



Двустворчатый аортальный клапан и аортопатии

Трисветова Е.Л.,

доктор медицинских наук,
профессор 2-й кафедры внутренних болезней
Белорусского государственного медицинского университета,
Минск

Trisvetova E.L.

Belarusian State Medical University, Minsk

Bicuspid aortic valve and aortopathy

Резюме. Двустворчатый аортальный клапан – распространенный врожденный порок сердца, при котором в ряде случаев нарушения не ограничиваются клапанным комплексом и развитием аортальной недостаточности или стеноза с гемодинамическими нарушениями, а патологические изменения, подобные определяемым при синдроме Марфана, возникают в стенке аорты и приводят к развитию аневризм/диссекции сосуда. Существуют теории, объясняющие возникновение аортопатии, в том числе наследственная, генетическая, гемодинамическая. Диагностику двустворчатого аортального клапана проводят методами визуализации, при выполнении которых обязательной является оценка ширины восходящей аорты на четырех уровнях. Терапевтические методы лечения расширения аорты включают перспективное направление – применение блокатора рецепторов ангиотензина II – лозартана.

Ключевые слова: двустворчатый аортальный клапан, аортопатия, аневризма аорты, врожденный порок сердца, диагностика, лечение.

Summary. Bicuspid aortic valve – a common congenital heart defect in which in some cases are not limited to violations of the valve complex and the development of aortic insufficiency or stenosis with hemodynamic disturbances and pathological changes, like defined in Marfan's syndrome, occur in the aortic wall and lead to the development of the aneurysm/dissection vessel. There are theories that explain the emergence aortopathy, including hereditary, genetic, haemodynamic. Diagnosis of bicuspid aortic valve is performed imaging methods under which mandatory assessment is the width of the ascending aorta at four levels. Therapeutic treatments for aortic enlargement include promising direction – the use of ARB II – losartan.

Keywords: bicuspid aortic valve, aortopathy, aortic aneurysm, congenital heart defect, diagnosis, treatment.

Двустворчатый аортальный клапан (ДАК) относится к наиболее распространенным врожденным порокам сердца, диагностируемым в 0,5–2% случаев в популяции (другие пороки – 0,8% случаев) и в 5% случаев среди всех врожденных пороков сердца и крупных сосудов [1–3]. ДАК является

клинически гетерогенным заболеванием, с высокой частотой осложнений, в 35% случаев требующих хирургического вмешательства на клапане или аорте [3, 4].

Осложнения

К осложнениям ДАК относятся клапанные (стеноз, недостаточность) нарушения, высокий риск

развития инфекционного эндокардита, коарктация аорты и аортопатии (расширение, аневризма/диссекция грудной аорты) [3, 5]. Расширение грудной аорты, встречающееся в 50–60% (от 20 до 84%) случаев ДАК и не зависящее от морфологии и функции клапана, объясняют неоднородностью фенотипа порока сердца [5–7]. Вариативность показателей распространенности расширения аорты обусловлена не только гетерогенным характером заболевания, но и различиями в изучаемых популяциях, методах оценки порогов размера аорты.

Серьезное осложнение у лиц с ДАК – диссекция аорты, сопровождающаяся высокой смертностью. Риск развития диссекции аорты при ДАК увеличивается в 8 раз, в течение 25-летнего периода формирования аневризмы наблюдают у 26% пациентов [7–9]. Совокупные затраты на лечение ДАК превосходят расходы на лечение всех врожденных пороков сердца [5, 6].

Этиология

Генетическими исследованиями установлено, что ДАК наследуется аутосомно-доминантно с низкой пенетрантностью, в 9% случаев в семьях с подобной патологией клапана у родственника первой линии и в 24% случаев в семьях с более чем одним родственником первой линии с патологией аортального клапана [3, 9, 10]. У мужчин ДАК диагности-

руют в 3 раза чаще, чем у женщин. Этиология ДАК с аортопатией не определена; известно, что существует генетическая гетерогенность заболевания, характеризующегося не только развитием клапанной патологии, но и изменениями аорты и самого сердца [6].

