

Особенности патогенеза аортального стеноза у пациентов с артериальной гипертензией

О.Б. Иртыуга, Е.В. Жидулева, Е.Е. Казакова, О.М. Моисеева

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

Иртыуга О.Б. — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории кардиомиопатий ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (ФМИЦ им. В.А. Алмазова); Жидулева Е.В. — клинический ординатор по специальности «Кардиология» ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Казакова Е.Е. — врач клинико-диагностической лаборатории ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Моисеева О.М. — доктор медицинских наук, заведующая отделом некоронарогенных заболеваний сердца, заместитель директора института сердца и сосудов ФМИЦ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: olgir@yandex.ru (Иртыуга Ольга Борисовна).

Резюме

Цель исследования — оценить влияние артериальной гипертензии на содержание остеопротегерина (ОПГ) и растворимого лиганда рецептора активатора фактора транскрипции каппа-В (RANKL) у больных с различными морфологическими вариантами аортального стеноза. **Материалы и методы.** Обследован 61 пациент с тяжелым аортальным стенозом: 31 пациент с врожденным пороком сердца, бicuspidальным аортальным клапаном (БАК) и 30 пациентов с трехстворчатым аортальным клапаном (ТАК). Контрольную группу составили 16 здоровых доноров крови и 16 пациентов без заболеваний сердечно-сосудистой системы. У всех пациентов определяли липидный профиль, сывороточный уровень С-реактивного белка ОПГ и sRANKL. **Результаты.** Артериальная гипертензия присутствовала в анамнезе у 93 % пациентов с ТАК и у 71 % больных с БАК. Во всех группах больных аортальным стенозом выявлено повышение содержания ОПГ в сыворотке крови. В то же время снижение концентрации ОПГ у пациентов с ТАК было связано с повышением артериального давления. Концентрация sRANKL была повышена только в группе больных с БАК. У пациентов с ТАК повышение артериального давления ассоциировано с ростом уровня sRANKL. **Выводы.** Артериальная гипертензия у пациентов с аортальным стенозом на фоне ТАК — один из ключевых факторов активации системы ОПГ/RANKL/RANK.

Ключевые слова: аортальный стеноз, артериальная гипертензия, биомаркеры, остеопротегерин, sRANKL.

Pathogenesis of aortic stenosis in hypertensive patients

O.B. Irtyuga, E.V. Zhiduleva, E.E. Kazakova, O.M. Moiseeva

Federal Almazov Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Federal Almazov Medical Research Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: olgir@yandex.ru (Olga B. Irtyuga, MD, PhD, the Leading Researcher at the Research Laboratory for Cardiomyopathies at the Federal Almazov Medical Research Centre).

Abstract

Objective. To assess osteoprotegerin (OPG) and soluble ligand receptor activator of transcription factor kappa-B (RANKL) levels in patients with aortic stenosis and systemic hypertension. **Design and methods.** Sixty-one patients with aortic valve stenosis (AVS) [31 patients with bicuspid aortic valve (BAV) and 30 patients with tricuspid aortic valve (TAV)] were examined. Thirty-two patients without heart diseases formed the control group. Serum levels of C-reactive protein, OPG, sRANKL and lipid profile were assessed in all patients. **Results.** Elevated blood pressure (BP) was found in 93 % patients with TAV and in 71 % patients with BAV. Serum concentration of OPG was increased in patients with TAV and BAV vs control group. OPG concentration

was negatively correlated with BP level only in patients with TAV. sRANKL level was increased only in patients with BAV. At the same time sRANKL level positively correlated with BP in patients with TAV. **Conclusion.** Systemic hypertension is the key risk factor for OPG/RANKL/RANK system activation in patients without congenital heart disease.

Key words: aortic stenosis, hypertension, serum markers, osteoprotegerin, sRANKL.

Статья поступила в редакцию: 01.12.13. и принята к печати: 16.12.13.

