

Двустворчатый аортальный клапан и аортопатии

Е.Л.Трисветова

Белорусский государственный медицинский университет

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 аневризмы/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, диагностика, лечение

Bicuspid aortic valve and aortopatii

E.L.Trisvetova

Belarusian State Medical University

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 aortopatii, 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, aortopatiya, aortic aneurysm, diagnosis, treatment

Введение

Двустворчатый аортальный клапан (ДАК) относится к наиболее распространенным врожденным порокам сердца, диагностируемым в 0,5 - 2% случаев в популяции, (другие пороки в 0,8% случаев) и в 5% случаев среди всех врожденных пороков сердца и крупных сосудов [1,2,3]. 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 независящее от морфологии и функции клапана объясняют неоднородностью фенотипа порока сердца [5,6,7]. Вариативность показателей распространенности расширения аорты обусловлена не только гетерогенным характером заболевания, но и различиями в изучаемых популяциях, методах оценки порогов размера аорты.

Серьезным осложнением у лиц с ДАК является диссекция аорты, сопровождающаяся высокой смертностью. Риск развития диссекции аорты при ДАК увеличивается в 8 раз, отмечают, что в течение 25 летнего периода формирования аневризмы наблюдают у 26% пациентов [7,8,9]. Известно, что совокупные

затраты на лечение ДАК превосходят расходы на лечение всех врожденных пороков сердца [5,6].

Этиология

Генетическими исследованиями установлено, что ДАК наследуется ауто-сомно-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 диагностируют в 3 раза чаще, чем у женщин. Этиология ДАК с аортопатией до настоящего времени неопределенная, 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 (таблица 1).

Таблица 1 - Частота ДАК при врожденных пороках сердца [13]

Патология	Частота ДАК	Комментарии
Коарктация аорты	50%	ДАК повышает риск аортальных осложнений

Надклапанный аортальный стеноз	30%	Часто является проявлением 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 [14,15,16,17]. Считают, что одни гены (*ACTA2*, *MYH11*, *FLNA* и *SMAD3*) участвуют в развитии не синдромной аневризмы аорты, участие других (*FBN1* и *TGFBR 1/2*) доказано в развитии синдромной аневризмы аорты, но отсутствуют убедительные доказательства участия определенного гена в развитии ДАК с аортопатией [18,19,20]. Дальнейшие исследования продемонстрировали новые связи между ДАК и не синдромной семейной аневризмой аорты с локусами хромосом 5q, 13q и 18q, мутацией *GATAS* и *Notch1* [21,22,23,24,25]. Очевидно, что ДАК с ассоциированной аортопатией является полигенным заболеванием и дальнейшие генетические исследования имеют большое значение в диагностике заболевания. В таблице 2 представлены известные гены, ассоциированные с ДАК (клинические и экспериментальные модели), мутации в которых обуславливают развитие заболеваний человека.

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

Гены	Хромосома	Заболевания человека
45, X	XO	Синдром Turner
5q, 9q34, 13q6, 15q25.1-26, 18q	5, 9, 13, 15, 18	ДАК
<i>ACTA2</i>	10	Семейная аневризма грудной аорты,

		тип 6
<i>AXIN!</i>	16	ДАК
<i>ELN</i>	7	Cutis laxa/ДАК
<i>ENG</i>	9	Наследственная геморрагическая телеангиоэктазия
<i>FBN!</i>	15	Синдром Марфана
<i>FGF8</i>	10	ДАК
<i>FN!</i>	2	ДАК
<i>GATAS</i>	20	ДАК
<i>NOXA!</i>	7	ДАК
<i>JAG!</i>	20	Синдром Alagille, тетрада Фалло
<i>KCNJ2</i>	17	Синдром Andersen
<i>NKX2.5</i>	5	Синдром гипоплазии левого сердца 2
<i>NOS3</i>	7	ДАК
<i>NOTCH1</i>	9	ДАК
<i>PDIA2</i>	16	ДАК
<i>Ген Трансформирующего фактора роста бета рецепторы 1</i>	9	Синдром Loeys-Dietz/спорадический ДАК
<i>Трансформирующий фактор роста бета рецепторы 2</i>	3	Синдром Loeys-Dietz/спорадический ДАК
<i>UFDIL</i>	22	Функциональный ДАК и аневризма аорты
<i>UFDIL</i>	22	ДАК

Примечание: ДАК - двустворчатый аортальный клапан

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 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 эхокардиографическом исследовании (ЭхоКГ) при ДАК отмечают меньшую растяжимость аорты, т.е. 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 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 формирование крупных сосудов в эмбриогенезе происходит из одного общего артериального ствола [28,29]. Синдромы, сердечно-сосудистые осложнения, ассоциированные с ДАК, приведены в таблице 3.

