

УДК 612.751.3-056.7

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА МАРФАНА

Е. Б. Лунева¹, Н. Н. Парфенова², А. Л. Коршунова², Э. В. Земцовский^{1,2}¹ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова», Россия²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России», Россия

NEW APPROACHES TO MARFAN SYNDROME DIAGNOSTICS

E. B. Luneva¹, N. N. Parfenova², A. L. Korshunova², E. V. Zemtsovsky¹Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology named after V. A. Almazov, Russia²St. Petersburg Pediatric State Medical University, Russia

© Коллектив авторов, 2012 г.

Статья посвящена принципам диагностики синдрома Марфана в свете новых Гентских критериев 2010 г. Отдельно рассматривается проблема дифференциальной диагностики данного заболевания.

Ключевые слова: синдром Марфана, Гентские критерии.

The article is dedicated to main principles of Marfan syndrome diagnostics in the light of new Ghent nosology 2010. Special attention is paid to differential diagnostics of this disease.

Keywords: Marfan syndrome, Ghent nosology.

Синдром Марфана (СМ) — аутосомно-доминантное заболевание соединительной ткани, которое проявляется комплексом изменений со стороны сердечно-сосудистой, опорно-двигательной, зрительной и других систем. Встречаемость СМ составляет 1 : 3000–5000. Важно отметить, что примерно в четверти случаев СМ возникает в результате вновь возникших мутаций.

Учитывая низкую встречаемость заболевания и недостаточную осведомленность практических врачей о критериях диагностики СМ, приходится сталкиваться как с гипердиагностикой данного заболевания, так и с ситуациями, когда диагноз не был выставлен вовремя, что приводит к катастрофическим последствиям — смерти пациента от расслоения или разрыва аорты. Гентские критерии диагностики СМ (De Raeyn et al., 1996), которыми международное сообщество пользовалось до недавнего времени, недавно были пересмотрены (Loeys B. et al., 2010). Целью настоящей публикации является ознакомление врачей-терапевтов и кардиологов с новыми подходами, выработанными международным медицинским сообществом для диагностики синдрома Марфана.

Историческая справка. Синдром Марфана получил название в честь французского педиатра Antoine-Bernard-Jean Marfan, который в 1896 г. впервые описал у 5-летней девочки заболевание, характеризующееся длинными конечностями и пальцами, контрактурами суставов и кифосколиозом [1]. Несмотря на то что, по имеющимся данным, у ребенка имела место контрактурная арахнодактилия (синдром Билса), сообщение Марфана послужило основа-

нием для возникновения эпонимического термина «синдром Марфана». В 1902 г. французский терапевт Е. С. Achard, а затем W. H. Erb дополнили описание клинических признаков.

В дальнейшем изменения других органов и систем при аномалиях скелета, характерных для синдрома Марфана, были подробно описаны многими исследователями.

Первое сообщение о вовлечении аорты при синдроме Марфана появилось только в 1943 г. [2], а в 1972 г. была описана взаимосвязь дилатации аорты и снижения продолжительности жизни у этих пациентов [3]. В 1990 г. была определена роль фибриллина-1 в патогенезе заболевания [4] и установлен локус в хромосоме 15q21.1 [5]. Последние данные по генетике синдрома Марфана и родственных ему наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) прочно связаны с именами Bart Loeys и Harry C. Dietz. Длительное время считалось, что все проявления синдрома Марфана связаны со слабостью соединительной ткани из-за мутаций гена фибриллина-1 (FBN1). Однако это не объясняло многих проявлений синдрома Марфана, таких как чрезмерный рост костей, миксоматозные изменения клапанов, челюстно-лицевые дизморфии.

Ответ на этот вопрос был получен при изучении изменений в легких на модели мышей с синдромом Марфана. В противовес предположению, что мыши будут рождаться с нормальными легкими, а изменения в легких будут развиваться постепенно, по мере их взросления, мыши рождались с легкими, в которых отмечалась повышенная воздушность на фоне недостаточной септации параальвеолярного мешка.

