

Приобретенный аортальный стеноз: вопросы этиологии и патогенеза

В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, Е.Ю. Титов

Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, г. Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аортальный клапан, аортальный стеноз, этиология, патогенез

Клапанные пороки сердца во всем мире являются причиной заболеваемости, инвалидности и преждевременной смерти пациентов. Актуальность проблемы кальцинированного аортального стеноза (АС) обусловлена старением населения, высоким уровнем распространенности этой патологии у пожилых, ухудшением качества жизни, неблагоприятным прогнозом и высокой смертностью пациентов, если не выполняется хирургическое вмешательство [41]. Распространенность АС составляет 3–7 %, с возрастом частота его выявления возрастает до 15–20 % у лиц старше 80 лет [1, 12, 69]. В настоящее время в развитых странах АС является наиболее частой клапанной патологией сердца и среди всех сердечно-сосудистых заболеваний по частоте занимает третье место после артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (ИБС) [7, 8]. Дегенеративный АС, независимо от степени тяжести, приводит к повышенному риску возникновения инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения, сердечной недостаточности и внезапной смерти [57].

На протяжении XIX – начала XX ст. ревматическая лихорадка и сопутствующее ревматическое поражение клапанов сердца были ведущими причинами приобретенных пороков сердца во всем мире и остаются таковыми сегодня в большинстве развивающихся стран [18, 72]. Количество больных с ревматической болезнью сердца, вызванной стрептококком группы А, в мире составляет 15,6 млн, ежегодно регистрируют 470 000 новых случаев ревматической лихорадки и 233 000 летальных исходов, связанных с ревматической болезнью сердца [18]. В развитых странах значимое уменьшение случаев заболеваемости ревматической лихорадкой (менее 1 на 100 000) за последние 50 лет, с одной стороны, и существенное увеличение продолжительности жизни и превалирование

лиц старше 65 лет, с другой, привели к изменению этиологии и обусловили значительное снижение распространенности ревматических пороков сердца, при этом общая распространенность пороков сердца не уменьшилась вследствие увеличения частоты связанных с возрастом дегенеративных поражений клапанов [60, 68, 72]. Увеличению выживаемости больных и показателя распространенности приобретенных пороков сердца способствовало также лучшее понимание клапанной биологии и патофизиологии, развитие диагностических методов и новых подходов к восстановлению и замене клапанов в большинстве развитых стран [61, 64].

По данным исследования Euro Heart Survey (2003), которое проспективно включало 5001 амбулаторных или стационарных больных из 92 центров 25 европейских стран, основной причиной АС была дегенеративная кальцификация аортального клапана (АК) – 81,9 % по сравнению со стенозом отверстия вследствие ревматической болезни сердца – 11,2 % [28].

В Украине кальцинирующая болезнь клапанов сердца также является наиболее частой причиной возникновения приобретенных пороков сердца у пациентов старше 40 лет, при этом первые признаки заболевания наблюдаются у 8,1 % мужчин и 7,7 % женщин в возрасте 31–50 лет [2]. Кальциноз АК при наличии кардиальных жалоб выявляли у 17 % пациентов старше 41 года и у 21 % старше 55 лет [9].

Основной причиной развития АС в пожилом возрасте являются кальцификация и дистрофические изменения створок нормального трехстворчатого или врожденного двухстворчатого (приблизительно у 2 % населения) АК, что приводит к ограничению их подвижности с развитием тяжелой обструкции клапанного отверстия. Двухстворчатый АК из-за структурно-функциональной неполноценности испытывает повышенную нагрузку. Считается, что турбулентный

ток крови при этом пороке травмирует створки клапана, что постепенно приводит к кальцификации створок, развитию в них фиброза, увеличению их жесткости и, в конечном счете, к значительному сужению аортального отверстия во взрослом возрасте; патологические изменения в нем начинают развиваться приблизительно на 2 десятилетия раньше, чем в нормальном трехстворчатом АК [20].

Ревматическое вовлечение АК характеризуется спаиванием комиссур между его створками и всегда сопровождается ревматическим поражением митрального клапана. При патоморфологическом исследовании у больных с ревматической болезнью сердца определяют выраженный хронический вальвулит с характерными субмилиарными ревматическими гранулемами и скоплением большого количества макрофагов, лимфоцитов, сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов, базофильных клеток как в зонах кальцификации, так и за ее пределами [5].

