



Обзорная статья
УДК 616.153.922-06 : 616.132-007.271.019.941
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-32-43>

ДИСЛИПИДЕМИЯ КАК ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

В. А. КОРНЕВА, Т. Ю. КУЗНЕЦОВА

Петрозаводский государственный университет,
Петрозаводск, Россия

Поступила в редакцию 22.01.2025; одобрена после рецензирования 26.02.2025; принята к публикации 19.03.2025

Резюме

Введение. Аортальный стеноз (АС) – третья по частоте причина смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. АС является мультифакторным заболеванием, при этом дислипидемия – один из возможных этиопатогенетических механизмов его развития. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) представляет собой генетическое заболевание с повышением уровня общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) с рождения.

Цель: проанализировать вклад дислипидемии и повышенного уровня Лп(а) в формирование АС у пациентов с СГХС.

Материалы и методы. Обследовано 134 пациента с гетерозиготной СГХС (средний возраст $52,9 \pm 3,2$ лет, мужчин 85 (63,4%)), из них у 10 (7,46%) пациентов выявлен АС. СГХС диагностировалась по критериям Dutch Lipid Clinic Network. Концентрацию липопротеида(а) (Лп(а)) измеряли с помощью турбометрического метода.

Результаты. У пациентов с СГХС и АС выявлены более высокие уровни ОХС ($11,88 \pm 1,83$ ммоль/л по сравнению с $9,85 \pm 1,47$ ммоль/л без АС, $p < 0,01$); ХС ЛНП ($9,24 \pm 1,2$ ммоль/л по сравнению с $7,23 \pm 1,34$ ммоль/л без АС, $p < 0,001$). Уровень ТГ повышает ОШ АС в 2 раза (ОШ 1,97 [1,33; 2,87], $p = 0,0007$). Увеличение Лп(а) на 1 единицу измерения (1 г/л) приводит к повышению ОШ АС в 10,6 раз (ОШАС = 10,5 [5,0; 21,9] $p = 0,0017$).

Выводы: Повышение уровня ОХС и ХС ЛНП, ТГ, Лп(а) ассоциируется с развитием АС у пациентов с СГХС.

Ключевые слова: аортальный стеноз, дислипидемия, липопротеин(а)

Для цитирования: Корнева В. А., Кузнецова Т. Ю. Дислипидемия как причина развития аортального стеноза. Обзор литературы. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2025;104(1):32–43. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-32-43>.

* **Автор для переписки:** Виктория Алексеевна Корнева, Петрозаводский государственный университет, 185035, Россия, Респ. Карелия, Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33. E-mail: vikkorneva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2231-4695>.

Review article

DYSLIPIDEMIA AS A CAUSE OF AORTIC STENOSIS. REVIEW OF LITERATURE AND OWN EXPERIENCE OF MONITORING PATIENTS WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

VICTORIA A. KORNEVA, TATIANA YU. KUZNETSOVA

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk Russia

The article was submitted 22.01.2025; approved after reviewing 26.02.2025; accepted for publication 19.03.2025

Summary

Introduction. Aortic stenosis (AS) is the third leading cause of death from cardiovascular disease. AS is a multifactorial disease, and dyslipidemia is one of the possible etiopathogenetic mechanisms of its development. Familial hypercholesterolemia (FH) is a genetic disorder characterized by elevated total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol levels from birth.

Aim: to analyze the contribution of dyslipidemia and elevated Lp(a) levels to the formation of AS in patients with FH.

Materials and methods: 134 patients with heterozygous FH were examined (mean age 52.9 ± 3.2 years, 85 (63.4%) men), of which 10 (7.46%) patients were diagnosed with AS. FH was diagnosed according to the Dutch Lipid Clinic Network criteria. Lipoprotein(a) (Lp(a)) concentration was measured using the turbometric method.

Results. In patients with FH and AS, higher levels of total cholesterol were detected (11.88 ± 1.83 mmol/l compared with 9.85 ± 1.47 mmol/l without AS, $p < 0.01$); higher levels of LDL cholesterol (9.24 ± 1.2 mmol/l compared with 7.23 ± 1.34 mmol/l without AS, $p < 0.001$). An increase in Lp(a) by 1 unit of measurement (1 g/l) leads to a 10.6-fold increase in the OR for AS (OR = 10.5 [5.0; 21.9] $p = 0.0017$).

Conclusions: Increased levels of total cholesterol and LDL cholesterol, Lp(a) are associated with the development of AS in patients with FH.

The role of extraoral TAS2Rs and mechanisms of its regulation remain uncertain, that requires further research, including the field of respiratory pathology.

Keywords: aortic stenosis, dyslipidemia, lipoprotein(a)

For citation: Korneva V. A., Kuznetsova T. Yu. Dyslipidemia as a cause of aortic stenosis. Review of literature and own experience of monitoring patients with familial hypercholesterolemia. *New St. Petersburg Medical Records*. 2025;104(1):32–43. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-32-43>.

* **Corresponding author:** Victoria A. Korneva, Petrozavodsk State University, 33, Lenin str., Petrozavodsk, 185035, Russia. E-mail: vikkorneva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2231-4695>.

Стеноз аортального клапана (АС) – наиболее частое заболевание клапанного аппарата сердца [1]. Дегенеративный стеноз аортального клапана (АК) – третья по частоте причина смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). За последнее десятилетие частота развития заболевания неуклонно растет. В связи с высокой распространенностью данного заболевания у лиц пожилого возраста (частота дегенеративного АС составляет 4–5% у лиц старше 65 лет, а у лиц старше 80 лет 15–20%) [2, 3] и отсутствием эффективного медикаментозного лечения на настоящий момент [4] предполагается значимый рост частоты встречаемости данного заболевания.

Дегенеративный кальцинированный АС независимо от степени его тяжести приводит к повышенному риску развития инфаркта миокарда, нарушению мозгового кровообращения, сердечной недостаточности и внезапной смерти, являясь жизнеугрожающим состоянием [5]. В связи с этим выявление основных факторов, способствующих развитию и прогрессированию АС, крайне важно.

В настоящее время на ведущее место среди причин развития АС выходит дегенерация (кальцинирование) створок нормального трехстворчатого аортального клапана (АК), на долю которой приходится почти 80% случаев. Ревматическая этиология встречается всего у 10% больных со стенозом устья аорты, причем чаще всего в таких случаях АС сопровождается поражением митрального клапана, т. е. не является изолированным [6].

Этиопатогенетические аспекты развития АС

АС является мультифакторным заболеванием, имеющим схожие механизмы развития с атеросклеротической коронарной болезнью сердца [7].

Доказано, что клапанный кальциноз представляет собой активный патологический процесс, включающий хроническое воспаление, липидную инфильтрацию [8], образование кальциевых депозитов, активацию ренин-ангиотензиновой системы [9]. Центральными в патофизиологии развития дегенеративного стеноза АК являются механический стресс и повреждение створок АК [10]. Гемодинамический стресс приводит к повреждению и дисфункции эндотелия в створках клапана. Далее происходит аккумуляция липидов в области воспаления, преимущественно ХС ЛНП и Лп(а).

Процесс формирования АС может быть условно разделен на два этапа: начальную фазу, когда преобладают липидная инфильтрация, повреждение и воспаление в клапане, и фазу прогрессирования, когда активируются факторы прокальцификации и проостеогенеза [11], что

сопровождается утолщением створок, их склерозированием, кальцификацией и потерей подвижности; в створках откладываются липидные депозиты, рядом с которыми формируются микрокальцинаты [12]. Считается, что формирование микрокальцинатов связано с клеточной гибелью, высвобождением апоптотических телец, морфологически схожих с матриксными везикулами костей, содержащими компоненты, необходимые для образования кальциевых кристаллов: кристаллы гидроксиапатита ионы кальция и неорганического фосфата [13].

Депозиты гидроксиапатита провоцируют провоспалительный ответ макрофагов, создавая порочный круг «кальцификация-воспаление» в дебюте заболевания [14]. В фазе прогрессирования липидная инфильтрация и локальное воспаление отходят на второй план, уступая место процессам активной оссификации. При АС коллаген накапливается в АК, создавая условия для доминирующей в последующем кальцификации. Эти фибротические процессы в клапане протекают на фоне повреждения эндотелия [16] и снижения продукции оксида азота, активизации РААС [17]. Локально в клапане происходит преобразование ангиотензина I в ангиотензин II, оказывающий профибротический эффект [18]. В кальцинированных клапанах преобладает экспрессия рецепторов 1 типа, что способствует развитию фибротических процессов [18]. Активированная РААС на системном уровне способствует возникновению и персистированию артериальной гипертензии с повышением механической нагрузки на аортальный клапан [19]. Остеопороз независимо от возраста пациента, повышает риск развития сосудистой кальцификации и способствует ухудшению прогноза, связанного с сердечно-сосудистыми заболеваниями [20].

