



¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

² Российский университет медицины

Кальцинированный аортальный стеноз: симптомы заболевания и эффективная фармакотерапия в реальной клинической практике

Н.Ю. Карпова, д.м.н., проф.¹, М.А. Рашид, к.м.н.², Н.С. Чипигина, к.м.н.¹, Т.В. Казакова, к.м.н.¹, А.Ю. Яковлева¹

Адрес для переписки: Михаил Акрамович Рашид, miran68@mail.ru

Для цитирования: Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Чипигина Н.С. и др. Кальцинированный аортальный стеноз: симптомы заболевания и эффективная фармакотерапия в реальной клинической практике. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (43): 38–47.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-43-38-47

Кальцинированный аортальный стеноз является частой клапанной патологией и ведущим показанием к кардиохирургическому вмешательству у пожилых пациентов. В отличие от классического (ревматического и бicuspidального) аортального стеноза он, как правило, сосуществует с ведущими кардиологическими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. Основным методом лечения заболевания считается оперативная коррекция порока, ведущим показанием к проведению которой является наличие классических нагрузочных симптомов – стенокардии, обмороков и одышки. В то же время пожилой возраст и множество сопутствующих заболеваний делают эти симптомы разнообразными по качеству и неопределенными в отношении прогноза. Диагностика осложняется и вследствие их модификации под влиянием перестройки сердечно-сосудистой системы с течением времени. Понимание сложности патогенеза, оценка клинической картины и результатов лабораторных и инструментальных исследований в свете отечественных и зарубежных клинических рекомендаций являются ключевыми для диагностики порока и своевременного направления пациентов к кардиохирургу. Особое внимание следует уделять эффективной фармакотерапии пожилых пациентов с аортальным стенозом перед оперативным вмешательством.

Ключевые слова: аортальный стеноз, пожилые, симптомы, патогенез, клинические рекомендации, эффективная фармакотерапия

Актуальность

Аортальный стеноз (АС) является второй по частоте после митральной регургитации патологией клапанов сердца в мире. В общей популяции его распространенность составляет около 3–5%. Метаанализ популяций более старшего возраста, проведенный в Европе, США и Тайване, выявил более высокую частоту встречаемости в возрасте 75 лет и старше – 12,4% для АС в целом и 3,4% – для его критической стадии. Распространенность

АС экспоненциально увеличивается с возрастом. По данным исследований, проведенных в странах Северной Европы, для возрастной группы 50–59 лет этот показатель составляет 0,2%, 60–69 лет – 1,3%, 70–79 лет – 3,9%, 80–89 лет – 9,8%. Средняя частота возникновения новых случаев заболевания (инцидентность) – пять случаев на 1000 пациентов в год в среднем возрасте около 60 лет. Данные разнятся в зависимости от географического положения региона и социально-экономического положения



страны (географический и популяционный детерминизм) [1–6].

Для заболевания типичен длительный бессимптомный период от 10 до 20 лет, во время которого пациентов беспокоят жалобы неспецифического характера. Их значимость до настоящего времени мало изучена, а продолжительность жизни не отличается от таковой в общей популяции. Однако при наличии типичной клинической картины (стенокардия, синкопальные состояния, одышка) смертность в ближайшие 3–5 лет превышает 90% [7, 8].

Наряду с ревматической лихорадкой и врожденным двухстворчатым клапаном кальцинированный аортальный (сенильный, дегенеративный) стеноз (КАС) имеет отличительные особенности. Обычно возникающая у лиц старше 70 лет без видимой причины, при наличии ранее неизмененного трехстворчатого клапана аорты, он в большинстве случаев сосуществует с ведущими кардиологическими заболеваниями (ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ)), а также сопровождается основными факторами сердечно-сосудистого и метаболического риска – дислипидемией, гипергликемией, гиперурикемией, хронической болезнью почек и т.д. Клиническая картина аортального порока при этом становится многоликой в аспекте проявлений и трудно предсказуемой в отношении прогноза. Определенный вклад вносит неуклонное старение населения, что приводит к увеличению числа и разнообразия симптомов, с одной стороны, и снижению их специфичности вследствие появления возрастных изменений сердечно-сосудистой системы и присоединения множества коморбидных заболеваний – с другой. Отсутствие действенных мер профилактики (исключение – ревматическая лихорадка), доказательной консервативной терапии, а также нацеленность клинических рекомендаций на раннее выявление симптомов перед оперативным вмешательством делают эту проблему крайне актуальной [9, 10].

Патогенез

Клапанная обструкция выходного тракта левого желудочка (ЛЖ) сердца увеличивает систолическое напряжение стенки и давление в его полости. Классический изолированный АС служит хрестоматийным примером перегрузки давлением, которая приводит к удлинению времени изгнания крови (соответственно к укорочению времени диастолы), снижению давления в аорте (за пределами обструкции) и увеличению конечного диастолического давления в полости ЛЖ. По мере прогрессирования порока эти факторы способствуют увеличению массы и прогрессирующей дисфункции миокарда из-за неспособности обеспечивать возросшие потребности в кислороде из-за ограниченных возможностей его доставки [2, 9].

