

В.І. Кривенко, І.С. Качан,  
О.П. Федорова, М.Ю. Колесник,  
І.В. Непрядкіна, С.П. Пахомова,  
О.І. Бородавко, Д.С. Борота

Запорізький державний медичний  
університет

## КАЛЬЦИНОЗ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ДОСЛІДЖЕНЬ (огляд літератури)

**Резюме.** Кальцинуюча хвороба клапанів серця, або кальцинуюча хвороба аортального клапана (термін, що здебільшого використовується в США та Європі) є найбільш поширеною формою стенозу аортального клапана у всьому світі. Сучасні дослідження змінили попередні уявлення про КХКС як про дегенеративний, пасивний процес і свідчать про те, що кальцифікація клапана є, по суті, активним і багатогранним захворюванням із залученням процесів відкладення ліпопротеїнів, хронічного запалення, остеобластичної трансформації клапанних інтерстиціальних клітин і активної кальцифікації стулок клапана. У даному огляді зроблено акцент на патогенетичні, патоморфологічні аспекти КХКС, клінічні та генетичні фактори ризику, а також потенційні можливості неінвазивного, превентивного лікування КХ, окреслено обсяг актуальних проблем, що потребують подальшого вивчення.

**Ключові слова:** кальциноз клапанів серця, аортальний клапан, фактори ризику, превентивне лікування.

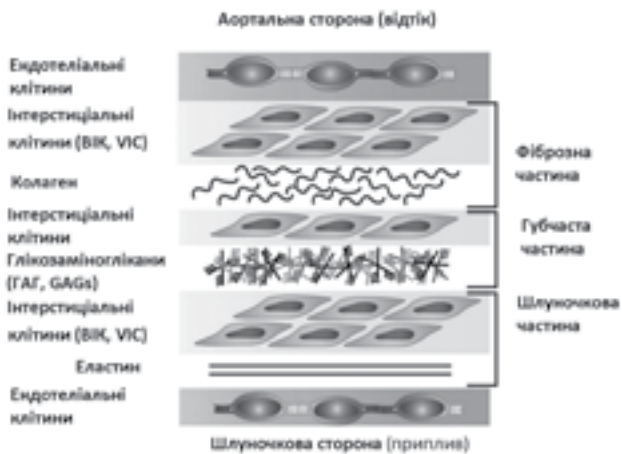
### Вступ

Кальцинуюча хвороба клапанів серця (КХКС) розвивається внаслідок низки послідовних патоморфологічних стадій від початкових змін клітинної біології стулок клапана, склерозу стулок до кінцевої стадії кальцифікації, що призводить до обструкції відтоку крові з лівого шлуночка. Останніми роками суттєво збільшилася кількість наукових публікацій у сфері КХКС. Нові дані поєднують результати багатьох галузей досліджень, таких як молекулярна, клітинна біологія, патоморфологія, епідеміологія, візуалізація серця, ендокринологія, біоінженерія та клінічні спостереження.

**Актуальність.** За даними *American Heart Association Statistics Committee*, у розвинених країнах аортальний стеноз (АС) є одним із трьох найбільш поширених серцево-судинних захворювань після ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії. Навіть за відсутності обструкції відтоку й стенозу аортального клапана КХКС пов'язана із 50% збільшенням ризику смерті від серцево-судинних причин та інфаркту міокарда [6]. Поширеність кальцинуючого АС у розвинених країнах становить 0,4% у загальній популяції та 1,7% у популяції осіб віком старше від 65 років [22, 43, 44], а серед осіб, старших від 75 років, досягає 2,8% [22]. Субклінічні ознаки КХКС у вигляді склерозу аорти виявляються приблизно в 1/3 осіб у віці понад 65 років [13]. Поширеність аортального склерозу в розвинених країнах різко збільшується з віком і оцінюється у 25% в осіб, старших від 65 років, і майже 50%

у віці старше від 85 років [15]. Таким чином, поширеність кальцифікації клапана значно нижча, ніж склерозу аорти. Оцінки, засновані на поточній захворюваності, та демографічні прогнози передбачають, що в розвинутих країнах кількість хворих із кальцинуючим аортальним стенозом >70 або >75 років за найближчі 50 років збільшиться в три рази [44]. Особливу занепокоєність викликає те, що до нинішнього часу відсутні стратегії профілактики, спрямованої на зменшення прогресування захворювання, терапевтичні підходи до цього захворювання також досить обмежені. Єдиним доступним методом лікування є реконструкція та заміна клапана шляхом хірургічного втручання [21, 31], причому протезування аортального клапана є другим за частотою кардіохірургічним втручанням після коронарного шунтування [29]. Саме тому необхідне більш глибоке розуміння КХКС та нові терапевтичні підходи до захворювання, щоб зменшити його прогресування й необхідність заміни аортального клапана.

