

Обзоры

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.132-007.271-003.84-02

Андропова О.В.¹, Алексеева Л.А.¹, Минушкина Л.О.²

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ КАЛЬЦИНИРОВАННОГО АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА

¹ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, 119149, г. Москва;²ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ, 121359, г. Москва

♦ Кальцинированный аортальный стеноз (КАС) — одно из самых часто встречающихся сердечно-сосудистых заболеваний с неблагоприятным прогнозом течения. Современные представления о факторах риска развития, патогенезе и течении заболевания, начинающегося с воспаления и эндотелиальной дисфункции и завершающегося костной метаплазией, позволят определить перспективные направления замедления прогрессирования КАС. Высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, ассоциированных с кальцинозом клапанного аппарата сердца, наличие сопутствующих заболеваний, затрудняющих хирургическую коррекцию клапанных нарушений, делают особенно актуальным поиск причин развития и прогрессирования эктопической кальцификации аортального клапана, создание стратегии модификации факторов риска, предупреждения прогрессирования ранних клапанных нарушений и недостаточности кровообращения. В обзоре рассмотрены основные клинические факторы, ассоциированные с развитием КАС, значение генетического полиморфизма в формировании этого порока сердца, а также основные патогенетические механизмы его прогрессирования.

Ключевые слова: обзор; кальцинированный аортальный стеноз; факторы риска развития КАС.

Для цитирования: Андропова О.В., Алексеева Л.А., Минушкина Л.О. Факторы риска развития и прогрессирования кальцинированного аортального стеноза. *Российский медицинский журнал*. 2017; 23 (3): 152—157.

DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-3-152-157>

Для корреспонденции: Андропова О.В., канд. мед. наук, врач-кардиолог кардиологического отделения ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, Москва, E-mail: o.andropova@vipmed.ru

Andropova O.V.¹, Alekseeva L.A.¹, Minushkina L.O.²

THE RISK FACTORS OF DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF CALCINED AORTIC STENOSIS

¹The polyclinic №1 of the executive office of the President of the Russian Federation, 119149, Moscow, Russian Federation;²The training research medical center of the executive office of the President of the Russian Federation, 121359, Moscow, Russian Federation

♦ The calcined aortic stenosis is one the most frequently occurring cardio-vascular diseases with unfavorable prognosis of course. The modern concepts about risk factors of development, pathogenesis and course of disease starting with inflammation and endothelial dysfunction and terminating with bone metaplasia permit determining prospective directions of deceleration of progression of calcined aortic stenosis. The high risk of unfavorable cardio-vascular occurrences associated with calcinosis of valvular apparatus of heart, availability of concomitant diseases making difficulties for correction of valvular impairments makes searching for causes of development and progression of ectopic calcification of aortic valve especially actual. The development of strategy of modification of risk factors and prevention of progression of early valvular impairments and blood circulation insufficiency are actual to the same extent. The review considers main clinical factors associated with development of calcined aortic stenosis, significance of genetic polymorphism in development of this heart disease and also main pathogenic mechanisms of its progressing.

Keywords: review; calcined aortic stenosis; risk factors; development of calcined aortic stenosis.

For citation: Andropova O.V., Alekseeva L.A., Minushkina L.O. The risk factors of development and progression of calcined aortic stenosis. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2017; 23(3): 152—157. (In Russ.) DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-3-152-157>

For correspondence: Olesya V. Andropova, candidate of medical sciences, cardiologist of the cardiology department the polyclinic №1 of the executive office of the President of the Russian Federation, 119149, Moscow, Russian Federation, E-mail: o.andropova@vipmed.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 10.09.16

Accepted 27.09.16

Кальцинированный (неревматический, дегенеративный, сенильный) аортальный клапанный стеноз (КАС) широко распространен в мире. КАС занимает третье место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний после артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца. Кальцификацию аортального клапана (АК) выявляют у 26% лиц в возрасте 65—75 лет, в то время как КАС диагностируют только у 2% населения того же возраста. В возрасте старше 75 лет увеличивается частота

выявления как кальцинированного АК до 29—43%, так и КАС до 8,9% [1—10].

Независимо от степени стенозирования аортального отверстия кальцификация АК почти в 2 раза увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (см. таблицу).

