

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.132-007.64-085

Медикаментозная терапия при аневризме грудного отдела аорты

Е. Б. Лунева¹, Э. Г. Малев¹,
И. А. Панкова¹, Э. В. Земцовский^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Лунева Екатерина Борисовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702-37-49.
E-mail: luneva_eb@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
22.06.17 и принята к печати 29.01.18.

Резюме

Аневризма грудного отдела аорты любого генеза традиционно считается патологией, подлежащей хирургической коррекции. На хирургическое лечение (протезирование или эндоваскулярное лечение) пациенты направляются при достижении размеров аорты 50–55 мм. В то же время тактика кардиолога и консервативное лечение пациентов, которые еще не подлежат хирургическому вмешательству, до сих пор недостаточно освещены в современной литературе и рекомендациях. Основной целью медикаментозной терапии аневризмы грудного отдела аорты считается снижение гемодинамического удара на пораженный участок аорты, а также коррекция факторов риска и лечение фоновой патологии, к которой относятся ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, гипертоническая болезнь и другие. Поскольку вопросы медикаментозной терапии данной патологии недостаточно разработаны, ее подбор сложен для практикующего врача. В данном обзоре литературы рассмотрены основные группы препаратов и их эффективность у пациентов с расширением грудного отдела аорты, возникшим вследствие различных причин (атеросклеротического генеза, на фоне генетической патологии — синдрома Марфана, синдрома Лойса–Дитца и других). На данный момент нет групп препаратов, которые можно отнести к препаратам «первой линии», и только для пациентов с генетической патологией, с учетом большой доказательной базы, рекомендовано использование β-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Ключевые слова: аневризма аорты, синдром Марфана, медикаментозная терапия

Для цитирования: Лунева Е. Б., Малев Э. Г., Панкова И. А., Земцовский Э. В. Медикаментозная терапия при аневризме грудного отдела аорты. Артериальная гипертензия. 2018;24(3):264–271. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-264-271

Medical therapy in patients with thoracic aortic aneurism

E. B. Luneva¹, E. G. Malev¹,

I. A. Pankova¹, E. V. Zemtsovsky^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ekaterina B. Luneva,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: +7(812)702-37-49.
E-mail: luneva_eb@almazovcentre.ru

Received 22 June 2017;
accepted 29 January 2018.

Abstract

Aneurysm of the thoracic aorta of any origin is traditionally considered a pathology for surgical correction. Traditionally the patients are referred for the surgery (prosthetics or endovascular treatment) when thoracic aorta diameter achieves 50–55 mm. However, the management strategy and conservative treatment in case of the smaller aorta dilations are not well elucidated in epy guidelines. The medication therapy aims at the decrease of the hemodynamic stress in the aortic wall, as well as at the correction of risk factors and accompanying diseases, including coronary heart disease, diabetes mellitus, hypertension, etc. Since drug therapy of this pathology is not sufficiently developed, its choice is difficult for physicians. The paper reviews the main groups of drugs and their effectiveness in patients with thoracic aorta aneurism resulted from different causes, including atherosclerosis, genetic pathology (Marfan syndrome, Loeys-Dietz syndrome, etc.). Currently, no drugs are considered as first line therapy. The evidence suggests the use of beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers only in genetic pathology.

Key words: aortic aneurysm, Marfan syndrome, drug therapy

For citation: Luneva EB, Malev EG, Pankova IA, Zemtsovsky EV. Medical therapy in patients with thoracic aortic aneurism. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(3):264–271. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-264-271

Аневризма аорты является жизнеугрожающим состоянием, смертность от которого неуклонно растет. По данным Global Burden Disease 2010, количество случаев диссекции аорты выросло с 2,49 случая на 100 тыс. населения до 2,79 случая на 100 тыс. населения за 10 лет с 1990 по 2010 годы [1], а по некоторым данным ее встречаемость доходит до 5,6 случая на 100 тыс. [2].

