномалий сердца (МАС) чаще всего лежит врожденная аномалия развития соединительной ткани мультифакториальной природы [1, 2]. Сложность методик и недостаточная разработанность молекулярно-генетических аспектов проблемы объясняют тот факт, что на сегодняшний день ведущими в диагностике МАС, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), являются клиничко-эхокардиографические критерии. Однако многие фенотипические признаки ДСТ в старших возрастных группах пациентов теряют свое диагностическое значение. Так, распространенность варикозного расширения вен ног, геморроя, диагональной складки мочки уха, деформации позвоночника нарастает в популяции с возрастом, и, следовательно, эти признаки становятся менее информативными для ДСТ [3]. В возрастном аспекте варьируют и клинические проявления синдрома гипермобильности суставов [4]. На фоне коронарной патологии, ревматизма, кардиомиопатий, миокардитов, приводящих к поражению левого желудочка и папиллярных мышц, развивается вторичный пролапс митрального клапана (ПМК) [3]. В этой связи нередко возникает вопрос: являются ли указанные заболевания миокарда истинной причиной его формирования или они лишь триггерные механизмы манифестации изначально имеющихся дефектов соединительнотканых структур сердца [1]. По этой причине актуален поиск генетических маркеров, отличающихся стабильной и устойчивой связью с врожденным диспластикозависимым процессом.

Генетическую предрасположенность и устойчивость организма к мультифакториальной патологии, в первую очередь патогенетически связанной с дисфункцией иммунной системы, определяет разнообразие генов главного комплекса гистосовместимости (HLA) [5]. Следует отметить, что для ДСТ сердца доказана тесная взаимосвязь с нарушением функции иммунной системы [6-8]. Вместе с тем данные об особенностях распределения HLA-антигенов у пациентов с МАС немногочисленны и посвящены преимущественно ПМК [6]. Кроме того, результаты, полученные при изучении генетических маркеров в одной популяции, нельзя экстраполировать на другие этнические группы. Анализ

© Н.Н. Гладких, Я.М. Трубушкина, А.В. Ягода, 2007

распространенности HLA-маркеров у пациентов с MAC, проживающих на территории Ставропольского края Российской Федерации, не проводился.

Целью настоящего исследования явилось изучение характера полиморфизма HLA- специфичностей I и II классов и определение их дифференциально-диагностического значения при различных вариантах MAC у этнических русских Ставропольского края.

**Материалы и методы.** Обследовано 130 пациентов (78 мужчин, 52 женщины) в возрасте от 18 до 30 лет (средний возраст 20,0±0,5 лет) с эхокардиографически верифицированными MAC. В исследование включали неродственных пациентов русской национальности, постоянно проживающих в Ставропольском крае. Наиболее частыми вариантами внутрисердечных микроаномалий были ПМК I степени в сочетании с аномально расположенной хордой (АРХ) (48 пациентов) и изолированный ПМК I степени (38 пациентов). Изолированная АРХ зарегистрирована у 11 человек, сочетание ПМК I степени с пролапсом трикуспидального клапана (ПТК) - у 13, ПМК II степени с АРХ - 10 и комбинация ПМК I (или II) степени с АРХ и аневризмой межпредсердной перегородки (или ПТК) - у 10 больных. Эхокардиографические признаки миксоматозной дегенерации митрального клапана верифицированы в 14 случаях.

Анализ анамнестических данных показал наличие хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей (тонзиллит, риносинусит, ринофарингит, гайморит) у 24 (18,5 %) ( $p < 0,05$ ) больных MAC. Для данной категории пациентов были характерны частые (3-4 раза в год) простудные заболевания. На момент обследования констатировано отсутствие обострения заболевания.

