

АНЕВРИЗМА И РАССЛОЕНИЕ ГРУДНОЙ АОРТЫ: ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИССЕКЦИИ. Сообщение 2

Кафедра военно-полевой терапии военно-медицинского факультета в УО «БГМУ»

Расширение области применения медицинской генетики дает возможность взглянуть на проблему аневризмы грудного отдела аорты, и тактики ее лечения по-новому. Аневризмы грудного отдела аорты подразделяется на две большие категории: синдромальные, которые ассоциированы с наследственными нарушениями соединительной ткани и несиндромальные, при которых аорта поражается изолированно, не имея четко обозначенных клинических характеристик. В данном обзоре собрана актуальная информация по синдромальной и несиндромальной наследственной аневризме и диссекции грудного отдела аорты. Приведены современные представления по диагностике, лечению и профилактике данной патологии.

Ключевые слова: аневризма грудного отдела аорты; расслаивающая аневризма аорты; наследственные нарушения соединительной ткани; несиндромальные аневризмы аорты; синдром Марфана; синдром Луиса-Дитца, генетический анализ, факторы риска, прогноз, дифференциальная диагностика; фибриллин (FBN1); трансформирующий ростовой фактор бета (TGFB).

A. S. Rudoy, A. M. Uryvaev

ANEURYSM AND THORACIC AORTA DISSECTION: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS THROUGH GENETIC DISCREPANCY. Article 2

Increased use of medical genetics makes it possible to look at the problem of the thoracic aortic aneurysm, and tactics to treat it in a new way. Aneurysm of the thoracic aorta is divided into two categories: syndromic, which are associated with hereditary disorders of connective tissue and nonsyndromic in which the aorta is affected in isolation, without clearly defined clinical features. In this overview collected information on syndromic and non-syndromic hereditary aneurysm and dissection of the thoracic aorta. Given modern concepts for diagnosis, treatment and prevention of this disease.

Key words: thoracic aorta aneurysm; aortic dissection; hereditary connective tissue disorders, non-syndromic aortic aneurysms; Marfan syndrome; Loey-Dietz syndrome; genetics; risk factors, differential diagnosis; (FBN1); transforming growth factor beta (TGFB).

Диагностические критерии fTAAD:

1.1. прогрессирующее расширение восходящей части грудной аорты с вовлечением синусов Вальсальвы, либо только восходящей аорты, либо обеих;

1.2. предилатация проксимального отдела корня или восходящей части аорты основана на измерении размеров синусов Вальсальвы и восходящей аорты с использованием таких методов визуализации как 2D-ЭХО-КГ, КТ, МРТ или ангиография

в сравнение с соответствующими возрасту номограммами, индексированными по площади поверхности тела (ППТ) [20].

Для оценки анатомии корня и восходящей аорты рекомендуется измерение, следующих четырёх линейных размеров на уровне:

- фиброзного кольца аортального клапана (ФК АК),
- середины синусов Вальсальвы,
- синотубулярного гребня (соединения) (СТГ),