Безусловно, основным методом лечения пациентов с аневризмой аорты остается хирургическая коррекция — протезирование или эндоваскулярное вмешательство. Пациенты направляются на хирургическое лечение при достижении размеров аорты 50–55 мм (в таблице 1 представлены рекомендации по хирургической коррекции аневризмы грудной

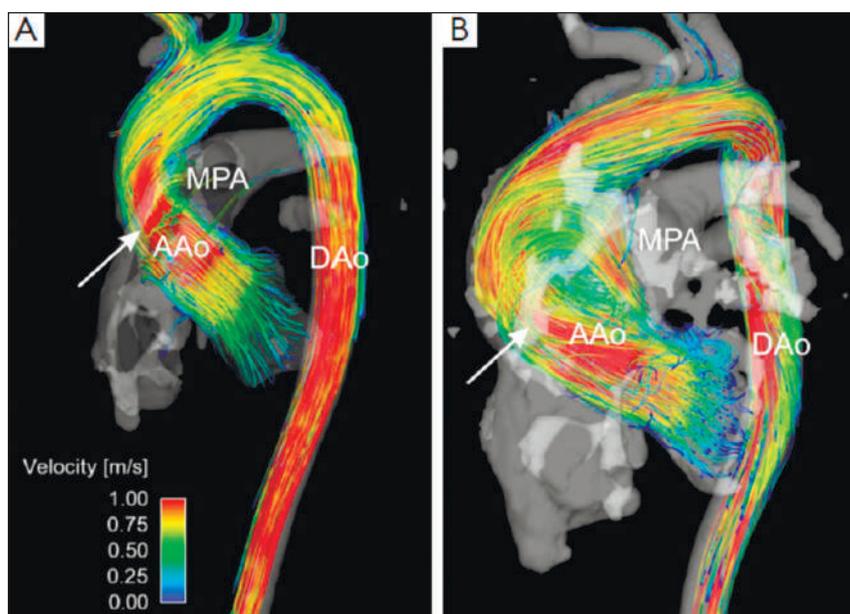
аорты) [3]. Однако тактика кардиолога в отношении пациентов, которые еще не подлежат хирургическому вмешательству, остается темой, которая до сих пор недостаточно освещена в современной литературе и рекомендациях.

Предполагается, что консервативная терапия должна уменьшить темпы расширения аорты и тем самым отсрочить время кардиохирургического вмешательства. При этом, учитывая тот факт, что 60% диссекций грудного отдела аорты происходят при ее диаметре менее 55 мм [4], в идеале терапия не только должна снижать темпы расширения аорты, но и уменьшать риск диссекции, снижая смертность у этой наиболее уязвимой группы пациентов. Кроме того, пациенты с аневризмой грудного отде-

ПОКАЗАНИЯ К ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ АНЕВРИЗМЫ ГРУДНОЙ АОРТЫ

Рекомендации	Класс показаний	Уровень доказательности
Восходящий отдел аорты		
Пациенты с синдромом Марфана с максимальным диаметром корня аорты более 50 мм	I	C
У следующих пациентов должна рассматриваться хирургическая коррекция: 1) пациенты с синдромом Марфана и факторами риска, у которых максимальный диаметр корня аорты 45 мм и более; 2) пациенты с двустворчатым аортальным клапаном и факторами риска при размере восходящей аорты 50 мм и более; 3) остальные пациенты без признаков эластопатии при размере восходящей аорты 55 мм и более	IIa	C
Дуга аорты		
Хирургическая коррекция может быть предложена пациенту при изолированной аневризме дуги аорты с максимальным диаметром более 55 мм	IIa	C
Операция на дуге аорты может быть выполнена у пациентов с аневризмой дуги аорты, если у них уже имеются показания к хирургической коррекции аневризмы аорты восходящего или нисходящего отделов	IIb	C
Нисходящая аорта		
Эндоваскулярная коррекция (TEVAR) является предпочтительной перед полостной операцией, когда это возможно анатомически	IIa	C
TEVAR должен быть рекомендован пациентам с аневризмой нисходящего отдела аорты с максимальным диаметром 55 мм и более	IIa	C
При невозможности эндоскопической коррекции (TEVAR) хирургическая коррекция должна быть предложена пациентам с аневризмой нисходящего отдела аорты 60 мм и более	IIa	C
При вмешательствах на нисходящем отделе аорты в случае синдрома Марфана и других эластопатий предпочтительным методом является хирургическая коррекция	IIa	C

