

КАЛЬЦИНИРОВАННЫЙ АОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ: ИЗВЕСТНЫЕ ФАКТЫ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.Ю. Карпова¹, М.А. Рашид², Н.С. Чипигина¹, Т.В. Казакова¹, А.Э. Зудилина¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта» Минздрава России;
Россия, 117342 Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Контакты: Михаил Акрамович Рашид miran68@mail.ru

Кальцинированный аортальный стеноз является распространенным кардиологическим заболеванием и самой частой причиной проведения оперативных вмешательств на клапанах сердца в пожилом возрасте. Стертое течение, неспецифичность клинических симптомов, поздние обращения пациентов за оперативной помощью приводят к высокой летальности, достигающей 50 % в течение ближайших 5 лет. Несмотря на частую встречаемость, наше знание о данном типе аортального порока остается неполным. Около 300 лет назад А. Bonnet впервые описал порок как случайную изолированную патоморфологическую находку у трупа парижского портного. Позднее R. Virchow обозначил эктопическую кальцификацию/оссификацию в качестве основной причины развития заболевания и выдвинул теорию гематогенного заноса. В 1904 г. J.G. Mönckeberg счел кальцинированный аортальный стеноз проявлением «сенильной дегенерации» клапанов и сосудов. W.S. Roberts ретроспективно соотнес классическую триаду симптомов с временем смерти пациентов с аортальным стенозом. Прогресс кардиохирургии в середине XX в. позволил подробно описать эктопический кальциноз как активный, прогрессирующий, рецидивирующий и потенциально модифицируемый процесс. В работах сотрудников кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова продемонстрирована высокая частота встречаемости порока в клинике внутренних болезней для популяции России.

Основными причинами развития симптомов являются прогрессирующая обструкция выходного тракта левого желудочка сердца, неравномерная его гипертрофия, нарушения ритма и проводимости в сочетании с сопутствующей артериальной гипертензией и другими коморбидными состояниями. Изменение характера систолического шума изгнания, недооценка симптомов врачами и самими пациентами, неоднозначность данных эхокардиографии приводят к поздней диагностике порока и несвоевременному обращению к хирургу. Нарушения кальциевого и костного метаболизма существенно снижают функциональный статус пациентов, в том числе вследствие неблагоприятного влияния на состояние внутрисердечной гемодинамики. Современные молекулярно-генетические исследования направлены на поиск возможных путей контроля системной воспалительной реакции, подавления перекисного окисления липидов, угнетения кальциноза и модификации остеогенного потенциала интерстициальных клеток клапанов сердца.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, клапанные пороки сердца, кальцинированный аортальный стеноз, гипертрофия левого желудочка, стенокардия, синкопальные состояния, одышка, костный обмен, метаболизм кальция, молекулярно-генетические исследования

Для цитирования: Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Чипигина Н.С. и др. Кальцинированный аортальный стеноз: известные факты и перспективные исследования. Клиницист 2020;14(1–2):34–41.

DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-34-41



CALCIFIC AORTIC STENOSIS: KNOWN FACTS AND PROMISING STUDIES

N. Yu. Karpova¹, M. A. Rashid², T. V. Kazakova¹, N. S. Chipigina¹, A. E. Zudilina¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia;

²Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke, Ministry of Health of Russia;
1 Build 10, Ostrovitianov St., Moscow 117342, Russia

Calcific aortic stenosis is a common heart disease and the most common cause of surgical interventions on heart valves in old age. Eliminated course, nonspecific clinical symptoms, and late patients seeking surgical help, lead to high mortality, reaching 50 % over the next 5 years. Despite the frequent occurrence, our knowledge of this type of aortic defect remains incomplete. About 300 years ago A. Bonnet first described defect as a random isolated pathological finding in the corpse of a Parisian tailor. Later, R. Virchow designated ectopic calcification/ossification as the main cause of the development of the disease and put forward the theory of hematogenous drift. In 1904, J.G. Mönckeberg considered calcific aortic stenosis a manifestation of “senile degeneration” of valves and blood vessels. W.S. Roberts retrospectively correlated the classic triad of symptoms with the time of death of patients with aortic stenosis. The progress of cardiac surgery

in the middle of the 20th century made it possible to describe in detail ectopic calcification as an active, progressive, recurrent and potentially modifiable process. In the works of the staff of the Nesterov's department of facultative therapy demonstrated a high incidence of the disease in the population of the Russia. The main reason for the development of symptoms is a progressive obstruction of the exit tract of the left ventricle of the heart, its uneven hypertrophy, rhythm and conduction disturbances in combination with concomitant arterial hypertension and other comorbidities. A change in the nature of systolic murmur, underestimation of symptoms by doctors and patients themselves, the ambiguity of echocardiography data lead to late diagnosis of the disease and untimely surgical treatment. Disturbances of calcium and bone metabolism significantly reduce the functional status of patients, including due to an adverse effect on cardiac hemodynamics. Modern molecular genetic studies are aimed at finding possible ways to control a systemic inflammatory reaction, suppress lipid peroxidation, inhibit calcification and modify the osteogenic potential of interstitial cells of heart valves.