При кальцинированной болезни клапанов сердца наблюдают склерозирование створок клапанов с их утолщением, наличие кальцинатов на фиброзном кольце и основаниях створок, отсутствие срастаний между ними [5]. Недавние исследования клапанов человека продемонстрировали принципиальные особенности кальцификации АК, включающие активное костеобразование, неоангиогенез, пролиферацию клеток и атеросклероз [6, 10, 23]. Процесс прогрессирования кальцинированного АС обычно идет более быстрыми темпами по сравнению с ревматическим АС.

Дистрофическое обызвествление клапанов было описано И. Менкебергом в 1904 г., и долгое время считалось, что кальцинированный АС у пожилых – это результат неспецифического, связанного с возрастом дегенеративного процесса, развивающегося в результате «*wear and tear*» – «возрастного изнашивания» створок клапана с пассивным отложением на них кальция. Эта гипотеза в последнее десятилетие претерпела существенные изменения. Результаты изучения механизмов накопления кальция в сосудистой стенке и АК позволяют предполагать, что это не пассивное накопление кристаллов кальция, а активный процесс, похожий на образование кости или формирование атеросклеротической бляшки, детерминированный генами ремоделирования костной ткани [14, 17, 26, 32, 55].

До недавнего времени существовала еще одна точка зрения на развитие АС у пожилых.

Предполагалось, что его причиной является ревматический вальвулит, перенесенный латентно в более молодом возрасте. В результате определения иммуногенетического маркера ревматической лихорадки – аллоантигена В-лимфоцитов D8/17 – продемонстрировано отсутствие его носительства у 98 % пациентов с легким, средним и тяжелым кальцинозом АК [4].

Существует гипотеза, что склероз АК является субклиническим маркером общего сосудистого атеросклероза. Она основана на исследованиях, показывающих ассоциацию между склерозом клапана и атеросклерозом аорты [11, 50, 56]. В экспериментальных моделях развития АС на фоне гиперхолестеринемии выявлены изменения АК, подобные начальным атеросклеротическим изменениям сосудистой стенки [60]. Ряд эпидемиологических исследований показал, что факторы риска для кальцинирующей болезни клапанов сердца подобны таковым для атеросклероза и рассматриваются как важные факторы прогрессирования АС [16].

Все больше данных накапливается в пользу такого механизма возникновения дегенеративной кальцинирующей болезни АК, как «ответ на повреждение», описанного при атеросклерозе сосудов. Показано, что этот процесс ассоциируется с сахарным диабетом, гиперхолестеринемией, артериальной гипертензией, курением и ожирением, метаболическим синдромом, повышенным уровнем гомоцистеина. Таким образом, в популяциях, где эти факторы риска недостаточно контролируются, растет распространенность АС [21, 35, 38].

Ретроспективный анализ 105 последовательных пациентов с умеренным АС показал, что средняя скорость прогрессирования АС была вдвое большей и 3-летнее выживание без событий было намного ниже у пациентов с метаболическим синдромом, чем у больных без него, – (44±8) % по сравнению с (69±6) % (P=0,002) [16]. При проведении мультивариантного анализа метаболический синдром был строгим прогностическим фактором как прогрессирования АС, так и выживаемости без событий независимо от традиционных факторов риска, несмотря на успешное назначение липидснижающей терапии для достижения рекомендуемых целевых уровней липопротеинов [16].

По данным популяционного исследования, проведенного в США, независимыми клиническими факторами, связанными с развитием и прогрессированием кальциноза АК, были возраст,

мужской пол, курение, артериальная гипертензия [11, 45]. На увеличение распространенности АС с возрастом указывают и другие авторы [24].

В нескольких популяционных исследованиях показано, что аортальный склероз, являющийся начальной стадией развития кальцинированного АС, ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистой смертности на 50 %, даже после корректировки по возрасту, полу, курению, более низкому росту, наличию артериальной гипертензии, повышенного уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и сахарного диабета [57]. В исследовании LIFE, посвященном лечению 961 больного с артериальной гипертензией, комбинированная клиническая конечная точка, включавшая сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт, встречалась чаще у больных с аортальным склерозом, чем у лиц с нормальным АК (соответственно 15 и 8 %) [51].

В популяционном исследовании Cardiovascular Health Study, включавшем 5176 пациентов в возрасте старше 65 лет, аортальный склероз выявлен у 26 % пациентов, и было показано, что распространенность аортального склероза увеличивается с возрастом – до 48 % у лиц в возрасте 85 лет, а также составляет 31 % у мужчин по сравнению с 22 % у женщин [67].

