

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К КЛАССИФИКАЦИИ И ДИАГНОСТИКЕ (ОБЗОР)

УДК 577.17:616–018.2–07
Поступила 21.02.2014 г.



А.В. Клеменов, д.м.н., консультант;
А.С. Суслов, ординатор

Городская клиническая больница №30, Н. Новгород, 603157, ул. Березовская, 85а

Наследственные нарушения соединительной ткани — генетически и клинически разнородная группа заболеваний, объединенная общностью врожденных мезенхимальных нарушений, — одна из дискуссионных проблем клинической медицины. Долгое время в сфере внимания медицинской науки находились лишь «дифференцированные», имеющие согласованные рекомендации по диагностике моногенные синдромы, зарегистрированные в базе данных OMIM. При этом многочисленные неклассифицируемые формы с мультифакториальными механизмами развития, или так называемые диспластические фенотипы, не принимались во внимание при оценке прогноза и определении лечебной тактики. В обзоре приведены современные представления о номенклатуре наследственных нарушений соединительной ткани, рассмотрены диагностические критерии классифицируемых моногенных синдромов (синдромы Марфана и Элерса–Данло, MASS-фенотип, первичный пролапс митрального клапана, синдром гипермобильности суставов) и неклассифицируемых диспластических фенотипов (MASS-подобный фенотип, марфаноидная внешность, элерсоподобный фенотип, доброкачественная гипермобильность суставов, неклассифицируемый фенотип) в свете последних международных и отечественных рекомендаций. Врожденные мезенхимальные нарушения представлены в виде непрерывной последовательности по степени уменьшения клинической выраженности их проявлений и снижения прогностического значения («фенотипический континуум»): от моногенных синдромов через диспластические фенотипы к неклассифицируемому фенотипу. Подчеркнуты трудности клинической идентификации наследственных нарушений соединительной ткани, связанные с неспецифичностью внешних и висцеральных маркеров «слабости» соединительной ткани и с определенной условностью диагностических критериев. Отражены дискуссионные вопросы диагностики и трактовки клинического значения отдельных наследственных нарушений соединительной ткани.

Ключевые слова: наследственные нарушения соединительной ткани; фенотипический соединительнотканый континуум; диспластические синдромы и фенотипы.

English

Hereditary Connective Tissue Disorders: a Modern Approach to Classification and Diagnosis (Review)

A.V. Klemenov, D.Med.Sc., Consultant;
A.S. Suslov, Resident Physician

City Clinical Hospital No.30, Berezovskaya St., 85a, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603157

Hereditary connective tissue disorders — a genetically and clinically heterogeneous group of diseases united by common congenital mesenchymal abnormalities — is one of the most debatable problems of clinical medicine. A great while, from the whole variety of hereditary connective tissue disorders, only “differentiated” (with concerted diagnostic recommendations), monogenic syndromes registered in OMIM, have been the focus of attention of medical community. However, numerous unclassifiable forms with multi-factorial development mechanisms or so called dysplastic phenotypes have not been taken into account when estimating the disease prognosis and determining treatment policy. The review represents the current concepts of the nomenclature of hereditary connective tissue disorders, and considers the diagnostic criteria of the classified monogenic syndromes (Marfan syndrome and Ehlers-Danlos syndrome, MASS-phenotype, primary mitral valve prolapse, joint hypermobility syndrome) and unclassifiable dysplastic phenotypes (MASS-like phenotypes, marfanoid appearance, Ehlers-like phenotype, benign joint hypermobility, unclassifiable phenotype) in the view of recent international and domestic recommendations. Congenital mesenchymal disorders have been represented in the form of a continuous list in order of decreasing clinical intensity of their manifestations and prognostic

Для контактов: Клеменов Алексей Викторович, тел. моб. +7 910-389-96-11, e-mail: klemenov_av@list.ru

value reduction (“phenotypic continuum”): from monogenic syndromes through dysplastic phenotypes to unclassifiable phenotypes. The authors have laid emphasis on the difficulties of clinical identification of hereditary connective tissue disorders related to non-specificity of external and visceral markers of connective tissue weakness and certain conventionality of diagnostic criteria. The review has shown the debating aspects of diagnosis and interpretation of clinical significance of some hereditary connective tissue disorders.

Key words: hereditary connective tissue disorders; phenotypic connective tissue continuum; dysplastic syndromes and phenotypes.

Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) — генетически и клинически разнородная группа заболеваний, объединенная общностью врожденных мезенхимальных нарушений, — одна из наиболее дискуссионных проблем клинической медицины. Многие годы в сфере внимания специалистов находились лишь «дифференцированные», имеющие согласованные рекомендации по диагностике моногенные синдромы, сопряженные с мутацией генов белков внеклеточного матрикса, рецепторов ростовых факторов и матриксных металлопротеиназ. И хотя число таких синдромов, многие из которых зарегистрированы в базе данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), к настоящему времени превышает 250 [1], их распространенность в популяции и, соответственно, медико-социальное значение относительно невелики. Гораздо чаще приходится сталкиваться с многочисленными недифференцированными (неклассифицируемыми) формами ННСТ с мультифакториальными механизмами развития (так называемые диспластические фенотипы). Их проявления (обычно не столь яркие) не укладываются ни в одну из классифицируемых наследственных болезней, а клинический диапазон простирается вплоть до переходных, трудно отличимых от нормы вариантов. При этом если клиническое значение моногенных синдромов подробно изучено, а диагностические критерии известны, то диспластические фенотипы продолжают оставаться некой однородной массой, обычно игнорируемой на практике. Первая попытка их систематизации и формулировки диагностических критериев была принята в Национальных рекомендациях по ННСТ (Россия), принятых в 2009 г. [2] и пересмотренных в 2012 г. [3].

Цель обзора — показать клиническое многообразие врожденных мезенхимальных нарушений, подчеркнуть трудности их идентификации, отразить спорные и нерешенные вопросы, касающиеся диагностики и клинического значения ННСТ.

К ННСТ, имеющим согласованные рекомендации по диагностике, относятся синдромы Марфана и Элерса–Данло, MASS-фенотип, первичный пролапс митрального клапана, синдром гипермобильности суставов.

Синдром Марфана — аутосомно-доминантная патология, в основе которой лежат мутации гена фибриллина-1 (FBN1). Несмотря на очевидные успехи лекарственной терапии и хирургических методов

лечения [4–7], синдром Марфана продолжает представлять серьезную проблему в связи с риском расслоения аорты, который угрожает по крайней мере каждому десятому больному в возрасте до 40 лет [8, 9]. Установление патогенетической роли трансформирующего β -фактора роста (TGF- β) позволило лучше понять происхождение известных клинических проявлений синдрома Марфана и обозначить новые перспективы консервативного лечения данной патологии с применением фармакологических средств, уменьшающих концентрацию TGF- β [10–16].

Диагностика синдрома Марфана основана на Гентских критериях (Ghent nosology, 1996; 2010). В их последней, пересмотренной, версии [17] упразднено деление на большие и малые признаки, ряд малых признаков исключен. Одновременно выделено два наиболее специфичных признака — дилатация и/или расслоение аорты и эктопия хрусталика, предложена балльная оценка остальных признаков для расчета степени системного вовлечения соединительной ткани и установлен значимый для диагностики порог в 7 баллов. Достоинства и ограничения пересмотренной версии Гентских критериев продолжают обсуждаться. Сопоставление диагностической ценности новых и старых критериев на материале 1009 пробандов с подтвержденной мутацией гена FBN1 показало, что диагноз синдрома Марфана по версии 2010 г. может быть констатирован у 83% обследованных, а по версии 1996 г. — у 89% [18]. Применение новых критериев к диагностике заболевания у 164 больных с установленным синдромом Марфана не позволило подтвердить диагноз в 9% случаев из-за меньшего диагностического веса эктазии твердой мозговой оболочки и недооценки дилатации аорты у пациентов с высоким значением площади поверхности тела [19].

