

## ДВУХСТВОРЧАТЫЙ АОРТАЛЬНЫЙ КЛАПАН (ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ НА ОСОБЫЙ ТИП ВАЛЬВУЛОПАТИИ)

Дземешкевич С. Л., Иванов В. А., Чарчян Э. Р., Евсеев Е. П., Фролова Ю. В., Луговой А. Н., Федулова С. В., Ховрин В. В., Букаева А. А., Заклязьминская Е. В.

**Цель.** Изучить варианты развития и сочетаемость сопутствующих патологических изменений при вальвулопатии аортального клапана, сформированного по типу бicuspidального.

**Материал и методы.** В исследование включены 207 пациентов, которые в течение пяти лет были оперированы в связи с прогрессированием врожденного аортального порока. Возраст оперированных варьировал от 17 до 75 лет (средний возраст —  $49,6 \pm 0,9$  лет), соотношение мужчин и женщин — 3:1. Сочетание с ревматизмом выявлено у 33 (15,9%) пациентов. Перенесенный инфекционный эндокардит отмечен у 45 (21,7%) пациентов. Пациентов с доминирующим стенозом было 111 (53,6%). Расширение восходящей аорты выявлено у 82 пациентов (39,6%).

**Результаты.** У большинства пациентов были использованы механические протезы и только у 12 биопротезы; 13 пациентам сделали пластику клапана либо вмешательства на створках не потребовалось. Треть пациентов (31,9%) нуждались в протезировании восходящей аорты. Сочетанные дополнительные процедуры (пластика или протезирование аортального клапана, пластика трикуспидального клапана, пластика левого предсердия, ушивание септальных дефектов, аортокоронарное шунтирование) были нередкими — 57. Госпитальная летальность составила 2,9%.

**Заключение.** Бicuspidальный аортальный клапан является особым видом вальвулопатии, нередко сочетающейся с аортопатией. Генез патологии носит, вероятнее всего, генетический характер. Клинические проявления порока развиваются со временем и могут быть ускорены при развитии ревматизма или инфекционного эндокардита. Хирургическое лечение эффективно.

Российский кардиологический журнал 2014, 5 (109): 49–54

**Ключевые слова.** Бicuspidальный аортальный клапан, аортопатия, протезирование клапана, генетика соединительно-тканых дисплазий.

ФГБУ Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского РАМН, Москва, Россия.

Дземешкевич С. Л.\* — профессор, д.м.н., руководитель отделения хирургического лечения дисфункций миокарда и сердечной недостаточности, директор ФГБУ РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского РАМН, руководитель отделения хирургического лечения дисфункций миокарда и сердечной недостаточности, Иванов В. А. — д.м.н., профессор, руководитель отделения хирургии пороков сердца, Чарчян Э. Р. — д.м.н., руководитель отделения хирургии аорты и ее ветвей, Евсеев Е. П. — к.м.н., в.н.с. отделения хирургии пороков сердца, Фролова Ю. В. — к.м.н., в.н.с. отделения хирургического лечения дисфункций миокарда и сердечной недостаточности, Луговой А. Н. — аспирант отделения хирургического лечения дисфункций миокарда и сердечной недостаточности, Федулова С. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории интраоперационной диагностики, Ховрин В. В. — к.м.н., руководитель отделением рентгенодиагностики и компьютерной томографии, Букаева А. А. — лаборант лаборатории медицинской генетики, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., профессор, руководитель лабораторией медицинской генетики.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dzem@med.ru

КТ — компьютерная томография, МСКТ — мультисрезовая спиральная компьютерная томография, ЭХОКГ — эхокардиография, ЭКГ — электрокардиография, ФНОКГ — фонокардиография, АСС/АНА — Американское общество кардиологов/ Американская ассоциация сердца, ESC/EACTS — Европейское общество кардиологов/ Европейская ассоциация кардиоторакальных хирургов, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЭ — инфекционный эндокардит, АК — аортальный клапан, БАК — бicuspidальный аортальный клапан.

Рукопись получена 25.04.2014

Рецензия получена 28.04.2014

Принята к публикации 05.05.2014

## BICUSPID AORTIC VALVE (A DEVELOPMENT OF INSIGHT INTO VALVULOPATHIES)

Dzemeshevitch S. L., Ivanov V. A., Charchian E. R., Evseev E. P., Frolova Yu. V., Lugovoy A. N., Fedulova S. V., Khovrin V. V., Bukayeva A. A., Zaklyazminskaya E. V.

