

БИОМАРКЕРЫ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ АОРТАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ: РОЛЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

Жидулева Е. В., Иртыга О. Б., Муртазалиева П. М., Каронова Т. Л., Моисеева О. М.

Аортальный стеноз (АС) относится к наиболее распространенным приобретенным клапанным порокам сердца, большую роль в формировании которого играет процесс кальцификации. Одним из ключевых регуляторов метаболизма кальция в организме является витамин D.

Цель. Выявить связь между уровнем обеспеченности витамином D, минеральной плотностью костной ткани (МПК) и другими биомаркерами кальцификации у пациентов с АС.

Материал и методы. Обследовано 89 пациентов с тяжелым АС (скорость на аортальном клапане (АК) более 4 м/с) в возрасте от 40 до 76 лет. Группу контроля составили практически здоровые пациенты, доноры крови (n=31). У всех пациентов оценивалась концентрация 25(OH)D в сыворотке крови, остеопонтин (ОПН), уровень С-реактивного белка и липидный профиль крови, а также выполнялась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости.

Результаты. По данным абсорбциометрии у пациентов с АС не выявлено остеопороза и остеопении. Вместе с тем, градиент давления на АК был ассоциирован с МПК и значением Т-критерия. Дефицит витамина D выявлен у 46% пациентов. Содержание 25(OH)D в сыворотке крови у пациентов с АС было снижено и не различалось у пациентов с двухстворчатым и трехстворчатым АК. Выявлено повышение уровня ОПН у больных с АС по сравнению с контрольной группой. Снижение уровня 25(OH)D было ассоциировано с повышением уровня ОПН и коэффициента атерогенности. Не установлено связи между градиентом на АК и уровнем обеспеченности витамином D.

Заключение. Дефицит витамина D может вносить вклад в патогенез АС вне зависимости от анатомических особенностей АК. Его действие, вероятно, реализуется опосредованно путем регуляции продукции провоспалительных цитокинов, таких, как остеопонтин.

Ключевые слова: аортальный стеноз, витамин D, остеопонтин.

Жидулева Е. В.* — очный аспирант по специальности «кардиология», врач-кардиолог, Иртыга О. Б. — к.м.н., в.н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, Муртазалиева П. М. — клинический ординатор по специальности «кардиология», Каронова Т. Л. — д.м.н., зав. НИЛ клинической эндокринологии, доцент кафедры внутренних болезней, Моисеева О. М. — д.м.н., заместитель директора Института сердца и сосудов, заведующая НИО Некоронарогенные заболевания сердца.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Zhidulyeva_EV@almazovcentre.ru

ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — аортальный клапан, АС — аортальный стеноз, ДАК — двухстворчатый аортальный клапан, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, МПК — минеральная плотность костной ткани, ОПН — остеопонтин, ОТС — относительная толщина стенки левого желудочка, ОХН — общий холестерин сыворотки крови, СРБ — С-реактивный белок, ТАК — трехстворчатый аортальный клапан, ТГ — триглицериды, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Рукопись получена 16.06.2016

Рецензия получена 06.07.2016

Принята к публикации 28.07.2016

Российский кардиологический журнал 2016, 11 (139): 54–59

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-54-59>

BONE METABOLISM MARKERS IN AORTIC STENOSIS AND THE ROLE OF VITAMIN D DEFICIENCY

Zhiduleva E. V., Irtyuga O. B., Murtazaliev P. M., Karonova T. L., Moiseeva O. M.

Aortic stenosis (AS) is of the most prevalent acquired heart valve defects; the role calcium is serious in its development. One of the key mediators of calcium metabolism is vitamin D.

Aim. To reveal the relation of the sufficiency of vitamin D with mineral bone density (MBD) and other biomarkers of calcification in AS patients.

Material and methods. Totally, 89 patients studied, with severe AS (aortic valve flow velocity more than 4 m/s) at the age 40-76 year old. The controls were almost healthy participants, blood donors (n=31). All patients underwent 25(OH)D in serum measurement, of osteopontin, C-reactive protein and lipid profile, as bienergetic x-ray absorptiometry of lumbar spine and of proximal femur.