Конкретные генетические предикторы кальцификации неизмененного аортального клапана в настоящее время не известны. Описан «ген клапанной кальцификации» NOTCH1 в хромосоме 9q34-35. Мутация в этой области способствует формированию как двустворчатого АК, так и ускоренной кальцификации нормального АК [21].

В популяции больных кальцинированным поражением аортальных створок выявлено повышение средних значений общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицеридов (ТГ) и липопротеина(а) [22]. Причем уровень ОХС оказался выше, чем у больных ишемической болезнью сердца. Этиотропная роль ХС ЛНП в повышении риска развития клапанного кальциноза продемонстрирована в Cardiovascular Health Study [23], а также подтверждена в ряде исследований [24-26]. Дислипидемия может рассматриваться как связующее звено между потерей

костной ткани и клапанной кальцификацией: пациенты с более низкой плотностью костной ткани и остеопорозом страдают более тяжелым атеросклерозом и клапанным кальцинозом [27]. В эксперименте на животных показано, что гиперлипидемия на фоне гиперхолестериновой диеты усиливает окислительный стресс в эндотелии створок клапана, приводя к повышению содержания окисленных ЛНП и воспалительной инфильтрации тучными клетками, макрофагами и Т-лимфоцитами [28]. Клиническая ассоциация ЛНП и кальциноза аортального клапана оценена в исследовании CHARG [29], где генетически обусловленное повышение ХС ЛНП приводило к увеличению частоты как кальциноза АК, так и кальцинированного аортального стеноза за 15 лет наблюдения. Роль ХС ЛВП в формировании кальцинированного АС требует уточнения. Антиатерогенные и противовоспалительные свойства ХС ЛВП препятствуют формированию и прогрессированию заболевания. Установлено, что увеличение соотношения ОХС/ХС ЛВП и низкий сывороточный уровень ХС ЛВП связаны с быстрым прогрессированием АС [30]. Более того, в человеческих клапанах, пораженных кальцинозом, содержание ЛВП снижено [31]. Потенциальная протективная роль ХС ЛВП при АС может реализоваться через предупреждение окисления ХС ЛНП, активацию экспрессии молекул адгезии, увеличение продукции оксида азота и ингибирование апоптоза [16]. Тем не менее, другие исследования свидетельствуют, что уровень ХС ЛВП может способствовать развитию АС. В удаленных во время операции аортальных человеческих клапанах аполипопротеин А1, содержащийся в ХС ЛВП, локализовался внутри кальцинатов и инициировал продукцию амилоида, который способствовал трансформации интерстициальных клеток в остеобласты [32]. Исследования, проведенные на кроликах с гиперхолестеринемией, показали, что введение стимулятора апоА1 вызывает кальцификацию АК и формирование АС, при этом происходит как утолщение створок, так и сужение просвета клапана [33]. В дополнение к холестерину ЛНП и липопротеину (а) существуют другие факторы, такие как возраст, артериальная гипертензия, пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9) и триглицериды, которые могут способствовать развитию АС [4].

Повышенный уровень ТГ и ремнантного холестерина связан, в том числе и генетически, с повышенным риском развития АС, что дает обоснование роли повышенных уровней ТГ. Низкий уровень ХС ЛНП, вероятно, уменьшает развитие АС, а также и ишемической болезни сердца [34].

Факторы риска, связанные с АС, можно разделить на три типа: дегенеративные, гемодинамические и метаболические [4].

В последние годы активно обсуждается сходство процессов, приводящих к сенильному (возрастному) кальцинозу АК с атеросклерозом и остеогенезом. Кальцификация происходит в результате генетически детерминированного аутоиммунного воспаления, которое сопровождается нарушением баланса между образованием и разрушением внутриклеточного матрикса (деорганизация коллагена, фрагментация эластина, фиброзирование, эктопическая кальцификация клапанных структур). При этом эластическая мембрана створки погружается в ее более глубокие слои и происходит разрушение эндотелия путем апоптоза, что, по-видимому, указывает на генетическую предопределенность этих процессов. В месте поражения начинает усиливаться клеточная инфильтрация при активизации Т-лимфоцитов (Т-хелперов), которые вырабатывают γ -интерферон. Увеличивается синтез коллагена, экстрацеллюлярного матрикса, а также синтез маркеров гладкомышечных клеток α -актина и десмина. В дальнейшем на макрофагах, осевших на створках, синтезируется остеоопонтин, регулирующий процессы оссификации и кальциноза [35, 36].

Много общих процессы кальцификации створок АК имеют и с атеросклерозом. Как и при формировании атеросклеротических бляшек, в месте отложения кальция обнаруживают атерогенные липопротеиды и медиаторы воспаления (макрофаги, Т-лимфоциты). Кроме того, при гистологическом исследовании створок кальцинированного АК было выявлено, что их структура имеет некоторое сходство с атеросклеротической бляшкой. Однако мнения авторов на этот счет различаются, некоторые из них полагают, что сходство с атеросклерозом ограничивается развивающимся при АС воспалением, отложением липидов и кальцификацией [35–36]. Как и при атеросклерозе коронарных артерий, инициирующим механизмом формирования АС является эндотелиальная дисфункция с последующим субэндотелиальным накоплением окисленных липидов и липопротеидов (преимущественно холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) и липопротеида(а) (Лп(а)), приводящих к инфильтрации макрофагами и Т-клетками, с последующим воспалением, а также с ремоделированием внеклеточного матрикса и кальцификацией [37–39]. Выделены общие факторы риска (ФР) АС и коронарного атеросклероза: возраст, мужской пол, курение, артериальная гипертензия, уровень ХС ЛНП, и липопротеид(а) [40]. Однако кальцификация створок при АС сопровождается повышением их жесткости, в противоположность этому при коронарном атеросклерозе ключевым моментом является разрыхление, нестабильность атеросклеротической бляшки.

На сегодняшний день доказана роль Лп(а) в развитии АС [41–42]. Интересно, что специфической роли Лп(а) в развитии АС у пациентов с уже имеющейся ИБС не выявлено [7]. Лп(а) состоит из ЛНП-подобной частицы и апобелка(а) (апо(а)), который несет на себе значительное количество провоспалительных окисленных фосфолипидов [42, 43]. Апо(а) представляет собой белок, кодируемый геном LPA, гомологичный плазминогену [43]. Точный патофизиологический механизм атерогенеза и развития аортального стеноза на фоне высокого Лп(а) неизвестен. Атерогенность Лп(а) в шесть раз выше, чем ХС ЛНП, и может быть опосредована не только его ускоренным накоплением в атеросклеротической бляшке, но и участием в клеточной передаче сигналов [44]. Кроме того, Лп(а) усиливает активность хронического субклинического воспаления и прогрессирования роста атеросклеротической бляшки, в том числе из-за его взаимодействия с окисленными фосфолипидами [43]. Окисленные фосфолипиды переносятся Лп(а) посредством ковалентного присоединения к апо(а), поддерживая хроническое воспаление, атерогенез и процессы кальцификации [45]. Частицы этого липопротеина проникают через интиму створок аортального клапана, вызывая воспаление и кальцификацию с последующей деформацией створок [45].

В более ранних рекомендациях и консенсусных документах пороговым значением уровня Лп(а) в сыворотке крови считался уровень 50 мг/дл или выше, повышающего 10-летний риск [44]. Осенью 2022 г. EAS опубликовало согласительный документ о роли Лп(а) как в повышении риска АССЗ, так и аортального стеноза [44]. Консенсус EAS 2022 г. определил пороговое значение Лп(а) для «исключения» риска ССЗ менее 30 мг/дл [42]. В клинических рекомендациях Российского кардиологического общества «Нарушения липидного обмена» 2023 г. также отдельное внимание уделено гиперлипопротеинемии(а) и его пороговым значениям для определения ССР и подходам к коррекции данного нарушения [46]. Диапазон значений Лп(а) между 30 мг/дл и 50 мг/дл является «серой» зоной, когда следует учитывать возможный риск, связанный с Лп(а), а также другие факторы риска ССЗ [42, 46]. При значении Лп(а) >180 мг/дл риск ССЗ эквивалентен риску пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (СГХС) [46]. Концентрация Лп(а) в крови генетически обусловлена и сохраняется на одном уровне в течение всей жизни человека, однако возможны незначительные колебания его уровня.