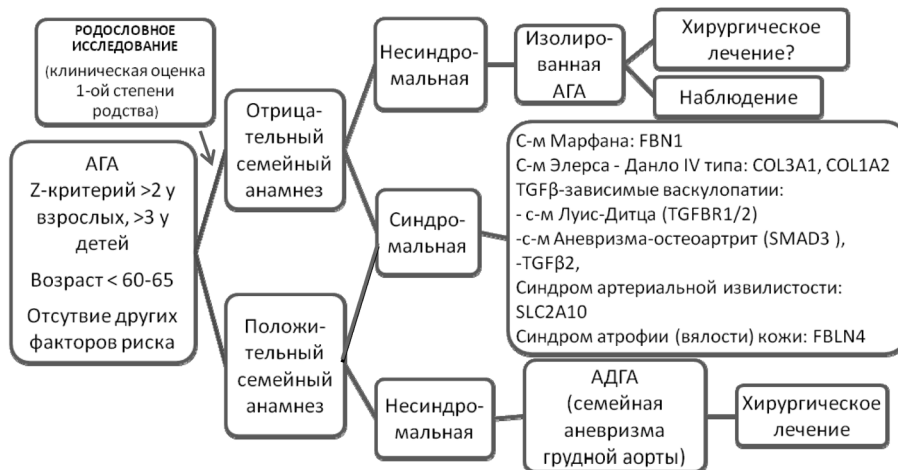


Рис. 1. Дифференциальная диагностика АДГА

– тубулярной части (проксимальный отдел) восходящей аорты. Измерение только корня аорты часто недооценивает истинные размеры синусов Вальсальвы; в семьях с аневризмами только восходящей аорты, может потребоваться выполнение КТ / МРТ для более точной оценки, т. к. ЭХО-КГ не всегда может четко определить диаметр восходящей аорты.

Согласно рекомендациям Европейского общества эхокардиографии по практическому использованию ЭхоКС при заболеваниях аорты (2010 г.) линейные параметры аорты индексируют на площадь поверхности тела.

В качестве показателей, характеризующих истинный размер аорты, могут использоваться следующие:

– статистический Z критерий. Увеличение диаметра аорты устанавливается при значении Z критерия ≥ 2 (старше 20 лет) и $Z \geq 3$ (моложе 20 лет) Может использоваться номограмма для оценки корня аорты по Roman MG (1993) [20].

– отношение фактического диаметра корня аорты к площади поверхности тела (АОкор) с расчетом индекса размера аорты (ИРА). Расчет ИРА производится по формуле: $ИРА = D \text{ (см)} / ППТ \text{ (м}^2\text{)}$, где D – диаметр аорты, ППТ – площадь поверхности тела. Площадь поверхности тела (ППТ, м²) человека рассчитывается по формуле DuBois (1916) – $ППТ = 0,007184 \times N \text{ (рост, см)}^{0,725} \times M \text{ (масса тела, кг)}^{0,425}$. Верхний нормальный предел ИРА в 2,1 см/м² установлен на уровне аортального синуса.

– отношение фактического диаметра корня аорты к конечному диастолическому размеру левого желудочка сердца (АО/КДР);

– должный диаметр корня аорты в абсолютных значениях, $ДДКАо = 1,92 + 0,74 \times ППТ \text{ (см)}$, превышение которого может указывать на пограничное расширение корня аорты;

– коэффициент СТГ/ФК АК [6]. В норме диаметр СТГ составляет приблизительно 85–90% от диаметра ФК АК у основания корня, т. е. $СТГ/ФК АК = 0,83–0,86$ [7].

2. исключение синдрома Марфана, Луиса-Дитца, Элерса-Данло сосудистого типа и других синдромальных причин АДГА;

3. положительный семейный анамнез АДГА.

Инструментальная диагностика

1. Ангиография («золотой стандарт» диагностики).

2. КТ-ангиография (менее инвазивен, но не всегда так же информативен, как ангиография).

3. МР-ангиография (не оказывает лучевой нагрузки, но может быть менее информативен, чем КТ-ангиография).

4. УЗИ-доплерография (недорогой и довольно информативный метод).

Молекулярно-генетические исследования. Последовательное тестирование. Исходя из частоты обнаружения мутаций, целесообразным, в первую очередь, считается молеку-

лярно-генетическое тестирование ACTA2. Секвенирование остальных из семи генов с причастными к fTAAD мутациями (TGFB1, TGFB2, MYH11, FBN1, MYLK и SMAD3) можно рассматривать у пациентов с fTAAD, которые не имеют мутации в ACTA2 и/или имеют другие клинические особенности (табл. 2).

Одномоментное исследование. Использование мультигенных панелей, включающих секвенирование одновременно нескольких генов, в том числе в обязательном порядке, отвечающих за развитие синдромных форм аневризмы при МФС, ЛДС и пр. (табл. 2).

Дифференциальная диагностика складывается из диагностического обследования конкретного пациента, прежде всего, на основе детальной клинической оценки пробанда и членов семьи (рис. 1).

