

KALSIFIK AORTA QOPQOG'I KASALLIGINING PATOGENETIK JIHATLARI

Xo'jamberdiyev M.A., Usmonova D.N., No'monova G.D., Sobirjonov I.T.
Andijon davlat tibbiyot instituti

Annotatsiya

Dunyo bo'ylab kengtarqalagan va yilga –yilga soni ortib borayotgan yurakning nuqsonli kasalliklaridan biri kalsifikatsiyalangan aortal stenozdir(CAS).Uning o'ziga xosligi, u ko'proq katta yoshdagi odamlarda uchraydi va kasallikning o'ziga xos belgilari kam, belgilari yashirin ko'rinisha rivojlanadi. Bu esa bemorlarni kasallikning so'nggi bosqichida murojoat qilishga olib keladi.Bu holat esa ularga jarrohlik aralashuvini ko'paytiradi. Yuqorida ta'kidlaganimizdek, Klinik belgilarning o'ziga xos emasligi tufayli bemorlarning jarrohlik yordamiga murojaatlari keyingi bir necha yil ichida 50%ga yetib,o'lim sonining ortishiga olib kelyapti. Birinchi marta, taxminan 300 yil oldin, A.Bonnet bu kasallikni tasodifiy izolyatsiya qilingan patomorfologik o'zgarishlar sifatida tasvirlab berdi,lekin bu gipoteza oxrigacha o'rganilmadi, keyinchalik R.Virchow ektopik kalsifikatsiya va ossifikatsiyani kasallik rivojlanishining asosiy sababi sifatida aniqladi. 1904-yilda J.G. Monckeberg kalsifikatsiyalangan aorta stenozini klapanlar va qon tomirlarda "qarilik degeneratsiyasini" namoyon bo'lishi deb hisobladi.So'nggi yillarda olimlar izlanishlari shuni ko'rsatdiki, kalsifikatsiyalangan aortal stenozni rivojlanishida immun yallig'lanish, mutagen o'zgarishlar va gormonlar va biologik faol moddalarda disbalanslanish jarayonlari bo'lishi aniqlandi. Kardiojarrohlik sohasining faol o'sishi esa ichki kasalliklar klinikasida nuqsonlarning yuqoriligini ko'rsatishga imkon berdi. Kalsiy va suyak metabolizmining buzilishi bemorlarning funksional holatini sezilarli darajada kamaytiradi. Shuning uchun Zamonaviy molekulyar genetik tadqiqotlar-tizimli yallig'lanish reaksiyasini nazorat qilish,lipid peroksidatsiyasini o'zgartirish, kalsifikatsiyani ingubatsiya qilish va yurak qopqog'i apparati interstitsial hujayralarining osteogenik potentsialini o'zgartirishning mumkin bo'lgan usullarini topishga qaratilgan.

Kalim c'ylap: Aortal stenoz, kalsifikatsiyalangan aorta stenoz, chap qorincha gipertrofiyasi, stenokardiya, hushidan ketish, nafas qisilishi, suyaklanish jarayoni, kaltsiy almashinuvining buzilishi, immun yallig'lanish, gormonal disbalans, genlarning mutatsiyaga uchrashi.

PATHOGENETIC ASPECTS OF CALCIFIC AORTIC VALVE DISEASE

Khodjamberdiev M.A., Usmonova D.N., Nomonova G.D., Sobirjonov I.T.
Andijan State Medical Institute

Abstract

Calcific aortic stenosis (CAS) is one of the most widespread heart defects in the world and its number is increasing every year. Its peculiarity is that it occurs more often in older people and the specific symptoms of the disease are few, the symptoms are hidden. face develops. This

causes patients to apply at the last stage of the disease. This situation increases the number of surgical interventions. As we mentioned above, due to the non-specificity of the clinical signs, patients' appeals for surgical assistance reach 50% in the next few years, leading to an increase in the number of deaths. For the first time, about 300 years ago, A. Bonnet described this disease as randomly isolated pathomorphological changes, but this hypothesis was not studied until the end, and later R. Virchow identified ectopic calcification and ossification as the main reason for the development of the disease. In 1904 J.G. Mönckeberg considered calcified aortic stenosis to be a manifestation of "senile degeneration" in the valves and blood vessels. In recent years, research by scientists has shown that the development of calcified aortic stenosis involves immune inflammation, mutagenic changes, and imbalance processes in hormones and biologically active substances. The active growth of the field of cardiosurgery made it possible to show the high number of defects in the clinic of internal medicine. Disorders of calcium and bone metabolism significantly reduce the functional status of patients. Therefore, modern molecular genetic research is aimed at finding possible ways to control the systemic inflammatory reaction, change lipid peroxidation, inhibit calcification, and change the osteogenic potential of the interstitial cells of the heart valve apparatus.