Введение

Аортальный стеноз — один из наиболее распространенных приобретенных пороков сердца, а дегенеративная его природа — одна из наиболее частых причин его развития. По данным различных эпидемиологических исследований при анализе общей популяции населения у пациентов старше 65 лет аортальный стеноз диагностируется в 2–7 % случаев [1, 2]. В связи с широкой распространенностью артериальной гипертензии частота сочетания аортального стеноза и повышенного артериального давления (АД) варьирует от 32 до 54 % случаев. Во многих эпидемиологических исследованиях последних лет артериальная гипертензия описана как один из основных факторов риска аортального стеноза. Отмечено, что у больных, имеющих сочетание вышеуказанных заболеваний, появление характерных для аортального стеноза симптомов происходит раньше, а дегенеративный процесс в аортальных клапанах протекает агрессивнее, чем у больных с нормальным АД [3]. Многообещающими представлялись и перспективы замедлить прогрессирование аортального стеноза, воздействуя на основные факторы риска с помощью консервативных методов [4]. Однако на сегодняшний день ни один из лекарственных препаратов в рандомизированных клинических исследованиях не доказал свою эффективность в отношении сдерживания темпов прогрессирования аортального стеноза. [5]. Поэтому протезирование аортального клапана в настоящее время остается единственным методом лечения пациентов с тяжелым аортальным стенозом. Однако оперативное лечение, выполняемое в рамках оказания высокотехнологической медицинской помощи, не только требует больших материальных затрат, но зачастую сопряжено с высокой частотой летального исхода и периоперационных осложнений. С учетом увеличения продолжительности жизни населения, сопровождающегося ежегодным ростом числа пациентов с дегенеративным аортальным стенозом и, соответственно, неуклонным увеличением количества операций по поводу этого порока, проблема аортального стеноза становится все более актуальной и требует разработки оптимальных методов профилактики, основанных на патогенезе развития заболевания. При этом механизмы, лежащие в основе кальцифи-

кации аортального клапана, до сих пор вызывают споры у большинства исследователей. По мнению ряда авторов, дегенеративный процесс в аортальных клапанах эквивалентен атеросклеротическому поражению [6, 7]. Наряду с этим, существует гипотеза, что дегенеративное поражение клапанов сердца обусловлено процессом патологической дифференцировки миофибробластов в остеобласты, что рассматривается в качестве основного компонента возрастного сердечно-сосудистого ремоделирования [8]. Предполагают, что причиной кальцификации может быть первичный дефект фосфорнокальциевого обмена. В свою очередь, кальцификация клапанов сердца и сосудов связана с изменением содержания ряда биомаркеров — остеопротегерина (ОПГ), фетуина А [9].

В систему ОПГ/RANKL/RANK входят члены семейства фактора некроза опухоли. Они регулируют активность остеобластов и остеокластов, непосредственно влияя на эндотелиальные и гладкомышечные клетки [10]. Ранее на экспериментальных животных показано, что при дефиците ОПГ развивается не только остеопороз, но и видимая кальцификация сосудов [11]. В исследовании S. Morony с соавторами (2008) на примере трансгенных мышей с гиперлипидемией, склонных к формированию аортального стеноза, продемонстрировано, что введение остеопротегерина не препятствует развитию атеросклероза, но предотвращает кальцификацию аорты с помощью механизмов, которые к настоящему времени до конца не выяснены [12].

Клинические аспекты функционирования системы ОПГ/RANKL/RANK у пациентов с аортальным стенозом в зависимости от уровня АД, а именно исследование содержания ОПГ и sRANKL в сыворотке крови вышеперечисленных пациентов, и послужили целью настоящей работы.

Материалы и методы

Работа проводилась на базе ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России. В основную группу вошли 61 пациент с тяжелым аортальным стенозом (табл. 1). Контрольную группу составили 16 практически здоровых доноров крови и 16 пациентов без заболеваний сердечно-сосудистой

системы (средний возраст $55,6 \pm 0,6$ года). Пациенты контрольной группы не имели клапанной патологии, признаков соединительнотканной дисплазии, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца в анамнезе. Исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту. Пациенты с воспалительной этиологией клапанных пороков сердца, с инфекционным эндокардитом и хронической ревматической болезнью сердца в исследование не включались. Тяжесть аортального стеноза оценивалась по стандартному протоколу трансторакального эхокардиографического исследования на аппарате Vivid 7 (GE, США) согласно Европейским и Американским рекомендациям по эхокардиографии [13]. У 21 пациента наличие бикуспидального аортального клапана (БАК) подтверждено на основании интраоперационной биопсии. У 16 пациентов с трехстворчатым аортальным клапаном (ТАК) при гистологическом исследовании выявлены признаки, характерные для атеросклеротического процесса. Основным критерием отбора пациентов с аортальным стенозом была пиковая скорость на аортальном клапане (V_{max}) более 4,0 м/с. В зависимости от анатомических особенностей аортального клапана пациенты были разделены на 2 подгруппы: первая