В первую очередь дифференцировать приходится с синдромальными формами/фенотипами АДГА, которые наблюдаются при генетически-связанных (аллельных) заболеваниях.

В классическом представлении синдромальные А(Д)ГА выявляются при:

I. синдром Марфана (следствие мутации в гене FBN1);

II. ЛДС (следствие мутации в гене TGFB1/TGFB2);

III. синдром артериальной извилистости, CIA/arterial tortuosity syndrome, ATS (следствие мутации в гене SLC2A10);

IV. рецессивная форма дерматоза Алибера (cutis laxa) I типа (следствие мутации в гене фибулина – 4 / FBLN4).

V. SMAD3-ассоциированный аневризма-остеоартрит синдром / a SMAD3-related aneurysms-osteoarthritis syndrome (OAS).

Диагностический минимум, требуемый для клинического обследования с целью проведения дифференциальной диагностики:

1. Характеристики лица: гипертелоризм, высокое небо, раздвоенный язычок мягкого неба. Скелетные проявления: долихостеномелия, ВДГК, арахнодактилия, плоскостопие, косоплоскость.

2. Эхокардиография: пролапс митрального клапана, двустворчатый аортальный клапан, открытый артериальный проток.

3. Исследование глаза: смещение (вывих) хрусталика от центра зрачка, флоккулы радужки.

4. Рентгеновские, КТ/МРТ исследования: остеоартрит, артериальная извилистость, артериальные аневризмы.

Синдромальные формы (фенотипы) А(Д)ГА

Синдром Марфана (МФС) (OMIM 154700) – классическая модель ННСТ с вовлечением зрительной, скелетной и сердечно-сосудистой систем. Клинически помимо характерных изменений со стороны опорно-двигательного аппарата (удлиненные трубчатые кости, аномалии скелета, гипермобильность суставов (ГМС)) и недоразвития жировой клетчатки наблюдается

ся патология в органах зрения (до 60% – смещение хрусталика от центра зрачка) и сердечно-сосудистой системы, что в классических вариантах составляет триаду Марфана. Классическая модель ННСТ с вовлечением зрительной скелетной и сердечно-сосудистой систем. Имеет АД-тип наследования с ожидаемой частотой 3–5/10 000 и долей неомутаций 20–25% от всех зарегистрированных случаев, когда у родителей пациентов заболевания не отмечается. В равной степени это распространяется как на мужчин, так и на женщин во всем мире и заключает в себе повышенный риск дилатации, рассечения и/или разрыва аорты, которые являются основной причиной увеличения смертности.

Сердечно-сосудистые проявления включают дилатацию аорты на уровне синусов Вальсальвы, предрасположенность аорты к разрыву, пролапс митрального/трикуспидального клапанов с/без регургитации и расширение проксимальной легочной артерии. Установлена четкая причинно-следственная связь с мутациями в гене *FBN1*. Признано, что молекулярные дефекты и фенотип недостаточны для точной стратификации аортального риска: внутрисемейная изменчивость иллюстрирует тот факт, что те же молекулярные дефекты могут иметь различные последствия у разных индивидуумов. Убедительным доказательством является перекрест клинических проявлений в 10% случаев, даже при полностью выполненных международных критериев *CM*, служит установление мутаций в различных генах, кодирующих *FBN 1* и *TGFBR2*.

Синдром Луиса-Дитца (АДС) (OMIM 610380) – результат мутаций в рецепторах *TGFBR1* или *TGFBR2*, характеризуется более агрессивным течением, нежели МФС и проявляется триадой аномалий: костными (арахнодактилия, долхостеномелия, камптодактилия, сколиоз, ГМС, килевидная ДГК) черепно-лицевыми (волчья пасть, глазной гипертелоризм и краниосинозозы) и сосудистыми (извилистость артерий, восходящая аневризма/расслоение аорты). Большинство пациентов первоначально имеют ограниченные проявления в аорте. Однако существует повышенный риск аневризм и расслоений других судов, в том числе аневризм сосудов головного мозга, особенно в случае при мутациях в рецепторах *TGFBR2*.