Эмбриогенез

ДАК является результатом нарушения формирования створок аорты во время вальвулогенеза. Сердце плода закладывается между 3-й и 8-й неделями гестации, из мезенхимальной ткани артериального тункуса формируются полулунные клапаны аорты и легочной артерии. Нормальный аортальный клапан, расположенный в устье аорты, состоит из трех створок, прикрепляющихся к фиброзному кольцу, две створки (левая и правая – коронарные) формируются из одной эндокардиальной подушки, а третья (некоронарная) из подушки ствола аорты [11, 12]. Структурные изменения фиброзного кольца, начальной части аорты с синусами Вальсальвы влияют на функцию клапана, поскольку вместе со створками составляют клапанный комплекс. Точный патогенез формирования ДАК не изучен. Несомненно, влияет генетический компонент, поскольку ДАК ассоциируется с другими врожденными пороками сердца (табл. 1).

Таблица 1. Частота двустворчатого аортального клапана (ДАК) при врожденных пороках сердца [13]

Патология	Частота ДАК	Комментарии
Коарктация аорты	50%	ДАК повышает риск аортальных осложнений
Надклапанный аортальный стеноз	30%	Часто является признаком синдрома Вильямса
Открытый артериальный проток	Неизвестно	Диагностируют в раннем или позднем детском возрасте
Аневризма синуса Вальсальвы	15–20%	Часто бессимптомное течение
Дефект межжелудочковой перегородки	30%	Приводит к тяжелой аортальной недостаточности
Комплекс Шона	60–85%	Развивается обструкция левого желудочка

Генетика ДАК и аортопатии

Генетические нарушения при ДАК и аортопатии изучали многие исследователи [14–17]. Считают, что одни гены (*ACTA2*, *MYH11*, *FLNA* и *SMAD3*) участвуют в развитии не-синдромной аневризмы аорты, другие (*FBN1* и *TGFBR 1/2*) – в развитии синдромной аневризмы аорты, но отсутствуют убедительные доказательства участия определенного гена в развитии ДАК с аортопатией [18–20]. Установлены связи между ДАК и не-синдромной семейной аневризмой аорты с локусами хромосом 5q, 13q и 18q, мутацией *GATA5* и *NOTCH1* [21–25]. Очевидно, что ДАК с ассоциированной аортопатией является полигенным заболеванием и дальнейшие генетические исследования будут иметь большое значение в диагностике заболевания. В табл. 2 представлены известные гены, ассоциированные с ДАК (клинические и

экспериментальные модели), мутации в которых обуславливают развитие заболеваний человека.

Гистологическое исследование аорты

Исследования у пациентов с ДАК, ассоциированным с аневризмой аорты и без таковой, показали значительные изменения структуры внеклеточного матрикса соединительной ткани аорты. Нарушения, подобные возникающим при синдроме Марфана, включали дегенерацию меди аорты с фрагментацией эластиновых волокон, их хаотичным расположением, избыточным накоплением протеогликанов и полями, обедненными гладкомышечными клетками, вследствие ускоренного апоптоза клеток и выделения патологических видов матриксных металлопротеиназ (ММП) [3, 13].

Вместе с тем средний слой образует основную часть стенки сосуда и

Таблица 2. Гены, ассоциированные с ДАК (результаты клинических и экспериментальных исследований), и вызываемые мутацией в них заболевания

Ген	Хромосома	Заболевания человека
45, X	XO	Синдром Turner
5q, 9q34, 13q, 15q25.1-26, 18q	5, 9, 13, 15, 18	ДАК
ACTA2	10	Семейная аневризма грудной аорты, тип 6
AXIN1	16	ДАК
ELN	7	Cutis laxa/ДАК
ENG	9	Наследственная геморрагическая телеангиоэктазия
FBN1	15	Синдром Марфана
FGF8	10	ДАК
FN1	2	ДАК
GATA5	20	ДАК
NOXA1	7	ДАК
JAG1	20	Синдром Alagille, тетрада Фалло
KCNJ2	17	Синдром Andersen
NKX2.5	5	Синдром гипоплазии левого сердца 2
NOS3	7	ДАК
NOTCH1	9	ДАК
PDIA2	16	ДАК
TGF- β 1	9	Синдром Loeys – Dietz / спорадический ДАК
TGF- β 2	3	Синдром Loeys – Dietz / спорадический ДАК
UFD1L	22	Функциональный ДАК и аневризма аорты
UFD1L	22	ДАК

является структурой, создающей высокоэластический каркас в комплексе с эластическими элементами других оболочек. Такое строение стенки смягчает толчки крови, выбрасываемой в сосуд во время сокращения сердца, обеспечивает поддержание тонуса

сосудистой стенки во время диастолы аорты [12].