Роль Лп(а) как фактора глобального сердечно-сосудистого риска представлена на рисунке.

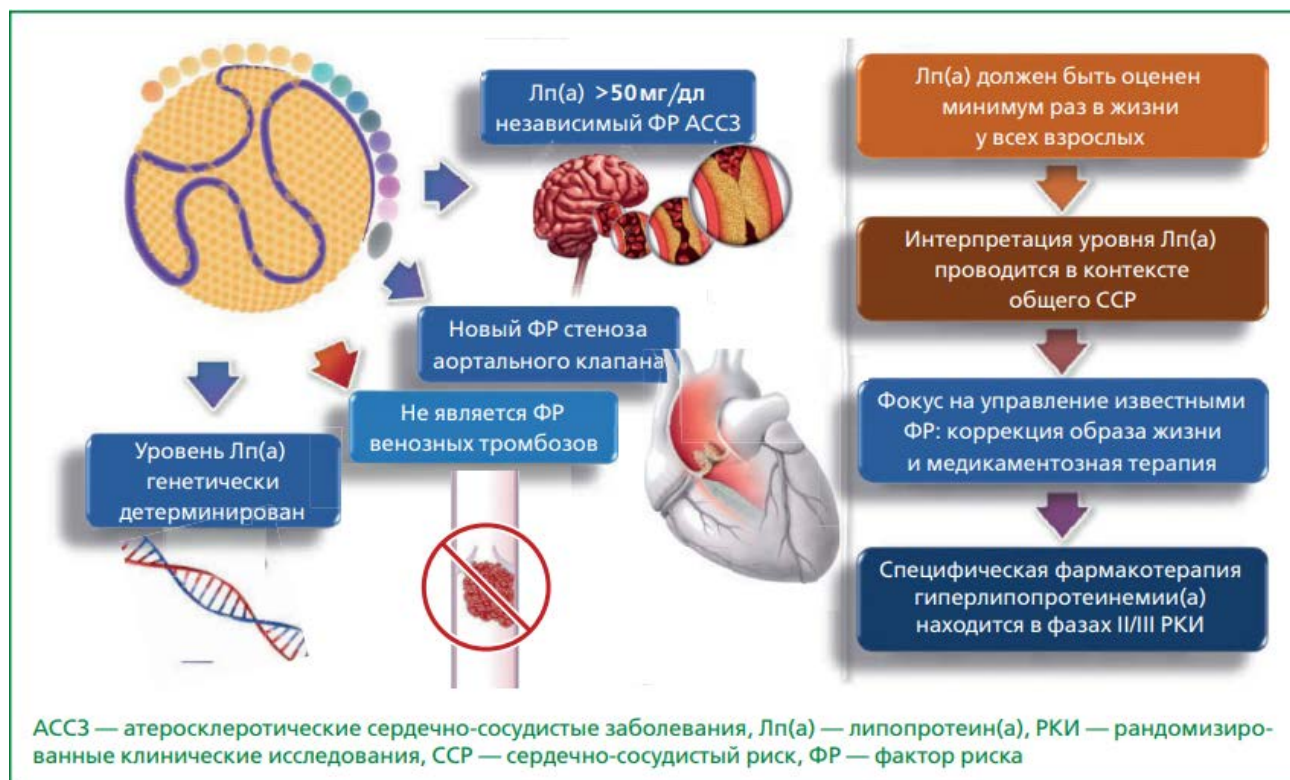


Рисунок. Липопротеин(а) как фактор глобального сердечно-сосудистого риска согласно Creative Commons Attribution-NonCommercial NoDerivs License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) (цит. по Е. А. Полякова [45])

Figure. Lipoprotein(a) as a global cardiovascular risk factor according to Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Поскольку кальцинированный АС в большинстве случаев развивается на фоне гиперлипидемии, логично предположить, что медикаментозная коррекция нарушений липидного обмена могла бы замедлить прогрессирование заболевания или даже вызвать его регресс, что наблюдается, например, на фоне применения статинов при атеросклерозе. Существуют противоречивые данные о влиянии терапии статинами на содержание Лп(а) в сыворотке крови [48]. В нескольких экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что статины способны блокировать сигнальные молекулы, инициирующие формирование участков костной ткани в клапане [11]. Применение именно статинов на ранних стадиях кальцинированного АС помогало отсрочить формирование аортального стеноза [49, 50]. Однако существуют данные проспективных плацебо-контролируемых исследований, свидетельствующие об отсутствии эффекта терапии статинами при кальцинированном АС [51, 52].

Не получено также данных о способности эзетимиба снижать уровень Лп(а) [53].

PCSK-9 таргетная терапия продемонстрировала возможность снижения уровня Лп(а) на 25–30% [54–56].

Поскольку синтез и секреция PCSK-9 обнаружены в тканях створок АК, ингибирование данного фермента может представлять собой терапевтическую стратегию при АС [57].

Коррекция образа жизни не приводит к существенным изменениям Лп(а). В настоящее время не существует лекарственных препаратов, одобренных для целевого воздействия на уровень Лп(а), но идут исследования II и III фаз новых препаратов (например, пелакарсен, олпасиран, мувалаплин) [58, 59]. Продemonстрирован вклад плазмафереза в снижение уровня Лп(а) [60].

Будущие исследования определенно должны оценить взаимосвязь между Лп(а) и скоростью прогрессирования АС, а также ответ на специфическую терапию, снижающую уровень Лп(а) [61]. Решающая роль Лп(а) может объяснить ограниченную эффективность терапии, снижающей уровень холестерина при АС [62–63].

Помимо широко известных модифицируемых факторов риска ССЗ, в последнее время активно изучается роль генетических факторов, провоспалительных агентов, маркеров аутоиммунных заболеваний, и др. [64].

АС у пациентов с семейной гиперхолестеринемией

СГХС является аутосомно-доминантным заболеванием, обусловленным наличием мутаций в генах рецептора липопротеидов низкой плотности (LDLR), апоБелка В (APOB), PCSK9, а в аутосомно-рецессивной форме – в гене белка-адаптера рецептора липопротеидов низкой плотности (LDLRAP1), сопровождающихся значимым повышением уровня ХС ЛНП с рождения [65]. В зависимости от наследования различают гетерозиготную и гомозиготную формы СГХС. Наиболее тяжелым вариантом СГХС является гомозиготная форма, являющаяся редким (орфанным) заболеванием и встречающаяся в популяции у 3–6 человек на млн [66]. Уровень ХС ЛНП у пациентов с гомозиготной СГХС может достигать 12–14 ммоль/л с рождения, в связи с чем риск развития ССЗ крайне высок уже в детском и молодом возрасте [67, 68]. Патогномичным признаком гомозиготной СГХС является поражение корня аорты и аортального клапана, встречающиеся в 63–100% случаев [67], а кальцификация аортального клапана достигает 100% [69, 70].

Гетерозиготная форма СГХС (геСГХС) встречается, согласно последним эпидемиологическим оценкам в мире, с частотой 1:313 человек [72], в России – 1:173 [73]. При геСГХС может выявляться АС с частотой, превышающей общепопуляционную. Так, данные исследовательской программы SAFEHEART продемонстрировали, что частота протезирования АК была в 4,36 раза выше у пациентов с СГХС, чем у здоровых родственников. Средняя частота протезирования АК у пациентов с СГХС составила 1,7 случая на 1000 пациентов в год по сравнению с соответствующей частотой в 7,7 раза при ССЗ [62].

На сегодняшний день для диагностики гетерозиготной СГХС предложено использовать критерии Голландских липидных клиник (табл. 1).