Признаки воспаления не выявлялись. Именно тогда и появилась гипотеза о нарушениях регуляции и чрезмерной активации TGF- β [6], одной из причин которых является недостаточная продукция и неполноценность фибриллина-1. Чуть позже появилось объяснение причин формирования миксоматозных клапанов у таких пациентов. С. Ng и D. Judge установили, что миксоматоз обусловлен активацией TGF- β , которая приводит к формированию миксоматоза атриовентрикулярных клапанов [7].

Таким образом, в настоящее время патогенез СМ изучен довольно подробно и, хотя в основе его развития действительно лежат мутации гена *FBN1*, у 3% пациентов такие мутации выявить не удастся [11]. Кроме того, у ряда пациентов, которые по согласованным критериям подпадают под диагноз СМ, при генетическом исследовании выявляются мутации рецепторов TGF- β , а также мутации других генов, как, например, *COL3A1*, *MYH11*, *SLC2A10*, *ACTA2*. При этом дефектов в гене *FBN1* не отмечается [14], что позволяет говорить о существовании так называемых марфаноподобных синдромов.

Прежние классификации синдрома Марфана. Синдром Марфана представляет собой заболевание, характеризующееся широким спектром клинических проявлений со стороны различных систем. Проявления заболевания возникают в различных комбинациях у разных больных, кроме того, тот или иной признак (например, дилатация аорты) может проявиться с возрастом, отсутствуя при рождении. Все это затрудняет диагностику заболевания.

В 1955 г. V. McKusick впервые создал классификацию заболеваний соединительной ткани, которая была опубликована в его монографии «Наследственные нарушения соединительной ткани», тогда же были предприняты первые попытки систематизировать признаки СМ [8]. Однако первые утвержденные диагностические критерии СМ появились только в 1986 г. Эти критерии получили название «Берлинской нозологии» [9]. После того как в 1990 г. была определена роль фибриллина в патогенезе СМ, стало очевидно, что использование Берлинской нозологии приводит к ошибочной диагностике этого синдрома у лиц с семейным анамнезом синдрома Марфана, но без типичных клинических признаков заболевания.

Новой эффективной системой диагностики синдрома Марфана стала так называемая Гентская нозология, предложенная в 1996 г. [10]. Новые критерии диагностики стали более жесткими по сравнению с Берлинской нозологией, что позволило снизить уровень гипердиагностики. В настоящее время подтверждена высокая диагностическая ценность Гентских критериев. Примерно у 97% пациентов, удовлетворяющих Гентским критериям, можно выявить мутацию в гене *FBN1* [11, 12].

Гентская нозология 1996 г. В основу алгоритма диагностики СМ в соответствии с Гентской нозоло-

гией 1996 г. было положено разделение всех изменений по следующим системам: опорно-двигательная, зрительная, сердечно-сосудистая, дыхательная, нервная (изменения в твердой мозговой оболочке). Также оценивались изменения кожи и семейный анамнез. Выявляемые в каждой из систем изменения было принято разделять на «вовлечение той или иной системы» и «патологически значимые изменения в той или иной системе». Выраженность изменений в каждой из систем определяли согласно алгоритму, основанному на поиске больших и малых критериев.

Принципы выделения больших и малых критериев Гентской нозологии 1996 г. описаны в Российских рекомендациях по ННСТ [15].

В соответствии с Гентской нозологией 1996 г. диагноз СМ следовало устанавливать при наличии патологических изменений соединительной ткани по крайней мере в двух системах и признаков вовлечения третьей системы. При наличии семейного анамнеза или выявленной мутации в гене *FBN1* достаточно было выявить патологические изменения в одной из систем и признаки вовлечения в другой.

