

ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2017.9.3.17

УДК 616.126.42–007.43–036.22–037

Поступила 6.09.2016 г.



А.В. Клеменов, д.м.н., консультант

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

Пролапс митрального клапана (ПМК) — наиболее распространенная клапанная аномалия. Многие позиции, касающиеся его диагностики, эпидемиологии, прогноза и генетических основ, в последнее время были уточнены или пересмотрены.

Наиболее принципиальные изменения, касающиеся диагностики ПМК, связаны с установлением трехмерной — седловидной — формы митрального клапанного кольца, что сделало обязательным при проведении ультразвукового исследования оценку состояния клапана из парастернальной продольной позиции. Внедрение стандартных диагностических критериев, основанных на двухмерной эхокардиографии, и обнародование результатов Фремингемского исследования позволили преодолеть противоречия во взглядах на распространенность этой патологии, которая оказалась значительно ниже, чем считалось ранее. Установлены возрастные, гендерные и этнические закономерности встречаемости ПМК. Переоценке подверглись представления не только о частоте развития митрального пролапса, но и о тяжести его последствий. Если ранее ПМК считался заболеванием с регулярными серьезными осложнениями, то результаты проведенных эпидемиологических исследований дали основание рассматривать его как доброкачественную патологию с низкой вероятностью неблагоприятных последствий. Одновременно были выделены факторы неблагоприятного прогноза, главным из которых признана митральная регургитация.

Существенно обогатили представления о ПМК и улучшили его диагностику результаты молекулярно-генетических исследований. В настоящее время эта патология сердца представляется следствием множественных генетических нарушений, что обусловлено идентификацией нескольких генов, имеющих отношение к возникновению синдромного пролапса, и трех локусов — для несиндромного. Создание масштабных регистров больных ПМК и проведение полногеномных исследований позволит идентифицировать новые гены, имеющие отношение к возникновению митрального пролабирования, и обеспечить скрининг бессимптомных пациентов. Ведущую роль в разнообразных механизмах патогенеза ПМК играет нарушение регуляции трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), понимание патогенетической роли которого открывает новые перспективы консервативного лечения этой патологии с применением антител, нейтрализующих TGF- β , и блокаторов рецепторов ангиотензина II. Подобные медицинские подходы могут быть перспективны на ранней стадии недиагностированных фенотипов ПМК, а также служить альтернативой хирургического лечения клинических осложнений у пациентов с верифицированным диагнозом.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана; диагностика митрального пролапса; эпидемиология ПМК; прогноз при пролапсе; молекулярные и генетические основы ПМК; митральная регургитация; трансформирующий фактор роста бета.

Как цитировать: Klemenov A.V. Mitral valve prolapse: current views and challenges (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2017; 9(3): 126–137, <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.3.17>

English

Mitral Valve Prolapse: Current Views and Challenges (Review)

A.V. Klemenov, MD, DSc, Medical Advisor

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

Для контактов: Клеменов Алексей Викторович, e-mail: klemenov_av@list.r

Mitral valve prolapse (MVP) is the most common valve abnormality. Many issues relating its diagnosis, epidemiology, prognosis, and genetics have lately been defined more precisely or revised.

The most principal changes in MVP diagnosis are connected with establishing a three-dimensional saddle-like shape of the mitral valve annulus, which made mandatory the assessment of the valve condition from the parasternal longitudinal position during ultrasound examination. Implementation of standard diagnostic criteria based on two-dimensional echocardiography, and making the results of the Framingham Heart Study public made it possible to overcome the contradictions relative to the prevalence of this pathology, which appeared to be lower than it had been considered earlier. Age, gender, and ethnic characteristics of MVP occurrence have been established. Notions not only about the incidence of mitral prolapse development but the severity of its sequelae were subjected to reassessment. If previously MVP was thought to be a disease with serious complications, findings of conducted epidemiological studies gave reasons to consider it as a benign pathology with a low probability of unfavorable consequences. Concurrently, factors of unfavorable prognosis were identified, and mitral regurgitation was recognized to be the main of them.

The results of molecular genetic investigations enriched essentially notion about MVP and improved its diagnosing. At present, this pathology is believed to be a result of multiple genetic disorders caused by identification of several genes linked with the onset of syndromic prolapse, and three loci for nonsyndromic one. Creation of large-scale registers of MVP patients and conduction of genome-wide studies will enable cardiologists to identify new genes related to the emergence of mitral prolapse and provide screening of asymptomatic patients. The leading role in various mechanisms of MVP pathogenesis is played by the impairment of regulation of transforming growth factor beta (TGF- β), understanding of pathogenetic role of which opens new perspectives of conservative treatment of this pathology with the application of antibodies neutralizing TGF- β , and angiotensin II receptor blockers. Such medical approaches may be rather promising at the early stage of undiagnosed MVP phenotypes, and also serve as an alternative to surgical treatment of clinical complications in patients with a verified diagnosis.

Key words: mitral valve prolapse; mitral prolapse diagnosing; MVP epidemiology; prognosis in prolapses; molecular and genetic basics in MVP; mitral regurgitation; transforming growth factor beta.

Пролапс митрального клапана (ПМК) — наиболее распространенная клапанная аномалия, которая встречается у 2–3% населения [1–5]. Эта патология считается ведущей причиной изолированной митральной недостаточности, требующей хирургического вмешательства [3, 6–8]. Выделяют первичный и вторичный пролапс. Вторичный (синдромный) ПМК является одним из проявлений моногенных дефектов соединительной ткани, таких как синдромы Марфана, Лоеса–Дитца, Элерса–Данло, несовершенный остеогенез, эластическая псевдоксантома и недавно описанный синдром «аневризма–остеоартрит» [8–12]. Типичный ПМК характеризуется миксоматозным перерождением митральных створок и их систолическим смещением в полость левого предсердия [13, 14].

За последние годы многие представления о диагностике, эпидемиологии, прогнозе и генетике ПМК были уточнены или пересмотрены, обозначены наиболее актуальные направления дальнейших исследований.

Диагностика пролапса митрального клапана

Клиническая картина ПМК очень гетерогенна; митральное пролабирование может быть бессимптомным или клинически манифестным [4, 6, 15, 16]. «Золотым стандартом» диагностики ПМК остается физикальное обследование, дополненное двухмерной эхокардиографией [17–19].

Ведущим механизмом, раскрывающим многообразную симптоматику ПМК, является вегетативная дисфункция, однако наличие бессимптомных пациентов

не позволяет однозначно определить ее патогенетическую роль [20, 21]. Тем не менее большинство исследователей [22–24] считают, что изменение вегетативного гомеостаза — это облигатное проявление ПМК. Предложено немало гипотез, объясняющих наличие вегетативной дисфункции при ПМК, в числе которых врожденные изменения периневрия, системный дефект биологических мембран, перинатальное поражение гипоталамических структур [20, 25, 26] и активно обсуждаемая в последнее время версия о патогенетической роли дефицита магния [27].

В начале внедрения в клиническую практику двухмерной эхокардиографии ПМК диагностировали у 5–15% и даже 35% обследованных [28, 29]. Такие результаты в значительной мере были связаны с ошибочным представлением о плоской конфигурации митрального клапана. Серия ультразвуковых исследований [18, 30, 31] позволила установить, что митральное клапанное кольцо имеет седловидную форму, и сделала обязательной оценку состояния клапана из парастеральной продольной позиции [32, 33]. Современная медицина трактует ПМК как систолическое выбухание одной или обеих створок митрального клапана не менее чем на 2 мм над плоскостью митрального кольца при обязательной его регистрации по длинной оси сердца [5].

Трехмерная эхокардиография существенно улучшила понимание механики нормального и патологического митрального клапанов. Этот метод значим не только в диагностике ПМК, но и в определении тактики его хирургического лечения и оценке исходов [18, 34–38].

Распространенность пролапса митрального клапана

Представления о распространенности ПМК оставались противоречивыми до обнародования результатов Фремингемского исследования [1, 39, 40] и перехода на единые критерии ультразвуковой диагностики [30]. У 47 (1,3%) из 3491 участника Фремингемского исследования по результатам двухмерной эхокардиографии, выполненной по стандартным диагностическим критериям, выявлен классический (с утолщением митральных створок) ПМК, у 37 (1,1%) — неклассический с общей частотой 2,4% [1]. Y. Turker с соавт. [41] приводят еще более низкие показатели распространенности митрального пролапса. Кроме того, они отмечают равномерность распределения патологии в каждом десятилетии жизни в возрасте от 30 до 80 лет и одинаковую частоту ее встречаемости у мужчин и женщин. Их данные отличаются от результатов проведенных ранее исследований [42–45], где на основании эхокардиографии в М-режиме и/или наблюдения родословных установлено, что ПМК преобладает у лиц женского пола и пожилых людей.

