

Чернозубова Н.Ю.

Пролапс митрального клапана (этиопатогенетические аспекты). Обзор литературы

Кафедра госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия
Министерства здравоохранения и социального развития, г. Омск

Chernozubova N.U.

Mitral valve prolapse (etiology and pathogenesis). Review

Резюме

В обзоре обсуждаются современные аспекты этиологии и патогенеза пролапса митрального клапана, классификационные проблемы диспластикозависимых изменений.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, пролапс митрального клапана

Summary

The review highlights current aspects (etiology and pathogenesis) of mitral valve prolapse. Problems of the modern classification of connective tissue dysplasia are discussed.

Key words: connective tissue dysplasia, mitral valve prolapse

За последние годы представление о дисплазии соединительной ткани (ДСТ) в России претерпевают значительные изменения. Еще в конце прошлого века R. Beighton [1] предложил обозначать врожденную патологию соединительной ткани, проявляющуюся снижением ее прочности, термином «дисплазия». Начиная с 90-х годов прошлого века и до недавнего времени было принято делить ДСТ на дифференцированные и недифференцированные. В Омске (1990) [2] на Симпозиуме, посвященном врожденной дисплазии соединительной ткани, была выделена самостоятельный синдром соединительнотканная дисплазия сердца, к основным составляющим которой были отнесены пролапсы клапанного аппарата сердца, аневризмы межпредсердной перегородки и синусов Вальсальвы. В подавляющем большинстве случаев проявлениями соединительнотканной дисплазии сердца является пролапс митрального клапана и аномально расположенные хорды [3]. Комитетом экспертов ВНОК (2009) предложено отказаться от понятия недифференцированные ДСТ и понимать под ДСТ нарушения соединительной ткани полигенно – мультифакторальной природы, объединенные в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков. Российские рекомендации по наследуемым нарушениям соединительной ткани выделяют шесть классифицируемых синдромов и фенотипов (ДСиФ), среди которых названы пролапс митрального клапана, марфаноидная внешность, марфаноподобный, элерс-подоподобный и смешанный фенотипы, а также синдром гипермобильности суставов. Разработаны алгоритмы диагностики ДСиФ, которые опираются на согласованные с международным сообществом рекомендации [4].

В настоящее время в литературе активно обсуждаются этиопатогенетические и диагностические аспекты соединительнотканной дисплазии сердца, отмечается клиничко – фенотипическая направленность проводимых авторами исследований. Braunvald E. (1992) [5] и Мартынов А.И. с соавт. (1998) [6] рассматривали соединительнотканную дисплазию сердца как изолированный синдром, включающий фенотипический симптомокомплекс кардиальных и экстракардиальных проявлений. Glesby M.J., Pyeritz R.E. (1989) [7] предложили акроним MASS фенотип (Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin) для обозначения диспластического фенотипа, который является пролапсом митрального клапана, расширением корня аорты, изменениями скелета, кожи при отсутствии генетических признаков синдрома Марфана. В дальнейшем, развивая мысль о взаимосвязи дисплазии соединительной ткани с пролапсом митрального клапана (ПМК), авторы рассматривают «фенотипический континуум» (phenotypic continuum): норма-ПМК- синдром Марфана. Мартынов А.И. и соавт. (1996) [8] выявив значительное количество фенотипических признаков соединительнотканной дисплазии у лиц с ложными (дополнительными) хордами (ЛХЛЖ), предложили расширить данную фенотипическую протяженность и включить в нее ложные хорды: норма – ЛХЛЖ – ПМК - синдром Марфана. Земцовский Э.В. (2007) [9] считает, что построение фенотипических континуумов не несет практической значимости для клиницистов, поскольку данная протяженность зачастую клинически не выявляется. Автор утверждает, что будет более правильным рассматривать соединительнотканную дисплазию (СТД) сердца в трех проявлениях:

СТД сердца как проявление одной из дифференцированных СТД (синдром Марфана, синдром Элерса – Данло и др.); СТД сердца как проявление недифференцированной СТД; СТД сердца при отсутствии иных фенотипических признаков СТД (изолированные соединительнотканые дисплазии сердца).