В других исследованиях независимыми факторами риска кальцификации АК также были возраст, мужской пол, уровень липопротеина (а) в сыворотке крови, рост, артериальная гипертензия в анамнезе, курение и повышенный уровень ЛПНП [3, 36, 59, 71].

Таким образом, существует сходство между атеросклерозом сосудов и АС: общие клинические факторы риска (возраст, артериальная гипертензия, курение, гиперлипидемия и др.) [2, 3, 11, 67], а также схожие морфологические особенности (инфильтрация макрофагами и лимфоцитами, отложение липопротеинов, очаги кальцификации). До сих пор нередко случаи диагностики «атеросклеротического стеноза устья аорты», однако вопрос о том, является ли развитие кальцинированного АС у пожилых пациентов проявлением атеросклеротического процесса, остается спорным.

Следует отметить, что, в отличие от атеросклероза, убедительных доказательств причинно-следственной связи между клиническими факторами и кальцинирующей болезнью АК в настоящее время нет. Было показано, что связь между аортальным склерозом и возрастом нели-

нейная, с четким увеличением распространенности заболевания у мужчин в возрасте около 65 лет и женщин – около 75 лет [11]. С другой стороны, кальцинированный АС развивается далеко не у всех пожилых людей, при этом у половины населения старше 80 лет вообще отсутствуют характерные изменения АК [67].

Данные о связи кальцинированного АС и гиперлипидемии в литературе противоречивы. Некоторыми авторами не найдено ассоциаций между полом, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, курением и прогрессированием АС [48]. Было показано, что ни один из рассматриваемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (мужской пол, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, курение, сахарный диабет, семейный анамнез ИБС) не преобладал у пациентов с тяжелым АС по сравнению с группой пациентов сопоставимого пола и возраста с неизменным АК [52, 53].

Связь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с АС отчасти объясняется наличием у больных с АС сопутствующей ИБС [3, 24]. Убедительным доказательством того, что атеросклероз и кальцинированный АС являются разными заболеваниями, является несоответствие между тяжестью поражения АК и изменениями венечных артерий – лишь около 40 % пациентов с АС имеют выраженную ИБС и, наоборот, у большинства пациентов с тяжелой ИБС никогда не развивается АС [3].

Определены существенные различия между кальцинированным АС и атеросклерозом:

- при возникновении АС выявляется намного более ранняя и массивная кальцификация по сравнению с атеромой;

- в пораженном АК практически не определяются гладкомышечные клетки, характерные для атеросклеротического поражения;

- прогрессированию АС способствует массивная кальцификация створок с повышением их жесткости, ограничением подвижности и развитием обструкции аортального отверстия; в противоположность этому у пациентов с коронарным атеросклерозом ключевым моментом является нестабильность атеросклеротической бляшки [4, 57].

Таким образом, одной только оценки факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний недостаточно для определения механизмов развития кальцинированного АС, и необходим поиск других факторов, принимающих участие в патогенезе этого заболевания [15].

В настоящее время получены эпидемиологические и экспериментальные данные о том, что развитие кальцинированного АС является результатом активного клеточного биологического процесса, при котором в створках клапана наблюдается накопление липопротеинов, определяются признаки активного воспалительного процесса, нейрогормональная активация и дисфункция эндотелия. Активный процесс кальцификации приводит к формированию в дальнейшем в створках клапана зрелой костной ткани с функционирующим костным мозгом [43].

Считается, что наличие различных факторов риска развития атеросклероза способствует активации инициальных пусковых механизмов кальцификации АК [56].

На раннем этапе кальцификации АК начинается разрушение эластической мембраны. Сначала изменяется расположение волокон коллагена, затем нарушается целостность эндотелия и усиливается клеточная инфильтрация Т-лимфоцитами (с рецепторами к интерлейкину-2) и макрофагами. В субэндотелиальном и более глубоком фиброзном слое выявляют модифицированные ЛПНП, увеличение содержания ангиотензинпревращающего фермента и ангиотензина II, что, в свою очередь, активирует брадикинин и увеличивает пролиферацию клеток [40, 43, 50]. ЛПНП играют основную роль в возникновении и прогрессировании атеросклеротического повреждения, нарушение нормальной функции эндотелиальной синтазы оксида азота (экспрессия) в эндотелии артерий и аортальной поверхности АК приводит к возникновению оксидантного стресса и повышенной экспрессии супероксидной дисмутазы [19, 42, 44, 66].