Рисунок 1. 4D потоковая магнитно-резонансная томография: иллюстрация распространения ударной волны в аорте у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном без расширения аорты (а) и при аневризме аорты (в) (Stankovic Z., 2013) [33]



Примечание: MPA (main pulmonary artery) — основной легочный ствол; AAo (ascending aorta) — восходящая аорта; DAo (descending aorta) — нисходящая аорта.

ла аорты (АГА) представляют собой неоднородную группу, включающую пациентов с атеросклеротическим генезом аневризмы и пациентов с генетической патологией (синдром Марфана (СМ), синдром Лойса–Дитца и другие). Механизмы формирования АГА, прогноз и течение заболевания у этих двух групп пациентов существенно различаются.

Основной целью медикаментозной терапии АГА считается снижение гемодинамического удара на пораженный участок аорты (рис. 1), а также лечение фоновой патологии, к которой относятся ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, гипертоническая болезнь и так далее. На данный момент нет групп препаратов, которые можно отнести к препаратам «первой линии», и только для пациентов с генетической патологией (СМ, двухстворчатый аортальный клапан), с учетом большой доказательной базы, рекомендовано использование β -блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II [3, 5].

β -блокаторы

Традиционно β -блокаторы — это первые медикаменты, о которых думает врач для терапии пациентов с АГА. Положительное влияние этой группы препаратов обусловлено отрицательным инотропным эффектом, на фоне которого уменьшается амплитуда отраженных волн в аорте, а также отмечается некоторое улучшение эластических свойств стенки аорты [6].

Первоначально влияние пропранолола на снижение скорости расширения аорты было выявлено у небольшой группы пациентов с СМ. Применение данного β -блокатора приводило к снижению скорости расширения аорты и снижению смертности на 73% по сравнению с плацебо [7]. В дальнейшем были проведены еще ряд исследований [8–10], самое многочисленное из которых включало 417 пациентов и показало, что использование β -блокаторов значительно снижает уровень смертности (в группе лечения было 8 смертельных случаев, тогда как в контрольной группе — 39) у пациентов с СМ. Однако в ходе метаанализа, проведенного D. R. Gersony и соавторами (2007), не удалось сделать однозначный вывод о положительном влиянии β -блокаторов [11]. Тем не менее в рекомендациях ESC и АНА/ACC по ведению пациентов с патологией аорты рекомендовано назначать β -блокаторы всем пациентам с СМ, двухстворчатым аортальным клапаном и АГА, при отсутствии противопоказаний [3, 12]. Пациентам с аневризмой аорты иного генеза в соответствии с современными рекомендациями также показано назначение этих препаратов в слу-

чаях сопутствующей артериальной гипертензии и при отсутствии противопоказаний.

Несмотря на то, что механизм действия β -блокаторов в предотвращении диссекции аорты не до конца ясен, имеются данные о положительном влиянии назначения β -блокаторов при развившейся диссекции грудного отдела аорты. По результатам анализа 1301 случая диссекции грудной аорты (722 тип А и 579 тип В) из базы данных IRAD, назначение β -блокаторов коррелировало с улучшением выживаемости преимущественно у пациентов с диссекцией типа А [10].

