

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ

¹Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург, ²Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Рассматривается взаимосвязь внезапной сердечной смерти и наследственных нарушений соединительной ткани, ставится под сомнение обоснованность попыток рассматривать дисплазию соединительной ткани как одну из основных причин внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова: наследственные нарушения соединительной ткани, синдром Марфана, пролапс митрального клапана, внезапная сердечная смерть

Interrelations between the sudden cardiac death and hereditary connective tissue defects are considered; doubt is cast on attempts of considering connective tissue dysplasia as a major cause of sudden cardiac death.

Key words: hereditary connective tissue diseases, Marfan's syndrome, mitral valve prolapse, sudden cardiac death.

Частота внезапной сердечной смерти (ВСС) значительно варьирует для различных регионов. В США она оценивается в 300-350 тысяч случаев в год и составляет 13% от всех смертей, наступивших от естественных причин. В Европе данная цифра составляет 18,5%, но в Европе и в России под ВСС понимают смерть, наступившую в течение 24 часов от наступления симптомов, в отличие от США, где временным периодом считается 1 час. Распространенность ВСС в общей популяции составляет 1-2 случая на 1000 случаев (т.е. 0,1-0,2%) в год. Вероятность ВСС в общей популяции существенно зависит от возраста, пола и наследственности. Так, она ниже в 100 раз в популяции лиц моложе 30 лет, по сравнению с лицами старше 35 лет. Вероятность ВСС существенно выше у мужчин по сравнению с женщинами, но только в доменопаузальном периоде. Данные различия обусловлены в основном тем, что основной причиной развития ВСС является ишемическая болезнь сердца: примерно 50% смертей при ИБС наступают внезапно и основные группы с высоким риском ВСС, выделенные по результатам многоцентровых исследований, связаны с ИБС. Вне зависимости от заболевания приведшего к развитию ВСС, основной ее механизм - аритмический. В 75-80% случаев это фибрилляция желудочков, в 15-20% - различные брадиаритмии, включая атриовентрикулярную блокаду высокой степени и асистолию [8].

Большинство аспектов ВСС при дисплазии соединительной ткани (ДСТ) изучено мало. Имеются лишь данные относительно частоты ВСС при четко очерченных моногенных наследственных нарушениях соединительной ткани (ННСТ), таких как синдром Марфана и пролапс митрального клапана (ПМК).

В последние два десятилетия в отечественной медицинской литературе формируется миф о ДСТ, как об одной из основных причин ВСС. Так, по данным Г.И.Нечаевой и коллег, проанализировавших 15827 случаев внезапной ненасильственной смерти, около 20% умерших имели какие-либо проявления ДСТ, а летальность пациентов с ДСТ составляет 5,8 на 1000 человек в год [4]. М.А.Сорокин и В.П.Конев провели анализ 296 случаев ВСС лиц от 18 до 55 лет и почти у

23% умерших выявили стигмы ДСТ. Авторы изучили клапанный аппарат и пристеночный эндокард умерших и обнаружили изменения клапанного аппарата в значительной части случаев у погибших, имевших признаки ДСТ. На этом основании сделан вывод о том, что ранняя сердечная смерть у лиц со стигмами ДСТ, видимо, реализуется через клапанный синдром. Речь идет, прежде всего, об обнаруженных авторами пролапсах митрального, трикуспидального и аортального клапанов, а также расширении корня аорты и ствола легочной артерии и аневризмах синусов Вальсальвы [5].

Под влиянием этих публикаций о ДСТ, как об особом состоянии с прогрессивным течением, сложилось представление, что лица, имеющие признаки ДСТ, часто умирают внезапно, в молодом трудоспособном возрасте. Это утверждение нуждается в детальном рассмотрении, равно как и необходим специальный анализ тех реальных проблем, которые тесно связаны с ВСС при различных наследственных нарушениях соединительной ткани.