Структурные изменения при ДАК и аортопатии ухудшают эластические свойства стенки аорты, в результате происходит расширение, формируется аневризма или происходит диссекция аорты. При эхокардиографиче-

ском исследовании (ЭхоКГ) при ДАК отмечают меньшую растяжимость аорты, то есть большую жесткость стенки сосуда по сравнению с аортой при трехстворчатом аортальном клапане без аортопатии [3, 13]. Результаты иммуногистохимических методов исследования стенки аневризмы аорты свидетельствуют о нарушении внутриклеточного транспорта белка, дефиците фибриллина-1, накоплении фибронектина, тенасцина и повышенной экспрессии уровня ММП-2, а также усиленном апоптозе гладкомышечных клеток при ДАК [26, 27].

Синдромы, ассоциированные с ДАК

Существует предположение о том, что изменения аорты (редко – легочной артерии) и аортального клапана являются результатом общего порока развития, в связи с тем что крупные сосуды в эмбриогенезе формируются из одного общего артериального ствола [28, 29].

Синдромы, сердечно-сосудистые осложнения, ассоциированные с ДАК:

- коарктация аорты;
- синдром Turner;
- открытый артериальный проток;
- синдром Williams;
- дефект межжелудочковой перегородки;
- синдром Shone;
- аневризма восходящей аорты;
- аномалии коронарных артерий;

- аневризма синуса Вальсальвы;
- надклапанный аортальный стеноз;
- диссекция аорты.

Фенотипы ДАК

В эмбриогенезе сращение створок происходит различными путями, в результате отсутствует или появляется линия сращения (шов). При исследовании створок ДАК необходимо анализировать три основных характеристики: размеры каждой из створок, наличие и положение линии сращения, гладкость края створок. Анатомические особенности ДАК влияют на биомеханику и гемодинамические нарушения, появляющиеся в результате порока развития клапана, в связи с чем предложены классификации морфологии створок (фенотипов), одна из которых приводится на рис. 1 [30]. Наиболее частый вариант – сращение правой и левой коронарной створки, коронарные артерии при этом отходят от одной или обеих створок (тип 1 – 20,2%, тип 2 – 9,3%. Другой вариант сращения правой коронарной и некоронарной створки – с наличием шва в месте слияния. В этом случае типам 1, 2, 3 соответствует клапан с различным положением шва. Частота выявления типов неодинакова: тип 1 – 59,1%; тип 2 – 10,1%; тип 3 – 0,5% [30].

Гемодинамические нарушения в аорте при ДАК

По сравнению с трехстворчатым

створчатом аортальном клапане. При нормальном трехстворчатом клапане восходящая аорта расширяется медленно – со скоростью 0,07–0,2 мм в год, у пациентов с ДАК наблюдается гораздо более быстрое прогрессирование дилатации аорты – 0,2–1,9 мм в год [31, 32].

Расширение аорты при ДАК регистрируют с детского возраста (от 0 лет). При исходно нормальных размерах аорты у пациентов с ДАК дилатация аорты (аневризма/диссекция) прогрессирует с возрастом при нормальной или нарушенной функции клапана, в том числе после замены аортального клапана [1, 9, 14, 28, 29].

Вместе с тем, однозначного ответа по поводу основного фактора, влияющего на формирование аневризмы/диссекции аорты, генетического или гемодинамического, пока нет.

Ультразвуковая и МРТ-

диагностика расширения восходящей аорты

Ультразвуковое исследование является основным методом диагностики расширения восходящей аорты. Размеры аорты (корень и проксимальную аорту) оценивают в продольной парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка. Аорту измеряют на следующих уровнях: фиброзное кольцо аортального клапана (область прикрепления створок), синусы Вальсальвы, синотубулярное соединение,

восходящая аорта. Нормальные размеры восходящей аорты различаются у мужчин и женщин (табл. 3). Для измерений используют позиции, в которых определяют наибольший размер корня аорты. Так, для измерения грудной аорты предпочтителен В-режим.

При использовании метода чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ) восходящую аорту визуализируют на уровне аортального клапана из среднего отдела пищевода.

