

Т.Н. Татаринова, А.А. Костарева, Е.В. Грехов, О.М. Моисеева

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

# Роль наследственной предрасположенности в формировании коарктации аорты

## Contacts:

Tat'yana Nikolaevna Tatarinova, pediatric cardiologist of the Department of Pediatric Cardiovascular Surgery, junior research scientist of the Scientific Research Laboratory of Cardiomyopathy of V.A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Center

**Address:** 2, Akkuratova Street, St. Petersburg, RF, 197341, **Tel.:** (812) 702-68-22, **e-mail:** tatanat.spb@mail.ru

**Article received:** 16.03.2012, **Accepted for publication:** 06.12.2012

В результате обследования семей больных с коарктацией аорты установлены факторы, предрасполагающие к развитию этого заболевания. В исследование было включено 68 пациентов с коарктацией аорты различной локализации, степени сужения и протяженности. Всем было выполнено эхокардиографическое исследование, непрямая и прямая манометрия, мультиспиральная компьютерная аортография, а также интраоперационная ревизия зоны коарктации. В 95,6% случаев выявлена типичная коарктация аорты, в 55,9% коарктация аорты сочеталась с двустворчатым аортальным клапаном. Наибольшее значение для развития порока имели отягощенная наследственность (33,8%) и осложненное течение беременности (57,4%). По данным исследования установлено, что при планировании беременности важно обследовать обоих родителей, т.к. в развитии коарктации аорты наличие патологических состояний у отца, возможно, имеет большее значение, чем подобная патология у матери. Детям с отягощенной наследственностью по врожденным порокам сердца рекомендовано выполнять эхокардиографическое исследование в ранние сроки после рождения, несмотря на отсутствие патологии при выполнении ультразвукового исследования плода.

**Ключевые слова:** коарктация аорты, наследственность, эмбриогенез сердца.

(Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (6): 42–47)

## ВВЕДЕНИЕ

Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей грудного возраста врожденные пороки сердца и сосудов (ВПС) занимают основное место и постоянно встречаются с одинаковой частотой среди новорожденных всех стран, независимо от географического положения последних, уровня социальной защиты населения и качества медицинской помощи. По данным проведенных ранее исследований, частота ВПС варьирует в широких пределах: от 2,4 до 14,15 случа-

ев на 1000 новорожденных [1–5]. Наиболее распространенными являются пороки т.н. большой шестерки: дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, транспозиция магистральных артерий, дефект межпредсердной перегородки, тетрада Фалло и коарктация аорты. В совокупности они составляют более 66% всех ВПС [6].

Коарктация аорты встречается в 0,23–0,33 случаев на 1000 новорожденных, и составляет среди пациентов с ВПС около 6%, среди критических пороков — до 10%

T.N. Tatarinova, A.A. Kostareva, E.V. Grekhov, O.M. Moiseeva

V.A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St. Petersburg, Russian Federation

## The role of the hereditary predisposition in the development of aorta coarctation

As a result of examination of the families of patients with aorta coarctation the factors predisposing to this condition were established. Sixty eight patients with different localization, stenosis degree and extent of aorta coarctation were included into this study. All the patients were performed echocardiography, indirect and direct. Typical coarctation was found in 95,6% of the cases, in 55,9% it was associated with bicuspid aortic valve. The most significant predisposing factors to this anomaly development were compromised heredity (33,8%) and complications during pregnancy (57,4%). According to the received data, during the family planning it is important to examine both parents, as father's disorders may have more marked impact on aorta coarctation development, than mother's ones. Children with compromised heredity on congenital heart defects are recommended to be carried out echocardiographic investigation at the early period of time after birth, despite the absence of disorders on intrauterine ultrasound.

**Key words:** aorta coarctation, heredity, heard embryogenesis.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2012; 11 (6): 42–47)

[2, 6]. Следует отметить, что с учетом особенностей внутриутробного кровообращения, в результате которых даже атрезия аорты не мешает нормальному развитию плода, визуализировать участок коарктации удается только в единичных случаях. Так, согласно результатам скринингового ультразвукового обследования 20 248 плодов на 19–22-й нед гестации в Германии (1990–1994 гг.), из 7 случаев коарктации аорты пренатальный диагноз не был установлен ни в одном из них [7]. Аналогичные данные получены и в Норвегии [8]. Высокая частота критических состояний в постнатальном периоде и сложность внутриутробной диагностики коарктации аорты диктуют необходимость поиска альтернативных методов, что позволит выявить группу лиц, имеющих высокий риск рождения ребенка с данной патологией, своевременно диагностировать и прооперировать порок.