Results. According to the data of absorptiometry, there was no osteoporosis or osteopenia in AS patients. However, the pressure gradient on aortic valve was related with MBD and T-criteria value. Vitamin D deficiency was found in 46% of patients. Content of 25(OH)D in serum of AS patients was lower and did not differ between bi- and tricuspid aortic valve patients. There was higher level of osteopontin

in AS patients comparing to the controls. Decrease of 25(OH)D was associated with the decrease of osteopontin and atherogeny coefficient. There was no relation of the gradient on aortic valve and the level of vitamin D sufficiency.

Conclusion. Vitamin D deficiency might impact pathogenesis of AS regardless the anatomic specifics of aortic valve. Its action probably is mediated by the regulation with proinflammatory cytokines, such as osteopontin.

Russ J Cardiol 2016, 11 (139): 54–59

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-54-59>

Key words: aortic stenosis, vitamin D, osteopontin.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Аортальный стеноз (АС) занимает лидирующее положение в структуре приобретенных клапанных пороков сердца. Его доля, по данным эпидемиологических исследований, составляет 31% [1]. С учетом того, что единственным методом лечения тяжелого

АС остается протезирование клапана, которое ассоциировано с высоким интраоперационным риском и большими экономическими затратами, активно продолжается поиск новых мишеней для терапевтического воздействия с целью профилактики развития

и прогрессирования заболевания. Этот поиск неразрывно связан с изучением патогенеза кальцификации аортального клапана (АК).

Показано, что процесс формирования АС проходит 2 основных стадии. На начальной стадии на фоне запуска каскада воспалительных реакций происходит уплотнение створок АК — так называемый аортальный склероз, не создающий градиента давления на клапане. Подобные изменения являются частой находкой у пациентов старше 75 лет (до 37%) [2]. Ключевую роль в прогрессировании заболевания играет кальциноз створок АК, при котором в ткани клапана выявляются остеобласты, белки костного матрикса (остеопонтин, остеокальцин, костный сиалопротеин и др.), массивные отложения гидроксиапатита и даже участки пластинчатой костной ткани, что указывает на общность механизмов развития данного процесса с минерализацией скелетной костной ткани [3]. В связи с этим, актуальным представляется изучение системы регуляции кальциевого гомеостаза при развитии АС.

Важную роль в поддержании кальциевого гомеостаза и метаболизма костной ткани играет витамин D [4]. Описано увеличение частоты развития АС у пациентов с полиморфизмом гена рецептора витамина D (BsmI B/b) [5] и больных, находящихся на длительном гемодиализе, который сопровождается развитием дефицита витамина D, вторичным гиперпаратиреозом и гиперфосфатемией [6, 7]. Исследования последних лет показали, что рецепторы витамина D экспрессированы практически во всех клетках человеческого организма, в т.ч. и клетках сердечно-сосудистой системы [8]. В эксперименте *in vitro* показано, что витамин D оказывает положительный синергический эффект на расслабление гладкомышечных клеток и сократимость кардиомиоцитов [9]. Вместе с тем, накопленных данных недостаточно, чтобы судить о влиянии витамина D на формирование АС. Поэтому цель настоящей работы — проанализировать уровень 25(ОН)D в сыворотке крови у пациентов с АС и выявить его возможные ассоциации с другими маркерами метаболизма костной ткани для объяснения механизмов его участия в патогенезе кальциноза аортального клапана.

Материал и методы

На базе ФГБУ СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова включено 89 пациентов с АС ($59 \pm 0,8$ лет; М:Ж 1:1). В исследование вошли пациенты с тяжелым аортальным стенозом, имеющие максимальную скорость на аортальном клапане более 4 м/с. В зависимости от анатомии АК пациенты были разделены на две группы: с двухстворчатым (ДАК) и трехстворчатым (ТАК) аортальным клапаном. У 79% пациентов, которым было выполнено протезирование аортального клапана, его морфология подтверждена интраопера-

ционно: ТАК верифицирован у 61% пациентов, ДАК у 39%. Пациенты с воспалительной этиологией клапанных пороков сердца: инфекционным эндокардитом и хронической ревматической болезнью сердца, исключались из исследования. Тяжесть аортального стеноза оценивалась по стандартному протоколу трансторакального эхокардиографического исследования на аппарате Vivid 7 (GE, США) согласно Европейским и Американским рекомендациям по эхокардиографии. В качестве группы контроля обследован 31 пациент без сердечно-сосудистой патологии ($57,6 \pm 0,8$ лет; М:Ж 1,1:1). Исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Исследование концентрации 25(ОН)D (25-ОН Vitamin D ELISA, Biovendor) и остепонтина (ОПН) (Human Osteopontin Platinum ELISA eBioscience) выполнялись методом ручного планшетного иммуноферментного анализа с детекцией на планшетном ридере “BioRad 690”. Забор образцов крови для анализа на 25(ОН)D проводился с учетом сезонности: с октября по апрель включительно. Оценка статуса витамина D проводилась с использованием критериев Международного общества эндокринологов (2011) [10] и рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации по остеопорозу [11, 12]. Минеральная плотность костной ткани (МПК) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости оценивалась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (аппарат Lunar Prodigy, США).