**Анатомічна структура аортального клапана (АК) та характеристика основних клітинних популяцій.** Функція клапанів серця реалізується завдяки їх унікальній структурі. Стулка АК утворена шлуночковою та аортальною поверхнями, причому кальциноз формується завжди з аортальної поверхні. Клапан складають клапанні ендотеліальні клітини (valvular endothelial cells — VECs), їх поверхня контактує з кров'ю, глибше розташовані клапанні інтерстиціальні клітини (valvular interstitial cells — VICs) і клапанний позаклітинний матрикс, що містить колаген, еластин та аморфний позаклітинний матрикс. АК має



**Рис. 1. Клітинна архітектура аортально-го клапана [13]**

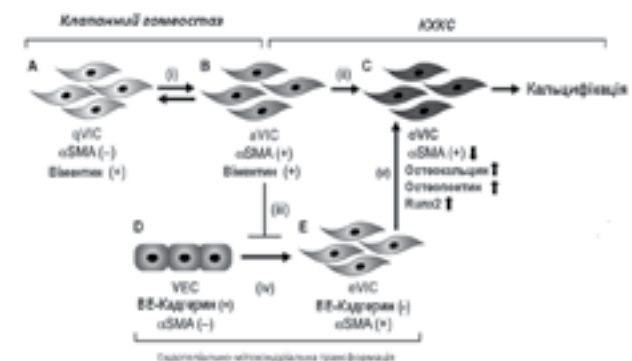
щільний колагеновий шар біля поверхні відтоку, що складає фіброзний каркас, який забезпечує міцність клапана, у центрі розташована пухка сполучна тканина, багата на глікозаміноглікани, біля шлуночкової поверхні розміщений шар, збагачений еластином (рис. 1).

Окрім цього, у різних місцях стулок клапана знаходяться різні клітинні фенотипи. Однак лише останнім часом стало відомо, що окремі клітинні субпопуляції клапана мають унікальні морфологічні характеристики, які синтезують позаклітинний матрикс, мають потенціал для кальцифікації, осифікації та неоангіогенезу [14]. Ці властивості мають особливе відношення до КХКС і забезпечують можливості для розуміння того, як окремі групи клітин у межах свого пулу підлягають специфічним патологічним змінам, які управляють ремоделюванням клапана та опосередковують прогресування захворювання — кальцифікації стулок клапана.

Клапанні інтерстиціальні клітини (VICs) є основною клітинною популяцією клапана та мають вирішальне значення для його функціонування. VICs — це різноманітна, динамічна та високопластична популяція клітин. Вона моделюється в різні функціональні фенотипи у відповідь на зміни стимуляції механічного чи хімічного середовища для підтримки клапанного гомеостазу в нормі та патології. У кальцинованих клапанах серця були ідентифіковані різні фенотипи VICs, у тому числі фібробластоподібні VICs (qVICs) «спокою», активовані міофібробластоподібні клітини (aVICs) й остеобласти (oVICs), які відповідають за активне відкладення кальцію при КХКС [27]. Крім того, численні дослідження показали здатність VICs проходити остеогенне диференціювання [39].

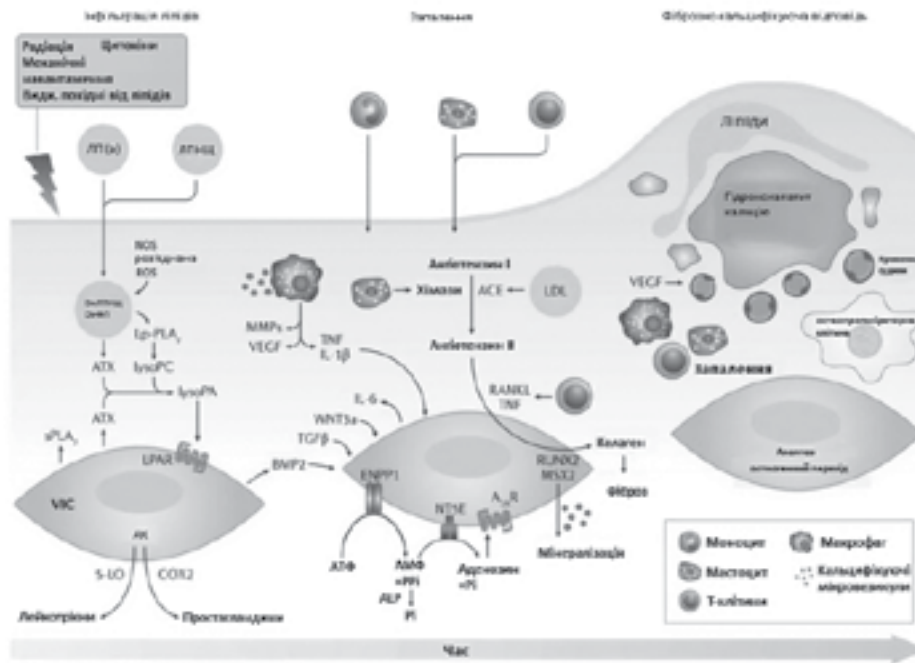
Клапанні ендотеліальні клітини (VECs) деякою мірою нагадують ендотеліальні клітини інших локалізацій, проте вони мають фенотипові особливості. На протилежних поверхнях клапана (аортальній та шлуночкової) наявні різні