В патогенезе АС имеет значение повышение уровня эластолитических катепсинов S, K, и V [27], поскольку они способны разрушать эластин АК и, вероятно, тем самым могут нарушать равновесие между образованием и разрушением внеклеточного матрикса в поврежденных клапанах. Степень катепсин-опосредованной деградации матрикса регулируется их естественным ингибитором, цистатином С, при АС обнаружено увеличение его экспрессии, однако стимулирующий ее фактор не известен.

На следующем этапе (дистрофическая кальцификация) происходит отложение микрокристаллов гидроксиапатита в участках поврежденного эндотелия и липидных частицах, появление тучных клеток и активация цитокинов. В зоне

кальцификации увеличивается количество Т-хелперов и макрофагов, возрастает концентрация металлопротеиназ, проангиогенных пептидов и цитокинов (интерлейкины, фактор некроза опухолей α , простагландин D2, лейкотриены, фактор роста фибробластов). Гибель эндотелиоцитов происходит по механизму апоптоза и тесно связана с тяжестью эндотелиального повреждения [32, 33, 43]. Повреждение эндотелия, клеточная пролиферация и трансформация пенных клеток наиболее выражены в основании створок и минимальны в краевых отделах. Вдобавок патологические структурно-функциональные изменения эндотелиальных клеток клапана вносят вклад в прогрессирование связанной с возрастом вальвулопатии [37].

На завершающей стадии дегенерации клапана (оссификация или активное костное ремоделирование) возникает неоангиогенез, кальцификация пузырьков матрикса и апоптозных телец после гибели фибробластов, а также трансформация тучных и «пенных» клеток в «клетки кальцификации клапана», содержащие остеопонтин, остеоонектин, остеокальцин, костный морфогенетический протеин-2 и щелочную фосфатазу. При дегенеративном кальцинозе АК в пораженных створках выявляют элементы костной метаплазии, фокусы зрелой губчатой костной ткани и эндохондральной оссификации [43, 50].

Образование костной ткани в АК обосновывает современную гипотезу возникновения и прогрессирования кальцификации сосудов и клапанов, которая основана на том, что клетки-резиденты в сосудах и АК способны дифференцироваться в кость-образующие фенотипы, которые со временем минерализуются и вызывают экспрессию кальцинирующего фенотипа [63]. Новые взгляды на базисные механизмы возникновения АС основаны на недавних *ex vivo* анализах тканей человека, извлеченных во время хирургических вмешательств, выявивших в кальцинированных тканях АК присутствие специфических фенотипов остеобластов [29, 58].

Остеобласты появляются из мезодермы в эмбриональном развитии и способны дифференцироваться в различные типы клеток в зависимости от пути, который определяет фактор транскрипции, активирующийся в ядре.

Установлено, что АК имеет специфические сигнальные пути для дифференциации остеобластов, вовлекая активные клеточные биологические пути [37, 39, 63]. В экспериментальных

исследованиях в качестве сигнальных путей, важных для дифференциации путей эволюции миофибробласта в кальцинирующий фенотип и возникновения кальцинирующего АС, идентифицированы матриксные металлопротеиназы, интерлейкин-1, фактор трансформации роста- β , пуриновые нуклеотиды, рецепторный активатор ядерного фактора κ B, остеоопротегрин и фактор некроза опухолей α [31, 36].

При формировании нормального костного скелета начало образования кости происходит с развитием хрящевой основы, которая в конечном счете минерализуется, и формируется кальцинированная кость. Большое значение при этом имеет связанный с рецептором ЛПНП протеин 5 (*Lrp5*), который связывается с секретлируемым гликопротеином *Wnt*, который активирует β -катенин и индуцирует образование кости [30]. Путь *Wnt/Lrp5* эволюционировал как один из ведущих сигнальных механизмов в раннем эмбриональном развитии [49].

Клетка, ответственная за развитие кальцификации АК, – миофибробласт – в неизменном АК имеет фенотип, который характеризуется как субэндотелиальная или интерстициальная клетка, и со временем процесс дифференцирования остеобласта опосредован путем *Lrp5/Wnt* [34]. Происходит усиленный синтез матриксных протеинов – маркеров остеобластов – остеопонтин, костного сиалопротеина, остеокальцина и матриксных протеинов щелочной фосфатазы, которые усиливают адгезию клеток и связывание протеина гидроксиапатита, в дальнейшем процесс минерализации приводит к формированию эктопической кости [43, 50]. Получены доказательства, что клеточный фенотип регулируется как на уровне образования протеинов, так и на уровне генной транскрипции РНК [63].