Синдром Элерса–Данло — гетерогенная группа коллагенопатий с различными типами наследования и общими клиническими проявлениями в виде гипермобильности суставов и повышенной эластичности кожи. В основе этих изменений лежат мутации генов коллагенов, протеогликанов и тенасцина-X или ферментов, участвующих в посттрансляционной модификации коллагена [16, 20–24]. Диагностика синдрома Элерса–Данло основана на Вильфраншских критериях (Villefranche nosology, 1997) [25]. Вместо признаваемых ранее десяти типов болезни в этих критериях выделены шесть: классический, гипермобильный, сосудистый, кифосколиотический, артро-

халазийный и дерматоспарактический; для каждого из них определены большие и малые диагностические критерии [3, 23, 25, 26]. Тем не менее сообщения о новых генетических и клинических вариантах синдрома продолжают появляться, побуждая к дискуссии о необходимости уточнения Вильфраншских критериев [24, 27, 28]. Наиболее распространенным считается классический тип синдрома, на его долю приходится до 90% больных [29, 30]; приблизительно у 50% из них идентифицируется мутация в гене COL5A1 или COL5A2 [31]. Большими критериями классического типа синдрома Элерса–Данло являются повышенная растяжимость кожи, гипермобильность суставов и широкие атрофические рубцы; наличие хотя бы одного из критериев достаточно для клинической диагностики [25].

MASS-фенотип (марфаноподобный синдром) — акроним, обозначающий пролапс митрального клапана, миопию (Mitral valve prolapse, Myopia), расширение аорты (Aortic dilatation), изменения кожи (Skin) и костей скелета (Skeleton). MASS-фенотип можно диагностировать при пограничном и непрогрессирующем расширении корня аорты, наличии хотя бы одного скелетного проявления, особенно деформации грудной клетки [32], и признаков системного вовлечения соединительной ткани на 5 баллов и более. Поскольку MASS-фенотип, как и синдром Марфана, может быть вызван гетерозиготными мутациями гена FBN1 [33], его трудно (если вообще возможно) отличить от синдрома Марфана с неполным набором признаков или от «возникающего» синдрома Марфана при обследовании отдельного индивидуума, особенно в детстве.

Пролапс митрального клапана диагностируется при систолическом смещении одной или обеих створок митрального клапана за линию клапанного кольца в парастернальной продольной позиции более чем на 2 мм [3, 34]. Морфологическим субстратом **первичного пролапса митрального клапана** как одного из вариантов ННСТ выступает миксоматоз клапанных створок, отражающий дезорганизацию коллагеновых фибрилл и накопление в них кислых гликозаминогликанов [35–38]. Представления о влиянии TGF- β на прогрессирование миксоматозной дегенерации [35, 39, 40] помогают объяснить природу этого явления и открывают новые возможности профилактики митральной регургитации у таких больных.

Первичный пролапс митрального клапана оказался самым распространенным среди классифицируемых ННСТ [41]. При этом частота его выявления существенно зависит от выбранного диагностического порога глубины пролабирования, толщины створок, а также возраста лиц, вошедших в выборку. У лиц молодого возраста при использовании ультразвукового порога в 2 мм и более пролапс диагностировался в 10% случаев, 3 мм и более — в 4,3% слу-

чаев [42, 43]. Распространенность «классического» пролапса (с утолщением створок в 5 мм и более), по данным Фремингемского исследования, составляет не более 1,3% [34, 44]. Неклассический вариант патологии (пролабирование более 2 мм без утолщения створок) встречался в популяции молодых людей чаще — в 3% случаев [42, 43], что, однако, гораздо меньше, чем сообщалось ранее [45–50]. Прежние сведения о более высокой распространенности пролапса митрального клапана являлись следствием его гипердиагностики на заре внедрения в клиническую практику эхокардиографии, экстраполяции результатов отдельных наблюдений на популяцию в целом и отсутствия однозначных критериев диагноза [51–55].

Переоценке подверглись и прежние представления о распространенности и тяжести осложнений первичного пролапса митрального клапана. В вышедших на рубеже XXI в. статьях с красноречивыми названиями: «Тайны пролапса», «Время для свежего взгляда», «Старые представления уступают место новым данным», «Венецианский купец или много шума из ничего», «Когда пролапс становится настоящей болезнью?» [52, 56–60] — отстаивалось мнение о том, что серьезные осложнения встречаются у пациентов с пролапсом митрального клапана не намного чаще, чем у лиц без этого дефекта. В ряде исследований, в частности, не нашли подтверждения сведения о тесной связи митрального пролапса с мозговым инсультом [51, 61], инфекционным эндокардитом [62], другими осложнениями [51, 52], впрочем, иные наблюдения свидетельствуют об обратном [63–66]. Не исключено, что патогенетическая связь первичного пролапса митрального клапана с некоторыми осложнениями (мозговой инсульт, серьезные нарушения сердечного ритма) может реализовываться и без прямого участия «клапанного» механизма, например за счет присутствия ННСТ активации вегетативной нервной системы, нейроэндокринных дисфункций или нарушений гемостаза [63, 67–71].

К настоящему времени разработаны четкие диагностические критерии пролапса митрального клапана [34, 63, 72, 73], а также выделены варианты патологии, ассоциированные с различной степенью риска и разным прогнозом, в том числе серьезным [52, 63, 74–76]. Для стратификации риска у больных с пролапсом митрального клапана существенны параметры глубины пролабирования, толщины створок и степени митральной регургитации [72]. При высокой степени митральной регургитации и толщине створки более 5 мм (признак ее миксоматозной дегенерации) вероятность гемодинамических расстройств достоверно повышается [73]. Пока остается неясным вопрос о генетической однородности, а также о клинических и прогностических различиях диффузного (Barlow's valve) и частичного миксоматоза клапанных

створок [37, 63]. Кроме того, как показано в литературе [7, 43, 77, 78], нарушения общей гемодинамики при первичном пролапсе митрального клапана происходят не только посредством механизма митральной недостаточности, но и через диастолическую дисфункцию и снижение сократительной способности миокарда, которые обусловлены поражением интрамиокардиальной соединительной ткани.

В основе **синдрома гипермобильности суставов** лежат мутации генов, кодирующих коллаген, эластин, фибриллин и тенасцин-Х, приводящие к слабости суставных связок. В настоящее время при диагностике гипермобильности суставов используется девятибалльная шкала Р. Beighton [79], сопоставление с ранее предложенными шкалами (Carter and Wilkinson, Rotès-Quérol) продемонстрировало ее валидность [80]. Гипермобильность суставов, составляющая не менее 4 баллов по шкале Beighton, и артралгии не менее чем в четырех суставах продолжительностью от трех месяцев являются большими диагностическими критериями данной патологии. Основной клинической проблемой, связанной с гипермобильностью суставов, считается хронический болевой синдром [81–83], часто индуцирующий депрессию и тревогу [84–86]. Артралгии, связанные с синдромом гипермобильности суставов, нередко выступают причиной затянувшегося диагностического поиска [87, 88] и диагностических ошибок [89, 90]. Предполагаемая связь между гипермобильностью суставов и остеоартрозом до сих пор остается недоказанной [81].

Отдельной проблемой для пациентов с синдромом гипермобильности суставов является сопутствующая патология мочеполовой системы как отражение системного соединительнотканного дефекта. Распространенность пролапса гениталий [87, 91–93] и недержания мочи [87, 93–96], пузырно-мочеточникового рефлюкса [97] и инфекции мочевыводящих путей [87], частое сочетание этих нарушений с недержанием кала [91, 94, 95] — все это опровергает представление о «доброкачественном» характере синдрома гипермобильности суставов (в английской транскрипции «benign joint hypermobility syndrome»).

Неклассифицируемые ННСТ, имеющие, как правило, мультифакториальную природу и не подходящие под согласованные критерии диагностики, встречаются в повседневной практике гораздо чаще. Их клиническое многообразие систематизировано в следующие варианты: MASS-подобный фенотип, марфаноидная внешность, элерсоподобный фенотип, доброкачественная гипермобильность суставов, неклассифицируемый фенотип. Первые два из них фенотипически напоминают синдром Марфана, два следующие — синдром Элерса–Данло, не отвечая полностью критериям диагноза указанных состояний. В основу диагностики неклассифицируемых ННСТ по-

жены те же принципы (совокупность внешних и висцеральных фенотипических проявлений), что используются при выявлении ННСТ, имеющих согласованные рекомендации, однако диагностические критерии при этом более «мягкие» [41, 98].