подгруппа — пациенты с ТАК, вторая подгруппа — пациенты с БАК. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Сывороточные уровни ОПГ (42–0402 Biomedica Osteoprotegerin) и растворимого лиганда рецептора активатора фактора транскрипции каппа-В (4442–0452 Biomedica sRANKL) определялись методом ручного планшетного иммуноферментного анализа с детекцией на планшетном ридере «BioRad 690». Уровень С-реактивного белка в сыворотке крови оценивали на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas Integra 400+» турбидиметрическим методом. Содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) в сыворотке крови определяли с использованием стандартных наборов реактивов фирмы «Abbott Clinical Chemistry». ОХС и ТГ определяли энзиматическим методом, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП — хромогенным методом.

Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, проведен с использованием прикладных статистических программ Statistica for Windows ver. 10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, США).

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Показатель	Подгруппа БАК М ± m	Подгруппа ТАК М ± m
Количество пациентов, n (%)	31 (50,8)	30 (49,2)
Средний возраст, годы	$57,3 \pm 1,0$	$59,7 \pm 0,7$
Пол, м:ж	1:1	1,1:1
Индекс массы тела, кг/м ²	$28,1 \pm 0,8$	$29,2 \pm 0,7$
Артериальная гипертензия, n (%)	22 (71)	28 (93)
Максимальные показатели САД, мм рт. ст.	163 ± 6	175 ± 5
Максимальные показатели ДАД, мм рт. ст.	95 ± 3	101 ± 2
Сахарный диабет, n	3 (9,7)	4 (13,1)
ХОБЛ, n	5 (16,1)	5 (16,7)
Курение, n	7 (22,6)	7 (23,3)
ОХС, ммоль/л	$5,84 \pm 0,26$	$5,31 \pm 0,32$
ХС-ЛПВП, ммоль/л	$1,46 \pm 0,09$	$1,47 \pm 0,15$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	$3,73 \pm 0,43$	$3,50 \pm 0,43$
ТГ, ммоль/л	$1,65 \pm 0,24$	$1,59 \pm 0,27$
Медикаментозная терапия		
ИАПФ/АРА, %	13 (41,9)	9 (30)
Бета-адреноблокаторы, %	26 (83,9)	25 (83,3)
Блокаторы кальциевых каналов, %	2 (6,5)	1 (3,3)
Статины	18 (58,1)	18 (60)

Примечание: БАК — бикуспидальный аортальный клапан; ТАК — трехстворчатый аортальный клапан; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ОХС — общий холестерин; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; АРА — антагонист рецепторов ангиотензина II.

Для показателей, имеющих приближенно нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего арифметического значения (M), средней арифметической ошибки (m) и количества признаков в группе (n). Критерий значимости устанавливался на уровне $p < 0,05$. Корреляции между парами количественных переменных оценивали, используя непараметрический критерий Спирмена. Для выявления независимого влияния на количественные показатели качественных факторов была использована процедура однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

Результаты

Соотношение пациентов с аортальным стенозом в подгруппах было практически равным с незначительным превалированием пациентов с БАК, составивших 50,8 % от общего числа обследованных. Пациенты были сопоставимы по полу, возрасту и показателям липидного спектра.

В анамнезе у 93 % больных с ТАК присутствовала артериальная гипертензия, в то время как в подгруппе БАК анамнестические указания на артериальную гипертензию фигурировали у 71 %

больных. Максимальные уровни АД, а также уровни офисного АД значимо не различались в исследуемых группах. Вместе с тем отмечалась тенденция к более высоким показателям как максимального систолического, так и диастолического АД у пациентов с ТАК (табл. 1). Все обследованные критерияльно соответствовали тяжелому аортальному стенозу, в связи с чем группы не различались по эхокардиографическим показателям, характеризующим тяжесть порока. Пациенты также не отличались по степени выраженности гипертрофии левого желудочка, которая присутствовала у всех обследованных больных аортальным стенозом (табл. 2).