**Цель исследования:** путем обследования семей больных с коарктацией аорты установить факторы, predisposing к развитию этого заболевания.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Участники исследования

В исследование были включены 68 пациентов в возрасте от 0 до 18 лет (47 мальчиков и 21 девочка) с коарктацией аорты различной локализации, степени сужения и протяженности. Средний возраст детей составил 11,2 года.

### Методы исследования

Проанализированы данные анамнеза об особенностях течения беременности и родов, наличия отягощенной наследственности, экстрагенитальной патологии матери, профессиональных вредностей родителей. Всем детям выполнено стандартное эхокардиографическое исследование на аппарате «Philips iE33» (США), непрямая манометрия (измерения артериального давления на руках и ногах) с помощью механических тонометров. Большинству детей выполнялась прямая манометрия в рамках диагностической или лечебной аортографии, мультиспиральная компьютерная аортография, а так-

**Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика пациентов с коарктацией аорты

Характеристика пациентов	Коарктация аорты, n = 68		Подгруппы			
			Изолированная коарктация аорты, n = 30		Коарктация аорты с двустворчатым клапаном аорты, n = 38	
Возраст на момент обследования, лет	11,2 ± 1,2		9,1 ± 1,6		12,9 ± 1,8	
Пол (м:ж)	47:21		17:13		30:8*	
	n	%	n	%	n	%
Локализация коарктации аорты:						
• Типичная	65	95,6	27	90	38	100
• Атипичная	3	4,4	3	10	0	0
Гипоплазия дуги аорты	22	32,4	12	40	10	26,3
Гипоплазия нисходящей аорты	9	13,2	4	13,3	5	13,2
Гипоплазия левой подключичной артерии	8	11,8	2	6,7	6	15,8**
Перерыв дуги аорты	2	2,9	0	0	2	5,3
Средний градиент давления на коарктации аорты	68	45,7 ± 2,6	30	46,4 ± 4,2	38	45,1 ± 3,4
Пациенты с рекоарктацией аорты	14	20,6	7	23,3	7	18,4
Пациенты с повторной рекоарктацией аорты	2	2,9	2	6,7	0	0
Пациенты с двустворчатым клапаном аорты:	38	55,9	0	0	38	100
1) с аортальным стенозом	15	22,1	0	0	15	39,5
2) с аортальной недостаточностью:	17	25,0	0	0	17	44,7
• I степени	11	64,7	0	0	11	28,9
• II степени	2	11,8	0	0	2	5,3
• III степени	4	23,5	0	0	4	10,5
Пациенты с субаортальным стенозом	2	2,9	0	0	2	5,26
Пациенты с неполным комплексом Шона	2	2,9	0	0	2	5,26
Пациенты с аномалией митрального клапана:	9	13,2	1	3	8	21,05
• митральным стенозом	2	2,9	0	0	2	5,3
• митральной недостаточностью	8	11,8	2	6,7	6	15,8
Пациенты с полным комплексом Шона	1	1,5	0	0	1	2,63
Пациенты с другими врожденными пороками сердца:	18	26,5	7	23,3	11	28,9
• открытый артериальный проток	12	17,6	6	20	6	15,79
• дефект межжелудочковой перегородки	9	13,2	4	13,3	5	13,16
• дефект межпредсердной перегородки	6	8,8	2	6,67	4	10,53
• транспозиция магистральных сосудов	1	1,5	1	3,33	0	0

Примечание. Достоверность различий: \* —  $p = 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,05$ .

же интраоперационная ревизия зоны коарктации. Все обследованные были разделены на 2 группы: пациенты с изолированной коарктацией аорты и пациенты, имеющие сочетание коарктации аорты с другими ВПС. Клиническая характеристика групп приведена в табл. 1.

С помощью стандартной эхокардиографии на аппарате «Philips iE33» (США) обследованы родители пациентов с коарктацией аорты на предмет наличия у них ВПС. Клиническая характеристика родителей обследованных детей с коарктацией аорты представлена в табл. 2.

### Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных, полученных в ходе клинических и экспериментальных исследований, проведена с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica for Windows v. 6.0. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения ( $M$ ), ошибки среднего арифметического ( $m$ ) и числа признаков в группе ( $n$ ). Для анализа номинальных данных использовали различные варианты критерия  $\chi^2$  и критерий Фишера. С целью проверки гипотез относительного различия двух независимых выборок порядковых переменных применяли  $t$ -критерий Стьюдента,  $U$ -критерий Манна–Уитни и метод ANOVA с последующими  $post-hoc$ -тестами. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Из анамнеза обследованных детей следует, что отягощенная по ВПС наследственность в общей группе встречалась в 33,8% случаев. В группе детей с коарктацией аорты и двустворчатым аортальным клапаном данный показатель был в 1,5 раза выше. Достаточно высоким у детей с коарктацией аорты был и процент осложнений во время беременности (57,4%). При этом существенных различий между детьми с изолированной коарктацией и коарктацией в сочетании с ВПС по частоте развития осложненной беременности обнаружено не было.

Среди детей с коарктацией аорты лиц мужского пола было более чем в 2 раза больше: 2,2:1. В 56% случаев коарктация аорты сочеталась с двустворчатым аортальным клапаном. Доля мальчиков в данной подгруппе составила 79%. Сочетанная врожденная патология также чаще встречалась у пациентов мужского пола: из 18 детей, имеющих сочетание коарктации аорты с другими ВПС, соотношение полов составило 11:7. В 95,6% случаев наблюдалась типичная коарктация аорты (зона перешейка, ниже отхождения левой подключичной артерии). Сочетание коарктации аорты с гипоплазией дуги отмечалось в 32,4% случаев, с гипоплазией нисходящей аорты — в 13,2% и с гипоплазией левой подключичной артерии — в 11,8%. 2,9% пациентов имели крайнюю степень коарктации — перерыв дуги аорты. Средний пико-

Таблица 2. Акушерский, гинекологический и семейный анамнез пациентов с коарктацией аорты

Данные анамнеза	Коарктация аорты, $n = 68$		Подгруппы			
			Изолированная коарктация аорты, $n = 30$		Коарктация аорты с двустворчатым клапаном аорты, $n = 38$	
Соотношение полов (м:ж)	47:21		17:13		30:8	
	$n$	%*	$n$	%**	$n$	%**
Отягощенная наследственность по ВПС	23	33,8	9	30	14	36,8
• по линии матери	12	17,6	4	13,3	8	21,1
• по линии отца	9	13,2	3	10	6	15,8
• по линии обоих родителей	2	2,9	2	6,7	0	0
Отягощенный акушерский анамнез	7	10,3	5	16,7	2	5,3
Отягощенная беременность	39	57,4	18	60	21	55,3
Экстрагенитальная патология матери	12	17,6	5	16,7	7	18,4
Профессиональные вредности:						
• матери	1	1,5	1	3,3	0	0
• отцы	13	19,1	5	16,7	8	21,1
Обследованные родители:						
• матери	56	82,4	25	83,3	31	81,6
• отцы	21	30,9	6	20	15	39,5
Двустворчатый аортальный клапан:						
• матери***	2	3,6	1	1,8	1	1,8
• отцы***	5	23,8	1	4,8	4	19,0
Всего ВПС у родителей:	13	19,1	5	16,7	8	21,1

Примечание. ВПС — врожденные пороки сердца. \* — процент общего числа пациентов с коарктацией аорты,  $n = 68$ .

\*\* — процент числа пациентов с изолированной коарктацией аорты,  $n = 30$ , и, соответственно, с двустворчатым клапаном аорты и коарктацией аорты,  $n = 38$ .\*\*\* — процент числа обследованных родителей, соответственно:  $n_{\text{матерей}} = 56$ ,  $n_{\text{отцов}} = 21$ .

вый градиент давления между зонами до и после сужения аорты составил 45,7 мм рт.ст. Достоверных различий по степени сужения аорты в подгруппах не выявлено. Частота встречаемости рекоарктации аорты в подгруппах детей с изолированной коарктацией и в сочетании коарктации с двустворчатым клапаном аорты составила 23,3 и 18,4%, соответственно. Число исследуемых, имеющих аномалию митрального клапана, было выше у детей с коарктацией и двустворчатым аортальным клапаном (21%), тогда как доля других ВПС (открытый артериальный проток, дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородки) в двух подгруппах оказалась примерно одинаковой (23,3 и 28,9%).