Поскольку диаметр аорты зависит от площади поверхности тела и от возраста пациента, полученную на уровне корня аорты величину сопоставляют с номограммой, разработанной для трех возрастных групп (менее 20 лет, 20–40 лет, более 40 лет). Дилатацию корня аорты на уровне синусов Вальсальвы диагностируют в случае превышения верхней границы 95% доверительного интервала [33, 34].

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению больных с заболеваниями грудной аорты (Hiratzka L.F et al., 2010), визуализация торакальной аорты в случае недостаточной информативности ЭхоКГ проводится методом КТ или МРТ. Нормальные размеры восходящей аорты при визуализации методами ЭхоКГ и МРТ представлены в табл. 3.

В рекомендациях 2014 АНА/АСС по лечению клапанных болезней

Таблица 3. Нормальные размеры аорты на разных уровнях при ЭхоКГ и МРТ

Отдел аорты	Мужчины	Женщины
<i>Синусы Вальсальвы:</i> ЭхоКГ МРТ	3,4–4,0 см 3,2 см	3–3,6 см 2,8 см
<i>Синотубулярное соединение:</i> ЭхоКГ МРТ	2,9–3,6 см 2,5 см	2,6–3,2 см 2,2 см
<i>Восходящая аорта:</i> ЭхоКГ МРТ	3,0 см 2,7 см	2,7 см 2,6 см

сердца отмечено, что ЭхоКГ-диагностика ДАК и аортопатии проводится для оценки морфологии клапана, степени аортального стеноза или аортальной регургитации, формы и диаметра аорты на уровне синусов Вальсальвы и восходящей аорты для прогнозирования клинического исхода и сроков оперативного вмешательства (класс I, уровень доказательности B). МРТ или КТ применяются для оценки морфологии аорты, когда ЭхоКГ недостаточно (класс I, уровень доказательности C). Диагностическое наблюдение МРТ или КТ используют при диаметре аорты более 4,0 см. Скорость и степень прогрессирования расширения аорты и семейная история определяют частоту исследования: при диаметре аорты более 4,5 см – один раз в год (класс I, уровень доказательности C) [35].

Всем родственникам первой линии пациентов с ДАК и аортопатией и/или при семейном анамнезе расширения или аневризмы/диссекции аорты рекомендуют выполнять визуализирующие методы исследования для оценки состояния аорты (класс 1, уровень доказательности C) [36].

Риск развития диссекции аорты

Диссекция и разрыв аневризмы аорты относятся к наиболее серьезным осложнениям аортопатии. Диссекция аорты является распространенной причиной смертности у 50% пациентов моложе 40 лет с ДАК и аортопатией [37].

Следующие факторы повышают риск развития диссекции аорты [37, 38]:

- ширина восходящей аорты 5,5 см (5,0 см при синдроме Марфана и ДАК, семейной истории диссекции аорты);
- симптомные аневризмы независимо от размера;
- индекс размера аорты менее 2,75 см/м² = 4% в год;
- индекс размера аорты от 2,75 см/м² до 4,25 см/м² = 8% в год;
- индекс размера аорты > 4,75 см/м² = 20–25% в год;
- прогрессирующая дилатация аорты на уровне синусов Вальсальвы;
- скорость дилатации более 5 мм в год (у взрослых) или более 5% в год;

– пациенты с семейной историей диссекции аорты.

Важно определить индекс размера аорты (Z), рассчитанный с учетом размеров аневризмы и площади поверхности тела; у детей расчет Z корня аорты и аортального кольца имеет определяющее значение для принятия решения о хирургическом лечении.

Лечение

Медикаментозное лечение при ДАК и аортопатии направлено на купирование симптомов и замедление прогрессирования расширения аорты. В случае нормальной функции аортального клапана и ширине аорты ≥ 40 мм рекомендуют медикаментозное лечение, включающее антигипертензивные препараты (при повышенном артериальном давлении (АД)), для уменьшения гемодинамического влияния на стенку аорты), ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, блокатор рецепторов ангиотензина II (лозартан).

Согласно рекомендациям по лечению болезней аорты, всем пациентам с расширением аорты (более 50% нормального диаметра сосуда) назначают бета-адреноблокаторы в стандартных дозах для возможного урежения скорости расширения корня аорты, постоянного контроля АД (поддержание систолического АД на уровне 120 мм рт. ст, а в случае диссекции – 110 мм рт.ст.), частоты

сердечных сокращений менее 60 уд/мин (класс I, уровень доказательности B). Препаратом второй линии является ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина II – лозартан (100 мг/сут) (класс IIa, уровень доказательности B), третьей линии – блокаторы кальциевых каналов [36].