Видимо следует начать обсуждение с уточнения понятий. Комитет Экспертов ВНОК принял наше предложение понимать под ДСТ нарушения соединительной ткани полигенно-мультифакториальной природы, объединенные в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков [3]. Подчеркнем, что необходимость использования представлений о полигенно-мультифакториальных заболеваниях и состояниях применительно к ДСТ во многом связана как с объективно существующими трудностями в изучении полиморфизмов и мутаций множества генов, ответственных за структуру и функцию соединительной ткани, так и высокой стоимостью и низкой доступностью молекулярно-генетических исследований. Принятые Комитетом Экспертов Российские рекомендации по ННСТ выделяют моногенные ННСТ (синдром Марфана, синдром Элерса-Данло, несовершенный остеогенез и др.), которые можно заподозрить на основе результатов клинико-инструментального обследования в строгом соответствии с согласованными международными критериями [11, 16, 23], а при наличии такой возможности уточнить при молекулярно-ге-

нетическом исследовании. В тех же случаях, когда не удается диагностировать одно из ННСТ, а клинические данные и внешние и/или висцеральные признаки дают основание для подозрений на наследственный дефект соединительной ткани, Российские рекомендации предлагают выделять один из семи предложенных нами диспластических синдромов и фенотипов (ДСиФ). Среди них названы ПМК, марфаноидная внешность (МВ), марфаноподобный, элерсоподобный, смешанный и неклассифицируемый фенотипы и синдром гипермобильности суставов [2].

В силу изложенного проблему ВСС следует рассматривать с позиций существования конкретных моногенных ННСТ и ДСиФ. В самом деле, основной причиной ВСС у пациентов с синдромом Марфана и ряда родственных ему ННСТ, является расслоение и разрыв аорты. Синдром Элерса-Данло и элерсоподобный фенотип нередко сопровождаются аномалиями развития мелких артерий и чреваты разрывом аневризм. Электрическая нестабильность миокарда нередко становится причиной ВСС при самых разных наследственных заболеваниях, к которым относятся аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка, синдромы предвозбуждения и различные наследственные каналопатии, проявляющиеся известными синдромами удлиненного или укороченного QT, синдромом Бругада и др. [12]. С другой стороны, патологические мутации различных генов могут иметь сходные внешние и висцеральные проявления и протекать с признаками системного вовлечения или без них. Так, замечено, что при синдроме пролапса весьма часто выявляются признаки нарушений электрогенеза миокарда, феномены предвозбуждения, признаки вовлечения костно-скелетной системы, кожи и суставов [7]. Все это свидетельствует о необходимости детального анализа причин ВСС в каждом конкретном клиническом случае и бесперспективности поиска причин в рамках весьма расплывчатого и неопределенного понятия ДСТ, без конкретизации характера патологии.

Итак, если обсуждать причины ВСС у больных с синдромом Марфана и ряда родственных ему ННСТ, то основной из них является расслоение и разрыв аорты. Известно, что около 1-2% смертельных случаев связано с разрывом и расслоением аорты [27]. При этом пациенты с разрывом аорты на фоне различных ННСТ составляют не более 7% от общего количества пациентов с диссекцией аорты [30]. При кажущемся небольшом количестве пациентов, только в США количество случаев ВСС при расслоения и разрыва аорты на фоне заболеваний соединительной ткани составляет около 3500 в год. У пациентов с синдромом Марфана отмечается более высокая смертность при расслоении аорты, по сравнению с другими пациентами (40% при синдроме Марфана и 21% в целом при расслоении аорты). Кроме того, расслоение аорты у таких пациентов встречается в среднем в возрасте 27 лет, и может явиться первым осложнением данного заболевания.

Традиционно показаниями для операции у пациентов с широкой аортой является размер аорты более 55 мм, однако у пациентов с синдромом Марфана и родственными заболеваниями расслоение аорты может

происходить при меньших размерах. Именно поэтому, так важно своевременное выявление пациентов с высоким риском расслоения аорты и направление их на оперативное вмешательство. В соответствии с последними рекомендациями Европейского кардиологического общества (ESC) по ведению пациентов с наследственными заболеваниями сердца выделены несколько показаний для кардиохирургического вмешательства у пациентов с синдромом Марфана [10]. Пациент с синдромом Марфана должен быть направлен на операцию, если размер аорты на уровне синусов Вальсальвы более 50 мм. В том случае, если размер аорты 46-50 мм, пациенту должна быть рекомендована операция при наличии семейного анамнеза диссекции аорты, прогрессирующей дилатации аорты на 2 и более мм в год, наличии тяжелой аортальной или митральной регургитация или планируемой беременности [10].