По результатам анализа концентраций ОПГ и sRANKL не выявлено значимых различий у пациентов с тяжелым аортальным стенозом в зависимости от этиологии заболевания (табл. 3). Однако в сравнении с контрольной группой концентрация ОПГ в сыворотке крови была повышена как в группе пациентов с ТАК, так и с БАК. Более того, у пациентов с БАК отмечено увеличение уровня sRANKL в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой. У пациентов с ТАК концентрация sRANKL была

Таблица 2

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ С АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ

Показатель	Подгруппа БАК M ± m	Подгруппа ТАК M ± m
Vmax, м/с	4,7 ± 0,1	4,5 ± 0,1
Максимальный градиент на АК, мм рт. ст.	88,7 ± 5,1	82,3 ± 4,5
Средний градиент на АК, мм рт. ст.	53,1 ± 3,1	51,4 ± 3,5
Диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы, мм	36,9 ± 1,0	35,3 ± 0,7
Восходящий отдел аорты, мм	38,2 ± 1,6	38,5 ± 1,2
ФВ, Симпсон %	62,5 ± 1,7	62,8 ± 1,3
ИММЛЖ, г/м ²	165,3 ± 10,3	157,8 ± 8,3
ОТС, мм	0,55 ± 0,02	0,55 ± 0,03

Примечание: БАК — бicuspidальный аортальный клапан; ТАК — трехстворчатый аортальный клапан; Vmax — пиковая скорость на аортальном клапане; АК — аортальный клапан; ФВ — фракция выброса; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС — относительная толщина стенок.

Таблица 3

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КАЛЬЦИФИКАЦИИ

Показатель	Подгруппа БАК M ± m	Подгруппа ТАК M ± m	Контроль M ± m
ОПГ, пмоль/л	6,2 ± 0,5*	6,7 ± 0,5**	4,85 ± 0,3
sRANKL, пмоль/л	0,48 ± 0,03***	0,42 ± 0,03	0,38 ± 0,02
Офисное САД, мм рт. ст.	135 ± 3	141 ± 4****	128 ± 3
Офисное ДАД, мм рт. ст.	81 ± 2	83 ± 2	83 ± 1

Примечание: БАК — бicuspidальный аортальный клапан; ТАК — трехстворчатый аортальный клапан; ОПГ — остеопротегерин; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; * — $p = 0,04$ в сравнении с контрольной группой; ** — $p = 0,02$ в сравнении с контрольной группой; *** — $p = 0,008$ в сравнении с контрольной группой; **** — $p = 0,005$ в сравнении с контрольной группой.

тесно связана с офисным АД как систолическим, так и диастолическим ($r = 0,4$, $p < 0,05$ и $r = 0,38$, $p < 0,05$ соответственно). Кроме того, низкая концентрация ОПГ у больных с ТАК была ассоциирована с повышением офисного систолического АД ($r = -0,52$, $p = 0,004$). Напротив, у пациентов с БАК значимых связей между уровнем АД и содержанием ОПГ, sRANKL не выявлено.

Обсуждение

Известно, что к наиболее частым причинам аортального стеноза у лиц моложе 60 лет относятся врожденную аномалию аортального клапана, бикуспидальный клапан, который выявляется у 59 % пациентов с данным пороком [14]. В 35 % случаев врожденные мальформации аортального клапана могут быть причиной развития аортального стеноза и у лиц старше 75 лет. Однако, как свидетельствует статистика, основной причиной развития аортального стеноза, выявляемого у 43,1 % пациентов с клапанной патологией сердца, служит дегенеративное поражение ТАК, на долю которого приходится 81,9 % всех случаев аортального стеноза [15]. В настоящее исследование включены две группы пациентов с наиболее распространенной этиологией аортального стеноза. В первой группе проанализированы пациенты с БАК, во второй — с дегенеративной этиологией аортального стеноза и трехстворчатым клапаном. Ранее было установлено, что патогенез аортального стеноза включает в себя три основных этапа: атерогенез, воспаление и кальцификацию. Механическое воздействие тока крови на клапан приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, запускает механизм перекисного окисления липидов, приводит к отложению ЛПНП, миграции Т-лимфоцитов и макрофагов, приводящих в конечном итоге к остеобластной трансформации фибробластов в створках клапана [16].