Key words: cardiovascular diseases, valvular heart disease, calcific aortic stenosis, left ventricular hypertrophy, angina pectoris, syncope, shortness of breath, bone metabolism, calcium metabolism, molecular genetic studies

For citation: Karpova N. Yu., Rashid M.A., Kazakova T.V. et al. Calcific aortic stenosis: known facts and promising studies. *Klinitsist = The Clinician* 2020;14(1–2):34–41. (In Russ.).

Введение

Современные мировые демографические тенденции демонстрируют рост продолжительности жизни, что ведет к увеличению доли лиц старшего возраста. Так, по оценкам Организации Объединенных Наций, население мира в возрасте 60 лет и старше в 2009 г. насчитывало 737 млн человек, а к 2050 г. оно составит более 2 млрд человек [1]. В России доля пожилых людей среди населения превышает 25 % [2]. В связи с этим особый интерес клиницистов вызывают заболевания, развивающиеся в пожилом возрасте, такие как ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь, поражения клапанного аппарата сердца.

Самым частым органическим поражением клапанов сердца, встречающимся в кардиологической практике, является кальцинированный аортальный стеноз (КАС), который среди всех клапанных пороков сердца составляет приблизительно 25 %. Частота встречаемости в общей популяции данного порока неуклонно повышается: у лиц старше 65 лет – 3–4 %, у пациентов 80 лет и старше – 7–8 % (дегенеративный, сенильный аортальный стеноз) [3, 4]. В указанной возрастной подгруппе КАС становится причиной развития острого коронарного синдрома в 5 % и хронической сердечной недостаточности (ХСН) – в 29 % случаев [5].

История вопроса

Изучение аортального стеноза началось более 300 лет назад, когда А. Bonnet при описании трупа парижского портного, умершего внезапно, отметил изолированное поражение и чрезвычайную костную плотность створок аортального клапана. В 1863 г. R. Virchow обнаружил в створках кальцинированного клапана аорты костную ткань с участками микропереломов и функционирующим костным мозгом. Он впервые обозначил данный процесс как оссификацию, отграничив ее от типичного кальциноза в ответ на проникновение инородного тела. В 1904 г. J.G. Mönckeberg при описании массивной петрификации клапанов аорты у пациентов старческого возраста выдвинул теорию «износа» как причины

поражения клапанов и ввел термин «сенильная дегенерация» [6, 7].

Следующей вехой в изучении КАС стали ретроспективные работы под руководством W.S. Roberts, в которых была исследована распространенность аортального стеноза, описана клиническая картина заболевания (триада Робертса) в сопоставлении с результатами патоморфологических исследований [8]. Еще через 30 лет, совпавших с бурным развитием кардиохирургии, была разработана теория эктопической кальцификации, описавшая рецидивирующую воспалительную оссификацию, происходящую на фоне конституциональной и функциональной модификации клеток клапанов сердца [8].

Современные тенденции

В последние годы при анализе морфологических особенностей аортального клапана у пациентов с аортальным стенозом после протезирования аортального клапана отмечено значительное уменьшение частоты воспалительных (постревматических) поражений, в то же время частота развития КАС (так называемой атеросклеротической формы заболевания) увеличилась в 1,5 раза, преимущественно в группе лиц пожилого возраста [10].

Наряду с широкой распространенностью для КАС характерны:

- поздняя обращаемость пациентов (как правило, при появлении симптомов ХСН);
- трудности в диагностике вследствие неспецифичности симптомов, неоднозначности инструментальных критериев и наличия ассоциированных заболеваний;
- отсутствие эффективного консервативного лечения;
- высокая летальность пациентов с наличием симптомов (15–30 % в год);
- существенный положительный эффект оперативного лечения даже в пожилом возрасте.

Особенности клинической картины

Классическими клиническими симптомами аортального стеноза являются стенокардия, обмороки

и одышка [6, 11]. Появление стенокардии связано с превышением потребности миокарда в кислороде над возможностью его доставки. Повышенная потребность в кислороде, в свою очередь, обусловлена гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ), увеличением систолического напряжения стенки, удлинением систолы. Уменьшение доставки кислорода и снижение коронарного резерва связано с малой плотностью капилляров на единицу массы увеличенного миокарда, компрессией субэндокардиально расположенных коронарных сосудов, укорочением диастолы. Благодаря внедрению новых методов кардиовизуализации выявлен другой механизм возникновения стенокардии при КАС – «реверсный» ток крови из коронарных артерий в аорту во время систолы желудочков [12, 13].

Вторым по частоте клиническим симптомом аортального стеноза являются синкопальные состояния. При КАС преходящие потери сознания могут быть вызваны:

- во время физической нагрузки – несоответствием ударного объема повышенной потребности в кровотоке (синдром малого фиксированного выброса);
- после нагрузки (рефлекс Бецольда–Яриша) – активацией немиелиновых волокон миокарда в ответ на увеличение систолического давления в ЛЖ, приводящее к перевозбуждению бароцепторов ЛЖ с последующей брадикардией и гипотонией;
- в покое – нарушениями ритма и проводимости.