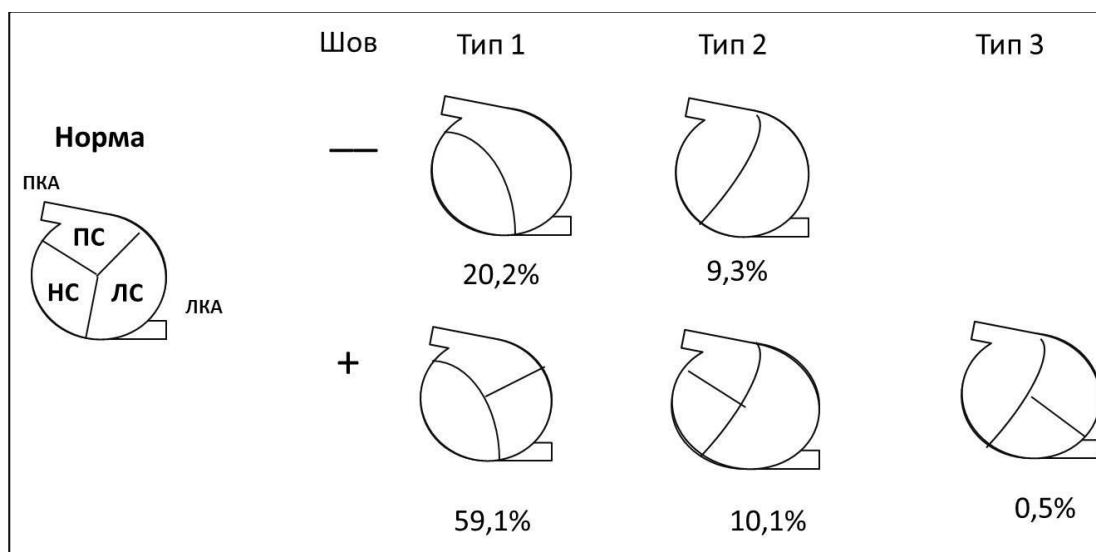
Таблица 3 - Синдромы, пороки сердца и осложнения ассоциированные с ДАК

Коарктация аорты	Аневризма восходящей аорты
Синдром Turner	Аномалии коронарных артерий
Открытый артериальный проток	Аневризма синуса Вальсальвы

Синдром Williams	Надклапанный аортальный стеноз
Дефект межжелудочковой перегородки	Диссекция аорты
Синдром Shone	

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 рисунке 1 [30]. Наиболее частым вариантом является сращение правой и левой коронарной створки, коронарные артерии при этом отходят от одной или обеих створок (тип 1 - 20,2% и тип 2 - 9,3% без шва) (рис.1). Другой вариант сращения правой коронарной и некоронарной створки встречается с наличием шва в месте слияния. В этом случае типам 1, 2, 3 соответствует клапан с различным положением шва, известно, что частота выявления типов неодинакова: тип 1 - 59,1%; тип 2 – 10,1%; тип 3 - 0,5% (рис.1) [30].



ПКА - правая коронарная артерия, ЛКА - левая коронарная артерия, ПС - правая створка, ЛС - левая створка, НС - некоронарная створка

Рисунок 1 – Морфология створок и распространенность фенотипов двустворчатого аортального клапана [30]

Гемодинамические нарушения в аорте при ДАК

По сравнению с трехстворчатым аортальным клапаном у пациентов с ДАК наблюдают различные профили скорости кровотока и уровня пристеночного напряжения в восходящей аорте. Неодинаковые размеры створок испытывают гемодинамическое воздействие, распределяющееся неравномерно и создающее эксцентричность и турбулентность потока крови, поступающего в аорту. При различных фенотипах ДАК направление эксцентричного потока и неравномерное напряжение стенки аорты приводит к сосудистому ремоделированию восходящей аорты и формированию аневризмы/диссекции или разрыву сосуда (рис.2).