Таблица 1
Критерии диагностики DLCN [74]
Table 1
DLCN diagnosis criteria

Модифицированные Голландские диагностические критерии СГХС	
Семейный анамнез	Баллы
Наличие у родственника первой степени родства раннего (у мужчин ранее 55 лет, у женщин ранее 60 лет) ССЗ атеросклеротического генеза (ИБС, атеротромботический ишемический инсульт, ТИА, периферический атеросклероз с атеросклеротическими бляшками, стенозирующими просвет сосуда $\geq 50\%$)	1

Родственника первой степени родства с ксантомами сухожилий и/или липоидной дуги роговицы или дети моложе 18 лет с ХС ЛНП >95-го перцентиля с учетом пола и возраста	2
История заболевания	
Ранняя ИБС (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет)	2
Раннее (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет) поражение мозговых или периферических артерий: атеротромботический ишемический инсульт, ТИА или периферический атеросклероз с атеросклеротическими бляшками, стенозирующими просвет сосуда $\geq 50\%$	1
Физикальное обследование	
Ксантомы сухожилия	6
Липоидная дуга роговицы у пациентов моложе 45 лет	4
Лабораторная диагностика (при нормальных значениях ТГ)	
ХС ЛНП $\geq 8,5$ ммоль/л (≥ 328 мг/дл)	8
6,5–8,4 ммоль/л (251–327 мг/дл)	5
5,0–6,4 ммоль/л (193–250 мг/дл)	3
4,0–4,9 ммоль/л (155–192 мг/дл)	1
Генетическое обследование	
Обнаружение функциональных мутаций LDLR, APOB или PCSK9	8
Диагноз СГХС	
Определенный	≥ 8 баллов
Вероятный	6–8 баллов
Возможный	3–5 баллов

Нами проведено исследование, в котором мы проанализировали вклад дислипидемии и повышенного уровня ЛП(а) в формирование АС у пациентов с СГХС.

Обследовано 134 пациента с геСГХС (средний возраст $52,9 \pm 3,2$ лет, мужчин 85 (63,4%), из них у 10 (7,46%) пациентов выявлен АС. СГХС диагностировалась по критериям Dutch Lipid Clinic Network. Проанализированы показатели липидного спектра, уровень Лп(а). Всем пациентам был выполнен общий анализ крови, а также определен уровень ОХС, триглицеридов (ТГ), ХС ЛВП, концентрация ХС ЛНП, также был рассчитан уровень скорректированного ХС ЛНП, учитывающего холестерин, входящий в состав Лп(а): $\text{ХС ЛНП}_{\text{корр}} = \text{ХС ЛНП} - 0,3 \times \text{Лп(а)} / 38,7$ (где Лп(а) концентрация липопротеида(а) в мг/дл). Концентрацию липопротеида(а) измеряли с помощью турбометрического метода.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в анамнезе была у 9-ти (90%) пациентов с АС, у 65 (52,4%) без АС. Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе был у 6-ти (60%) пациентов с АС и у 38 (30,6%) без АС. Ксантомы выявлены у 9 (90%) пациентов с АС и у 19 (16,7%) без АС, $p < 0,001$.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, до включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом. Всем пациентам были выполнены трансторакальное эхокардиографическое и доплерэхокардио-

графическое исследование (аппарат Vivid 7). АС диагностировался на основании рекомендаций ESC, 2021 [75]. АС расценивали как тяжелый при среднем градиенте ≥ 40 мм рт. ст., пиковая скорость $\geq 4,0$ м/сек, площади аортального клапана ≤ 1 см² (или $\leq 0,6$ см²/м²).

У 6-ти (60%) пациентов был выявлен тяжелый АС. 4-м пациентам выполнено оперативное лечение. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 10. Были оценены достоверность различий показателей липидного спектра у пациентов с АС, отношения шансов (ОШ) развития АС, влияние на отношения шансов (ОШ) развития АС у пациентов с СГХС показателей липидного спектра и уровня Лп(а).

Результаты

Пациенты с геСГХС и АС были старше (возраст $60,8 \pm 11,7$ лет) лиц без АС ($48,72 \pm 13,99$) ($p = 0,0049$). Показатели липидного спектра представлены в таблице 2. У пациентов с геСГХС и АС до начала гиполипидемической терапии выявлены более высокие уровни ОХС ($11,88 \pm 1,83$ ммоль/л по сравнению с $9,85 \pm 1,47$ ммоль/л без АС, $p < 0,01$); ХС ЛНП ($9,24 \pm 1,2$ ммоль/л по сравнению с $7,23 \pm 1,34$ ммоль/л без АС, $p < 0,001$); ХС неЛВП ($10,33 \pm 1,91$ ммоль/л по сравнению с $8,19 \pm 1,68$ ммоль/л без АС, $p < 0,001$). Количество баллов по шкале DLCN у пациентов с АС $14,39 \pm 5,32$, без АС – $10,21 \pm 3,98$ ($p = 0,0019$).

Таблица 2

Клинико-лабораторные показатели пациентов с геСГХС и аортальным стенозом

Table 2

Clinical and laboratory parameters of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and aortic stenosis

Показатели	Пациенты с АС (n=10)	Пациенты без АС (n=124)	Достоверность
	Mean ±StD	Mean ± StD	p
Возраст, лет	61,3±11,5	48,81±13,78	<0,05
ОХС до терапии, ммоль/л	11,88±1,83	9,85±1,47	<0,01
ХС ЛНП до терапии, ммоль/л	9,24±1,2	7,23±1,34	<0,001
ХС ЛВП до терапии, ммоль/л	1,52±0,23	1,51±0,44	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,62±0,73	1,48±0,32	>0,05
ХСне ЛВП до терапии, ммоль/л	10,33 ± 1,91	8,17±1,68	<0,001
Лп(а), г/л	1,13±0,71	0,35±0,41	<0,001
Глюкоза, мкмоль/л	5,33±0,81	5,13±1,74	>0,05
DLCN, баллы	14,39±,32	10,22±3,98	0,0019

При большем уровне ОХС в 2,1 повышается ОШ АС при СГХС (ОШ 2,09 [1,38; 3,10], $p<0,001$). Повышенный уровень ХС ЛНП в 2,8 раз повышает ОШ АС при СГХС (ОШ 2,8 [1,59; 4,79], $p=0,0003$). Уровень ТГ повышает ОШ АС в 2 раза (ОШ 1,97 [1,33; 2,87], $p=0,0007$). При анализе влияния показателей Лп(а) на ОШ развития АС при СГХС выявлено, что увеличение Лп(а) на 1 единицу измерения (1 г/л) приводит к повышению ОШ в 10,6 раз (ОШАС = 10,5 [5,0; 21,9] $p=0,0017$).

Наличие ИБС и ИМ при СГХС повышает риск развития АС (для ИБС ОШ 8,61 [1,07; 69,11], $p=0,043$; для ИМ ОШ 3,92 [1,09; 14,37], $p=0,035$). Сочетание ИМ и нарушения мозгового кровообращения в 4,92 раз повышает риск развития АС (ОШ 4,92 [1,22; 19,61], $p=0,021$). Наличие сухожильных ксантом значительно влияет на развитие АС (ОШ 50,3 [6,02; 413,00], $p<0,001$).

Обсуждение

Основным ограничением данного исследования представляется разный возраст пациентов в группах сравнения, который влияет на уровни холестерина в сторону увеличения таковых в более старшей группе. Кроме того, немногочисленность группы пациентов с СГХС и АС, представляемая в исследовании, также могла явиться ограничением исследования.

АС представляет собой многофакторный процесс, при этом следует помнить, что частота ревматической этиологии при АС на сегодняшний день составляет менее 10%. Стеноз аортального клапана является следствием сложного заболевания с генетическими и негенетическими факторами риска. Среди них такие липидные факторы, как ХС ЛНП и Лп(а) [22].

По данным нашего исследования, повышенный уровень ОХС в два раза повышает ОШ развития АС при СГХС а повышенный уровень ХС ЛНП – в 2,8 раз.

В литературе активно обсуждается роль ТГ в формировании АС, однако полученные результаты не однозначны, что требует продолжения изучения данного вопроса. Повышенный уровень ТГ и ремнантного холестерина связан, в том числе и генетически, с повышенным риском развития АС, что дает обоснование роли повышенных уровней ТГ [34]. Нами также выявлено влияние повышенного уровня ТГ у пациентов СГХС; ОШ развития АС увеличивалось в два раза.