Исходя из вышеизложенного, следует, что в настоящее время в вопросе соединительнотканной дисплазии сердца имеется терминологическая и понятийно – смысловая несогласованность различных авторов.

Идиопатический ПМК впервые был описан J. Barlow и W. Rosock в 1963 году как эхокардиографический феномен провисания створки митрального клапана в полость левого предсердия во время систолы у пациентов со среднесистолическим щелчком и позднесистолическим шумом [10], параллельно с J. Barlow и W. Rosock данный феномен был описан Reid J.V.O. (1961) (цит. по [11]). В классификации Американской ассоциации кардиологов 1987 года ПМК был выделен из группы наследственных коллагеновых болезней в подгруппу изолированных микроаномалий [12]. Диагностические признаки первичного ПМК описаны в международных рекомендациях, посвященных клапанной патологии сердца (Bonow R.O. et al., 2006) [13].

ПМК встречается у более, чем 150 миллионов человек в мире, что в популяционном аспекте составляет около 2,5% [14]. Распространенность ПМК в популяции, по данным литературы, имеет значительные различия (от 1,8 до 3,8%) в зависимости от используемых критериев диагностики и обследуемого контингента [15]. По мнению многих исследователей, ПМК обнаруживают во всех возрастных группах, начиная с периода новорожденности. У детей аномалию выявляют чаще, чем у взрослых, частота данного синдрома в детской популяции составляет 2,2 – 14% [15]. При проведении исследования 400 детей и подростков в возрасте от 3 месяцев до 17 лет ПМК выявлялся в 16% случаев не зависимо от пола (Мутафьян О.А., Цыганова О.Н., 2004) [16].

В детском возрасте ПМК обнаруживают у девочек и мальчиков в соотношении 4:1, в подростковом – 3:1, у женщин и мужчин до 50 лет – 2:1, в пожилом возрасте ПМК встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин [17]. Boudoulas H. B и соавт. считают, что предрасполагающим фактором развития пролабирования митрального клапана у лиц женского пола служат меньшие размеры левого желудочка [18,19]. Из двух створок митрального клапана чаще пролабирует передняя (44,5 – 98,2%) [20, 21], пролабирование задней створки отмечается в 22,6 – 23,3% случаев, обеих створок в 2- 33,1% [22,23].

До настоящего времени в номенклатуре ПМК существует достаточно много спорных вопросов, отсутствует единый терминологический подход. ПМК при наследственных заболеваниях (синдромах) соединительной ткани одни авторы считают первичным, другие – вторичным [24,25,26]. Ягода А.В. (2007) [25] акцентирует внимание интернистов на условности термина «идиопатический ПМК», так как логично предположить, что к идиопатическому пролапсу следует относить случаи с неуточнен-

ной причиной пролабирования, а не ПМК, в основе которого чаще всего рассматривается врожденный дефект соединительной ткани.

В возникновении ПМК большинство исследователей изначально придерживаются «клапанной теории», которая предполагает наличие генетически детерминированного дефекта синтеза коллагена, что приводит к «слабости» соединительной ткани створок митрального клапана и их пролабированию в полость левого предсердия [27,28]. В работах Glesby M. J. et al.(1989) [7] описаны клинические и патоморфологические проявления миксоматозно – измененного митрального клапана во взаимосвязи с фенотипическими признаками соединительнотканной дисплазии (утолщение створок, авторами указывается, что миксоматозная дегенерация распространяется на подклапанные структуры митрального клапана, проводящую систему сердца и внутрисердечные нервные волокна [29, 30,31]). По результатам проведенного гистологического, ультраструктурного и иммуногистохимического исследования миксоматозно - измененных и соединительнотканно – дисплазированных митральных клапанов, авторы сформулировали основные положения возникновения миксоматозной дегенерации: структура всех компонентов соединительной ткани в миксоматозных пролабирующих митральных клапанах является патологически измененной, изменения в коллагене и накопления протеогликанов неспецифичны и могут быть вызваны механическими факторами, присутствие в створках больших количеств протеогликанов может обусловить блок нормального коллагена и эластических волокон [29].

Takamoto T. et al. (1991) [32] описали эхокардиографические критерии миксоматозной дегенерации и ее выявление стало более доступным (чувствительность этого метода составляет 78%, специфичность – 80%).