В настоящее время ведется активный поиск биомаркеров, которые не только бы принимали участие в процессе кальцификации, но и отражали бы степень тяжести аортального стеноза, темпы его прогрессирования и прогноз. К числу таких биомаркеров относится и ОПГ, который, будучи одним из провоспалительных цитокинов, обладает плеiotропным действием на метаболизм костной ткани, эндокринную и иммунную системы. ОПГ, конкурентно связываясь с лигандом рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL), препятствует его связыванию с рецептором, тем самым блокируя действие транскрипционного фактора и ингибируя остеокластогенез. Будучи ингибитором кальцификации и резорбции костной ткани, ОПГ имеет большое значение в патогенезе кальцификации

аортального клапана и сосудистой стенки. Наряду с этим, сывороточная концентрация ОПГ может быть маркером эндотелиальной дисфункции, ассоциированной с классическими факторами риска, в том числе и артериальной гипертензией [17]. Таким образом, в настоящее время показано, что система ОПГ/RANKL/RANK, изначально описанная только в контексте регуляции костной ткани, также играет важную роль в процессах сосудистой и клапанной кальцификации [18].

Более высокие концентрации sRANKL в сыворотке крови больных с БАК по сравнению с контрольной группой, продемонстрированные в нашем исследовании, служат дополнительным подтверждением участия RANKL в развитии кальциноза сосудистой стенки и аортального стеноза. С другой стороны, у больных аортальным стенозом на фоне ТАК уровень sRANKL сопоставим с контрольной группой. Сходные результаты получены в исследовании M. Schoppet с соавторами (2003), в котором, несмотря на повышение ОПГ, ассоциированного с увеличением сердечно-сосудистых осложнений, концентрация sRANKL у 240 мужчин с доказанной ишемической болезнью сердца была существенно ниже, чем у пациентов без данного заболевания, и более того, отрицательно коррелировала не только с уровнем ОПГ, но и с возрастом обследованных, уровнем холестерина, АД, наличием сахарного диабета, индексом массы тела [19]. В другом, более крупном исследовании W. Lieb с соавторами (2010), проанализировав содержание ОПГ и sRANKL в сыворотке крови 3250 пациентов, пришли к выводу, что ОПГ может служить маркером кардиоваскулярных событий, в то время как повышение sRANKL ассоциировано с благоприятным в отношении сердечно-сосудистых рисков прогнозом [20]. Трактовка выявленного в настоящем исследовании изолированного повышения уровня sRANKL у пациентов с БАК с учетом ранее опубликованных исследований крайне затруднена и нуждается в дальнейшем изучении. Нельзя исключить модифицирующее влияние лекарственной терапии и, в первую очередь, терапии статинами, которые в основном получали пациенты с ТАК.

В настоящем исследовании не установлено связи между показателями АД и степенью гипертрофии левого желудочка, что в очередной раз подчеркивает различие в патогенетических механизмах формирования гипертрофии левого желудочка у пациентов с аортальным стенозом и у пациентов с изолированной артериальной гипертензией. Как показано в ряде исследований, системная гипертензия влияет на гемодинамические характеристики

потока через аортальный клапан, тем самым происходит переоценка степени тяжести аортального стеноза у пациентов с повышенным АД при эхокардиографическом исследовании [21]. Поэтому, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, рекомендуется повторное эхокардиографическое исследование на фоне нормализации уровня АД [22]. Более того, эксперты рекомендуют для того, чтобы избежать неадекватной оценки степени тяжести аортального стеноза, измерять АД перед эхокардиографическим исследованием. Вместе с тем уровень АД может влиять на скорость потока через аортальный клапан и, соответственно, на градиент, но не определять площадь отверстия аортального клапана.

По результатам проведенного нами исследования повышение АД у пациентов с ТАК ассоциировано с активацией системы ОПГ/RANKL/RANK: повышение sRANKL сопровождалось одновременным снижением ОПГ, что в очередной раз показывает значимость артериальной гипертензии как дополнительного фактора риска кальциноза аортального клапана. Несмотря на то, что в экспериментальных моделях на мышах и у пациентов с аортальным стенозом было показано, что при наличии аортального стеноза на клапанах снижается концентрация ОПГ, а его повышение было выявлено на клапанах без аортального стеноза [23, 24], в нашем исследовании в исследуемых группах концентрация ОПГ была значимо выше в сравнении с контрольной группой. Однако, во-первых, полученные нами данные соответствуют результатам К. Akat и его соавторов (2010), во-вторых, мы анализировали концентрацию ОПГ в периферической крови, в связи с чем на его содержание могли повлиять многочисленные факторы, в том числе сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, заболевания почек [25]. Но даже в периферической крови мы выявили снижение ОПГ при повышении АД у пациентов с ТАК.