**Aim.** To study different ways of development and combinational abilities of pathological changes common for bicuspid aortic valvulopathy.

**Material and methods.** Totally 207 patients included, who had during previous 5 years been operated for progression of inherited aortic valve defect. The age varied from 17 to 75 years (median  $49,6 \pm 0,9$  y.), men to women — 3:1. Comorbidities included rheumatic fever in 33 (15,9%) patients and infectious endocarditis in the past in 45 (21,7%). In 111 (53,6%) patients aortic stenosis dominated and distension of ascending aorta — in 82 (39,6%) patients.

**Results.** For most of patients mechanical prostheses were used and only for 12 — biological; 13 patients underwent valvuloplastic or no any operation. One third of patients (31,9%) required a prosthesis of ascending aorta. Combinations of additional procedures (as aortic valve plastic or prosthesis, tricuspid plastic, left atrium plastic, septal defects sewing, coronary bypass grafting) were not unusual — in 57. In-hospital mortality reached 2,9%.

**Conclusion.** Bicuspid aortic valve is a specific kind of valvulopathy, commonly combined with aortopathy. The development of this pathology is probably inherited. Clinical picture of the defect develops during time and its exacerbation might be accelerated by rheumatic fever and infectious endocarditis. Surgical treatment is effective.

Russ J Cardiol 2014, 5 (109): 49–54

**Key words:** bicuspid aortic valve, aortopathy, valve prosthesis, the genetics of connective tissue dysplasia.

FSBI Petrovsky Russian Scientific Centre for Surgery of the Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia.

Современная кардиохирургия — это научно-практическая дисциплина, становление которой произошло в течение профессиональной жизни одного поколения хирургов во второй половине XX века. За этот короткий период многие теории, концепции

и протоколы лечения претерпели столь значительные изменения, что сегодня нуждаются в практически новом осмыслении [1].

Один из ярких примеров подобной эволюции — проблема диагностики, эпидемиологии, лечения

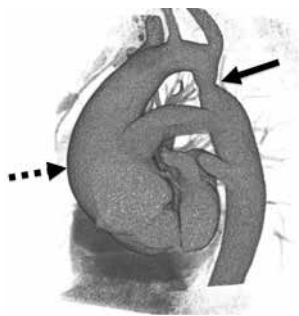
и прогноза пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном. Взгляды на эту патологию изменились радикально: от редко встречаемой до наиболее распространенной, от благополучно протекающей до жизнеугрожающей, от спорадически возникающей до генетически обусловленной и семейно наследуемой [2–4].

Сегодня уже следует говорить не о “чистом” анатомически двухстворчатом клапане, а о сложном комплексе анатомических, гистологических и молекулярных расстройств соединительно-тканых структур сердца и крупных сосудов: вальвуло- и аортотопии наследственного генеза [5]. Соответственно этому необходимо унифицировать и наши общие кардиологические и кардиохирургические концепции, чтобы пациент встретился с необходимостью принятия решения об операции “не позже, чем возможно, но и не раньше, чем необходимо”.

В настоящей статье изложен пятилетний опыт (2009–2013, включительно) Российского научного центра хирургии им. акад. Б. В. Петровского в лечении бicuspidальной патологии аортального клапана. Не было специального отбора историй болезни — это ретроспективная оценка всего хирургического потока направленных в наш Центр аортальных пациентов из различных регионов России.

### Материал и методы

Всего за пятилетний период выполнено 207 операций у пациентов с диагнозом двухстворчатый аортальный клапан, что составляет примерно пятую часть от всех аортальных протезирований, выполненных за это же время в нашем Центре. Гендерное соотношение мужчины/женщины оказалось 3:1. Возраст оперированных варьировал от 17 до 75 лет, составив в среднем  $49,6 \pm 0,9$  лет. Пациентов с “чистым” или доминирующим аортальным стенозом было 111 (53,6%), с аортальной недостаточностью — 85 (41%). При этом возраст их в группе с аортальным стенозом был выше и составил в среднем  $53 \pm 1,4$ . Расширение восхо-



**Рис. 1.** Мультифазная КТ пациента с бicuspidальным клапаном, аневризмой восходящего отдела аорты и коарктацией. Реконструкция VRT. Черная стрелка — область гипоплазии грудной аорты. Пунктирная стрелка — аневризма восходящей аорты.