ПМК — патология с генетической предрасположенностью, которая, однако, не встречается у новорожденных [21, 46] и редко наблюдается у детей (0,3%) [47] и лиц молодого возраста (0,6%) [48]. Эти сведения наглядно характеризуют ПМК как прогрессирующее заболевание, затрагивающее в основном пациентов зрелого возраста [1].

Распространенность ПМК не зависит от этнической принадлежности. Частота встречаемости патологии в популяционной выборке американских индейцев (the Strong Heart Study) [2] и канадцев южно-азиатского, европейского и китайского происхождения (the SHARE study) [49] аналогична данным, представленным в Фремингемском исследовании [1, 39, 40], участниками которого были преимущественно белые американцы. Сходные результаты получены и на материале российской популяции [50].

Относительно распространенности синдромного ПМК при врожденных нарушениях соединительной ткани отмечаются следующие закономерности. При синдроме Марфана частота вовлечения митрального клапана значительна и составляет примерно 75%, а для более тяжелых вариантов с миксоматозным изменением клапанов она приближается к 28% [51]; характерным изменениям подвергаются также створки аортального и трикуспидального клапанов [52]. Распространенность ПМК у больных с синдромом Элерса–Данло гораздо ниже — 6% [9]. Аналогичная тенденция отмечается и при синдроме Лоеса–Дитца. При обследовании 71 пациента с мутациями гена *TGFBR2* (типичного для синдрома Лоеса–Дитца) и 243 человек с мутациями гена фибриллина *FBN1* (типичного для синдрома Марфана) установлена более высокая распространенность ПМК и митральной регургитации у последних: 45 и 56% против 21 и 35%

соответственно [53]. Частыми оказались аномалии митрального клапана и среди пациентов с синдромом «аневризма–остеоартрит»: ПМК выявлялся в 45% случаях, митральная регургитация — в 27% [12].

Прогноз при пролапсе митрального клапана

Ранее ПМК считался патологией с частыми и серьезными осложнениями (включая инсульт, фибрилляцию предсердий, сердечную недостаточность) и высокой потребностью в хирургической коррекции митральной недостаточности [3, 6–8, 54, 55]. Результаты Фремингемского исследования дали основание рассматривать ПМК как доброкачественную патологию с низкой вероятностью неблагоприятных последствий [1]. 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?» — отстаивалось мнение, что серьезные осложнения встречаются у пациентов с диагнозом «пролапс митрального клапана» не чаще, чем у лиц без него [56–60]. В ряде исследований, в частности, не нашли подтверждения сведения о тесной связи ПМК с мозговым инсультом [61, 62], инфекционным эндокардитом [63] и другими осложнениями [57, 63]. Это обусловлено погрешностями методики обследования, связанными со сравнением клинически манифестных пациентов и практически здоровых добровольцев [1, 54, 55]. Изменение диагностических критериев митрального пролапса еще более усугубило различия в представлениях о распространенности осложнений при этой патологии [30]. В Фремингемском исследовании ни у одного из пациентов с ПМК не зафиксировано сердечной недостаточности; частота фибрилляции предсердий, мозгового инсульта и синкопальных состояний оказалась сопоставима с аналогичными последствиями у лиц без пролапса (1,2; 1,2; 3,6% против 1,7; 1,5; 3,0%) [1].

Широкомасштабные исследования клиники Майо продемонстрировали клиническую гетерогенность ПМК и разный прогноз при этой патологии [15]. Бессимптомные пациенты в возрасте до 50 лет с нормальной функцией левого желудочка имеют благоприятный прогноз даже при наличии тяжелой митральной регургитации [15, 64]. Преимущества ранней хирургической коррекции клапанного дефекта по сравнению с выжидательной тактикой у таких больных остаются недоказанными [64–67].

Митральная регургитация является одним из основных факторов риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при ПМК (застойная сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, церебральные нарушения, эндокардит), а также показанием к хирургическому лечению [1, 54, 55, 68–70]. В Фремингемском исследовании бессимптомный ПМК в период от 3 до 16 лет заявил о себе признаками ми-

тральной регургитации у четверти пациентов [71]. По данным клиники Майо у 51% пациентов с ПМК объем митральной регургитации увеличился более чем на 8 мл за полтора года наблюдения [70]. Двумя независимыми факторами увеличения объема митральной регургитации с течением времени стали прогрессирование клапанного поражения (в частности, появление молотящей створки) и увеличение диаметра митрального кольца [70]. Фибрилляция предсердий также может усугублять тяжесть митральной регургитации, однако выраженность последней уменьшается после восстановления синусового ритма [72–74].

В ряде работ [54, 55] толщина митральной створки более 5 мм (признак миксоматозной дегенерации), зарегистрированная эхокардиографически в М-режиме, ассоциировалась с повышенным риском развития эндокардита, митральной регургитации и внезапной смерти. Более поздние и масштабные исследования с применением двухмерной эхокардиографии этот факт не подтвердили [5]. В ходе длительного наблюдения за 833 пациентами с бессимптомным ПМК предикторами смертности служили наличие митральной регургитации и дисфункция левого желудочка на момент первичного обследования, а факторами риска сердечно-сосудистых нарушений — возраст старше 50 лет, увеличение полости левого предсердия и наличие митральной регургитации [68].

С неоднозначным прогнозом ассоциируется наличие молотящей створки митрального клапана [75]. Бессимптомные пациенты с такой створкой и неизменной функцией левого желудочка, получающие медикаментозное лечение, имеют невысокий риск сердечно-сосудистых осложнений [72, 75]. Показаниями для хирургического вмешательства на клапанах у этих больных являются развитие фибрилляции предсердий (4% в год) и сердечной недостаточности (5,7% в год). Пожилой возраст, наличие клинической симптоматики или снижение фракции выброса до уровня менее 60% на момент установления диагноза выступают маркерами повышенной смертности и свидетельствуют в пользу проведения операции на сердечных клапанах [75, 76].

Фремингемское исследование продемонстрировало одинаковую распространенность ПМК у лиц мужского и женского пола [1], а популяционное исследование в округе Олмстед (США) с применением аналогичных эхокардиографических критериев показало, что патология чаще всего встречается у женщин, причем в более молодом возрасте, чем у мужчин [15]. При этом осложнения у них выявляются реже [76]. Исследование клиники Майо установило морфофункциональные различия структур сердца у мужчин и женщин с пролапсом. У женщин чаще возникают пролабирование передней или обеих митральных створок, отмечаются большая толщина створок, меньшая частота регистрации молотящей створки [77]. Кроме того, они составляют значительную долю пациентов с умеренной и тяжелой митральной регургитацией [5].

Как следствие, в долгосрочной перспективе у женщин отмечается более высокая смертность, но эквивалентная продолжительность жизни после операции на клапанах по сравнению с мужчинами [77].

За последнее время фокус внимания исследователей в ходе оценки прогноза при ПМК сместился с клапанного механизма на состояние миокарда левого желудочка. Показано, что нарушение общей гемодинамики при данной патологии происходит не только посредством митральной недостаточности, но и через дефекты структуры и функции экстрацеллюлярного матрикса миокарда, которые могут служить причиной диастолической дисфункции, снижения сократительной способности и развития вторичной кардиомиопатии [78–81].

Молекулярная биология и генетика пролапса митрального клапана

Молекулярно-генетические исследования существенно обогатили представления о ПМК и позволили улучшить его диагностику [8]. К настоящему времени доказано участие нескольких генов и факторов их активации в процессе формирования сердечных клапанов. В их числе кальциневрин, стимулирующий семейство ядерных факторов активации Т-клеток (NFAT), отсутствие которых приводит к несовместимым с жизнью клапанным дефектам [82]; Wnt/ β -катенин, определяющий развитие эндотелиальных клеток [83]; фактор роста фибробластов — *FGF4*; гомеобокс гена *Sox4*; модулятор трансформирующего фактора роста бета (TGF- β); суперсемейство сигнальных белков SMAD6 [84, 85], нарушение работы которых приводит к аномальному утолщению клапанов. Дефекты генов или сигнальных молекул могут вызывать миксоматозные изменения клапанов и способствовать прогрессирующему нарушению их механической прочности в течение жизни [86, 87].