Сторожаков Г.И. и соавт. (1998) [33] разработали классификацию миксоматозной дегенерации.

Молекулярно – генетические исследования, проведенные в последние десятилетия, изучение миксоматозной дегенерации клапанного аппарата сердца позволило выделить две разновидности миксоматозной дегенерации соединительнотканых структур. Первая форма – миксоматозная дегенерация при ПМК (MIM 157700) [34], вторая форма – миксоматозная болезнь клапанов сердца, названная X – связанной миксоматозной клапанной дистрофией (MIM 314400) или сцепленная с полом клапанная дисплазия [35]. Было установлено, что существует ген аутосомно – доминантного миксоматозного ПМК, который локализован в хромосоме 16p 11.2 – 12.1 [36] подобные результаты были получены в процессе изучения хромосомы 13 [37], 11p15.4 [38]. Towbin J.A. (1998) [39] после проведения генетического исследования на большом семейном материале (92 человека), установил, что X – связанная миксоматозная клапанная дистрофия (Xq 28) может быть вероятным результатом мутации в гене, обеспечивающем внеклеточную матричную целостность, так как синдромная митральная клапанная дистрофия часто встречается при наследственных соединительнотканых дисплазиях (синдромы Марфана, Элерса – Данло, несовершенном остеогенезе). Zeana C.D. (1988) [40] у больных с ПМК отмечена

повышенная экспрессия антигена Bw35 системы HLA, что приводит к нарушению метаболизма коллагена вследствие низкого содержания внутритканевого магния. Nasuti J.F. et al. (2004) при проведении иммуногистохимического исследования клапанов, удаленных при оперативном лечении митральной недостаточности, было доказано присутствие «неполноценного» фибриллина в миксоматозно измененных створках при изолированном синдроме ПМК [41]. При проведении дополнительных исследований Kuyndt F. и соавт. (2007) выявили мутации в гене, кодирующем продукцию филамина А, отвечающего за прочность цитоскелета [42]. Ягода А.В., Гладких Н.Н. (2008) [43] предполагают, что мутации генов TGF- β рецепторов, сопровождающейся повышенной концентрацией этого цитокина на разных этапах эмбриогенеза, способны вызвать изменения структуры и функции соединительной ткани сердца. Косвенным подтверждением обоснованности данного предположения является повышение концентрации TGF- β , обнаруженное у лиц с ПМК. TGF- β является цитокином, который не только участвует в формировании соединительнотканного каркаса сердца, но и выполняет роль важного регулятора костного метаболизма. Именно TGF- β способен вызвать как повышенный рост костей и нарушения остеогенеза, так и миксоматозные изменения клапанов, краниофасциальный дисморфизм, недостаточное развитие мышечной ткани [44]. Так же Гладких Н.Н. (2009) [45] у больных с ПМК установлены нарушения коллагенового аутоиммунитета, цитокинового баланса и эндотелиально-тромбоциттарной функции в виде увеличения сывороточных уровней аутоантител к коллагенам I и II типов, IL-1 β , TGF- β 1, FGF-b и снижения TNF- α , IFN- γ и их соотношений с IL-4, IL-10, активности фактора Виллебранда и его баланса с оксидом азота, коллагеновой агрегации тромбоцитов. В 2005 г Loeys B. и соавт. описали аутосомно – доминантный синдром, названный в последующем фенотипом Loeys – Dietz, в основе которого лежат мутации TGF- β рецепторов I и II типа [46]. Многие авторы едины во мнении о существенном вкладе формирующейся на фоне ДСТ эндотелиальной дисфункции в развитие ряда клинических проявлений [47]. В литературе появились результаты исследования содержания оксида азота (NO) у пациентов с ПМК. По данным Кучеренко А.Г. и соавт. (2004) [48] отмечается значительное увеличение суммарного содержания метаболитов NO в крови больных с ПМК, особенно у детей с митральной регургитацией II степени, что, по мнению авторов, свидетельствует что динамика продукции NO у детей с ПМК определяется преимущественно изменениями кровообращения, обусловленными регургитацией крови на митральном клапане.