В случае если другие отделы аорты более 50 мм, пациент должен быть дополнительно осмотрен кардиохирургом для определения показаний к оперативному лечению. Учитывая тот факт, что у ряда пациентов отмечается внезапная быстрая прогрессия размеров аорты, все пациенты с синдромом Марфана должны проходить динамическое наблюдение, включающее эхокардиографию [10].

Следует помнить, что абсолютные значения ширины аорты для отбора на операцию весьма условны и расслоение аорты у пациентов с синдромом Марфана может возникнуть при меньших размерах. Кроме того, размер аорты в значительной степени коррелирует с ростом пациентов. Именно поэтому для расчета критического значения ширины аорты следует учитывать целый ряд показателей, среди которых наиболее известен т.н. Z критерий, который представляет собой отношение диаметра аорты в сантиметрах к площади поверхности тела в квадратных метрах [21].

Учитывая увеличивающуюся продолжительность жизни пациентов с синдромом Марфана, а также тенденцию к увеличению массы тела с возрастом более достоверным у пациентов старших возрастных групп может быть использование другого индекса представляющего собой отношение площади сечения аорты (см²) к росту (м) [29]. Значение индекса более 10 говорит о высоком риске диссекции аорты. Тактика ведения таких пациентов должна обсуждаться с кардиохирургом. Благодаря совершенствованию хирургической тактики и отработке принципов своевременного отбора пациентов для хирургической коррекции, в последние три десятилетия удалось существенно снизить смертность от разрыва аорты (70% в 1972, 48% в 1995), а продолжительность жизни таких пациентов существенно возросла (32±16 лет в 1972 до 45±17 лет в 1998) [18].

Среди перечисленных выше ДСиФ наиболее значимым, в контексте обсуждаемой темы, является первичный синдром ПМК, к которому следует относить семейный ПМК (familial mitral valve prolapse - ММ 157700) и миксоматозный ПМК (myxomatous mitral valve prolapse - ММ 607829 или ММ 610840). Внезапная смерть является редким осложнением ПМК, наблюдающимся менее чем в 0,2% случаев за время длительного наблюдения, с ежегодной смертностью

менее 0,1% [7], что соответствует таковой в общей популяции. Согласно руководству по ведению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и предотвращению внезапной сердечной смерти [8] пролапс митрального клапана, как правило, не представляет угрозы для жизни, и его связь с ВСС никогда не была убедительно показана. Из шести проведенных к настоящему времени про- и ретроспективных исследований (табл. 1), в которых анализировалась смертность при ПМК, лишь в одном ВСС превышала 0,2%, но в нем, однако, использовались устаревшие эхокардиографические критерии диагностики ПМК в М-режиме, что заставляет сомневаться в чистоте отобранной группы [26].

Однако в большинстве патологоанатомических исследований были получены несколько иные данные относительно частоты ПМК как одной из причин внезапной смерти. В статье D.Corrado et al. [15] из 163 внезапно умерших молодых людей у 17 при вскрытии был диагностирован ПМК с выраженными признаками миксоматозной дегенерации. Большинство умерших с ПМК были молодые бессимптомные женщины без значимой митральной регургитации. Лишь у 8 из них диагноз был установлен еще при жизни. С приблизительно той же частотой (28 случаев из 270) были выявлены гистологические критерии ПМК во взрослой популяции внезапно умерших людей в исследовании S.Chugh et al. [14]. Эти данные свидетельствуют о том, что миксоматозный ПМК может отвечать приблизительно за 10% случаев ВСС, т.е. является довольно частой ее причиной.

Непосредственной причиной ВСС при пролапсе МК, вероятно, является желудочковая тахикардия - опубликованы данные о большей частоте сложных желудочковых нарушений ритма при суточном мониторинге ЭКГ у внезапно умерших пациентов с ПМК, у некоторых пациентов отмечено удлинение интервала QT [7].