Ведущую роль в разнообразных механизмах патогенеза как синдромного, так и несиндромного ПМК играет нарушение регуляции TGF- β [21, 88]. TGF- β — белок, контролирующий ряд физиологических процессов, включая ангиогенез, пролиферацию, клеточную дифференцировку и апоптоз большинства клеток [85, 89, 90]. Этот представитель цитокинов оказывает разнонаправленное действие на структуру экстрацеллюлярного матрикса. Стимуляция TGF- β через канонический SMAD-сигнальный путь индуцирует профибротические эффекты, в том числе отложение коллагена и эластина [91], снижение экспрессии протеолитических ферментов (матриксных металлопротеиназ — MMP) [92] и повышение активности тканевых ингибиторов MMP [93, 94]. Его стимуляция по неканоническому SMAD-независимому сигнальному пути приводит к деградации экстрацеллюлярного матрикса за счет повышенного протеолиза через MMP-2, 9 и 13 [95] и увеличенной активации MMP с помощью активаторов плазминогена [96].

В ряде работ [85, 97] описана способность TGF- β инициировать развитие интерстициальных клеток створки клапана по пути патологического фенотипа. Подтверждено значение нарушенного сигнального пути TGF- β в возникновении спорадических случаев ПМК [98]. В эксперименте на культуре интерстициальных клеток показано, что индуцируемая TGF- β продукция экстрацеллюлярного матрикса зависит от SMAD2/3 и сигнального белка p38 и замедляется блокаторами рецепторов ангиотензина II [85, 98]. В исследовании на хирургических образцах препаратов митрального клапана у больных с пролапсом отмечено, что стимулирующее влияние TGF- β является вторичным и происходит в ответ на торможение экспрессии генов, регулирующих ответ на окислительный стресс [99]. В свою очередь, активация TGF- β ведет к торможению генов, ответственных за деградацию протеогликанов, приводя к избыточному накоплению экстрацеллюлярного матрикса [5].

Синтез экстрацеллюлярного матрикса может быть индуцирован как *in vitro*, так и *in vivo* механическим растяжением клапана, что обеспечивает не только его нормальное развитие, но и адаптацию к патологическим условиям [86]. Способность клапана к восстановлению прежних параметров в ответ на ослабление механического воздействия значима в клиническом контексте: аннулопластика за счет уменьшения нагрузки на клапаны и хорды улучшает долгосрочный прогноз больных с ПМК [5].

Уникальными свойствами экстрацеллюлярного матрикса объясняются патогенез разрыва хорд и возникновение молотящей створки [72]. Известно, что большая часть клапанного комплекса, подобно хрящам или связкам, аваскулярна. В клапанных хордах отмечается локальная экспрессия специфичного для сухожилий белка — теномодулина, антиангиогенные свойства которого были открыты недавно [100]. В участках разрыва хорд отсутствует теномодулин, наблюдаются аномальные сосудистые образования и усиленная экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF-A. Напротив, в нормальных и неповрежденных участках хорд фиксируется повышенная концентрация CD11b⁺, CD14⁺ и виментина с усиленной экспрессией MMP-2 и MMP-13 в сочетании с угнетением теномодулина [100].

Синдромный ПМК, связанный с наследственными нарушениями соединительной ткани, проявляется такими же миксоматозными изменениями, как и первичный пролапс. Синдром Марфана ассоциирован с мутациями гена белка фибриллина-1 (*FBN1*), расположенного на хромосоме 15q15-q21 [85, 90, 101, 102], он также может быть вызван мутацией гена TGF- β , находящегося на хромосоме 3p24.2-p25 [21, 103]. Роль мутации генов белка FBN1 и фактора TGF- β в патогенезе ПМК подтверждена в эксперименте на мышах с моделью синдрома Марфана [104]. В пролабирующей части клапанов мышей с дефицитом FBN1 отмечено усиление экспрессии TGF- β . Применение антител,

нейтрализующих TGF- β , приводит к уменьшению толщины митральных створок и подтверждает гипотезу о том, что аномалии митрального клапана связаны с повышенным уровнем TGF- β [104]. Однако успешная коррекция многих фенотипических проявлений синдрома Марфана на модели мышей с помощью TGF- β -нейтрализующих антител пока не применима к лечению человека [5].

Установление взаимосвязи между ангиотензином II и TGF- β создало предпосылки к экспериментальному лечению мышей с мутацией гена *FBN1* лозартаном — антагонистом рецепторов ангиотензина II [105]. Примечательно, что в двух экспериментальных группах мутантных мышей, получавших в эквивалентных по гемодинамическому эффекту дозах β -адреноблокаторы и лозартан, показано преимущество последнего по способности предотвращать расширение корня аорты [105]. В рандомизированном исследовании COMPARE лозартан уменьшал скорость дилатации корня аорты по сравнению с плацебо у взрослых с синдромом Марфана [106]. Тем не менее способность снижать экспрессию TGF- β отмечена и у β -адреноблокаторов [102]. В исследованиях R.V. Lasco с соавт. [107, 108], где сравнивалось влияние лозартана и атенолола на расширение аорты и ПМК у детей и юношей с синдромом Марфана, существенной разницы между препаратами не отмечено.

Синдром Лоеса–Дитца — другое заболевание соединительной ткани, ассоциирующееся с патологией митрального клапана, — вызывается гетерозиготными мутациями в генах *TGFBR1* или *TGFBR2*, кодирующих субъединицы рецепторов TGF- β [10, 85]. У пациентов с этой патологией отмечаются признаки активности TGF- β в виде повышенного накопления ядерного фосфорилированного SMAD2 и увеличение концентрации фактора роста соединительной ткани, который индуцируется TGF- β [10, 109]. Еще одним подтверждением связи повышенной экспрессии TGF- β и миксоматоза митрального клапана выступает синдром «аневризма–остеоартрит» (сочетание аневризмы аорты, извитости артерий, лицевых дисморфий и раннего начала остеоартрита), вызванный мутациями гена *SMAD3* [12].

Высокая распространенность митрального пролабирующего при синдроме Марфана дает основание предполагать, что и первичный ПМК связан с мутациями гена *FBN1*, однако доказать эту гипотезу не удалось. Безуспешные попытки обнаружить конкретные генетические дефекты связаны с отсутствием систематического изучения человеческого генома и фенотипической неоднородностью патологии [5].

В 1999 г. первый генетический локус для несиндромного ПМК (*MMVP1*) был картирован на хромосоме 16p11.2-p12.1 в семье с признаками аутосомно-доминантного типа наследования [110]. В 2003 г. выявлен второй локус на хромосоме 11p15.4 (*MMVP2*) [111]. Наконец, в 2005 г. очередной локус для аутосомно-доминантного ПМК картирован на хромосоме 13q31.3-q32 (*MMVP3*) [112]. Открытие *MMVP3* под-

твердило генетическую гетерогенность ПМК и позволило выявить спектр проявлений, который следует относить к наследственной патологии, а не к вариантам нормы, как считалось ранее [112].

В последнее время внимание исследователей приковано к так называемой продромальной (для развития ПМК) морфологии, включающей аномальную переднюю кооптацию створок [71, 112]. Пациенты с такой аномалией и минимальным систолическим смещением створки имеют полностью или в значительной части такой же «гаплотип риска», как и обладатели ПМК, аналогичная морфология наблюдается и в связи с хромосомой 11 [112]. Выявление ранних форм ПМК необходимо, поскольку эта патология нередко клинически манифестирует на пятом или шестом десятилетии жизни в виде серьезных сердечных событий [54, 55, 72, 113]. Своевременное уменьшение гемодинамической нагрузки на створки митрального клапана у генетически предрасположенных лиц может предотвратить прогрессирование ПМК и возникновение тяжелой митральной регургитации [98, 104, 105].

Редкая форма миксоматозного поражения — X-сцепленный ПМК — впервые описана в 1969 г. под названием «миксоматозная клапанная дистрофия» [114–116]. Она характеризуется множественным миксоматозным поражением клапанов, при этом существенных гистопатологических отличий от тяжелых форм аутосомно-доминантной формы ПМК не наблюдается.

Случай сочетания миксоматозной клапанной дистрофии с гемофилией А у членов одной семьи [115] впервые позволил сопоставить этот вариант ПМК с половой хромосомой Xq28; сочетание с гемофилией существенно облегчило картирование гена. При отборе генов-кандидатов выявлена Р637Q миссенс-мутация гена филамина А у больных членов семьи [21, 115, 116]. Анализ мутировавшего гена филамина в других семьях позволил обнаружить дополнительные мутации: две новые миссенс-мутации (*G288R*, *V711D*) и делецию br-сегмента 1944 [116, 117].