Обнадеживающие результаты по замедлению скорости прогрессирования расширения корня аорты под влиянием лозартана были получены в первом контролируемом проспективном рандомизированном исследовании пациентов с синдромом Марфана, опубликованном в 2013 г. [39]. Авторы отметили снижение скорости расширения корня аорты (на уровне синусов Вальсальвы и синотубулярного соединения) независимо от возраста, пола, уровня АД, наличия мутации *FBN1* и комбинации с бета-адреноблокаторами. В группу исследования включили пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу расширения аорты, на фоне приема лозартана 100 мг/сут в течение 3 лет, у них также отметили снижение скорости расширения корня аорты. Лозартан, снижая АД, уменьшает гемодинамическое воздействие на стенку аорты; вместе с тем в исследовании не выявили корреляции между изменением среднего АД со скоростью дилатации корня аорты. Возможным объяснением положительного влияния



**Включи
контроль гипертензии**



**Отключи
побочные эффекты**

**Комфортная терапия АГ,
продлевающая жизнь**

СЕНТОР лозартан®

РУ МЗ РБ №9008/09/13/16 от 05.02.2016 г.

Лекарственные препараты. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией



ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО

лозартана является способность препарата ингибировать сигнальные пути *TGF-β* и подавлять активность ММП.

Положительный эффект медикаментозного лечения расширения грудной аорты при синдроме Марфана, возможно, будет использован в лечении аортопатии при ДАК.

Хирургическое лечение ДАК применяют при значительном нарушении функции клапана (стеноз или недостаточность) и риске развития диссекции/разрыва аорты. Хирургическое лечение аневризмы аорты показано при ширине аорты 40–50 мм в зависимости от наличия факторов риска: при увеличении диаметра $\geq 0,5$ см в год; при одновременном протезировании аортального клапана и ширине

корня или восходящей аорты ≥ 45 мм (класс I, уровень доказательности C). Оперативное лечение корня или восходящей аорты рекомендуют при ее ширине ≥ 45 мм в случае одновременного хирургического лечения аортального порока в связи с выраженными гемодинамическими нарушениями (класс II, уровень доказательности C) [36].

Заключение

Врожденный порок сердца ДАК является распространенным сердечно-сосудистым заболеванием, при котором расстройства, не ограничиваясь створками аортального клапана, распространяются на аортальное кольцо, корень аорты и восходящую аорту. Развитие аортальной патологии объясняют многими причинами, среди которых наследственная предрасположенность, генетические нарушения, перестройка среднего слоя стенки аорты и гемодинамические нарушения, обуславливающие снижение эластичности и механической прочности грудной аорты. Диагностика ДАК должна включать методы визуализации грудной аорты с оценкой ширины сосуда в области аортального кольца, синусов Вальсальвы (с расчетом критерия Z), синотубулярного соединения и восходящей аорты, а также мониторинг изменений для назначения медикаментозного лечения и принятия своевременного решения о

хирургическом лечении. При мониторинге размеров аорты и выборе хирургической тактики следует учитывать неодинаковые изменения формы и топографии аневризмы аорты при различных фенотипах ДАК [40].

В клинической практике при диагностировании двустворчатого аортального клапана необходимо анализировать признаки аортальной патологии, системные признаки вовлечения соединительной ткани для выявления синдромов наследственных нарушений, ассоциированных с аневризмой аорты, диагностические критерии пороков сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Basso C., Boschello M., Perrone C. et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol.93. – P.661–663.
2. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия-2001. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. – М.: РАМН, 2002.
3. Michelen H.I., Khanna A.D., Mahoney D. et al. // *JAMA.* – 2011. – Vol.306. – P.1104–1112.
4. Braverman A.C., Guven H., Beardslee M.A. et al. // *Curr. Probl. Cardiol.* – 2005. – Vol.30. – P.470–522.
5. Siu S.C., Silversides C.K. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol.55. – P.2789–2800.
6. Valley M.P., Semsarian C., Bannon P.G. // *Heart Lung Circ.* – 2008. – Vol.17. – P.357–363.
7. Ward C. // *Heart.* – 2000. – Vol.83. – P.81–85.
8. Jackson V., Petrini J., Caidahl K. et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2011. – Vol.40. – P. 118–124.
9. Nistri S., Sorbo M.D., Marin M. et al. // *Heart.* – 1999. – Vol.82. – P.19–22.
10. Cripe L., Andelfinger G., Martin L.J. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol.44. – P.138–143.
11. Boughman J.A., Berg K.A., Asternborski J.A. //