По данным недавнего исследования, в кальцинированных клапанах уменьшено соотношение АроА-1/липопротеины высокой плотности, и липопротеины высокой плотности могут уменьшать воспаление и задерживать прогрессирование АС посредством двух механизмов: они снижают уровень экспрессии фактора некроза опухолей и индуцируют секрецию остеопротегрина в культурах фибробластов АК [58].

В последнее десятилетие внимание привлечено к полиморфизму генов, участвующих в регуляции минерального обмена. В некоторых исследованиях, посвященных изучению генного полиморфизма у предполагаемых генов, вклю-

чая аполипопротеины АI, В, Е и рецептор витамина D, получены доказательства генетической предрасположенности к возникновению АС [13, 53]. Предполагают, что АС можно отнести к группе аутосомно-доминантных заболеваний.

Уже известно об изменениях интронов *BsmI*, *TaqI* и *FocI* гена-рецептора витамина D, нарушающих рост и дифференцировку остеоцитов, всасывание кальция в кишечнике, секрецию паратиреоидного гормона и способствующих уменьшению плотности костной ткани. Выявлены мутации в *1q25–q31* локусах одного из *gla*-содержащих протеинов – остеокальцина. Генетический полиморфизм обнаружен для рецепторов кальцитонина (*Pro463Leu*), двух типов коллагена, трех аллелей аполипопротеина Е4 (*19q13.2*) и для паратиреоидного гормона (*11p15.5–p15.1*) [48, 63]. Диета, обогащенная витамином D, усиливала накопление липидов в клапане. Напротив, при использовании аторвастатина отмечено снижение активности остеопонтин и щелочной фосфатазы, более медленное развитие АС [54, 62].

В одном контролируемом исследовании показана ассоциация аллеля В рецептора витамина D с кальцинирующим АС, что предполагает связь между нарушением регуляции обмена витамина D, нарушением костного метаболизма и увеличением частоты возникновения кальцинирующего АС [52].

В другом генетическом исследовании идентифицировали полиморфизм *PvuII* в гене рецептора эстрогена α [46] и обнаружили корреляцию между полиморфизмом рецепторов эстрогена и повышением распространенности АС среди женщин в период постменопаузы. В исследованиях семей с наследственными клапанными и врожденными заболеваниями мутация в рецепторе *Notch1* была ассоциирована с двухстворчатым АК, кальцинирующим АС и другими врожденными заболеваниями сердца [25]. *Notch1* участвует в клеточной дифференциации и служит ингибитором дифференциации остеобластов [22, 65]. Результаты генетических исследований предполагают, что мутации *Notch1* приводят к быстрому прогрессированию кальцификации [47, 70].

Таким образом, до сих пор причины и патогенез кальцификации АК и стенозирования аортального отверстия у пациентов старшего возраста до конца не выяснены. Считается, что наличие различных факторов риска атеросклероза способствует активации механизмов, запу-

скающих развитие кальцификации АК [56]. Идентифицированы генные сигнальные пути в трансформации миофибробластов АК в остеобласты, экспрессии остеопонтина с последующей костной минерализацией и формированием эктопической кости в АК с обструкцией аортального отверстия [4, 24, 56]. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения причин и точных механизмов развития кальцинирующего АС.