Проводили анализ внешних стигм дисморфогенеза [2]. HLA-антигены локусов А, В и С определяли у всех больных в стандартном микролимфоцитотоксическом тесте с использованием антисывороток, идентифицирующих 14 антигенов локуса А, 27 антигенов локуса В и 5 антигенов локуса С («Гисанс», Санкт-Петербург). Типирование HLA-специфичностей II класса - 8 аллелей локуса DQA1, 12 аллелей локуса DQB1 и 16 аллелей локуса DRB1 («ДНК-Технология», Москва) - выполнено у 43 пациентов с MAC методом полимеразной цепной реакции.

Группу сравнения по антигенам I класса составили 240 практически здоровых жителей региона, сопоставимых по полу, возрасту, этнической принадлежности, из них по полиморфизму II класса - 74 человека.

При статистическом анализе данных применяли пакет программ «Biostat 4.0». Для выявления межгрупповых и внутригрупповых различий использовали  $\chi^2$ -критерий Стьюдента, критерий Ньюмена-Кейлса, коэффициент линейной корреляции Пирсона. Рассчитывали частоту встречаемости антигенов (А), генов (Р). Ассоциативные связи между антигенами HLA-комплекса и MAC устанавливали на основании вычисления степени относительного риска (RR) (формула Holdene-Woolf) и критерия  $\chi^2$ , точного критерия Фишера. Определяли этиологическую (EF) или превентивную (PF) фракции [9].

**Результаты исследования.** Наличие внешних диспластических признаков у всех пациентов с внутрисердечными микроаномалиями позволило определить недифференцированную дисплазию соединительной ткани. С высокой степенью достоверности встречались следующие маркеры ДСТ: высокое небо ( $\chi^2=11,1$ ;  $p=0,0001$ ), сколиотическая деформация грудного отдела позвоночника ( $\chi^2=7,4$ ;  $p=0,006$ ), воронкообразная деформация грудной клетки I степени ( $\chi^2=3,6$ ;  $p=0,047$ ), крыловидные лопатки ( $\chi^2=10,1$ ;  $p=0,001$ ), положительные тесты запястья ( $\chi^2=7,4$ ;  $p=0,006$ ) и большого пальца ( $\chi^2=6,6$ ;  $p=0,01$ ), синдром гипермобильности суставов ( $\chi^2=14,7$ ;  $p=0,0001$ ) и продольное плоскостопие ( $\chi^2=6,6$ ;  $p=0,01$ ).

Уровень внешней стигматизации у пациентов с ДСТ положительно коррелировал с числом сердечных микроаномалий ( $r=+0,40$ ;  $p < 0,05$ ). Наиболее высокий уровень внешней стигматизации наблюдался в случаях ПМК II степени в сочетании с АРХ ( $7,5 \pm 0,5$ ), трех внутрисердечных микроаномалий ( $8,0 \pm 0,5$ ), миксоматозной дегенерации ПМК ( $7,5 \pm 0,7$ ) по сравнению с изолированной АРХ ( $5,1 \pm 0,2$ ), ПМК I степени ( $6,0 \pm 0,2$ ), ПМК I степени в сочетании с ПТК ( $5,3 \pm 0,4$ ) и ПМК I степени в сочетании с АРХ ( $6,8 \pm 0,2$ ). При этом в группах пациентов с разными вариантами MAC не было выявлено различий в качественной характеристике внешних фенотипических признаков ДСТ.

В иммуногенетическом статусе пациентов с MAC не обнаружено значимых ассоциаций с антигенами A11, A28, A29, A30, B13, B14, B15, B18, B22, B37, B39, B40, B41, B48, B49, B50, B51, B52, B53, B55, B56, B60, B62, Cw4, аллельными вариантами генов DQA1 \*0101, \*0301, \*0401, \*0501, \*0601, DQB1 \*0201, \*0303, \*0304, \*0305, \*0401, \*0501, \*0503, \*0601, DRB1 \*01, \*02, \*04, \*08, \*09, \*10, \*11. Следовательно, носительство указанных HLA- специфичностей не влияет на предрасположенность/резистентность к развитию MAC.