Единственным методом лечения аортального стеноза тяжелой степени, позволяющим увеличить продолжительность жизни пациентов и улучшить ее качество, яв-

Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с кальцификацией АК

Исследование (год, число пациентов)	Сердечно-сосудистые осложнения	Кальцификация АК, %	Контроль, %	Относительный риск (95% доверительный интервал)
Otto C. [1] (1999, $n = 5621$)	Инфаркт миокарда	1,6	0,9	RR 1,4 (1,07—1,83)
	Инсульт	1,6	1,0	RR 1,25 (0,96—1,64)
	Сердечно-сосудистая смертность	1,4	0,6	RR 1,52 (0,96—1,64)
	Общая смертность	3,7	1,9	RR 1,35 (1,12—1,61)
Aronow W. [10] (1999, $n = 1980$)	Инфаркт миокарда, внезапная смерть	13,9	8,16	RR 1,76 (1,12—2,05)
Owens D. [6] (2012, $n = 6685$)	Инфаркт миокарда, остановка сердца	6,9	1,9	HR 1,41 (0,98—2,02)
	Инсульт	3,6	1,2	HR 1,38 (0,84—2,27)
	Сердечно-сосудистая смертность	0,38	0,05	HR 2,51 (1,22—5,21)
Völzke H. [9] (2010, $n = 2081$)	Сердечно-сосудистая смертность	1,0	0,21	HR 1,87 (1,12—3,11)
	Общая смертность	2,51%	0,761	HR 1,40 (1,06—1,85)

ляется протезирование АК. При не выполнении хирургической коррекции порока у пациентов с КАС смертность в первый год составляет 50%, достигая 70—80% в течение второго года наблюдения [11—13].

Ежегодно в медицинских центрах Европы выполняют около 40 000 операций, в США — более 65 000 [13, 14]. Сводных статистических данных о проведенных операциях в России нет. Несмотря на значительное количество выполняемых операций, число пациентов с симптоматическим аортальным стенозом, которым не проводят протезирование АК из-за высокого хирургического риска, тяжести сопутствующих заболеваний, сложности оценки стадии порока или отказа самих пациентов от вмешательства, достигает 33—60% [15—19].

Высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, ассоциированных с кальцинозом клапанного аппарата сердца, наличие сопутствующих заболеваний, затрудняющих хирургическую коррекцию клапанных нарушений, делают особенно актуальным поиск причин развития и прогрессирования эктопической кальцификации АК, создание стратегии модификации факторов риска, предупреждения прогрессирования ранних клапанных нарушений и недостаточности кровообращения.

Факторы, ассоциированные с развитием и прогрессированием КАС

В патогенезе КАС обсуждается значение анатомических, клинических и генетических факторов риска развития и прогрессирования заболевания.

Анатомические факторы риска

Двустворчатый АК является одной из часто встречающихся (диагностируют у 0,5—2,0% населения в США, соотношение мужчин и женщин 3:1) и благоприятно протекающих аномалий развития створок АК. Продолжительность жизни пациентов с двустворчатым АК сопоставима с таковой общей популяции. Процесс кальцификации клапана, начинающийся с эндотелиальной дисфункции и завершающийся костной метаплазией, характерен как для двустворчатого, так и трехстворчатого АК. Принципиальным отличием являются раннее начало (в возрасте 40 лет) и более высокая скорость прогрессирования клапанных нарушений у пациентов с двустворчатым АК [20, 21].

По данным проспективного исследования Euro Heart Survey (2003), объединившего 5001 пациента с заболеваниями клапанов из 25 стран Европы, в том числе из Рос-

сии (85 пациентов), наиболее часто выявляемыми были пороки аортального и митрального клапанов. В подгруппе пациентов с изолированными клапанными пороками без предшествующих оперативных вмешательств аортальный стеноз диагностирован у 1197, аортальная регургитация — у 369, митральный стеноз — у 336 и митральная регургитация — у 877 пациентов. Основная причина формирования аортального стеноза — дегенеративная кальцификация АК (81,9%), значительно реже встречались постревматические стенозы (11,2%). Третьим по частоте выявления был аортальный стеноз, возникший у пациентов с врожденной аномалией развития — двустворчатым АК (5,4%) [22].

В двух других проспективных исследованиях число пациентов с двустворчатым АК и гемодинамическими нарушениями составило соответственно 4,5 и 11,5% [23, 24].

Клинические факторы риска

Результаты популяционных исследований, проведенных в США, показали, что независимыми клиническими факторами, связанными с развитием склероза и кальциноза АК, были возраст (двукратное увеличение риска развития каждые 10 лет у пациентов старше 65 лет), мужской пол (двукратное увеличение риска), курение (увеличение риска на 35%), АГ (увеличение риска на 20%). Статистически достоверные корреляции были также выявлены между кальцификацией АК и метаболическим синдромом и сахарным диабетом, концентрацией липопротеина (а) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) [1, 4, 25—27].