MASS-подобный (марфаноподобный) фенотип характеризуется пограничным значением размера корня аорты в сочетании с миопией и/или пролапсом митрального клапана и наличием признаков системного вовлечения соединительной ткани менее 5 баллов (в отличие от MASS-фенотипа, при котором вовлечение составляет 5 баллов и более).

Марфаноидная внешность характеризуется только признаками вовлечения костной системы (не менее четырех признаков [41]) при отсутствии висцеральных изменений. При этом допускаются менее строгие скелетные изменения, чем те, что необходимы для констатации синдрома Марфана, но наличие долихостеномелии и арахнодактилии обязательно [3]. Взглядам о безобидном характере марфаноидной внешности (ввиду отсутствующих изменений внутренних органов), кажется, суждено подвергнуться пересмотру в свете последних данных. Показано [99], что лица молодого возраста с марфаноидной внешностью достоверно отличаются от своих сверстников более высокой активностью симпатoadреналовой системы и более существенными (хотя и не выходящими за пределы нормы) значениями диаметра корня аорты, толщины стенок и массы миокарда. Несомненно интересны также представления о марфаноидной внешности как предикторе фибрилляции предсердий и склеродегенеративных поражений аортального клапана [100–102].

Главное условие отнесения пациента к **элерсоподобному фенотипу** — наличие не менее двух признаков вовлечения кожи, исключая большие критерии синдрома Элерса–Данло.

Доброкачественную гипермобильность суставов констатируют при выявлении избыточного диапазона движений в суставах, но (в отличие от синдрома гипермобильности суставов) без клинической симптоматики [3]. Доброкачественная гипермобильность суставов оказалась наиболее частым диспластическим фенотипом, однако поскольку разброс показателей ее распространенности, приводимых разными авторами, велик (от 4–13% [103] до 44–50% [41, 104]), обсуждается необходимость ужесточения диагностических критериев [41, 105].

К **неклассифицируемому фенотипу** предложено относить случаи выявления не менее шести малых внешних и/или висцеральных признаков врожденной «слабости» соединительной ткани, не подпадающих под критерии других вышеназванных синдромов и фенотипов [3]. Внимание к нему проявлено в связи с распространенностью; клиническое значение этого фенотипа нуждается в уточнении [2, 106].

Неспецифичность внешних и висцеральных маркеров «слабости» соединительной ткани, известная условность диагностических критериев диспластических фенотипов (некоторые из которых отличаются не качественно, а количественно — по числу констатированных признаков) затрудняют распознавание отдельных ННСТ. В процессе диагностики следует руководствоваться своеобразной иерархией ННСТ: от моногенных синдромов через диспластические фенотипы к неклассифицируемому фенотипу и норме. Вслед за М. J. Glesby и R. E. Pyeritz [107] подобный непрерывный перечень принято обозначать термином «фенотипический континуум» [108]. В соответствии с этим подходом наличие признаков синдрома Марфана или Элерса–Данло исключает диагноз неклассифицируемых ННСТ. Наличие критериев MASS-фенотипа (в числе которых фигурируют пролапс митрального клапана и изменения скелета) не дает оснований говорить о первичном пролапсе митрального клапана или марфаноидной внешности. Точно так же диагноз первичного пролапса митрального клапана отвергает заключение о любом из диспластических фенотипов. Наконец, наименьший клинический и диагностический вес имеет неклассифицируемый фенотип.

Таким образом, к настоящему времени концепция ННСТ как обширного и недискретного множества разнообразных по симптоматике и прогнозу врожденных нарушений соединительной ткани оформилась; сформировалась классификация этих патологических состояний, сформулированы критерии их диагноза. В ходе дальнейших исследований предстоит уточнить клиническое значение отдельных классифицируемых ННСТ и особенно диспластических фенотипов.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература

1. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. СПб: Элби-СПб; 2009; 704 p.
2. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(S5): 2–24.
3. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр). Российский кардиологический журнал 2013; 1(Прил. 1): 1–32.
4. Trindade P.T. Losartan treatment in adult patients with Marfan syndrome: can we finally COMPARE? Eur Heart J 2013 Dec; 34(45): 3469–3471.
5. Di Eusanio M., Berretta P., Folesani G., Di Bartolomeo R. Aortic disease in Marfan syndrome: current role of surgery and thoracic endovascular aortic repair. G Ital Cardiol 2013 Jul–Aug; 14 (7–8): 538–547, <http://dx.doi.org/10.1714/1308.14462>.
6. Ramirez F., Dietz H.C. Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. Curr Opin Genet Dev 2007 Jun; 17(3): 252–258, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gde.2007.04.006>.
7. De Backer J. Cardiovascular characteristics in Marfan syndrome and their relation to the genotype. Verh K Acad Geneesk Belg 2009; 71(6): 335–371.
8. Cook J.R., Ramirez F. Clinical, diagnostic and therapeutic aspects of the marfan syndrome. Adv Exp Med Biol 2014; 802: 77–94, http://dx.doi.org/10.1007/978-94-007-7893-1_6.
9. Chiu H.-H., Wu M.-H., Chen H.-C., et al. Epidemiological profile of marfan syndrome in a general population: a national database study. Mayo Clin Proc 2014 Jan; 89(1): 34–42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.08.022>.
10. Gillis E., Van Laer L., Loeys B.L. Genetics of thoracic aortic aneurysm: at the crossroad of transforming growth factor- β signaling and vascular smooth muscle cell contractility. Circ Res 2013 Jul 19; 113(3): 327–340, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300675>.
11. Hartog A.W., Franken R., Zwinderman A.H., et al. Current and future pharmacological treatment strategies with regard to aortic disease in Marfan syndrome. Expert Opin Pharmacother 2012 Apr; 13(5): 647–662, <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2012.665446>.
12. Benke K., Ágg B., Szilveszter B., et al. The role of transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. Cardiol J 2013; 20(3): 227–234, <http://dx.doi.org/10.5603/CJ.2013.0066>.
13. Franken R., den Hartog A.W., de Waard V., et al. Circulating transforming growth factor- β as a prognostic biomarker in Marfan syndrome. Int J Cardiol 2013 Oct 3; 168(3): 2441–2446, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.03.033>.
14. Nataatmadja M., West J., Prabowo S., West M. Angiotensin II receptor antagonism reduces transforming growth factor beta and smad signaling in thoracic aortic aneurysm. Ochsner J 2013 Spring; 13(1): 42–48.
15. Akhurst R.J., Hata A. Targeting the TGF β signalling pathway in disease. Nat Rev Drug Discov 2012 Oct; 11(10): 790–811.
16. Choi J.C., LeMaire S.A. Thoracic aortic dissection: genes, molecules, and the knife. Tex Heart Inst J 2012; 39(6): 838–839.
17. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C., et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genetics 2010; 4: 476–485, <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2009.072785>.
18. Faivre L., Collod-Beroud G., Adès L., et al. The new Ghent criteria for Marfan syndrome: what do they change? Genet 2012 May; 81(5): 433–442, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01703.x>.
19. Radonic T., de Witte P., Groenink M., et al. Critical appraisal of the revised Ghent criteria for diagnosis of Marfan syndrome. Clin Genet 2011 Oct; 80(4): 346–353, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01646.x>.
20. Malfait F., De Paepe A. The Ehlers-Danlos syndrome. Adv Exp Med Biol 2014; 802: 129–143, http://dx.doi.org/10.1007/978-94-007-7893-1_9.
21. Petersen J.W., Douglas J.Y. Tenascin-X, collagen, and Ehlers-Danlos syndrome: tenascin-X gene defects can protect against adverse cardiovascular events. Med Hypotheses 2013 Sep; 81(3): 443–447, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2013.06.005>.
22. Ritelli M., Dordoni C., Venturini M., et al. Clinical and

molecular characterization of 40 patients with classic Ehlers-Danlos syndrome: identification of 18 COL5A1 and 2 COL5A2 novel mutations. *Orphanet J Rare Dis* 2013 Apr 12; 8: 58, <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-8-58>.