Распределение позитивных, отражающих повышенный риск формирования MAC, и негативных, характеризующих протективное значение, HLA-маркеров I и II классов приведено в табл. 1 и 2. Как оказалось, наибольшая этиологическая фракция в случаях MAC была характерна для антигенов A1, A2, A25, B8, B27, B35, Cw3, Cw5, аллельных вариантов генов DQA1 \*0102, \*0103, DQB1 \*0302, \*0502, \*0602, DRB1 \*13, \*15. Максимальные величины превентивной фракции установлены для антигенов A10, A24, A26, Cw2, аллелей DQA1 \*0201, DQB1 \*0301 и DRB1 \*16, \*17.

Таблица 1  
Распределение позитивных и негативных HLA-антигенов I класса у пациентов с MAC

HLA - специфичность	Пациенты с MAC (n=130)		Здоровые (n=240)		RR	EF	PF	$\chi^2$	p
	A (%)	P	A (%)	P					
I	2	~	4	J	6	7	~8	9	10
A1	28,5	0,15	12,5	0,06	2,77	0,18	-	13,4	0,000
A2	22,3	0,12	10,0	0,05	2,57	0,14	-	9,4	0,002
A3	16,9	0,09	9,2	0,05	2,01	0,09	-	4,1	0,040
A10	6,9	0,04	18,3	0,10	0,35	-	0,12	8,0	0,005
A23	3,1	0,02	10,0	0,05	0,31	-	0,06	4,8	0,028
A24	6,9	0,04	20,0	0,11	0,31	-	0,14	10,1	0,001
A25	18,5	0,10	5,0	0,03	4,21	0,14	-	15,9	0,000
A26	4,6	0,02	17,5	0,09	0,24	-	0,13	11,3	0,000
A31	9,2	0,05	3,3	0,02	2,89	0,06	-	4,6	0,031
A32	3,8	0,02	12,5	0,06	0,30	-	0,08	6,4	0,011
B7	14,6	0,08	5,0	0,03	3,20	0,10	-	8,9	0,003
B8	20,8	0,11	7,5	0,04	3,20	0,14	-	12,7	0,000
B17	8,5	0,04	2,5	0,01	3,47	0,06	-	5,5	0,019
B27	20,0	0,11	5,0	0,03	4,64	0,16	-	18,9	0,000
B35	19,2	0,10	7,5	0,04	2,91	0,13	-	10,2	0,001
B38	2,3	0,01	10,0	0,05	0,24	-	0,07	6,3	0,012

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
B44	3,1	0,0 2	10,8	0,06	0,29	-	0,0 7	5,8	0,01 6
B45	1,5	0,0 1	10,0	0,05	0,17	-	0,0 7	4,8	0,03 0
CwI	1,5	0,0 1	10,0	0,05	0,17	-	0,0 7	7,9	0,00 9
Cw2	20,8	0,1 1	35,0	0,19	0,49	-	0,1 9	7,5	0,01 1
Cw3	29,2	0,1 6	6,7	0,03	5,66	0,2 4	-	29,3	0,00 0
Cw5	27,7	0,1 5	12,5	0,06	2,67	0,1 7	-	12,3	0,00 0

Таблица 2

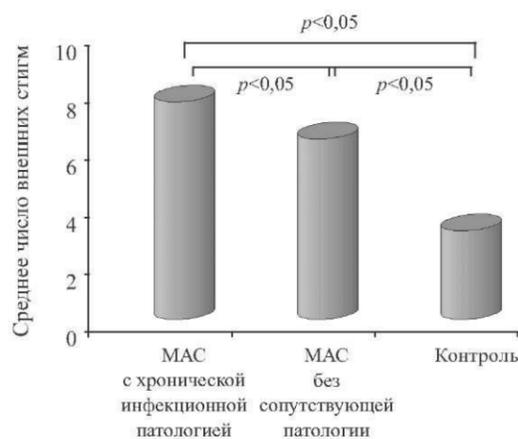
**Распределение позитивных и негативных HLA-специфичностей II класса у пациентов с MAC**