Аналогичные результаты (значимые факторы риска развития кальциноза АК и фиброзного кольца митрального клапана — возраст, гиперхолестеринемия, анамнез АГ и сахарного диабета) были получены в исследованиях, проведенных в Европе. Единственным отличием оказалось более частое выявление кальцификации клапанов у женщин [2, 3].

АГ является независимым фактором риска прогрессирования кальцификации аортального клапана. 20—30 лет назад АГ наблюдали только у 32—46% пациентов с аортальным стенозом [28, 29], в исследованиях последнего десятилетия АГ отмечают у 64—83% пациентов [18, 30].

В исследовании SEAS (Simvastatin Ezetimibe in Aortic Stenosis) у 965 пациентов из 1873 включенных в анализ была зарегистрирована АГ (51,5%) [24]. При последующем анализе данных участников этого иссле-

дования исключение 257 человек привело к значительному изменению соотношения пациентов с нормальным и повышенным артериальным давлением (АД). У 1340 (82,9%) пациентов из 1616 была зарегистрирована АГ. При сочетании КАС и АГ получено двукратное увеличение смертности ($p < 0,01$) и увеличение на 56% нефатальных инфарктов и инсультов ($p < 0,01$) по сравнению с пациентами с нормальным АД [31].

Описано прогрессирование кальцификации клапанных структур сердца при длительной лучевой терапии органов средостения, хронической болезни почек с развитием почечной недостаточности, при нарушениях минерального обмена.

По данным P. Raggi и соавт. и A.Y.-M. Wang и соавт., у 45% пациентов с терминальной почечной недостаточностью был выявлен кальциноз митрального клапана, у 34% — аортального, у 21% — кальциноз двух клапанов. При наличии кальциноза клапанов значительно увеличивалась смертность от сердечно-сосудистых заболеваний: от 3% у пациентов без кальциноза и до 22% у пациентов с кальцинозом клапанов сердца. У пациентов, получавших лечение программным диализом, скорость прогрессирования аортального стеноза была значительно выше, чем у пациентов без диализа ($0,28 \pm 0,25$ и $0,13 \pm 0,15$ м/с/год, $p = 0,0001$) [13, 32—34]. Полученные данные, отличающиеся от результатов популяционных исследований, свидетельствуют о том, что хроническая почечная недостаточность и длительность проведения гемодиализа являются достоверными факторами риска кальцификации клапанного аппарата сердца и значительного увеличения смертности пациентов.

В ранее проведенных исследованиях получены противоречивые сведения о наличии взаимосвязи между кальцинозом АК и нарушением минерального обмена. M. Lindroos и соавт. и N. Sugihara и соавт. связывали кальцификацию АК с прогрессированием остеопороза [3, 35].

В проспективном исследовании Helsinki Ageing Study уровень паратгормона был достоверно выше у пациентов с кальцинозом АК, а повышенная концентрация кальция в сыворотке являлась предиктором стенозирования аортального отверстия [3].

K. Akat и соавт., кроме более высокой концентрации кальция ($2,63 \pm 0,28$ и $2,48 \pm 0,23$ ммоль/л, $p < 0,01$), выявили статистически значимое увеличение уровня фосфора ($1,56 \pm 0,33$ и $1,38 \pm 0,26$ ммоль/л, $p < 0,01$) и остеопротегерина ($9,94 \pm 5,96$ и $6,73 \pm 4,28$ пмоль/л, $p = 0,009$) у пациентов с аортальным стенозом, но более низкое содержание паратгормона, чем у пациентов контрольной группы [36].

Результаты исследования N. Sugihara и соавт. подтвердили различия в показателях гормонального гомеостаза кальция у пациентов с разной степенью кальцификации клапанов и достоверное снижение плотности костной ткани при сочетании кальциноза АК и митральным кольца [35]. Еще в одном наблюдении потенциальными факторами, ассоциированными с прогрессированием КАС, были увеличение экскреции дезоксипиридинолина, концентрации щелочной фосфатазы и ее костной фракции (лабораторных показателей ремоделирования внеклеточного матрикса), а также низкий уровень ионизированного кальция и снижение плотности костной ткани [37]. Другим авторам выявить нарушения минерального обмена у пациентов с КАС не удалось [2, 4, 38, 39]. Поэтому взаимосвязь между кальцификацией

АК, нарушениями минерального обмена и остеопорозом требует дальнейшего изучения.