Врожденная контрактурная арахнодактилия (ВКА) характеризуется марфаноподобной внешностью с высоким, худым габитусом с классической долхостеномелией и арахнодактилей. В тяжелых случаях отмечаются контрактуры крупных суставов (колени и лодыжки) и проксимальных межфаланговых суставов пальцев рук и ног (камптодактилия). Социальную значимость имеют кифоз/сколиоз в виду прогрессирующего течения и наблюдаемые более чем в половине случаев. Причиной является мутации в гене *FBN2*. Расширение аорты отмечается редко, прогрессирование дилатации оспаривается [10].

Синдром извилистости артерий (СИА) [MIM 208050, MIM606145] представляет собой редкое аутосомно-рецессивное (АР) заболевание соединительной ткани, характеризующееся тяжелой степенью извилистости, удлинением, стенозом и аневризмами аорты и артерий среднего размера [24]. Зачастую отмечается вовлечение костной системы и кожи. В основе генетического дефекта, сопровождающегося потерей функции в *SLC2A10*, – гене кодирующем перенос глюкозы *GLUT10*, является гомозиготное или сочетанное гетерозиготное носительство мутаций [2]. Большинство пациентов умирает в младенчестве, однако те, которые доживают до взрослого возраста, чувствуют себя хорошо [5].

Элерса-Данло синдром, сосудистый тип / v EDS (ранее обозначавшийся как EDS IV типа) обусловлен мутациями в *COL3A1*, гене, кодирующем коллаген типа III; характеризуется слабостью сосудов и тканей. Наряду с характерными внешними признаками, отличающими v EDS от МФС, являются просве-

чивающая кожа, легкое появление синяков, дистрофическое рубцевание и предрасположенность к разрывам кишечника и матки (во время беременности). Как правило, расслоение или разрыв возникает при vEDS в артериях среднего размера, хотя иногда в этот процесс вовлекается также и аорта. Предрасположенности к поражению корня аорты не наблюдается. Примерно половина аневризм/расслоений возникает в артериях грудного или брюшного отдела; артерии головы, шеи и конечностей вовлекаются реже [23]. Три других редких типа EDS связаны с сосудистыми проблемами. Кифосколиотический тип (ранее – тип VI EDS) характеризуется кифосколиозом, ГМС и мышечной гипотонией. Это АР-заболевание обусловлено нарушениями ферментативной активности лизилгидроксилазы, кодируемой геном *PLOD1*. Наблюдались такие явления, как дилатация/расслоение аорты и разрыв артерий среднего размера [18].

Синдром мультисистемной дисфункции гладкой мускулатуры. Периодически повторяющиеся мутации *ACTA2* изменяющие *Arg179*, вызывает дисфункцию клеток гладкой мускулатуры во всем теле. Это приводит к более серьезным и очень пенетрантным сосудистым заболеваниям, которые включают АДГА, ОАП, стеноз и расширение сосудов головного мозга, гиперэхогенность перивентрикулярного белого вещества головного мозга на МРТ, легочную гипертензию, а также фиксированные расширенные зрачки, гипотонию мочевого пузыря, незавершенный поворот (мальротация) и гипоперистальтику кишечника [18].

Двустворчатый (бикуспидальный) аортальный клапан без кальцификации (БКА) в детском и юношеском возрасте, как правило, не проявляется клинически, однако, в динамике к третьей – четвертой декадам жизни заканчивается формированием кальцифицирующего стеноза аорты. Риск расслоения аорты в 9 раз выше, чем у пациентов с трехстворчатым аортальным клапаном [11]. Распространенность составляет 1,2%. Аневризма/диссекция грудной аорты развивается при доказанной мутации в трансмембранном рецепторном белке человека, типа 1 (*NOTCH1*). Расширение аорты у пациентов с БКА встречается в любом возрасте. Кроме того, члены семей пациентов с БКА имеют больший риск расширения аорты, чем члены семей, не имеющих в анамнезе данную патологию [14]. С учетом высокой с распространенности БКА, наблюдаемых случаев диссекции аорты значительно больше, чем при МФС. Важность БКА заключаются в том, что диссекция аорты обычно происходит задолго до наступления существенного (клинически значимого) аортального стеноза (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая манифестация аорты при наследственных заболеваниях соединительной ткани