Однако вопрос о том, что именно является субстратом возникновения злокачественных желудочковых нарушений ритма, ведущих к ВСС при ПМК, остается не вполне ясным. Сама клапанная патология вряд ли является причиной желудочковых аритмий, но может способствовать их возникновению в силу своего влияния на миокард [8]. В приведенном выше исследовании D.Corrado et al. лишь у 5 (3%) был выявлен только ПМК. У остальных 12 умерших помимо ПМК при гистологическом исследовании были выявлены различные аномалии строения миокарда, среди которых участки атрофии миокарда и его жирового замещения в правом желудочке (в 9 случаях), хаотичное располо-

жение миофибрилл без гипертрофии левого желудочка (в 2 случаях) и лимфоцитарная инфильтрация (в 1 случае). В двух случаях также выявлены фасцикулоэнтрикулярные волокна Махайма и дисперсия атриоэнтрикулярного соединения по фетальному типу. Таким образом, в большинстве случаев у внезапно умерших лиц с ПМК при гистологическом исследовании выявляется аритмогенный субстрат в миокарде, чаще всего в правом желудочке [15].

Также в исследовании R.Loire et al. [24] при анализе 1000 вскрытий лиц моложе 65 лет, умерших внезапной смертью, было выявлено 125 ПМК, из которых только 14 не сочетались с другой сердечно-сосудистой патологией. В исследовании V.J.Maron et al. из 134 внезапно умерших молодых спортсменов - только у 2% был выявлен ПМК без иной патологии, в остальных случаях имелся иной патологический субстрат, который мог послужить причиной развития злокачественных нарушений ритма и ВСС [25].

Выявление патологического субстрата для возникновения желудочковых нарушений ритма при ПМК возможно и прижизненно с использованием современных визуализирующих методик. В работе Y.Nan et al., при проведении магнитно-резонансной томографии сердца, позднее накопление гадолиния в папиллярных мышцах (признак фиброза - возможного аритмогенного субстрата) было выявлено у 10 из 16 (63%) пациентов с ПМК и ни у одного из 10 контрольных субъектов. При этом, позднее накопление гадолиния в папиллярных мышцах чаще встречалось в подгруппе пациентов с ПМК и сложными желудочковыми нарушениями ритма [20].

Известная роль желудочковых нарушений ритма в развитии ВСС у пациентов с ПМК сделала необходимым поиск предикторов их развития. Так по данным A.Zuppiroli et al. [32] только женский пол и толщина передней створки МК являются независимыми предикторами возникновения сложных желудочковых нарушений ритма по результатам мультивариантного анализа ($p < 0,01$). По результатам исследования Y.Turker et al. [31], включившем 58 пациентов с ПМК, таким предиктором является только лишь умеренная и тяжелая митральная регургитация. В исследовании M.Aksay et al. также была подтверждена значимость морфологических особенностей митрального клапана, а именно толщины передней створки, в качестве предиктора развития желудочковой тахикардии при ПМК [9].

Согласно руководству ESC по внезапной сердечной смерти стратификация риска ВСС при ПМК проводится по следующим критериям: остановка

Таблица 1. сердца или ЖТ в анамнезе (класс I), избыточные, миксоматозные створки, семейный анамнез ВСС, QT интервал и QT дисперсия, частые или сложные желудочковые нарушения ритма, митральная регургитация (класс II, уровень доказательности: C) [28].

Риск внезапной смерти при ПМК

Автор	Число пациентов с ПМК	Число ВСС	Период наблюдения	Частота ВСС в год
Nishimura et al., 1985 [26]	237	3	6 лет	0,4
Duren et al., 1988 [17]	300	3	6 лет	0,2
Zuppiroli et al., 1995 [33]	316	3	102 месяца	0,1
Kim et al., 1996 [22]	229	1	76 месяцев	0,1
Fauchier, 1996	61	1	71 месяц	0,1

Наибольшее внимание заслуживают особые подгруппы ПМК с высоким риском развития ВСС. К такому следует относить пациентов с тяжелой митральной недостаточностью, обусловленной молотящей створкой МК - грозного осложнения пролапса, существенно влияющего на прогноз. По данным F.Grignoni et al. [19] из 348 пациентов за период десятилетнего наблюдения 25 умерли внезапно. Частота внезапной смерти составила 1,8% в год, ее предикторами по данным мультивариантного анализа были: функциональный класс по NYHA, фракция выброса левого желудочка и наличие фибрилляции предсердий. Хирургическая коррекция митральной недостаточности у 186 из 348 пациентов привела к достоверному снижению риска внезапной смерти. Однако официальная позиция ACC/AHA/ESC следующая: эффективность пластики или протезирования митрального клапана для снижения риска ВСС у пациентов с ПМК, выраженной митральной регургитацией и серьезными желудочковыми аритмиями не установлена (класс IIb, уровень доказательности: C) [8].