Филамины — крупные цитоплазматические белки, обеспечивающие связывание актиновой нити в трехмерную структуру, а также выступающие в качестве передатчиков клеточных сигналов [118–121]. Группа филаминов представлена разновидностями А, В и С, за развитие сердца и сосудов ответственен первый из них [118, 122]. Для гемизиготных мышей с молчащей аллелью филамина А типичны внутриутробная смерть и обширный перечень сердечно-сосудистых пороков развития, включая аномальное утолщение и деформацию клапанных створок [122, 123]. Дефекты других разновидностей генов филамина (В и С) в экспериментах на мутантных мышках кардиоваскулярными дефектами не сопровождалась [124, 125]. Патология клапанов может быть реализована и через нарушение сигнальной функции филамина А, который координирует локализацию и активность TGF- β рецепторов-активаторов SMAD, особенно SMAD2, и

может выступать в качестве позитивного регулятора TGF- β сигнализации [90, 126, 127]. Мутации филамина А могут объяснять сходство клинических проявлений синдрома Марфана и несиндромного ПМК, поскольку оба этих состояния характеризуются повышением активности TGF- β . В частности, миксоматоз створок митральных клапанов, обнаруженный у мышей с дефицитом *FBN1*, отражает чрезмерную активацию TGF- β и нарушение регуляции экспрессии филамина А [104, 128].

Таким образом, в настоящее время ПМК представляется результатом множественных генетических нарушений, что доказывается идентификацией нескольких генов, имеющих отношение к возникновению синдромного митрального пролапса [101, 103], и трех локусов — для несиндромного [110–112]. Выявление мутации филамина А при X-сцепленной форме клапанной дистрофии [114] подтвердило значение цитоскелета не только для структурной целостности клапана, но и для процессов в важнейших клеточных сигнальных путях, реализуемых, в частности, с участием TGF- β . Достижения в технологии секвенирования ДНК могут привести к идентификации генов *MMVP1*, *MMVP2* и *MMVP3* в ближайшем будущем. Создание масштабных регистров больных ПМК и проведение полногеномных исследований позволит идентифицировать новые гены, имеющие отношение к возникновению ПМК, и обеспечить скрининг бессимптомных пациентов, угрожаемых по развитию и прогрессированию митральной регургитации [8, 112, 129]. Новые перспективные пути лечения ПМК возможны благодаря результатам исследований операционного материала *in vitro*, показавшим, что типичные миксоматозные изменения можно предотвратить с помощью фармакологических средств [98, 102, 130]. Понимание механизмов развития ПМК позволит разработать новые методы терапии, реализуемые через влияние на различные клетки и сигнальные пути в диапазоне от торможения избыточной экспрессии TGF- β блокаторами рецепторов ангиотензина II, манипуляциями с эндотелиальными клетками-предшественницами до тканевой инженерии клапанов сердца [5, 8, 118]. Подобные медицинские подходы особенно перспективны на ранней стадии недиагностированных фенотипов ПМК или как альтернатива хирургическому лечению клинических осложнений у пациентов с верифицированным диагнозом.

Литература/References

1. Freed L.A., Levy D., Levine R.A., Larson M.G., Evans J.C., Fuller D.L., Lehman B., Benjamin E.J. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1999; 341(1): 1–7, <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199907013410101>.
2. Devereux R.B., Jones E.C., Roman M.J., Howard B.V., Fabsitz R.R., Liu J.E., Palmieri V., Welty T.K., Lee E.T. Prevalence and correlates of mitral valve prolapse in a population-based sample of American Indians: the Strong

- Heart Study. *Am J Med* 2001; 111(9): 679–685, [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(01\)00981-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(01)00981-0).
3. Levine R.A., Sclaugenhaupt S.A. Molecular genetics of mitral valve prolapse. *Curr Opin Cardiol* 2007; 22(3): 171–175, <https://doi.org/10.1097/hco.0b013e3280f3bfcd>.
 4. Grau J.B., Pirelli L., Yu P.J., Galloway A.C., Ostrer H. The genetics of mitral valve prolapse. *Clin Genet* 2007; 72(4): 288–295, <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2007.00865.x>.
 5. Delling F.N., Vasan R.S. Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: new insights into disease progression, genetics, and molecular basis. *Circulation* 2014; 129(21): 2158–2170, <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.006702>.
 6. Hayek E., Gring C.N., Griffin B.P. Mitral valve prolapse. *Lancet* 2005; 365(9458): 507–518, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)70275-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)70275-0).
 7. Schoen F.J. Evolving concepts of cardiac valve dynamics: the continuum of development, functional structure, pathobiology, and tissue engineering. *Circulation* 2008; 118(18): 1864–1880, <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.805911>.
 8. Levine R.A., Hagège A.A., Judge D.P., Padala M., Dal-Bianco J.P., Aikawa E., Beaudoin J., Bischoff J., Bouatia-Naji N., Bruneval P., Butcher J.T., Carpentier A., Chaput M., Chester A.H., Clusel C., Delling F.N., Dietz H.C., Dina C., Durst R., Fernandez-Friera L., Handschumacher M.D., Jensen M.O., Jeunemaitre X.P., Le Marec H., Le Tourneau T., Markwald R.R., Mérot J., Messas E., Milan D.P., Neri T., Norris R.A., Peal D., Perrocheau M., Probst V., Pucéat M., Rosenthal N., Solis J., Schott J.J., Schwammenthal E., Sclaugenhaupt S.A., Song J.K., Yacoub M.H.; Leducq Mitral Transatlantic Network. Mitral valve disease — morphology and mechanisms *Nat Rev Cardiol* 2015; 12(12): 689–710, <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.161>.
 9. Dolan A.L., Mishra M.B., Chambers J.B., Grahame R. Clinical and echocardiographic survey of the Ehlers–Danlos syndrome. *Br J Rheumatol* 1997; 36(4): 459–462, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/36.4.459>.
 10. Loeys B.L., Schwarze U., Holm T., Callewaert B.L., Thomas G.H., Pannu H., De Backer J.F., Oswald G.L., Symoens S., Manouvrier S., Roberts A.E., Faravelli F., Greco M.A., Pyeritz R.E., Milewicz D.M., Coucke P.J., Cameron D.E., Braverman A.C., Byers P.H., De Paepe A.M., Dietz H.C. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 2006; 355(8): 788–798, <https://doi.org/10.1056/nejmoa055695>.
 11. Rubegni P., Mondillo S., De Aloe G., Agricola E., Bardelli A.M., Fimiani M. Mitral valve prolapse in healthy relatives of patients with familial Pseudoxanthoma elasticum. *Am J Cardiol* 2000; 85(10): 1268–1271, [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(00\)00745-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(00)00745-1).
 12. van de Laar I.M., Oldenburg R.A., Pals G., Roos-Hesselink J.W., de Graaf B.M., Verhagen J.M., Hoedemaekers Y.M., Willemsen R., Severijnen L.A., Venselaar H., Vriend G., Pattynama P.M., Collée M., Majoorkrakauer D., Poldermans D., Frohn-Mulder I.M., Micha D., Timmermans J., Hilhorst-Hofstee Y., Bierma-Zeinstra S.M., Willems P.J., Kros J.M., Oei E.H., Oostra B.A., Wessels M.W., Bertoli-Avella A.M. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat Genet* 2011; 43(2): 121–126, <https://doi.org/10.1038/ng.744>.
 13. 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(21): 2525–2532, <https://doi.org/10.1161/hc4601.099489>.
 14. Guy T.S., Hill A.C. Mitral valve prolapse. *Annu Rev Med* 2012; 63(1): 277–292, <https://doi.org/10.1146/annurev-med-022811-091602>.
 15. Avierinos J.F., Gersh B.J., Melton L.J., Bailey K.R., Shub C., Nishimura R.A., Tajik A.J., Enriquez-Sarano M. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation* 2002; 106(11): 1355–1361, <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000028933.34260.09>.
 16. Bayer-Topilsky T., Suri R.M., Topilsky Y., Marmor Y.N., Trenerry M.R., Antiel R.M., Mahoney D.W., Schaff H.V., Enriquez-Sarano M. Mitral valve prolapse, psychoemotional status, and quality of life: prospective investigation in the current era. *Am J Med* 2016; 129(10): 1100–1109, <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.05.004>.
 17. Bonow R.O., Carabello B.A., Chatterjee K., de Leon A.C. Jr., Faxon D.P., Freed M.D., Gaasch W.H., Lytle B.W., Nishimura R.A., O’Gara P.T., O’Rourke R.A., Otto C.M., Shah P.M., Shanewise J.S. 2008 focused update incorporated into the 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 (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease); endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008; 118(15): e523–e661, <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.190748>.
 18. Dal-Bianco J.P., Levine R.A. Anatomy of the mitral valve apparatus: role of 2D and 3D echocardiography. *Cardiol Clin* 2013; 31(2): 151–164, <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2013.03.001>.
 19. McGhie J.S., de Groot-de Laat L., Ren B., Vletter W., Frowijn R., Oei F., Geleijnse M.L. Transthoracic two-dimensional xPlane and three-dimensional echocardiographic analysis of the site of mitral valve prolapse. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015; 31(8): 1553–1560, <https://doi.org/10.1007/s10554-015-0734-7>.
 20. Loardi C., Alamanni F., Trezzi M., Kassem S., Cavallotti L., Tremoli E., Pacini D., Parolari A. Biology of mitral valve prolapse: the harvest is big, but the workers are few. *Int J Cardiol* 2011; 151(2): 129–135, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.11.004>.
 21. Padang R., Bagnall R.D., Semsarian C. Genetic basis of familial valvular heart disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5(5): 569–580, <https://doi.org/10.1161/circgenetics.112.962894>.
 22. Ягода А.В., Новикова М.В., Гладких Н.Н. Факторы риска прогностически значимых нарушений сердечного ритма при дисплазии соединительной ткани. Архивъ внутренней медицины 2015; 1: 60–63. Yagoda A.V., Novikova M.V., Gladkikh N.N. Risk factors prognostic significance of cardiac arrhythmias in connective tissue dysplasia. *Archive of internal medicine* 2015; 1: 60–63.
 23. Turker Y., Ozaydin M., Acar G., Ozgul M., Hoscan Y., Varol E., Dogan A., Erdogan D., Yucel H. Predictors of ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010; 26(2): 139–145, <https://doi.org/10.1007/s10554-009-9514-6>.
 24. Семенкин А.А., Терещенко Ю.В., Дрокина О.В.,