	Распространенность	Вероятность диссекции
Синдром Марфана	0,01% (1:10 000)	40%
Бикуспидальный аортальный клапан	1–2%	5%

Таким образом, *TAAD* показывает высокую степень перекрытия с различными заболеваниями, требующими проведения дифференциальной диагностики.

Лечение. Для выработки стратегии лечения АДГА требует скоординированный вклад мультидисциплинарной команды специалистов, знакомых с данной патологией, в том числе медицинского генетика, кардиолога и кардиохирурга. Клиническое мониторирование и сопровождение пациента с генетическими формами АДГА представлены в таблице 2.

Таблица 2. Тактика и стратегия ведения пациентов с генетическими формами АДГА

Заболевание	Лечение	Наблюдение
Синдром Марфана	β-блокаторы, лозартан Хирургическое лечение при ДКАо > 50 мм или > 46 мм при наличии в семейном анамнезе случаев диссекции или при одномоментном увеличении ДКАо более 2 мм/год, или при высоких степенях аортальной или митральной регургитации	– ЭХО-КС 1 раз в год при ДКАо < 45 мм, 1 раз в 6 месяцев во всех других случаях. – МРТ 1 раз в 5 лет при нормальном размере аорты выше синуса Вальсальвы, МРТ 1 раз в год во всех остальных случаях.
Синдром Элерса – Данло	Целипрол. Польза хирургического лечения не доказана	Схема не разработана (расслоение/разрыв часто случаются при нормальных размерах)
TGFβ-зависимые васкулопатии: – синдром Луис-Дитца – аневризма-остеоартрит – TGFβ ₂	Исследования пока не проводились – применяется адаптированное лечение, как при синдроме Марфана; Хирургическое лечение рекомендовано при ДКАо > 43–45 мм	– ЭХО-КС 1 раз в 6 месяцев – КТ/МРТ «от головы до таза» 1–2 раза в год
fTAAD – семейная аневризма грудной аорты	Исследования пока не проводились – применяется адаптированное лечение, как при синдроме Марфана;	Такое же, как и при синдроме Марфана, + генетический поиск АСТА2 мутаций
fTAAD с двустворчатым аортальным клапаном	Исследования пока не проводились – применяется адаптированное лечение, как при синдроме Марфана;	ЭХО-КС 1 раз в 6 месяцев (срок проведения исследования зависит от функционального состояния клапанного аппарата)
fTAAD с открытым артериальным протоком	Исследования пока не проводились – применяется адаптированное лечение, как при синдроме Марфана;	Такое же, как и при синдроме Марфана

С о к р а щ е н и я: ДКАо – диаметр корня аорты; КТ/МРТ – компьютерная/магниторезонансная томография; fTAAD – семейная аневризма грудной аорты; ЭХО-КС – ЭХО-Кардиоскопия

Модификация сердечно-сосудистых факторов риска, включая курение и гиперлипидемии и пр.

Медикаментозное лечение

Следует агрессивно лечить и контролировать артериальную гипертензию у пациентов с fTAAD, в том числе у лиц с риском развития аневризм.

Для уменьшения гемодинамического стресса показаны бета-адренергические блокирующие агенты. Регулярно рекомендуется лицам с синдромом Марфана. Схожие рекомендации применимы к лицам с fTAAD [12]. Медикаментозная терапия должна рассматриваться в детском возрасте при дилатации аорты.

В 2013 году представлено первое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое испытание лозартана в 2013 году у пациентов с CM получавших β-блокаторов – COMPARE (COzaar in Marfan PAtients Reduces Aortic Enlargement), показавшее пользу от дополнительного назначения антагонистов AT1R (лозартана). Через 3 года наблюдения, скорость расширения корня аорты значительно была ниже в группе лозартана по сравнению с контролем, причем, независимое от гемодинамического ответа [8].