Keywords: Aortic stenosis, calcified aortic stenosis, left ventricular hypertrophy, angina pectoris, syncope, shortness of breath, ossification process, calcium metabolism disorder, immune inflammation, hormonal imbalance, gene mutation.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАЛЬЦИФИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

Ходжамбердиев М.А., Усманова Д.Н., Номонова Г.Д., Собиржанов И.Т.

Андижанский государственный медицинский институт

Аннотация

Одним из пороков сердца, широко распространенных во всем мире и число которых с каждым годом увеличивается, является кальцинированный аортальный стеноз (КАС). Его особенностью является то, что он чаще возникает у пожилых людей, а специфические симптомы заболевания малочисленны, симптомы скрыты. Лицо развивается. Это заставляет больных обращаться на последней стадии заболевания. Такое состояние увеличивает необходимость хирургического вмешательства. Как мы уже упоминали выше, в связи с неспецифичностью клинических признаков обращения больных за хирургической помощью в ближайшие несколько лет достигнут 50%, что приведет к увеличению числа летальных исходов. Впервые около 300 лет назад А. Бонне описал это заболевание как случайно изолированные патоморфологические изменения, однако эта гипотеза не была изучена до конца, а позднее Р. Вирхов определил эктопическую кальцификацию и оссификацию как основную причину развития болезни. В 1904 году Дж.Г. Менкеберг считал, что кальцинированный аортальный стеноз является проявлением «старения дегенерации» клапанов и кровеносных сосудов. В последние годы ученые показали, что в развитии

кальцинированной аорты участвуют иммунное воспаление, мутагенные изменения, дисбаланс гормонов и биологически активных веществ. определяют стенозные процессы. Активный рост области кардиохирургии позволил показать большое количество дефектов в клинике внутренних болезней. Нарушения кальциевого и костного обмена существенно снижают функциональный статус больных. Поэтому современные молекулярно-генетические исследования направлены на поиск возможных путей контроля системной воспалительной реакции, изменения перекисного окисления липидов, ингибирования кальцификации, изменения остеогенного потенциала интерстициальных клеток клапанного аппарата сердца.

Ключевые слова: аортальный стеноз, кальцинированный аортальный стеноз, гипертрофия левого желудочка, стенокардия, обморок, одышка, процесс окостенения, нарушение кальциевого обмена, иммунное воспаление, гормональный дисбаланс, генная мутация.

Kalsifikatsiyalangan aortal stenoz patogenezi va katta yoshdagi bemorlarni qamrab olishiga qarab, senil yoki degenerativ aortal stenoz deb nomlangan. Albatta, bu nom ko'p izlanishlar olib borgan olimlar tomonidan berilgan. Senil Aortal Stenozi– shimoliy va yevropa mamlakatlarida keksa yoshdagi odamlar orasida ko'p uchraydigan aortal klpan nuqsonidir. Aholining qarishi ushbu kasallik ko'rsatkichini yanada oshirib yuborgan [1]. Bundan 300 yil oldin, Senil aortal stenoz haqida dastlabki ma'lumotlar S. Bonet tomonidan ta'kidlab o'tilgan(1679y). S. Bonet o'z izlanishlari davomida “Bir tikuvchi ish vaqti tugagach, to'satdan ish joyida xushidan ketadi. Unda klinik belgilar bo'lmaydi va sababi na'molum bo'ladi. Shunda , u tikuvchini tanasini yorib ko'rishadi (o'lim sababini aniqlash maqsadida). Faqat 3 ta asosiy klapanlari bor aorta asosi suyaklanganligi aniqlanadi”. Bu ma'lumot S. Bonet tomonidan Senil aortal stenoz kasalligi haqidagi birinchi eslatma edi(garchi u vaqtda kasallik haqida to'liq ma'lumotlar bo'lmagan bo'lsa ham) [2]. Senil aorta stenozni o'rganishlar natijasida, har doimo aortal qopqog'ining kalsifikatsiyalanishi va aterosklerotik o'zgarishlarga uchrashi Senil aortal stenozga olib kelavermasligi aniqlandi. U butunlayin boshqa patagenez asosida rivojlanadi va aynan shu patogenetik jarayoni bilan boshqa yurakning nuqsonli kasalliklari bilan ajralib turadi. Tajribalarga ko'ra 65-75 yosh oralig'ida bo'lgan odamlarning 26% da aortal stenoz aniqlangan, shundan atagi 3-4% Senil aortal stenoz bo'lgan. 80 yosh va undan yuqori yoshdagi odamlarda esa 26% Aorta stenozining 7-8% Senil Aortal stenoz bo'lib , ko'rsatkich oshgan [3]. Keyinchalik,1863 yilda R.Virxov ohaklangan aorta qopqog'i varaqlarida mikro sinish joylari bo'lgan suyak to'qimasini topdi, klapanlardagi kalsifikatsiyalanish xuddi suyaklanish jarayoniga o'xshash bo'lishini va bu jarayonni ossifikatsiya deb nomladi. XX – asr boshlarida Iogon Menkeberg tomonidan Aortal klapanlardagi distrofik o'zgarishlar va kalsifikatsiyalanish kabi o'zgarishlar o'rganilgan ammo, Senil Aortal stenoz butunlayin ochib berolmagan [4].