Полученные нами результаты не противоречат существующим данным, показывающим отсутствие значимых связей между АД и системой ОПГ/RANKL/RANK у пациентов с БАК, что, с одной стороны, может быть обусловлено изначально меньшим процентным соотношением пациентов с артериальной гипертензией в данной группе. С другой стороны, это подтверждает существование иных механизмов формирования кальциноза аортального клапана и, в частности, теорию о роли генетических факторов в патологической дифференцировке миофибробластов при аортальном стенозе [26], что, безусловно, требует дальнейшего изучения.

Ключевым звеном развития гипертрофии левого желудочка, фиброзных изменений миокарда и ассоциированной с ними диастолической дисфункции служит, независимо от этиологии заболевания, активация ренин-ангиотензиновой системы. На примере многочисленных экспериментальных исследований показано, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) вызывали регресс гипертрофии левого желудочка, улучшали сократительную способность миокарда и сдерживали прогрессирование сердечной недостаточности. Большинство клинических исследований подтвердили способность ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) оказывать положительное влияние на гипертрофию левого желудочка, систолическую и диастолическую его дисфункцию, а также на процессы атерогенеза, улучшая прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Тем не менее из-за уменьшения сердечного выброса вследствие снижения преднагрузки, назначения ИАПФ или БРА у больных аортальным стенозом старательно избегают и считают их относительно противопоказанными из-за их вазодилатирующего действия. Результаты последнего популяционного исследования показали, что ИАПФ и БРА способствуют уменьшению частоты сердечно-сосудистых осложнений и увеличивают выживаемость пациентов с аортальным стенозом [27]. Однако подобные выводы сделаны на основе ретроспективного анализа когорты пациентов с аортальным стенозом. В настоящем исследовании 36,1 % (n = 22) пациентов принимали ИАПФ или БРА. Так как проведенное нами исследование не являлось проспективным, безопасность и эффективность терапии ИАПФ и БРА, а также ее влияние на степень прогрессирования аортального стеноза не оценивались. Однако известно, что именно у данной группы пациентов достигались наиболее оптимальные показатели офисного АД.

Наличие неконтролируемой артериальной гипертензии у пациентов с умеренным аортальным стенозом может способствовать прогрессии гипертрофии левого желудочка, которая служит одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений [28]. Ожидается, что частота выявления аортального стеноза при наличии сопутствующей артериальной гипертензии будет неуклонно расти, в том числе и в связи с увеличением продолжительности жизни и старением населения. Поэтому изучение патогенетических механизмов прогрессирования аортального стеноза, в том числе и роли системы ОПГ/RANKL/RANK, позволит разработать новые подходы к профилактике данного заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