Хирургическое лечение

Современные данные «риск/польза» рекомендуют превентивную хирургическую коррекцию (экстирпацию) бессимптомной АГА с целью её предотвращения разрыва и диссекции [19]:

- для восходящей аорты при 5,5 см и нисходящей аорты – 6,5 см.
- при МФС или fTAAD показано ранее вмешательство при 5,0 см для восходящих и 6,0 см для нисходящей аорты.

Профилактическое хирургическое восстановление аорты для предотвращения последующего расслоения или разрыва показано в любой из следующих ситуаций [12]:

- Для физических лиц с подтвержденным TGFBR1 или TGFBR2 мутациями, когда диаметр восходящей аорты достигает 4,2 см по данным чреспищеводной ЭХО-КС (внутренний диаметр) или 4,4 до 4,6 см или больше по данным КТ или МРТ (внешний диаметр);

- Для людей с fTAAD и/или подтвержденным мутации в MYH11 или АСТА2, когда диаметр восходящей аорты находится между 4,5 и 5,0 см;

- Для людей с fTAAD, когда другие родственники имели расслоение аорты с документированным минимальным расширением диаметра аорты;

- Для всех остальных с TAAD, когда восходящая аорта или корня аорты достигает 5,0 см, когда скорость растяжения является более 0,5 см в год, и/или когда тяжелая аортальный стеноз или регургитация присутствует

Симптоматические аневризмы необходимо резекции независимо от размера.

Прогноз. Вовремя не распознанное или не скорректированное хирургическим путем бессимптомное и прогрессирующее увеличение аневризмы аорты, приводит к ее рассечению (диссекции) и потенциально опасному для жизни разрыву стенки аорты.

Важно понимать, что время возникновения и темпы прогрессирования дилатации аорты при fTAAD имеют различный характер и сильно варьируют даже у близких родственников пробанда. Красне опасна ситуация складывается при существующей вероятности расслоения аорты без предшествующей её дилатации [17].

Первые проявления fTAAD возникают раньше, чем при синдромных формах АДГА, но позднее, чем при МФС [1]. По данным М. А. Coady с соавторами (1999) средний возраст дебюта АДГА у пациентов с fTAAD составляет 56,8 лет, что значительно моложе, чем средний возраст появления при спорадических случаях – 64,3 года и значительно старше, чем у пациентов с МФС – 24,8 года [3].

Темпы прогрессирования расширения корня аорты у пациентов с МФС по разным данным могут составлять 1,9–2,3 мм в год. Тем не менее, при несиндромальных fTAAD отмечаются более быстрые темпы роста аневризмы (0,22 см/г) в сравнение с синдромальными – при МФС (0,1 см/г) и спорадическими АГА (0,03 см/г). Риск расслоения ассоциируется и резко возрастает при темпах роста АГА 0,33 см/год, 0,08 см/год и 0,1 см/г. при указанных состояниях соответственно [3].

Хотя аневризма аорты обычно предшествует рассечению, данные Международного реестра диссекций аорты свидетельствуют, что почти 60% расслоений аневризм восходящей аорты происходит при её диаметре менее 55 мм – общепринятого критерия расширения аорты [21]. В частности, в большинстве случаев у взрослых, риск разрыва аорты уве-

личивается при максимальных размерах аорты около 55 мм, тогда как у лиц с мутацией в TGFB2 [13, 24], MYH11 и ACTA2 – при менее 50 мм [9].

Пациентов с несемейными АДГА можно классифицировать по индексу размера аорты (ИРА), который вычисляется как соотношение диаметра аорты к площади тела больного. В зависимости от ИРА риск осложнений подразделяют на 3 категории:

1. Низкий риск (ежегодная частота осложнений 4%) при ИРА < 2,75 см/м²;
2. Средний риск (ежегодная частота осложнений 8%) при ИРА между 2,75 и 4,25 см/м²;
3. Высокий риск (ежегодная частота осложнений 20%) при ИРА > 4,25 см/м².