HLA - специфичность	Частота гена		RR	EF	PF	$\chi^2$	P
	Пациенты с MAC (n=43)	Здоровые (n=74)					
DQA1 *0102	0,22	0,08	3,98	0,17	-	9,5	0,002
DQA1 *0103	0,17	0,05	4,25	0,13	-	8,5	0,004
DQA1 *0201	0,06	0,18	0,26	-	0,1 4	6,6	0,010
DQB1 *0301	0,06	0,20	0,21	-	0,1 7	7,4	0,007
DQB1 *0302	0,20	0,08	3,30	0,14	-	4,4	0,040
DQB1 *0502	0,21	0,08	3,63	0,15	-	5,1	0,020
DQB1 *0602	0,21	0,07	4,46	0,16	-	6,5	0,010
DRB1 *07	0,05	0,18	0,21	-	0,1 5	5,8	0,016
DRB1 *13	0,23	0,08	4,36	0,18	-	11,1	0,000
DRB1 *14	0,11	0,01	7,99	0,09	-	8,6	0,003
DRB1 *15	0,15	0,03	6,93	0,13	-	11,6	0,000
DRB1 *16	0,08	0,20	0,30	-	0,1 6	6,3	0,012
DRB1 *17	0,0	0,09	0,05	0,0	0,0	7,5	0,006

Анализ распределения HLA-маркеров I и II классов при различных вариантах MAC выявил некоторые особенности. Наибольшая этиологическая фракция в группе с APX при сравнении с контролем установлена для A31, Cw3, DQA1 \*0103, ПМК I степени - A25, DQB1 \*0302, \*0502, ПМК I степени в сочетании с ПТК - B7, DQA1 \*0103, ПМК I степени с APX - Cw3, DQA1 \*0103, ПМК II степени - A25, B35, DQB1 \*0602, DRB1 \*13, \*15, ПМК II степени с APX - B7, B27, DRB1 \*15, в группе с тремя внутрисердечными микроаномалиями - B27, DRB1 \*13, \*15. Больные с ПМК и признаками его миксоматозной дегенерации характеризовались высокой этиологической фракцией для HLA - A25, B27, B35, DQA1 \*0102, DQB1 \*0502, \*0602, DRB1 \*13, \*14. Достоверных различий в представительстве изучаемых антигенов и генов в сравниваемых группах с MAC установлено не было. Отмечено отсутствие или значительное уменьшение числа протективных антигенов в группах больных с ПМК II степени, ПМК II степени в сочетании с APX, тремя внутрисердечными микроаномалиями, миксоматозной дегенерацией пролабирующего митрального клапана.

Учитывая ассоциацию продуктов комплекса HLA с иммунологическими показателями, сравнительное изучение клиничко-иммуногенетических параметров при MAC было проведено с учетом сопутствующей хронической воспалительной патологии. Оказалось, что количество внешних стигм дисморфогенеза у пациентов с MAC было достоверно выше в случаях с наличием очагов хронической инфекции (рисунок).

3



Уровень внешней стигматизации больных ДСТ с учетом наличия хронической патологии ЛОР-органов.

В группе MAC, ассоциированных с хроническими воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей, достоверно чаще регистрировалось сочетание ПМК II степени и APX ( $\chi^2=6,1$ ;  $p=0,013$ ). Спектр как позитивных, так и негативных HLA-ассоциаций у больных с наличием очагов инфекции был менее разнообразен, чем в случаях MAC без сопутствующей патологии (табл. 3). В группе MAC с признаками патологии ЛОР-органов была повышена частота встречаемости антигенов A29, B35, аллеля DRb1 \*15 по сравнению с пациентами без сопутствующих заболеваний.