дящей аорты, превышающее 4,5–5 см, выявлено у 82 пациентов (39,6%), причем у 11 (5,3%) из них без клиники аортальной недостаточности при нормально функционирующем двухстворчатом клапане.

Сочетание с ишемической болезнью сердца, протекающей клинически значимо и имеющей анатомические обоснования для выполнения сочетанного оперативного вмешательства на коронарных сосудах, выявлено лишь у 18 пациентов (8,7%).

Анамнестическая, визуальная и морфологическая оценки позволяют говорить о следующем распределении дополнительных этиологических факторов, повлиявших на эволюцию бicuspidального аортального порока: 129 пациентов (62,3%) с инволюционным прогрессированием склероза створок и кальцификацией, 33 (15,9%) — с присоединением ревматической инфекции и 45 (21,7%) — с перенесенным и пролеченным инфекционным эндокардитом.

Всем пациентам с указанием на расширение корня аорты или восходящего отдела аорты выполняли КТ или МСКТ в целях уточнения размеров аорты, левого желудочка, аортальной регургитации (рис. 1). Пациентам старше 40 лет делали коронарографию. Интраоперационно обязательной была транспищеводная ЭХОкардиография (рис. 2). Операции выполняли по стандартной методике, в течение десятилетий отработанных в нашем Центре протоколами анестезии и искусственного кровообращения [6, 7]. В качестве кардиopleгического раствора преимущественно использовали разработанный в Центре “внеклеточный” коллоидный раствор Консол, реже — “внутриклеточный” Кустодиол [8].

Механические протезы клапанов использовали у большинства пациентов (129 — двухстворчатые, 32 — дисковые моностворчатые, 2 — трехстворчатые), биопротезы применяли значительно реже — у 12 пациентов; у 25 пациентов применили клапаносодержащие кондуиты и у 13 либо делали пластическую реконструкцию, либо вмешательства на створках не понадобилось. Среди выбранных протезов доминировали клапаны с посадочным седлом протеза 19–23 мм, протезы больших размеров — 25–27 мм составили 35,1%. Треть пациентов анализируемой группы, а именно 66 (31,9%), нуждались в протезировании восходящей аорты, из них у 7 пациентов выполнено экзопротезирование; одному пациенту сделано протезирование также и дуги аорты. Сопутствующие операции, выполненные наряду с протезированием аортального клапана и восходящей аорты, указаны в таблице 1.

Госпитальная летальность составила 2,9% (6 пациентов). Основные причины неудач имеют отношение к общехирургическим проблемам и не связаны с характером и особенностями патологии клапана.

Таблица 1

**Сочетанные хирургические процедуры  
при протезировании бicuspidального клапана  
и восходящей аорты (n=207)**

Вид операции	Количество
ПМК	10
ПлМК с декардикацией	18
ПМК	3
ПлМК	6
АКШ	18
ДМПП	1
"Мерседес"- пластика ЛП	1

**Сокращения:** ПМК — протезирование митрального клапана, ПМК — протезирование трикуспидального клапана, Пл — пластика, ДМПП — дефект межжелудочковой перегородки, ЛП — левое предсердие, АКШ — аорто-коронарное шунтирование.