Литература

- Акишбая М.О. Анализ отдаленных результатов после хирургической коррекции аортального стеноза // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2006. – № 2. – С. 51-56.
- Амосова К.М., Федоров Ю.В., Чоп'як В.В. та ін. Частота виявлення кальцинуючої хвороби серця та її основні фактори ризику у хворих в кардіологічному стаціонарі // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 4. – С. 22-28.
- Андропова О.В., Полубенцева Е.И., Анохин В.Н. Факторы, способствующие развитию дегенеративного аортального клапанного стеноза // Клини. мед. – 2005. – № 6. – С. 51-54.
- Егоров И.В. Сенильный аортальный стеноз — век изучения (к 100-летию публикации И. Менкеберга) // Клини. мед. – 2004. – № 12. – С. 69-73.
- Зербіно Д.Д., Амосова К.М., Федоров Ю.В., Аксенова О.А. Кальцинуюча хвороба клапанів серця: результати пато-морфологічних досліджень та сучасні уявлення про морфогенез // Укр. мед. часопис. – 2002. – № 3 (29). – С. 101-104.
- Іванов В.П., Юзвизина О.В., Габчак О.Л. Кальцинуюча хвороба клапанів мерця: сучасні погляди на етіопатогенез // Укр. мед. часопис. – 2008. – № 5. – С. 102-107
- Несукай Е.Г., Ільяш М.Г. Приобретенные пороки сердца // Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: Морион, 2008. – С. 941-962.
- Несукай О.Г., Ільяш М.Г. Набуті вади серця // Настанова з кардіології / За ред. В.М. Коваленка. – К.: Морион, 2009. – С. 907-927.
- Федоров Ю.В. Етіологія, патогенез та патоморфологія кальцинуючої хвороби серця // Журн. АМН України. – 2000. – № 6 (1). – С. 54-64.
- Шостак Н.А., Карпова Н.Ю., Рашид М.А. и др. Кальцификация аортального клапана и состояние костного метаболизма у лиц пожилого возраста // Кардиология. – 2006. – № 7. – С. 70-71.
- Agmon Y., Khandheria B.K., Jamil T.A. et al. Inflammation, infection, and aortic valve sclerosis; insights from the Olmsted County (Minnesota) population // Atherosclerosis. – 2004. – Vol. 174. – P. 337-342.
- Aronow W.S., Ahn C., Kronzon I. et al. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons // Amer. J. Cardiology. – 2001. – Vol. 88. – P. 693-695.
- Avakian S.D., Annicchino-Bizzacchi J.M., Grinberg M. et al. Apolipoproteins AI, B, and E polymorphisms in severe aortic valve stenosis // Clin. Genet. – 2001. – Vol. 60. – P. 381-384.
- Borer J.S., Herrold E.M., Carter J.N. et al. Cellular and molecular basis of remodeling in valvular heart diseases // Heart Fail. Clin. – 2006. – Vol. 24. – P. 415-424.
- Bosse Y., Mathieu P., Pibarot P. Genomics: The next step to elucidate the etiology of calcific aortic valve stenosis // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2008. – Vol. 51. – P. 1327-1336.
- Briand M., Lemieux I., Dumesnil J.G. et al. Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2006. – Vol. 47. – P. 2229-2236.
- 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. Amer. Coll. Cardiology. – 2006. – Vol. 47. – P. 1707-1712.
- Carapetis J.R. Rheumatic heart disease in developing countries // New Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 439-441.
- Charest A., Pêpin A., Shetty R. et al. Distribution of SPARC during neovascularization of degenerative aortic stenosis // Heart. – 2006. – Vol. 92. – P. 1844-1849.
- Chuangsuanich T., Wannissorn M., Leksrisakul P. et al. Pathology and etiology of 110 consecutively removed aortic valves // J. Med. Assoc. Thai. – 2004. – Vol. 87 (8). – P. 921-934.
- Chui M.C., Newby D.E., Panarelli M. et al. Association between calcific aortic stenosis and hypercholesterolemia: is there a need for a randomized controlled trial of cholesterol-lowering therapy? // Clin. Cardiology. – 2001. – Vol. 24. – P. 52-55.
- Deregowski V., Gazzero E., Priest L. et al. Notch 1 overexpression inhibits osteoblastogenesis by suppressing Wnt/ β -catenin but not bone morphogenetic protein signaling // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281. – P. 6203-6210.
- Fondard O., Detaint D., Iung B. et al. Extracellular matrix remodelling in human aortic valve disease: the role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26 (13). – P. 1333-1341.
- Freeman R.V., Otto C.M. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies // Circulation. – 2005. – Vol. 111 (24). – P. 3316-3326.
- Garg V. Molecular genetics of aortic valve disease // Curr. Opin. Cardiology. – 2006. – Vol. 213. – P. 180-184.
- Goldbarg S.H., Elmariah S., Miller M.A. et al. Insights into degenerative aortic valve disease // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2007. – Vol. 50. – P. 1205-1213.
- Helske S., Syvaranta S., Lindstedt K.A. et al. Increased expression of elastolytic cathepsins S, K, and V and their inhibitor cystatin C in stenotic aortic valves // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – Vol. 26. – P. 1791-1798.
- Iung B., Baron G., Butchart E.G. A prospective survey of patients valvular heart disease in Europe: the Euro heart survey of patients valvular heart disease // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 1231-1243.
- Jian B., Narula N., Li Q.Y. et al. Progression of aortic valve stenosis: TGF- β 1 is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve interstitial cell calcification via apoptosis // Ann. Thorac. Surg. – 2003. – Vol. 75. – P. 457-465.
- Johnson M.L., Rajamannan N. Diseases of Wnt signaling // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2006. – Vol. 7 (1-2). – P. 41-49.
- 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. – P. 57-66.
- Kaden J.J., Dempfle C.E., Grobholz R. et al. Inflammatory regulation of extracellular matrix remodeling in calcific aortic valve stenosis // Cardiovasc. Pathol. – 2005. – Vol. 14. – P. 80-87.
- Kaden J.J., Kilic R., Sarikoc A. et al. Tumor necrosis factor promotes an osteoblast-like phenotype in human aortic valve myofibroblasts: a potential regulatory mechanism of valvular calcification // Int. J. Mol. Med. – 2005. – Vol. 16. – P. 869-872.
- Kaden J.J., Vocke D.C., Fischer C.S. et al. Expression and activity of matrix metalloproteinase-2 in calcific aortic stenosis // Z. Kardiologie. – 2004. – Vol. 93. – P. 124-130.
- Katz R., Wong N.D., Kronmal R. et al. Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // Circulation. – 2006. – Vol. 113 (17). – P. 2113-2119.