Следствием длительно существующего повышенного систолического напряжения стенки ЛЖ является не только гипертрофия кардиомиоцитов, но и интерстициальный фиброз. Механический

сигнал повышенного напряжения стенки ЛЖ реализуется в каскаде биологических процессов, включающих повторную экспрессию «незрелых» фетальных генов, приводящих к координированному росту массы миокарда за счет репликации добавочных саркомеров (моторных единиц). В результате происходит утолщение миоцитов, увеличение толщины стенки ЛЖ, что в конечном счете нормализует ее систолическое напряжение и позволяет поддерживать адекватный сердечный выброс. Для поддержания функционирования измененных миоцитов требуется увеличение массы соединительной ткани, а также расширение нервно-капиллярной сети. Это так называемый реактивный интерстициальный фиброз, обусловленный увеличением синтеза коллагена в ответ на перегрузку давлением. Он носит диффузный характер и частично нивелируется после протезирования аортального клапана (ПАК). Однако степень адаптивного ответа на перегрузку давлением может быть различной по характеру и выраженности и проявляться концентрическим ремоделированием, концентрической и эксцентрической гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ). Такое разделение определяется не столько тяжестью аортального порока, сколько влиянием генетических и метаболических факторов, возраста, пола, сопутствующих АГ и ИБС. При одинаковой тяжести АС у мужчин чаще развивается эксцентрическое, а у женщин – концентрическое ремоделирование или концентрическая ГЛЖ. Принято считать, что концентрическая ГЛЖ или ремоделирование ЛЖ ассоциируется с ухудшением функции миокарда, увеличением частоты кардиальных событий и кардиальной смерти [5, 11].

Симптомы заболевания и их эквиваленты

1. Стенокардия является классическим симптомом (жалобой), не имеющим объективных эквивалентов (признаков). Как следствие, врач не может заподозрить стенокардию без тщательного опроса пациента, что не всегда является простой задачей. В типичных случаях стенокардия представлена болевым синдромом за грудиной (давящего, сжимающего или жгучего характера), спровоцированным физической нагрузкой, с типичной иррадиацией и продолжительностью до 20–30 минут. Стенокардия купируется в состоянии покоя или на фоне приема нитроглицерина. По нашим данным, при КАС болевой синдром представлен в 60% случаев дискомфортом в области сердца без четкой локализации. Большинство пациентов на постоянной основе принимают препараты с доказанными антиангинальными свойствами, обычно блокаторы медленных кальциевых каналов, а в ряде случаев – нитраты пролонгированного действия, которые должны вызвать резкое снижение артериального давления (АД) (при классическом АС). Такой парадокс можно объяснить не только развитием лекарственной толерантности, но и адаптацией центральной нервной системы к ишемии в пожилом возрасте. Нами также установлено, что по мере



прогрессирования аортального порока возрастает частота типичной стенокардии, что демонстрирует вклад АС в клиническую картину болевого синдрома при КАС [2, 12].

Патогенез стенокардии сложен и в основном объясняется с позиций усиления выраженности ГЛЖ, которая в свою очередь приводит к уменьшению числа коронарных сосудов на единицу площади миокарда (снижение «плотности» капиллярного русла), увеличению внутриполостного давления в ЛЖ с последующим возрастанием сопротивления коронарных сосудов и уменьшением коронарного резерва у больных КАС. Указанные процессы не позволяют коронарному руслу наращивать кровоток в ответ на увеличение потребности в кислороде, особенно при выполнении физической нагрузки, что служит основным субстратом для миокардиальной ишемии и симптомного статуса. Повторяющаяся ишемия миокарда истощает коронарный резерв, что неминуемо провоцирует апоптоз кардиомиоцитов с развитием заместительного фиброза миокарда. В отличие от реактивного указанного типа фиброза является локализованным, избирательно накапливается в субэндокардиальном и срединно-мышечном слое стенки ЛЖ и, как правило, не регрессирует после ПАК. Это объясняет, почему, несмотря на наличие стенокардии у больных с тяжелым пороком, коронароангиография не выявляет значимого стенозирующего поражения коронарных артерий. Становится понятным, почему стенокардия в указанной группе пациентов нивелируется немедленно после ПАК [13, 14].

В таблице 1 представлены факторы, способствующие развитию стенокардии у больных КАС [12, 14].

Ряд исследователей отмечают наличие дополнительных причин возникновения стенокардии при КАС, в частности систолического «реверсивного» оттока крови, напрямую зависящего от значений транс-аортального градиента, что кардинально отличает таких больных от пациентов с ИБС и/или гипертонической болезнью [15].

2. Синкопальные состояния (обмороки) являются вторым компонентом триады КАС. Для классического АС типично обструктивное синкопальное состояние, вызванное органическим препятствием

изгнанию крови из полости ЛЖ в системный кровоток и возникающее во время физической нагрузки. Как и другие кардиальные обмороки, обструктивные синкопе характеризуются неблагоприятным прогнозом с ежегодной летальностью около 20–30%. При КАС эти обмороки имеют свои особенности. В подавляющем большинстве случаев их эквивалентом являются приступы необъяснимой слабости («пепельной бледности»), что часто в ходе опросов пациентами не указывается или расценивается как проявление старости. Такие головокружения могут возникать после нагрузки и длиться дольше. Большинство исследователей рассматривают их в рамках развития рефлекса Безольда – Яриша (рефлекторное расширение артериол большого круга кровообращения в ответ на раздражение механо- и хеморецепторов, локализованных в желудочках и предсердиях), вследствие которого возникает системная артериальная гипотония, сопровождающаяся брадикардией и временной остановкой дыхания (апноэ). Несмотря на исходный «вазовагальный» характер подобных состояний, они обладают грозным прогнозом. Это обусловлено (наряду с обструкцией выходного тракта ЛЖ) дополнительными потенциальными причинами их развития: нарушением ритма и проводимости, снижением вазомоторного тонуса, синдромом гиперчувствительности каротидного синуса, гиперактивацией механорецепторов ЛЖ, возрастным снижением количества пейсмекерных клеток [12].

Отдельно следует отметить АГ, выявленную в наших исследованиях у подавляющего большинства (89,7%) больных. Этот факт является интересной находкой, поскольку нарастание обструкции выносящего тракта в типичных случаях сопровождается возникновением «синдрома малого выброса», что должно характеризоваться либо нивелированием АД, либо его снижением, как описано в зарубежных и отечественных работах [2, 7, 8].