23. Byers P.H., Murray M.L. Heritable collagen disorders: the paradigm of the Ehlers-Danlos syndrome. *J Invest Dermatol* 2012 Nov 15; 132(E1): E6–E11, <http://dx.doi.org/10.1038/skinbio.2012.3>.

24. De Paepe A., Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet* 2012 Jul; 82(1): 1–11, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01858.x>.

25. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B., et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genetics* 1998; 1: 31–37, [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19980428\)77:1<31::AID-AJMG8>3.0.CO;2-O](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19980428)77:1<31::AID-AJMG8>3.0.CO;2-O).

26. Parapia L.A., Jackson C. Ehlers-Danlos syndrome — a historical review. *Br J Haematol* 2008 Apr; 141 (1): 32–35, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.06994.x>.

27. Lamrock E., Wills E., Fischer G. A case of mosaic Ehlers-Danlos syndrome. *Australas J Dermatol* 2012 Nov; 53(4): 278–280, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-0960.2011.00869.x>.

28. Winters K.A., Jiang Z., Xu W., et al. Re-assigned diagnosis of D4ST1-deficient Ehlers-Danlos syndrome (adducted thumb-clubfoot syndrome) after initial diagnosis of Marden-Walker syndrome. *Am J Med Genet A* 2012 Nov; 158A(11): 2935–2940, <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.35613>.

29. Steinmann B., Royce P.M., Superti-Furga A. Connective tissue and its heritable disorders. Molecular, genetic and medical aspects. New York; 2002; 432 p.

30. Malfait F., Wenstrup R.J., De Paepe A. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type. *Genet Med* 2010 Oct; 12(10): 597–605, <http://dx.doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181eed412>.

31. Morais P., Ferreira O., Magina S., et al. Classic Ehlers-Danlos syndrome: case report and brief review of literature. *Acta Dermatovenerol Croat* 2013 Aug; 21(2): 118–122.

32. Tocchioni F., Ghionzoli M., Pepe G., Messineo A. Pectus excavatum and MASS phenotype: an unknown association. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2012 Jun; 22(5): 508–513, <http://dx.doi.org/10.1089/lap.2012.0009>.

33. Wilson B.T., Jensen S.A., McAnulty C.P., et al. Juvenile idiopathic arthritis, mitral valve prolapse and a familial variant involving the integrin-binding fragment of FBN1. *Am J Med Genet A* 2013 Aug; 161(8): 2047–2051, <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.36011>.

34. Freed L.A., Benjamin E.J., Levy D., et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham heart study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1298–1304, [http://dx.doi.org/10.1016/S1062-1458\(02\)01019-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1062-1458(02)01019-X).

35. Aupperle H., Disatian S. Pathology, protein expression and signaling in myxomatous mitral valve degeneration: comparison of dogs and humans. *J Vet Cardiol* 2012 Mar; 14(1): 59–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvc.2012.01.005>.

36. Sainger R., Grau J.B., Branchetti E., et al. Human myxomatous mitral valve prolapse: role of bone morphogenetic protein 4 in valvular interstitial cell activation. *J Cell Physiol* 2012 June; 227(6): 2595–2604, <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.22999>.

37. Adams D.H., Rosenhek R., Falk V. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. *Eur Heart J* 2010 Aug; 31(16): 1958–1966, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq222>.

38. Valvular heart disease: a companion to Braunwald's heart disease. C.M. Otto, R.O. Bonow (editors). Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2009; 452 p.

39. Малев Э.Г., Земцовский Э.В., Омельченко М.Ю., Васина Л.В. Роль трансформирующего β -фактора роста в патогенезе пролапса митрального клапана. *Кардиология* 2012; 52(12): 34–39.

40. Geirsson A., Singh M., Ali R., et al. Modulation of transforming growth factor- β signaling and extracellular matrix production in myxomatous mitral valves by angiotensin II receptor blockers. *Circulation* 2012 Sep 11; 126(11 Suppl 1): S189–S197.

41. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Реева С.В. и др. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Итоги и перспективы. *Российский кардиологический журнал* 2013; 102(4): 38–44.

42. Малев Э.Г., Желнинова Т.А., Пулит В.В. и др. Распространенность пролапса митрального клапана в российской популяции. *Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова* 2011; 5: 113–118.

43. Малев Э.Г., Реева С.В., Тимофеев Е.В. и др. Современные подходы к диагностике и оценке распространенности пролапса митрального клапана у лиц молодого возраста. *Российский кардиологический журнал* 2010; 1: 35–41.

44. Freed L.A., Levy D., Levine R.A., et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1999 Jul 1; 341(1): 1–7, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199907013410101>.

45. Потапова М.В., Соколова О.Р., Садыков Р.З. Пролапс митрального клапана: норма или патология? *Вестник современной клинической медицины* 2009; 2(2): 29–33.

46. Краснопольская Н.С., Яшина Л.М., Григоричева Е.А. Внешние стигмы дисморфогенеза при малых аномалиях сердца и их взаимосвязь с эхокардиографическими изменениями у молодых людей в возрасте 20–24 лет. *Сибирский медицинский журнал* 2008; 3: 84–88.

47. Волкова И.И., Лукша Е.Б., Перекальская М.А., Останина Ю.О. Частота и некоторые характеристики пролапса митрального клапана у лиц, направленных на ультразвуковое исследование сердца по клиническим показаниям. *Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова* 2012; 3: 12–15.

48. Gupta R., Jain B.K., Gupta H.P., et al. Mitral valve prolapse: two dimensional echocardiography reveals a high prevalence in three to twelve year old children. *Indian Pediatr* 1992 Apr; 29(4): 415–423.

49. Zua M.S., Dziegielewski S.F. Epidemiology of symptomatic mitral valve prolapse in black patients. *J Natl Med Assoc* 1995 Apr; 87(4): 273–275.

50. Oladapo O.O., Falase A.O. Prevalence of mitral valve prolapsed in healthy adult Nigerians as diagnosed by echocardiography. *Afr J Med Med Sci* 2001 Mar–Jun; 30(1–2): 13–16.

51. Gilon D., Buonanno F.S., Joffe M.M., et al. Lack of evidence of an association between mitral-valve prolapse and stroke in young patients. *N Engl J Med* 1999; 41(1): 8–13, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199907013410102>.

52. Playford D., Weyman A.E. Mitral valve prolapse: time for a fresh look. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2(2): 73–81.