При КАС клиническая картина синкопальных состояний во многом обусловлена возрастными изменениями центральной нервной системы, нередко эквивалентом синкопе становятся головокружения или приступы необъяснимой слабости [6, 14].

Одышка часто оказывается первым и единственным клиническим симптомом КАС. Причина левожелудочковой недостаточности в таких случаях – диастолическая дисфункция, связанная с повышением жесткости миокарда ЛЖ, обусловленная неоднородной избыточной гипертрофией ЛЖ, а также накоплением коллагена и изменением его поперечной исчерченности. Описаны 2 варианта одышки при КАС: а) пароксизмальная ночная одышка вследствие снижения симпатического и повышения парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы, вызванных кальцинозом проводящей системы и снижением количества пейсмекерных клеток с возрастом; б) приступы кардиальной астмы или альвеолярного отека легких, возникающих внезапно, чаще ночью без других проявлений ХСН из-за неуточненных нейрогуморальных механизмов [13, 15].

Нарушения ритма отражают общие функциональные и электрофизиологические особенности миокарда. При КАС они встречаются чаще за счет дополнительного патофизиологического механизма, заключающегося в индукции фибробластами механоэлектрической

обратной связи [16]. Особенность эмболических осложнений при КАС заключается в наличии микроэмболий, их высокой частоте (65–75 %), но низкой клинической проявляемости, вследствие чего они диагностируются редко. Наиболее часто они возникают при механических манипуляциях на клапанах сердца [17]. Редким, но специфичным для КАС осложнением является синдром Хейде, заключающийся в рецидивирующих кишечных кровотечениях, обусловленных ангиодисплазией подслизистого слоя тонкого кишечника. После проведения протезирования аортального клапана кровотечения бесследно исчезают [18].

Своевременное выявление симптомов – это краеугольный камень в ведении пациентов с КАС, поскольку их возникновение существенно ухудшает качество жизни и снижает ее продолжительность (при стенокардии – до 5, обмороках – до 3 и ХСН – до 2 лет), кроме того, это абсолютное показание для направления больного к кардиохирургу [6, 7, 19–23.]

Изучение кальцинированного аортального стеноза на кафедре факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова

В 2002 г. под руководством профессора Н.А. Шостак была создана группа по изучению КАС (Н.Ю. Карпова, И.В. Егоров, М.А. Рашид, Д.В. Пискунов, М.Е. Ядров, А.Ю. Быкова, Т.В. Казакова, Н.С. Чипигина) [6, 7].

В ходе проведенных исследований были выявлены нозологическая обособленность КАС и его отличие от ревматического поражения аортального клапана, а также высокая частота нераспознанных пороков сердца (72 %), обусловленная наличием ассоциированных клинических состояний: артериальной гипертензии, хронических форм ИБС, нарушений ритма и проводимости и т.д. [7, 24, 25]. Свой вклад в гиподиагностику порока внесли аускультативные особенности систолического шума в проекции аортального клапана при КАС (ключевого объективного признака аортального стеноза):

- его музыкальный тембр (крик чайки) – 54 %;
- проведение на верхушку сердца (симптом Галавердена) – 53 %;
- феномен «прерывания» шума – 68 %;
- наличие сердечной недостаточности, что послужило причиной избыточной диагностики митральной регургитации и способствовало неверной трактовке шума в рамках ХСН и/или ИБС [26].

Такие особенности систолического шума обусловлены прежде всего преимущественным поражением фиброзного кольца клапана аорты, особенно в дебюте болезни, и сохраняющейся подвижностью створок аортального клапана [6, 7].

В исследованиях группы также было отмечено, что только 21 % пациентов имели ревматическую этиологию стеноза, тогда как у большинства больных пороков развился в пожилом возрасте [7, 24].

Нами были описаны особенности клинической картины пациентов с КАС: большая распространенность атипичного болевого синдрома в сердце (57 %), высокая частота головокружений и приступов необъяснимой слабости, отрицательная динамика показателей частотного спектра вариабельности сердечного ритма, отражающая дисбаланс вегетативных влияний на сердце [25, 26]. Среди показателей системы свертывания крови наиболее значимыми оказались вязкость плазмы и концентрация фактора фон Виллебранда [27].

Выявленная в серии патоморфологических образцов костная ткань в толще аортальных клапанов при КАС (как в наших исследованиях, так и в зарубежных работах) обусловила необходимость детального изучения кальциевого и костного обменов в этой группе пациентов. Впервые в нашей стране у больных КАС в 70 % случаев были установлены нарушения минеральной плотности костной ткани, высокий уровень недостаточности витамина D в указанной популяции, а также повышение уровня паратиреоидного гормона в 35 % случаев [28].