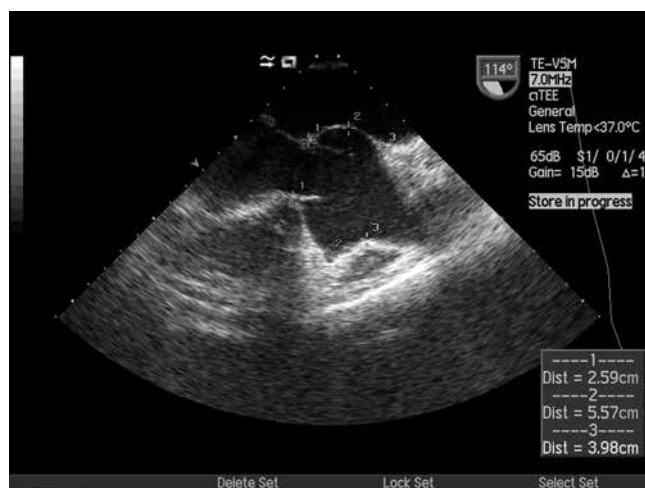
### Результаты и обсуждение

На поликлиническом этапе эти пациенты, как правило, проходили с диагнозом аортальный порок сердца, и клиническая картина не имела особых отличий от пациентов с аортальными пороками и трехстворчатым в исходе аортальным клапаном. Одним из первых отличительных симптомов было анамнестическое указание на шумы в сердце, выслушиваемые с детского или юношеского возраста.

ЭКГ и ФОНОКГ специальной диагностической ценности не имеют. Трансторакальная ЭхоКГ при "хорошем" доступе и отсутствии грубого кальциноза позволяет выявить наличие двухстворчатого клапана. УЗИ-скрининг ближайших родственников пациентов с двухстворчатым аортальным пороком более информативен в силу меньшей выраженности патологии и рекомендован АСС/АНА в качестве обязательного протокола [9], что подтверждено протоколом ESC/EACTS [10].

В диагностическом плане определенные трудности возникают в дифференциальной диагностике двухстворчатого аортального порока и гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) у взрослых пациентов. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой частоте ГКМП в популяции (не менее 1:500), при том, что треть этих пациентов — люди пожилого возраста [11, 12]. При латентной форме ГКМП без значимого перепада давления, при анамнестически известном факте внутрисердечных шумов с юношеского возраста, наличии левожелудочковой гипертрофии и, естественно, отсутствии специальной профессиональной настороженности кардиологов, диагностические ошибки возможны.

Распределение пациентов по полу в настоящем исследовании (мужчины/женщины 3:1) соответствует эпидемиологической оценке других хирургических коллективов. На преимущественное аномальное формирование бicuspidального клапана у лиц мужского пола, в три раза по частоте превышающее такую патологию у женщин, указывают также и другие авторы [13].



**Рис. 2.** Транспицеводная ЭхоКГ бicuspidального аортального клапана: а) 2D изображение продольного сечения аортального клапана, корня и восходящего отдела аорты (1 — диаметр фиброзного кольца, 2 — диаметр синусов Вальсальвы, 3 — диаметр синотубулярного гребня или опорного кольца); б) 2D изображение поперечного сечения бicuspidального аортального клапана — отверстие типа "рыбий рот".



**Рис. 3.** Интраоперационное фото. Бicuspidальный клапан с двумя комиссурами и грубой кальцификацией.

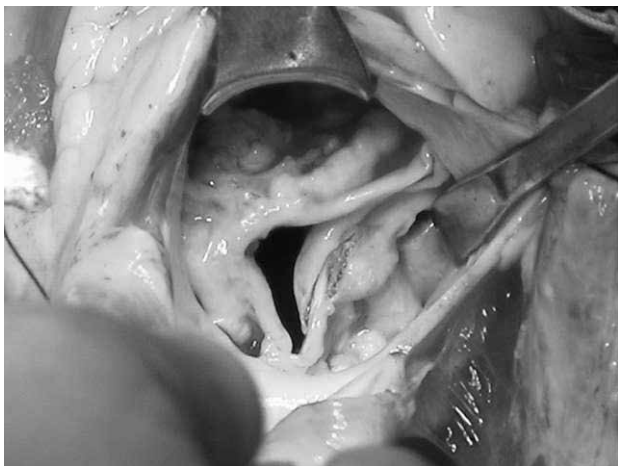


Рис. 4. Интраоперационное фото. Бикуспидальный клапан с ложной комиссурой.