транскрипційні профілі VECs. Деякі дослідники вважають, що ці відмінності є причиною типової локалізації ранньої патологічної кальцифікації, яка завжди починається з аортальної поверхні. VECs взаємодіють із VICs для підтримки цілісності тканин клапанів та потенційно опосередковують захворювання. Проте роль VECs у КХКС ще недостатньо з'ясована. VECs унікальні тим, що можуть проходити етап ендотеліально-мезенхімальної трансформації (EndMT) у процесі ембріогенезу клапана. Нещодавно було показано, що EndMT відіграє роль в адаптивному патологічному ремоделюванні стулок мітрального клапана на моделі тварин [1]. Також показано, що EndMT посилювалась унаслідок впливу циклічного механічного напруження [17]. Встановлено, що VECs здатні диференціюватися *in vitro* в мезенхімальні, у тому числі остеогенні клітини [34]. VECs були вказані як ключові регулятори на початку розвитку кальцифікації, дисрегуляції захисної сигналізації оксиду азоту (NO) й експресії прокальцинуючих протеїнів. У сукупності ці дослідження вказують на потенційну роль дисрегуляції VECs при клапанній патології. У дослідженні *in vitro* було показано, що остеогенна диференціація VECs гальмується VICs при їх культивуванні в остеогенному середовищі. Автори показали, що EndMT може передувати остеогенезу VECs. Таким чином, VECs містять потенціал диференціюватися в ендотеліальні похідні VICs (eVICs) через процес EndMT (рис. 2) [46]. Хоча роль VECs у розвитку КХКС залишається нез'ясованою, наукові дані свідчать про те, що ендотеліальна дисфункція корелює із безперервною неадекватною активацією VICs [23].



**Рис. 2. Схематичне зображення ролі VECs у клітинному механізмі клапанного остеогенезу [46]**

*Примітка.* (i) Латентні VIC (qVIC) можуть диференціюватися в активовані міофібробластоподібні VIC (aVIC), відповідальні за функціональне ремоделювання ЕСМ клапана серця. Взаємодія між qVIC та aVICs вважається наріжним каменем гомеостазу клапанів. (ii) Після патологічної стимуляції aVICs можуть далі диференціюватися в остеобластні VIC (oVICs), які можуть бути відповідальними за відкладення кальцію при КХКС. (iii) VIC зазвичай пригнічують VEC EndMT (ендотеліально-мезенхімальна трансформація). (iv) Однак, коли взаємодії VEC-VIC порушуються під час прогресування КХКС, VECs можуть диференціюватися у VIC, отримані з ендотелію (eVIC), за допомогою EndMT. (v) У свою чергу, eVICs також можуть диференціюватися в oVICs і сприяти кальцифікації клапана.



**Рис. 3. Схема патогенетичних шляхів кальцифікації клапана [11]**

Примітка. NOS — NO-синтаза, ROS — активні форми кисню, ATX — аутооксин, ACE — ангіотензинперетворюючий фермент, MMPs — матричні металопротеїнази, VICs — клапанні інтерстиціальні клітини, VECs — клапанні ендотеліальні клітини, АК — арахідонова кислота, LysoPA — лізофосфатидна кислота, LysoPC — лізофосфатидилхолін, RANKL — рецептор-активатор ліганду ядерного фактора каппа-В, VEGF — судинний ендотеліальний фактор росту, oVICs — остеобластоподібні VICs, aVICs — активовані міофібробластоподібні VICs, 5-LO — 5-ліпооксигеназа, COX2 — циклооксигеназа 2, IL-1β — інтерлейкін-1β; ЛП (a) — ліпопротеїн (a); TIMPs — тканинні інгібітори металопротеїнази; Lp-PLA2 — ЛПНЩ — ліпопротеїни низької щільності; ОхФЛ — окислений фосфоліпід; VEGF — судинний ендотеліальний фактор росту; BMP2 — кістковий морфогенетичний білок 2, TGF-β — трансформуючий фактор росту бета; RUNX2 — фактор транскрипції 2; NPP1 — ектонуклеотидна пірофосфатаза/фосфодіестераза 1; 5-NT, 5' — нуклеотидаза; ALP — лужна фосфатаза.

**Сигнальні шляхи та патофізіологія кальцифікації клапана.** Можливими тригерами патологічної диференціації VICs є аномальні біомеханічні та гемодинамічні сили, що діють на клапан (гіпертонія, підвищення розтягнення, зміна напруги зсуву чи зміна жорсткості клапанного екстрацелюлярного матриксу), активні форми кисню, запальні цитокіни та фактори росту (рис. 3). Використання антагоністів патологічних стимулів може значно знизити кальцифікацію, що було показано в дослідженнях *in vitro* [24]. Таким чином, вивчення ролі сигнальних шляхів у розвитку КХКС є досить важливим.