Таблица 3

**Распределение HLA-специфичностей I и II классов у больных МАС с учетом сопутствующей воспалительной инфекционной патологии ЛОР-органов**

Группа обследуемых с МАС	HLA-ассоциации	
	Позитивные	Негативные
С сопутствующей патологией	A1, A25, A29 <sup>†</sup> , B7, B8, B27, B35 <sup>†</sup> , Ow3, DQA1 *0102, DQA1 *0103, DQB1 *0302, DRB1 *15*	A10, A24, A26, B44, DQA1 *0201, DQB1 *0301, DRB1 *07
Без сопутствующей патологии	A1, A2, A3, A25, A31, B7, B8, B27, Ow3, Cw5, DQA1 *0102, DQB1 *0502, DQB1 *0602, DRB1 *13, DRB1 *14	A10, A23, A24, A26, A32, B38, B44, B45, Ow2, DQA1 *0201, DQB1 *0301, DRB1 *07, DRB1 *16, DRB1 *17

p < 0,05 в сравниваемых группах.

**Обсуждение.** Значительная генетическая вариабельность специфичностей системы HLA у пациентов с МАС является результатом полигенности врожденной дисплазии соединительной ткани и предполагает клинический полиморфизм. Установленная гетерогенность иммуногенетических маркеров при различных вариантах МАС в определенной мере согласуется с данными об отсутствии ключевого генетического дефекта первичного ПМК. С риском развития ПМК связывают полиморфизм генов эластина [10] и фибриллина-1 [11], имеются сведения о локализации его локуса на хромосомах 11p15.4 [12], 16p11.2-p12.1 [13].

В некоторых популяционных группах повышенную экспрессию B35 расценивают в качестве иммуногенетического маркера ПМК [14, 15]. Носители указанного антигена также характеризуются низким содержанием внутритканевого магния, патогенетическая роль которого при пролапсе вполне обоснована [15, 16]. Однако у больных ПМК Западно-Сибирского региона РФ относительный риск указанного антигена оказался незначительным, что, по мнению авторов, затрудняет самостоятельное его использование в диагностическом процессе [6]. В нашем исследовании наибольшая этиологическая фракция зарегистрирована лишь при пролабировании митрального клапана II степени или его миксоматозной дегенерации, что позволяет предположить значение антигена B35 как маркера выраженности диспластикозависимого процесса, а не ПМК как такового. По данным некоторых исследователей, антиген B35 ассоциируется с максимально выраженными изменениями метаболизма соединительной ткани [6].

Обращает на себя внимание факт тесной взаимосвязи антигенов A25 и B27 с выраженными врожденными изменениями архитектоники сердца - пороками - у детей русской национальности [17]. Высокая ассоциация с B27 также отмечена у больных с наследственной патологией соединительной ткани [6]. В нашем исследовании взаимосвязь с B27 определялась при более выраженных изменениях соединительнотканного каркаса сердца - ПМК II степени, множественных внутрисердечных микроаномалиях, миксоматозной дегенерации пролабирующего митрального клапана. В этих же группах больных отмечались высокий уровень внешней стигматизации и отсутствие (или уменьшение) протективных антигенов по сравнению с изолированной АРХ, ПМК I степени, ПМК I степени в сочетании с АРХ или ПТК. Можно предположить, что МАС с позиций клинических и гемодинамических нарушений будут менее благоприятны у больных, в иммуногенетическом статусе которых отсутствуют негативные и имеются позитивные антигены, ассоциированные с выраженными изменениями метаболизма соединительной ткани.

Установление ассоциативных связей между HLA-маркерами и клиническими вариантами ДСТ, по мнению некоторых авторов, позволяет анализировать эту зависимость на уровне взаимосвязи тканевых генетически детерминированных структур с особенностями обменных процессов в соединительной ткани, характеризующихся прогрессивным течением (метаболический тип HLA-ассоциаций) [6].