С профессиональными вредностями на производстве (химическими и физическими факторами производственной среды, а также вредными факторами трудового процесса) сталкивались 19% отцов. При этом достоверных различий между двумя подгруппами не получено. Выявлена тенденция к увеличению частоты экстрагенитальной патологии у матери в подгруппе детей, имеющих сочетание коарктации с двустворчатым клапаном аорты (18,4%), по сравнению с подгруппой детей с изолированной коарктацией аорты (16,7%). Наличие отягощенной беременности и экстрагенитальной патологии у матери было тесно связано с увеличением сочетанных врожденных аномалий выходного тракта левого желудочка ( $\chi^2 = 6,95$ ;  $p < 0,01$ ).

Эхокардиографическое обследование удалось провести у 77 родителей из семей детей с коарктацией аорты, большинство из которых были матери (82,4%). Несмотря на то, что доля обследованных отцов составила всего 30,9% в общей группе, 23,8% из них имели аномальный — двустворчатый — аортальный клапан. Двое из отцов, имевших двустворчатый клапан аорты, ранее наблюдались по поводу этого заболевания и перенесли операцию по замене аортального клапана на искусственный, у оставшихся данная патология была диагностирована впервые. Из обследованных матерей только 3,6% имели двустворчатый аортальный клапан. При этом частота выявления двустворчатого аортального клапана у матерей в двух исследуемых подгруппах не различалась. В целом у детей с коарктацией аорты, родители которых имели ВПС (в т.ч. и двустворчатый клапан аорты), частота развития сочетанной врожденной патологии выходного тракта левого желудочка была значительно выше ( $\chi^2 = 21,6$ ;  $p < 0,001$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Благодаря совершенствованию методов диагностики и развитию сердечно-сосудистой хирургии большинство детей с ВПС в настоящее время удается прооперировать, хотя летальность при этих заболеваниях по-прежнему остается высокой. По данным статистики, с конца 70-х гг. прошлого века в Великобритании с пороками сердца ежегодно рождается около 4600 детей: 1 на 145 живорожденных. С учетом ежегодного выполнения около 3100 операций и 725 катетеризаций полостей сердца детям с ВПС летальность при этой патологии даже в такой развитой стране, как Великобритания, превышает 50% [9].

Ребенку, рожденному с коарктацией аорты, показано оперативное лечение. В настоящее время это единственный эффективный способ лечения данной патологии. Методы и сроки хирургического лечения могут обсуждаться, но в целом тактика ясна, поскольку 50% детей без операции умирают в течение первых 10 лет жизни [10]. Однако предвидеть, предотвратить или как-то воздействовать на развитие порока в настоящее время не представляется возможным.

Причины развития коарктации аорты, как и других аномалий развития выходного отдела левого желудочка, остаются до конца не изученными. До недавнего времени существовало 3 основных теории развития патологии. Наиболее обоснованной является дуктальная теория, предложенная J. Skoda в 1855 г. [11]. Она основана на том, что наиболее частой локализацией коарктации аорты служит место отхождения артериального протока. Предполагалось, что коарктация возникает в результате миграции гладкомышечных клеток в перидуктальную аорту с последующей ее констрикцией, а затем и морфологическим сужением. Эта концепция подтверждается клиническими наблюдениями, т.к. коарктация аорты часто манифестирует после закрытия артериального протока [11, 12]. Однако дуктальная теория не объясняет атипичного расположения коарктации аорты: на уровне дуги или абдоминального отдела, а также сочетание коарктации аорты и открытого артериального протока.

Хронологически второй была гемодинамическая теория, согласно которой причиной возникновения коарктации служит уменьшение объема кровотока через аорту плода. Авторство этой теории принадлежит A. Rudolf [13, 14]. Кровообращение плода таково, что только 10% крови проходит через дугу аорты. Наличие внутрисердечных аномалий уменьшает объем выброса левого желудочка, тем самым еще больше снижая количество крови, проходящее через аортальный истмус. Данная теория объясняет частое сочетание коарктации аорты с дефектом межжелудочковой перегородки, обструкцией выходного отдела левого желудочка и тубулярной гипоплазией дуги аорты, но оставляет неясным механизм возникновения вышеперечисленных аномалий без развития коарктации аорты, а также атипичного расположения коарктации аорты.