**Внесок ліпідів.** Ліпіди відіграють важливу роль у патогенезі захворювання, ініціюючи в клітині сигналізацію судинної та клапанної кальцифікації [20]. Патогістологічні дослідження показали, що деякі аполіпропротеїни, такі як apoB, apoE, apoA1 та apo(a), наявні у видалених хірургічним шляхом стенозованих аортальних клапанах [3].

**Ренін-ангіотензиновий сигнальний шлях.** За даними патогістологічних досліджень, АПФ ко-локалізується із ЛПНГ у кальцинованих аортальних клапанах [5]. Окрім цього, обсерваційне дослідження показало сповільнення прогресування захворювання АК у пацієнтів, що приймали іАПФ, порівняно з тими, хто не приймав цю терапію [26]. Проте даний сигнальний шлях при КХКС донині залишається дещо суперечливим,

його вивчення є перспективним для майбутніх досліджень із використанням іАПФ та БРАІІ на ранніх стадіях захворювання.

**Оксидативний стрес.** Оксидативний стрес також є важливим сигнальним шляхом клапанної кальцифікації. Імуногістологічний аналіз продемонстрував, що apoB ко-локалізується з окисленими ЛПНГ (Ок-ЛПНГ) у клапанах пацієнтів із кальцинованим аортальним стенозом [4]. Також доведено, що існує зв'язок між рівнем Ок-ЛПНГ і вираженістю запалення та фіброзно-кальцієвим ремоделюванням у видалених хірургічним шляхом АК. Оксидативний стрес клапанних клітин пов'язаний із порушенням регуляції в системі NO-синтази [18]. У хірургічно видалених кальцинованих клапанах було виявлено підвищену експресію НАД(Ф)Н-оксидази, що сприяє продукції активних форм кисню [35].

**Роль запалення та неоваскуляризації.** Запальні інфільтрати мінералізованих аортальних клапанів, видалених хірургічно, включають макрофаги, опасисті клітини, Т-клітини CD<sup>4+</sup> та CD<sup>8+</sup>. Патогістологічні дослідження, виконані на 285 аортальних клапанах у пацієнтів із кальцинованим аортальним стенозом, показали, що наявність хронічних запальних інфільтратів була пов'язана із патологічним ремоделюванням стулок та наявністю неоваскуляризації [28]. У багатьох дослідженнях показана важлива роль

цитокінів, таких як ФНП $\alpha$ , RANKL, ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 [27], ІЛ-18 [30], у процесі остеогенного диференціювання VICs. Посилення експресії RANKL під час кальцифікації також може відігравати важливу роль у патогенезі захворювання. RANKL активує VICs для продукції екстрацелюлярного матриксу (рис. 3) [38]. У кістковій тканині RANKL експресується остеобластами і сприяє остеокластопосередкованій мінеральній резорбції. Тому не виключено, що порушення регуляції ФНП $\alpha$ , опосередковане RANKL, пояснює взаємозв'язок між остеопорозом і судинною та клапанною кальцифікацією. У зв'язку із цим декілька епідеміологічних досліджень підкреслюють асоціації між остеопорозом та судинною/клапанною кальцифікацією [32]. При аналізі зразків крові та стулок клапанів 77 хворих, що перенесли протезування АК, була показана роль прозапальної молекули Галектин-3, що бере участь у судинному остеогенезі при атеросклерозі. Було виявлено позитивну кореляцію між рівнем Галектину-3 в клапані та циркулюючій крові. Автори припустили, що молекула відіграє важливу роль у кальцифікації клапана, та вважають її потенційною терапевтичною мішенню для затримки прогресування кальцинозу АК [40].

**Патоморфологія КХКС.** На сьогодні активно вивчаються патогістологічні особливості структурно ремодельованих АК у пацієнтів із кальцинуючим АС. У дослідженні [45] на підставі аналізу 236 АК пацієнтів із кальцинуючим АС показано такий розподіл структурних змін у клапані: виражений аортальний фіброз (100%), наявність кальцієвих вузликів (100%), неоангіогенез (81%), запалення (71%), кісткова метаплазія з/без кровотворення (6 та 53% відповідно), жирова метаплазія (16%) та хрящова метаплазія (7%) [45].

**Моделі КХКС *in vivo*.** Підвищення ЛПНГ та їх окиснених модифікацій являє собою один з основних факторів КХКС. Тому цікавим є дослідження КХКС на гіперхолестеринемічних моделях тварин. Було показано, як у мишей із дефіцитом ароЕ та рецептора ЛПНГ, у мишей та кроликів із гіперхолестеринемією відбувається потовщення стулок із субендотеліальною інфільтрацією макрофагами на ранніх стадіях та формування кальцинозних відкладень на аортальній поверхні клапана на кінцевих стадіях [7]. Зниження рівня холестерину в таких моделях покращувало показники, пов'язані з атерогенезом і КХКС. Застосування інгібітора 3-гідрокси-3-метилглутаріл коензим А-редуктази (статинів) *in vitro* та *in vivo* на тваринах зменшувало проліферацію VIC, апоптоз та кальцифікацію клапанних клітин.