36. Le G.G., Bertault V., Bezon E. et al. Heterogeneous geographic distribution of patients with aortic valve stenosis: Arguments for new aetiological hypothesis // *Heart*. – 2005. – Vol. 91. – P. 247-249.
37. Leask R.L., Jain N., Butany J. Endothelium and valvular diseases of the heart // *Microsc. Res. Tech.* – 2003. – Vol. 60. – P. 129-137.
38. Li Y.B., Hu C.L., Liu J. et al. Calcific aortic valve disease should not be considered as a degenerative disease anymore // *Med. Hypotheses*. – 2007. – Vol. 68. – P. 1233-1235.
39. Liu A.C., Joag V.R., Gotlieb A.I. The emerging role of valve interstitial cell phenotypes in regulating heart valve pathobiology // *Amer. J. Pathol.* – 2007. – Vol. 171. – P. 1407-1418.
40. Mazzone A., Epistolato M.C., De Caterina R. 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. Amer. Coll. Cardiology*. – 2004. – Vol. 43 (9). – P. 1670-1676.
41. Messika-Zeitoun D., Bielak L.F., Peyser P.A. et al. Aortic valve calcification: determinants and progression in the population // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27 (3). – P. 642-648.
42. 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. Amer. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. – P. 843-850.
43. Mohler E.R., Gannon F., Reynolds C. et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 1522-1528.
44. Ngo D.T., Heresztyn T., Mishra K. et al. Aortic stenosis is associated with elevated plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) // *Nitric. Oxide*. – 2007. – Vol. 16. – P. 197-201.
45. Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N. et al. Burden of valvular heart diseases: A population-based study // *Lancet*. – 2006. – Vol. 3689. – P. 1005-1011.
46. Nordstrom P., Glader C.A., Dahlen G. et al. Oestrogen receptor alpha gene polymorphism is related to aortic valve sclerosis in postmenopausal women // *J. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 254. – P. 140-146.
47. Nosedá M., McLean G., Niessen K. et al. Notch activation results in phenotypic and functional changes consistent with endothelial-to-mesenchymal transformation // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 94. – P. 910-917.
48. Novaro G.M., Sachar R., Pearce G.L. et al. Association between apolipoprotein E alleles and calcific valvular heart disease // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 1804-1808.
49. Nusse R. Wnt signaling in disease and in development // *Cell. Res.* – 2005. – Vol. 15. – P. 28-32.
50. O'Brien K.D. Epidemiology and genetics of calcific aortic valve disease // *J. Investig. Med.* – 2007. – Vol. 55. – P. 284-291.
51. Olsen M.H., Wachtell K., Bella J.N. et al. Aortic valve sclerosis relates to cardiovascular events in patients with hypertension (a LIFE substudy) // *Amer. J. Cardiology*. – 2005. – Vol. 95. – P. 132-136.
52. Ortlepp J.R., Hoffmann R., Ohme F. et al. The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis // *Heart*. – 2001. – Vol. 85. – P. 635-638.
53. Ortlepp J.R., Schmitz F., Mevissen V. 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. – Vol. 25. – P. 514-522.
54. Osman L., Chester A.H., Amrani M. et al. A novel role of extracellular nucleotides in valve calcification: a potential target for atorvastatin // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114 (Suppl. 1). – P. 566-572.
55. Osman L., Chester A.H., Sarathchandra P. et al. A novel role of the sympatho-adrenergic system in regulating valve calcification // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116 (Suppl. 11). – P. 282-287.
56. Otto C.M. Calcific aortic stenosis – time to look more closely at the valve // *New Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 1395-1398.
57. Otto C.M. Why is aortic sclerosis associated with adverse clinical outcomes? // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2004. – Vol. 43. – P. 176-178.