Однако в случае КАС АГ существует задолго до возникновения аортального порока, а вызванное ею ремоделирование сосудистой стенки позволяет адаптировать центральную нервную систему к ишемии и предотвращать развитие обмороков. При этом

Таблица 1. Причины развития стенокардии у больных КАС [12, 14]

Механизм	Фактор
Повышение потребности миокарда в кислороде	Увеличение массы миокарда ЛЖ
	Повышение систолического напряжения стенки ЛЖ
	Удлинение времени изгнания
Снижение возможностей доставки кислорода	Сдавление коронарных сосудов
	Укорочение диастолы
Другой	Относительное уменьшение плотности капилляров
	Повышение конечного диастолического давления со снижением перфузионного давления в коронарном русле



систолическое АД, как правило, остается на прежнем уровне, а диастолическое имеет тенденцию к повышению, компенсируя «синдром малого выброса». В нашем исследовании классических синкопальных состояний не было зарегистрировано, тогда как у пациентов среднего и молодого возраста с АС они являются непосредственной причиной госпитализации в 30–40% случаев. Основными факторами возникновения головокружений при КАС были сосудистые (повышение АД и ортостаз) и кардиальные (физическая нагрузка и нарушение ритма) [12].

3. Одышка при КАС в реальной клинической практике является первым и единственным клиническим симптомом АС. При первичном обследовании сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA отмечается у 86% пациентов с КАС [1]. Наиболее вероятной причиной этого является наличие у пациентов других сопутствующих заболеваний, в частности гипертонической болезни и ИБС. В подобных ситуациях пульс на сонных артериях перестает быть малым, аускультативный максимум систолического шума изгнания смещается к верхушке сердца, а сам шум приобретает свойства, отличные от классических [2, 12].

В патогенезе одышки ведущую роль играет диастолическая дисфункция ЛЖ, которая возникает на ранних стадиях заболевания и выраженность которой возрастает по мере усиления тяжести порока и степени фиброза миокарда. На поздних стадиях КАС увеличение конечного диастолического АД приводит к появлению вторичной легочной гипертензии и одышки. Глобальная систолическая функция (фракция выброса, ФВ) и сердечный выброс при КАС долгое время сохраняются в нормальных пределах, а их снижение отмечается на поздних стадиях болезни. Однако у части пациентов сохранная ФВ маскирует скрытую систолическую дисфункцию и проявляется изменением «продольных» параметров ЛЖ при сохранности циркулярных и поперечных. Миокард ЛЖ функционально представлен тремя слоями: субэпикардальным, срединным и субэндокардиальным (охватывающим полость ЛЖ полностью). При всех поражениях миокарда, ассоциированных с повышением внутрисердечного давления, ранней и избирательной точкой приложения ишемии и фиброза является субэндокард, в котором миокардиальные волокна расположены продольно (в отличие от циркулярного расположения волокон в срединном слое) [16].

Исходя из этого, можно предположить, что значительная часть пациентов с КАС имеют скрытую систолическую дисфункцию ЛЖ при сохранной ФВ и отсутствии одышки.

В литературе описаны два варианта тахипноэ при АС:

1) пароксизмальная ночная одышка вследствие снижения симпатического и повышения парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы, вызванных кальцинозом проводящей системы и снижением количества пейсмекерных клеток с возрастом;

2) приступы кардиальной астмы/альвеолярного отека легких, возникающих внезапно, чаще ночью, без других проявлений хронической сердечной недостаточности.

Вероятно, эти два варианта обусловлены разной выраженностью и сочетанием различных типов фиброза миокарда, а также неоднородностью избыточной гипертрофии ЛЖ при КАС [12].

Эволюция симптомов при естественном течении заболевания

Несмотря на то что история изучения АС насчитывает около пяти столетий, до XX в. она была представлена в основном результатами патоморфологических исследований, в которых аортальный порок описывался как случайная и во многом необъяснимая находка. Имеются описания внезапной смерти ранее абсолютно здоровых людей, составленные врачами – свидетелями происшествий [17]. Лишь в 1924 г. благодаря применению рентгеновских лучей кальцинированный аортальный порок был впервые визуализирован прижизненно. Отцом клинико-морфологических сопоставлений является W.C. Roberts, который в 1970 г. не только провел морфологическое изучение створок аортального клапана при пороке сердца, но также описал их нозологические характеристики, структуру и впервые выявил симптомы, прижизненно беспокоившие пациентов, – стенокардию, обмороки и одышку [18].

Практически одновременно с внедрением в клиническую практику ангиографических исследований, в частности вентрикулографии, J. Ross и E. Braunwald в 1968 г. ретроспективно (post mortem) оценили прогностическую значимость этих симптомов [19]. Был описан длительный бессимптомный период, значимо не влиявший на продолжительность жизни. Возникновение симптомов сопровождалось практически 100%-ной летальностью в течение ближайших пяти лет. Так, период 50%-ной выживаемости на фоне стенокардии составил пять лет, обмороков – три года, одышки – два года. С того момента среди большинства специалистов, особенно кардиохирургов, закрепились парадигма, в рамках которой признавалось наличие хорошего (бессимптомного) и плохого (симптомного) периодов в течении заболевания, а также нецелесообразность оперативной коррекции порока в хорошем периоде, даже несмотря на наличие тяжелой обструкции, подтвержденной данными эхокардиографического исследования, из-за превышения операционного риска над пользой от проведения операции. Следует отметить, что исследование J. Ross и E. Braunwald (1968) было ретроспективным, то есть фактически проводилось после смерти 12 пациентов в среднем возрасте 63 года, что и позволило оценить выживаемость. Исследование включало пациентов с ревматическим и бicuspidальным АС, которым была проведена вентрикулография (в отсутствие в то время эхокардиографии (ЭхоКГ)). Экстраполяция результатов этого исследования на пациентов



старшей возрастной группы с КАС нецелесообразна с позиций доказательной медицины. В настоящее время распространены исследования дожития пациентов до первичных или промежуточных конечных точек.