Живилова Л.А. Особенности вегетативной регуляции у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани. *Сибирский медицинский журнал* 2011; 26(3–2): 56–59. Semyonkin A.A., Tereshchenko Yu.V., Drokina O.V., Zhivilova L.A. Autonomic regulation features in young with connective tissue dysplasia. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* 2011; 26(3–2): 56–59.

25. Недоступ А.В. Некоторые особенности подхода к лечению аритмий сердца в амбулаторной практике. *Терапевтический архив* 2006; 78(8): 5–13. Nedostup A.V. Some features of cardiac arrhythmia treatment in outpatient practice. *Ter Arkh* 2006; 78(8): 5–13.

26. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Друк И.В., Вершинина М.В. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты. *Пульмонология* 2004; 2: 116–119. Nechaeva G.I., Viktorova I.A., Druk I.V., Vershinina M.V. Connective tissue dysplasia: the pulmonary aspects. *Pul'monologiya* 2004; 2: 116–119.

27. Торшин И.Ю., Громова О.А., Калачева А.Г., Ощепкова Е.В., Мартынов А.И. Метаанализ клинических воздействий орота магния на сердечно-сосудистую систему. *Терапевтический архив* 2015; 87(6): 88–97. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Kalacheva A.G., Oshchepkova E.V., Martynov A.I. Meta-analysis of clinical trials of cardiovascular effects of magnesium orotate. *Ter Arkh* 2015; 87(6): 88–97.

28. Savage D.D., Garrison R.J., Devereux R.B., Castelli W.P., Anderson S.J., Levy D., McNamara P.M., Stokes J. 3rd, Kannel W.B., Feinleib M. Mitral valve prolapse in the general population. 1. Epidemiologic features: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 106(3): 571–576, [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(83\)90704-4](https://doi.org/10.1016/0002-8703(83)90704-4).

29. Savage D.D., Devereux R.B., Garrison R.J., Castelli W.P., Anderson S.J., Levy D., Thomas H.E., Kannel W.B., Feinleib M. Mitral valve prolapse in the general population. 2. Clinical features: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 106(3): 577–581, [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(83\)90705-6](https://doi.org/10.1016/0002-8703(83)90705-6).

30. Levine R.A., Stathogiannis E., Newell J.B., Harrigan P., Weyman A.E. Reconsideration of echocardiographic standards for mitral valve prolapse: lack of association between leaflet displacement isolated to the apical four chamber view and independent echocardiographic evidence of abnormality. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11(5): 1010–1019, [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(98\)90059-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)90059-6).

31. Apor A., Nagy A.I., Kovács A., Manouras A., Andrassy P., Merkely B. Three-dimensional dynamic morphology of the mitral valve in different forms of mitral valve prolapse — potential implications for annuloplasty ring selection. *Cardiovasc Ultrasound* 2016; 14(1): 32, <https://doi.org/10.1186/s12947-016-0073-4>.

32. Российское кардиологическое общество. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр). *Российский кардиологический журнал* 2013; 1(Прил. 1): 1–32. Russian Society of Cardiology. Hereditary disorders of connective tissue in cardiology. Diagnosis and treatment. Russian Guidelines (I revision). *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal* 2013; 1(Suppl 1): 1–32.

33. Freed L.A., Benjamin E.J., Levy D., Larson M.G., Evans J.C., Fuller D.L., Lehman B., Levine R.A. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study.

J Am Coll Cardiol 2002; 40(7): 1298–1304, [https://doi.org/10.1016/s1062-1458\(02\)01019-x](https://doi.org/10.1016/s1062-1458(02)01019-x).

34. Maffessanti F., Mirea O., Tamborini G., Pepi M. Three-dimensional echocardiography of the mitral valve: lessons learned. *Curr Cardiol Rep* 2013; 15(7): 377, <https://doi.org/10.1007/s11886-013-0377-z>.

35. Benenstein R., Saric M. Mitral valve prolapse: role of 3D echocardiography in diagnosis. *Curr Opin Cardiol* 2012; 27(5): 465–476, <https://doi.org/10.1097/hco.0b013e328356afe9>.

36. Qamruddin S., Naqvi T.Z. Advances in 3D echocardiography for mitral valve. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9(11): 1431–1443, <https://doi.org/10.1586/erc.11.137>.

37. Lang R.M., Tsang W., Weinert L., Mor-Avi V., Chandra S. Valvular heart disease. The value of 3-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(19): 1933–1944, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.07.035>.

38. Jin C.N., Salgo I.S., Schneider R.J., Kam K.K., Chi W.K., So C.Y., Tang Z., Wan S., Wong R., Underwood M., Lee A.P. Using anatomic intelligence to localize mitral valve prolapse on three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29(10): 938–945, <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.07.002>.

39. Dawber T.R., Meadors G.F., Moore F.E. Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health* 1951; 41(3): 279–286, <https://doi.org/10.2105/ajph.41.3.279>.

40. Kannel W.B., Feinleib M., McNamara P.M., Garrison R.J., Castelli W.P. An investigation of coronary heart disease in families. The Framingham offspring study. *Am J Epidemiol* 1979; 110(3): 281–290.

41. Turker Y., Baltaci D., Basar C., Akkaya M., Ozhan H. The prevalence and clinical characteristics of mitral valve prolapse in a large population-based epidemiologic study: the MELEN study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19(12): 2208–2212.

42. Strahan N.V., Murphy E.A., Fortuin N.J., Come P.C., Humphries J.O. Inheritance of the mitral valve prolapse syndrome. Discussion of a three-dimensional penetrance model. *Am J Med* 1983; 74(6): 967–972, [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)90792-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)90792-1).

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

44. Gupta R., Jain B.K., Gupta H.P., Ranawat S.S., Sharma A.K., Gupta K.D. Mitral valve prolapse: two dimensional echocardiography reveals a high prevalence in three to twelve year old children. *Indian Pediatr* 1992; 29(4): 415–423.

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

46. Nascimento R., Freitas A., Teixeira F., Pereira D., Cardoso A., Dinis M., Mendonça I. Is mitral valve prolapse a congenital or acquired disease? *Am J Cardiol* 1997; 79(2): 226–227, [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(96\)00722-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(96)00722-9).