Генетическую предрасположенность связывают не только с наличием самого заболевания, но и с рядом характерных для него иммунных сдвигов [6]. Иммунная система пациентов с соединительнотканной дисплазией сердца характеризуется иммунодефицитом, проявляющимся на клиническом уровне в виде рецидивирующих и хронических воспалительных процессов верхних дыхательных путей, легких, кожных покровов и др. [8, 18]. Установленный факт высокого уровня стигматизации у пациентов с ДСТ и хроническими заболеваниями ЛОР-органов согласуется с мнением о том, что выраженность соединительнотканых нарушений при ДСТ определяется не только тяжестью фенотипических и висцеральных поражений органов и систем, но и присоединением сопутствующих заболеваний [6].

Обращает на себя внимание менее значительный полиморфизм как позитивных, так и негативных HLA-маркеров I и II классов при МАС с хронической воспалительной патологией верхних дыхательных путей по сравнению с пациентами без таковой. Как известно, преимущество имеют лица «гетерозиготные» по чувствительным и устойчивым к развитию инфекции генам, сохраняющие при этом разнообразие специфичностей главного комплекса тканевой гистосовместимости.

Выявленная при МАС с очагами хронической инфекции наиболее высокая частота встречаемости специфичностей B35, DRB1 \*15 свидетельствует о низком уровне иммунного реагирования [19]. Следует отметить появление в HLA-фенотипе у больных МАС с хронической патологией ЛОР-органов антигена A29, в целом не характерного для диспластикозависимого процесса. Имеются сообщения о позитивной ассоциации указанного антигена с атопическим дерматитом у больных ДСТ [20]. Можно предположить, что типирование HLA<sup>A</sup>29 у пациентов с МАС также свидетельствует о более выраженных нарушениях иммунорегуляции.

С другой стороны, наличие в HLA-профиле пациентов с МАС без сопутствующей патологии значительного количества протекторов аутоиммунитета, сопряженных с повышенной предрасположенностью к инфекционным заболеваниям - B7, DRB1 \*13, \*14, \*15 [19], не исключает возможность повышенной восприимчивости их носителей к инфекции и хронизации патологического процесса в случае его возникновения.

Таким образом, получены данные, свидетельствующие о клинико-иммуногенетических особенностях этнических русских Ставропольского края с соединительнотканной дисплазией сердца, которые могут использоваться для оптимизации дифференциальной диагностики различных вариантов МАС по данной геногеографической зоне.

По результатам проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. HLA-маркерами, ассоциированными с малыми аномалиями сердца при недифференцированной дисплазии соединительной ткани, у этнических русских Ставропольского края являются антигены A1, A2, A25, B8, B27, B35, Cw3, Cw5 аллельные варианты генов DQA1 \*0102, \*0103, DQB1 \*0602, DRB1 \*13, \*15. Иммуногенетическими протекторами МАС являются специфичности HLA-AЮ, A24, A26, A32, Cw2, DQA1 \*0201, DQB1 \*0301 и DRB1 \*16, \*17.

2. У пациентов с различными вариантами МАС установлены особенности количественного уровня внешней стигматизации, распределения как позитивных, так и негативных HLA-маркеров, что может быть использовано в качестве дифференциально-диагностических критериев внутрисердечных микроаномалий.

3. Сравнительно высокий уровень внешней стигматизации и HLA-фенотип A29, B35, DRB1 \*15 с незначительным количеством иммуногенетических протекторов МАС могут быть использованы в качестве скрининга для активного поиска очагов хронической инфекции у пациентов с соединительнотканной дисплазией сердца.

**Summary**  
*Gladkikh N.N., Trubushkina Y.M., Yagoda A.V. Clinical and immunogenetic characteristics of patients with minor cardiac anomalies.*

To investigate the distribution of class I and II HLA-markers and determine their differential significance in Russian patients of Stavropol region with various variants of minor cardiac anomalies (MCA), 130 patients were examined. The external signs of connective tissue dysplasia were analyzed. HLA-antigenes class I were identified by microlymphocytotoxic test (130 patients), HLA-specificities class II were identified by DNA-typing (43 patients). Healthy residents of the region served as controls. The specificities of HLA<sup>A1</sup>, A2, A25, B8, B27, B35, Ow3, Ow5, DQA1 \*0102, \*0103, DQB1 \*0602, DRB1 \*13, \*15 as well as a reduced frequency of HLA-AЮ, A24, A26, A32, Ow2, DQA1 \*0201, DQB1 \*0301 и DRB1 \*16, \*17 were more often detected in patients with MCA. The peculiarities of number of external signs and distribution of HLA-markers in patients with various variants of MCA including clinical manifestation of chronic infection were revealed. *Key words:* HLA-markers, minor cardiac anomalies.