Необходимо помнить, что у данной группы препаратов имеются определенные побочные эффекты, которые могут ограничить применение этих лекарств (снижение артериального давления, брадикардия, слабость, эректильная дисфункция). Доза β -блокаторов подбирается по частоте сердечных сокращений, которая должна быть менее 100 ударов в минуту при физической нагрузке [13].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Эта группа препаратов, на которую возлагались большие надежды, поскольку блокаторы рецепторов ангиотензина II, снижая активность сигнального пути трансформирующего фактора роста β (TGF- β) посредством воздействия на матричные металлопротеиназы, уменьшают скорость деградации экстрацеллюлярного матрикса в стенке аорты [14].

Первым в 2008 году было проведено небольшое исследование, которое включало 18 пациентов с СМ, у которых, несмотря на максимальные дозы β -блокаторов, отмечалось дальнейшее увеличение диаметра аорты. Добавление к терапии лозартана или ирбесартана вызвало значительное снижение скорости расширения аорты на уровне синусов Вальсальвы [15].

Проведенные в дальнейшем несколько исследований с различным количеством участников, дизайном и исследуемым препаратом (лозартан или ирбесартан) дали довольно оптимистичные результаты. Так, по данным небольшого исследования Н. Н. Chiu и соавторов (2013), 13 пациентов с СМ получали β -блокаторы, а 15 пациентов находились на комбинированной терапии с лозартаном, и были получены результаты, сопоставимые с первым исследованием [16]. По результатам исследования М. Groenink и соавторов (2013), в которое было включено 233 пациента, лозартан показал эффективность в снижении динамики роста диаметра аорты по сравнению с группой плацебо [5].

В исследовании Marfan Sartan, опубликованном в 2015 году, при сравнении базовой терапии β -блокаторами и комбинации с лозартаном у паци-

ентов с СМ выяснилось, что добавление лозартана обеспечивает более эффективный контроль артериального давления, но не влияет на дилатацию аорты. В исследование были включены 303 пациента с длительностью наблюдения более 3 лет. Авторы рекомендовали оставить β -блокаторы в качестве препаратов первой линии у пациентов с СМ [17].

Крупнейшее на данный момент исследование по оценке эффективности лозартана у пациентов с СМ включало в себя 608 пациентов в возрасте от 6 месяцев до 25 лет [18]. В исследовании оценивалось влияние атенолола и лозартана на динамику расширения аорты в течение 3 лет. Статистически значимого различия между группами в отношении динамики расширения аорты получено не было.

Таким образом, на данный момент говорить о преимуществе блокаторов рецепторов ангиотензина II над β -блокаторами у пациентов с СМ нельзя. По-видимому, существует когорта пациентов с эластопатией, более чувствительных к блокаторам рецепторов ангиотензина II, именно поэтому в небольших исследованиях были получены положительные результаты в отношении данной группы препаратов.

Кальциевые блокаторы

Данные об эффективности данной группы препаратов довольно ограничены. По результатам двойного слепого рандомизированного исследования, включающего в себя 14 пациентов с СМ, при сравнении атенолола, периндоприла и верапамила только у пациентов, принимающих β -блокаторы, отмечалось снижение скорости распространения пульсовой волны по аорте [19]. В то же время, по данным исследования J. J. Doyle и соавторов (2010), назначение кальциевых блокаторов у мышей с моделированным СМ приводило к увеличению летальности [20].

Таким образом, можно рекомендовать кальциевые блокаторы только пациентам с атеросклеротическим поражением аорты, у которых есть показания к назначению данной группы препаратов в связи с основным заболеванием (как, например, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и другие). От назначения кальциевых блокаторов у пациентов с СМ следует воздержаться.

Статины

Статины, как препараты, снижающие уровень холестерина и тем самым ограничивающие прогрессирование атеросклероза, активно использовались у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты, где атеросклероз является одним из основных звеньев патогенеза формирования аневризмы. Использо-

вание статинов у пациентов после оперативного вмешательства на аневризме брюшного отдела аорты также приводит почти к трехкратному снижению сердечно-сосудистой летальности [21].