Наряду с костной системой указанные параметры влияли на состояние сердечно-сосудистой системы, в частности на показатели внутрисердечной гемодинамики. Так, повышение уровней щелочной фосфатазы и витамина D достоверно ассоциировалось со снижением способности миокарда ЛЖ к концентрическому ремоделированию, а высокие концентрации паратиреоидного гормона — с усугублением гипертрофии ЛЖ, снижением показателей систолической и диастолической функции, увеличением частоты митральной регургитации и расширением размеров левого предсердия. Таким образом, была описана взаимосвязь кардиоваскулярных нарушений с системным метаболизмом кальция при КАС [29].

Все вышесказанное позволило описать особенности кальцификации у больных аортальным стенозом в пожилом возрасте: ее активный характер, высокую встречаемость нарушений минеральной плотности костной ткани с облигатным поражением поясничного отдела позвоночника (включающего признаки как сенильного, так и постменопаузального остеопороза), влияние изменений кальциевого обмена на состояние внутрисердечной гемодинамики [6, 28]. Новые возможности неинвазивной диагностики аортального стеноза, его связь с атеросклерозом и нарушениями минеральной плотности костной ткани изучались и другими отечественными исследователями [30, 31].

Несмотря на широкую распространенность заболевания, наши знания о КАС остаются ограниченными. В начале 2000-х годов в работах С.М. Отто и соавт. в ходе проведения широкомасштабных эхокардиографических исследований был описан феномен «аортального склероза» — наличия центральных очагов утолщения и уплотнения створок аортального клапана в пожилом возрасте без вовлечения комиссур и/или

признаков обструкции выходного тракта ЛЖ [32]. Клиническая значимость находки заключалась в повышении частоты случаев инфаркта миокарда и внезапной кардиальной смерти в указанной группе пациентов, что было обнаружено в ходе краткосрочных наблюдений [33]. В масштабном исследовании Euro Heart Survey при анализе различных подгрупп пациентов была продемонстрирована большая частота развития аортального стеноза в подгруппе аортального склероза, чем в общей популяции [5]. В России аортальный склероз описан как своеобразный кардиальный фенотип, включающий максимальное накопление атеросклеротических факторов риска, а также предшественников будущего кальциноза клапанов [6]. В алгоритмах Американской кардиологической ассоциации и Американской коллегии кардиологов по ведению пациентов с клапанными пороками сердца от 2014 г. аортальный склероз отнесен к стадии А как предшественник заболевания [34].

Единственный метод лечения КАС — хирургическое вмешательство. В настоящее время наряду с классическим трансторакальным хирургическим протезированием аортального клапана используется транскатетерная имплантация аортального клапана. С учетом мультиморбидности пожилых пациентов все чаще указанные вмешательства сочетаются с проведением аортокоронарного шунтирования, чрескожного коронарного вмешательства и/или реконструктивной операции на корне аорты. В исключительных случаях пациентам с крайне высоким хирургическим риском проводится баллонная вальвулопластика, служащая своеобразным подготовительным этапом перед протезированием аортального клапана [35, 36].

Перспективные направления

В современной научной медицинской литературе КАС принято описывать в рамках «кальцинирующей болезни клапана аорты» (Calcific Aortic Valve Disease, CAVD) [37]. Заболевание охватывает все составляющие компоненты створок клапана аорты (внеклеточный матрикс, эндотелиальные и интерстициальные клетки), а также резидентные и циркулирующие иммунные клетки. В ходе патологического процесса развиваются воспаление, ангиогенез и отложение липидов на фоне «остеогенного ремоделирования» костного матрикса при дополнительном воздействии классических факторов риска (пожилой возраст, мужской пол, врожденные пороки развития клапанов, курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение и дислипидемия). Попытки изолированного воздействия на упомянутые факторы приводят к улучшению функционального статуса пациентов, но не имеют влияния на развитие и прогрессирование аортального порока. Научный поиск в рамках концепции трех «V» (valve, ventricle, vasculature) — клапан аорты, ЛЖ сердца и сосудистое русло — на разных уровнях

научных исследований является наиболее перспективным подходом.

Патогенетические механизмы кальцинированного аортального стеноза и методы лечебного воздействия

• **Повреждение эндотелия и накопление липидов** — морфологический маркер ранних стадий КАС. Ключевой фактор на данном этапе — липопротеин (а) (Lp(a)), который состоит из малой частицы липопротеина низкой плотности (ЛПНП), ковалентно связанной с аполипротеином В-100, не взаимодействует с рецепторами ЛПНП и не удаляется печенью, что делает Lp(a) резистентным к влиянию статинов. В то же время именно Lp(a) индуцирует трансформацию интерстициальных клеток через ферментный сигнальный путь транскрипционного фактора NF- κ B (LPA1/RhoA/NF- κ B), с одной стороны, и минерализацию матрикса через экспрессию гена *BMP2* — с другой. Снижение уровней Lp(a) или окисленных липопротеинов, а также прицельное ингибирование сигнального пути (LPA1/RhoA/NF- κ B) с помощью использования моноклональных антител (алирокумаба или эволокумаба) является привлекательной перспективой предотвращения развития КАС [38]. Несмотря на наличие плеiotропных эффектов, применение статинов для замедления прогрессирования аортального стеноза с позиций доказательной медицины неоправданно [34, 39–41]. В то же время работы V.S. Vassiliou и соавт. [42], G. Thanassoulis и соавт. [43] позволяют считать Lp(a) значимым ассоциированным фактором кальцификации клапанов сердца в целом и КАС в частности. Влияние гиполипидемических препаратов на содержание Lp(a) и выраженность кальциноза клапана аорты изучаются в исследованиях FHLPA и EAVaLL [44, 45].

