

(Окончание.  
Начало в № 2 от 15.01.2014.)

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) играет ключевую роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы. Существуют две РАС: гуморальная и локальная (тканевая).

Ренин (секретируемый почками) – фермент, превращающий синтезированный в печени ангионензинген (гликопротеин) в ангиотензин I (декапептид). Ангиотензин I (AI), малоактивный сосудистый агент, под воздействием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) превращается в активный ангиотензин II (AII), или октапептид. AII выполняет ряд физиологически важных функций (сердечно-сосудистых, гуморальных и др.).

Кроме представленного классического пути образования AII существует локальная, тканевая система синтеза AII при участии химазы, катепсина G и других ферментов.

Участие AII, мощного профибротического и провоспалительного фактора, в патогенезе АС вполне очевидна, так как синтез трёх AII-генерирующих ферментов – АПФ, химазы и катепсина G, продуцируемых тучными клетками аортального клапана, значительно нарушен при АС.

Химаза и катепсин G в небольшом количестве присутствуют в нормальном аортальном клапане, способствуя AII регулировать физиологический гомеостаз экстрацеллюлярного матрикса клапана, который находится под постоянным воздействием механического стресса в течение всей жизни. Однако если синтез AII в аортальном клапане становится хронически увеличенным, склероз и кальциноз клапана будут прогрессировать. Особая роль в склерозе и кальцинозе аортального клапана, двух основных патогенетических механизмов АС, принадлежит катепсину G.

В связи с этим блокирование синтеза AII ингибиторами АПФ или блокада AI-рецепторов может способствовать предупреждению перехода склероза клапана в стадию стенозирования, а также нарастания степени стеноза. Следовательно, пациентам, имеющим ЭхоКГ-признаки склероза клапана, лёгкой или средней степени стеноза, показаны ингибиторы АПФ или блокаторы AI-рецепторов. K.D.O'Brian et al. (2004) при лёгком и умеренном КДС применяли лазортан и рамиприл. Несомненно, в этих случаях могут использоваться и другие ингибиторы АПФ. Мы предпочитаем для этой цели наиболее изученный ингибитор АПФ периндоприл.

В настоящее время установлено, что у пациентов с сохранённой функцией ЛЖ, как правило, нет заметного повышения системного уровня гормонов РАС, но наблюдается активация локальных, тканевых систем. В связи с этим ингибиторы АПФ с высокой специфичностью к тканевым АПФ являются более предпочтительными при дегенеративном процессе в аортальном клапане. К таким ингибиторам АПФ относится периндоприл, который восстанавливает баланс AII/брадикинин, снижает уровень фактора некроза опухоли альфа, что служит признаком уменьшения воспалительного процесса в эндотелии артерий. Можно предположить, что противовоспалительное действие периндоприла проявит себя и в аортальном клапане. Назначение ингибиторов АПФ целесообразно и в связи с их способностью предотвращать и реверсировать ГЛЖ и улучшать его систолическую и диастолическую функцию.

Как было отмечено ранее, возникновению дегенеративной болезни аортального клапана способствуют и другие факторы, вызывающие его повреждение. Среди них особая роль принадлежит дислипидемии, гипертензии и курению.

Повышение уровня ЛПНП и ЛП (α) способствует отложению липидов в эндотелии клапана и его повреждению.

Гипертензия, оказывая значительное давление на створки клапана и турбулентный поток большого объёма крови в зоне клапана, могут привести к повреждению эндотелия и даже к его разрыву.

Курение повышает риск повреждения клапана тем, что основные компоненты

табачного дыма – никотин и ацетальдегид, активируя тучные клетки, способствуют усилению процесса склерозирования клапана.

А поскольку в повреждении створок могут участвовать несколько факторов (дислипидемия, повышенное АД, курение) их одновременная модификация может быть особенно полезной. Рекомендации по прекращению курения должны быть категоричными.

Таким образом, при наличии у пациента начальных признаков повреждения аортального клапана (склероз), лёгкой или средней степени АС следует назначать

статины и ингибиторы АПФ. Учитывая патофизиологические особенности сочетания АС и гипертензии (нагрузка, сопротивление, повреждение клапана повышенным АД), с целью предупреждения прогрессирования ГЛЖ следует особое внимание уделять гипотензивной терапии, используя для этой цели весь арсенал современных гипотензивных средств.