Развитие оперативной техники, появление и внедрение в клиническую практику (наряду с ЭхоКГ) других инструментальных исследований (магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной томографии (КТ)) кардинально изменили ситуацию. Наряду с этим снижение частоты встречаемости ревматической лихорадки в развитых странах, а также увеличение продолжительности жизни популяции в целом изменило клиническую картину КАС. Для нее оказались характерны мультиморбидность, с одной стороны, и низкий физический статус пожилых пациентов (старческая астения, саркопения), для которых необходимый (для инициирования симптомов заболевания) уровень физической активности недостижим, – с другой [20–23].

Таким образом, наряду с тяжестью гемодинамической обструкции ведущими факторами качества и прогноза жизни пациентов с КАС являются возраст и ассоциированные с ним заболевания.

В одномоментном исследовании P. Faggiano и соавт. (2011) подробно оценивали глобальный профиль риска пациентов с КАС с учетом коморбидности и сопутствующих заболеваний сердца с позиций принятия решения о проведении оперативного вмешательства [24]. Всего в исследование было включено 240 пациентов (60% женщин, 40% мужчин, средний возраст – 78,6 года, средние значения площади отверстия аортального клапана – 0,7 см², пикового градиента – 75,6 мм рт. ст.). Симптомный статус, зафиксированный в 94,2% случаев, был представлен одышкой (65,8%), синкопальными состояниями (13,7%), стенокардией (25,4%). После оценки оперативного риска 5,9% пациентов остались под динамическим наблюдением, 26,7% выполнено хирургическое ПАК (SAVR), 11,6% – транскатетерная

имплантация аортального клапана (TAVI), 11,6% – баллонная вальвулопластика. Несмотря на наличие симптомов, 23,8% пациентов продолжили консервативное лечение (табл. 2) [24].

У 85% участников данного исследования имел место тяжелый аортальный порок по данным ЭхоКГ. Тем не менее значимость работы определяется характером выявленной сопутствующей патологии. Очевидно, практически все нозологии существовали у пациентов и на более ранних стадиях КАС. Их своевременное выявление позволило бы снизить оперативный риск и улучшить качество жизни пациентов. В данном случае у 23,8% пациентов оперативное вмешательство не проводилось (вследствие высокого риска), у 23,2% пациентов радикальная операция была заменена транскатетерной имплантацией аортального клапана или «паллиативной» баллонной вальвулопластикой. Таким образом, у 40% пациентов имела место поздняя диагностика порока сердца. В то же время большинство указанных состояний сами по себе могли спровоцировать относительную коронарную недостаточность и внести лепту в развитие ишемии и фиброза миокарда у пациентов с аортальным пороком.

Согласительный документ по ведению пациентов с тяжелым АС (2017) включает согласованные подходы 11 различных медицинских сообществ (multisociety appropriate use criteria) [25]. Ключевым фактором, определившим выбор тактики ведения пациентов, стали риски. В документе предложены разные варианты оперативных вмешательств при тяжелом АС в зависимости от инструментальной картины порока, риска летального исхода по шкале STS-PROM (низкий – менее 8%, средний – 8–15% и высокий – свыше 15%), наличия сопутствующего поражения коронарных артерий, аорты или искусственных клапанов сердца. Обязательным условием проведения хирургического вмешательства является ожидаемая продолжительность жизни после операции не менее года. Основные положения указанного

Таблица 2. Сопутствующие заболевания у пациентов с КАС [24]

Коморбидность	Количество пациентов, %	Заболевание сердца и сосудов	Количество пациентов, %
Хроническая болезнь почек	52,7	Артериальная гипертензия	82,9
Хроническая обструктивная болезнь легких	25,4	Дислипидемия	60,0
Сахарный диабет	30,0	Ишемическая болезнь сердца	43,7
Цереброваскулярная болезнь	30,8	Систолическая дисфункция ЛЖ	28,7
Анемия	48,7	Легочная гипертензия	67,0
Поражение периферических артерий	11,6	Митральная регургитация (среднетяжелая и выше)	32,5
Онкологическая патология (в настоящее время или в анамнезе)	26,6	Выраженный кальциноз аорты (porcelain aorta)	7,5

документа, которые актуальны и сегодня, нашли отражение в зарубежных и отечественных клинических рекомендациях [26–28].

Симптомы и эхокардиографические параметры в свете клинических алгоритмов

Трансаортальная скорость потока (ТСП) является самым значимым предиктором начала симптомов и клинических исходов. У взрослых лиц с КАС и ТСП свыше 4 м/с при двухлетнем наблюдении симптомы заболевания, требующие ПАО, возникают в 70–80% случаев. Соответствующие показатели для ТСП 3–4 м/с составили 25–35%, а для ТСП менее 3 м/с – всего 15%. Более высокие значения ТСП ассоциируются с еще большей вероятностью появления симптомов [26–28]. Со временем также стало понятно, что значения пикового трансаортального градиента не всегда служат надежным маркером тяжести порока.

Важнейшей задачей клиницистов является также определение темпа прогрессирования АС. При динамическом наблюдении средний темп уменьшения эффективной площади аортального отверстия (ПАО) составляет 0,1 см² в год с выраженной индивидуальной вариабельностью среди разных групп больных. Значения темпа более 0,3 см² в год определяют пациентов как «быстрых прогрессоров». Ряд факторов способствуют быстрому темпу прогрессирования. Среди них выделяют гемодинамические (функция ЛЖ, исходная степень тяжести аортального порока), морфологические признаки (этиологический тип АС), атеросклеротические факторы риска (возраст, курение, АГ, ожирение, сахарный диабет, дислипидемия), хроническую почечную недостаточность и собственно наличие установленного стенозирующего коронаросклероза [26].

В 2014 г. Американской ассоциацией сердца/Американским колледжем кардиологов была предложена новая классификация пороков сердца, использованная позднее в действующих рекомендациях 2020 г. (табл. 3) [26].