Третья теория, впервые предложенная в 1828 г. и более подробно изложенная Н. Rosenberg (1974) [15], основана на идее первичного нарушения развития дуги аорты. Авторы теории считают, что эта патология связана с общим недоразвитием всего зачатка аорты в раннем эмбриональном возрасте.

Вместе с тем ни одна из ранее опубликованных теорий не объясняет полученные в настоящей работе данные о существовании наследственной предрасположенности к формированию коарктации аорты. О наличии генетической компоненты в развитии коарктации аорты говорят результаты ранее опубликованных работ, посвященных анализу семейных случаев заболевания и обследования пациентов с ВПС, ассоциированными с хромосомными аномалиями [16]. В частности, коарктация аорты, по данным E. B. Clark



и соавт., встречается у 35% пациентов с синдромом Шершевского–Тернера [17]. Учитывая высокий процент возникновения данного заболевания у женщин с синдромом Шершевского–Тернера, можно предположить связь коарктации аорты с генетическими аномалиями и, в частности, с X-хромосомой. В пользу этого предположения говорят и данные о гендерных особенностях развития коарктации аорты, полученные в нашем исследовании, в котором коарктация аорты в 2 раза чаще встречалась у мальчиков, чем у девочек.

В последние годы были опубликованы результаты исследований, в которых продемонстрирована роль наследственной предрасположенности в развитии ряда аномалий выходного отдела левого желудочка, в т.ч. и коарктации аорты [18–21]. Показано, что коарктация аорты в 80% случаев может сочетаться с двустворчатым аортальным клапаном [20], что дает возможность предположить наличие общих механизмов развития данных заболеваний, обусловленных особенностями эмбриогенеза выходного тракта левого желудочка.

Закладка сердца происходит на ранних этапах эмбриогенеза из латерального листка мезодермы. Дальнейшее удлинение сердечной трубки осуществляется за счет окологлоточных клеток-предшественников, которые получили название вторичного сердечного поля (second heart field, SHF) [22]. Это открытие существенным образом изменило представление об эмбриогенезе сердца позвоночных. Дело в том, что SHF содержит мультипотентные прогениторные клетки, которые обладают высоким пролиферативным потенциалом и способны отсроченно, в отличие от клеток первичного сердечного поля, дифференцироваться в кардиомиоциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки. Благодаря этому феномену, клетки SHF дают начало выходному отделу левого и правого желудочка, а также большей части предсердий, тогда как клетки первичного сердечного поля принимают участие в формировании приносящего тракта левого и правого желудочка. Удлинение сердечной трубки регулируется с помощью сигнальных путей фактора роста фибробластов (FGF), костного морфогенного белка (BMP2), канонического и неканонического Wnt-сигнального пути и Notch-сигнального пути, которые обеспечивают высокий пролиферативный потенциал клеток SHF и длительное поддержание их в недифференцированном состоянии [23]. Снижение миграционной способности или ранняя дифференцировка клеток SHF может приводить к возникновению дефектов выходного тракта желудочков.

Известно, что мутации генов, кодирующих транскрипционные факторы, участвующие в формировании сердца в эмбриогенезе, также могут быть причиной нарушения морфогенеза выходного тракта или процесса межжелудочковой/межпредсердной септации [24]. В частности, мутации в генах *NKX2-5* и *THRAP2* приводят к развитию транспозиции магистральных сосудов или двойному их отхождению от правого желудочка. Мутации генов *NKX2-5*, *NOTCH1*, *TBX1*, *JAG1* ассоциированы с развитием тетрады Фалло. Некоторые типы ВПС включают в себя клапанные аномалии, развитие которых связано с нарушением эндотелиально-

мезенхимального перехода, вследствие чего под влиянием различных транскрипционных факторов из клеток первичного эндокарда формируются гладкомышечные клетки и фибробласты. Наглядным примером является Notch-сигнальный путь. *NOTCH1* экспрессируется в эндокарде магистральных артерий сердца и служит важным регулятором эндотелиально-мезенхимального перехода [25]. Мутации *NOTCH1* — одна из причин формирования бicuspidального клапана аорты. Кроме того, пациенты с *NOTCH1*-мутациями могут иметь широкий спектр других врожденных аномалий, таких как аортальный стеноз, дефект межжелудочковой перегородки, тетрада Фалло, атрезия митрального клапана, двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка и гипоплазия левых отделов сердца.