Уровень С-реактивного белка в сыворотке крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе “Cobas Integra 400+” турбидиметрическим методом. Содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) в сыворотке крови оценивали с использованием стандартных наборов реактивов фирмы “Abbott Clinical Chemistry”. ОХС и ТГ определяли энзиматическим методом, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП — хромогенным методом.

Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, проведен с использованием прикладных статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для показателей, имеющих приближенно нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего арифметического значения (M), средней арифметической ошибки (m) и количества признаков в группе (n). Для оценки различий между показателями двух групп использовался Т-критерий Стьюдента. Критерий значимости

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с АС в зависимости от морфологии АК

Показатель	Бикуспидальный клапан n=51 M±m	Трикуспидальный клапан n=38 M±m	Значимость различий, p
Возраст, лет	56±1	63±1	0,001
ИМТ, кг/м ²	27,8±0,8	31,8±1,0	0,002
АД систолическое максимальное, мм рт.ст.	171±6	181±6	0,2
АД диастолическое максимальное, мм рт.ст.	99±3	99±2	0,9
АД систолическое офисное, мм рт.ст.	131±3	135±3	0,3
АД диастолическое офисное, мм рт.ст.	80±1	81±1	0,6
Средний градиент на АК, мм рт.ст.	52±3	53±3	0,8
Максимальный градиент на АК, мм рт.ст.	88±4	86±4	0,8
Площадь отверстия АК, см ²	0,8±0,04	0,83±0,04	0,6
Фракция выброса левого желудочка, %	63±1	64±1	0,6
ОТС	0,60±0,05	0,60±0,03	0,9
ИММ ЛЖ, г/м ²	152±6	180±15	0,3
T-критерий поясничного отдела позвоночника	-0,60±0,30	0,16±0,50	0,47
МПК поясничного отдела позвоночника, г/см ²	1,11±0,05	1,21±0,07	0,47
T-критерий проксимального отдела бедренной кости	-0,60±0,30	-0,01±0,30	0,38
МПК проксимального отдела бедренной кости, г/см ²	0,96±0,03	1,07±0,05	0,29
T-критерий шейки бедра	-0,85±0,17	-0,79±0,18	0,8
МПК шейки бедра	0,94±0,02	0,94±0,03	0,8
Холестерин, ммоль/л	5,5±0,2	5,0±0,3	0,045
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,5±0,3	3,0±0,4	0,1
Триглицериды, ммоль/л	1,5±0,1	1,6±0,2	0,3
Коэффициент атерогенности	3,7±0,2	3,5±0,3	0,65

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОТС — относительная толщина стенки левого желудочка, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, МПК — минеральная плотность костной ткани, ХС-ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

устанавливался на уровне $p < 0,05$. Корреляции между парами количественных переменных оценивались с использованием непараметрического критерия Спирмена. Для выявления независимого влияния на количественные показатели качественных факторов была использована процедура однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

Результаты

У 84% пациентов с АС в анамнезе присутствовала артериальная гипертензия, у 21% сахарный диабет 2 типа, 65% пациентов курили. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Содержание общего холестерина и ХС-ЛПНП в сыворотке крови у пациентов с АС, несмотря на прием статинов 60% пациентов, было выше оптимальных значений, рекомендуемых РКО и НОА (2012) для пациентов умеренного риска по шкале SCORE, к которым можно отнести большинство пациентов, включенных в настоящее исследование. Показана отрицательная корреляционная связь между расчетной площадью АК и содержанием общего холестерина ($r = -0,34$; $p = 0,01$).

По данным проведенной денситометрии, у пациентов с АС не выявлено остеопении и остеопороза.