53. Schmeisser A., Flachskampf F.A. Mitral valve prolapse. *Z Kardiol* 2000; 89(4): 349–353.

54. Zuppiroli A., Mori F., Favilli S., et al. "Natural histories" of mitral valve prolapse. Influence of patient selection on cardiovascular event rates. *Ital Heart J* 2001; 2(2): 107–114.
55. Schmeisser A., Flachskampf F.A. Mitral valve prolapse. *Z Kardiol* 2000 Apr; 89(4): 349–353.
56. Bensaïd J. When should mitral valve prolapse be considered a real disease? *Ann Cardiol Angeiol* 2000; 49(7): 411–413.
57. Hayek E., Griffin B. Mitral valve prolapse: old beliefs yield to new knowledge. *Cleve Clin J Med* 2002; 69(11): 889–896.
58. Mulumudi M.S., Vivekananthan K. Mysteries of mitral valve prolapse. Proper treatment requires consideration of all clues. *Postgrad Med* 2001; 110(2): 43–44.
59. Stefanadis C., Toutouzas P. Mitral valve prolapse: the merchant of venice or much ado about nothing? *Eur Heart J* 2000; 21(4): 255–258.
60. Tagarakis G.I., Karantzis I., Tsolaki F., et al. Classic and non-classic forms of mitral valve prolapse. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012 Feb; 12(1): 2–4.
61. Mas J.L. Cardiopathies associated with a low embolic risk. *Rev Neurol* 1999; 155(9): 677–683.
62. Koegelenberg C.F., Doubell A., Orth H., Reuter H. Infective endocarditis in the Western Cape Province of South Africa: a three-year prospective study. *QJM* 2003; 96(3): 217–225.
63. Boudoulas K.D., Boudoulas H. Floppy mitral valve (FMV)/mitral valve prolapse (MVP) and the FMV/MVP syndrome: pathophysiologic mechanisms and pathogenesis of symptoms. *Cardiology* 2013; 126: 69–80, <http://dx.doi.org/10.1159/000351094>.
64. Karakurum B., Topçu S., Yildirim T., et al. Silent cerebral infarct in patients with mitral valve prolapse. *Int J Neurosci* 2005 Nov; 115(11): 1527–1537, <http://dx.doi.org/10.1080/00207450590957836>.
65. Barnett H.J., Laidlaw J.J. Unique experiences with intercontinental trials in stroke — part II. *Can J Neurol Sci* 2013 Sep; 40(5): 645–651.
66. Wand O., Prokupetz A., Grossman A., Assa A. Natural history of mitral valve prolapse in military. *Aircrew Cardiology* 2011; 118: 50–54, <http://dx.doi.org/10.1159/000324313>.
67. Pierangeli G., Cevoli S., Zanigni S., et al. The role of cardiac diseases in the comorbidity between migraine and stroke. *Neurol Sci* 2004 Oct; 25(Suppl 3): 129–131, <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-004-0270-z>.
68. Providencia R.A. Headache and cardiovascular disease: old symptoms, new proposals. *Future Cardiol* 2010 Sep; 6(5): 703–723, <http://dx.doi.org/10.2217/fca.10.76>.
69. Schwedt T.J. The migraine association with cardiac anomalies, cardiovascular disease, and stroke. *Neurol Clin* 2009 May; 27(2): 513–523, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2008.11.006>.
70. Blum A., Shapira Y., Yeganh S., Rabinkov M. Mitral valve prolapsed and thromboembolic events. *Isr Med Assoc J* 2001 Apr; 3(4): 282–283.
71. Martini F., Zuppiroli A., Gori A., et al. Platelet and blood clotting activation in patients with mitral valve prolapse. *Thromb Res* 1996 Aug 15; 83(4): 299–306.
72. Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Пропалс митрального клапана: современный взгляд на проблему. Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова 2011; 5: 25–30.
73. Bonow R.O., Carabello B.A., Chatterjee K. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008 Sep 23; 52(13): e1–e142, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.007>.
74. Bensaïd J. When should mitral valve prolapse be considered a real disease? *Ann Cardiol Angeiol* 2000; 49(7): 411–413.
75. Igondjo-Tchen S., Pages N., Bac P., et al. Marfan syndrome, magnesium status and medical prevention of cardiovascular complications by hemodynamic treatments and antisense gene therapy. *Magnes Res* 2003; 16(1): 59–64.
76. Katsi V., Vlaseros I., Tsartsalis D., et al. Mitral valve regurgitation: use of the standard and the latest echocardiographic techniques for establishing the diagnosis. *Hellenic J Cardiol* 2012 Sep–Oct; 53(5): 392–396.
77. Khan R., Sheppard R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor-beta in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia. *Immunology* 2006; 118(1): 10–24.
78. Малев Э.Г., Пшепий А.Р., Васина Л.В. и др. Ремоделирование миокарда и диастолическая дисфункция левого желудочка при пролапсе митрального клапана. *Российский кардиологический журнал* 2013; 100(2): 12–19.
79. Grahame R., Bird H.A., Child A. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome. *J Rheumatology* 2000; 7: 1777–1779.
80. Remvig L., Jensen D.V., Ward R.C. Are diagnostic criteria for general joint hypermobility and benign joint hypermobility syndrome based on reproducible and valid tests? A review of the literature. *J Rheumatol* 2007 Apr; 34(4): 798–803.
81. Remvig L., Jensen D.V., Ward R.C. Epidemiology of general joint hypermobility and basis for the proposed criteria for benign joint hypermobility syndrome: review of the literature. *J Rheumatol* 2007 Apr; 34(4): 804–809.
82. Grahame R. Joint hypermobility syndrome pain. *Curr Pain Headache Rep* 2009 Dec; 13(6): 427–433.
83. Simpson M.R. Benign joint hypermobility syndrome: evaluation, diagnosis, and management. *J Am Osteopath Assoc* 2006 Sep; 106(9): 531–536.
84. Baeza-Velasco C., Gély-Nargeot M.C., Bulbena Vilarrasa A., Bravo J.F. Joint hypermobility syndrome: problems that require psychological intervention. *Rheumatol Int* 2011 Sep; 31(9): 1131–1136, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-011-1839-5>.
85. Smith T.O., Easton V., Bacon H. The relationship between benign joint hypermobility syndrome and psychological distress: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2014 Jan; 53(1): 114–122.
86. Garcia-Campayo J., Asso E., Alda M. Joint hypermobility and anxiety: the state of the art. *Curr Psychiatry Rep* 2011 Feb; 13(1): 18–25, <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-010-0164-0>.
87. Adib N., Davies K., Grahame R., et al. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder? *Rheumatology (Oxford)* 2005 Jun; 44(6): 744–750, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh557>.
88. Bacić M.P., Perić P., Curković B., et al. Benign joint hypermobility syndrome — case report: unrecognized or undiagnosed condition? *Reumatizam* 2010; 57(1): 48–52.
89. Shanmugapriya V., Subashini B., Brindha K., Shobhana S. A 'benign' condition masquerading as arthritis. *BMJ Case Rep* 2013 Aug 5, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2013-010518>.

90. Mullick G., Bhakuni D.S., Shanmuganandan K., et al. Clinical profile of benign joint hypermobility syndrome from a tertiary care military hospital in India. *Int J Rheum Dis* 2013 Oct; 16(5): 590–594, <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185x.12024>.
91. Manning J., Korda A., Benness C., Solomon M. The association of obstructive defecation, lower urinary tract dysfunction and the benign joint hypermobility syndrome: a case-control study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003 Jun; 14(2): 128–132.
92. Mastoroudes H., Giarenis I., Cardozo L., et al. Prolapse and sexual function in women with benign joint hypermobility syndrome. *BJOG* 2013 Jan; 120(2): 187–192, <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12082>.
93. Mastoroudes H., Giarenis I., Cardozo L., et al. Lower urinary tract symptoms in women with benign joint hypermobility syndrome: a case-control study. *Int Urogynecol J* 2013 Sep; 24(9): 1553–1558, <http://dx.doi.org/10.1007/s00192-013-2065-3>.
94. Jha S., Arunkalaivanan A.S., Situnayake R.D. Prevalence of incontinence in women with benign joint hypermobility syndrome. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007 Jan; 18(1): 61–64, <http://dx.doi.org/10.1007/s00192-006-0096-8>.
95. Arunkalaivanan A.S., Morrison A., Jha S., Blann A. Prevalence of urinary and faecal incontinence among female members of the Hypermobility Syndrome Association (HMSA). *J Obstet Gynaecol* 2009 Feb; 29(2): 126–128, <http://dx.doi.org/10.1080/01443610802664747>.
96. Smith M.D., Hussain M., Seth J.H., et al. Stress urinary incontinence as the presenting complaint of benign joint hypermobility syndrome. *JRSM Short Rep* 2012 Sep; 3(9): 66, <http://dx.doi.org/10.1258/shorts.2012.012005>.
97. Beiraghdar F., Rostami Z., Panahi Y., et al. Vesicourethral reflux in pediatrics with hypermobility syndrome. *Nephrourol Mon* 2013 Sep; 5(4): 924–927, <http://dx.doi.org/10.5812/numonthly.10770>.
98. Malfait F., Hakim A.J., De Paepe A., et al. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. *Rheumatology* 2006; 45: 502–507, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kei268>.
99. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Реева С.В. и др. О частоте нарушений ритма сердца и показателях его вариабельности у лиц с марфаноидной внешностью. *Вестник аритмологии* 2010; 59: 47–52.
100. Давтян К.У., Лобанов М.Ю. Роль наследственных нарушений структуры и функции соединительной ткани в развитии пароксизмов фибрилляции предсердий у больных с ишемической болезнью сердца и стенокардией напряжения. *Артериальная гипертензия* 2008; 14(2, Прил. 2): 5–10.
101. Парфенова Н.Н., Хасанова С.И., Митрофанова Л.Б. и др. Роль наследственных механизмов в возникновении склеро-дегенеративных поражений аортального клапана. *Российский кардиологический журнал* 2013; 1(99): 50–53.
102. Форстер О.В., Шварц Ю.Г. Имеется ли взаимосвязь между степенью дисплазии соединительной ткани, «эмоциональным статусом» и фибрилляцией предсердий у больных ишемической болезнью сердца? *Вестник аритмологии* 2003; 33: 18–21.
103. Seckin U., Sonel Tur B., Yilmaz O., et al. The prevalence of joint hypermobility among high school students. *Rheumatol Int* 2005; 25: 260–263.
104. Kwon J.W., Lee W.J., Park S.B., et al. Generalized joint hypermobility in healthy female Koreans: prevalence and age-related differences. *Ann Rehabil Med* 2013 Dec; 37(6): 832–838, <http://dx.doi.org/10.5535/arm.2013.37.6.832>.
105. Grahame R. The need to take a fresh look at criteria for hypermobility. *J Rheumatol* 2007 Apr; 34(4): 664–665.
106. Земцовский Э.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. «Карфаген должен быть разрушен?» Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6): 73–76.
107. Glesby M.J., Pyeritz R.E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. *J Amer Med Ass* 1989; 262(4): 523–528.
108. Перекальская М.А. Наследуемые нарушения соединительной ткани с патологией волокнистых структур экстрацеллюлярного матрикса и недифференцированная дисплазия: некоторые вопросы классификации и диагностики. *Артериальная гипертензия* 2009; 15(4): 481–484.