• **Воспаление** возникает после повреждения эндотелия и отложения липидов. Гистологически эти клетки представлены макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, располагающимися в окружении остеобластоподобных клеток и первичных узелков кальцификации. Данные позитронно-эмиссионной томографии выявили повышенный захват поврежденными створками клапанов 18-фтордезоксиглюкозы на стадиях аортального склероза и стеноза. Под влиянием окисленных липопротеинов иммунные клетки начинают секретировать провоспалительные цитокины (интерлейкин 2, 6, 1 β , фактор некроза опухолей α , матриксную металлопротеиназу), которые стимулируют интерстициальные клетки, ремоделирование матрикса, экспрессию остеогенных генов [46, 47]. Недавно было установлено, что клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом (Clonal haematopoiesis of indeterminate potential, CHIP), определяемый как наличие расширенного клона соматических клеток крови без явных гематологических аномалий, увеличивается с возрастом и сопряжен с ИБС и клапанной кальцификацией. Было показано, что наиболее часто мутирующие гены *DNMT3A* и *TET2*

(CHIP-driver mutations) повышают воспалительный потенциал циркулирующих лейкоцитов, что ассоциируется с увеличением смертности пациентов, перенесших транскатетерную имплантацию аортального клапана [48].

• **Кальцификация** в естественных условиях (*in vivo*) ингибируется клетками эндотелия клапанов благодаря синтезу оксида азота, который подавляет остеогенную трансформацию клеток интерстиция. Под влиянием неизвестных повреждающих факторов (по-видимому, окисленных липопротеинов и/или фактора некроза опухолей α) работа синтетазы оксида азота разобщается, что приводит к избыточной продукции супероксида, возникновению окислительного стресса с последующим лавинообразным кальцинозом. Как оказалось, функционирование синтетазы оксида азота и клеток эндотелия в целом находится под влиянием фермента дипептидилпептидазы-4 и инсулиноподобного фактора роста 1. При снижении уровня оксида азота уровни дипептидилпептидазы-4 увеличиваются и блокируют каскад реакций инсулиноподобного фактора роста 1, что способствует кальцификации. Защитную роль также оказывает экспрессия на поверхности клеток эндотелия трансформирующего фактора роста 1 β , который препятствует образованию кальцинирующих узелков, перенося транскрипционный фактор Sox9 внутрь ядра интерстициальных клеток. Благодаря этому становится возможным *предполагать в будущем использование статинов* для усиления выработки оксида азота эндотелием и ингибиторов дипептидилпептидазы-4, хорошо зарекомендовавших себя в качестве пероральных сахароснижающих препаратов, на ранних стадиях формирования КАС. Однако почему макрофаги неспособны резорбировать узелки кальцификации или избыточные воспалительные клетки, остается неясным [49, 50].

• **Эктопическая оссификация.** Самая перспективная возможность затормозить прогрессирование уже сформированного аортального стеноза — модификация остеогенного потенциала интерстициальных клеток. В норме после формирования сердца интерстициальные клетки находятся в «спящем» состоянии. Под влиянием вышеописанных стимулов они активируются, дифференцируются в остеобластоподобные клетки с избыточной экспрессией типичных «костных» генов, включающих Runx2, щелочную фосфатазу, остеоонтин, остеокальцин и т.п. В этом процессе участвует множество клеточных и молекулярных механизмов. Ингибирование экспрессии костных генов и формирования кальцинирующих узелков целевым подавлением генов *Alk3*, рецептора 1A костного морфогенного белка позволит подавить кальцификацию на выраженных стадиях патологического процесса. Отдельные работы на «нокаутированных» мышах с использованием целекоксиба (преимущественного ингибитора циклооксигеназы-2) для подавления синтеза простагландинов (участников сигнального пути Notch1) дают

обнадеживающие результаты. Попытки ингибировать другой сигнальный путь (лиганды Wnt5b и Wnt11), стимулирующий дифференцировку интерстициальных клеток, апоптоз и отложение кристаллов гидроксиапатита, находятся на этапе эксперимента. Несмотря на кажущуюся доступность процесса, благодаря наличию клеточных линий интерстиция в лабораторных условиях практическое его использование крайне затруднено вследствие выраженной изначальной гетерогенности клеток и невозможности предсказать их поведение при пересадке в ткань организма человека [51–53]. В ряде ретроспективных работ было высказано предположение о способности бисфосфонатов замедлять эктопический кальциноз, что послужило основанием для проведения проспективного исследования

(SALTIRE II) влияния антиостеопоротических препаратов на прогрессирование КАК [54–56].