**Фактори ризику КХКС.** Наявність чи прогресування КХКС були пов'язані із деякими клінічними, генетичними та анатомічними факторами. **Двостулковий аортальний клапан.** Хоча

поширеність двостулкового аортального клапана становить 0,5-1% у дітей, на його частку припадає майже половина випадків протезування АК унаслідок кальцифікації. Протягом свого життя більшість людей із двостулковим АК матимуть певну клапанну патологію (найбільш часто — аортальний стеноз) [9]. Крім того, у пацієнтів із двостулковим АК розвиток кальцифікації відбувається на 1 або 2 десятиліття раніше. Кальцифікація трьохстулкового АК може залежати від **генетичних факторів** та визначається поліморфізмом алелей деяких генів, у тому числі гена рецепторів BsmI вітаміну D, рецептора естрогену, аполіпропротеїну Е4 та інтерлейкіну 10. Науковцями показано, що поліморфізм гена *NT5E* може мати місце в патогенезі КХКС та може бути пов'язаним із підвищеним ризиком кальцинозу АК [37]. Згідно з даними АНА, регуляція метилування промотора ДНК H19 при кальцинуючому АС пов'язана із збільшенням експресії некодуєчих РНК, які активують програму остеогенної трансформації через порушення експресії трансмембранного протеїну NOTCH1 [42]. Результати досліджень у сфері мікро-РНК дозволили визначити роль цих молекул в активації остеогенного диференціювання VICs, а також запропонувати їх як біомаркер прогресування КХКС [33]. *In vitro* було показано, що при КХКС активується сигналізація продукції кісткового морфогенетичного протеїну (КМП), необхідна для нормального формування кісткової тканини. Генетична дезактивація рецептора ІА КМП VICs аортального клапана і, таким чином, пригнічення сигнального шляху КМП пригнічує остеогенну трансформацію VICs та кальцифікацію [10]. Механізми сайт-специфічного порушення експресії рецепторів CD44 і RHAMM, аномальної регіональної експресії ферментів HAS2, HYAL1, KIAA1199, TSG6 та І $\alpha$ I були виявлені на початкових стадіях кальцифікації стулок клапана [19]. Ліпопротеїн (а) є єдиним моногенетичним фактором ризику для кальцинуючого аортального стенозу. Підвищений рівень ЛП (а) є сильним, причинним, незалежним фактором ризику, що було показано в епідеміологічних, полігеномних дослідженнях та Менделівському рандомізованому дослідженні. ЛП (а) виступає основним транспортером окислених ФЛ, які мають прозапальну активність та сприяють кальцифікації судинних клітин. Підвищення в плазмі ЛП (а) та окислених ФЛ прогнозує прогресування уже існуючого аортального стенозу й необхідність заміни аортального клапана [48].

**Клінічні фактори ризику.** Подібно до ФР судинного атеросклерозу, визначених у Фрамінгемському дослідженні, у Cardiovascular Health Study були визначені основні клінічні ФР КХКС: літній вік, чоловіча стать, рівень сироваткового ліпопротеїну (а) та ЛПНГ, зріст, гіпертонія, метаболічний

синдром та паління. При вивченні особливостей гендерних відмінностей фібро-кальцинозного ремоделювання аортального клапана було виявлено, що за однакового порушення гемодинаміки в жінок, на відміну від чоловіків, більш вираженим є фіброзне ремоделювання та нижче кальцієве навантаження аортального клапана. Ці дані свідчать про можливі відмінності в патофізіології захворювання і можуть бути корисними при розробці лікарських препаратів залежно від статі [41]. За даними Mourino-Alvarez L., Baldan-Martin M., et al., у пацієнтів із кальцинованим АС була виявлена наявність системних молекулярних показників ішемії, підвищення згортальної здатності крові, оксидативного стресу та порушення транспорту холестерину [36]. Дослідження показали, що ЛП (а) опосередковує розвиток КХКС через автотаксин. Автотаксин було визнано новим незалежним предиктором КХКС у пацієнтів з ІХС [8]. У пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) спостерігається більш виражена кальцифікація, при однаковому ступені запалення порівняно з хворими без ЦД [25]. Нещодавно було запропоновано використовувати співвідношення лімфоцити/моноцити як маркер запалення, що є актуальним для ССЗ. Був показаний статистично значущий зворотний зв'язок між тяжкістю кальцинуючого АС та співвідношенням лімфоцити/моноцити [12]. Деякими дослідниками терапія варфарином розглядається як фактор ризику клапанної кальцифікації [47], оскільки варфарин впливає на синтез та функції матричного GLA-протеїну, вітамін К-залежного білка, який є потужним інгібітором тканинної кальцифікації. Проте механізм впливу варфарину на клапанні клітини до кінця не з'ясовано. Декілька клінічних досліджень повідомили про збільшення поширеності і прискорене прогресування кальцифікації АК у пацієнтів із термінальними стадіями ниркової патології на відміну від пацієнтів із нормальною функцією нирок. За даними літератури, було описано багато шляхів та механізмів клапанної кальцифікації, що можуть бути посилені в пацієнтів зі зниженою функцією нирок [2].