В 2008 г. были опубликованы результаты исследования, в котором проанализировали 91 пациента с аномалиями выходного тракта левого желудочка, в т.ч. 35 пациентов с коарктацией аорты и 5 с двустворчатым аортальным клапаном на предмет наличия мутаций в гене *NOTCH1* [18]. Дополнительно в этой работе было обследовано 8 родителей детей с ВПС, у которых была выявлена мутация в гене *NOTCH1*, но эхокардиографических данных в пользу врожденных мальформаций сердца получено не было. В отличие от работы K.L. McBride, проведенное нами исследование носит чисто клинический характер. Несмотря на небольшую выборку, преимуществом настоящей работы является то, что все дети имели узкоспециализированную патологию, и все доступные родители были обследованы. В соответствии с полученными данными встречаемость двустворчатых клапанов аорты среди обследованных матерей детей с коарктацией аорты была несколько выше (3,6%), чем в общей популяции населения (1%) [20]. При этом почти у 1/4 обследованных отцов при эхокардиографическом обследовании диагностирован двустворчатый аортальный клапан (23,8%), особенно в группе детей, имеющих сочетание коарктации с аномалией клапана аорты (19,0%). В целом среди обследованных родителей был установлен высокий процент врожденных пороков сердца (19,1%), значительно превышающий среднестатистические общепопуляционные данные.

Также были обнаружены дополнительные факторы риска, влияющие на течение беременности и формирование плода. В результате исследования оказалось, что профессиональные вредности родителей не влияют на развитие коарктации аорты, тогда как наличие отягощенной беременности и экстрагенитальной патологии у матери ведет к увеличению частоты возникновения врожденных аномалий выходного тракта левого желудочка у ребенка. В ранее опубликованных работах уже анализировалось влияние на течение беременности таких факторов риска, как возраст и вес матери, употребление алкоголя, кофейных напитков, оральных контрацептивов и табакокурение во время беременности [26]. Частота ВПС у детей в этой группе значительно превышала среднепопуляционные показатели и составила 9%. О негативном влиянии возраста свидетельствует увеличение числа ВПС у детей,

рожденных от матерей младше 16 лет и старше 41 года, в 2 и 3 раза, соответственно. Курящие и регулярно употребляющие алкоголь матери имеют риск рождения ребенка с ВПС в 3 раза выше. Уменьшение или отказ от курения и употребления алкоголя во время беременности снижают риск врожденных аномалий сердца. Дети женщин, принимающих оральные контрацептивы до беременности, имели более низкие риски развития ВПС. Достоверных корреляций между частотой возникновения ВПС у детей и индексом массы тела матери, а также употреблением ею кофейных напитков получено не было.

Таким образом, проведенное нами исследование служит дополнительным подтверждением существования наследственной предрасположенности к развитию коарктации аорты, а также объясняет частую ассоциированность этого порока с другими врожденными аномалиями сердца.