В настоящей классификации разработчики попытались упомянуть все известные варианты течения порока и обосновать показания к проведению дополнительных исследований и оперативного вмешательства. В классификации впервые выделена группа риска развития АС (*стадия А*), отражено нарастание гемодинамической обструкции от бессимптомной до симптомной фазы порока (*стадии В–D*), в качестве ведущего эхокардиографического критерия указана максимальная скорость трансаортального потока (или средний градиент давления) при условии достаточного трансаортального объема потока крови.

Стадия А. По определению С. Otto (2000), склерозом аортального клапана называется фокальное или диффузное утолщение створок с наличием кальцинирующих узелков в их основании при нормальном значении скорости трансаортального потока (менее 2 м/с) [29].

Стадия В (прогрессирующий АС) характеризуется значениями ТСП в пределах 2–4 м/с. Значимость этой стадии определяется необходимостью тщательного наблюдения за пациентами и их предварительным отбором для проведения оперативного вмешательства впоследствии.

Наибольшие затруднения вызывает ведение пациентов с тяжелым аортальным пороком без видимых клинических симптомов заболевания (*стадия С1*). Несмотря на достаточно благоприятный прогноз заболевания, рекомендуется динамический осмотр пациентов каждые шесть месяцев с проведением ЭхоКГ. Выявить симптомы не всегда удастся,

Таблица 3. Классификация аортального стеноза (ACC/AHA-2020) [26]

Стадия	Определение	Гемодинамика
A	Повышенный риск	Нет жалоб, но присутствуют факторы риска развития АС: перенесенная ревматическая лихорадка, врожденный двухстворчатый клапан аорты, аортальный склероз
B	Прогрессирующий АС	Нет жалоб + ДДФ, повышение скорости ТАП (2,0–3,9 м/с)
C1	Тяжелый бессимптомный стеноз	Нет жалоб, но имеются: ДДФ, ГЛЖ, скорость ТАП более 4 м/с, ФВ более 50%
C2	Тяжелый бессимптомный стеноз + снижение ФВ	Нет жалоб, но имеются: ДДФ, ГЛЖ, скорость ТАП более 4 м/с, ФВ ЛЖ менее 50%
D1	Тяжелый симптомный высокоградиентный АС	Классический
D2	Тяжелый симптомный низкоградиентный АС со сниженной ФВ	Низкопоточковый
D3	Тяжелый симптомный низкоградиентный АС с сохраненной ФВ	Парадоксальный

Примечание. АС – аортальный стеноз. ДДФ – диастолическая дисфункция. ТАП – трансаортальный поток. ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка. ФВ – фракция выброса.



поскольку они возникают постепенно, а снижение толерантности к физической нагрузке нередко ассоциируется с естественным старением. Рекомендованные в таких случаях тесты с физической нагрузкой (обычно тредмил) достаточно безопасны. Но их выполнение бывает затруднительным у пожилых, ослабленных пациентов, а также при наличии заболеваний центральной нервной и/или костно-мышечной системы. Положительными критериями теста являются снижение переносимости физической нагрузки, появление симптомов (стенокардии, одышки, головокружения), неадекватная реакция АД (повышение менее чем на 20 мм рт. ст. или снижение). Интерпретация полученных данных у пожилых, а также у лиц с ожирением остается спорной вследствие их низкой выполнимости (не более 80%) и наличия в половине случаев исходных изменений на электрокардиограмме [30, 31].

Дополнительным методом является нагрузочная ЭхоКГ. Увеличение трансортального градиента выше 20 мм рт. ст. и/или давления в легочной артерии более 60 мм рт. ст. на фоне нагрузки отчетливо ассоциируются с уменьшением продолжительности бессимптомного периода даже у лиц с отрицательным результатом классической нагрузочной пробы [32].

Определение уровня натрийуретического пептида помогает дифференцировать характер одышки у симптомных пациентов, а его повышение при тяжелом АС соответствует клинической декомпенсации заболевания [27, 33].

Попытки оценить выраженность фиброза миокарда (значимого фактора наступления сердечно-сосудистых событий или летального исхода при КАС) представлены в том числе в отечественных рекомендациях с использованием КТ и МРТ, нередко в сочетании с ангиографией [22, 23, 26, 27].

В ряде случаев тяжелый АС ассоциируется с низкой ФВ по данным ЭхоКГ (*стадия С2*). Отсутствие симптомов заболевания в такой ситуации сомнительно, а наличие предшествующего ишемического поражения миокарда высоковероятно. Данная стадия заболевания является абсолютным показанием к ПАК, нередко ассоциированному с аортокоронарным шунтированием [34].

Симптомный тяжелый АС при всех вариантах презентации является показанием к оперативному вмешательству. Классический вариант (*стадия D1*) характеризуется значениями ТСП свыше 4 м/с, градиента свыше 40 мм рт. ст. и ПАО менее 1,0 см² [31]. Низкопоточковый, низкоградиентный, тяжелый симптомный АС ассоциируется со сниженной фракцией изгнания (*стадия D2*). Для достоверного определения тяжести аортального порока проводится стресс-ЭхоКГ с добутамином, которая позволяет дифференцировать среднетяжелый АС с первичной дисфункцией ЛЖ (при котором протезирование клапана бесполезно) от тяжелого АС с низким выбросом вследствие разобщенности постнагрузки (*afterload mismatch*), что требует экстренного оперативного

вмешательства. Для истинно тяжелого АС под влиянием инфузии добутамина типично нарастание ТСП выше 4 м/с, при сохранении низких значений ПАО, увеличение объема потока за счет повышения сократимости миокарда (увеличение ударного объема или ФВ более 20% – контрактильный резерв), что служит абсолютным показанием для проведения ПАК. Отсутствие контрактильного резерва ассоциируется с высокой сердечно-сосудистой смертностью независимо от характера ведения пациентов и служит относительным противопоказанием к ПАК [35].