Заключение

Будущим исследователям при планировании работ, посвященных КАК, придется учитывать результаты молекулярно-генетических исследований в сопоставлении с клиническими симптомами заболевания, показателями внутрисердечной гемодинамики и исходами оперативных вмешательств. Полученные результаты расширят наши знания о заболевании, позволят регулировать этапы патогенеза, предложат эффективные методы фармакологической коррекции, а возможно, и профилактики, что в конечном итоге улучшит качество и продолжительность жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Всемирный доклад о старении и здоровье. ВОЗ 2015. Доступно по: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789244565049_rus.pdf?sequence=10. [World report on aging and health. WHO 2015. Available by: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789244565049_rus.pdf?sequence=10. (In Russ.)].
2. Медков В.М. Демография. Учебное пособие. М.: ИНФРА-М, 2003. [Medkov V.M. Demography. Tutorial. Moscow: INFRA-M, 2003. (In Russ.)].
3. Thaden J.J., Nkomo V.T., Enriquez-Sarano M. The global burden of aortic stenosis. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56(6):565–71. DOI: 10.1016/j.pcad.2014.02.006.
4. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E. et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135(10):146–603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485.
5. Iung B., Baron G., Butchart E.G. et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro heart survey on valvular heart disease. *Eur Heart J* 2003;24(13):1231–43. DOI: 10.1016/s0195-668x(03)00201-x.
6. Карпова Н.Ю., Шостак Н.А., Рашид М.А. и др. Кальцинированный аортальный стеноз. Монография. М.: Медиа Сфера, 2011. [Karpova N.Yu., Shostak N.A., Rashid M.A. et al. Calcined aortic stenosis. Monograph. Moscow: Media Sfera, 2011. (In Russ.)].
7. Егоров И.В. Сенильный аортальный стеноз: век изучения. Современная ревматология 2007;1(1):20–5. [Egorov I.V. Senile aortic stenosis: century of studies. *Sovremennaya reumatologiya = Modern Rheumatology Journal* 2007;1(1):20–5. (In Russ.)].
8. Roberts W.C. The senile cardiac calcification syndrome. *Am J Cardiol* 1986;58(6):572–4. DOI: 10.1016/0002-9149(86)90045-7.
9. Rajamannan N.M., Evans F.J., Aikawa E. et al. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: a review and agenda for research from the national heart and lung and blood institute aortic stenosis working group. Executive summary: calcific aortic valve disease – 2011 update. *Circulation* 2011;124(16):1783–1. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.006767.
10. Eveborn G.W., Schirmer H., Heggelund G. et al. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromso study. *Heart* 2013;99(6):396–400. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302265.
11. Lindman B.R., Bonow R.O., Otto C.M. Current management of calcific aortic stenosis. *Circ Res* 2013;113(2):223–37. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300084.
12. Rajappan K., Rimoldi O.E., Camici P.G. Functional changes in coronary microcirculation after valve replacement in patients with aortic stenosis. *Circulation* 2003;107(25):3170–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000074211.28917.31.
13. Lorell B.H., Carabello B.A. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000;102(4):470–9. DOI: 10.1161/01.cir.102.4.470.
14. Carabello B.A. Is it too late to operate on the patient with valvular heart disease? *J Am Coll Cardiol* 2004;44(2):376–83. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.03.061.
15. 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):851–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.088427.
16. Czarny M.J., Resar J.R. Diagnosis and management of valvular aortic stenosis. *Clin Med Insights Cardiol* 2014;8(Suppl. 1):15–24. DOI: 10.4137/CMC.S15716.
17. Khetarpal V., Mahajan N., Madhavan R. et al. Calcific aortic valve and spontaneous embolic stroke: a review of literature. *J Neurol Sci* 2009;287(1–2):32–5. DOI: 10.1016/j.jns.2009.07.018.
18. Hudzik B., Wilczek K., Gasior M. Heyde syndrome: gastrointestinal bleeding and aortic stenosis. *CMAJ* 2016;188(2):135–8. DOI: 10.1503/cmaj.150194.
19. 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):2067–76. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312304.
20. Дземешкевич С.Л. Пороки аортального клапана у взрослых: современная патология и показания к операции. Атмосфера. Новости кардиологии 2003;(2):2–4. [Dzemeshevich S.L. Aortic valve defects in adults: modern pathology and indications for surgery. *Atmosfera. Novosti kardiologii = Atmosphere. Cardiology News* 2003;(2):2–4. (In Russ.)].
21. Мурсалимова А.И., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Особенности течения и диагностики аортального стеноза. Атмосфера. Новости кардиологии 2013;(1):10–3. [Mursalimova A.I., Gendlin G.E., Storozhakov G.I. Features of aortic stenosis course and diagnosis. *Atmosfera. Novosti kardiologii = Atmosphere. Cardiology News* 2013;(1):10–3. (In Russ.)].
22. Бокерия О.Л., Базарсадаева Т.С. Внезапная сердечная смерть и пороки митрального и аортального клапанов.