В нашем исследовании показано, что Лп(а) является значимым фактором, определяющим развитие АС при СГХС. При анализе влияния показателей Лп(а) на ОШ развития АС при СГХС получено, что увеличение Лп(а) на одну единицу измерения (1 г/л) приводит к повышению ОШ в 10,6 раз. Эти данные подтверждают результаты наблюдательной программы SAFENEART у пациентов с СГХС [62]. Точный патофизиологический механизм атерогенеза и развития аортального стеноза на фоне высокого Лп(а) неизвестен. Возможно,

влияние Лп(а) на формирование АС связано с его значимой атерогенностью, а также провоспалительным действием.

В исследовании Р. Mata не продемонстрировано влияние продолжительности приема статинов на развитие АС [76]. Результаты исследования Р. Mata et al. (2021) могут привести к новой парадигме ведения пациентов с СГХС, направленной на предотвращение развития АС путем определения общей интенсивности и времени воздействия на уровень ХС ЛНП, повышенного Лп(а) [76].

В связи с этим практическому врачу важно обращать внимание на дислипидемию, в том числе и генетически обусловленную (СГХС), и уметь ее диагностировать. Результаты нашего исследования, проведенного у пациентов с СГХС, продемонстрировали, что у пациентов с геСГХС и АС до начала гиполипидемической терапии выявлены более высокие уровни ОХС и ХС ЛНП. Наличие ИБС и ИМ при СГХС повышало риск развития АС.

Выводы

Таким образом, клапанный кальциноз представляет собой активный патологический процесс, в основе которого несколько механизмов: генетическая предрасположенность, гемодинамический стресс, повреждение и дисфункция эндотелия, хроническое воспаление, и другие. Немаловажную роль имеет липидная инфильтрация с аккумуляцией липидов в створках клапана. В нашем исследовании показано, что повышение уровня ОХС и ХС ЛНП, ТГ, Лп(а) ассоциируется с развитием аортального стеноза у пациентов с СГХС.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of authors

The authors contributed equally to this article.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Список источников

1. Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2008. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М., 2009.
2. Мурсалимова А. И., Гендлин Г. Е., Сторожаков Г. И. Особенности течения и диагностики аортального стеноза // Атмосфера. Новости кардиологии. 2013. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-i-diaagnostiki-aortalnogo-stenoza> (дата обращения: 05.01.2025).
3. Baumgartner H., Falk V., Bax J. J. et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease // Eur Heart J. 2017. Vol. 8, № 36. P. 2739–2791. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>.
4. Mathieu P., Boulanger M. C., Bouchareb R. Molecular biology of calcific aortic valve disease: towards new pharmacological therapies // Expert Rev Cardiovasc Ther. 2014. 12(7). 851–862. <https://doi.org/10.1586/147>.
5. Hjortnaes J., Aikawa E. Calcific Aortic Valve Disease. URL: http://cdn.intechopen.com/pdfs/24205/InTechCalcific_aortic_valve_disease.pdf (дата обращения: 05.01.2025).
6. Freeman R. V., Otto C. M. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies // Circulation. 2005. Vol. 111, № 24. P. 3316–26. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.486738>.
7. Бурдейная А. Л., Афанасьева О. И., Ежов М. В. и др. Генотип, фенотип и уровень липопротеида(а) у больных аортальным стенозом в зависимости от наличия ишемической болезни сердца // Атеросклероз и дислипидемии. 2020. № 4. С. 35–43. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0005>.
8. Hulin A., Hego A., Lancellotti P. et al. Advances in pathophysiology of calcific aortic valve disease propose novel molecular therapeutic targets // Front Cardiovasc Med. 2018.5.21. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00021>.
9. Rajamannan N. M., Moura L. The lipid hypothesis in calcific aortic valve disease: the role of the multi-ethnic study of atherosclerosis // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016. Vol. 36. P. 774–6. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307435>.
10. Pawade T., Newby D., Dweck M. Calcification in Aortic Stenosis. The Skeleton Key // J Am Coll Cardiol. 2015. Vol. 66. P. 561–77. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.066>.
11. Rajamannan N. M. Oxidative-mechanical stress signals stem cell niche mediated Lrp5 osteogenesis in eNOS(-/-) null mice // J Cell Biochem. 2012. Vol. 113, № 5. P. 1623–34. <https://doi.org/10.1002/jcb.24031>.
12. Bonetti A., Marchini M., Ortolani F. Ectopic mineralization in heart valves: new insights from in vivo and in vitro procalcific models and promising perspectives on noncalcifiable bioengineered valves // J Thorac Dis. 2019. Vol. 11, № 5. P. 2126–43. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.04.78>.
13. New S. E., Aikawa E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification // Circ Res. 2011. Vol. 108. P. 1381–91. <https://doi.org/10.1161/circresaha.110.234146>.
14. Kim K. M. Calcification of matrix vesicles in human aortic valve and aortic media // Fed Proc. 1976. Vol. 35. P. 156–62.
15. Mohler E. R., Gannon F., Reynolds C. et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves // Circulation. 2001. Vol. 103. P. 1522–30. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.11.1522>.
16. El Accaoui R. N., Gould S. T., Hajj G. P. et al. Aortic valve sclerosis in mice deficient in endothelial nitric oxide synthase // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2014. Vol. 306. P. H1302–13. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00392.2013>.
17. Tomita H., Egashira K., Ohara Y. et al. Early induction of transforming growth factor-beta via angiotensin II type 1 receptors contributes to cardiac fibrosis induced by long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats // Hypertension. 1998. Vol. 32. P. 273–279. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.32.2.273>.
18. Peltonen T., Napankangas J., Ohtonen P. et al. (Pro)renin receptors and angiotensin converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis in human aortic valve stenosis // Atherosclerosis. 2011. Vol. 216. P. 35–43. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.018>.