Парадоксальным аортальным стенозом (*стадия D3*) называется состояние, при котором малая площадь аортального отверстия (менее 1,0 см²) ассоциируется с низкими значениями градиента (20–40 мм рт. ст.), скорости (3–4 м/с) и ударного объема (менее 35 мл/м²), но при сохранной фракции изгнания. Видимо, это особый фенотип порока, составляющий около 10–35% случаев АС у взрослых, характеризующийся выраженной неравномерной гипертрофией ЛЖ, малыми объемами камер сердца, уменьшением продольных показателей систолической функции ЛЖ и увеличением сосудистого периферического сопротивления [35]. У подавляющего большинства указанных лиц достоверно рассчитать ПАО сложно. Попытки применить в этой группе новые показатели тяжести АС пока изучаются. В качестве дополнительного показателя тяжести порока обычно используют абсолютную выраженность кальциноза клапана аорты, а также его плотность (отношение количества кальция к площади аортального отверстия) [22, 23, 36, 37].

Таким образом, все фенотипы АС (*стадии С2–D3*) прогностически неблагоприятны. Лишь классический фенотип (*стадия D1*) соответствует общепринятым представлениям, и наибольшее количество опубликованных научных работ, характеризующихся достаточной доказательной базой, связано с ним.

Эффективная фармакотерапия у больных КАС

Благодаря наличию механического препятствия изгнанию крови из ЛЖ единственным кардинальным методом лечения при КАС является оперативное вмешательство, проведенное открытым (транскатетральным, SAVR) или закрытым (эндоваскулярным, TAVI) методом. Детали подробно описаны в соответствующих рекомендациях [26, 27].

Долгое время назначение лекарственных препаратов, влияющих на системную гемодинамику при тяжелом АС, считалось неоправданным. Первое упоминание о возможности назначения нитропрусида натрия при некупируемой отеке легких появилось в начале 2000-х гг. Обоснованием стала представленная концепция двойной постнагрузки, обусловленной самим пороком сердца, с одной стороны, и системным вазоспазмом в ответ на «синдром малого выброса» – с другой. Этот подход считается оправданным в отделениях интенсивной терапии при тщательном инвазивном мониторинге системной гемодинамики.



С 2010-х гг. во всех клинических рекомендациях по лечению основных заболеваний, имеющих высокую медико-социальную значимость, приводится тезис о недопустимости отмены жизненно важных лекарственных препаратов в отсутствие доказанных абсолютных противопоказаний к их применению. Не стал исключением и КАС. С учетом дебюта этого заболевания в среднем в возрасте 70 лет и старше подавляющее большинство пациентов к этому моменту уже долгое время используют лекарственные препараты по поводу артериальной гипертензии, сахарного диабета, дислипидемии, хронической сердечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких и других состояний. Хорошая переносимость большинства болезньюмодифицирующих лекарственных препаратов в среднесуточных дозах доказана в том числе у пожилых, поэтому собственно выявление аортального порока не повод для их отмены.

В то же время наличие у трети пациентов симптомов старческой астении (frailty) обуславливает необходимость проведения в ряде случаев депрескрайбинга, что позволяет на фоне неизбежной полипрагмазии избежать увеличения частоты лекарственных взаимодействий и побочных эффектов, способных усугубить состояние пациентов, привести к повторным госпитализациям и даже смерти [38, 39]. Сказанное прежде всего касается лекарственных препаратов, снижающих преднагрузку на ЛЖ (нитраты), в том числе уменьшающих объем циркулирующей крови (диуретики). В отношении этих двух классов препаратов должна быть особая настороженность из-за высокой угрозы развития торпидного гемодинамического коллапса [12].

Применение психотропных препаратов (транквилизаторов, антидепрессантов, нейролептиков, фенотиазинов, бутерофенонов) на постоянной основе ассоциируется, с одной стороны, с неблагоприятным кардиальным профилем (за исключением венлафаксина и сертралина), с другой – с увеличением частоты падений из-за потенцирования выраженности головокружений, типичных для КАС. Проведен систематический анализ данных пяти метаанализов (включая три Кокрейновских) и двух клинических исследований влияния отмены психотропных препаратов на риск падений и когнитивных нарушений у пожилых пациентов [40]. Показано, что постепенная ступенчатая отмена психотропных препаратов снижает риск падения на 39–66%, а также сопровождается улучшением когнитивной функции.

Статины эффективны для вторичной профилактики сердечно-сосудистых исходов и смертности при высоком сердечно-сосудистом риске, в том числе у пожилых пациентов, на что указано в соответствующих клинических рекомендациях. В отношении пациентов старших возрастных групп данные не так однозначны. Поэтому их использование требует частого пересмотра и рассмотрения терапевтических целей с учетом факторов ожидаемой

продолжительности жизни, качества жизни, соотношения риска и пользы [41]. Если риски перевешивают потенциальную пользу, возможно применение депрескрайбинга.

Ингибиторы протонной помпы часто используются пожилыми людьми при диспепсических расстройствах. В то же время их длительное использование способствует полипрагмазии и повышает риск лекарственных взаимодействий и побочных эффектов (диарея, пневмония, дефицит витамина В₁₂, гипомagneмия и переломы, особенно у пожилых). В связи с этим ингибиторы протонной помпы могут быть включены в процесс депрескрайбинга с помощью нескольких методик. Речь идет об одномоментной или постепенной отмене, уменьшении доз препаратов, переходе на прием «по потребности» или замене Н₂-блокаторами [42].