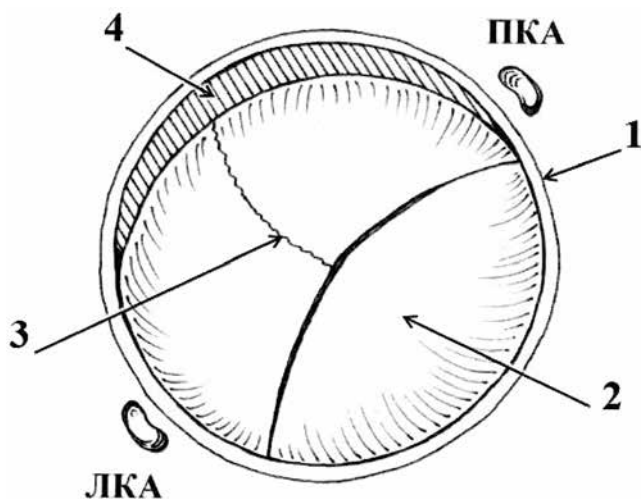


Рис. 5. Схема бикуспидального клапана с ложной комиссурой в зоне между левой и правой коронарными створками (1 — фиброзное кольцо, 2 — некоронарная створка, 3 — ложная комиссура, 4 — участок миокарда левого желудочка в зоне дислокации створки в левый желудочек).

По характеру расположения створок бикуспидальные клапаны неоднородны. К сожалению, мы не зафиксировали статистически в протоколах операций частоту встречаемых анатомических вариантов, но реже встречаются “чистые” двухстворчатые клапаны (рис. 3) и, преимущественно, у пациентов с доминирующими гемодинамическими нарушениями по типу недостаточности. Клапаны с “ложной” комиссурой наблюдаются чаще и, как правило, имеют в этой зоне грубый фиброз, кальцификацию и протекают фенотипически по типу стеноза аортального клапана (рис. 4). Ложная комиссура в зоне между правой и левой коронарной створкой делает клапан право-левым; встречается этот вариант чаще других (рис. 5) и, по ряду наблюдений, это может указывать на специфическое сочетание с другими пороками сердца и крупных сосудов. Среди сочетанной патоло-

гии следует помнить прежде всего об аневризме восходящей аорты и коарктации аорты в типичном месте. Следует также помнить о том, что ствол левой коронарной артерии у таких пациентов короткий и может отходить от легочной артерии [14–16].

По нашим наблюдениям, у абсолютного большинства пациентов с бикуспидальным клапаном, створка или ее часть, соответствующая правой коронарной, практически всегда на 2–5 мм смещена по межжелудочковой перегородке в сторону левого желудочка: таким образом, между линией фиксации части створки и фиброзным кольцом часто видна узкая полоска мышечной ткани (рис. 5). В какой-то мере это напоминает дислокацию задне-боковой створки трикуспидального клапана в правый желудочек при болезни Эбштейна. Этот факт не описан в литературе и, на наш взгляд, требует внимательной оценки и изучения.

Сочетание бикуспидальной вальвулопатии с атеросклерозом и ишемической болезнью сердца не частое, несмотря на то, что большинство наших пациентов перешли “рубежный” для ИБС сорокалетний возраст. Лишь у 8,7% пациентов была необходимость в выполнении аорто-коронарного шунтирования (и, как правило, не множественного). Это в какой-то мере совпадает с нашим интуитивным ощущением, что все системные соединительно-тканые дисплазии и кардиомиопатии не очень “совместимы” с системным атеросклеротическим процессом [17].

Хирургическое лечение двухстворчатого аортального порока сердца у взрослых в тактическом плане особых дискуссий не вызывает: в отличие от детей, вопрос о тактике и методике операции решается значительно проще — абсолютное большинство пациентов нуждается в протезировании аортального клапана. Выбор типа протеза относится к области предпочтения оперирующего хирурга, но, как и при любом другом вмешательстве, мы считаем неоправданным использование биопротезов у пациентов моложе 70 лет. В нашем настоящем опыте частота биопротезирования составила лишь 6,2%. В связи с тем, что бикуспидальный клапан — это сочетание генетически детерминированной вальвуло- и аортпатии, считаем использование процедуры Росса нецелесообразной. Тем более, что речь в данном сообщении идет о взрослых пациентах.

Возраст — основной предиктор прогрессирования заболевания. Наряду с аномальными гемодинамическими потоками на функцию клапана влияют склеротические процессы, характерные для любого типа соединительно-тканной дисплазии: процессы дистрофии, нередко переходящие в кальцификацию створок (наиболее часто — в зоне ложной комиссуры). При таком нарушенном морфогенезе понятно и сродство с ревматической инфекцией и инфекционным эндокардитом. В нашем опыте причинные факторы



прогрессирования порока расположились следующим образом: инволюционная дегенерация створок, ИЭ, ревматизм — 62,3%, 21,7% и 15,9%, соответственно.