References

1. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. *Displaziya soedinitel'noy tkani* [Connective tissue dysplasia]. Saint Petersburg: Elbi-SPb; 2009; 704 p.
2. Hereditary connective tissue disorders. Russian recommendations. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2009; 8(S5): 2–24.
3. Hereditary connective tissue disorders in cardiology. Diagnosis and management. Russian recommendations (I revision). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2013; 1(Suppl. 1): 1–32.
4. Trindade P.T. Losartan treatment in adult patients with Marfan syndrome: can we finally COMPARE? *Eur Heart J* 2013 Dec; 34(45): 3469–3471.
5. Di Eusanio M., Berretta P., Folesani G., Di Bartolomeo R. Aortic disease in Marfan syndrome: current role of surgery and thoracic endovascular aortic repair. *G Ital Cardiol* 2013 Jul–Aug; 14 (7–8): 538–547, <http://dx.doi.org/10.1714/1308.14462>.
6. Ramirez F., Dietz H.C. Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr Opin Genet Dev* 2007 Jun; 17(3): 252–258, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gde.2007.04.006>.
7. De Backer J. Cardiovascular characteristics in Marfan syndrome and their relation to the genotype. *Verh K Acad Geneeskdg Belg* 2009; 71(6): 335–371.
8. Cook J.R., Ramirez F. Clinical, diagnostic and therapeutic aspects of the marfan syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2014; 802: 77–94, http://dx.doi.org/10.1007/978-94-007-7893-1_6.
9. Chiu H.-H., Wu M.-H., Chen H.-C., et al. Epidemiological profile of marfan syndrome in a general population: a national database study. *Mayo Clin Proc* 2014 Jan; 89(1): 34–42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.08.022>.
10. Gillis E., Van Laer L., Loeys B.L. Genetics of thoracic aortic aneurysm: at the crossroad of transforming growth factor- β signaling and vascular smooth muscle cell contractility. *Circ Res* 2013 Jul 19; 113(3): 327–340, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300675>.
11. Hartog A.W., Franken R., Zwinderman A.H., et al. Current and future pharmacological treatment strategies with regard to aortic disease in Marfan syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2012 Apr; 13(5): 647–662, <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2012.665446>.

12. Benke K., Ágg B., Szilveszter B., et al. The role of transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. *Cardiol J* 2013; 20(3): 227–234, <http://dx.doi.org/10.5603/CJ.2013.0066>.
13. Franken R., den Hartog A.W., de Waard V., et al. Circulating transforming growth factor- β as a prognostic biomarker in Marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2013 Oct 3; 168(3): 2441–2446, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.03.033>.
14. Nataatmadja M., West J., Prabowo S., West M. Angiotensin II receptor antagonism reduces transforming growth factor beta and smad signaling in thoracic aortic aneurysm. *Ochsner J* 2013 Spring; 13(1): 42–48.
15. Akhurst R.J., Hata A. Targeting the TGF β signalling pathway in disease. *Nat Rev Drug Discov* 2012 Oct; 11(10): 790–811.
16. Choi J.C., LeMaire S.A. Thoracic aortic dissection: genes, molecules, and the knife. *Tex Heart Inst J* 2012; 39(6): 838–839.
17. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C., et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genetics* 2010; 4: 476–485, <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2009.072785>.
18. Faivre L., Collod-Beroud G., Adès L., et al. The new Ghent criteria for Marfan syndrome: what do they change? *Genet* 2012 May; 81(5): 433–442, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01703.x>.
19. Radonic T., de Witte P., Groenink M., et al. Critical appraisal of the revised Ghent criteria for diagnosis of Marfan syndrome. *Clin Genet* 2011 Oct; 80(4): 346–353, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01646.x>.
20. Malfait F., De Paepe A. The Ehlers-Danlos syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2014; 802: 129–143, http://dx.doi.org/10.1007/978-94-007-7893-1_9.
21. Petersen J.W., Douglas J.Y. Tenascin-X, collagen, and Ehlers-Danlos syndrome: tenascin-X gene defects can protect against adverse cardiovascular events. *Med Hypotheses* 2013 Sep; 81(3): 443–447, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2013.06.005>.
22. Ritelli M., Dordoni C., Venturini M., et al. Clinical and molecular characterization of 40 patients with classic Ehlers-Danlos syndrome: identification of 18 COL5A1 and 2 COL5A2 novel mutations. *Orphanet J Rare Dis* 2013 Apr 12; 8: 58, <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-8-58>.
23. Byers P.H., Murray M.L. Heritable collagen disorders: the paradigm of the Ehlers-Danlos syndrome. *J Invest Dermatol* 2012 Nov 15; 132(E1): E6–E11, <http://dx.doi.org/10.1038/skinbio.2012.3>.
24. De Paepe A., Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet* 2012 Jul; 82(1): 1–11, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01858.x>.
25. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B., et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genetics* 1998; 1: 31–37, [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19980428\)77:1<31::AID-AJMG8>3.0.CO;2-O](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19980428)77:1<31::AID-AJMG8>3.0.CO;2-O).
26. Parapia L.A., Jackson C. Ehlers-Danlos syndrome — a historical review. *Br J Haematol* 2008 Apr; 141(1): 32–35, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.06994.x>.
27. Lamrock E., Wills E., Fischer G. A case of mosaic Ehlers-Danlos syndrome. *Australas J Dermatol* 2012 Nov; 53(4): 278–280, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-0960.2011.00869.x>.
28. Winters K.A., Jiang Z., Xu W., et al. Re-assigned diagnosis of D4ST1-deficient Ehlers-Danlos syndrome (adducted thumb-clubfoot syndrome) after initial diagnosis of Marden-Walker syndrome. *Am J Med Genet A* 2012 Nov; 158A(11): 2935–2940, <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.35613>.
29. Steinmann B., Royce P.M., Superti-Furga A. *Connective tissue and its heritable disorders. Molecular, genetic and medical aspects*. New York; 2002; 432 p.
30. Malfait F., Wenstrup R.J., De Paepe A. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type. *Genet Med* 2010 Oct; 12(10): 597–605, <http://dx.doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181eed412>.
31. Morais P., Ferreira O., Magina S., et al. Classic Ehlers-Danlos syndrome: case report and brief review of literature. *Acta Dermatovenerol Croat* 2013 Aug; 21(2): 118–122.
32. Tochioni F., Ghionzoli M., Pepe G., Messineo A. Pectus excavatum and MASS phenotype: an unknown association. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2012 Jun; 22(5): 508–513, <http://dx.doi.org/10.1089/lap.2012.0009>.
33. Wilson B.T., Jensen S.A., McAnulty C.P., et al. Juvenile idiopathic arthritis, mitral valve prolapse and a familial variant involving the integrin-binding fragment of FBN1. *Am J Med Genet A* 2013 Aug; 161(8): 2047–2051, <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.36011>.
34. Freed L.A., Benjamin E.J., Levy D., et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham heart study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1298–1304, [http://dx.doi.org/10.1016/S1062-1458\(02\)01019-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1062-1458(02)01019-X).
35. Aupperle H., Disatian S. Pathology, protein expression and signaling in myxomatous mitral valve degeneration: comparison of dogs and humans. *J Vet Cardiol* 2012 Mar; 14(1): 59–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvc.2012.01.005>.
36. Sainger R., Grau J.B., Branchetti E., et al. Human myxomatous mitral valve prolapse: role of bone morphogenetic protein 4 in valvular interstitial cell activation. *J Cell Physiol* 2012 June; 227(6): 2595–2604, <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.22999>.
37. Adams D.H., Rosenhek R., Falk V. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. *Eur Heart J* 2010 Aug; 31(16): 1958–1966, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq222>.
38. *Valvular heart disease: a companion to Braunwald's heart disease*. C.M. Otto, R.O. Bonow (editors). Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2009; 452 p.
39. Malev E.G., Zemtsovskiy E.V., Omel'chenko M.Yu., Vasina L.V. The role of transforming growth factor- β in the pathogenesis of mitral valve prolapse. *Kardiologiya* 2012; 52(12): 34–39.
40. Geirsson A., Singh M., Ali R., et al. Modulation of transforming growth factor- β signaling and extracellular matrix production in myxomatous mitral valves by angiotensin II receptor blockers. *Circulation* 2012 Sep 11; 126(11 Suppl 1): S189–S197.
41. Zemtsovskiy E.V., Malev E.G., Reeva S.V., et al. Diagnostics of hereditary connective tissue disorders. Results and prospects. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2013; 102(4): 38–44.
42. Malev E.G., Zhelninova T.A., Pulit V.V., et al. Prevalence of mitral valve prolapsed in Russian population. *Byulleten' federal'nogo tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova* 2011; 5: 113–118.
43. Malev E.G., Reeva S.V., Timofeev E.V., et al. Modern approaches to diagnosis and assessment of mitral valve prolapsed prevalence in young people. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2010; 1: 35–41.