Анализ литературных источников по данному вопросу позволяет сформулировать дополнительно несколько важных тезисов:

- ✓ модификация семи ключевых факторов здоровья (индекс массы тела, диета, физическая активность, курение, АД, гликемия, общий холестерин) способствует достижению идеального сердечно-сосудистого здоровья и снижает относительный риск развития кальцинирующей болезни клапана аорты на 55%. В то же время, по данным Фрамингемского исследования сердца, число лиц в верхнем квартиле здоровья в мире прогрессивно снижается: если в 1991–1995 гг. этот показатель составлял 8,5%, то в 2005–2008 гг. – 5,9% [43, 44];
- ✓ применение статинов не замедлило темпов прогрессирования КАС. Изучается роль других компонентов липидного профиля в прогрессировании порока на стадии аортального склероза [45];
- ✓ применение бисфосфонатов и деносумаба (мощных ингибиторов эктопического кальциноза) в ходе исследований не влияло на прогрессирование КАС [9, 16];
- ✓ в стадии изучения находятся молекулы лекарственных препаратов и компоненты сигнальных путей: LysoPA122, лейкотриены, активаторы тромбоцитов, RAAS, кадгерин 11 и NOX2 [46, 47].

Заключение

Кальцинированный аортальный стеноз является частым заболеванием у пожилых лиц. В отличие от других типов АС многие симптомы при КАС могут развиваться на ранних стадиях болезни и даже в отсутствие тяжелой обструкции клапана иметь собственное прогностическое значение. Описанные патогенетические особенности развития этих симптомов требуют клинической настороженности специалистов в отношении их своевременного выявления, инструментальной и прогностической оценки. Рациональный доказательный подход к фармакотерапии и своевременному определению показаний к оперативному лечению позволит увеличить продолжительность и улучшить качество жизни пациентов. ☺



Литература

1. Everett R.J., Clavel M.A., Pibarot P., Dweck M.R. Timing of intervention in aortic stenosis: a review of current and future strategies. *Heart*. 2018; 104 (24): 2067–2076.
2. Pujari S.H., Agasthi P. Aortic stenosis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
3. Ancona R., Pinto S.C. Epidemiology of aortic valve stenosis (AS) and of aortic valve incompetence (AI): is the prevalence of AS/AI similar in different parts of the world? *e-Journal of Cardiology Practice*. 2020; 18: 10–12.
4. Yadgir S., Johnson C.O., Aboyans V., et al. Global, regional, and national burden of calcific aortic valve and degenerative mitral valve diseases, 1990–2017. *Circulation*. 2020; 141 (21): 1670–1680.
5. Osnabrugge R.L., Mylotte D., Head S.J., et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (11): 1002–1012.
6. Danielsen R., Aspelund T., Harris T.B., Gudnason V. The prevalence of aortic stenosis in the elderly in Iceland and predictions for the coming decades: the AGES – Reykjavík study. *Int. J. Cardiol.* 2014; 176 (3): 916–922.
7. Котовская Ю.В., Темненко Н.А., Гароян В.О. и др. Аортальный стеноз у пациентов пожилого возраста. *Клиническая геронтология*. 2018; 3–4: 17–23.
8. Рубаненко А.О., Дьячков В.А., Шукин Ю.В. и др. Приобретенные пороки сердца: клиническая картина, диагностика. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019; 7 (3): 26–36.
9. Kraler S., Blaser M.C., Aikawa E., et al. Calcific aortic valve disease: from molecular and cellular mechanisms to medical therapy. *Eur. Heart J.* 2022; 43 (7): 683–697.
10. Strange G., Stewart S., Celermajer D., et al. Poor long-term survival in patients with moderate aortic stenosis. *J. Am. Coll. Card.* 2019; 74 (15): 1851–1863.
11. Cioffi G., Faggiano P., Vizzardi E. Prognostic value of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart*. 2011; 97 (4): 301–307.
12. Карпова Н.Ю., Шостак Н.А., Рашид М.А. и др. Кальцинированный аортальный стеноз. Монография. М.: Медиа Сфера, 2011.
13. Rajappan K., Rimoldi O.E., Camici P.G., et al. Functional changes in coronary microcirculation after valve replacement in patients with aortic stenosis. *Circulation*. 2003; 107 (25): 3170–3175.
14. Julius B.K., Spillmann M., Vassalli G., et al. Angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. Mechanisms and pathophysiological concepts. *Circulation*. 1997; 95 (4): 892–898.
15. Yoshikawa J., Akasaka T., Yoshida K., Takagi T. Systolic coronary flow reversal and abnormal diastolic flow patterns in patients with aortic stenosis: assessment with an intracoronary Doppler catheter. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1993; 6 (5): 516–524.
16. Ljungberg J., Johansson B., Engström K.G., et al. Traditional cardiovascular risk factors and their relation to future surgery for valvular heart disease or ascending aortic disease: a case-referent study. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6 (5): e005133.
17. Kuijpers P.M. History in medicine: the aortic valve. *e-Journal of Cardiology Practice*. 2020; 18 (9).
18. Roberts W.C. The structure of the aortic valve in clinically isolated aortic stenosis: an autopsy study of 162 patients over 15 years of age. *Circulation*. 1970; 42 (1): 91–97.
19. Ross J., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968; 38 (1 Suppl): 61–67.
20. Баяндин Н.Л., Кроговский А.Г., Васильев К.Н. и др. Сравнительные результаты хирургического и транскатетерного (TAVI) лечения аортального стеноза у больных старше 75 лет. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 23 (11): 21–26.
21. Zebhi B., Lazkani M., Bark D. Calcific aortic stenosis – a review on acquired mechanisms of the disease and treatments. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8: 734175.
22. Tzolos E., Andrews J.P., Dweck M.R. Aortic valve stenosis – multimodality assessment with PET/CT and PET/MRI. *Br. J. Radiol.* 2020; 93 (1113): 20190688.
23. Sorrentino S., Campos A., Yap J., et al. Aortic valve stenosis. Reference article. *Radiopaedia.org*.
24. Faggiano P., Frattini S., Zilioli V., et al. Prevalence of comorbidities and associated cardiac diseases in patients with valve aortic stenosis. Potential implications for the decision-making process. *International journal of cardiology. Int. J. Cardiol.* 2011; 159 (2): 94–99.
25. Bonow R.O., Brown A.S., Gillam L.D., et al. ACC/AATS/AHA/ASE/EACTS/HVS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2017 Appropriate Use Criteria for the Treatment of Patients With Severe Aortic Stenosis: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Heart Valve Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70 (20): 2566–2598.
26. Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021; 143 (5): e72–e227.
27. Аортальный стеноз. Клинические рекомендации Минздрава России. 2023 (проект) // scardio.ru/rekomendacii/proekty_rekomendaciy/