- Am. J. Med. Genet. – 1987. – Vol.26. – P.839–849.
12. Банкл Г. Врожденные пороки сердца и крупных сосудов. – М.: Медицина, 1980. – 312 с.
13. Tzemos N., Therrien J., Yip J. et al. // J. Am. Med. Assoc. – 2008. – Vol.11 (300). – P.1317–1325.
14. Pees C., Michel-Behnke I. // Am. J. Cardiol. – 2012. – Vol.110 (9). – P.1354–1360.
15. Hoffjan S., Waldmuller S., Blankenfeldt W. et al. // Eur. J. Hum. Genet. – 2011. – Vol.19. – P.520–524.
16. Morisaki H., Akutsu K., Ogino H. et al. // Hum. Mutat. – 2009. – Vol.30. – P.1406–1411.
17. Milewicz D.M., Guo D.C., Tran-Fadulu V. et al. // Ann. Rev. Genom. Hum. Genet. – 2008. – Vol.9. – P.283–302.
18. Hong S.W., Jung K.H., Lee H.S. et al. // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 2011. – Vol.75. – P.833–840.
19. Ladha S. // Clin. Genet. – 2011. – Vol.79. – P.510–511.
20. Van de Laar I.M., Oldenburg R.A., Pals G. et al. // Nat. Genet. – 2011. – Vol.43. – P.121–126.
21. Baetens M., Van Laer L., De Leeneer K. et al. // Hum. Mutat. – 2011. – Vol.32. – P.1053–1062.
22. Keramati A.R., Sadeghpour A., Farahani M.M. et al. // BMC Med. Genet. – 2010. – Vol.11. – P.143.
23. Padang R., Bagnall R.D., Richmond D.R. et al. // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2012. – Vol.53. – P.277–281.
24. Mohamed S.A., Aherrahrou Z., Liptau H. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2006. – Vol.345. – P.1460–1465.
25. Martin L.J., Ramachandran V., Cripe L.H. et al. // Hum. Genet. – 2007. – Vol.121. – P.275–284.
26. de Sa M., Moshkovitz Y., Butany J. et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1999. – Vol.118. – P.588–594.
27. Parai J.L., Masters R.G., Walley V.M. et al. // Can. J. Cardiol. – 1999. – Vol.15. – P.1233–1238.
28. Khoo C., Cheung C., Jue J. // JASE. – 2013. – Vol.6 (26). – P.600–605.
29. Yuan S.-M. // Via Medica J. – 2011. – Vol.4 (70). – P.217–227.
30. Mordi I., Tzemos N. Bicuspid aortic valve disease: a comprehensive review // Cardiology Research and Practice. – 2012: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/196037>
31. Verma S., Siu S.C. // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol.370. – P.1920–1929.
32. La Canna G., Ficarra E., Tsagalou E. et al. // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol.98. – P.249–253.
33. Roman M.J., Devereux R.B., Kramer-Fox R., O'Loughlin J. // Am. J. Cardiol. – 1989. – Vol.64. – P.507–512.
34. Lang R., Bierig M., Devereux R. et al. // Рос. кардиол. журн. – 2012. – Т.3, №95, Прилож. 1. – С.1–26.
35. Nishimura R. et al. // Circulation. – 2014. – Vol.129. – P.e521–e643.
36. Hiratzka L., Bakris G., Beckman J. et al. // Circulation. – 2010. – Vol.121. – P.e266–e369.
37. Elefteriades J.A., Farkas E.A. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol.55. – P.841–857.
38. Davies R.R., Gallo A., Coady M.A. et al. // Ann. Thorac. Surg. – 2006. – Vol.81. – P.169–177.
39. Groenink M., den Hartog A.W., Franken R. et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. – DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh334>
40. Sievers H.-H., Stierle U., Hachmann R. et al. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2015. – doi: 10.1093/ejcts/ezv087

Поступила 16.04.2015 г.