Сложным и нерешенным (с позиций вальвулогеза, прогноза и объема хирургического вмешательства) является вопрос о расширении восходящей аорты. Несмотря на однозначность названия патологии, пациенты с бicuspidальным клапаном не являются фенотипически однородной группой. Пациенты с аортальной недостаточностью имеют, как правило, расширение восходящей аорты вплоть до аневризмы. Пациенты со стенозом клапана могут иметь как изолированную клапанную патологию, так и в сочетании с “постстенозическим” расширением. Раньше такое сочетание однозначно трактовалось как следствие гемодинамического воздействия ускоренного потока крови через суженный двухстворчатый клапан [18, 19, 2]. Однако сегодня эту концепцию стоит пересмотреть: у значительной части пациентов, имеющих критический стеноз клапана, диаметр корня аорты и восходящая аорта обычных размеров. Генетические и морфологические исследования свидетельствуют о том, что аневризмы при двухстворчатом клапане есть следствие нарушенного строения и экспрессии ряда генов собственно аортальной стенки: снижение количества фибриллина, фрагментация эластина, изменение активности матриксных металлопротеиназ (ММР), особенно увеличение активности ММР2 и фермента *TIMP1* (тканевой ингибитор коллагеназы), и снижение активности ММР1 [5, 20, 21]. Есть указания на тот факт, что подобные изменения могут являться следствием генных мутаций, поэтому представляет интерес изучение полиморфизма генов, кодирующих эти белки и регуляторы их активности [22]. Интересно, что ген *TIMP1*, кодирующий ингибитор активности ММР1, локализован на X-хромосоме [23], и его генетическая вариабельность может отчасти объяснить наблюдаемое нами преобладание больных мужского пола (3:1). В клетках срединного слоя восходящей аорты у больных с двухстворчатым аортальным клапаном обнаруживается также снижение экспрессии гена фибриллина (*FBN1*), мутации в котором приводят к синдрому Марфана [24]. В исследовании Pere et al. (2014), у двух из десяти неродственных пациентов с двухстворчатым аортальным клапаном и без характерных признаков синдрома Марфана, были обнаружены мутации в *FBN1*, причем один из этих пациентов оказался носителем сразу двух мутаций: p.Arg2726Trp и p.Arg636Gly. У второго пациента была найдена замена p.Arg529Gln, для которой ранее была установлена корреляция с неполной манифестацией синдрома Марфана [24]. Эти данные представляют большой интерес, особенно в свете успешных рандомизированных, плацебо-контролируемых мультицентровых исследований COMPARE и AIMS, свидетельствующих об эффективности блокаторов рецепторов к ангиотензину II (лозартана и ирбесартана) в пре-

дотвращении прогрессирования дилатации аорты у больных с синдромом Марфана [25, 26]. Возможно, что эти препараты будут также эффективны в предотвращении развития аортопатии у больных со сходной генетической природой двухстворчатого аортального клапана. По-видимому, патология строения аорты в сочетании с двухстворчатым АК может быть связана с полиморфизмом генов и других структурных белков соединительной ткани. Так, в группе пациентов с двухстворчатым аортальным клапаном и аневризмой грудного отдела аорты были найдены мутации в гене гладкомышечного альфа-2-актина (*ACTA2*) [5].

Представляется вероятным, что именно генетические аномалии ведут к патологическому морфогенезу аорты и, в условиях нарушенной гемодинамики в выходном тракте левого желудочка, к прогрессированию дилатации восходящей аорты во времени. Интересно, что из 82 (39,6%) пациентов в нашей серии наблюдений с расширением аорты только у одного пришлось протезировать дугу аорты: у всех остальных процесс дилатации не распространялся дальше восходящего отдела.

Роль наследственной предрасположенности в формировании бicuspidального AoK подтверждается семейными данными. У родственников первой степени родства пациентов с ранее диагностированным БАК вероятность обнаружения той же патологии составляет около 10%, и до 24% семей имеют более одного больного с бicuspidальной вальвулопатией [5]. Бicuspidальный аортальный клапан может также быть частью наследственных синдромов как моногенной (синдром Марфана, Льюиса-Дитца), так и хромосомной (синдром Вильямса, синдром Шерешевского-Тернера) природы [23]. Для установления доли семейных форм в нашей выборке больных начато клинико-генеалогическое исследование.