44. Freed L.A., Levy D., Levine R.A., et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1999 Jul 1; 341(1): 1–7, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199907013410101>.
45. Potapova M.V., Sokolova O.R., Sadykov R.Z. Mitral valve prolapsed: norm or pathology? *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* 2009; 2(2): 29–33.
46. Krasnopol'skaya N.S., Yashina L.M., Grigorieva E.A. External dysmorphogenesis stigmas in minor cardiac malformations and their correlation with echocardiographic changes in young people aged 20–24 years. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* 2008; 3: 84–88.
47. Volkova I.I., Luksha E.B., Perekal'skaya M.A., Ostalina Yu.O. Prevalence and some characteristics of mitral valve prolapsed in patients referred to cardiac ultrasound for clinical indications. *Byulleten' federal'nogo tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova* 2012; 3: 12–15.
48. Gupta R., Jain B.K., Gupta H.P., et al. Mitral valve prolapse: two dimensional echocardiography reveals a high prevalence in three to twelve year old children. *Indian Pediatr* 1992 Apr; 29(4): 415–423.
49. Zua M.S., Dziegielewski S.F. Epidemiology of symptomatic mitral valve prolapse in black patients. *J Natl Med Assoc* 1995 Apr; 87(4): 273–275.
50. Oladapo O.O., Falase A.O. Prevalence of mitral valve prolapsed in healthy adult Nigerians as diagnosed by echocardiography. *Afr J Med Med Sci* 2001 Mar–Jun; 30(1–2): 13–16.
51. Gilon D., Buonanno F.S., Joffe M.M., et al. Lack of evidence of an association between mitral-valve prolapse and stroke in young patients. *N Engl J Med* 1999; 41(1): 8–13, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199907013410102>.
52. Playford D., Weyman A.E. Mitral valve prolapse: time for a fresh look. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2(2): 73–81.
53. Schmeisser A., Flachskampf F.A. Mitral valve prolapse. *Z Kardiol* 2000; 89(4): 349–353.
54. Zuppiroli A., Mori F., Favilli S., et al. “Natural histories” of mitral valve prolapse. Influence of patient selection on cardiovascular event rates. *Ital Heart J* 2001; 2(2): 107–114.
55. Schmeisser A., Flachskampf F.A. Mitral valve prolapse. *Z Kardiol* 2000 Apr; 89(4): 349–353.
56. Bensaid J. When should mitral valve prolapse be considered a real disease? *Ann Cardiol Angeiol* 2000; 49(7): 411–413.
57. Hayek E., Griffin B. Mitral valve prolapse: old beliefs yield to new knowledge. *Cleve Clin J Med* 2002; 69(11): 889–896.
58. Mulumudi M.S., Vivekananthan K. Mysteries of mitral valve prolapse. Proper treatment requires consideration of all clues. *Postgrad Med* 2001; 110(2): 43–44.
59. Stefanadis C., Toutouzas P. Mitral valve prolapse: the merchant of venice or much ado about nothing? *Eur Heart J* 2000; 21(4): 255–258.
60. Tagarakis G.I., Karantzis I., Tsolaki F., et al. Classic and non-classic forms of mitral valve prolapse. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012 Feb; 12(1): 2–4.
61. Mas J.L. Cardiopathies associated with a low embolic risk. *Rev Neurol* 1999; 155(9): 677–683.
62. Koegelenberg C.F., Doubell A., Orth H., Reuter H. Infective endocarditis in the Western Cape Province of South Africa: a three-year prospective study. *QJM* 2003; 96(3): 217–225.
63. Boudoulas K.D., Boudoulas H. Floppy mitral valve (FMV)/mitral valve prolapse (MVP) and the FMV/MVP syndrome: pathophysiologic mechanisms and pathogenesis of symptoms. *Cardiology* 2013; 126: 69–80, <http://dx.doi.org/10.1159/000351094>.
64. Karakurum B., Topçu S., Yildirim T., et al. Silent cerebral infarct in patients with mitral valve prolapse. *Int J Neurosci* 2005 Nov; 115(11): 1527–1537, <http://dx.doi.org/10.1080/00207450590957836>.
65. Barnett H.J., Laidlaw J.J. Unique experiences with intercontinental trials in stroke — part II. *Can J Neurol Sci* 2013 Sep; 40(5): 645–651.
66. Wand O., Prokupetz A., Grossman A., Assa A. Natural history of mitral valve prolapse in military. *Aircrew Cardiology* 2011; 118: 50–54, <http://dx.doi.org/10.1159/000324313>.
67. Pierangeli G., Cevoli S., Zanigni S., et al. The role of cardiac diseases in the comorbidity between migraine and stroke. *Neurol Sci* 2004 Oct; 25(Suppl 3): 129–131, <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-004-0270-z>.
68. Providencia R.A. Headache and cardiovascular disease: old symptoms, new proposals. *Future Cardiol* 2010 Sep; 6(5): 703–723, <http://dx.doi.org/10.2217/fca.10.76>.
69. Schwedt T.J. The migraine association with cardiac anomalies, cardiovascular disease, and stroke. *Neurol Clin* 2009 May; 27(2): 513–523, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2008.11.006>.
70. Blum A., Shapira Y., Yeganh S., Rabinkov M. Mitral valve prolapsed and thromboembolic events. *Isr Med Assoc J* 2001 Apr; 3(4): 282–283.
71. Martini F., Zuppiroli A., Gori A., et al. Platelet and blood clotting activation in patients with mitral valve prolapse. *Thromb Res* 1996 Aug 15; 83(4): 299–306.
72. Zemtsovskiy E.V., Malev E.G. Mitral valve prolapsed: current view of a problem. *Byulleten' federal'nogo tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova* 2011; 5: 25–30.
73. Bonow R.O., Carabello B.A., Chatterjee K. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008 Sep 23; 52(13): e1–e142, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.007>.
74. Bensaid J. When should mitral valve prolapse be considered a real disease? *Ann Cardiol Angeiol* 2000; 49(7): 411–413.
75. Igondjo-Tchen S., Pages N., Bac P., et al. Marfan syndrome, magnesium status and medical prevention of cardiovascular complications by hemodynamic treatments and antisense gene therapy. *Magnes Res* 2003; 16(1): 59–64.
76. Katsi V., Vlaseros I., Tsartsalis D., et al. Mitral valve regurgitation: use of the standard and the latest echocardiographic techniques for establishing the diagnosis. *Hellenic J Cardiol* 2012 Sep–Oct; 53(5): 392–396.
77. Khan R., Sheppard R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor-beta in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia. *Immunology* 2006; 118(1): 10–24.
78. Malev E.G., Pshepiy A.R., Vasina L.V., et al. Myocardial remodeling and left ventricular diastolic function in mitral valve prolapsed. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2013; 100(2): 12–19.
79. Grahame R., Bird H.A., Child A. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome. *J Rheumatology* 2000; 7: 1777–1779.