- Annals of Arrhythmology 2013;10(3):162–70. DOI: 10.15275/annaritm.2013.3.6. [Bokeria O.L., Bazarsadaeva T.S. Sudden cardiac death and defects of the mitral and aortic valves. *Annaly aritmologii = Annals of Arrhythmology* 2013;10(3):162–70. (In Russ.)].
23. Яковлев В.В., Королев Б.Е. Кальцинированные пороки аортального клапана: патогенез, клиника, диагностика, возможности лечения. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 2015;10(3):66–70. [Iakovlev V.V., Korolev B.E. Calcific aortic valve disease: pathogenesis, clinic, diagnosis, the possibility of treatment. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center* 2015;10(3):66–70. (In Russ.)].
24. Рашид М.А., Ядров М.Е., Карпова Н.Ю. и др. Эпидемиологические аспекты аортального стеноза в пожилом возрасте. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6 S.1):309. [Rashid M.A., Yadrov M.E., Karpova N.Yu. et al. Эпидемиологические аспекты аортального стеноза в пожилом возрасте. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008;7(6 S.1):309. (In Russ.)].
25. Шостак Н.А., Карпова Н.Ю., Рашид М.А. и др. Кальцинированный аортальный стеноз дегенеративного генеза – клинико-инструментальные показатели. Российский кардиологический журнал 2006;11(5):40–44. DOI: 10.15829/1560-4071-2006-5-40-44. [Shostak N.A., Karpova N.Yu., Rashid M.A. et al. Calcificated degenerative aortal stenosis: clinical and instrumental parameters. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2006;11(5):40–4. (In Russ.)].
26. Шостак Н.А., Карпова Н.Ю., Рашид М.А. Кальцинированный аортальный стеноз – принципы диагностики и лечения. Научно-практическая ревматология 2005;(5):52–4. DOI: 10.14412/1995-4484-2005–43. [Shostak N.A., Karpova N.Yu., Rashid M.A. Aortal stenosis with calcinosis – diagnostic principles and treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2005;(5):52–4. (In Russ.)].
27. Рашид М.А., Шостак Н.А., Карпова Н.Ю. и др. Кальцинированный аортальный стеноз и система свертывания крови при различных клинических проявлениях заболевания. Вестник РГМУ 2009;(7):79–82. [Rashid M.A., Shostak N.A., Karpova N.Yu. et al. Calcined aortic stenosis and blood coagulation system in various clinical manifestations of the disease. *Vestnik RGMU = Bulletin of RSMU* 2009;(7):79–82. (In Russ.)].
28. Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Шостак Н.А., Казакова Т.В. Кальцинированный аортальный стеноз и остеопороз: общие механизмы и перспективы фармакологической коррекции. Клиницист 2011;5(2):86–93. DOI: 10.17650/1818-8338-2011-2-86-93. [Karpova N.Yu., Rashid M.A., Shostak N.A., Kazakova T.V. Calcific aortic stenosis and osteoporosis: general mechanisms and perspectives of pharmacological correction. *Klinitsist = The Clinician* 2011;5(2):86–93. (In Russ.)].
29. Рашид М.А., Карпова Н.Ю., Шостак Н.А., Казакова Т.В. Кальцинированный аортальный стеноз: костный метаболизм и кальцификация аортального клапана у пожилых. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2008;1(3):65–9. [Rashid M.A., Karpova N.Yu., Shostak N.A., Kazakova T.V. Calcined aortic stenosis: bone metabolism and aortic valve calcification in elderly people. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya = Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery* 2008;1(3):65–9. (In Russ.)].
30. Анохин В.Н., Назаренко Г.И., Андропова О.В. Новые перспективы неинвазивной диагностики аортального стеноза дегенеративного генеза. Клиницист 2007;(2):4–8. [Anokhin V.N., Nazarenko G.I., Andropova O.V. New prospects for noninvasive diagnosis of aortic stenosis of degenerative genesis. *Klinitsist = The Clinician* 2007;(2):4–8. (In Russ.)].
31. Андропова О.В., Алексеева Л.А., Минушкина Л.О. Факторы риска развития и прогрессирования кальцинированного аортального стеноза. Российский медицинский журнал 2017;23(3):152–7. DOI: 10.18821/0869-2106-2017-23-3-152-157. [Andropova O.V., Alekseeva L.A., Minushkina L.O. The risk factors of development and progression of calcined aortic stenosis. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2017;23(3):152–7. (In Russ.)].
32. Otto C.M., Lind B.K., Kitzman D.W. et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999;341(3):142–7. DOI: 10.1056/NEJM199907153410302.
33. Coffey S., Cox B., Williams M.J. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt. A):2852–61. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.04.018.
34. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(22):57–185. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.536.
35. Соколов В.В., Пархоменко М.В., Ковалев А.И. и др. Сравнительная оценка методов протезирования аортального клапана у больных старше 70 лет с аортальным стенозом. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь» 2018;7(3):227–33. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-3-227-233. [Sokolov V.V., Parkhomenko M.V., Kovalyov A.I. et al. Comparative evaluation of aortic valve replacement methods in patients over 70 with aortic stenosis. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo "Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'" = Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"* 2018;7(3):227–33. (In Russ.)].
36. Амзаев С.А., Сергеев А.С., Сухов В.К. и др. Возможности интервенционной коррекции критического аортального стеноза: современное состояние проблемы и перспективы. Креативная хирургия и онкология 2017;7(1):4–10. DOI: 10.24060/2076-3093-2017-7-1-4-10. [Amzaev S.A., Sergeev A.S., Sukhov V.K. et al. Possibilities of interventional correction of critical aortic stenosis: contemporary state of problem and perspectives. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya = Creative surgery and oncology* 2017;7(1):4–10. (In Russ.)].
37. Hulin A., Hego A., Lancellotti P., Oury C. Advances in pathophysiology of calcific aortic valve disease propose novel molecular therapeutic targets (mini review). *Frontiers in cardiovascular medicine* 2018;5(21):1–8. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00021.
38. Karatasakis A., Danek B.A., Karacsonyi J. et al. Effect of PCSK9 inhibitors on clinical outcomes in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis of 35 randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2017;6(12):006910. DOI: 10.1161/JAHA.117.006910.
39. Cowell S.J., Newby D.E., Prescott R.J. et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis (SALTIRE). *N Engl J Med* 2005;352(23):2389–97. DOI: 10.1056/NEJMoa043876.
40. Rossebo A.B., Pedersen T.R., Boman K. et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis (SEAS study). *N Engl J Med* 2008;359(13):1343–56. DOI: 10.1056/NEJMoa0804602.
41. Chan K.L., Teo K., Dumesnil J.G. et al. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER trial). *Circulation* 2010;121(2):306–14. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900027.
42. Vassiliou V.S., Flynn P.D., Raphael C.E. et al. Lipoprotein(a) in patients with aortic stenosis: insights from cardiovascular magnetic resonance. *PLoS One*