**Клінічні дослідження з терапевтичної тактики КХКС.** Ретроспективний клінічний аналіз терапії статинами показав зниження прогресування КХКС, проте результати першого проспективного дослідження SALTIRE, що були опубліковані у 2005 році, не показали позитивного ефекту від високодозової терапії аторвастатином у прогресуванні аортального стенозу. Причиною таких даних може бути вибір часу терапії. У дослідженні SEAS використання комбінації Езетемібу та Симвастатину не змінило клінічних наслідків 1800 пацієнтів з аортальним стенозом (при легкій та помірній безсимптомній стадіях). У дослідженні ASTRONOMER, незважаючи на позитивні зміни показників ліпідного профілю

та СРБ, прогресування аортального стенозу (зміна піку аортального градієнта) під впливом терапії статинами також не змінилось. На сьогодні відсутні первинні показання для терапії статинами в пацієнтів із кальцинуючим аортальним стенозом для сповільнення прогресування цього захворювання. Безуспішність досліджень терапії статинами при наявності аортального стенозу може бути частково пов'язана зі збільшенням ЛП (а) та окислених ЛП, що спричинено статинами. Використання некодуючих олігонуклеотидів, дія яких спрямована на Apo(a), продемонструвало зниження ЛП (а) та окислених ФЛ. ЛП (а) та окислені ЛП на сьогодні визнані основними терапевтичними мішенями в лікуванні кальцинуючого аортального стенозу. Стратегії, спрямовані на потенціал ЛП (а), зниження, нормалізацію рівня та/або пригнічення ефектів прозапальних окислених ЛП, за даними багатьох дослідників, можуть попередити прогресування цього захворювання [48]. Зважаючи на спільні патогенетичні шляхи розвитку остеопорозу та кальцифікації, на сьогодні досліджується перспектива використання бісфосфонатів для профілактики та лікування кальцинозу в пацієнтів з остеопорозом. У деяких дослідженнях було припущено, що вазоактивні гормони, у т. ч. ендотелін та система апеліну, також асоційовані із розвитком КХКС та можуть розглядатися як нові фармакологічні мішені в лікуванні кальцинозу аортального клапана [42]. На жаль, сьогодні немає медикаментозних засобів, що сприяли б зворотному розвитку чи сповільненню прогресування КХКС, і дана проблема потребує подальшого активного дослідження [16].

### Висновки

За рекомендаціями Робочої групи АНА [13], у рамках подальших досліджень із питань КХКС необхідні:

- 1) виявлення генетичних, анатомічних та клінічних ФР на різних етапах ініціації й прогресування для визначення осіб підвищеного ризику та виявлення взаємозв'язків між ФР;
- 2) проведення нових епідеміологічних досліджень із використанням КТ, Ехо-КС, МРТ;
- 3) розуміння патогенезу та патофізіології двостулкового клапана;
- 4) розуміння основ клапанної біології (ініціації подій, механізму та регуляторних факторів) КХ, у т.ч. сигнальних шляхів, роль VECs, VICs, автокринної та паракринної сигналізації між ними, позаклітинним матриксом, дослідження механізмів взаємодії із судинною кальцифікацією та фізіологією кісткової мінералізації;
- 5) розробити та обґрунтувати проекти *in vivo*, *ex vivo*, на тваринних моделях;
- 6) проведення досліджень для виявлення ефектів раннього фармакологічного втручання при склерозі (а не стенозі) клапанів.