80. Remvig L., Jensen D.V., Ward R.C. Are diagnostic criteria for general joint hypermobility and benign joint hypermobility syndrome based on reproducible and valid tests? A review of the literature. *J Rheumatol* 2007 Apr; 34(4): 798–803.
81. Remvig L., Jensen D.V., Ward R.C. Epidemiology of general joint hypermobility and basis for the proposed criteria for benign joint hypermobility syndrome: review of the literature. *J Rheumatol* 2007 Apr; 34(4): 804–809.
82. Grahame R. Joint hypermobility syndrome pain. *Curr Pain Headache Rep* 2009 Dec; 13 (6): 427–433.
83. Simpson M.R. Benign joint hypermobility syndrome: evaluation, diagnosis, and management. *J Am Osteopath Assoc* 2006 Sep; 106(9): 531–536.
84. Baeza-Velasco C., Gély-Nargeot M.C., Bulbena Vilarrasa A., Bravo J.F. Joint hypermobility syndrome: problems that require psychological intervention. *Rheumatol Int* 2011 Sep; 31(9): 1131–1136, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-011-1839-5>.
85. Smith T.O., Easton V., Bacon H. The relationship between benign joint hypermobility syndrome and psychological distress: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2014 Jan; 53(1): 114–122.
86. Garcia-Campayo J., Asso E., Alda M. Joint hypermobility and anxiety: the state of the art. *Curr Psychiatry Rep* 2011 Feb; 13(1): 18–25, <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-010-0164-0>.
87. Adib N., Davies K., Grahame R., et al. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder? *Rheumatology (Oxford)* 2005 Jun; 44(6): 744–750, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh557>.
88. Bacić M.P., Perić P., Curković B., et al. Benign joint hypermobility syndrome — case report: unrecognized or undiagnosed condition? *Reumatizam* 2010; 57(1): 48–52.
89. Shanmugapriya V., Subashini B., Brindha K., Shobhana S. A 'benign' condition masquerading as arthritis. *BMJ Case Rep* 2013 Aug 5, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2013-010518>.
90. Mullick G., Bhakuni D.S., Shanmuganandan K., et al. Clinical profile of benign joint hypermobility syndrome from a tertiary care military hospital in India. *Int J Rheum Dis* 2013 Oct; 16(5): 590–594, <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185x.12024>.
91. Manning J., Korda A., Benness C., Solomon M. The association of obstructive defecation, lower urinary tract dysfunction and the benign joint hypermobility syndrome: a case-control study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003 Jun; 14(2): 128–132.
92. Mastoroudes H., Giarenis I., Cardozo L., et al. Prolapse and sexual function in women with benign joint hypermobility syndrome. *BJOG* 2013 Jan; 120(2): 187–192, <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12082>.
93. Mastoroudes H., Giarenis I., Cardozo L., et al. Lower urinary tract symptoms in women with benign joint hypermobility syndrome: a case-control study. *Int Urogynecol J* 2013 Sep; 24(9): 1553–1558, <http://dx.doi.org/10.1007/s00192-013-2065-3>.
94. Jha S., Arunkalaivanan A.S., Situnayake R.D. Prevalence of incontinence in women with benign joint hypermobility syndrome. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007 Jan; 18(1): 61–64, <http://dx.doi.org/10.1007/s00192-006-0096-8>.
95. Arunkalaivanan A.S., Morrison A., Jha S., Blann A. Prevalence of urinary and faecal incontinence among female members of the Hypermobility Syndrome Association (HMSA). *J Obstet Gynaecol* 2009 Feb; 29(2): 126–128, <http://dx.doi.org/10.1080/01443610802664747>.
96. Smith M.D., Hussain M., Seth J.H., et al. Stress urinary incontinence as the presenting complaint of benign joint hypermobility syndrome. *JRSM Short Rep* 2012 Sep; 3(9): 66, <http://dx.doi.org/10.1258/shorts.2012.012005>.
97. Beiraghdar F., Rostami Z., Panahi Y., et al. Vesicourethral reflux in pediatrics with hypermobility syndrome. *Nephrourol Mon* 2013 Sep; 5(4): 924–927, <http://dx.doi.org/10.5812/numonthly.10770>.
98. Malfait F., Hakim A.J., De Paepe A., et al. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. *Rheumatology* 2006; 45: 502–507, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kei268>.
99. Zemtsovskiy E.V., Malev E.G., Reeva S.V., et al. About heat rhythm disorder prevalence and the indices of its variability in patients with marfanoid appearance. *Vestnik aritmologii* 2010; 59: 47–52.
100. Davtyan K.U., Lobanov M.Yu. The role of hereditary disorders of connective tissue structure and functions in atrial fibrillation seizures in patients with coronary heart disease and effort angina. *Arterial'naya gipertenziya* 2008; 14(2, Suppl 2): 5–10.
101. Parfenova N.N., Khasanova C.I., Mitrofanova L.B., et al. The role of hereditary mechanisms of sclera degenerative changes in aortal valvular disease. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2013; 1(99): 50–53.
102. Forster O.V., Shvarts Yu.G. Is there the correlation between the degree of connective tissue dysplasia, "emotional status", and atrial fibrillation in patients with coronary heart disease? *Vestnik aritmologii* 2003; 33: 18–21.
103. Seckin U., Sonel Tur B., Yilmaz O., et al. The prevalence of joint hypermobility among high school students. *Rheumatol Int* 2005; 25: 260–263.
104. Kwon J.W., Lee W.J., Park S.B., et al. Generalized joint hypermobility in healthy female Koreans: prevalence and age-related differences. *Ann Rehabil Med* 2013 Dec; 37(6): 832–838, <http://dx.doi.org/10.5535/arm.2013.37.6.832>.
105. Grahame R. The need to take a fresh look at criteria for hypermobility. *J Rheumatol* 2007 Apr; 34(4): 664–665.
106. Zemtsovskiy E.V. Undifferentiated connective tissue dysplasias. "Delenda est Carphago?" *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 7(6): 73–76.
107. Glesby M.J., Pyeritz R.E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. *J Amer Med Ass* 1989; 262(4): 523–528.
108. Perekal'skaya M.A. Hereditary connective tissue disorders with extracellular matrix fibrillar structure pathology and undifferentiated dysplasia: some classification and diagnostic aspects. *Arterial'naya gipertenziya* 2009; 15(4): 481–484.