Большое количество как зарубежных, так и отечественных авторов отводят одно из ведущих мест в патогенезе ПМК дисфункции вегетативной нервной систе-

мы, что, по их мнению, и определяет многообразие клинической симптоматики у данной категории пациентов [49,50,51]. Многие исследователи отмечают повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы у лиц с ПМК [52, 53], что может быть обусловлено повышением чувствительности адренорецепторов к стимуляции и увеличением общего количества активных рецепторов [54]. Заслуживает несомненного интереса тот факт, что дефицит ионов магния способствует повышению уровня катехоламинов плазмы крови [40]. Исследователи считают, что характер вегетативного обеспечения обусловлен врожденной неполноценностью симпатической и парасимпатической структур организма и наследуется с дефектами развития соединительной ткани [9].

Сторонники миокардиальной теории возникновения ПМК считают, что неправильное функционирование митрального клапана объясняется нарушением локальной или общей сократимости левого желудочка. Исследования, проведенные у лиц молодого возраста, показали, что причиной дисфункции левого желудочка при ПМК могут быть нарушения кровотока в результате развития фибромышечной дисплазии малых коронарных артерий, топографических аномалий левой огибающей артерии [55].

Последнее десятилетие широко обсуждается процесс ремоделирования левого желудочка при соединительнотканной дисплазии митрального клапана, который протекает с присущими для него молекулярно – генетическими, пространственно – временными и структурно – функциональными проявлениями, которые формируют кардиогемодинамическую недостаточность и клинические проявления [56, 57, 58, 59]. В современных условиях миокардиальное ремоделирование рассматривается как частично реверсивный процесс, его обратное развитие возможно при выяснении и устранении причины (или ее своевременной фармакологической коррекции) [57,58,59].

Результаты изучения ПМК в последнее десятилетие свидетельствуют об изменении представлений по данному вопросу. Существует множество вопросов, затрагивающих этиопатогенетические аспекты, которые не получили ответа, не смотря на современный высокий уровень проведения исследований. ■

Чернозубова Н.Ю. - к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО "Омская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения и социального развития, г. Омск; Адрес для переписки - 644043, г. Омск, ул. Куйбышева, 77, тел. (3812)231939, 8-913-966-54-52, E-mail: chernozubova@rambler.ru

Литература:

1. Beighton R. Inherited disorders of skeleton. – Edinburg, 1988. – P.403-433.
2. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей.– СПб.: ЭЛБИ – СПб, 2009. – 704 с.
3. Шилев Р.Р., Шальнова С.Н. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых. Вопросы современной педиатрии 2003; 5: 61-7.
4. Наследственные нарушения соединительной ткани.