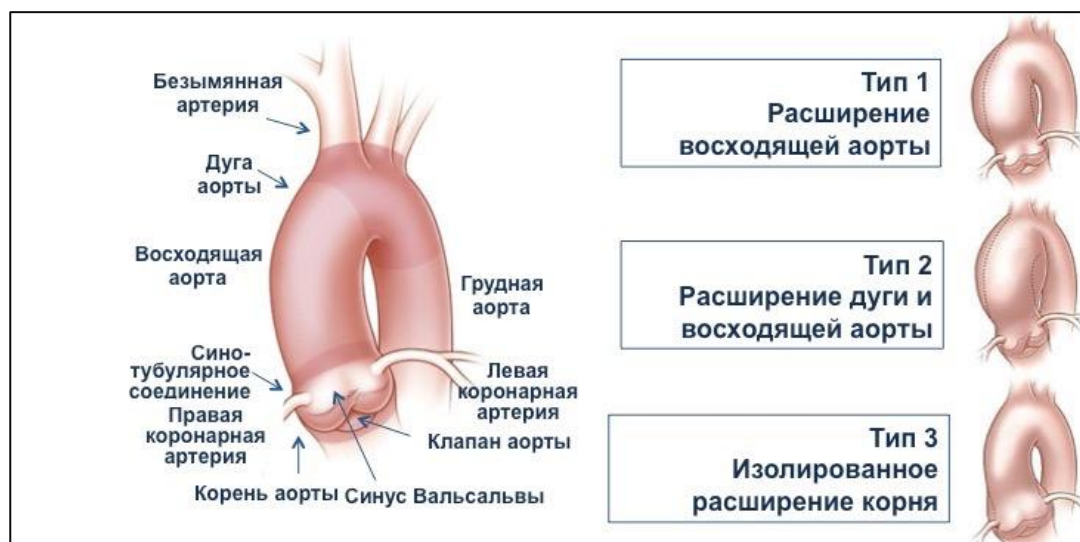


Рисунок 2 – Схема грудной аорты, локализация и типы расширения при ДАК [31]

Дилатация аорты у пациентов с ДАК происходит на уровне синусов Вальсальвы, восходящей аорты (часто по передней поверхности) и ее дуги, в отличие от синдрома Марфана, при котором расширение аорты возникает преимущественно на уровне синусов Вальсальвы [27]. У 5% пациентов расширение восходящей аорты встречается при гемодинамически незначимых нарушениях функции аортального клапана [29]. Очевидно, изменения среднего слоя стенки аорты, обусловленные морфологической перестройкой внеклеточного

матрикса соединительной ткани и снижением эластических свойств сосуда, в сочетании с гемодинамическими нарушениями являются причинами аортопатии при ДАК.

Скорость расширения аорты различается при трехстворчатом и двустворчатом аортальном клапане. При нормальном трехстворчатом клапане аорты расширение восходящей аорты происходит медленно со скоростью 0,07 - 0,2 мм/год, у пациентов с ДАК гораздо более быстрое прогрессирование дилатации аорты - 0,2-1,9 мм/год [31,32].

Расширение аорты при ДАК регистрируют, начиная с детского возраста (от 0 лет), отмечают, что 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, однозначный ответ по поводу основного фактора, влияющего на формирование аневризмы/диссекции аорты, генетического или гемодинамического, в настоящее время отсутствует.

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.1). Для измерений используют позиции, в которых определяют наибольший размер корня аорты. Предпочтительным для измерения грудной аорты является 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 г.) визуализация торакальной аорты в случае недостаточной информативности ЭхоКГ проводится методом КТ или МРТ. Нормальные размеры восходящей аорты при визуализации методом МРТ представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Нормальные размеры аорты на разных уровнях при ЭхоКГ и МРТ

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

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 1 уровень доказательности В). МРТ или КТ применяют для оценки морфологии аорты, когда ЭхоКГ недостаточно (Класс 1 уровень доказательности С). 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 1 уровень доказательности C) [35].