Эта группа препаратов попала во внимание врачей, наблюдающих пациентов с АГА относительно недавно. По данным S. S. Goel и соавторов, при назначении статинов пациентам с двустворчатым аортальным клапаном размер нисходящей аорты у пациентов в группе статинов был существенно ниже, чем в контрольной группе [22]. По-видимому, это обусловлено возможностью данных препаратов снижать экспрессию матриксных металлопротеиназ [23]. Проведенный мультифакториальный анализ выявил, что назначение статинов было единственным независимым фактором, который влиял на размер аорты у этих пациентов.

Имеющиеся данные позволили включить статины в рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с патологией аорты [3]. Однако необходимо помнить, что количество пациентов в данных исследованиях было относительно небольшим. Кроме того, статины обладают рядом побочных эффектов, как например, нарушение функции печени, миалгии и рабдомиолиз. В связи с этим у пациентов с АГА эти препараты должны назначаться строго по показаниям, зарегистрированным на данный момент.

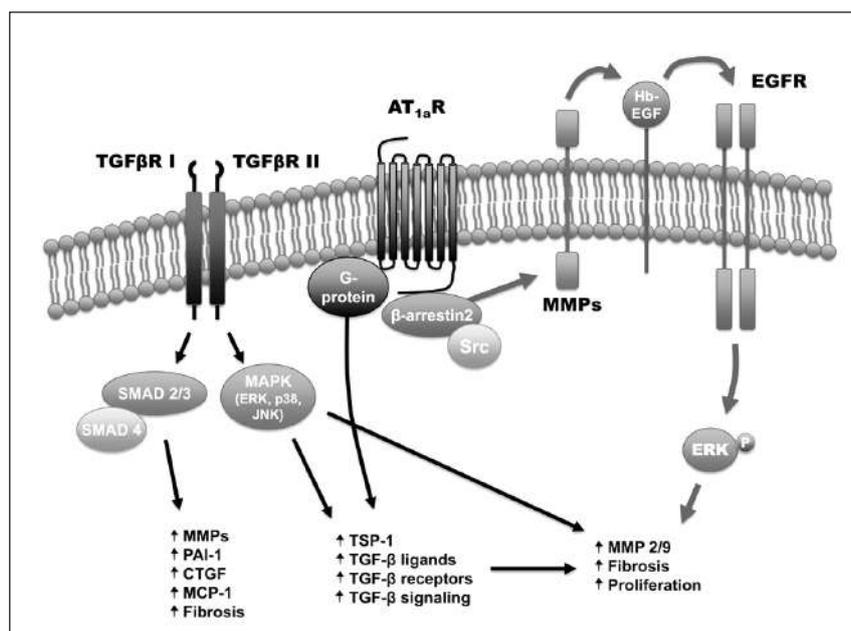
Другие группы препаратов

Кроме описанных выше хорошо известных групп в настоящее время проводятся исследования других препаратов, которые, возможно, в дальнейшем станут частью медикаментозной терапии пациентов с АГА. К таким потенциально интересным медикаментам можно отнести тетрациклины/макролиды, эстрогены и ингибиторы экстрацеллюлярной сигнал-регулируемой киназы (ERK).

В исследовании I. Guessous и соавторов (2008) при оценке эффекта 4-недельной терапии рокситромицином среди 84 пациентов была показана меньшая прогрессия небольших аневризм брюшной аорты по сравнению с группой плацебо [24]. Однако экстраполировать полученные данные на пациентов с АГА и эластопатиями некорректно.