Гентская нозология 1996 г., несмотря на достаточно высокую диагностическую мощь, имела ряд недостатков, поскольку содержала большое количество критериев с различной специфичностью. В ней не были выделены признаки, наиболее специфичные для СМ, а данные семейного анамнеза и положительные результаты генетического исследования рассматривались лишь как один из больших критериев диагностики. Кроме того, Гентская нозология 1996 г. не учитывала возрастную динамику отдельных признаков. Одни и те же диагностические критерии использовались как для детей, так и для взрослых. Именно поэтому в 2010 г. Гентские критерии были пересмотрены.

Пересмотр Гентской нозологии 2010 г. После пересмотра Гентской нозологии [13] в алгоритм диагностики синдрома Марфана были внесены следующие изменения:

1. Были определены ключевые признаки синдрома Марфана. Ими стали дилатация/расслоение аорты и эктопия хрусталика. Наличие двух этих признаков уже достаточно для постановки диагноза.

2. Возросла значимость результатов генетического обследования. Согласно пересмотру Гентской нозологии, положительные результаты генетического исследования служат одним из наиболее значимых факторов, позволяющих установить диагноз.

3. Авторы пересмотра ввели новое понятие — системное вовлечение соединительной ткани, — которое рассчитывают путем суммирования баллов, присвоенных признакам, обладающим наибольшей специфичностью (табл. 1)

Итак, при наличии положительного семейного анамнеза диагноз синдром Марфана может быть

Балльная оценка признаков системного вовлечения соединительной ткани

Признак	Балл
Симптом запястья И большого пальца	3
Симптом запястья ИЛИ большого пальца	1
Килевидная деформация грудной клетки	2
Воронкообразная деформация или асимметрия грудной клетки	1
Вальгусная деформация стопы	2
Плоскостопие	1
Пневмоторакс	2
Эктазия твердой мозговой оболочки	2
Протрузия тазобедренного сустава	2
Уменьшенное отношение верхнего сегмента тела к нижнему и увеличенное отношение размаха рук к росту И нетяжелая степень сколиоза	1
Сколиоз или тораколумбальный кифоз	1
Недоразгибание локтевого сустава	1
Лицевые признаки (3 из 5): долихоцефалия, энофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия	1
Кожные стрии	1
Миопия более 3 диоптрий	1
Пролапс митрального клапана	1

поставлен в случае выявления дилатации аорты в сочетании с эктопией хрусталика или признаками системного вовлечения соединительной ткани на 7 и более баллов.

В отсутствие семейного анамнеза для диагностики синдрома Марфана необходимо наличие признаков дилатации или расслоения аорты и данных о мутации гена *FBN1* или системного вовлечения на 7 и более баллов или эктопии хрусталика. В отсутствие расширения аорты диагноз синдром Марфана может быть установлен только при сочетании эктопии хрусталика и мутации в гене *FBN1*.

Для определения дилатации аорты предложено использовать Z-критерий. Для его расчета используется формула М. J. Roman [17], учитывающая возраст пациента.

При возрасте до 20 лет для расчета Z-критерия используется формула

$$Z = (\text{ФДА (см)} - \text{ДДА (см)})/0,18,$$

где ФДА — фактический диаметр аорты, а ДДА — должный размер аорты.

ДДА рассчитывается по формуле

$$1,02 + 0,98 \times \text{BSA},$$

где BSA — площадь поверхности тела.

При возрасте обследуемого от 20 до 40 лет:

$$Z = \text{ФДА (см)} - \text{ДДА (см)}/0,24.$$

ДДА рассчитывается по формуле

$$0,97 + 1,12 \times \text{BSA}.$$

При возрасте обследуемого старше 40 лет $Z = (\text{Измеренный диаметр аорты в см} - \text{Должный размер аорты})/0,37$.

Должный размер аорты рассчитывают по формуле

$$1,92 + 0,74 \times \text{BSA}.$$

Особое внимание уделяется диагностике синдрома Марфана у детей и подростков. Если у взрослых за дилатацию аорты принимают Z-критерий более 2, то для подростков (до 20 лет) дилатация аорты считается достоверной при Z-критерии более 3. Кроме того, при системном вовлечении соединительной ткани менее 7 баллов и/или пограничных значениях дилатации аорты и отсутствии мутации в гене *FBN1* предложено использовать термин *неспецифическое нарушение соединительной ткани*.