- Российские рекомендации. – Москва, 2009 – 65 с. (dysplasia.ru/assets/files/NNSTlast.doc)
5. Braunwald E. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992.
 6. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др. Проплап митрального клапана. Часть I. Фенотипические особенности и клинические проявления. Кардиология 1998;1: 72-80.
 7. Glesby M.J., Pyeritz R.E Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. JAMA 1989; 262: 523-8.
 8. Мартынов А.И., Степура О.В., Остроумова О.Д. Маркеры дисплазии соединительной ткани у больных с идиопатическим пролабированием атриовентрикулярных клапанов и с аномально расположенными хордами. Тер. архив. 1996; 2: 40-43.
 9. Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. Аналитический обзор. Спб.: «Ольга», 2007. – 80с.
 10. Barlow J.B., Pocock W.A., Marchand P., Denny M. The significance of late systolic murmurs. Am Heart J 1963; 66: 443 – 52.
 11. Don W. Chapman The cumulative risks of prolapsing mitral valve (40 years follow up). Texas Heart Institute Journal 1994; 21(4): 267-71.
 12. Boudoulas H., Kolibash A., Baker P. et al. Mitral valve prolapse syndrome: a diagnostic classification and pathogenesis symptoms. Am Heart J 1989; 118: 796-818.
 13. Bonow R.O., Carabello B.A. et al. ACC/AHA 2006 Guideline for the Management of Patient with Valvular Heart Disease. Circulation August 1 2006: 148.
 14. Jones E.C., Devereux R.B., Roman M.J., Liu J.E., Fishman D., Lee E.T. et al. Prevalence and correlates of mitral regurgitation in population- based sample (the Strong Heart Study). Am J Cardiol 2001; 87: 298 – 304.
 15. Savage D.D., Garrison R.J., Devereux R.D. Mitral valve prolapse in the general population. I. Epidemiologic features: the Framingham Study. Am Heart J 1983; 106: 571 – 6.
 16. Мутафьян О.А., Цыганова О.Н. Малые аномалии развития у детей и подростков. Российский семейный врач 2004;2: 4-18.
 17. Gemelli A., Marilungo M., De Ruvo S. Prolapso della mitrale. Incidenza per eta e sesso, diagnosi echocardiografica e correlazioni cliniche ed elettrocardiografiche. Minerva Med 1992; 83: 9-16.
 18. Boudoulas H., Kolibash A., Baker P. Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome: diagnostic, classification and pathogenesis symptoms. Am Heart J 1989; 118: 796 – 818.
 19. Mishiro Y., Oki I., Tabata T. Echocardiographic characteristics and causal mechanisms of physiologic mitral regurgitation in young normal subjects. Clin Cardiol 1997; 20(10): 850 – 55.
 20. Utz S.W., Whitmire V.M., Grass S. Perspectives of the person with mitral valve prolapse syndrome: a study of self – care needs derived from a health deviation. Prog Cardiovasc Nurs 1993; 8(1): 31-9.
 21. Гладких Н.Н., Ягода А.В. Сравнительная характеристика вегетативных изменений при дифференцированной и недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Омский научный вестник 2005;32: 27-9.
 22. Apetrei E., Coman I., Alexandru D. Prolapsu valvei mitrale. Studiu ecocardiografic la 456 cazuri. Med Interna 1990;42: 69-77.
 23. Минкин Р.Б., Минкин С.Р. Проплапсы клапанов (клиническая, эхокардиографическая, фонокардиографическая и электрокардиографические характери-
 - стики). Клин. Медицина 1993; 44: 30- 4.
 24. Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Малышева Н.В. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана. Сердечная недостаточность 2001; 6: 287 – 29.
 25. Ягода А.В. Первичные ПМК у взрослых: диагностика, вопросы диспансеризации и врачебной экспертизы. Учебное пособие. Ставрополь, 2007- 71 с.
 26. Остроумова О.Д., Степура О.Б., Мельник О.О. Проплап митрального клапана – норма или патология? Русский медицинский журнал 2002; 286: 1314-7.
 27. Devereux R.B., Kramer – Fox R., Kligfield P. Mitral valve prolapse: causes, clinical manifestations and management. Ann Intern Med 1989; 111:305– 17.
 28. Rabkin E., Aikawa M., Stone J.R., Fukumoto Y., Libby P., Schoen F.J. Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves. Circulation 2001; 104: 2525-32.
 29. Watanabe C., Sugiura M., Ohkava S. et al. Pathology and histochemistry of mitral valve prolapse. J Cardiol 1993; 23: 69-7.
 30. Morales A.R. Mixoid heart disease: an assessment of extravalvular cardiac pathology in severe mitral valve prolapse. Hum Pathol 1992; 23(2):129-37.
 31. Tamura K., Fucuda Y., Ishizaki M. et al. Abnormalities in elastic fibers and other connective tissue components of floppy mitral valve. Am Heart J 1995;129(6):1149 – 58.
 32. Takamoto T., Nutta M., Tsujibayashi T. et al. Prevalence and clinical features of pathologically abnormal mitral valve leaflets (myxomatous mitral valve) in the mitral valve prolapse syndrome: en echocardiographic and pathological comparative. J Cardiol 1991; 21(Suppl 25):75-86.
 33. Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С. Эхокардиографическая оценка состояния митрального клапана и осложнения пролапса митрального клапана. Тер. архив. 1998;12: 27-32.
 34. Mendelian Inheritance in man. Ed. V.A. Mc Kusick. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1992.
 35. Newbury – Ecob R.A., Zuccolo J.M., Rutter N. Young ID Sex – linked valvular dysplasia. J Med Genet 1993; 30: 873 – 74.
 36. Disse A., Abergei E., Derrebi A. Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral valve prolapse to chromosome 16p 11.2 – p 12.1. Am J Hum Genet 1999;65:1242 – 51.
 37. Nesta F., Leyne M., Yosefy C. New Locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 13. Circulation 2005; 112: 2022 – 30.
 38. Freed L.A., Acierno J.S. A locus for autosomal dominant mitral valve prolapses on chromosome 11p15.4. Am Hum Genet 2003; 72:1551-9.
 39. Towbin J.A. Toward an understanding of the cause of mitral valve prolapse. Am J Hum Genet 1999; 65: 1238-41.
 40. Zeana C.D. Recent data on mitral valve prolapse and magnesium deficit. Magnes Res 1988;1: 203 – 11.
 41. Nasuti J.F., Paul J. Zhang Fibrillin and other matrix proteins in mitral valve prolapse syndrome. Ann Thorac Surg 2004;77:532-6.
 42. Kyndt F., Gueffet J.P., Probst V. Mutations in the gene encoding filamin A as a cause for familial cardiac valvular dystrophy. Circulation 2007;115: 40-9.
 43. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Состояние аутоиммунитета к коллагену и цитокиновый профиль у пациентов с пролапсом митрального клапана. Медицинский вестник Северного Кавказа 2008;2:30-8.
 44. Mizuguchi T., Colloid – Beroud G., Akiyama T. Heterozygous TGF BR2 mutations in Marfan syndrome. Nat Genet 2004; 36: 855 – 60.