### Заключение

В заключение — основная информация о современных исследованиях генетических и молекулярных причин, ответственных за формирование и прогрессирование бicuspidального аортального порока, т.к. именно эти результаты могут изменить всю парадигму лечебного процесса.

Формирование аортального клапана в эмбриональном периоде контролируют многие сигнальные пути и транскрипционные факторы. Развитие сердца, клапанного аппарата и магистральных сосудов у человека происходит на 2–3 неделе гестации. К концу 2-й недели эмбрионального развития в мезодерме появляются скопления клеток, образующие кровяные островки, которые в дальнейшем превращаются в первичные сосуды. Сердце развивается из удвоенной складки мезодермы. Вначале формируются два самостоятельных зачатка — первичные эндокардиальные трубки. В дальнейшем они сливаются в одну двухслой-

ную первичную сердечную трубку, из которой формируются желудочки. Дифференцировка сердечной трубки происходит в условиях повышенной экспрессии компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Исходя из этого, интерес для изучения патогенеза двухстворчатого аортального клапана представляют гены, активно экспрессирующиеся в эмбриогенезе и регулирующие функционирование клеточных сигнальных путей, дифференцировку клеток мезенхимы и организацию внеклеточного матрикса. Многие из них, к примеру, гены транскрипционных факторов *NOTCH1*, *GATA5*, *GATA6*; гены *TGFBR1* и *TGFBR2*, кодирующие рецепторы транскрипционных факторов, напрямую вовлечены в развитие аортального клапана и активно исследовались. Поскольку пути эмбриогенеза сердца и соединительной ткани имеют филогенетическую общность и регулируются перекрывающимися друг с другом сигнальными системами, роль в формировании двухстворчатого аортального клапана могут играть многие гены транскрипционных и росто-

вых факторов, в том числе *NEATc1*, *Sox9*, *NF-kB*, гены фактора роста эндотелия сосудов, а также гены универсального сигнального пути Ras-MAPK [4]. Однако убедительная связь с этим пороком развития была доказана только для генов *NOTCH1* и *SMAD6*, мутации в которых были найдены в нескольких независимых друг от друга работах [27, 28]. Находки в остальных перечисленных генах к настоящему моменту носят единичный характер.

Генетические аспекты патогенеза двухстворчатого аортального клапана до сих пор не изучены в полном объеме и представляют интерес как с научной, так и с клинической точки зрения. Детальное изучение патогенеза этой вальвулопатии как изолированного порока развития и как составной части врожденных синдромов, может лечь в основу персонализированной оценки риска прогрессирования патологии клапана и аорты, выбору объема и тактики хирургического вмешательства, а также новых подходов к терапии, направленной на предотвращение прогрессирования заболевания.