Keyinchalik, Endotelial disfunktsiyasi va surunkali yallig'lanishni shuningdek, Osteopontin ishlab chiqarish, xujayradan tashqari matritsani qayta qurish va mikrobal agentlarning chidamliligi bilan bog'liq minerallizatsiya buzilishlarini ko'rsatadigan dalillar paydo bo'ldi. Zamonaviy tekshiruv usullari aorta va arteriyadagi aterosklerotik plikchalarni va klapanlardagi kalsiy konlarini aniqlashi mumkin, ammo kalsifikatsiyalanish jarayonining dastlabki bosqichini aniqlay olmaydi. Bu haligacha muomma bo'lib qolmoqda [N.Yu.Karpova, M.A. Rashid va N.S.Chipigina 2020].

Ammo Senil aorta setonozining patogenetik jihatdan rivojlanishida lipidlar almashunuvi, immun yallig'lanish va suyaklanish jarayonlari bo'ladi. Dastlab lipidlar (PZLP, JPZLP) almashunuvida disbalanslanish boshlanadi. Lekin bu jarayonlar ateroskleroz jarayoniga o'xshash holda kechmaydi. Endotelial shikastlanish va lipidlarning to'planishi SASning dastlabki bosqichlarining morfologik belgilaridir [5]. Ushbu nuqtada asosiy hissa lipoprotein (a) (Lp (a)) bo'lib, u apoprotein B-100 bilan kovalent bog'langan past zichlikdagi lipoprotein (LPL) kichik zarrasidan iborat. Lp (a) statinlarning ta'siriga chidamli, chunki u PZL retseptorlari bilan o'zaro ta'sir qilmaydi va shuning uchun statinlar tomonidan yo'q qilinmaydi. Bir vaqtning o'zida NF-kb transkripsiya faktorining fermentativ signalizatsiya yo'li (LPAR/RhoA/NF-kb) orqali Lp (a) interstitsial hujayralarni o'zgartirishga va matritsaning minerallashishiga olib keladi. Biroq, BMP2 genining ifodasi. Lp(a) yoki yomon yog'lar kabi ba'zi nosog'lom narsalarni tanadan to'xtatishning yaxshi usuli monoklonal antikorlar deb ataladigan maxsus dorilarni qo'llashdir. Ushbu dorilar tanadagi nosog'lom narsalarning paydo bo'lishiga yordam beradigan muayyan yo'lni to'sib qo'yishi mumkin. Ushbu dorilarning ba'zi misollari evolozumab va alirozumabdir (LPAR1/RhoA/NF-kB) SAS [6,7]. Pleiotrop ta'sirning mavjudligiga qaramay, aorta stenozining rivojlanishini sekinlashtirish uchun statinlardan foydalanish dalillarga asoslangan tibbiyot nuqtai nazaridan asossizdir [8,29,10]. Shu bilan birga, V. S. Vasiliou va boshqalarning ishi, G. Thanassoulis va boshqalar shuni ko'rsatadiki, Lp (a) umuman yurak qopqog'ining kalsifikatsiyasida va xususan, CASda muhim bog'liq omil. Lipidlarni kamaytiradigan dorilarning Lp (a) darajasiga ta'siri va aorta qopqog'i kalsifikatsiyasining og'irligi FHLPA va EAVaLL tadqiqotlarida o'rganilmoqda [11,12]. Keyingi rivojlanishda, immun yallig'lanish jarayoni boshlanib, ushbu jarayonning mavjudligi o'z isbotini topdi.