## Список використаної літератури

1. Active adaptation of the tethered mitral valve: insights into a compensatory mechanism for functional mitral regurgitation / Dal-Bianco JP, Aikawa E, Bischoff JL [et al.]. *Circulation*. 2009;120:334-342.
2. Aortic valve calcification in chronic kidney disease / Rattazzi M, Bertacco E, Sekhri A [et al.]. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2013 Dec;28(12):2968-76.
3. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis / O'Brien KD, Reichenbach DD, Caulfield MT [et al.]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:523-532.
4. Association between plasma LDL particle size, valvular accumulation of oxidized LDL, and inflammation in patients with aortic stenosis / Mohty D, Pibarot P, Despres JP [et al.]. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol*. 2008;28:187-193.
5. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma / O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT [et al.]. *Circulation*. 2002;106:2224-2230.
6. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly / Otto CM, Lind BK, Kitzman DW [et al.]. *N. Engl. J. Med*. 1999;341:142-147.
7. Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced calcification in the aortic valves via the Lrp5 receptor pathway / Rajamannan NM, Subramaniam M, Caira F [et al.]. *Circulation*. 2005; 112:1229-1234.
8. Autotaxin interacts with lipoprotein(a) and oxidized phospholipids in predicting the risk of calcific aortic valve stenosis in patients with coronary artery disease / Nsaibia MJ, Mahmut A, Boulanger MC [et al.]. *J. Intern. Med*. 2016 Nov;280(5):509-517.
9. Bicuspid aortic valve: Identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the international bicuspid aortic valve consortium (BAVCon) / Michelena HI, Prakash SK, Della Corte A [et al.]. *Circulation*. 2014;129:2691-2704.
10. Bone Morphogenetic Protein Signaling Is Required for Aortic Valve Calcification / Gomes-Stallons MV, Wirrig-Schwendeman EE, Hassel KR [et al.]. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Boil*. 2016 Jul;36(7):1398-405.
11. Calcific aortic stenosis / Lindman BR, Clavel M-A, Mathieu P [et al.]. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16006.
12. Calcific aortic stenosis and its correlation with a novel inflammatory marker, the lymphocyte/monocyte ratio / Efe TH, Gayretli Yayla K, Yayla C [et al.]. *Rev. Port. Cardiol*. 2016 Sep 30; S0870-2551(16):30194-9.
13. 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 / Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E [et al.]. *Circulation*. 2011;124:1783-1791.
14. Calcified rheumatic valve neoangiogenesis is associated with vascular endothelial growth factor expression and osteoblast-like bone formation / Rajamannan NM, Nealis TB, Subramaniam M [et al.]. *Circulation*. 2005;111:3296-3301.
15. Coffey S. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis / Coffey S, Cox B, Williams MJ. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014;63:2852-2861.
16. Current Evidence and Future Perspectives on Pharmacological Treatment of Calcific Aortic Valve Stenosis / Donato M, Ferri N, Giovanna M [et al.]. *Int. J. Mol. Sci*. 2020, 21(21):8263.
17. Cyclic strain induces dual-mode endothelial- mesenchymal transformation of the cardiac valve / Balachandran K, Alford PW, Wylie-Sears J [et al.]. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2011;108:19943-19948.
18. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans / Miller JD, Chu Y, Richenbacher WE [et al.]. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008;52:843-850.
19. Dysregulation of hyaluronan homeostasis during aortic valve disease / Krishnamurthy VK, Stout AJ, Sapp MC [et al.]. *Matrix Biol*. 2016 Nov 15. — pii: S0945-053X(16)30187-1. doi: 10.1016/j.matbio.2016.11.003
20. Early aortic valve inflammation precedes calcification: a longitudinal FDG-PET/CT study / Abdelbaky A, Corsini E, Figueroa AL [et al.]. *Atherosclerosis*. 2015;238:165-172.
21. Early experiences of transcatheter aortic valve replacement in Japan / Maeda K, Kuratani T, Mizote I [et al.]. *Circ. J*. 2013;77:359-362.
22. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association / Go AS, Mozaffarian D, Roger VL [et al.]. *Circulation*. 2013;127:143-152.
23. Extracellular matrix remodeling and organization in developing and diseased aortic valves / Hinton RB Jr, Lincoln J, Deutsch GH [et al.]. *Circ. Res*. 2006;98:1431-1438.
24. Gu X. Role of the MAPK/ERK pathway in valvular interstitial cell calcification / Gu X, Masters KS. *Am. J. Physiol*. 2009;296: H1748-H1757.
25. Histopathological assessment of calcification and inflammation of calcific aortic valves from patients with and without diabetes mellitus / Mosch J, Gleissner CA, Body S, Aikawa E. *Histol. Histopathol*. 2016 Jun 29:11797.
26. HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium / Shavelle DM, Takasu J, Budoff MJ [et al.]. *Lancet*. 2002;359:1125-1126.
27. Human semilunar cardiac valve remodeling by activated cells from fetus to adult: implications for postnatal adaptation, pathology, and tissue engineering / Aikawa E, Whittaker P, Farber M [et al.]. *Circulation*. 2006;113:1344-1352.
28. Inflammation is associated with the remodeling of calcific aortic valve disease / Cote N, Mahmut A, Bosse Y [et al.]. *Inflammation*. 2013;36:573-581.
29. Insights into the use of biomarkers in calcific aortic valve disease / Beckmann E, Grau JB, Sainger R [et al.]. *J. Heart Valve Dis*. 2010;19:441-452.
30. Interleukin 18 promotes myofibroblast activation of valvular interstitial cells / Zhou J, Zhu J, Jiang L [et al.]. *Int. J. Cardiol*. 2016; 221:998-1003.
31. Itagaki S. Triggers for surgical referral in degenerative mitral valve regurgitation / Itagaki S, Adams DH and Anyanwu AC. *Circ. J*. 2013;77:28-34.
32. Mathieu P. Innate and Adaptive Immunity in Calcific Aortic Valve Disease / Mathieu P, Bouchareb R, Boulanger MC. *J. Immunol. Res*. 2015:851945.
33. MicroRNAs in Valvular Heart Diseases: Potential Role as Markers and Actors of Valvular and Cardiac Remodeling / Oury C, Servais L, Bouznad N [et al.]. *Int. J. Mol. Sci*. 2016 Jul 13;17 (7).
34. Mitral valve endothelial cells with osteogenic differentiation potential / Wylie-Sears J, Aikawa E, Levine RA [et al.]. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2011;31:598-607.
35. Oxidant generation predominates around calcifying foci and enhances progression of aortic valve calcification / Liberman M, Bassi E, Martinatti MK [et al.]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:463-470.
36. Patients with calcific aortic stenosis exhibit systemic molecular evidence of ischemia, enhanced coagulation, oxidative stress and impaired cholesterol transport / Mourino-Alvarez L, Baldan-Martin M, Gonzalez-Calero L [et al.]. *Int. J. Cardiol*. 2016 Dec 15;225:99-106.
37. Polymorphism in exon 6 of the human NT5E gene is associated with aortic valve calcification / Kochan Z, Karbowska J, Gogga P [et al.]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2016 Dec;35 (10-12):726-731.
38. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification / Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R [et al.]. *J. Mol. Cell Cardiol*. 2004;36:57-66.
39. Reduced sox9 function promotes heart valve calcification phenotypes in vivo / Peacock JD, Levay AK, Gillaspie DB [et al.]. *Circ. Res*. 2010;106:712-719.
40. Role for Galectin-3 in Calcific Aortic Valve Stenosis / Sádaba JR, Martínez-Martínez E, Arrieta V [et al.]. *J. Am. Heart. Assoc*. 2016;5(11).
41. Sex-Related Discordance Between Aortic Valve Calcification and Hemodynamic Severity of Aortic Stenosis: Is Valvular Fibrosis the Explanation? / Simard L, Côté N, Dagenais F [et al.]. *Circ. Res*. 2016, Nov 22. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309306.