Стенокардия у пациентов с лёгким и умеренным АС, как правило, обусловлена сопутствующим коронароатеросклерозом. Купирование и предупреждение приступов стенокардии в этих случаях осуществляется общепринятыми средствами (нитраты, антагонисты кальция, β-адреноблокаторы, кораксан).

**Медикаментозная терапия** резкого симптомного АС проводится в тех случаях, когда имеются противопоказания для оперативного лечения (коморбидные состояния) или пациент отказывается от операции.

При появлении клинических признаков сердечной недостаточности или увеличении объёма ЛЖ и снижения ФИ по ЭхоКГ показан дигоксин. Препарат следует назначать внутрь в малых дозах (0,125-0,25 мг/сут) в расчёте на нейромодулирующий, а не инотропный эффект, выражающийся в уменьшении симпатического влияния (снижение норадреналина) на сердце.

При наличии признаков застоя в малом и большом кругах кровообращения (хрипы в лёгких, отёки, гепатомегалия) показаны диуретики. Диуретики (предпочтителен гипотиазид) следует назначать в малых дозах во избежание гиповолемии, которая может способствовать падению инотропной функции ЛЖ из-за снижения энддиастолического давления и ортостатической гипотонии.

Существует мнение, что ингибиторы АПФ противопоказаны при резком симптомном АС в связи с возможностью развития гипотонии. Вместе с тем E.Braunwald (2005) считает, что ингибиторы АПФ с осторожностью (начиная с малых доз, постепенно достигая целевых) могут быть использованы у пациентов с систолической сердечной недостаточностью, не являющихся кандидатами на оперативное лечение.

В целях оценки переносимости и эффективности эналаприла при резком симптомном АС A.Chockalingam et al. (2004) было проведено пилотное рандомизированное двойное слепое исследование (SCOPE – AS). Конечными первичными точками исследования были гипотония, улучшение Borg dispnoe index и теста 6-минутной ходьбы; конечными точками – непереносимость, кашель, пресинкопе, улучшение функции сердца по NYHA и ЭхоКГ-показателям. Начальная доза эналаприла составила 2,5 мг с постепенным титрованием до 10 мг.

При сохранённой ЛЖ-функции эналаприл не вызывал гипотонии пресинкопе и синкопе. У 3 из 5 пациентов с ЛЖ-дисфункцией и ХСН возникла гипотензия и они были исключены из исследования. Пациенты переносившие эналаприл, демонстрировали значительное улучшение: уменьшились признаки ХСН по классификации NYHA, показатели Borg-индекса и теста 6-минутной ходьбы. Причём в

группе пациентов, имевших митральную регургитацию, улучшение было заметнее. Сделан вывод, что пациенты с резким симптомным АС хорошо переносят ингибиторы АПФ и они показаны этим больным.

β-блокаторы, в связи с их способностью снижать сократительную функцию сердца, не следует назначать.

Фибрилляция (ФП) и трепетание (ТП) предсердий (наблюдаются примерно у 10% пациентов) способствуют значительному снижению сократительной функции ЛЖ в связи с выключением активного компонента его наполнения – пропуль-

сивной функции ЛП, на долю которой при АС приходится около 27% диастолического объёма ЛЖ (вместо 10-15% у здоровых людей).

ФП и ТП могут быть связаны с дилатацией левого предсердия или с сопутствующим митральным пороком. При высоком темпе левожелудочковых сокращений могут возникнуть стенокардия и гипотония, вследствие падения инотропной и лузитропной функции сердца. В связи с этим фибрилляция и трепетание предсердий должны быть срочно устранены, предпочтительно кардиоверсией.

### Прогноз и тактика ведения пациентов

Рекомендации по ведению пациентов с бессимптомным АС противоречивы и продолжают обсуждаться. Оперативное лечение обычно не рекомендуется до появления клинических признаков, свойственных пороку. Однако общий риск смерти при бессимптомном резком АС весьма велик – при явлениях внезапной смерти умирает до 6% (29) пациентов, хотя смертность в течение года невелика и составляет менее 1% (21).

Следует заметить, что асимптомное течение резкого АС обычно весьма кратковременно. В этом контексте заслуживает внимание наблюдение P.Pallikka et al. (1990) за 113 асимптомными пациентами в течение 20 месяцев. После диагностики стеноза симптомы (стенокардия, синкопе, диспноэ) у 14% больных появились через 1 год, у 38% – после 2 лет. В другом исследовании С.М.Оtto et al. (1997) симптомы после диагностики АС появились через 3 года у 78% больных. В обоих исследованиях имелся выраженный АС – по данным ДЭхоКГ скорость кровотока в устье аорты составила  $\geq 4$  м/с, что соответствовало желудочково-аортальному градиенту в 64 мм рт.ст.