Для вторичной профилактики внезапной смерти при ПМК, согласно рекомендациям ESC следует использовать имплантацию кардиовертера-дефибриллятора (класс I, уровень доказательности: мнение членов рабочей группы). Для первичной профилактики не показано применение бета-блокаторов (класс III, уровень доказательности: мнение членов рабочей группы) [28]. В целом, можно заключить, что ПМК представляет серьезную обеспокоенность в основном за счет высокой частоты этой ННСТ в общей популяции [13].

Другим клинически значимым диспластическим фенотипом, согласно полученным за последние годы в нашей лаборатории данным, является МВ. Именно лица с МВ имеют наибольший риск развития фибрилляции предсердий [1] и кальцифицирующего стеноза аорты [6]. У них чаще, по сравнению с другими диспластическими фенотипами, регистрируются клини-

чески значимые желудочковые и предсердные нарушения ритма (неопубликованные данные). Вместе с тем, вопрос о взаимосвязи МВ с ВСС требует специального изучения. Точно также необходим специальный анализ взаимосвязи ВСС с другими диспластическими синдромами и фенотипами.

Помимо вышеперечисленных ДСиФ, определенную роль в развитии ВСС может играть синдром соединительнотканной дисплазии сердца (СТДС) [2]. В самом деле, нередко можно наблюдать у одного пациента множество малых аномалий и миксоматозные изменения соединительнотканного каркаса сердца при минимальном вовлечении створок митрального клапана. В клинической практике мы достаточно часто наблюдали подобные случаи и отмечали их связь с нарушениями ритма, что делает оправданным дальнейший поиск причинно-следственных связей между СТДС и ВСС. Косвенным подтверждением существования такой взаимосвязи служит вышеупомянутая работа D.Corrado et al. (1997), в которой показана широкая распространенность других сердечных аномалий среди внезапно умерших лиц молодого возраста [15].

В настоящее время предупреждение ВСС при ННСТ должно сводиться к своевременной диагностике моногенных ННСТ, различных ДСиФ и синдрома СТДС, выявлению у них сосудистых аномалий и, прежде всего, расширения аорты, а также клинически значимых аритмий.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что формирующийся в последние десятилетия миф о ДСТ как одной из основных причин ВСС не продуктивен и не способен обеспечить совершенствования профилактики фатальных осложнений различных ННСТ. Лишь на основе развития молекулярной генетики и углубления знаний о природе генетических нарушений соединительной ткани можно помочь больным, находящимся в зоне повышенного риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давтян К.У. «Диспластические синдромы и фенотипы как возможный предиктор развития фибрилляции предсердий у больных с ишемической болезнью сердца», Автореф. канд. дис.- СПб.- 2010.- 22с.
2. Земцовский Э.В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце. СПб.- "Ольга".- 2007.- 80с.
3. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации // Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», №8(6), 2009, 24 с.
4. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов // Изд-во ООО «Типография БЛАНКОМ» Омск, 2007. 188с.
5. Сорокин М.А., Конев В.П. Дефекты клапанного и пристеночного эндокарда в аспекте внезапной смерти. В кн.: Дисплазия соединительной ткани. Материалы симпозиума. Омск, 2002. с. 46-48
6. Хасанова С.И. «Роль соединительнотканной дисплазии в формировании склеро-дегенеративных поражений аортального клапана». Автореф. канд. дис.- СПб.- 2010.- 22с.
7. ACC/AHA 2006 guidelines 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 // Journal of the American College of Cardiology 2006; 48, 3:e1-148.
8. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) // J Am Coll Cardiol. 2006 Sep 5;48(5):e247-346.
9. Akcay M. et al. Anterior mitral valve length is associated with ventricular tachycardia in patients with classical mitral valve prolapse: predictors of ventricular tachycardia in mitral valve prolapse // Pacing and Clinical Electrophysiology. 2010 Jun 10. [Epub ahead of print]
10. Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N. M.S. et al., ESC Guidelines for management of grown-up con-