47. Hickey A.J., Wilcken D.E. Age and the clinical profile of idiopathic mitral valve prolapse. *Br Heart J* 1986; 55(6): 582–586, <https://doi.org/10.1136/hrt.55.6.582>.

48. Flack J.M., Kvasnicka J.H., Gardin J.M., Gidding S.S., Manolio T.A., Jacobs D.R. Jr. Anthropometric and physiologic correlates of mitral valve prolapse in a biethnic cohort of young adults: the CARDIA study. *Am Heart J* 1999; 138(3 Pt 1): 486–492, [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(99\)70151-1](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(99)70151-1).

49. Theal M., Sleik K., Anand S., Yi Q., Yusuf S., Lonn E.

Prevalence of mitral valve prolapse in ethnic groups. *Can J Cardiol* 2004; 20(5): 511–515.

50. Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Проплап митрального клапана: современный взгляд на проблему. Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова 2011; 3: 25–30. Zemtsovskiy E.V., Malev E.G. Mitral valve prolapse: a modern view of the problem. *Byulleten' Federal'nogo tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova* 2011; 3: 25–30.

51. Taub C.C., Stoler J.M., Perez-Sanz T., Chu J., Isselbacher E.M., Picard M.H., Weyman A.E. Mitral valve prolapse in Marfan syndrome: an old topic revisited. *Echocardiography* 2009; 26(4): 357–364, <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2008.00825.x>.

52. Gu X., He Y., Li Z., Han J., Chen J., Nixon J.V. Echocardiographic versus histologic findings in Marfan syndrome. *Tex Heart Inst J* 2015; 42(1): 30–34, <https://doi.org/10.14503/thij-13-3848>.

53. Attias D., Stheneur C., Roy C., Collod-Bérout G., Detaint D., Faivre L., Delrue M.A., Cohen L., Francannet C., Bérout C., Claustres M., Iserin F., Khau Van Kien P., Lacombe D., Le Merrer M., Lyonnet S., Odent S., Plauchu H., Rio M., Rossi A., Sidi D., Steg P.G., Ravaut P., Boileau C., Jondeau G. Comparison of clinical presentations and outcomes between patients with TGFBR2 and FBN1 mutations in Marfan syndrome and related disorders. *Circulation* 2009; 120(25): 2541–2549, <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.887042>.

54. Devereux R.B., Kramer-Fox R., Shear M.K., Kligfield P., Pini R., Savage D.D. Diagnosis and classification of severity of mitral valve prolapse: methodologic, biologic, and prognostic considerations. *Am Heart J* 1987; 113(5): 1265–1280, [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(87\)90955-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(87)90955-0).

55. Zuppiroli A., Rinaldi M., Kramer-Fox R., Favilli S., Roman M.J., Devereux R.B. Natural history of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1995; 75(15): 1028–1032, [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)80718-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)80718-8).

56. Mulumudi M.S., Vivekananthan K. Mysteries of mitral valve prolapse. Proper treatment requires consideration of all clues. *Postgrad Med* 2001; 110(2): 43–44, <https://doi.org/10.3810/pgm.2001.08.994>.

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

58. Hayek E., Griffin B. Mitral valve prolapse: old beliefs yield to new knowledge. *Cleve Clin J Med* 2002; 69(11): 889–896, <https://doi.org/10.3949/ccjm.69.11.889>.

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, <https://doi.org/10.1053/euhj.1999.1926>.

60. Bensaid J. When should mitral valve prolapse be considered a real disease? *Ann Cardiol Angeiol* 2000; 49(7): 411–413.

61. Gilon D., Buonanno F.S., Joffe M.M., Leavitt M., Marshall J.E., Kistler J.P., Levine R.A. Lack of evidence of an association between mitral-valve prolapse and stroke in young patients. *N Engl J Med* 1999; 41(1): 8–13, <https://doi.org/10.1056/nejm199907013410102>.

62. Mas J.L. Cardiopathies associated with a low embolic risk. *Rev Neurol* 1999; 155(9): 677–683.

63. 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, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg028>.

64. Rosenhek R., Rader F., Klaar U., Gabriel H., Krejc M.,

Kalbeck D., Schemper M., Maurer G., Baumgartner H. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation* 2006; 113(18): 2238–2244, <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.599175>.

65. Ling L.H., Enriquez-Sarano M., Seward J.B., Orszulak T.A., Schaff H.V., Bailey K.R., Tajik A.J., Frye R.L. Early surgery in patients with mitral regurgitation due to flail leaflets: a long-term outcome study. *Circulation* 1997; 96(6): 1819–1825, <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.6.1819>.

66. Antiochos P., Muller O., Kirsch M., Agostini M., Qanadli S., Eeckhout E., Vogt P., Prêtre R., Delabays A., Jeanrenaud X., Monney P. Approach to chronic mitral regurgitation in 2016. *Rev Med Suisse* 2016; 12(520): 1042–1048.

67. Taramasso M., Gaemperli O., Maisano F. Treatment of degenerative mitral regurgitation in elderly patients. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12(3): 177–183, <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.210>.

68. Avierinos J.F., Detaint D., Messika-Zeitoun D., Mohty D., Enriquez-Sarano M. Risk, determinants, and outcome implications of progression of mitral regurgitation after diagnosis of mitral valve prolapse in a single community. *Am J Cardiol* 2008; 101(5): 662–667, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.10.029>.

69. Enriquez-Sarano M., Avierinos J.F., Messika-Zeitoun D., Detaint D., Capps M., Nkomo V., Scott C., Schaff H.V., Tajik A.J. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005; 352(9): 875–883, <https://doi.org/10.1056/nejmoa041451>.

70. Enriquez-Sarano M., Basmadjian A.J., Rossi A., Bailey K.R., Seward J.B., Tajik A.J. Progression of mitral regurgitation: a prospective Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(4): 1137–1144, [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00313-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00313-7).

71. Delling F.N., Rong J., Larson M.G., Lehman B., Fuller D., Osypiuk E., Stantchev P., Hackman B., Manning W.J., Benjamin E.J., Levine R.A., Vasan R.S. Evolution of mitral valve prolapse: insights from the Framingham Heart Study. *Circulation* 2016; 133(17): 1688–1695, <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.020621>.

72. 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(2): 69–80, <https://doi.org/10.1159/000351094>.

73. Otani K., Takeuchi M., Kaku K., Haruki N., Yoshitani H., Eto M., Tamura M., Okazaki M., Abe H., Fujino Y., Nishimura Y., Levine R.A., Otsuji Y. Evidence of a vicious cycle in mitral regurgitation with prolapse. *Circulation* 2012; 126(11 Suppl 1): S214–S221, <https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.084178>.

74. Gertz Z.M., Raina A., Saghy L., Zado E.S., Callans D.J., Marchlinski F.E., Keane M.G., Silvestry F.E. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(14): 1474–1481, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.032>.

75. Grigioni F., Tribouilloy C., Avierinos J.F., Barbieri A., Ferlito M., Trojette F., Tafaneli L., Branzi A., Szymanski C., Habib G., Modena M.G., Enriquez-Sarano M. Outcomes in mitral regurgitation due to flail leaflets: a multicenter European study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1(2): 133–141, <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2007.12.005>.

76. Ling L.H., Enriquez-Sarano M., Seward J.B., Tajik A.J., Schaff H.V., Bailey K.R., Frye R.L. Clinical outcome of mitral

regurgitation due to flail leaflet. *N Engl J Med* 1996; 335(19): 1417–1423, <https://doi.org/10.1056/nejm199611073351902>.

77. Avierinos J.F., Inamo J., Grigioni F., Gersh B., Shub C., Enriquez-Sarano M. Sex differences in morphology and outcomes of mitral valve prolapse. *Ann Intern Med* 2008; 149(11): 787–795, <https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-11-200812020-00003>.

78. De Backer J. Cardiovascular characteristics in Marfan syndrome and their relation to the genotype. *Verh K Acad Geneeskd Belg* 2009; 71(6): 335–371.

79. 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, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2006.02336.x>.

80. Малев Э.Г., Пшепий А.Р., Васина Л.В., Реева С.В., Тимофеев Е.В., Коршунова А.Л., Земцовский Э.В. Ремоделирование миокарда и диастолическая дисфункция левого желудочка при пролапсе митрального клапана. *Российский кардиологический журнал* 2013; 100(2): 12–19. Malev E.G., Pshepyi A.P., Vasina L.V., Reeva S.V., Timofeev E.V., Korshunova A.L. Left ventricular remodeling and diastolic dysfunction in mitral valve prolapse. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* 2013; 100(2): 12–19.