Всем родственникам первой линии пациентов с ДАК и аортопатией и/или при семейном анамнезе расширения или аневризмы/диссекции аорты рекомендуют выполнить 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].

Факторы риска развития диссекции аорты приведены в таблице 5 [37,38].

Таблица 5 - Факторы, ассоциированные с риском развития диссекции аорты

Размеры корня аорты
Ширина восходящей аорты 55 см (50 см при синдроме Марфана и ДАК, семейной истории диссекции аорты);
Симптомные аневризмы независимо от размера
Стратификация риска диссекции:
Индекс размера аорты < 2,75 см/м ² = 4% в год
Индекс размера аорты от 2,75 см/м ² до 4,25 см/м ² = 8% в год
Индекс размера аорты > 4,75 см /м ² = 20% -25% в год
Прогрессирующая дилатация аорты на уровне синусов Вальсальвы
Скорость дилатации > 5 мм в год (у взрослых) или > 5% в год
Пациенты с семейной историей диссекции аорты

Примечание: важно определить индекс размера аорты (Z), рассчитанный с учетом размеров аневризмы и площади поверхности тела; для 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 ангиотензина II (лозартан).

Согласно рекомендациям по лечению болезней аорты всем пациентам с расширением аорты (более 50% нормального диаметра сосуда) рекомендуют назначение бета—адреноблокаторов в стандартных дозах для возможного урежения скорости расширения корня аорты, постоянного контроля АД (поддержание АД систолического на уровне 120, 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 (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 *FBNI* и комбинации с бета-адреноблокаторами. В группу исследованных 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.

Известно, что 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 лозартана является способ-

ность препарата ингибировать сигнальные пути трансформирующего фактора роста бета и подавлять активность ММП.

Таким образом, 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. Показаниями к хирургическому лечению аневризмы аорты служит ширина 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. К причинам развития аортопатии относятся 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 мониторинга изменений для 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 в случае диагностики ДАК необходимо анализировать признаки аортопатии, системные признаки вовлечения соединительной ткани для выявления синдромов наследственных нарушений соединительной ткани, ассоциированных с аневризмой аорты, диагностические критерии пороков сердца.

Литература

1. Basso C., Boschello M., Perrone C., et al. An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2004;93:661-663.
2. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия — 2001. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.:Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2002.
3. Michelena H.I., Khanna A.D., Mahoney D., et al. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2011;306:1104-1112.
4. Braverman A.C., Guven H., Beardslee M.A., et al. The bicuspid aortic valve. *Curr Probl Cardiol* 2005;30:470–522.
5. Siu S.C., Silversides C.K. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2789-2800.
6. Vallely M.P., Semsarian C., Bannon P.G. Management of the ascending aorta in patients with bicuspid aortic valve disease. *Heart Lung Circ* 2008;17:357-363.
7. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 2000;83:81-85.
8. Jackson V., Petrini J., Caidahl K., et al. Bicuspid aortic valve leaflet morphology in relation to aortic root morphology: a study of 300 patients undergoing open-heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:e118-124.
9. Nistri S., Sorbo M.D., Marin M., et al. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart* 1999;82:19-22.
10. Cripe L., Andelfinger G., Martin L.J., et al. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:138-143.
11. Boughman J.A., Berg K.A., Asternborski J.A. Familial risk of congenital heart disease assessed in a population based epidemiology study. *Am J Med Genet* 1987;26:839-849.
12. Банкл Г. Врожденные пороки сердца и крупных сосудов. Изд-во: М.: «Медицина», 1980:312.