Значительно реже кальцификацию АК с последующим стенозированием аортального отверстия могут вызывать такие заболевания, как инфекционный эндокардит, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, семейная гиперхолестеринемия, наследственный глюкоцереброзидоз (болезнь Гоше), наследственный дистопический липоидоз (болезнь Фабри), охроноз, гиперпаратиреоз, деформирующая остеодистрофия (болезнь Педжета), кальцифилаксия, опухоли клапанов и карциноид сердца [13, 40].

Генетические факторы

В последнее десятилетие активно изучается полиморфизм генов, ассоциированных с развитием двусторчатого АК, системной воспалительной реакции, участвующих в регуляции минерального обмена. Уже известно о рестрикционном полиморфизме BsmI, TaqI и FocI гена-рецептора витамина D, ассоциированном с нарушением роста и дифференцировки остеоцитов, изменением всасывания кальция в кишечнике, секреции паратгормона, что способствует уменьшению минеральной плотности костной ткани. Генетический полиморфизм обнаружен и в гене рецептора кальцитонина, генов двух типов коллагена, гена аполипопротеина E, паратгормона, остеокальцинина, а также выявлены специфические мутации гена NOTCH-1 [13, 41—47].

В 2013 г. был опубликован анализ генома у 6942 пациентов с кальцинозом АК и 3795 пациентов с кальцинозом митрального клапана, выявленных методом компьютерной томографии у участников исследования "Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE)". Впервые в ходе геномного сканирования был проведен анализ почти 2,5 млн однонуклеотидных полиморфизмов и найдена единичная мутация ДНК в локусе rs10455872 гена липопротеина (a), ассоциированная с развитием КТ-верифицированной кальцификации АК и аортального стеноза.

Данный полиморфный маркер показал свою значимость в развитии кальцификации АК (минорный аллель G, частота встречаемости 0,07, отношение шансов 2,05 при 95% доверительном интервале 1,63—2,57 и значении $p = 9 \cdot 10^{-10}$) в когортах как белых европеоидов, так и афроамериканцев и испанцев ($p < 0,05$ для всех сравниваемых групп). Поэтому был сделан вывод о том, что ассоциация генетически детерминированного уровня липопротеина (a) в крови и кальцификации АК может свидетельствовать о его роли в развитии процесса кальцификации и быть показателем оценки генетического риска кальцификации АК и аортального стеноза. Учитывая тот факт, что ранее выявлена связь между носительством минорного аллеля, повышением уровня липопротеина (a) и увеличением риска развития ИБС, авторы считают, что общим в развитии атеросклероза и аортального стеноза является генетический дефект метаболизма липидов [48].

В 2014 г. опубликованы результаты расширенного анализа, в который, кроме CHARGE consortium (6942 пациента), были включены данные Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (2527 больных, период наблюдения с 2000 по 2012 г.), Age Gene/Environment Study-Reykjavik (3120 больных, период наблюдения с 2000 по 2012 г.) и Malmö Diet and Cancer Study (28 461 больной, период наблюдения с 1991 по 2010 г.) [49].

У пациентов с генетической предрасположенностью к повышению уровня ХС-ЛПНП в 1,38—2,78 раза чаще выявляли кальцификацию АК. При низком уровне ХС-ЛПНП аортальный стеноз диагностировали у 1,3—1,9% пациентов, в то время как при высоком уровне ХС-ЛПНП число пациентов с аортальным стенозом возрастало до 2,4—2,6%. Следует отметить, что статистически значимая связь ($p = 0,007$, $p = 0,02$, $p = 0,009$) была только между кальцификацией АК/аортальным стенозом и уровнем ХС-ЛПНП. Выявить ассоциации между уровнем ХС-ЛПНП, триглицеридов и кальцификацией АК не удалось [49].

Прогрессирование заболевания: от начальных проявлений к тяжелому стенозу

Результаты современных исследований позволяют представить развитие КАС как прогрессирующий процесс: воспаление — фиброз — кальцификация. Однако до настоящего времени не удалось установить механизмы, запускающие у 21—26% пожилых пациентов кальцификацию АК, длительность стадии факторов риска и склероза АК до перехода у 9—15% пациентов в стадию аортального стеноза. В отличие от «достенотических» стадий этапы кальцификации АК, приводящие к развитию и прогрессированию аортального стеноза, достаточно хорошо изучены.