81. Bui A.H., Roujol S., Foppa M., Kissinger K.V., Goddu B., Hauser T.H., Zimetbaum P.J., Ngo L.H., Manning W.J., Nezafat R., Delling F.N. Diffuse myocardial fibrosis in patients with mitral valve prolapse and ventricular arrhythmia. *Heart* 2017; 103(3): 204–209, <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309303>.

82. de la Pompa J.L., Timmerman L.A., Takimoto H., Yoshida H., Elia A.J., Samper E., Potter J., Wakeham A., Marengere L., Langille B.L., Crabtree G.R., Mak T.W. Role of the NF-ATc transcription factor in morphogenesis of cardiac valves and septum. *Nature* 1998; 392(6672): 182–186, <https://doi.org/10.1038/32419>.

83. Hurlstone A.F., Haramis A.P., Wienholds E., Begthel H., Korving J., Van Eeden F., Cuppen E., Zivkovic D., Plasterk R.H., Clevers H. The Wnt/beta-catenin pathway regulates cardiac valve formation. *Nature* 2003; 425(6958): 633–637, <https://doi.org/10.1038/nature02028>.

84. Salhiyyah K., Yacoub M.H., Chester A.H. Cellular mechanisms in mitral valve disease. *J Cardiovasc Transl Res* 2011; 4(6): 702–709, <https://doi.org/10.1007/s12265-011-9318-7>.

85. Wheeler J.B., Ikonomidis J.S., Jones J.A. Connective tissue disorders and cardiovascular complications: the indomitable role of transforming growth factor-beta signaling. *Adv Exp Med Biol* 2014; 802: 107–127, https://doi.org/10.1007/978-94-007-7893-1_8.

86. Bischoff J., Aikawa E. Progenitor cells confer plasticity to cardiac valve endothelium. *J Cardiovasc Transl Res* 2011; 4(6): 710–719, <https://doi.org/10.1007/s12265-011-9312-0>.

87. Greenhouse D.G., Murphy A., Mignatti P., Zavadil J., Galloway A.C., Balsam L.B. Mitral valve prolapse is associated with altered extracellular matrix gene expression patterns. *Gene* 2016; 586(1): 56–61, <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.04.004>.

88. Rizzo S., Basso C., Lazzarini E., Celeghin R., Paolin A., Gerosa G., Valente M., Thiene G., Pilichou K. TGF-beta1 pathway activation and adherens junction molecular pattern in nonsyndromic mitral valve prolapse. *Cardiovasc Pathol* 2015; 24(6): 359–367, <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2015.07.009>.

89. Bertolino P., Deckers M., Lebrin F., ten Dijke P.

Transforming growth factor-beta signal transduction in angiogenesis and vascular disorders. *Chest* 2005; 128(6 Suppl): 585S–590S, https://doi.org/10.1378/chest.128.6_suppl.585s.

90. LaHaye S., Lincoln J., Garg V. Genetics of valvular heart disease. *Curr Cardiol Rep* 2014; 16(6): 487, <https://doi.org/10.1007/s11886-014-0487-2>.

91. Ignatz R.A., Massague J. Transforming growth factor-beta stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix. *J Biol Chem* 1986; 261(9): 4337–4345.

92. Yan C., Boyd D.D. Regulation of matrix metalloproteinase gene expression. *J Cell Physiol* 2007; 211(1): 19–26, <https://doi.org/10.1002/jcp.20948>.

93. Kwak H.J., Park M.J., Cho H., Park C.M., Moon S.I., Lee H.C., Park I.C., Kim M.S., Rhee C.H., Hong S.I. Transforming growth factor-beta1 induces tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression via activation of extracellular signal-regulated kinase and Sp1 in human fibrosarcoma cells. *Mol Cancer Res* 2006; 4(3): 209–220, <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-05-0140>.

94. Jones J.A., Spinale F.G., Ikonomidis J.S. Transforming growth factor-beta signaling in thoracic aortic aneurysm development: a paradox in pathogenesis. *J Vasc Res* 2009; 46(2): 119–137, <https://doi.org/10.1159/000151766>.

95. Kim E.S., Kim M.S., Moon A. TGF-beta-induced upregulation of MMP-2 and MMP-9 depends on p38 MAPK, but not ERK signaling in MCF10A human breast epithelial cells. *Int J Oncol* 2004; 25(5): 1375–1382, <https://doi.org/10.3892/ijo.25.5.1375>.

96. Laiho M., Saksela O., Keski-Oja J. Transforming growth factor beta alters plasminogen activator activity in human skin fibroblasts. *Exp Cell Res* 1986; 164(2): 399–407, [https://doi.org/10.1016/0014-4827\(86\)90038-8](https://doi.org/10.1016/0014-4827(86)90038-8).

97. Disatian S., Ehrhart E.J. 3rd, Zimmerman S., Orton E.C. Interstitial cells from dogs with naturally occurring myxomatous mitral valve disease undergo phenotype transformation. *J Heart Valve Dis* 2008; 17(4): 402–411.

98. Geirsson A., Singh M., Ali R., Abbas H., Li W., Sanchez J.A., Hashim S., Tellides G. Modulation of transforming growth factor-beta signaling and extracellular matrix production in myxomatous mitral valves by angiotensin II receptor blockers. *Circulation* 2012; 126(11 Suppl 1): 189–197, <https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.082610>.

99. Hulin A., Deroanne C., Lambert C., Defraigne J.O., Nusgens B., Radermecker M., Colige A. Emerging pathogenic mechanisms in human myxomatous mitral valve: lessons from past and novel data. *Cardiovasc Pathol* 2013; 22(4): 245–250, <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2012.11.001>.

100. Kimura N., Shukunami C., Hakuno D., Yoshioka M., Miura S., Docheva D., Kimura T., Okada Y., Matsumura G., Shin'oka T., Yozu R., Kobayashi J., Ishibashi-Ueda H., Hiraki Y., Fukuda K. Local tenomodulin absence, angiogenesis, and matrix metalloproteinase activation are associated with the rupture of the chordae tendineae cordis. *Circulation* 2008; 118(17): 1737–1747, <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.780031>.

101. Dietz H.C., Cutting G.R., Pyeritz R.E., Maslen C.L., Sakai L.Y., Corson G.M., Puffenberger E.G., Hamosh A., Nanthakumar E.J., Currustin S.M., Stetten G., Meyers D.A., Francomano C.A. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991; 352(6333): 337–339, <https://doi.org/10.1038/352337a0>.