19. Capoulade R., Clavel M. A., Mathieu P. et al. Impact of hypertension and renin-angiotensin system inhibitors in aortic stenosis // *Eur J Clin Invest*. 2013. Vol. 43. P. 1262–72. <https://doi.org/10.1111/eci.12169>.
20. Qua X., Huang X., Jin F. Bone mineral density and all-cause, cardiovascular and stroke mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies // *Int J Cardiol*. 2013. Vol. 166, № 2. P. 385–93. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.10.114>.
21. Lee S. P. Understanding the Natural History of Bicuspid Aortic Valve: Are We Close to Understanding It? // *J Cardiovasc Imaging*. 2019. Vol. 27, № 2. P. 119–21. <https://doi.org/10.4250/jcvi.2019.27.e21>.
22. Sathiyamurthy I., Alex S. Calcific aortic valve disease: is it another face of atherosclerosis? // *Indian heart journal*. 2015. Vol. 67, № 5. P. 503–6. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.07.033>.
23. Ferreira-González I., Pinar-Sopena J., Ribera A. et al. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: a population-based study in a Mediterranean area // *Eur J Prev Cardiol*. 2013. Vol. 20, № 6. P. 1022–30. <https://doi.org/10.1177/2047487312451238>.
24. Smith J.G., Luk K., Schulz C-A, et al. Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis // *JAMA*. 2014. Vol. 312. P. 1764–1771. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13959>.
25. Tsimikas S., Fazio S., Ferdinand K.C., et al. NHLBI working group recommendations to reduce lipoprotein(a)-mediated risk of cardiovascular disease and aortic stenosis // *J Am Coll Cardiol*. 2018. Vol. 71. P. 177–192. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.014>.
26. Vuorio A., Watts G. F., Schneider W. J. et al. Familial hypercholesterolemia and elevated lipoprotein(a): double heritable risk and new therapeutic opportunities // *J Intern Med*. 2020. Vol. 287. P. 2–18. <https://doi.org/10.1111/joim.12981>.
27. Ye C., Xu M., Wang S. et al. Decreased Bone Mineral Density Is an Independent Predictor for the Development of Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, № 5. P. e0154740. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154740>.
28. Rajamannan N. M. Oxidative-mechanical stress signals stem cell niche mediated Lrp5 osteogenesis in eNOS (-/-) null mice // *J Cell Biochem*. 2012. Vol. 113, № 5. P. 1623–34. <https://doi.org/10.1002/jcb.24031>.
29. Smith J., Luk G. K., Schulz C. A. et al. Cohorts for heart and aging research in genetic epidemiology (CHARGE) extracoronary calcium working group. Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis // *J Am Med Assoc*. 2014. Vol. 312. P. 1764–71. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13959>.
30. Olgun Küçük H., Küçük U., Demirtaş C., Özdemir M. Role of serum high density lipoprotein levels and functions in calcific aortic valve stenosis progression // *Int J Clin Exp Med*. 2015. Vol. 8, № 12. P. 22543–9.
31. Lommi J. I., Kovanen T., Jauhiainen M. High-density lipoproteins (HDL) are present in stenotic aortic valves and may interfere with the mechanisms of valvular calcification // *Atherosclerosis*. 2011. Vol. 219, № 2. P. 538–44. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.027>.
32. Audet A., Cote N., Couture C. et al. Amyloid substance within stenotic aortic valves promotes mineralization // *Histopathology*. 2012. Vol. 61. P. 610–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2012.04265.x>.
33. Trapeaux J., Busseuil D., Shi Y. et al. Improvement of aortic valve stenosis by ApoA-mimetic therapy is associated with decreased aortic root and valve remodelling in mice // *Br. J. Pharmacol*. 2013. Vol. 169, № 7. P. 1587–99. <https://doi.org/10.1111/bph.12236>.
34. Allara E., Morani G., Carter P. et al. Genetic determinants of lipids and cardiovascular disease outcomes: a wide-angled mendelian randomization investigation // *Circ Genomic Precis Med*. 2019. Vol. 12. P. 543–551.
35. Сторожаков Г. И., Гендлин Г. Е., Миллер О. А. и др. Болезни клапанов сердца. М., 2015.
36. Карпова Н. Ю., Шостак Н. А. Состояние костного метаболизма у больных кальцинированным аортальным стенозом дегенеративного генеза // *Клиницист*. 2006. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-kostnogo-metabolizma-u-bolnyh-kaltsinirovannym-aortalnym-stenozom-degenerativnogo-genez> (дата обращения: 06.01.2025).
37. Capoulade R., Chan K. L., Yeang C. et al. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis // *J Am Coll Cardiol*. 2015. Vol. 66, № 11. P. 1236–1246. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.020>.
38. 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. Vol. 60. P. 1854–1863. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.093>.
39. Chen J. H., Simmons C. A. Cell-matrix interactions in the pathobiology of calcific aortic valve disease: critical roles for matricellular, matricrine, and matrix mechanics cues // *Circ Res*. 2011. Vol. 108. P. 1510–1524. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.234237>.
40. Stewart B. F., Siscovick D., Lind B. K. et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study // *J Am Coll Cardiol*. 1997. Vol. 29, № 3. P. 630–634. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(96\)00563-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(96)00563-3).
41. Arsenault B. J., Boekholdt S. M., Dubé M. P., Rhéaume E. et al. Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort // *Circ Cardiovasc Genet*. 2014. Vol. 7, № 3. P. 304–310. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000400>.
42. Kronenberg F., Mora S., Stroes E. S. G. et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement // *Eur Heart J*. 2022. Vol. 43, № 39. P. 3925–46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>.
43. Tasdighi E., Adhikari R., Almaadawy O. et al. LP(a): Structure, Genetics, Associated Cardiovascular Risk, and Emerging Therapeutics // *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2024. Vol. 64. P. 135–57. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-031023-100609>.
44. Kenet G., Lutkhoff L. K., Albisetti M. et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Circulation*. 2010. Vol. 121, № 16. P. 1838–47. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913673>.
45. Manikpurage H. D., Paulin A., Girard A. et al. Contribution of Lipoprotein(a) to Polygenic Risk Prediction of Coronary Artery Disease: A Prospective UK Biobank Analysis // *Circ Genom Precis Med*. 2023. Vol. 16, № 5. P. 470–7. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.123.004137>.
46. Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 // *Российский кардиологический журнал*. 2023. Т. 28, № 5. С. 5471. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>.
47. Полякова Е. А., Халимов Ю. Ш., Баженова Е. А., Бахер Т. М. Липопротеин(а), атеросклероз и сердечно-сосудистый риск // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024. Т. 20, № 5. С. 559–565. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2024-3080>.
48. Deshmukh H. A., Colhoun H. M., Johnson T. et al. Genome-wide association study of genetic determinants of LDL-c response to atorvastatin therapy: importance of Lp(a) // *J Lipid Res*. 2012. Vol. 53, № 5. P. 1000–11. <https://doi.org/10.1194/jlr.P021113>.
49. Dimitrov P. P. Aortic stenosis: new pathophysiological mechanisms and their therapeutic implications // *Pol Arch Med Wewn*. 2014. Vol. 124, № 12. P. 723–30. <https://doi.org/10.20452/pamw.2562>.
50. Ardehali R., Leeper N. J., Wilson A. M. et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on the progression of aortic sclerosis and mortality // *J Heart Valve Dis*. 2012. Vol. 21, № 3. P. 337–43.
51. De Vecchis R., Di Biase G., Esposito C. et al. Statin use for nonrheumatic calcific aortic valvulstenosis: a review with meta-analysis // *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013. Vol. 14, № 8. P. 559–67. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e3283587267>.
52. Chan K. L., Teo K., Dumesnil J. G. et al. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial // *Circulation*. 2010. Vol. 121. P. 306–14. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.900027>.
53. Tsimikas S., Gordts P. L. S. M., Nora C. et al. Statins and increases in Lp(a): an inconvenient truth that needs attention // *Eur Heart J*. 2020. Vol. 41. P. 192–193.

54. O'Donoghue M. L., Fazio S., Giugliano R. P. et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk // *Circulation*. 2019. Vol. 139, № 12. P. 1483–92. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184>.
55. Szarek M., Bittner V. A., Aylward P. et al. Lipoprotein(a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial // *Eur Heart J*. 2020. Vol. 41, № 44. P. 4245–55. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa649>.
56. Frampton J. E. Inclisiran: A Review in Hypercholesterolemia // *Am J Cardiovasc Drugs*. 2023. Vol. 23, № 2. P. 219–30. <https://doi.org/10.1007/s40256-023-00568-7>.
57. Perrot N., Valerio V., Moschetta D. et al. Genetic and in vitro inhibition of PCSK9 and calcific aortic valve stenosis // *JACC Basic Transl Sci*. 2020. Vol. 5. P. 649–661.
58. Nicholls S. J., Nissen S. E., Fleming C. et al. Muvalaplin, an Oral Small Molecule Inhibitor of Lipoprotein(a) Formation: A Randomized Clinical Trial // *JAMA*. 2023. Vol. 330, № 11. P. 1042–53. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.16503>.
59. Laffin L. J., Nissen S. E. Lp(a) — an overlooked risk factor // *Trends Cardiovasc Med*. 2024. Vol. 34, № 3. P. 193–9. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2023.01.003>.
60. Юлиус У., Целмин С., Корнева В. А. Можно ли добиться обратного развития атеросклеротических поражений при длительном лечении аферезом липопротеидов? // *Российский кардиологический журнал*. 2024. Т. 29, № 8. С. 6069. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6069>.
61. Tsimikas S., Karwatowska-Prokopczuk E., Gouni-Berthold I. et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 382. P. 244–255. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905239>.
62. Pe' rez De Isla L., Alonso R., Mata N. et al. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study) // *Circulation*. 2017. Vol. 135. P. 2133–2144. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024541>.
63. Kamstrup P. R., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B. G. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population // *J Am Coll Cardiol*. 2014. Vol. 63. P. 470–477. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.038>.
64. Chuang Y. W., Yu M. C., Lin C. L. et al. Risk of peripheral arterial occlusive disease inpatients with rheumatoid arthritis. A nationwide population-based cohort study // *Thromb Haemost*. 2016. Vol. 115. P. 439–45. <https://doi.org/10.1160/TH15-07-0600>.
65. Benn M., Watts G. F., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B. G. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217 // *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37, № 17. P. 1384–1394. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw028>.
66. Sjouke B., Kusters D. M., Kindt I. et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome // *European Heart Journal*. 2015. Vol. 36, № 9. P. 560–565. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu05>.
67. Зафираки В. К., Космачева Е. Д., Захарова И. Н. и др. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии // *Медицинский Совет*. 2018. № 17. С. 253–260. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-253-259>.
68. France M., Rees A., Datta D. et al. for HEART UK Medical Scientific and Research Committee. HEART UK statement on the management of homozygous familial hypercholesterolaemia in the United Kingdom // *Atherosclerosis*. 2016. Vol. 255. P. 128–139.
69. Fahed A. C., Shihbani K., Andary R. R. et al. Premature valvular heart disease in homozygous familial hypercholesterolemia // *Cholesterol*. 2017. P. 3685265. <https://doi.org/10.1155/2017/3685265>.
70. Hoeg J. M., Feuerstein I. M., Tucker E. E. Detection and quantitation of calcific atherosclerosis by ultrafast computed tomography in children and young adults with homozygous familial hypercholesterolemia // *Arteriosclerosis and Thrombosis*. 1994. Vol. 14, № 7. P. 1066–1074. <https://doi.org/10.1161/01.atv.14.7.1066>.
71. Awan Z., Alrasadi K., Francis G. A. et al. Vascular calcifications in homozygote familial hypercholesterolemia // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008. Vol. 28, № 4. P. 777–785. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.160408>.
72. Beheshti S. O., Madsen C. M., Varbo A., Nordestgaard B. G. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects // *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. Vol. 75, № 20. P. 2553–2566. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.057>.
73. Meshkov A. N., Ershova A. I., Kiseleva A. V. et al. On Behalf Of The Fh-Esse-Rf Investigators. The Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: The FH-ESSE-RF Study // *Journal of Personalized Medicine*. 2021. Vol. 11, № 6. P. 464. <https://doi.org/10.3390/jpm11060464>.
74. Ежов М. В., Бажан С. С., Ершова А. И. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии // *Атеросклероз*. 2019. № 15, № 1. С. 58–98.
75. 2021 Рекомендации ESC/EACTS по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца // *Российский кардиологический журнал*. 2022. Т. 27, № 7. С. 5160. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5160>.
76. Mata P., Alonso R., Pérez de Isla L., Badimón L. Dyslipidemia and aortic valve disease // *Curr Opin Lipidol*. 2021. Vol. 32, № 6. P. 349–354. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000794>.