В случае расширения аорты, близкого к пороговому (Z-критерий не превышает 3), но выявления мутации в гене *FBN1* или наличия положительного семейного анамнеза пациенту может быть поставлен диагноз *возможный синдром Марфана*. В обоих случаях пациенты нуждаются в динамическом наблюдении с выполнением контрольных ЭхоКГ-исследований.

Когда врач должен заподозрить у пациента синдром Марфана? Как мы уже отмечали, приходится

сталкиваться как со случаями гипердиагностики, так и с гиподиагностикой синдрома Марфана, что чревато развитием грозных осложнений. Именно поэтому следует подробно рассмотреть алгоритм действий, необходимых для исключения синдрома Марфана.

Прежде всего необходимо помнить, что обычно первые проявления синдрома Марфана наблюдаются в молодом возрасте (до 40 лет). Если на прием обратился пациент старше 55 лет с выявленным изолированным расширением аорты, вероятность связи дилатации аорты с синдромом Марфана невелика.

Необходимо внимательно собирать анамнез, обращая внимание на случаи внезапной смерти близких родственников в молодом возрасте (внезапная смерть при родах, внезапная смерть без указания на тяжелые заболевания и т. д.)

Если пациент молодого возраста имеет характерные изменения костной системы, снижение зрения, его необходимо направить на эхокардиографическое обследование и консультацию офтальмолога.

В случае если у молодого пациента выявлена дилатация аорты более 42 мм, ему должна быть рекомендована повторная эхокардиография через 6 месяцев. При отсутствии признаков дилатации аорты следующее обследование может быть выполнено через 1 год.

Пациент с дилатацией аорты, изменениями со стороны зрительной системы (миопия более 3 диоптрий, подвывих хрусталика) должен в обязательном порядке консультироваться кардиологом.

К сожалению, по финансовым причинам в России в настоящее время мало распространены генетические тесты, позволяющие выявить генетические мутации. Именно поэтому так важно тщательно обследовать пациента, соблюдая полный комплекс диагностических мероприятий.

Ниже приведена несколько упрощенная нами схема, позволяющая описать алгоритм действий врача при подозрении на синдром Марфана, возникшем в случае выявления дилатации аорты.

Помимо указанных в схеме опорных признаков большое значение имеет наличие положительного семейного анамнеза синдрома Марфана. В подобных случаях эктопии хрусталика, расширения аорты либо признаков СВСТ на 7 баллов и выше достаточно, чтобы диагностировать синдром Марфана.

Дифференциальная диагностика синдрома Марфана. Синдром Марфана необходимо дифференцировать от других заболеваний, проявляющихся расширением аорты. Речь идет о синдромах Луиса—Дитца, семейной аневризме грудной аорты, синдроме Элерса—Данло, MASS-фенотипе, бicuspidальной аорте, аневризме аорты у лиц пожилого возраста.

Синдром Луиса—Дитца обусловлен мутацией в генах, кодирующих рецепторы к TGF- β . В отличие от синдрома Марфана поражаются не только

аорта, но и другие артерии более мелкого калибра. Прогноз для пациентов с синдромом Луиса—Дитца значительно хуже, поскольку расслоение аорты зачастую происходит при размерах аорты 40–45 мм. Кроме того, поражения аорты при синдроме Луиса—Дитца зачастую носят более дистальный характер, что затрудняет их диагностику при проведении рутинной эхокардиографии. У пациентов с синдромом Луиса—Дитца выявляются характерные изменения со стороны костной системы в отсутствие подвывиха хрусталика.