После появления симптомов отмечается крайне резкое снижение продолжительности жизни. Так, при возникновении сердечной недостаточности она составила в среднем 2 года, обмороков – 3 года, стенокардии – 5 лет (J.Ross, E.Braunwald, 1982). Независимым фактором риска внезапной смерти является ГЛЖ, способствующая возникновению потенциально опасных для жизни аритмий. Возникновение симптомов, свойственных АС, считается критическим моментом естественного течения болезни. Хирургическая коррекция АС не только устраняет симптомы, но и увеличивает продолжительность и качество жизни. Вопрос о показаниях и противопоказаниях к хирургическому лечению должен решаться кардиологом и кардиохирургом.

**Показания для имплантации аортального клапана (ИАК) при АСТ (R.O.Wopow. Рекомендации АСС/АНА, 2006)**

#### Класс I

• ИАК показана симптомным пациентам с резким АС (уровень доказательности B)

• ИАК показана симптомным пациентам с резким АС и ИБС, которым будет произведена операция АКШ (уровень доказательности C)

• ИАК показана пациентам с резким АС,

которым предстоит операция на аорте или других клапанах сердца

• ИАК рекомендуется пациентам с резким АС и ЛЖ-систолической дисфункцией – ФИ менее 0,50 (уровень доказательности C)

#### Класс IIa

• ИАК возможна у пациентов со средним АС, которым будет производиться АКШ или хирургическое вмешательство на аорте или других клапанах сердца (уровень доказательности B)

#### Класс IIb

• ИАК может быть рассмотрена у асимптомных пациентов с резким АС и

ненормальной реакцией на физическую нагрузку (т.е. появление симптомов или гипотензии (уровень доказательности C)

• ИАК может быть рассмотрена у взрослых с резким асимптомным АС, если велика вероятность быстрого прогрессирования (возраст, кальцификация клапана и ИБС) или если хирургическое лечение может стать невозможным после возникновения первых симптомов (уровень доказательности C)

• Возможность ИАК следует рассмотреть (обсудить) у больных, оперируемых методом АКШ, имеющих средний АС с умеренной или выраженной кальцификацией клапана, которая может быстро прогрессировать (уровень доказательности C)

• ИАК может считаться возможной у асимптомных пациентов с критическим АС (площадь аортального отверстия менее 0,6 см<sup>2</sup>, средний градиент давления в отверстии больше 60 мм рт.ст. и скорость струи > 5,0 м/с.), когда ожидаемая операционная смертность – 1% и менее

#### Класс III

• ИАК не рекомендуется с целью предупреждения внезапной смерти у асимптомных пациентов, которые не имеют признаков, представленных в списке рубрик IIa и IIb.

Следует считать, что у взрослых с резким симптомным кальцинированным АС эффективна только ИАК. У молодых пациентов с врождённым и ревматическим стенозом может производиться и вальвулопластика.

Послеоперационная летальность при ИАК не велика и колеблется, по данным Американской ассоциации торакальных хирургов, от 3 до 4% при изолированной ИАК и от 5,5 до 6,8% при одновременной имплантации аортального клапана и операции АКШ. Но она отчётливо зависит от квалификации и опыта хирургов. Так, в Американских хирургических центрах с большим количеством проводимых операций она составила 6%, и 13% в центрах с более низкой хирургической активностью (данные 684 госпиталей о 142 тыс. пациентов).

После операции пациент должен находиться под наблюдением кардиолога и терапевта. Следует уделять особое внимание пациентам, имевшим в предоперационном периоде ассоциацию АС с гипертензией. Как правило, у них более выражена ГЛЖ. После операции гипертензия оказывает негативное влияние на регресс ГЛЖ, особенно в тех случаях, когда лекарственная терапия неэффективна и не способна поддерживать АД на оптимальном уровне (ниже 140/90 мм рт.ст.) Не корригируемая гипертензия может способствовать развитию СН.

Следует заметить, что в тех случаях, когда у симптомных пациентов с резким АС имеется и атеросклеротический стеноз сонной артерии, требующий хирургической коррекции, вначале следует произвести ИАК, а в последующем рассмотреть вопрос о возможном хирургическом лечении стеноза артерии.

**Геннадий КУЗНЕЦОВ**

профессор кафедры факультетской терапии.

Самарский государственный медицинский университет.