В исследовании F. Hellenthal и соавторов (2009) лечение эстрадиолом приводило к снижению скорости формирования аневризмы брюшного отдела аорты за счет ингибирования протеолитической активности в стенке аорты [25]. В отдельных случаях этинилэстрадиол назначается девочкам-подросткам с СМ для замедления соматического роста [26], что, возможно, также замедляет рост аорты у этих пациентов. Но на данный момент нет доказательств,

Рисунок 2. Неканонический путь экстрацеллюлярной сигнал-регулируемой киназы (ERK) формирования аневризмы грудного отдела аорты у пациентов с синдромом Марфана [27]



Примечание: TGFβR (transforming growth factor β receptor) — трансформирующий фактор роста β; AT_{1a}R (angiotensin II type 1a receptor) — рецептор ангиотензина II 1 а типа; EGFR (epidermal growth factor receptor) — рецептор эпидермального фактора роста; MMP (metalloproteinase) — металлопротеиназа; MAPK (mitogen-activated protein kinase) — митоген-активированная протеинкиназа; ERK (extracellular signal-regulated kinase) — экстрацеллюлярная сигнал-регулируемая киназа; TSP (thrombospondin) — тромбоспондин; PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1) — ингибитор активатора плазминогена; CTGF (connective tissue growth factor) — фактор роста соединительной ткани; MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) — хемоаттрактант моноцитов 1.

Таблица 2

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ АНЕВРИЗМЕ АОРТЫ

Медикамент	Подбор дозы	Ограничения, противопоказания
β-блокаторы	Титрация дозы по пульсу: менее 100 уд/мин при физических нагрузках, менее 60 уд/мин в покое	Артериальная гипотензия, брадикардия, эректильная дисфункция
Блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	По уровню АД (целевой уровень АД до 130/90 мм рт. ст.)	Противопоказаны при беременности
Кальциевые блокаторы	По уровню АД	Предпочтительны у пациентов с атеросклеротическим генезом АГА, при невозможности назначения β-блокаторов
Статины	Титрация по уровню общего холестерина (до 5,0 ммоль/л) и коэффициенту атерогенности	Нарушение функции печени, миалгии и рабдомиолиз

Примечание: АД — артериальное давление; АГА — аневризма грудного отдела аорты.

что недостаток эстрогена, который наблюдается, например, при синдроме Тернера, приводит к увеличению частоты диссекции аорты. Также при оценке влияния эстрадиола необходимо помнить, что могут существовать гендерные различия ответа на данную терапию.

ERK является альтернативным сигнальным путем, активация которого может приводить к развитию аневризмы и диссекции аорты. На рисунке 2 схематически представлено участие ERK в формировании АГА у пациентов с СМ [27]. Продемонстрировано, что у фибриллин-1 дефицитных мы-

шей, TGF- β (трансформирующий фактор роста β) и AGTR1 (рецептор к ангиотензину тип 1) зависимая активация ERK приводит к патологическому росту диаметра корня аорты, что может быть предотвращено использованием ингибиторов ERK [28, 29].

Модификация образа жизни

Отдельное внимание необходимо уделять модификации образа жизни пациентов с аневризмой аорты. Пациенты должны воздерживаться от тяжелых физических нагрузок и нагрузок, связанных с подъемом свободных весов, предпочтительны динамические физические нагрузки низкой интенсивности. Известно, что при занятии бодибилдингом давление в аорте в отдельные моменты может достигать 300 мм рт. ст. [30]. По данным M. Vabae Bigi и соавторов (2007), у спортсменов, которые занимались тяжелой атлетикой, зарегистрирован больший размер диаметра аорты в сравнении с контрольной группой, при этом чем продолжительнее были занятия, тем больший диаметр аорты выявлялся [31]. Отказ от курения также рекомендован пациентам с аневризмой аорты, поскольку курение оказывает влияние на ригидность сосудистой стенки.

Отдельно следует упомянуть о беременности на фоне патологии аорты. Несмотря на то, что нельзя точно рассчитать риск диссекции аорты у конкретной пациентки во время беременности, женщина должна быть информирована, что риск диссекции при патологии аорты у нее повышен, если размер аорты превышает 40 мм, особенно это касается пациентов с генетической патологией, как, например, СМ [32].