58. Parhami F., Basseri B., Hwang J. et al. High-density lipoprotein regulates calcification of vascular cells // *Circ. Res.* – 2002. – Vol. 91. – P. 570-576.
59. Peltier M., Trojette F., Sarano M.E. et al. Relation between cardiovascular risk factors and nonrheumatic severe calcific aortic stenosis among patients with a three-cuspid aortic valve // *Amer. J. Cardiology*. – 2003. – Vol. 91. – P. 97-99.
60. Rajamannan N.M., Bonow R.O., Rahimtoola S.H. Calcific aortic stenosis: An update // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2007. – Vol. 45. – P. 254-262.
61. Rajamannan N.M., Gersh B., Bonow R.O. Calcific aortic stenosis: from bench to the bedside-emerging clinical and cellular concepts // *Heart*. – 2003. – Vol. 89. – P. 801-805.
62. Rajamannan N.M., Subramaniam M., Caira F. et al. Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced calcification in the aortic valves via the Lrp5 receptor pathway // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112 (Suppl. 9). – P. I229-I234.
63. Rajamannan N.M., Subramaniam M., Rickard D. et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2181-2184.
64. Schoen F.J. Cardiac valves and valvular pathology: Update on function, disease, repair, and replacement // *Cardiovasc. Pathol.* – 2005. – Vol. 14. – P. 189-194.
65. Sciaudone M., Gazzero E., Priest L. et al. Notch 1 impairs osteoblastic cell differentiation // *Endocrinology*. – 2003. – Vol. 144. – P. 5631-5639.
66. Smart E.J., Anderson R.G. Alterations in membrane cholesterol that affect structure and function of caveolae // *Methods Enzymol.* – 2002. – Vol. 353. – P. 131-139.
67. Stewart B.F., Siscovick D., Lind B.K. et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease: Cardiovascular Health Study // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 29. – P. 630-634.
68. Supino P.G., Borer J.S., Preibisz J. et al. The epidemiology of valvular heart disease: A growing public health problem // *Heart Fail. Clin.* – 2006. – Vol. 24. – P. 379-393.
69. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 8. – P. 230-268.
70. Watanabe Y., Kokubo H., Miyagawa-Tomita S. et al. Activation of Notch1 signaling in cardiogenic mesoderm induces abnormal heart morphogenesis in mouse // *Development*. – 2006. – Vol. 133. – P. 1625-1634.
71. Wilmshurst P.T., Stevenson R.N., Griffiths H. et al. A case-control investigation of the relation between hyperlipidaemia and calcific aortic valve stenosis // *Heart*. – 1997. – Vol. 78. – P. 475-479.
72. World Health Organization: Rheumatic fever and rheumatic heart disease // *World Health Organ Tech Rep Ser.* – 2004. – Vol. 923. – P. 1-122.

Acquired aortic stenosis: issues of etiology and pathogenesis

V.N. Kovalenko, E.G. Nesukay, E.Yu. Titov

Aortic stenosis (AS) is the most frequent heart valvular pathology. It appears mainly in the elderly patients, occupies the third place among all cardiovascular diseases regarding prevalence, after hypertension and coronary heart disease. The problem of AS becomes even more actual due to the increased life expectancy, more elderly persons, as well as high prevalence of major cardiovascular risk factors in population. Causes and pathogenesis of aortic valve (AV) calcification and AS formation in patients of senior age remain quite unclear. The results of numerous experimental and epidemiological studies are discussed in the review. The possible mechanisms of degenerative damage of AV and substantial differences between calcified AV and atherosclerosis are shown. It is considered that presence of different risk factors of atherosclerosis is important in activating triggering mechanisms important for development of AV calcification. AS pathogenesis includes following mechanisms: gene pathways of myofibroblast to osteoblast transformation, osteopontin expression and bone mineralization and ectopic bone formation in AV. They play an important role in the subsequent decrease of AV area and obstruction at the valvular level.