При этом МПК шейки бедра была достоверно ниже у женщин ($0,90 \pm 0,02$ г/см² по сравнению с $1,01 \pm 0,03$ г/см² у мужчин, $p = 0,02$), что закономерно, учитывая постменопаузальный возраст у всех обследованных женщин. Несмотря на отсутствие снижения МПК поясничного отдела позвоночника, выявлена отрицательная корреляционная связь между МПК, T-критерием и градиентом на АК ($r = -0,27$; $p = 0,04$ и $r = -0,3$; $p = 0,03$, соответственно).

Следует отметить, что нормальный уровень витамина D — выше 30 нг/мл, был лишь у 6% пациентов с АС, от 20 до 30 нг/мл — у 48% пациентов и ниже 20 нг/мл — у 46% пациентов. В группе контроля данное соотношение составило 50%:36%:14%. По сравнению с контрольной группой у пациентов с АС концентрация 25(OH)D была снижена ($p < 0,0001$), а концентрация остеопонтинина повышена ($p = 0,02$) (табл. 2). При этом установлена ассоциация между содержанием 25(OH)D и уровнем остеопонтинина в сыворотке крови у пациентов с АС (рис. 1). Кроме того, низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови был ассоциирован с повышенным коэффициентом атерогенности (КА) (рис. 2). Корреляционной связи между уровнями витамина D и C-реактивного белка выявлено не было. Не установлено также связи между содержанием

Таблица 2

Содержание биомаркеров в сыворотке крови у больных АС и в группе контроля

Показатель	Бicuspidальный клапан n=51 M±m	Трикуспидальный клапан n=31 M±m	Контрольная группа n=31 M±m	Значимость различий, p
С-реактивный белок, мг/л	2,2±0,5	4,6±1,4	1,8±0,3	p*=0,5 p**=0,05 p***=0,07
25(ОН)D, нг/мл	21,0±0,9	20,6±1,1	43,0±3,2	p*<0,0001 p**<0,0001 p***=0,8
Остеопонтин, нг/мл	55,5±4,2	55,6±4,3	39,4±3,8	p*=0,035 p**=0,02 p***=0,9

Примечание: * — бicuspidальный АК vs контроль, ** — трикуспидальный АК vs контроль, *** — бicuspidальный АК vs трикуспидальный АК.

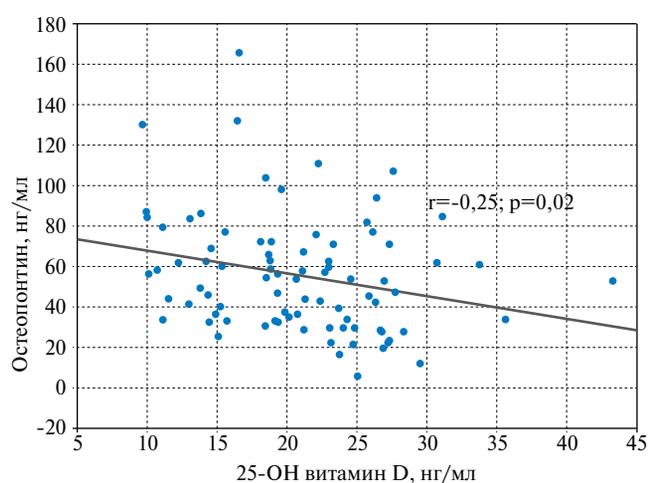


Рис. 1. Корреляционная связь между содержанием 25(ОН)D и остеопонтина в сыворотке крови у больных с АС.

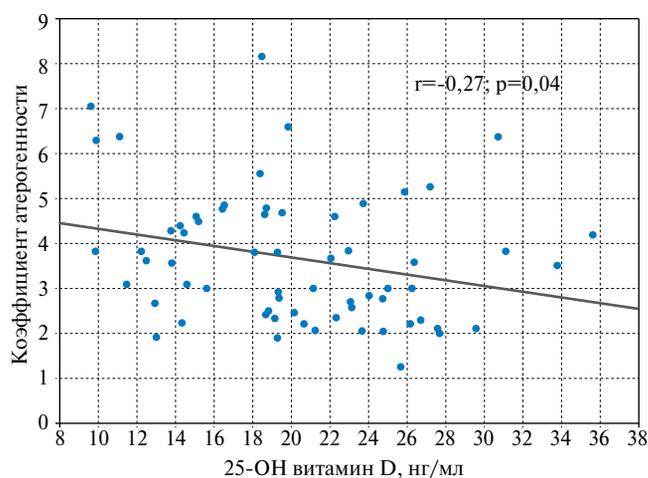


Рис. 2. Корреляционная связь между содержанием 25(ОН)D в сыворотке крови и коэффициентом атерогенности у больных с АС.