Верхний нормальный предел ИРА в 2,1 см/м² установлен на уровне аортального синуса.

Ожидаемая продолжительность жизни при своевременной и правильной тактике лечения может приближаться к средне-популяционной. Острое расслоение восходящей аорты сопровождав высокой летальностью. Смертность составляет 1–2% в час от начала симптоматики. Расслоение по типу А – экстренная хирургическая патология. Консервативное лечение сопровождается летальностью около 20% в течение первых 24 часов, 30% в течение 48 часов от начала проявления, 40% к 7 дню и 50% к концу 1 месяца.

Профилактика. Многие люди не знают, что их семья имеет предрасположенность к fTAAAD, в связи с чем, родственникам первой линии (родителям, братьям и сестрам, детям) рекомендуется проводить скрининг на предмет аневризм грудной аорты.

Генетическое консультирование. fTAAAD в первую очередь наследуется по АД-типу с вариабельной экспрессивностью и сниженной пенетрантностью. Считается, что генетический паттерн предполагает АД-тип наследования в 38%, X-связанный – 23%, рецессивный – 27%, другие – 11,5 случаев [5]. Большинство лиц с fTAAAD имеют больных родителей, дети которых имеют 50% шанс унаследовать генетическую предрасположенность.

Генетический анализ в 19–21% случаев подтверждает, что при составлении семейных родословных пробанд с fTAAAD имеет родственника первой степени с АДГА [9, 19].

Возможна пренатальная диагностика при беременности с повышенным риском fTAAAD, если существуют анамнестические данные об имеющейся патологии в семье. Данные, взятые из Международного регистра расслоения аорты, показывают, что беременность при синдроме Марфана не сопровождается надрывом интимы аорты, если длина корня аорты не превышает 40 мм.

Таким образом, расширение области применения медицинской генетики дает возможность взглянуть на проблему расслаивающей аневризмы грудного отдела аорты, и тактики ее лечения по-новому. Выявление наследственных форм синдромальных и несиндромальных форм аневризм дает шанс пациентам с высоким риском диссекции на своевременную диагностику и лечение. Прогрессирование заболевания и риск внезапного разрыва стенки аорты в зависимости от вида мутаций и гена, ассоциированного с аневризмой различны. Это может лечь в основу утверждения новых тактик ведения данных пациентов, основанных на точном генетическом анализе.

Большинство синдромальных аневризм диагностируются по характерным клиническим особенностям дисморфогенеза и генетического исследования, в то время как несиндромальные аневризмы остаются мало изучены, их клинические проявления практически отсутствуют, течение бессимптомно. Данный обзор восполняет этот пробел.