На ранних стадиях склерозирования и кальцификации АК происходит повреждение эндотелия с разрушением эластической мембраны, которое приводит к изменению ориентации волокон коллагена и активному проникновению Т-лимфоцитов (с рецепторами к интерлейкину-2) и макрофагов в зону повреждения. В субэндотелиальном и более глубоком фиброзном слое появляются модифицированные липопротеиды низкой плотности, липопротеин (а), ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и ангиотензин II [13, 50, 53—58]. Окислительная модификация липопротеидов низкой плотности увеличивает их цитотоксичность и способность поддерживать высокую интенсивность воспалительного процесса и последующую кальцификацию внеклеточного матрикса. Примечателен факт, что катепсин G и рецепторы на миофибробластах к ангиотензину II выявляют и в нативных клапанах, и в кальцинированных клапанах, повышение их концентрации соответствует тяжести кальцификации, в то время как АПФ удается идентифицировать в клапане только при формировании аортального стеноза [55, 57—60].

Появление молекул адгезии ускоряет высвобождение провоспалительных цитокинов из Т-хелперов и макрофагов (ФНО α , TGF β , интерлейкин-1 β , лейкотриены, простагландин D2). В зоне кальцификации возрастает концентрация С-реактивного протеина, металлопротеиназ и проангиогенных пептидов, в поврежденном эндотелии возникают фокусы с микрокристаллами гидроксиапатита. Гибель эндотелиоцитов происходит по механизму апоптоза и тесно связана с тяжестью эндотелиального повреждения [46, 53, 61—64]. Еще одним участником многоуровневого ремоделирования и кальцификации внеклеточного матрикса АК является тенасцин-С, значительные количества которого определяют в фокусах пролиферации миофибробластов [60, 62, 65].

Тяжесть кальцификации АК коррелирует со степенью тяжести аортального стеноза, развитием клинической симптоматики и неблагоприятными исходами заболевания. На завершающей стадии кальцификации клапана

(оссификация или активное костное ремоделирование) происходят не только неоангиогенез, кальцификация пузырьков матрикса и апоптических телец после гибели фибробластов, но и трансформация тучных и «пенистых» клеток в «клетки кальцификации клапана», содержащие остеопонтин, остеонектин, остеокальцин, костный морфогенетический протеин-2 α и щелочную фосфатазу. При этом некоторые гликофосфопротеины, например остеопонтин, активно участвуют и в воспалительных реакциях, и в эктопической кальцификации [46, 54, 56, 61, 66].

Во всех трех слоях клапана увеличивается содержание фибробластов и фибробластоподобных интерстициальных клеток, под влиянием Wnt3-Lrp5- β -катенина снижается продукция остеопротегерина и соответственно повышается активность лиганда активатора рецепторов нуклеарного фактора каппа В (NF- κ B) — RANKL, Runx 2-cbfa1 2 (Runx-2/NOTCH-1) и ФНО α , ускоряется дифференцировка фибробластов и миофибробластов в остеобласты. Остеопротегерин, один из представителей семейства рецепторов ФНО α , продуцируется сосудистыми гладкомышечными клетками и остеобластами и играет ключевую роль в процессе образования и резорбции костной ткани. Остеопротегерин блокирует связывание RANKL с RANK и уменьшает потерю костной ткани. В пораженных створках определяют элементы костной метаплазии, фокусы зрелой губчатой костной ткани и эндохондральной оссификации с рядом расположенными новообразованными сосудами (неоангиогенез) [36, 43, 47, 50, 57, 60, 67, 68].

Таким образом, в патогенезе КАС пусковым фактором является процесс воспаления, который вызывает нарушение баланса между образованием и разрушением внеклеточного матрикса. Происходит ремоделирование внеклеточного матрикса — дезорганизация коллагена, фрагментация эластина, фиброз, эктопическая кальцификация и/или оссификация клапанных структур. Все эти процессы приводят к уменьшению площади аортального отверстия и возникновению гемодинамических нарушений и клинических симптомов [13, 47, 50—52, 61].

Выявленные изменения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), гормонального гомеостаза кальция, липидного обмена и иммунной реактивности позволяют предполагать, что препараты, используемые для блокады РААС и замедления костной резорбции, могут оказаться эффективными в предупреждении развития и прогрессирования КАС. Перспективно создание специфических ингибиторов остеопонтина и щелочной фосфатазы, дальнейшее изучение генетического полиморфизма и возможность его коррекции. Еще одно потенциально возможное направление предупреждения прогрессирования КАС — использование моноклональных антител к тенасцину-С, замедляющих минерализацию структур АК. Но только проспективные рандомизированные клинические исследования определяют место этих препаратов в клинической практике.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 1—36, 38—68 см. REFERENCES)

37. Андропова О.В., Полубенцева Е.И., Анохин В.Н. Факторы, способствующие развитию дегенеративного аортального клапанного стеноза. *Клиническая медицина*. 2005; 83 (6): 51—4.