References

1. Bockeria L. A., Gudkova R. G. Cardiovascular surgery – 2008. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. M., 2009. (In Russ.).
2. Mursalimova A. I., Gendlin G. E., Storozhakov G. I. Features of the course and diagnosis of aortic stenosis. *Atmosphere. Cardiology news*. 2013;1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-i-dagnostiki-aortalnogo-stenoza> (date of access: 01/05/2025). (In Russ.).
3. Baumgartner H., Falk V., Bax J. J. et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739–2791. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>.
4. Mathieu P., Boulanger M. C., Bouchareb R. Molecular biology of calcific aortic valve disease: towards new pharmacological therapies. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12(7):851–862. <https://doi.org/10.1586/147>.
5. Hjortnaes J., Aikawa E. Calcific Aortic Valve Disease. URL: http://cdn.intechopen.com/pdfs/24205/InTechCalcific_aortic_valve_disease.pdf (дата обращения: 05.01.2025).
6. Freeman R. V., Otto C. M. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*. 2005;111(24):3316–26. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.486738>.
7. Burdeynaya A. L., Afanasyeva O. I., Ezhov M. V. B et al. Genotype, phenotype and lipoprotein(a) level in patients with aortic stenosis depending on the presence of coronary heart disease. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;4:35–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0005>.
8. Hulin A., Hego A., Lancellotti P. et al. Advances in pathophysiology of calcific aortic valve disease propose novel molecular therapeutic targets. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:21. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00021>.
9. Rajamannan N. M., Moura L. The lipid hypothesis in calcific aortic valve disease: the role of the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:774–6. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307435>.
10. Pawade T., Newby D., Dweck M. Calcification in Aortic Stenosis. The Skeleton Key. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:561–77. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.066>.
11. Rajamannan N. M. Oxidative-mechanical stress signals stem cell niche mediated Lrp5 osteogenesis in eNOS(-/-) null mice. *J Cell Biochem*. 2012;113(5):1623–34. <https://doi.org/10.1002/jcb.24031>.
12. Bonetti A., Marchini M., Ortolani F. Ectopic mineralization in heart valves: new insights from in vivo and in vitro procalcific models and promising perspectives on noncalcifiable bioengineered valves. *J Thorac Dis*. 2019;11(5):2126–43. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.04.78>.
13. New S. E., Aikawa E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. *Circ Res*. 2011;108:1381–91. <https://doi.org/10.1161/circresaha.110.234146>.
14. Kim K. M. Calcification of matrix vesicles in human aortic valve and aortic media. *Fed Proc*. 1976;35:156–62.

15. Mohler E. R., Gannon F., Reynolds C. et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*. 2001;103:1522–30. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.11.1522>.
16. El Accaoui R. N., Gould S. T., Hajj G. P. et al. Aortic valve sclerosis in mice deficient in endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306:H1302–13. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00392.2013>.
17. Tomita H., Egashira K., Ohara Y. et al. Early induction of transforming growth factor-beta via angiotensin II type 1 receptors contributes to cardiac fibrosis induced by long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats. *Hypertension*. 1998;32:273–279. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.32.2.273>.
18. Peltonen T., Napankangas J., Ohtonen P. et al. (Pro)renin receptors and angiotensin converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis in human aortic valve stenosis. *Atherosclerosis*. 2011;216:35–43. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.018>.
19. Capoulade R., Clavel M. A., Mathieu P. et al. Impact of hypertension and renin-angiotensin system inhibitors in aortic stenosis. *Eur J Clin Invest*. 2013;43:1262–72. <https://doi.org/10.1111/eci.12169>.
20. Qua X., Huang X., Jin F. Bone mineral density and all-cause, cardiovascular and stroke mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*. 2013;166(2):385–93. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.10.114>.
21. Lee S. Understanding the Natural History of Bicuspid Aortic Valve: Are We Close to Understanding It? *J Cardiovasc Imaging*. 2019;27(2):119–21. <https://doi.org/10.4250/jcvi.2019.27.e21>.
22. Sathyamurthy I., Alex S. Calcific aortic valve disease: is it another face of atherosclerosis? *Indian heart journal*. 2015;67(5):503–6. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.07.033>.
23. Ferreira-González I., Pinar-Sopena J., Ribera A. et al. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: a population-based study in a Mediterranean area. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(6):1022–30. <https://doi.org/10.1177/2047487312451238>.
24. Smith J.G., Luk K., Schulz C-A, et al. Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. *JAMA*. 2014;312:1764–1771. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13959>.
25. Tsimikas S., Fazio S., Ferdinand K.C., et al. NHLBI working group recommendations to reduce lipoprotein(a)-mediated risk of cardiovascular disease and aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:177–192. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.014>.
26. Vuorio A., Watts G.F., Schneider W.J. et al. Familial hypercholesterolemia and elevated lipoprotein(a): double heritable risk and new therapeutic opportunities. *J Intern Med*. 2020;287:2–18. <https://doi.org/10.1111/joim.12981>.
27. Ye C., Xu M., Wang S. et al. Decreased Bone Mineral Density Is an Independent Predictor for the Development of Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154740. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154740>.
28. Rajamannan N. M. Oxidative-mechanical stress signals stem cell niche mediated Lrp5 osteogenesis in eNOS(-/-) null mice. *J Cell Biochem*. 2012;113(5):1623–34. <https://doi.org/10.1002/jcb.24031>.
29. Smith J., Luk G. K., Schulz C. A. et al. Cohorts for heart and aging research in genetic epidemiology (CHARGE) extracoronary calcium working group. Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. *J Am Med Assoc*. 2014;312:1764–71. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13959>.
30. Olgun Küçük H., Küçük U., Demirtaş C., Özdemir M. Role of serum high density lipoprotein levels and functions in calcific aortic valve stenosis progression. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(12):22543–9.
31. Lommi J. I., Kovanen T., Jauhainen M. High-density lipoproteins (HDL) are present in stenotic aortic valves and may interfere with the mechanisms of valvular calcification. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):538–44. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.027>.
32. Audet A., Cote N., Couture C. et al. Amyloid substance within stenotic aortic valves promotes mineralization. *Histopathology*. 2012;61:610–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2012.04265.x>.
33. Trapeaux J., Busseuil D., Shi Y. et al. Improvement of aortic valve stenosis by ApoA-mimetic therapy is associated with decreased aortic root and valve remodelling in mice. *Br J Pharmacol*. 2013;169(7):1587–99. <https://doi.org/10.1111/bph.12236>.
34. Allara E., Morani G., Carter P. et al. Genetic determinants of lipids and cardiovascular disease outcomes: a wide-angled mendelian randomization investigation. *Circ Genomic Precis Med*. 2019;12:543–551.
35. Storozhakov G. I., Gendlin G. E., Miller O. A. Diseases of the heart valves. M., 2015. (In Russ.).
36. Karpova N. Yu., Shostak N. A. The state of bone metabolism in patients with calcified aortic stenosis of degenerative origin. *The clinician*. 2006;(1). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-kostnogo-metabolizma-u-bolnyh-kaltsinirovannym-aortalnym-stenozom-degenerativnogo-geneza> (date of request: 06.01.2025). (In Russ.).
37. Capoulade R., Chan K. L., Yeang C. et al. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(11):1236–1246. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.020>.
38. 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;60:1854–1863. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.093>.
39. Chen J. H., Simmons C. A. Cell-matrix interactions in the pathobiology of calcific aortic valve disease: critical roles for matricellular, matricrine, and matrix mechanics cues. *Circ Res*. 2011;108:1510–1524. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.234237>.
40. Stewart B. F., Siscovick D., Lind B. K. et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(3):630–634. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(96\)00563-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(96)00563-3).
41. Arsenault B. J., Boekholdt S. M., Dubé M. P., Rhéaume E. et al. Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7(3):304–310. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000400>.
42. Kronenberg F., Mora S., Stroes E. S. G. et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3925–46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>.
43. Tasdighi E., Adhikari R., Almaadawy O. et al. LP(a): Structure, Genetics, Associated Cardiovascular Risk, and Emerging Therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2024;64:135–57. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-031023-100609>.
44. Kenet G., Lutkhoff L. K., Albiseti M. et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2010;121(16):1838–47. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913673>.
45. Manikpurage H. D., Paulin A., Girard A. et al. Contribution of Lipoprotein(a) to Polygenic Risk Prediction of Coronary Artery Disease: A Prospective UK Biobank Analysis. *Circ Genom Precis Med*. 2023;16(5):470–7. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.123.004137>.
46. Yezhov M. V., Kukharchuk V. V., Sergienko I. V. and others. Disorders of lipid metabolism. Clinical Recommendations 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>.
47. Polyakova E. A., Khalimov Yu. Sh., Bazhenova E. A., Bahar T. M. Lipoprotein(a), atherosclerosis and cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(5):559–565. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2024-3080>.
48. Deshmukh H. A., Colhoun H. M., Johnson T. et al. Genome-wide association study of genetic determinants of LDL-c response to atorvastatin therapy: importance of Lp(a). *J Lipid Res*. 2012;53(5):1000–11. <https://doi.org/10.1194/jlr.P021113>.
49. Dimitrow P. P. Aortic stenosis: new pathophysiological mechanisms and their therapeutic implications. *Pol Arch Med Wewn*. 2014;124(12):723–30. <https://doi.org/10.20452/pamw.2562>.