45. Гладких Н.Н. Пропалс митрального клапана: клинико – патогенетический анализ с позиций дисплазии соединительной ткани. Автореф. дисс. ... д.м.н., Ставрополь, 2009. – 40с.
46. Loeys B., Chen J., Neptune E. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGF BR1 or TGF BR2 *Nat Genet* 2005;37: 275-81.
47. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Цитокины при малых аномалиях сердца: роль в формировании эндотелиальной дисфункции. *Клин. медицина* 2007; 7:31-4.
48. Кучеренко А.Г., Жиркова О.О., Смирнов И.Е. Оксид азота у детей с пролапсом митрального клапана. *Педиатрия* 2005; 2: 13-5.
49. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др. Пропалс митрального клапана. Часть II. Нарушения ритма и психологический статус. *Кардиология* 1998;2: 74-80.
50. Байдулин А., Бекенова Ф.К. Клинико – функциональные особенности первичного пролапса митрального клапана у подростков. *Клиническая медицина* 2003; 6 :32-8.
51. Ahmet L., Orhan M.D. Assessment of autonomic dysfunction and anxiety levels in patients with mitral valve prolapse. *Arch Turk Soc Cardiol* 2009; 2(4): 226-33.
52. Почивалов А.В., Бабкина А.В. Психовегетативная дисфункция: особенности вариабельности сердечного ритма и аритмии у подростков с синдромом соединительнотканной дисплазии. *Вопросы современной педиатрии* 2008; 3: 126 – 8.
53. Гладких Н.Н. Дизрегуляция сердечно – сосудистой системы и возможности ее ранней диагностики при синдроме дисплазии соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук – Ставрополь. – 2003. – 19 с.
54. Schartz I.J., Ramanathan S., Villagomez R., McLean C. Orthostatic hypotension, catecholamines and alpha – adrenergic receptors in mitral valve prolapse. *West J Med* 1990; 2: 37-40.
55. Burke A.P., Farb A., Fang A. Fibromuscular dysplasia of small coronary arteries and fibrosis in the basilar ventricular septum in mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1997;134(2): 282-90.
56. Иванов Г.Г., Агеева И.В. и др. Структурное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда: определение понятия и применение в клинической практике. *Функциональная диагностика* 2003; 1:101 -9.
57. Белан Ю.Б. Диспластикозависимое кардиальное ремоделирование у детей. *Казанский медицинский журнал* 2007; 5:105 – 10.
58. Коровина Н.А., Тарасова А.А. и др. Функциональное состояние миокарда у детей и подростков с малыми сердечными аномалиями при вегето - сосудистой дистонии. *Педиатрия* 2006; 3:34 – 9.
59. Коцюба И.И., Зиновьева Ю.А., Хурс Е.М. Структурно – функциональные особенности левого желудочка сердца у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. *Ультразвуковая и функциональная диагностика* 2006; 3:94- 9.