## Литература

- Dzemeshevich S. L., Stevenson SL, Alexi-Meskishvili VV. Disease aortic valve (function, diagnostics, treatment). M., GEOTAR-MED, 2004, 325 С. Russian (Дзешевич С. Л., Стивенсон Л. У., Алекс-Мескишвили В. В. Болезни аортального клапана (функция, диагностика, лечение). М., ГЭОТАР-МЭД, 2004, 325 с).
- Siu S, Silversides C. Bicuspid Aortic Valve Disease. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 2789–800.
- Mordi J, Tzemos N. Bicuspid Aortic Valve Disease: a comprehensive review. Cardiology Research and Practice. Hindawi Publishing Corporation, volume 2012, p. 2–5.
- Padang R, Bagnall R, Semsarian Ch. Genetic Basis of Familial Valvular Heart disease. Circ Cardiovasc Genet, 2012, 5: 569–80.
- Padang R, Bannon P, Jeremy R, et al. The genetic and molecular basis of bicuspid aortic valve associated thoracic aortopathy: a link to phenotype heterogeneity. Ann Cardiothorac Surg, 2013; 2 (1): 83–91.
- Lokshin PS. Artificial circulation. In the book: National guide "Anesthesiology", Ed. But, GEOTAR, M, 2011, s. 626–48. Russian (Локшин Л. С. Искусственное кровообращение. В кн.: Национальное руководство "Анестезиология", ред. А. А. Бунятян, ГЭОТАР, М., 2011, с. 626–48).
- Trekova NA. Anesthetic management operations on the heart and the aorta. Anesthesiology and reanimatology) 2013, 2: 6–10. Russian (Трекова Н. А. Анестезиологическое обеспечение операций на сердце и аорте. Анестезиология и реаниматология 2013, 2: 6–10).
- Dzemeshevich SL, Dementieva II, Zhidkov IL, et al. Long-term conservation of the heart in the solution of the Console and Custodial (experimental study). Transplantol. and arts. bodies, 1996; 3–4: 67–74. Russian (Дзешевич С. Л., Дементьева И. И., Жидков И. Л. и др. Длительная консервация сердца в растворе Консол и Кустодиол (экспериментальное исследование). Трансплантол. и искусств. органы, 1996; 3–4: 67–74).
- Warnes CA, Williams RC, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the management of adult with congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1–121.
- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti T, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) of the ESC and EACTS. European Heart Journal (2012); 33: 2451–96.
- Krylova NS, Poteshkina N. G. Gipertrophy myopathy in the elderly. Heart failure, 2011; 12, 5: 309–11. Russian (Крылова Н. С., Потешкина Н. Г. Гипертрофическая кардиомиопатия у лиц пожилого возраста. Сердечная недостаточность, 2011; 12, 5: 309–11).
- Maron B, Casey S, Hauser R, et al. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy with survival to advanced age. J Am Coll Cardiol, 2003; 42 (5): 882–8.
- Ersan T, Ekisi F, Atalay S. et al. The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening. American Heart Journal, 2005; 150, 3: 513–5.
- Stewart S., Ahmed R., Travill C. et al. Coarctation of the aorta life and health 20–44 years after surgery repair. British Heart Journal, 1993; 69, 1: 65–70.
- Fedak P, Verma S, David T, et al. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. Circulation, 2002; 106, 8: 900–4.
- Calloway T, Martin J, Zhang X, et al. Risk factors for aortic valve disease in bicuspid aortic valve: a family-based study. Am J Med Genet A, 2011; 155, 5: 1015–20.
- Dzemeshevich A. S., Ruskin CENTURIES, Malikova MS et al. Dysplasia mitral valve prolapse in adults: the choice of surgical technique. Surgery, 2013; 2: 40–5. Russian (Дзешевич А. С., Раскин В. В., Маликова М. С. и др. Дисплазии митрального клапана у взрослых: выбор хирургической методики. Хирургия, 2013; 2: 40–5).
- Hahn R, Roman M, Mogtader A, et al. Association of aortic dilatation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 283–8.
- Bonderman D, Charchbaghi-Schnell E, Maurer G, et al. Mechanisms underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation. Circulation 1999; 99: 2138–43.
- Fedak P, de Sa M, Verma S, et al. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126: 797–806.
- Boym J, Fellingner E, Schmoker J, et al. Matrix metalloproteinase activity in thoracic aortic aneurysms associated with bicuspid and tricuspid aortic valves. J Thorac Cardiovasc. Surg, 2004; 127: 686–91.
- Loscalzo M, Goh D, Loays B, et al. Familial thoracic aortic dilatation and bicomissural aortic valve: a prospective analysis of natural history and inheritance. Am J Med Genet A, 2007; 143A: 1960–7.
- OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man) www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
- Pepe G, Nistri S, Giusti B, et al. Identification of fibrillin 1 gene mutations in patients with bicuspid aortic valve (BAV) without Marfan syndrome. BMC Medical Genetics 2014, 15: 23.
- Groenink M, den Hartog AW, Franken R, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. Eur Heart J. 2013 Dec; 34 (45): 3491–500.
- Mullen M, Flather M, Jin X, et al. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study of the effects of irbesartan on aortic dilatation in Marfan syndrome (AIMS trial): study protocol. Mullen et al. Trials 2013, 14: 408.
- Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. Nature 2005; 437: 270–4.
- Tan HL, Glen E, Topf A, et al. Nonsynonymous variants in the SMAD6 gene predispose to congenital cardiovascular malformation. Hum. Mutat. 2012; 33: 720–7.