13. Tzemos N., Therrien, J. Yip J. et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *J Am Medical Association* 2008;11(300):1317–1325.
14. Pees C., Michel-Behnke I. Morphology of the bicuspid aortic valve and elasticity of the adjacent aorta in children. *Am J Cardiol* 2012;110(9):1354-1360.
15. Hoffjan S., Waldmuller S., Blankenfeldt W. et al. Three novel mutations in the ACTA2 gene in German patients with thoracic aortic aneurysms and dissections. *Eur J Hum Genet* 2011;19:520–524.
16. Morisaki H., Akutsu K., Ogino H., et al. Mutation of ACTA2 gene as an important cause of familial and nonfamilial nonsyndromatic thoracic aortic aneurysm and/or dissection (TAAD). *Hum Mutat* 2009;30:1406–1411.
17. Milewicz D.M., Guo D.C., Tran-Fadulu V., et al. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and dissections: focus on smooth muscle cell contractile dysfunction. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008;9:283–302.
18. Hong S.W., Jung K.H., Lee H.S., et al. Suppression by fucoidan of liver fibrogenesis via the TGF-beta/Smad pathway in protecting against oxidative stress. *Biosci Biotechnol Biochem* 2011;75: 833–840.
19. Ladha S. Mad for SMAD: unraveling the genetics of a new aneurysm syndrome. *Clin Genet* 2011;79:510–511.
20. Van de Laar I.M., Oldenburg R.A., Pals G., et al. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat Genet* 2011;43:121–126.
21. Baetens M., Van Laer L., De Leeneer K., et al. Applying massive parallel sequencing to molecular diagnosis of Marfan and Loeys-Dietz syndromes. *Hum Mutat* 2011;32:1053–1062.
22. Keramati A.R., Sadeghpour A., Farahani M.M., et al. The non-syndromic familial thoracic aortic aneurysms and dissections maps to 15q21 locus. *BMC Med Genet* 2010;11:143.
23. Padang R., Bagnall R.D., Richmond D.R., et al. Rare non-synonymous variations in the transcriptional activation domains of GATA5 in bicuspid aortic valve disease. *J Mol Cell Cardiol* 2012;53:277–281.

24. Mohamed S.A., Aherrahrou Z., Liptau H., et al. Novel missense mutations (p. T596M and p. P1797H) in NOTCH1 in patients with bicuspid aortic valve. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 345:1460–1465.
25. Martin L.J., Ramachandran V., Cripe L.H., et al. Evidence in favor of linkage to human chromosomal regions 18q, 5q and 13q for bicuspid aortic valve and associated cardio-vascular malformations. *Hum Genet* 2007;121:275–284.
26. de Sa M., Moshkovitz Y., Butany J., et al. Histologic abnormalities of the ascending aorta and pulmonary trunk in patients with bicuspid aortic valve disease: clinical relevance to the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:588–594.
27. Parai J.L., Masters R.G., Walley V.M., et al. Aortic medial changes associated with bicuspid aortic valve: myth or reality? *Can J Cardiol* 1999;15:1233–1238.
28. Khoo C., Cheung C., Jue J. Patterns of Aortic Dilatation in Bicuspid Aortic Valve–Associated Aortopathy. *JASE* 2013;6(26):600-605.
29. Yuan S.-M. The anatomopathology of bicuspid aortic valve. 2011;4(70):217-227.
30. Mordi I., Tzemos N. The classification and incidence of bicuspid aortic valves according to site of cusp fusion. The classification and incidence of bicuspid aortic valves according to site of cusp fusion. *Cardiology Research and Practice* 2012; <http://dx.doi.org/10.1155/2012/196037>
31. Verma S., Siu S.C. Aortic Dilatation in Patients with Bicuspid Aortic Valve *N Engl J Med* 2014;370:1920-1929.
32. La Canna G., Ficarra E., Tsagalau E. et al. Progression rate of ascending aortic dilation in patients with normally functioning bicuspid and tricuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 2006; 98: 249-253.
33. Roman M.J., Devereux R.B., Kramer-Fox R., O’Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989;64:507–512.

- 34.Lang R., Bierig M., Devereux R. et al. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Приложение 1 к Российскому кардиологическому журналу 2012;3 (95):1-26.
- 35.Nishimura R. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease.Circulation 2014;129:e521-e643.
- 36.Hiratzka L., Bakris G., Beckman J. et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Diseases. Circulation 2010;121:e266-e369.
- 37.Eleftheriades J.A., Farkas E.A. Thoracic aortic aneurysm clinically pertinent controversies and uncertainties. J Am Coll Cardiol 2010;55:841-857.
- 38.Davies R.R., Gallo A., Coady M.A., et al. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. Ann Thorac Surg 2006;81:169-177.
- 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. New insights in the association between bicuspid aortic valve phenotype, aortic configuration and valve haemodynamics. Eur J Cardiothorac Surg 2015:doi: 10.1093/ejcts/ezv087