витамина D в сыворотке крови и T-критерием, МПК, градиентом на АК. В связи с выявлением гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий сочетанная операция коронарного шунтирования и протезирования АК была выполнена 27% пациентов. При этом концентрация 25(ОН)D у данных пациентов по сравнению с группой с интактными коронарными артериями не различалась ($22,25 \pm 1,19$ и $21,7 \pm 0,7$ нг/мл, соответственно, $p > 0,05$).

Обсуждение

Витамин D способствует абсорбции кальция в кишечнике и поддерживает необходимые уровни кальция и фосфатов в крови для обеспечения минерализации костной ткани. Однако согласно данным ряда исследователей, его функции не ограничены только контролем кальций-фосфорного обмена. Многие клетки организма имеют рецепторы к витамину D, а в некоторых тканях присутствует собственная 1-альфа-гидроксилаза для образования активной формы D-гормона. Экспрессия большого количества

генов (до 10% генома) регулируется прямо или косвенно с участием системы витамина D. Клетки сердечно-сосудистой системы: эндотелиальные клетки, кардиомиоциты, гладкомышечные клетки сосудистой стенки и моноциты/фагоциты, а также клетки юкстагломерулярного аппарата нефрона являются 1,25(ОН)₂D чувствительными [8, 10]. Поэтому в исследованиях последних лет обсуждается роль дефицита витамина D в патогенезе различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, кальцификацию сосудистой стенки, артериальную гипертензию [8, 13-15]. Недостаточность витамина D широко распространена во всем мире, в том числе в Российской Федерации [16]. По мнению большинства экспертов, с точки зрения прогноза нарушений костного метаболизма к недостаточности витамина D следует относить снижение его уровня в сыворотке крови менее 30 нг/мл, дефицитом признано считать снижение менее 20 нг/мл [11]. В данном исследовании продемонстрировано снижение концентрации витамина D в сыво-

ротке крови у пациентов с АС, доля дефицита в данной группе оказалась значительно больше, чем в группе контроля. При этом достоверного снижения МПК и зависимости МПК от концентрации 25(ОН)D выявлено не было. Снижение концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови у пациентов с АС описано Linhartova K., et al. (2008) в одной из немногочисленных клинических работ, посвященных данной проблеме у пациентов с сохранной функцией почек [17]. Авторы предполагают, что нарушения кальциево-фосфорного обмена на фоне дефицита витамина D могут рассматриваться в качестве дополнительного фактора риска развития АС. Однако в исследовании Akat K., et al. (2010) различий между содержанием 25(ОН)D у пациентов с АС и в группе контроля не выявлено, вероятно, за счет того, что его концентрация в сыворотке крови не выходила за пределы нормы [18]. В литературе имеются данные как о повышении, так и о снижении кальция в сыворотке крови у пациентов с АС. В связи с трудностями проведения ассоциативных связей между подверженной быстрым изменениям концентрацией ионов в плазме и пороком сердца, который формируется в течение десятилетий, в нашем исследовании содержание кальция в крови пациентов не оценивалось.

Не получено различий между концентрацией 25(ОН)D у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарного русла и без такового. Однако интересен тот факт, что снижение уровня витамина D было ассоциировано с более высоким коэффициентом атерогенности. В ряде крупных исследований показана взаимосвязь дефицита витамина D со снижением ХС-ЛПВП, триглицеридемией и гиперхолестеринемией [19, 20]. С учетом того, что процесс формирования АС на ранних стадиях заболевания имеет общие черты с атерогенезом, важную роль в его развитии отводят каскаду воспалительных реакций, запускаемому в створках клапана под действием гемодинамического фактора [21]. Известно, что витамин D влияет на иммунные процессы, предотвращая чрезмерную экспрессию воспалительных цитокинов и повышение окислительного потенциала макрофагов [8]. В экспериментальных работах продемонстрирован противовоспалительный эффект витамина D, в частности, в отношении эндотелиальной дисфункции и регенерации сосудистой стенки [19, 22]. Возможно, данный эффект имеет значение и при развитии АС. В пользу протективного действия витамина D свидетельствует и наличие ассоциации между снижением содержания 25(ОН)D и более высокими концентрациями остеопонтинина, многофункционального провоспалительного гликофосфопротеина. Данный биомаркер играет важную роль в ремоделировании костной ткани, а также принимает участие в эктопической кальцификации, активируя дифференцировку миофибробластов в остеобласты [23, 24]. Ранее Yu PJ,