REFERENCES

- Otto C.M., Lind B.K., Kitzman D.W., Gersh B.J., Siscovick D.S. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341 (3): 142—7.
- Boone A., Cheriex E., Lodder J., Kessels F. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification mitral annulus or aortic valve. *Heart.* 1997; 78 (5): 472—4.
- Lindroos M., Kupari M., Valvanne J., Strandberg T., Heikkilä J., Tilvis R. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur. Heart J.* 1994; 15 (7): 865—70.
- Stewart B.F., Siscovick D., Lind B.K., Gardin J.M., Gottdiener J.S., Smith V.E. et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29 (3): 630—4.
- Olsen M.H., Wachtell K., Bella J.N., Gerds E., Palmieri V., Nieminen M.S. et al. Aortic valve sclerosis relates to cardiovascular events in patients with hypertension (a LIFE substudy). *Am. J. Cardiol.* 2005; 95 (1): 132—6.
- Owens D.S., Budoff M.J., Takasu J., Shavelle D.M., Carr J.J. et al. Aortic valve calcium independently predicts coronary and cardiovascular events in a primary prevention population. *JACC. Cardiovasc. Imaging.* 2012; 5 (6): 619—25.
- Everborn G.W., Schirmer H., Heggelund G., Lunde P., Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromsø Study. *Heart.* 2013; 99 (6): 396—400.
- Kearney K., Sigurdsson S., Eiriksdottir G., O'Brien K.D., Gudnason V., Owens D.S. Incidence and Progression of Aortic Valve Calcification among the Elderly: a Prospective Analysis of the Age, Gene-Environment Susceptibility (AGES)-Reykjavik Study. *Circulation.* 2012; 126: A17756.
- Völzke H., Haring R., Lohrbein R., Wallaschofski H., Reffelmann T., Empen K. et al. Heart valve sclerosis predicts all-cause and cardiovascular mortality. *Atherosclerosis.* 2010; 209 (2): 606—10.
- Aronow W.S., Ahn C., Shirani J., Kronzon I. Comparison of frequency of new coronary events in older subjects with and without valvular aortic sclerosis. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83 (4): 599—600.
- Kodali S.K., Williams M.R., Smith C.R., Svensson L.G., Webb J.G., Makkar R.R. et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (18): 1686—95.
- Makkar R.R., Fontana G.P., Jilaihawi H., Kapadia S., Pichard A.D., Douglas P.S. et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (18): 1696—704.
- Otto C.M., Prendergast B. Aortic-valve stenosis — from patients at risk to severe valve obstruction. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (8): 744—56.
- Aggeli C., Lampropoulos K., Stefanadis C. Aortic stenosis and hypertension: is there any relationship? *Hellenic. J. Cardiol.* 2009; 50 (1): 1—2.
- Bach D.S. Prevalence and characteristics of unoperated patients with severe aortic stenosis. *J. Heart Valve Dis.* 2011; 20: 284—91.
- Bach D.S., Siao D., Girard S.E., Duvernoy C., McCallister B.D. Jr., Gualano S.K. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: the potential role of subjectively overestimated operative risk. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2009; 2 (6): 533—9.
- Malouf J., Le Tourneau T., Pellikka P., Sundt T.M., Scott C., Schaff H.V. et al. Aortic valve stenosis in community medical practice: determinants of outcome and implications for aortic valve replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 144 (6): 1421—7.
- Perera S., Wijesinghe N., Ly E., Devlin G., Pasupati S. Outcomes of patients with untreated severe aortic stenosis in real-world practice. *N. Z. Med. J.* 2011; 124 (1345): 40—8.
- van Geldorp M.W.A., van Gameren M., Kappetein A.P., Arabkhanian B., de Groot-de Laat L.E., Takkenberg J.J. et al. Therapeutic decisions for patients with symptomatic severe aortic stenosis: room for improvement. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2009; 35 (6): 953—7.
- Siu S.C., Silversides C.K. Bicuspid Aortic Valve Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (25): 2789—800.