- genital heart disease (new version 2010) // *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehq249
11. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B. et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997 // *American Journal of Medical Genetics* 1998; Vol. 77(1).- P. 31-37.
 12. Brawnwald's Heart Disease: Libby P., Bonow R., Zipes D. A textbook of cardiovascular medicine // 8th ed. W.B. Saunders Company. 2008.- 2297p.
 13. Cheng TO. Sudden Cardiac Death in Mitral Valve Prolapse // *Circulation*. 2001 Apr 24;103(16):E88-E88.
 14. Chugh SS, Kelly KL, Titus JL. Sudden cardiac death with apparently normal heart // *Circulation*. 2000;102:649-654.
 15. Corrado D, Basso C, Nava A et al. Sudden death in young people with apparently isolated mitral valve prolapse // *G Ital Cardiol*. 1998 May;28(5):600-2.
 16. De Paepe A, Devereux RB, Deitz HC, et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome // *Am. J. of Med. Genetics* 1996.- Vol. 62.- P. 417-426.
 17. Duren DR, Becker AE, Dunning AJ. Long-term follow-up of idiopathic mitral valve prolapse in 300 patients: a prospective study // *J Am Coll Cardiol*. 1988 Jan;11(1):42-7.
 18. Gray JR, Bridges AB, West RR et al: Life expectancy in British Marfan syndrome populations // *Clin Genet* 1998; 54: 124- 128.
 19. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Ling LH et al. Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet // *J Am Coll Cardiol*. 1999 Dec;34(7):2078-85.
 20. Han Y, Peters DC, Salton CJ, et al. Cardiovascular magnetic resonance characterization of mitral valve prolapse // *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1:294-303.
 21. Keane MG, Pyeritz RE. Medical Management of Marfan Syndrome // *Circulation* 2008;117;2802-2813.
 22. Kim S, Kuroda T, Nishinaga M et al. Relationship between severity of mitral regurgitation and prognosis of mitral valve prolapse: echocardiographic follow-up study // *Am Heart J*. 1996 Aug;132(2 Pt 1):348-55.
 23. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome // *J Med Genet* 2010.- 47.- 476-485
 24. Loire R, Tabib A. Unexpected sudden cardiac death. An evaluation of 1000 autopsies // *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1996 Jan;89(1):13-18.
 25. Maron BJ. The young competitive athlete: causes of sudden death, detection, preparticipation screening, and standards for disqualification with cardiac abnormalities // *CERP* 1997; 1:274-277.
 26. Nishimura RA, McGoon MD, Shub C et al. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse. Long-term follow-up of 237 patients // *N Engl J Med*. 1985 Nov 21;313(21):1305-9.
 27. Pearson G.D. et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on Research in Marfan Syndrome and Related Disorders // *Circulation*. - 2008. - Vol. 118. - N 7. - P.785 - 791.
 28. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology // *European Heart Journal* (2001) 22, 1374-1450
 29. Svensson LG, Khitin L, Aortic cross-sectional area/height ratio timing of aortic surgery in asymptomatic patients with Marfan syndrome // *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:360-1
 30. Tsai S-H. Et al The Characteristics of Acute Aortic Dissection among Young Chinese Patients: A Comparison between Marfan Syndrome and Non-Marfan Syndrome Patients // *Yonsei Med J* 50(2):239-244, 2009
 31. Turker Y, Ozaydin M, Acar G. et al. Predictors of ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse // *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010 Feb;26(2):139-45.
 32. Zuppiroli A, Mori F, Favilli S et al. Arrhythmias in mitral valve prolapse: relation to anterior mitral leaflet thickening, clinical variables, and color Doppler echocardiographic parameters // *Am Heart J*. 1994 Nov;128(5):919-27.
 33. Zuppiroli A, Rinaldi M, Kramer-Fox R et al. Natural history of mitral valve prolapse // *Am J Cardiol*. 1995 May 15;75(15):1028-32.