et al. (2009) и Kapelouzou A, et al. (2015) на примере небольших выборок продемонстрировали повышение уровня остеопонтинина у пациентов с АС [23, 25]. Аналогичные результаты проведенного нами исследования также подтверждают возможное участие остеопонтинина в развитии АС, вероятно, за счет активации процессов воспаления. В вышеуказанных исследованиях сравнительный анализ концентраций остеопонтинина и 25(ОН)D не проводился, в то время как результаты настоящего исследования позволяют говорить о повышении воспалительного ответа на фоне снижения уровня витамина D у пациентов с АС. Данные литературы о влиянии витамина D на развитие артериальной гипертензии (АГ) противоречивы. Вместе с тем, имеются экспериментальные работы, демонстрирующие наличие АГ и гипертрофии миокарда у мышей в группах, нокаутных по гену рецептора витамина D и дефицитом альфа-гидроксилазы [8]. В свою очередь, АГ рассматривается в качестве одного из факторов риска прогрессирования АС [26]. Большинство пациентов в нашем исследовании страдали АГ, однако ассоциации между содержанием 25(ОН)D и величиной АД или фактом наличия АГ не установлено, что может быть связано с достижением целевых уровней АД у большинства пациентов на момент включения в настоящее исследование и с влиянием антигипертензивной терапии.

Отсутствие ассоциации с ультразвуковыми показателями тяжести АС объясняется включением в исследование пациентов только с тяжелым АС, что не позволяет оценить влияние витамина D на темпы прогрессирования заболевания. Несмотря на это, продемонстрировано достоверное снижение концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови у пациентов с АС. Не выявлено различий в содержании витамина D в группах пациентов с бicuspidальным и трикуспидальным АК, что свидетельствует в пользу независимости данного пути патогенеза от морфологии клапана.

Результаты, полученные в настоящем исследовании, позволяют подтвердить значение дефицита витамина D в развитии АС, реализуемое, вероятно, за счет активации воспалительных процессов. Помимо повышения содержания остеопонтинина, мы наблюдали тенденцию к повышению концентрации СРБ в сыворотке крови у пациентов с АС в сравнении с контрольной группой. Отрицательная корреляционная связь между содержанием СРБ и уровнем 25(ОН)D продемонстрирована в крупном исследовании 2012г [27]. Кроме того, в ряде исследований терапия препаратами витамина D приводила к снижению уровня СРБ [28]. Ответ на вопрос о перспективах использования коррекции дефицита витамина D, как потенциальной мишени для терапевтического воздействия с целью профилактики развития и прогрессирования АС, могут дать дальнейшие эпидемиологические и рандомизированные клинические исследования.