- Iung B., Vahanian A. Valvular heart disease in elderly people // *Lancet*. — 2006. — Vol. 368, № 9540. — P. 969–971.
- Rajamannan N.M. Update on the pathophysiology of aortic stenosis // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 10, Suppl. E. — P. E4–E10.
- Шабалин А.В., Чибисова Е.А., Верещагина Г.Н. Сочетание кальцинированного стеноза аортального клапана дегенеративного генеза и артериальной гипертензии // *Бюлл. СО РАМН*. — 2008. — Т. 3, № 131. — С. 5–8. // Shabalin A.V., Chibisova E.A., Verechagin G.N. The combination of degenerative aortic valve stenosis and arterial hypertension // *Bulletin of Siberian Division of Russian Academy of Medical Science*. — 2008. — Vol. 3, № 131. — P. 5–8 [Russian].
- Moura L.M., Ramos S.F., Zamorano J.L., Barros I.M., Azevedo L.F. et al. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 49, № 5. — P. 554–561.
- Chan K.L., Teo K., Dumesnil J.G., Ni A., Tam J. 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. — Vol. 121, № 2. — P. 306–314.
- Messika-Zeitoun D., Bielik L.F., Peyser P.A. et al. Aortic valve calcification: determinants and progression in the population // *Arterioscler. Vasc. Thromb. Biol.* — 2007. — Vol. 27, № 3. — P. 642–648.
- Natorska J., Marek G., Hlawaty M. et al. Evidence for tissue factor expression in aortic valves in patients with aortic stenosis // *Pol. Arch. Med. Wewn.* — 2009. — Vol. 119, № 10. — P. 636–643.
- Caira F.C., Stock S.R., Gleason T.G. et al. Human degenerative valve disease is associated with up-regulation of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 receptor-mediated bone formation // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 47, № 8. — P. 1707–1712.
- Hofbauer L.C., Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases // *J. Am. Med. Assoc.* — 2004. — Vol. 292, № 4. — P. 490–495.
- Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin // *Circ. Res.* — 2004. — Vol. 95, № 11. — P. 1046–1057.
- Bucay N., Sarosi I., Dunstan C.R., Morony S., Tarpley J. et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification // *Genes. Dev.* — 1998. — Vol. 12, № 9. — P. 1260–1268.
- Morony S., Tintut Y., Zhang Z., Cattley R.C., Van G. et al. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in Ldlr mice // *Circulation*. — 2008. — Vol. 117, № 3. — P. 411–420.
- Baumgartner H., Hung J., Bermejo J. et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2009. — Vol. 22, № 1. — P. 1–23.
- Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve // *Heart*. — 2000. — Vol. 83, № 1. — P. 81–85.
- David R.H., Michael J.M., Kaul S. et al. ACCF/AATS/SCAI/STS Expert Consensus Document on Transcatheter Aortic Valve Replacement // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2012. — Vol. 59, № 13. — P. 1200–1254.
- Hjortnaes J., Aikawa E. Calcific aortic valve disease. — 2011. ISBN: 9535111504 9789535111504. — P. 133–162.
- Blazquez-Medela A., Garcia-Ortiz L. Osteoprotegerin is associated with cardiovascular risk in hypertension and/or diabetes // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2012. — Vol. 42, № 5. — P. 548–556.
- Lieb W., Gona Ph., Larson M.G. Biomarkers of the osteoprotegerin pathway. Clinical correlates, subclinical disease, incident cardiovascular disease, and mortality // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2010. — Vol. 30, № 9. — P. 1849–1854.
- Schoppet M., Schaefer J.R., Hofbauer L.C. Low serum levels of soluble RANK ligand are associated with the presence of coronary artery disease in men // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107, № 11. — P. e76.
- Lieb W., Gona P., Larson M.G. Biomarkers of the osteoprotegerin pathway clinical correlates, subclinical disease, incident cardiovascular disease, and mortality // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2010. — Vol. 30, № 9. — P. 1849–1854.
- Orlowska-Baranowska E. Hypertension in aortic stenosis: More questions than answers // *Cardiol. J.* — 2013. — Vol. 20, № 1. — P. 4.
- Vallhanian A., Alfieri O., Andreotti F. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force of the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2012. — Vol. 42, № 4. — P. S1–S44.
- Kaden J.J., Bickelhaupt S., Grobholz R. et al. Receptor activator of nuclear factor κ B ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2004. — Vol. 36, № 1. — P. 57–66.
- Weiss R.M., Lund D.D., Chu Y. et al. Osteoprotegerin inhibits aortic valve calcification and preserves valve function in hypercholesterolemic mice // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8, № 6. — P. e65201.
- Akat K., Kaden J.J., Schmitz F. et al. Calcium metabolism in adults with severe aortic valve stenosis and preserved renal function // *Am. J. Cardiol.* — 2010. — Vol. 105, № 6. — P. 862–864.
- Bruneau B.G. The developmental genetics of congenital heart disease // *Nature*. — 2008. — Vol. 451, № 7181. — P. 943–948.
- Nadir M.A., Wei L., Elder D.H. et al. Impact of renin-angiotensin system blockade therapy on outcome in aortic stenosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 58, № 6. — P. 570–576.
- Гончарова Н.С., Моисеева О.М., Алешина Г.М., Шляхто Е.В. Типы гипертрофии миокарда левого желудочка и система матричных металлопротеиназ у пациентов с клапанными пороками // *Артериальная гипертензия*. — 2007. — Т. 13, № 4. — С. 287–291. // Goncharova N.S., Moiseeva O.M., Aleshina G.M., Shlyakhto E.V. Type of left ventricular hypertrophy and matrix metalloproteinase in patient with valvular disease // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2007. — Vol. 13, № 4. — P. 287–291 [Russian].