- Michelen H.I., Prakash S.K., Della Corte A., Bissell M.M., Anavekar N., Mathieu P. et al. Bicuspid aortic valve: identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the International Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon). *Circulation.* 2014; 129 (25): 2691—704.
- Iung B., Baron G., Butchart E.G., Delahaye F., Gohlke-Bärwolf C., Levang O.W. 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.
- Mohler E.R. 3rd, Wang H., Medenilla E., Scott C. Effect of statin treatment on aortic valve and coronary artery calcification. *J. Heart Valve Dis.* 2007; 16 (4): 378—86.
- Rossebø A.B., Pedersen T.R., Boman K., Brudi P., Chambers J.B., Egstrup K. et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (13): 1343—56.
- Otto C.M., Burwash I.G., Legget M.E., Munt B.I., Fujioka M., Healy N.L. et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation.* 1997; 95 (9): 2262—70.
- Katz R., Budoff M.J., Takasu J., Shavelle D.M., Bertoni A., Blumenthal R.S. et al. Relationship of metabolic syndrome with incident aortic valve calcium and aortic valve calcium progression: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes.* 2009; 58 (4): 813—9.
- Owens D.S., Katz R., Takasu J., Kronmal R., Budoff M.J., O'Brien K.D. Incidence and progression of aortic valve calcium in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am. J. Cardiol.* 2010; 105 (5): 701—8.
- Antonini-Canterin F., Huang G., Cervesato E., Faggiano P., Pavan D., Piazza R. et al. Symptomatic aortic stenosis: does systemic hypertension play an additional role? *Hypertension.* 2003; 41 (6): 1268—72.
- Ikram H., Marshall D.E., Moore S.M., Bones P.J. Hypertension in valvular aortic stenosis. *N. Z. Med. J.* 1979; 89 (632): 204—7.
- Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P. 3rd, Guyton R.A. et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 148 (1): e1—e132.
- Rieck A.E., Cramariuc D., Boman K., Gohlke-Bärwolf C., Staal E.M., Lønnebakken M.T. et al. Hypertension in aortic stenosis: implications for left ventricular structure and cardiovascular events. *Hypertension.* 2012; 60 (1): 90—7.
- Raggi P., Boulay A., Chasan-Taber S., Amin N., Dillon M., Burke S.K. et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39 (4): 695—701.
- Wang A.Y., Wang M., Woo J., Lam C.W., Li P.K., Lui S.F. et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14 (1): 159—68.
- Antonini-Canterin F., Popescu B.A., Huang G., Korceva-Miertusova R., Rivaben D., Faggiano P. et al. Progression of aortic valve sclerosis and aortic valve stenosis: what is the role of statin treatment? *Ital. Heart J.* 2005; 6 (2): 119—24.
- Sugihara N., Matsuzaki M., Kato Y. The relation between bone calcium metabolism and senile aortic valve calcification. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 1992; 29 (5): 403—10. (in Japanese)
- Akat K., Kaden J.J., Schmitz F., Ewering S., Anton A., Klomfuss S. et al. Calcium metabolism in adults with severe aortic valve stenosis and preserved renal function. *Am. J. Cardiol.* 2010; 105 (6): 862—4.
- Andropova O.V., Polubentseva E.I., Anokhin V.N. Factors contributing to the development of degenerative aortic valve stenosis. *Klinicheskaya meditsina.* 2005; 83 (6): 51—4. (in Russian)
- Nassimiha D., Aronow W.S., Ahn C., Goldman M.E. Association of coronary risk factors with progression of valvular aortic stenosis in older persons. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87 (11): 1313—4.
- Novaro G.M., Katz R., Aviles R.J., Gottdiener J.S., Cushman M., Psaty B.M. et al. Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: the Cardiovascular Health Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50 (20): 1992—8.
- Boudoulas H. Etiology of valvular heart disease. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2003; 1 (4): 523—32.
- Oertlepp J.R., Hoffmann R., Ohme F., Lauscher J., Bleckmann F., Hanrath P. The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis. *Heart.* 2001; 85 (6): 635—8.
- Ralston S.H. The impact of the human genome on endocrinology. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 2460—6.