42. Targeting vasoactive peptides for managing calcific aortic valve disease / Peltonen T, Ohukainen P, Ruskoaho H, Rysä J [et al.]. *Ann. Med.* 2016, Nov 3:1-12.
43. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromso Study / Eneboren GW, Schirmer H, Heggelund G [et al.]. *Heart.* 2013;99:396-400.
44. The prevalence of aortic stenosis in the elderly in Iceland and predictions for the coming decades: the AGES-Reykjavik study / Danielsen R, Aspelund T, Harris TB [et al.]. *Int. J. Cardiol.* 2014;176:916-922.
45. Understanding the structural features of symptomatic calcific aortic valve stenosis: A broad-spectrum clinico-pathologic study in 236 consecutive surgical cases / Galli D, Manuguerra R, Monaco R [et al.]. *Int. J. Cardiol.* 2016;228:364-374.
46. Valvular interstitial cells suppress calcification of valvular/endothelial cells / Hjortnaes J, Shapero K, Goettsch C [et al.]. *Atherosclerosis.* 2015;242(1):251-260.
47. Warfarin use and the risk of valvular calcification / Lerner RG, Aronow WS, Sekhri A [et al.]. *J. Tromb. Haemost.* 2009 Dec;7(12):2023-7.
48. Yeang C. Lipoprotein(a) and oxidized phospholipids in calcific aortic valve stenosis / Yeang C, Wilkinson MJ, Tsimikas S. *Curr. Opin. Cardiol.* 2016;31(4):440-450.

Надійшла до редакції 01.09.2021 р.

## HEART VALVE CALCINOSIS: A MODERN VIEW ON THE PROBLEM AND RESEARCH PROSPECTS

V.I. Kryvenko, I.S. Kachan, O.P. Fedorova, M.Yu. Kolesnyk, I.V. Nepryadkina, S.P. Pachomova, O.I. Borodavko, D.S. Borota

### Abstract

Cardiac valve calcification (CVC), or calcifying aortic valve disease (a term primarily used in the United States and Europe), is the most common form of aortic valve stenosis worldwide. Modern research has changed the previous ideas about CVC as a degenerative, passive process and indicate, that valve calcification is, in fact, an active and multifaceted disease, involving the processes of lipoprotein deposition, chronic inflammation, osteoblastic transformation of valve interstitial cells and active leaflet calcification of valve. This review focuses on the pathogenetic and pathomorphological aspects of CVC, clinical and genetic risk factors, as well as the potential of non-invasive, preventive treatment of CVC, outlines the scope of urgent problems requiring further study.

**Keywords:** heart valve calcification, aortic valve, risk factors, preventive treatment.