102. Kumar A., Agarwal S. Marfan syndrome: an eyesight

- of syndrome. *Meta Gene* 2014; 2: 96–105, <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2013.10.008>.
- 103.** Mizuguchi T., Collod-Beroud G., Akiyama T., Abifadel M., Harada N., Morisaki T., Allard D., Varret M., Claustres M., Morisaki H., Ihara M., Kinoshita A., Yoshiura K., Junien C., Kajii T., Jondeau G., Ohta T., Kishino T., Furukawa Y., Nakamura Y., Niikawa N., Boileau C., Matsumoto N. Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2004; 36(8): 855–860, <https://doi.org/10.1038/ng1392>.
- 104.** Ng C.M., Cheng A., Myers L.A., Martinez-Murillo F., Jie C., Bedja D., Gabrielson K.L., Hausladen J.M., Mecham R.P., Judge D.P., Dietz H.C. TGF-beta-dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114(11): 1586–1592, <https://doi.org/10.1172/jci22715>.
- 105.** Habashi J.P., Doyle J.J., Holm T.M., Aziz H., Schoenhoff F., Bedja D., Chen Y., Modiri A.N., Judge D.P., Dietz H.C. Angiotensin II type 2 receptor signaling attenuates aortic aneurysm in mice through ERK antagonism. *Science* 2011; 332(6027): 361–365, <https://doi.org/10.1126/science.1192152>.
- 106.** Groenink M., den Hartog A.W., Franken R., Radonic T., de Waard V., Timmermans J., Scholte A.J., van den Berg M.P., Spijkerboer A.M., Marquering H.A., Zwiderman A.H., Mulder B.J. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2013; 34(45): 3491–500, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh334>.
- 107.** Lacro R.V., Guey L.T., Dietz H.C., Pearson G.D., Yetman A.T., Gelb B.D., Loeys B.L., Benson D.W., Bradley T.J., De Backer J., Forbus G.A., Klein G.L., Lai W.W., Levine J.C., Lewin M.B., Markham L.W., Paridon S.M., Pierpont M.E., Radojewski E., Selamet Tierney E.S., Sharkey A.M., Wechsler S.B., Mahony L.; Pediatric Heart Network Investigators. Characteristics of children and young adults with Marfan syndrome and aortic root dilation in a randomized trial comparing atenolol and losartan therapy. *Am Heart J* 2013; 165(5): 828–835.e3, <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.02.019>.
- 108.** Lacro R.V., Dietz H.C., Sleeper L.A., Yetman A.T., Bradley T.J., Colan S.D., Pearson G.D., Selamet Tierney E.S., Levine J.C., Atz A.M., Benson D.W., Braverman A.C., Chen S., De Backer J., Gelb B.D., Grossfeld P.D., Klein G.L., Lai W.W., Liou A., Loeys B.L. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371(22): 2061–2071, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1404731>.
- 109.** Judge D.P., Rouf R., Habashi J., Dietz H.C. Mitral valve disease in Marfan syndrome and related disorders. *J Cardiovasc Transl Res* 2011; 4(6): 741–747, <https://doi.org/10.1007/s12265-011-9314-y>.
- 110.** Disse S., Abergel E., Berrebi A., Houot A.M., Le Heuzey J.Y., Diebold B., Guize L., Carpentier A., Corvol P., Jeunemaitre X. Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral-valve prolapse to chromosome 16p11.2-p12.1. *Am J Hum Genet* 1999; 65(5): 1242–1251, <https://doi.org/10.1086/302624>.
- 111.** Freed L.A., Acierno J.S., Dai D., Leyne M., Marshall J.E., Nesta F., Levine R.A., Slaugenhaupt S.A. A locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 11p15.4. *Am J Hum Genet* 2003; 72(6): 1551–1559, <https://doi.org/10.1086/375452>.
- 112.** Nesta F., Leyne M., Yosefy C., Simpson C., Dai D., Marshall J.E., Hung J., Slaugenhaupt S.A., Levine R.A. New locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 13: clinical insights from genetic studies. *Circulation* 2005; 112(13): 2022–2030, <https://doi.org/10.1161/circulationaha.104.516930>.
- 113.** Клеменов А.В. Идиопатический пролапс митрального клапана в зрелом и пожилом возрасте. Клиническая геронтология 2001; 7(5–6): 57–59. Klemenov A.V. Idiopathic mitral valve prolapse in adulthood and old age. *Klinicheskaya gerontologiya* 2001; 7(5–6): 57–59.
- 114.** Tourneau T., Lardeux A., Kyndt F., Mérot J., Hagege A., Levine R., Marec H., Schott J.-J., Probst V. New findings in mitral valve prolapse related to filamin-A mutations. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements* 2012; 4(1): 59, [https://doi.org/10.1016/s1878-6480\(12\)70583-9](https://doi.org/10.1016/s1878-6480(12)70583-9).
- 115.** Kyndt F., Schott J.J., Trochu J.N., Baranger F., Herbert O., Scott V., Fressinaud E., David A., Moisan J.P., Bouhour J.B., Le Marec H., Benichou B. Mapping of X-linked myxomatous valvular dystrophy to chromosome Xq28. *Am J Hum Genet* 1998; 62(3): 627–632, <https://doi.org/10.1086/301747>.
- 116.** Lardeux A., Kyndt F., Lecointe S., Marec H., Mérot J., Schott J.J., Tourneau T., Probst V. Filamin-A-related myxomatous mitral valve dystrophy: genetic, echocardiographic and functional aspects. *J Cardiovasc Transl Res* 2011; 4(6): 748–756, <https://doi.org/10.1007/s12265-011-9308-9>.
- 117.** Duval D., Labbé P., Bureau L., Le Tourneau T., Norris R.A., Markwald R.R., Levine R., Schott J.J., Mérot J. MVP-associated filamin A mutations affect FlnA-PTPN12(PTP-PEST) interactions. *J Cardiovasc Dev Dis* 2015; 2(3): 233–247, <https://doi.org/10.3390/jcdd2030233>.
- 118.** Nakamura F., Stossel T.P., Hartwig J.H. The filamins: organizers of cell structure and function. *Cell Adh Migr* 2011; 5(2): 160–169, <https://doi.org/10.4161/cam.5.2.14401>.
- 119.** Ciobanasu C., Faivre B., Le Clainche C. Integrating actin dynamics, mechanotransduction and integrin activation: the multiple functions of actin binding proteins in focal adhesions. *Eur J Cell Biol* 2013; 92(10–11): 339–348, <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2013.10.009>.
- 120.** Razinia Z., Mäkelä T., Yläne J., Calderwood D.A. Filamins in mechanosensing and signaling. *Annu Rev Biophys* 2012; 41: 227–246, <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-050511-102252>.
- 121.** Jahed Z., Shams H., Mehrbod M., Mofrad M.R. Mechanotransduction pathways linking the extracellular matrix to the nucleus. *Int Rev Cell Mol Biol* 2014; 310: 171–220, <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-800180-6.00005-0>.
- 122.** Norris R.A., Moreno-Rodriguez R., Wessels A., Merot J., Bruneval P., Chester A.H., Yacoub M.H., Hagege A., Slaugenhaupt S.A., Aikawa E., Schott J.J., Lardeux A., Harris B.S., Williams L.K., Richards A., Levine R.A., Markwald R.R. Expression of the familial cardiac valvular dystrophy gene, filamin-A, during heart morphogenesis. *Dev Dyn* 2010; 239(7): 2118–2127, <https://doi.org/10.1002/dvdy.22346>.
- 123.** Sauls K., Toomer K., Williams K., Johnson A.J., Markwald R.R., Hajdu Z., Norris R.A. Increased infiltration of extra-cardiac cells in myxomatous valve disease. *J Cardiovasc Dev Dis* 2015; 2(3): 200–213, <https://doi.org/10.3390/jcdd2030200>.
- 124.** Dalkilic I., Schienda J., Thompson T.G., Kunkel L.M. Loss of filamin C (FLNC) results in severe defects in

myogenesis and myotube structure. *Mol Cell Biol* 2006; 26(17): 6522–6534, <https://doi.org/10.1128/mcb.00243-06>.

125. Zhou X., Tian F., Sandzén J., Cao R., Flaberg E., Szekely L., Cao Y., Ohlsson C., Bergo M.O., Borén J., Akyürek L.M. Filamin B deficiency in mice results in skeletal malformations and impaired microvascular development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(10): 3919–3924, <https://doi.org/10.1073/pnas.0608360104>.

126. Sasaki A., Masuda Y., Ohta Y., Ikeda K., Watanabe K. Filamin associates with Smads and regulates transforming growth factor-beta signaling. *J Biol Chem* 2001; 276(21): 17871–17877, <https://doi.org/10.1074/jbc.m008422200>.

127. Cushing M.C., Liao J.T., Anseth K.S. Activation of valvular interstitial cells is mediated by transforming growth factor-beta1 interactions with matrix molecules. *Matrix Biol* 2005; 24(6): 428–437, <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2005.06.007>.

128. Charitakis K., Basson C.T. Degenerating heart valves: fill them up with filamin? *Circulation* 2006; 115(1): 2–4, <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.663237>.

129. Dina C., Bouatia-Naji N., Tucker N., Delling F.N., Toomer K., Durst R., Perrocheau M., Fernandez-Friera L., Solis J., Le Tourneau T., Chen M.H., Probst V., Bosse Y., Pibarot P., Zelenika D., Lathrop M., Hercberg S., Rousset R., Benjamin E.J., Bonnet F., Lo S.H., Dolmatova E., Simonet F., Lecointe S., Kyndt F., Redon R., Le Marec H., Froguel P., Ellinor P.T., Vasán R.S., Bruneval P., Markwald R.R., Norris R.A., Milan D.J., Slaugenhaupt S.A., Levine R.A., Schott J.J., Hagege A.A., Jeunemaitre X. Genetic association analyses highlight biological pathways underlying mitral valve prolapse. *Nat Genet* 2015; 47(10): 1206–1211, <https://doi.org/10.1038/ng.3383>.

130. Siordia J.A. Current discoveries and interventions for barlow's disease. *Curr Cardiol Rep* 2016; 18(8): 73, <https://doi.org/10.1007/s11886-016-0754-5>.