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что консервативное ведение пациентов с АГА включает в себя патогенетически обоснованную медикаментозную терапию (табл. 2), коррекцию сопутствующих заболеваний, а также регулярное обследование для отслеживания динамики размеров аорты.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Sampson UK, Norman PE, Fowkes GR, Aboyans V, Song Y, Harrell FE et al. Estimation of global and regional incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms 1990 to 2010. *Global Heart*. 2014;9(1):159–170.
2. Yeh TY, Chen CY, Huang JW, Chiu CC, Lai WT, Huang YB. Epidemiology and medication utilization pattern of aortic dissection in Taiwan: a population-based study. *Medicine*. 2015;94(36):e1522.
3. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and

treatment of aortic diseases. *Kardiol Pol*. 2014;72(12):1169–252. doi:10.5603/KP.2014.0225

4. Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM, Oh JK, O'gara PT, Evangelista A et al. Aortic diameter \geq 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(10):1120–1127.

5. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, Radonic T, de Waard V, Timmermans J et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3491–3500.

6. Ohte N, Narita H, Sugawara M, Niki K, Okada T, Harada A et al. Clinical usefulness of carotid arterial wave intensity in assessing left ventricular systolic and early diastolic performance. *Heart Vessels*. 2003;18(3):107–11.

7. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 1994;330(19):1335–41.

8. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchoukos NT, Roman MJ et al. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 1995;75(2):157–60.

9. Liao SL, Elmariam S, van der Zee S, Sealove BA, Fuster V. Does medical therapy for thoracic aortic aneurysms really work? Are beta-blockers truly indicated? *CON. Cardiol Clin*. 2010;28(2):261–269.

10. Suzuki T, Isselbacher EM, Nienaber CA, Pyeritz RE, Eagle KA, Tsai TT et al. Type-selective benefits of medications in treatment of acute aortic dissection (from the international registry of acute aortic dissection [IRAD]). *Am J Cardiol*. 2012;109(1):122–127.

11. Gersony DR, McClaughlin MA, Jin Z, Gersony WM. The effect of beta-blocker therapy on clinical outcome in patients with Marfan's syndrome: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2007;114(3):303–308.

12. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: 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. *Circulation*. 2010;121(13):e266–e369.

13. Attenhofer Jost CH, Greutmann M, Connolly HM, Weber R, Rohrbach M, Oxenius A et al. Medical treatment of aortic aneurysms in Marfan syndrome and other heritable conditions. *Curr Cardiol Rev*. 2014;10(2):161–171.

14. Yang HH, Kim JM, Chum E, van Breemen C, Chung AW. Longterm effects of losartan on structure and function of the thoracic aorta in a mouse model of Marfan syndrome. *Br J Pharmacol*. 2009;158(6):1503–1512.

15. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2787–2795.

16. Chiu HH, Wu MH, Wang JK, Lu CW, Chiu SN, Chen CA et al. Losartan added to beta-blockade therapy for aortic root dilation in Marfan syndrome: a randomized, open-label pilot study. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(3):271–276.

17. Milleron O, Arnoult F, Ropers J, Aegerter P, Detaint D, Delorme G et al. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36(32):2160–2166. doi:10.1093/eurheartj/ehv151

18. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, Yetman AT, Bradley TJ, Colan SD et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(22):2061–2071. doi:10.1056/NEJMoa1404731

19. Williams A, Kenny D, Wilson D, Fagenello G, Nelson M, Dunstan F et al. Effects of atenolol, perindopril and verapamil on haemodynamic and vascular function in Marfan syndrome — a randomised, double-blind, crossover trial. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(8):891–899.

20. Doyle JJ, Habashi JP, Lindsay ME, Bedja D, Dietz HC. Calcium channel blockers exacerbate aortic disease and cause premature lethality in Marfan syndrome. *Circulation*. 2010;122:A14647.