Литература

1. Albornoz, G., Coady M. A., Roberts M., Davies R. R., Tranquilli M., Rizzo J. A., Elefteriades J. A. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections—incidence, modes of inheritance, and phenotypic patterns. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82: 1400–5.
2. Burger, H. G. Hormone therapy in the WHI era // *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. – 2006. – Vol. 46(2). – P. 84–91.
3. Coady, M. A., Davies R. R., Roberts M., Goldstein L. J., Rogalski M. J., Rizzo J. A., Hammond G. L., Kopf G. S., Elefteriades J. A. Familial patterns of thoracic aortic aneurysms. *Arch Surg*. 1999; 134: 361–7.
4. Coady, M. A., Rizzo J. A., Goldstein L. J., Elefteriades J. A. Natural history, pathogenesis, and etiology of thoracic aortic aneurysms and dissections. *Cardiol Clin*; 17(4): 615–35, 1999.
5. Davis, S. R., Dinatale I., Rivera-Woll L., Davison S. Postmenopausal hormone therapy: from monkey glands to transdermal patches // *J Endocrinol*. – 2005. – Vol. 185 (2). – P. 207–222.
6. Evangelista, A., Flachskampf F. A., Erbel R., Antonini-Canterin F., Vlachopoulos C., Rocchi G. et al. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur. J. Echocardiogr*. 2010; 11: 645–58.
7. Furukawa, K., Ohteki H., Cao Z.-L. Does dilatation cause aortic regurgitation? *Ann. Thorac. Surg*. 1999; 68: 949–54.
8. Groenink, M. et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial / M. Groenink, W. Alexander, R. Franken et al. // *Eur. Heart J*. – 2013. (doi:10.1093/eurheartj/eh334).
9. Guo, D. C., Pannu H., Tran-Fadulu V. et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections // *Nat. Genet*. – 2007. – Vol. 39. – P. 1488–1493.
10. Gupta, P. A., Wallis D. D., Chin T. O. et al. FBN2 mutation associated with manifestations of Marfan syndrome and congenital contractural arachnodactyly // *J Med Genet*. 2004 May; 41(5): e56.
11. Hahn, R. T., Roman M. J., Mogtader A. H., Devereux R. B. Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Feb; 19(2): 283–8.
12. Hiratzka, L. F. American College of Cardiology Foundation; ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: executive summary / Hiratzka L. F., Bakris G. L., Beckman J. A. // *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010; 76: E43–86.
13. Loeys, B. L. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor / Loeys B. L., Schwarze U., Holm T. // *N Engl J Med*. 2006; 355: 788–98.
14. Loscalzo, M. L., Goh D. L. M., Loeys B., Kent K. C., Spevak P. J., Dietz H. C. 2007. Familial thoracic aortic dilation and bicommissural aortic valve: A prospective analysis of natural history and inheritance. *Am J Med Genet Part A* 143A:1960–1967.
15. Milewicz, D. M., Chen H., Park E. S., Petty E. M., Zaghi H., Shashidhar G., Willing M., Patel V. Reduced penetrance and variable expressivity of familial thoracic aortic aneurysms/dissections. *Am J Cardiol*. 1998;82:474–9.
16. Milewicz, D. M., Østergaard J. R., Ala-Kokko L. M. et al. De novo ACTA2 mutation causes a novel syndrome of multisystemic smooth muscle dysfunction. *Am J Med Genet A*. 2010; 152A: 2437–43.
17. Pape, LA, Tsai TT, Isselbacher EM, Oh JK. Aortic diameter >or = 5.5 cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*. 2007;116:1120–7
18. Paschalis, E. P., Boskey A. L., Kassem M., Eriksen E. F. Effect of hormone replacement therapy on bone quality in early
19. Pomianowski, P., Elefteriades J. A. Practical genetics of thoracic aortic aneurysm. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013 Jul-Aug; 56(1): 57–67. doi: 0.1016/j.pcad.2013.06.002.
20. Roman, M. J., Rosen S. E., Kramer-Fox R., Devereux R. B. Prognostic significance of the pattern of aortic root dilation in the Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22: 1470–6.
21. Tilson, M. D., Seashore M. R. Fifty families with abdominal aortic aneurysms in two or more first-order relatives. *Am J Surg*. 1984; 147: 551–3.
22. Tran-Fadulu, V., Pannu H., Kim D. H., Vick G. W., Lonsford C. M., Lafont A. L., Boccacandro C., Smart S., Peterson K. L., Hain J. Z., Willing M. C., Coselli J. S., LeMaire S. A., Ahn C., Byers P. H., Milewicz D. M. Analysis of multigenerational families with thoracic aortic aneurysms and dissections due to TGFB1 or TGFB2 mutations. *J Med Genet*. 2009; 46: 607–13.
23. Valimaki, M. J., Laitinen K. A., Tahtela R. K. et al. The effects of transdermal estrogen therapy on bone mass and turnover in early postmenopausal smokers: a prospective, controlled study // *Am. J. Obstet. Gynecol*. – 2003. – Vol. 189. – P. 1213–1220.
24. Wessels, M. W., Catsman-Berrevets C. E., Mancini G. M. et al. Three new families with arterial tortuosity syndrome // *Am.*

Поступила 14.07.2014 г.