43. Rajamannan N.M., Subramaniam M., Rickard D., Stock S.R., Donovan J., Springett M. et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation*. 2003; 107 (17): 2181—4.
44. Ortlepp J.R., Schmitz F., Mevissen V., Weiss S., Huster J., Dronskowski R. et al. The amount of calcium-deficient hexagonal hydroxyapatite in aortic valves is influenced by gender and associated with genetic polymorphisms in patients with severe calcific aortic stenosis. *Eur. Heart J*. 2004; 25 (6): 514—22.
45. Orłowska-Baranowska E., Placha G., Gaciong Z., Baranowski R., Zakrzewski D., Michalek P. et al. Influence of ACE I/D genotypes on left ventricular hypertrophy in aortic stenosis: gender-related differences. *J. Heart. Valve Dis.* 2004; 13 (4): 574—81.
46. Mohler E.R. 3rd, Gannon F., Reynolds C., Zimmerman R., Keane M.G., Kaplan F.S. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*. 2001; 103 (11): 1522—8.
47. Rajamannan N.M., Evans F.J., Aikawa E., Grande-Allen K.J., Demer L.L., Heistad D.D. 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—91.
48. Thanassoulis G., Campbell C.Y., Owens D.S., Smith J.G., Smith A.V., Peloso G.M. et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (6): 503—12. Smith J.G., Luk K., Schulz
49. C.A., Engert J.C., Do R., Hindy G. et al. Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. *JAMA*. 2014; 312 (17): 1764—71.
50. Dweck M.R., Boon N.A., Newby D.E. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (19): 1854—63.
51. Helske S., Kupari M., Lindstedt K.A., Kovanen P.T. Aortic valve stenosis: an active atheroinflammatory process. *Curr. Opin. Lipidol.* 2007; 18 (5): 483—91.
52. O'Brien K.D., Reichenbach D.D., Marcovina S.M., Kuusisto J., Alpers C.E., Otto C.M. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996; 16 (4): 523—32.
53. Poggianti E., Venneri L., Chubuchny V., Jambrik Z., Baroncini L.A., Picano E. Aortic valve sclerosis is associated with systemic endothelial dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (1): 136—41.
54. O'Brien K.D., Kuusisto J., Reichenbach D.D., Ferguson M., Giachelli C., Alpers C.E. et al. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation*. 1995; 92 (8): 2163—8.
55. O'Brien K.D., Shavelle D.M., Caulfield M.T., McDonald T.O., Olin-Lewis K., Otto C.M. et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation*. 2002; 106 (17): 2224—30.
56. Mazzone A., Epistolato M.C., De Caterina R., Storti S., Vittorini S., Sbrana S. et al. Neoangiogenesis, T-lymphocyte infiltration, and heat shock protein-60 are biological hallmarks of an immunomediated inflammatory process in end-stage calcified aortic valve stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (9): 1670—6.
57. Helske S., Syvänta S., Kupari M., Lappalainen J., Laine M., Lommi J. et al. Possible role for mast cell-derived cathepsin G in the adverse remodelling of stenotic aortic valves. *Eur. Heart J*. 2006; 27 (12): 1495—504.
58. Liberman M., Bassi E., Martinatti M.K., Lario F.C., Wosniak J. Jr., Pomerantzeff P.M. et al. Oxidant generation predominates around calcifying foci and enhances progression of aortic valve calcification. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28 (3): 463—70.
59. O'Brien K.D., Probstfield J.L., Caulfield M.T., Nasir K., Takasu J., Shavelle D.M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165 (8): 858—62.
60. Katsi V., Marketou M., Kallistratos M.S., Makris T., Manolis A.J., Tousoulis D. et al. Aortic valve stenosis and arterial hypertension: a synopsis in 2013. *Curr. Hypertens. Rep.* 2013; 15 (4): 298—303.
61. Jacob M.P. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions. *Biomed. Pharmacother.* 2003; 57 (5—6): 195—202.
62. Jian B., Jones P.L., Li Q., Mohler E.R. 3rd, Schoen F.J., Levy R.J. Matrix metalloproteinase-2 is associated with tenascin-C in calcific aortic stenosis. *Am. J. Pathol.* 2001; 159 (1): 321—7.
63. Kaden J.J., Dempfle C.E., Grobholz R., Fischer C.S., Vocke D.C., Kiliç R. et al. Inflammatory regulation of extracellular matrix remodeling in calcific aortic valve stenosis. *Cardiovasc. Pathol.* 2005; 14 (2): 80—7.
64. Lee Y.S., Chou Y.Y. Pathogenetic mechanism of senile calcific aortic stenosis: the role of apoptosis. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 1998; 111 (10): 934—9.
65. Satta J., Melkko J., Pöllänen R., Tuukkanen J., Pääkkö P., Ohtonen P. et al. Progression of human aortic valve stenosis is associated with tenascin-C expression. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39 (1): 96—101.
66. Yu P.J., Skolnick A., Ferrari G., Heretis K., Mignatti P., Pintucci G. et al. Correlation between plasma osteopontin levels and aortic valve calcification: potential insights into the pathogenesis of aortic valve calcification and stenosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009; 138 (1): 196—9.
67. Ferrari G., Sainger R., Beckmann E., Keller G., Yu P.J., Monti M.C. et al. Validation of plasma biomarkers in degenerative calcific aortic stenosis. *J. Surg. Res.* 2010; 163 (1): 12—7.
68. Caira F.C., Stock S.R., Gleason T.G., McGee E.C., Huang J., Bonow R.O. 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; 47 (8): 1707—12.