Семейная аневризма грудной аорты — заболевание, характеризующееся изолированным поражением грудного отдела аорты. Заболевание ассоциировано с множественными мутациями, часть из которых еще не изучена. Ряд работ описывает поражение сосудов более мелкого диаметра (сонные артерии, артерии головного мозга). Диагностируется преимущественно у мужчин при отсутствии подвывиха хрусталика.

Синдром Элерса—Данло обусловлен мутацией в гене коллагена. Заболевание сопровождается выраженными изменениями со стороны кожи. Слабость связочного аппарата проявляется гипермобильностью суставов, поражением органов мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта. У пациентов с синдромом Элерса—Данло зачастую первые осложнения появляются со стороны желудочно-кишечного тракта. Летальность во время кардиохирургических операций достигает 45%.

Двустворчатый аортальный клапан встречается примерно у 1–2% населения и может сочетаться с поражением стенок аорты и развитием аневризмы. Поражения аорты обычно возникают в ее восходящей части, не затрагивая синусы Вальсальвы.

MASS-фенотип. Для верификации диагноза MASS-фенотипа необходимо проявление двух, а желательно трех признаков: миопия, пролапс митрального клапана, пограничное состояние увеличения корня аорты, кожные и незначительные костные проявления (недостаточные для определения «большого» костного критерия первоначальной Гентской нозологии). Точный уровень риска развития и прогрессирования аневризмы аорты у этих пациентов не изучен. Наличие эктопии хрусталика исключает этот диагноз. Если у пациента с MASS-фенотипом идентифицирована мутация гена *FBN1*, его можно рассматривать как потенциального больного с синдромом Марфана. Однако в настоящее время неизвестно, насколько часто это происходит и какие факторы обуславливают этот переход с течением времени.

Отдельно следует упомянуть о расширении аорты на фоне атеросклеротического поражения. Больные с атеросклеротической аневризмой аорты, как правило, старше 55 лет, страдающие гипертонической болезнью. У многих из них отмечается дислипидемия различной степени выраженности. Таких

пациентов необходимо также наблюдать в динамике, однако прогноз у них более благоприятный, чем для пациентов с генетической патологией.

Лечение пациентов с синдромом Марфана.

Основная цель медикаментозного лечения пациентов с синдромом Марфана — максимально снизить темпы расширения аорты. Пациенты с синдромом Марфана нуждаются в постоянной медикаментозной терапии.

В соответствии с рекомендациями Американской коллегии кардиологов 2010 г. [18] всем пациентам с синдромом Марфана при отсутствии противопоказаний должны быть назначены бета-адреноблокаторы. Однако в последнее время все чаще рекомендуются антагонисты рецепторов ангиотензина II, в частности лозартан. Известно, что препараты этой группы могут влиять на активность трансформирующего фактора роста β , тем самым снижая темпы расширения аорты. Таким образом, в соответствии с последними рекомендациями лозартан также показан пациентам с синдромом Марфана.

Как уже упоминалось, пациенты с синдромом Марфана нуждаются в динамическом наблюдении кардиолога и регулярном ЭхоКГ-контроле.

Также необходимо помнить, что оперативное вмешательство при расширении аорты у пациентов с синдромом Марфана проводится при мень-

шем диаметре аорты, чем у пациентов с атеросклеротическим поражением аорты. В соответствии с Европейскими рекомендациями 2010 г. по ведению взрослых с врожденными заболеваниями сердца хирургическое лечение пациентов с синдромом Марфана может быть рекомендовано при диаметре аорты более 50 мм [19]. При диаметре аорты от 46 до 50 мм оперативное вмешательство рекомендуется при наличии тяжелой аортальной или митральной недостаточности, увеличении размеров аорты более чем на 2 мм в год, планируемой беременности или семейном анамнезе расслоения аорты.