## REFERENCES

1. Fyler D. C. Report of new England regional infant cardiac program. *Pediatrics*. 1980; 65 (Suppl.): 376–461.
2. Samanek M., Voriskova M. Infants with critical heart disease in a territory with centralized care. *Int. J. Cardiol.* 1986; 11: 63–74.
3. Botto L., Correa A., Erickson D. Racial and temporal variations in the prevalence of heart defects. *Pediatrics*. 2001; 107: 32.
4. Hoffman J.I.E. The incidence of congenital heart disease: II. Prenatal incidence. *Pediatr. Cardiol.* 1995; 16: 155–165.
5. van der Linde D., Konings E.E.M., Slager M.A. et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide. *JACC*. 2011; 58: 2241–2247.
6. Sharykin A.S. *Vrozhdennye poroki serdtsa* [Congenital Heart Diseases]. Moscow, 2005. 380 p.
7. Achiron R., Tadmor O. Screening for fetal anomalies during the first trimester of pregnancy: transvaginal sonographic diagnosis of fetal anomalies. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1990; 163: 466–476.
8. Bronshtein M., Siegler E., Eshcoli Z., Zimmer E. Z. Transvaginal ultrasound measurements of the fetal heart at 11 to 17 weeks of gestation. *Am. J. Perinat.* 1992; 9: 38–42.
9. Petersen S., Peto V., Rayner M. British Heart Foundation Health Promotion Research Group Department of Public Health. *University of Oxford*. 2003.
10. Kirklin, Barratt-Boyes. Cardiac Surgery. 2003. P. 1315–1377.
11. Ho S.Y., Anderson R.H. Coarctation, tubular hypoplasia and the ductus arteriosus. *Br. Heart J.* 1979; 41: 268–274.
12. Moss, Adams. Heart disease in infants, children, and adolescents: including the fetus and young adults. 2008. P. 988–1005.
13. Rudolph A.M., Heymann M.A., Spitznas U. Hemodynamic considerations in the development of narrowing of the aorta. *Am. J. Cardiol.* 1972; 30: 514–525.
14. Rudolph A.M. Congenital diseases of the heart. *Chicago: Year Book Medical Publishers Inc.* 1974. P. 329–349.
15. Rosenberg H. Coarctation of the aorta: Morphology and pathogenesis considerations. In: H.S. Rosenberg, R.P. Bolande

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с коарктацией аорты, имеющихотягощенную наследственность по ВПС, чаще встречается сочетанная врожденная патология выходного тракта левого желудочка.

Наибольшее значение в развитии коарктации аорты имеет отягощенная наследственность и течение беременности, а также наличие экстрагенитальной патологии у матери. Профессиональные вредности родителей не влияют на развитие коарктации аорты.

При планировании беременности для определения вероятности развития коарктации аорты у ребенка может быть полезным уточнение наличия патологии аортального клапана у родителей, включая будущего отца ребенка.

Детям, родители которых имеют отягощенную наследственность по ВПС и, в частности, двустворчатый аортальный клапан, рекомендовано выполнять эхокардиографическое исследование в ранние сроки после рождения.

- (eds.). *Perspectives in Pediatric Pathology*, vol. 1. *Chicago: Year Book Medical Publishers Inc.* 1973.
16. Bruneau B.G. The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature*. 2008; 451 (7181): 943–948.
17. Clark E. B. Neck web and congenital heart defects: A pathogenic association in 45 X-O Turner syndrome? *Teratology*. 1984; 29: 355–361.
18. McBride K.L., Riley M.F., Zender G.A. et al. *NOTCH1* mutations in individuals with left ventricular outflow tract malformations reduce ligand-induced signaling. *Hum. Mol. Gen.* 2008; 17 (18).
19. Loffredo C.A., Chokkalingam A., Sill A.M. et al. Prevalence of congenital cardiovascular malformations among relatives of infants with hypoplastic left heart, coarctation of the aorta, and d-transposition of the great arteries. *Am. J. Med. Genet. A*. 2004; 124A (3): 225–230.
20. Cripe L., Andelfinger G., Martin L.J. et al. Bicuspid aortic valve is heritable. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44 (1): 138–143.
21. McBride K.L., Pignatelli R., Lewin M. et al. Inheritance analysis of congenital left ventricular outflow tract obstruction malformations: Segregation, multiplex relative risk, and heritability. *Am. J. Med. Genet. A*. 2005; 134: 180–186.
22. Dyer L.A., Kirby M.L. The role of secondary heart field in cardiac development. *Developmental Biology*. 2009; 336 (2): 137–144.
23. Rochais F., Mesbah K., Kelly R.G. Signaling pathways controlling second heart field development. *Circ. Res.* 2009; 104 (8): 933–942.
24. Bruneau B.G. The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature*. 2008; 451 (7181): 943–948.
25. High F.A., Epstein J.A. The multifaceted role of Notch1 in cardiac development and disease. *Nature Reviews. Genetics*. 2008; 9: 49–61.
26. Pejtsik B., Pinter J., Horvath M. et al. Relationship between congenital heart disease and various factors affecting pregnancy. *Orv. Hetil.* 1992; 133 (3): 155–158.