21. de Bruin JL, Baas AF, Heymans MW, Buimer MG, Prinssen M, Grobbee DE et al. Statin therapy is associated with improved survival after endovascular and open aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2014;59(1):39–44.

22. Goel SS, Tuzcu EM, Agarwal S, Aksoy O, Krishnaswamy A, Griffin BP et al. Comparison of ascending aortic size in patients with severe bicuspid aortic valve stenosis treated with versus without a statin drug. *Am J Cardiol*. 2011;108(10):1458–1462.

23. Nagashima H, Aoka Y, Sakomura Y, Sakuta A, Aomi S, Ishizuka N et al. A 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses production of matrix metalloproteinase-9 in human abdominal aortic aneurysm wall. *J Vasc Surg*. 2012;36(1):158–163.

24. Guessous I, Periard D, Lorenzetti D, Cornuz J, Ghali WA. The efficacy of pharmacotherapy for decreasing the expansion rate of abdominal aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2008;3(3): e1895. doi:10.1371/journal.pone.0001895

25. Hellethel FA, Buurman WA, Wodzig WK, Schurink GW. Biomarkers of AAA progression. Part 1: extracellular matrix degeneration. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6(7):464–774.

26. Ucar SK, Paterson WF, Donaldson MD, Young D. Ethinyl estradiol treatment for growth limitation in girls with Marfan's syndrome — experience from a single center. *Endocr Res*. 2009;34(4): 109–120.

27. Wisler JW, Harris EM, Raisch M, Mao L, Kim J, Rockman HA et al. The role of β -arrestin 2-dependent signaling in thoracic aortic aneurysm formation in a murine model of Marfan syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(9): H1516–H1527.

28. Holm TM, Habashi JP, Doyle JJ, Bedja D, Chen Y, van Erp C et al. Noncanonical TGF- β signaling contributes to aortic aneurysm progression in Marfan syndrome mice. *Science*. 2011;332(6027):358–361.

29. Habashi JP, Doyle JJ, Holm TM, Aziz H, Schoenhoff F, Bedja D et al. Angiotensin II type 2 receptor signaling attenuates aortic aneurysm in mice through ERK antagonism. *Science*. 2011;332(6027):361–365.

30. Mayerick C, Carre F, Elefteriades J. Aortic dissection and sport: physiologic and clinical understanding provides an opportunity to save young lives. *J Cardiovasc Surg*. 2010;51(5):669–681.

31. Babae Biqi M, Aslani A. Aortic root size and prevalence of aortic regurgitation in elite strength trained athletes. *Am J Cardiol*. 2007;100(3):528–530.

32. Braverman A, Harris K, Pyeritz R, Hutchison S, Pitler L, Evangelista A et al. Aortic dissection during pregnancy: results from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *J Am Coll Cardiol*. 2012;59A: A467.

33. Stankovic Z, Allen BD, Garcia J, Jarvis KB, Markl M. 4D flow imaging with MRI. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2014;4(2): 173–192.

Информация об авторах

Лунева Екатерина Борисовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории соединительнотканых дисплазий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Малев Эдуард Геннадиевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории соединительнотканых дисплазий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Панкова Ирина Александровна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории соединительнотканых дисплазий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Земцовский Эдуард Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательской лабораторией соединительнотканых дисплазий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России.

Author information

Ekaterina B. Luneva, MD, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of Connective Tissue Disorders, Almazov National Medical Research Centre;

Eduard G. Malev, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Research Laboratory of Connective Tissue Disorders, Almazov National Medical Research Centre;

Irina A. Pankova, MD, Junior Researcher, Research Laboratory of Connective Tissue Disorders, Almazov National Medical Research Centre;

Eduard V. Zemtovsky, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Research Laboratory of Connective Tissue Disorders, Almazov National Medical Research Centre, Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.