#### Литература

1. Мутафьян О.А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков. СПб., 2005.
2. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Малые аномалии сердца. Ставрополь, 2005.
3. Клеменов А.В. Первичный пролапс митрального клапана: Современный взгляд на проблему. Н. Новгород: Изд-во Нижегород. гос. мед. акад., 2002.
4. Бельский А.Г., Мослова Е.С. Клинические варианты проявления синдрома гипермобильности суставов в возрастном аспекте // Клинич. медицина. 2002. № 4. С. 42-45.
5. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Дедов И.И., Сечкин А.В. Иммунология 1994. № 1. С. 9-14.
6. Яковлев В.М., Глотов А.В., Ягода А.В. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани. Ставрополь, 2005.
7. Вторушина В.В. Иммунные аспекты формирования малых аномалий развития сердца: Автореф. канд. дис. М., 2006. С. 23.
8. Суркина И.Д., Гуревич К.Г., Мельник О.О. Снижение способности лимфоцитов крови продуцировать интерферон-у у больных с идиопатическим пролабированием митрального клапана // Терапевт. арх. 2005. № 9. С. 74-75.
9. Бондаренко А.А. HLA и болезни. Киров, 1999.
10. Philibert R.A., Nelson J.J., Bedell B. Role of elastin polymorphisms in panic disorder // Amer. J. Med. Genetics. 2003. Vol. 117. P. 7-10.
11. Chou H.T., Shi Y.R., Hsu Y. Association between fibrillin-1 gene exon 15 and 27 polymorphisms and risk of mitral valve prolapse // J. Heart Valve Dis. 2003. № 12. 475-481.
12. Freed A., Acierno J.S., Dai D. A locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 11p15.4 // Amer. J. Hum. Genet. 2003. Vol. 72. P. 1551-1559.
13. Disse S., Abergel E., Berrebi S. Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral valve prolapse to chromosome 16p11.2-p12.1 // Ibid. 1999. Vol. 65. P. 1242-1251.
14. Шабалин В.Н., Серова Л.Д. Клиническая иммунология. Л., 1988.
15. Zeana C.D. Recent data of mitral valve prolapse and magnesium deficit // Magnes. Res. 1988. Vol.1. P. 203-211.
16. Lichodziejewska B., Klos J., Rezler J. et al. Clinical symptoms of mitral valve prolapse are related to hypomagnesimia and attenuated by magnesium supplementation // Amer. J. Cardiol. 1997. Vol. 79. 768-772.
17. Безрукова Д.А., Джумагазиев А.А., Силищева Н.Н., Ляпина Г.К. Клинико-прогностическое значение факторов риска развития врожденных пороков сердца у детей // <http://www.medafarm.ru/php/content>.
18. Земцовский Э.В. Соединительнотканная дисплазия сердца. СПб., 2000.
19. Алексеев Л.П., Хаитова Н.М., Яздовский В.В. Ассоциированная с HLA предрасположенность к заболеваниям и некоторые механизмы ее реализации // Вестн. АМН СССР. 1998. № 5. С. 30-38.
20. Свечинская Н.Н., Коненков В.И., Флек Е.В. и др. HLA-антигены при атопическом дерматите у больных с признаками дисплазии соединительной ткани // Рос. журн. кожн. и венерич. болезней. 2002. № 2. С. 20-23.

Статья принята к печати 21 февраля 2007 г.