Литература

- Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European Heart Journal* 2012; 33: 2451-96.
- Faggiano P, Antonini-Canterin F, Baldessin F, et al. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. *Cardiovascular Ultrasound* 2006; 4: 27.
- Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60 (19): 1854-63.
- Nikitina IL, Karonova TL, Grineva EN. Vitamin D deficiency and health. *Arterial Hypertension*. 2010; 16(3): 277-81. Russian (Никитина И.Л., Каронова Т.Л., Гринева Е.Н. Дефицит витамина D и здоровье. *Артериальная гипертензия*. 2010; 16 (3): 277-81).
- Kutikhin AG, Yuzhanin AE, Brusina EB, et al. Genetic predisposition to calcific aortic stenosis and mitral annular calcification. *Mol Biol Rep* 2014; 41 (9): 5645-63.
- Bover J, Egido J, Fernandez-Giraldez E, et al. Vitamin D, vitamin D receptor and the importance of its activation in patients with chronic kidney disease. *Nefrologia* 2015; 35(1): 28-41.
- Spasovski GB. Bone health and vascular calcification relationships in chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2007; 39(4): 1209-16.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine Reviews* 2008; 29(6): 726-76.
- Osuga T, Nakamura K, Norita T, et al. Vitamin D Status in Different Stages of Disease Severity in Dogs with Chronic Valvular Heart Disease. *J Vet Intern Med* 2015; 29(6): 1518-23.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1911-30.
- Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZE, et al. Clinical guidelines of Russian association of endocrinologists. Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention. *Problemy Endocrinologii* 2016; 62 (4): 60-84. Russian (Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. *Проблемы эндокринологии* 2016; 62 (4): 60-84).
- Lesnyak OM, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, et al. Prevention, diagnosis and treatment of vitamin D deficiency and calcium in the adult population of Russia, and patients with osteoporosis (based on clinical guidelines produced). *Scientific and practical rheumatology*. 2015; 53(4): 403-8. Russian (Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торопцова Н.В. и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций). *Научно-практическая ревматология*. 2015; 3(4): 403-8).
- Brandenburg VM, Vervloet MG, Marx N. The role of vitamin D in cardiovascular disease: From present evidence to future perspectives. *Atherosclerosis* 2012; 225: 253-63.
- Steckschulte SA, Kirsner RS, Federman DG. Vitamin D: bone and beyond, rationale and recommendations for supplementation. *Am J Med* 2009; 122: 793-802.
- De Boer IH, Kestenbaum B, Shoben AB, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels inversely associate with risk for developing coronary artery calcification. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1805-12.
- Karonova TL, Grineva EN, Nikitina IL, et al. The prevalence of vitamin D deficiency in the Northwest region of Russia among the residents of St. Petersburg and Petrozavodsk. *Osteoporosis and osteopathy*. 2013; 3: 3-7. Russian (Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л. и др. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска. *Остеопороз и остеопатии* 2013; 3: 3-7).
- Linhartova K, Veselka J, Sterbakova G, et al. Parathyroid hormone and vitamin D levels are independently associated with calcific aortic stenosis. *Circ J* 2008; 72: 245-50.
- Akat K, Kaden JJ, Schmitz F, et al. Calcium metabolism in adults with severe aortic valve stenosis and preserved renal function. *Am J Cardiol* 2010; 105(6): 862-4.
- Kienreich K, Tomaschitz A, Verheyen N. Vitamin D and cardiovascular disease. *Nutrients* 2013; 5: 3005-21.
- Skaaby T, Husemoen LL, Pisinger C, et al. Vitamin D status and changes in cardiovascular risk factors: a prospective study of a general population. *Cardiology* 2012; 123(1): 62-70.
- Rajamannan NM. Calcific aortic stenosis: lessons learned from experimental and clinical studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 162-8.
- Wong MS, Leisegang MS, Kruse C, et al. Vitamin D promotes vascular regeneration. *Circulation* 2014; 130: 976-86.
- Yu PJ, Skolnick A, Ferrari G, et al. Correlation between plasma osteopontin levels and aortic valve calcification: Potential insights into the pathogenesis of aortic valve calcification and stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 196-9.
- Grau JB, Poggio P, Sainger R, et al. Analysis of osteopontin levels for the identification of asymptomatic patients with calcific aortic valve disease. *Ann Thorac Surg* 2012; 93(1): 79-86.
- Kapelouzou A, Tsourelis L, Kaklamanis L, et al. Serum and tissue biomarkers in aortic stenosis. *Glob Cardiol Sci Pract* 2015; 2015(4): 49.
- Tastet L, Capoulade R, Clavel MA, et al. Systolic hypertension and progression of aortic valve calcification in patients with aortic stenosis: results from the PROGRESSA study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016. <http://ehjci.oxfordjournals.org/content/early/2016/02/18/ehjci.jew013.long> (18 Feb 2016).
- Amer M, Qayyum R. Relation Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and C-Reactive Protein in Asymptomatic Adults (From the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006). *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 109: 226-30.
- Chen N, Wan Z, Han SF, et al. Effect of vitamin D supplementation on the level of circulating high-sensitivity C-reactive protein: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2014; 6(6): 2206-16.

ВНИМАНИЕ!

Открыта подписка на 2017 год на журналы.
Подписка на 2017г через сайт издательства*

Российский кардиологический журнал 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	12 номеров (годовая подписка)	1200-00 руб
---	----------------------------------	-------------

Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	6 номеров (годовая подписка)	600-00 руб
---	---------------------------------	------------

* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт www.roscardio.ru. Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном — МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами).

ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА ЭТО:

- Доступ к последнему номеру журнала до его выхода из печати
- Постатейный доступ к содержанию
- Скачивание в формате PDF, распечатка и копирование
- Возможность формировать ссылки для цитирования
- Мобильная версия сайта для планшетов и сотовых телефонов.