Важно подчеркнуть, что у молодых женщин с расширением аорты необходимо уточнять, планируется ли беременность. В случае если беременность в ближайшее время не планируется, пациентку следует оставить под динамическим наблюдением. Если пациентка планирует беременность, она должна быть обследована более тщательно, в том числе с выполнением компьютерной томографии грудной аорты в ангиорежиме. В соответствии с Американскими рекомендациями от 2010 г. вмешательства на аорте у пациентов с генетическими заболеваниями (синдромы Марфана, Элерса—Данло, Луиса—Дитца, двустворчатый аортальный клапан) должны планироваться при диаметре аорты 40–50 мм. Также рекомендуют хирургическое вмеша-

Алгоритм диагностического поиска синдрома Марфана при случайном выявлении дилатации аорты при ЭхоКГ

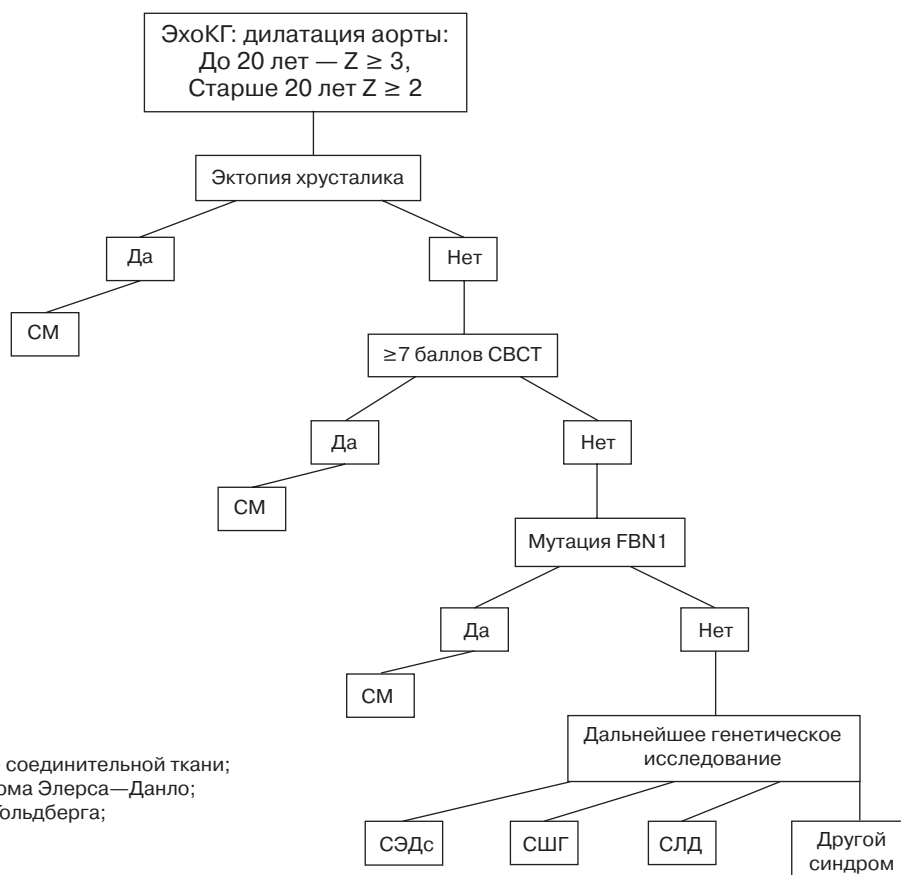


Схема. Алгоритм диагностики синдрома Марфана

тельство, если индекс площади корня аорты (πr^2 /рост, см²/м) превышает 10. Для пациентов с синдромом Луи́са—Дитца хирургическая коррекция аорты может быть рекомендована в случае подтверж-

денной мутации в генах *TGFBR1* и 2 при диаметре аорты 42 мм по ЭхоКГ (внутренняя граница) или 44–46 мм по данным компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии.