28. Клименко А.А., Андрияшкина Д.Ю., Карпова Н.Ю., Кондрашов А.А. Ведение пациентов с аортальным стенозом: что нового в клинических рекомендациях 2023 года? РМЖ. 2024; 3: 2–6.
29. Prasad Y., Bhalodkar N.C. Aortic sclerosis – a marker of coronary atherosclerosis. Clin. Cardiol. 2004; 27 (12): 671–673.
30. Das P., Rimington H., Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. Eur. Heart J. 2005; 26 (13): 1309–1313.
31. Czarny M., Hasan R. Aortic stenosis // bestpractice.bmj.com/topics/en-us/325.
32. Lancellotti P., Magne J., Donal E., et al. Determinants and prognostic significance of exercise pulmonary hypertension in asymptomatic severe aortic stenosis. Circulation. 2012; 126 (7): 851–859.
33. Clavel M.A., Malouf J., Michelena H.I., et al. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. J. Am. Coll. Cardiol. 2014; 63 (19): 2016–2025.
34. Hulin A., Hego A., Lancellotti P., Oury C. Advances in pathophysiology of calcific aortic valve disease propose novel molecular therapeutic targets (mini review). Front. Cardiovasc. Med. 2018; 5: 21.
35. Tribouilloy C., Levy F., Rusinaru D., et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 53 (20): 1865–1873.
36. Clavel M.A., Pibarot P., Messika-Zeitoun D. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. J. Am. Coll. Cardiol. 2014; 64 (12): 1202–1213.
37. Boulif J., Slimani A., Lazam S., et al. Diagnostic and prognostic accuracy of aortic valve calcium scoring in patients with moderate-to-severe aortic stenosis. Front. Cardiovasc. Med. 2021; 8: 673519.
38. Леонова М.В. Депрескрайбинг против полипрагмазии: возможности метода. Фарматека. 2019; 9: 26–34.
39. Page A.T., Potter K., Clifford R., Etherton-Beer C. Deprescribing in older people. Maturitas. 2016; 91: 115–134.
40. An Leeuwen E., Petrovic M., van Driel M.L., et al. Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotic drug use for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. Cochrane Database Syst. Rev. 2018; 3: CD007726.
41. Westaway K.P., Frank O.R., Husband A.J., et al. Safe use of statin in elderly people. J. Pharm. Pract. Res. 2014; 44 (3): 138–142.
42. Farrell B., Pottie K., Thompson W., et al. Deprescribing proton pump inhibitors: evidence-based clinical practice guideline. Can. Fam. Physician. 2017; 63 (5): 354–364.
43. Perrot N., Boekholdt S.M., Mathieu P., et al. Life's simple 7 and calcific aortic valve stenosis incidence in apparently healthy men and women. Int. J. Cardiol. 2018; 269: 226–228.
44. Enserro D.M., Vasani R.S., Xanthakis V. Twenty-year trends in the American Heart Association Cardiovascular Health Score and impact on subclinical and clinical cardiovascular disease: the Framingham offspring study. J. Am. Heart Assoc. 2018; 7: e008741.
45. Afshar M., Kamstrup P.R., Williams K., et al. Estimating the population impact of Lp(a) lowering on the incidence of myocardial infarction and aortic stenosis – brief report. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2016; 36 (12): 2421–2423.
46. Boucharab R., Boulanger M.C., Tastet L., et al. Activated platelets promote an osteogenic programme and the progression of calcific aortic valve stenosis. Eur. Heart J. 2019; 40 (17): 1362–1373.
47. Hulin A., Hortells L., Gomez-Stallons M.V., et al. Maturation of heart valve cell populations during postnatal remodeling. Development. 2019; 146 (12): dev173047.

Calcific Aortic Stenosis: Symptoms of the Disease and Effective Pharmacotherapy in Real Clinical Practice

N.Yu. Karpova, PhD, Prof.¹, M.A. Rashid, PhD², N.S. Chipigina, PhD¹, T.V. Kazakova, PhD¹, A.Yu. Yakovleva¹

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

² Russian University of Medicine

Contact person: Mikhail A. Rashid, miran68@mail.ru

Calcific aortic stenosis is a common valvular pathology and the leading indication for cardiac surgery in the elderly population. Unlike classical (rheumatic and bicuspid) aortic stenosis, it usually coexists with leading cardiac diseases, such as arterial hypertension and ischemic heart disease. The main method of treating the disease is surgical correction of the defect, the leading indication for which is the presence of classical stress symptoms of the disease - angina pectoris, fainting and dyspnea. At the same time, the elderly age of patients and the presence of many concomitant diseases make these symptoms varied in quality and uncertain in terms of prognosis. Difficulties also arise due to their modification under the influence of the restructuring of the cardiovascular system with age. Understanding the complexity of pathogenesis, assessing the clinical picture, the results of laboratory and instrumental studies in the light of domestic and foreign clinical guidelines is key to diagnosing the defect and timely referral of patients to a cardiac surgeon. The article also discusses issues of effective pharmacotherapy of elderly patients with aortic stenosis before surgery.

Keywords: aortic stenosis, elderly, symptoms, pathogenesis, clinical guidelines, effective pharmacotherapy