50. Ardehali R., Leeper N. J., Wilson A. M. et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on the progression of aortic sclerosis and mortality. *J Heart Valve Dis.* 2012;21(3):337–43.
51. De Vecchis R., Di Biase G., Esposito C. et al. Statin use for nonrheumatic calcific aortic valvestenosis: a review with meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2013;14(8):559–67. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e3283587267>.
52. Chan K. L., Teo K., Dumesnil J. G. et al. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation.* 2010;121:306–14. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.900027>.
53. Tsimikas S., Gordts P. L. S. M., Nora C. et al. Statins and increases in Lp(a): an inconvenient truth that needs attention. *Eur Heart J.* 2020;41:192–193.
54. O'Donoghue M. L., Fazio S., Giugliano R. P. et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation.* 2019;139(12):1483–92. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184>.
55. Szarek M., Bittner V. A., Aylward P. et al. Lipoprotein(a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J.* 2020;41(44):4245–55. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa649>.
56. Frampton J. E. Inclisiran: A Review in Hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2023;23(2):219–30. <https://doi.org/10.1007/s40256-023-00568-7>.
57. Perrot N., Valerio V., Moschetta D. et al. Genetic and in vitro inhibition of PCSK9 and calcific aortic valve stenosis. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5:649–661.
58. Nicholls S. J., Nissen S. E., Fleming C. et al. Muvalaplin, an Oral Small Molecule Inhibitor of Lipoprotein(a) Formation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330(11):1042–53. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.16503>.
59. Laffin L. J., Nissen S. E. Lp(a) — an overlooked risk factor. *Trends Cardiovasc Med.* 2024;34(3):193–9. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2023.01.003>.
60. Julius U., Tselmin S., Korneva V. A. Is it possible to reverse the development of atherosclerotic lesions with long-term treatment with lipoprotein apheresis? *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(8):6069. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6069>.
61. Tsimikas S., Karwowska-Prokopczuk E., Gouni-Berthold I. et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2020;382:244–255. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905239>.
62. Pe rez De Isla L., Alonso R., Mata N. et al. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation.* 2017;135:2133–2144. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024541>.
63. Kamstrup P. R., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B. G. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:470–477. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.038>.
64. Chuang Y. W., Yu M. C., Lin C. L. et al. Risk of peripheral arterial occlusive disease inpatients with rheumatoid arthritis. A nationwide population-based cohort study. *Thromb Haemost.* 2016;115:439–45. <https://doi.org/10.1160/TH15-07-0600>.
65. Benn M., Watts G. F., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B. G. Mutations causative of familial hypercholesterolemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *European Heart Journal.* 2016;37(17):1384–1394. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw028>.
66. Sjouke B., Kusters D. M., Kindt I. et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *European Heart Journal.* 2015;36(9):560–565. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu05>.
67. Zafiraki V. K., Kosmacheva E. D., Zakharova I. N. et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: modern aspects of pathogenesis, diagnosis and therapy. *Medical Council.* 2018;17:253–260. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-253-259>.
68. France M. Rees A., Datta D. et al. for HEART UK Medical Scientific and Research Committee. HEART UK statement on the management of homozygous familial hypercholesterolemia in the United Kingdom. *Atherosclerosis.* 2016;255:128–139.
69. Fahed A. C., Shabbani K., Andary R. R. et al. Premature valvular heart disease in homozygous familial hypercholesterolemia. *Cholesterol.* 2017;3685265. <https://doi.org/10.1155/2017/3685265>.
70. Hoeg J. M., Feuerstein I. M., Tucker E. E. Detection and quantitation of calcific atherosclerosis by ultrafast computed tomography in children and young adults with homozygous familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis and Thrombosis.* 1994;14(7):1066–1074. <https://doi.org/10.1161/01.atv.14.7.1066>.
71. Awan Z., Alrasadi K., Francis G. A. et al. Vascular calcifications in homozygote familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2008;28(4):777–785. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.160408>.
72. Beheshti S. O., Madsen C. M., Varbo A., Nordestgaard B. G. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020;75(20):2553–2566. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.057>.
73. Meshkov A. N., Ershova A. I., Kiseleva A. V. et al. On Behalf Of The Fh-Esse-Rf Investigators. The Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: The FH-ESSE-RF Study. *Journal of Personalized Medicine.* 2021;11(6):464. <https://doi.org/10.3390/jpm11060464>.
74. Yezhov M. V., Bazhan S. S., Ershova A. I. and others. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2019;15(1):58–98. (In Russ.).
75. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(7):5160. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5160>.
76. Mata P., Alonso R., Pérez de Isla L., Badimón L. Dyslipidemia and aortic valve disease. *Curr Opin Lipidol.* 2021;32(6):349–354. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000794>.

Информация об авторах

Корнева Виктория Алексеевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института им. А. П. Зильбера, Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Российская Федерация, vikkorneva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2231-4695>; **Кузнецова Татьяна Юрьевна**, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института им. А. П. Зильбера, Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Российская Федерация, eme@karelia.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6654-1382>.

Information about authors

Victoria A. Korneva, Cand. of Sci. (Med.), assistant professor, assistant professor of the Department of Faculty Therapy, Phthisiology, Infectious Diseases and Epidemiology, Institute of Medicine named after prof. **Anatoly P. Zilber**, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation, vikkorneva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2231-4695>; **Tatiana Yu. Kuznetsova**, Dr. of Sci. (Med.), head of the Department of Faculty Therapy, Phthisiology, Infectious Diseases and Epidemiology, Institute of Medicine named after prof. **Anatoly P. Zilber**, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation, eme@karelia.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6654-1382>.