- 2017;12(7):0181077.
DOI: 10.1371/journal.pone.0181077.
43. Thanassoulis G., Campbell C.Y., Owens D.S. et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2013;368(6):503–12. DOI: 10.1056/NEJMoa1109034.
 44. Lp(a) and aortic valve calcification trial (FHLPA). Available by: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02976818>.
 45. Early aortic lipoprotein(a) lowering trial (EAVaLL). Available by: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02109614>.
 46. Dweck M.R., Jones C., Joshi N.V. et al. Assessment of valvular calcification and inflammation by positron emission tomography in patients with aortic stenosis. *Circulation* 2012;125(1):76–86. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051052.
 47. Pawade T.A., Carlidge T.R., Jenkins W.S. et al. Optimization and reproducibility of aortic valve ¹⁸F-fluoride positron emission tomography in patients with aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9(10):005131. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005131.
 48. Mas-Peiro S., Hoffmann J., Fichtlscherer S. et al. Clonal haematopoiesis in patients with degenerative aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2020;41(8):933–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz591.
 49. Miller J.D., Chu Y., Brooks R.M. et al. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(10):843–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.05.043.
 50. Choi B., Lee S., Kim S.M. et al. Dipeptidyl peptidase-4 induces aortic valve calcification by inhibiting insulin-like growth factor-1 signaling in valvular interstitial cells. *Circulation* 2017;135(20):1935–50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.02427075.
 51. Acharya A., Hans C.P., Koenig S.N. et al. Inhibitory role of Notch1 in calcific aortic valve disease. *PLoS One* 2011;6(11):27743. DOI: 10.1371/journal.pone.0027743.
 52. Wirrig E.E., Gomez M.V., Hinton R.B., Yutzey K.E. COX2 inhibition reduces aortic valve calcification *in vivo*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35(4):938–47. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.305159.
 53. Kahn M. Can we safely target the WNT pathway? *Nat Rev Drug Discov* 2014;13(7):513–32. DOI: 10.1038/nrd4233.
 54. Aksoy O., Cam A., Goel S.S. et al. Do bisphosphonates slow the progression of aortic stenosis? *J Am Coll Cardiol* 2012;59(16):1452–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.024.
 55. Innasimuthu A.L., Katz W.E. Effect of bisphosphonates on the progression of degenerative aortic stenosis. *Echocardiography* 2011;28(1):1–7. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2010.01256.x.
 56. Study investigating the effect of drugs used to treat osteoporosis on the progression of calcific aortic stenosis (SALTIRE II and RANKL Inhibition in Aortic Stenosis). Available by: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02132026>.

ORCID авторов/ORCID of authors

Н.Ю. Карпова/N.Yu. Karpova: <https://orcid.org/0000-0001-7841-8966>
 М.А. Рашид/M.A. Rashid: <https://orcid.org/0000-0002-7546-4841>
 Н.С. Чипигина/N.S. Chipigina: <https://orcid.org/0000-0002-2083-0437>
 Т.В. Казакова/T.V. Kazakova: <https://orcid.org/0000-0001-7378-9709>
 А.Э. Зудилина/A.E. Zudilina: <https://orcid.org/0000-0001-5323-006X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.