Литература

1. *Marfan M.-A.-B.* Un cas de deformation congenitale des quatre membres, plus prononcee aux extremités, caracterisee par l'allongement des os avec un certain degre d'amincissement // *Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris.* — 1896. — 13. — P. 220–226.
2. *Etter L. E., Glover L. P.* Arachnodactyly complicated by dislocated lens and death from rupture of dissecting aneurysm of aorta // *JAMA.* — 1943. — 123. — P. 88–89.
3. *Murdoch J. L., Walker B. A., Halpern B. L., Kuzma J. W., McKusick V. A.* Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 1972. — № 286. — P. 804–808.
4. *Hollister D. W., Godfrey M., Sakai L. Y., Pyeritz R. E.* Immunohistologic abnormalities of the microfibrillar-fiber system in the Marfan syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — № 323. — P. 152–159.
5. *Kainulainen K., Pulkkinen L., Savolainen A., Kaitila I., Peltonen L.* Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — № 323. — P. 935–939.
6. *Neptune E. R., Frischmeyer P. A., Arking D. E., Myers L., Bunton T. E., Gayraud B., Ramirez F., Sakai L. Y., Dietz H. C.* Dysregulation of TGF- β activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome // *Nat. Genet.* — 2003. — Vol. 33. — P. 407–411.
7. *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.* TGF- β -dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome // *J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 114. — P. 1586–1592.
8. *McKusick V. A.* The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome: a heritable disorder of connective tissue // *Circulation.* — 1955. — Vol. 11. — P. 321–342.
9. *Beighton P., de Paepe A., Danks D., Finidori G., Gedde-Dahl T., Goodman R., Hall J. G., Hollister D. W., Horton W., McKusick V. A.* International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986 // *Am. J. Med. Genet.* — 1988. — Vol. 29. — P. 581–594.
10. *De Paepe A., Devereux R. B., Dietz H. C.* Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome // *Am. J. Med. Gen.* — 1996. — Vol. 62. — P. 417–426.
11. *Loeys B., Nuytinck L., Delvaux I., De Bie S., De Paepe A.* Genotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study of the fibrillin-1 gene FBN1 because of suspected Marfan syndrome // *Arch. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 161. — P. 2447–2454.
12. *Loeys B., De Backer J., Van Acker P., Wettinck K., Pals G., Nuytinck L., Coucke P., De Paepe A.* Comprehensive molecular screening of the FBN1 gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome // *Hum. Mutat.* — 2004. — Vol. 24. — P. 140–146.
13. *Bart L. Loeys, Harry C. Dietz, Alan C. Braverman.* The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome // *J. Med. Genet.* — 2010. — Vol. 47. — P. 476–485.
14. *Akutsu K., Morisaki H., Okajima T.* Genetic Analysis of Young Adult Patients With Aortic Disease Not Fulfilling the Diagnostic Criteria for Marfan Syndrome // *Circ. J.* — 2010. — Vol. 74. — P. 990–997.
15. *Земцовский Э. В., Мартынов Ф. И., Мазуров В. И.* Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2009. — Vol. 8(6). — Приложение 5 ISSN 1728–8800.
16. *Favre L., Collod-Beroud G., Child A.* Contribution of molecular analyses in diagnosing Marfan syndrome and type 1 fibrillinopathies: an international study of 1009 probands // *J. Med. Genet.* — 2008. — Vol. 45. — P. 384–390.
17. *Roman M. J., Devereux R. B., Kramer-Fox R., O'Loughlin J.* Cornell data-based formulae Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults // *Am. J. Cardiol.* — 1989. — Vol. 64(8). — P. 507–512.
18. *Hiratzka L. F., Bakris G. L., Beckman J. A., Bersin R. M., Carr V. F., Casey D. E. Jr.* 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol 55 (14). — P. e27–e129.
19. *Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N. M., de Haan F., Deanfield J. E.* ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010) // *Eur. Heart J.* — 2010. — Dec. 31 (23). — P. 2915–2957.

Автор:

Лу́нева Екатерина Борисовна — старший научный сотрудник НИЛ соединительнотканых дисплазий.

Адрес для контакта: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, ms_katel@mail.ru; тел.: 8 (921) 430-60-59.