Chunki, Senil Aorta stenoz tashxisi qo'yilgan bemorlarda qonning bioximik tahlilida immun hujayralar (T-limfotsitlar, ayniqsa ularning T-xelper hujayralari, makrofaglar) va sitokin hujayralar (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8) normativ ko'rsatkichlarga nisbatan sezilarli darajada oshganligi ma'lum bo'ldi. Bu esa Senil Aortal Stenoz rivojlanishida immune yalig'lanish jarayonining yuqori darajada ahamyatga ega ekanligini bildiradi va patogenetik jihatdan Senil aorta Stenoz, Aortal stenozining boshqa turlaridan keskin farqlanishini ko'rsatadi [13]. Shuningdek, yuqorida

ta'kidlab o'tilgan, immune yallig'lanish faktorlaridan biri bo'lgan va organizmni o'zida sintezlanuvchi IL-6 Senil Aortal Stenozini patogenetik jihatdan rivojlanishining asosi ekanligi ma'lum bo'ldi. Bu sitokin (IL-6) qarish bilan bog'liq ko'plab fiziologik va patologik jarayonlarda ishtirok etib, miqdoriy jihatdan oshadi. IL-6 ni ham Senil Aorta Stenoz patageniziga ta'siri to'liq holda haligacha o'rganilmagan. Gipotezalarga ko'ra, IL-6 miqdorining keksalarda patologik jihatdan sezilarli darajada oshishi ushbu sitokinni kodlovchi genni mutatsiyaga uchrashi bilan bog'liq va IL-6 miqdorining oshishi bilan aorta ochilishi maydoni o'rtasida teskari bog'lanish mexanizmi mavjudligi aniqlandi (IL-6 oshgan sari aorta og'zi torayib boradi, IL-6 kamaysa Aorta og'zi kattalashib boradi normaga nisbatan) [14]. Qonda IL-6 miqdorining ortishi yallig'lanish jarayoni ham kechayotganini bildiradi. IL-6 miqdorining mutloq oshishi va muhim korrelyatsiya koeffitsientlari yurak qon-tomir kasalliklari asoratlarini baxolashda, shu bilan birga Senil Aortal stenozining og'irlik darajasini baholashda muhim ahamiyatga ega. IL-6 va IL-8 Senil Aortal Stenozida klapaning hujayradan tashqari matritsasida ishtirok etadi [15]. Shu bilan birga IL-6 konsentratsiyasining oshishi miokardning interstitsial fibrozining rivojlanishiga va osteopontin (osteopontin – aterosklerotik blyashkalarda ossifikatsiyasi va ektopik kalsifikatsiyani regulyatori) sinteziga yordam beradi. Shuning uchun IL-6 aorta qopqog'ining xujayradan tashqari matritsasining minerallashtirishida ishtirok etadi deb taxmin qilishadi [16,17]. Osteopontin moddasi IL-6 hisobiga oshib, aorta devori va klapanlarda kalsiy to'planishini ta'minlab suyaqqlanish jarayonini ko'rsatadi, oshishiga olib keladi. Bu jarayonda Kalsiyni to'planishiga garmonlar ham ta'sir qiladi. Asosan kalsitinin va parat garmonlar. Albatta, bu patogenetik mexanizmlar SAS ni boshqa kasalliklardan farqlashning asoslaridan biridir. Interleykin-6 ni kodlovchi genning mutatsiyaga uchrashishidan uning oshishi, SAS ni irsiyatga bog'liqligini ko'rsatadi. Chunki, 1-avlodda ushbu moddani kodlovchi gen bir xil bo'ladi va shuning uchun shajaralar o'rtasida bir xil kasallik takrorlanib turadi va uning ehtimolligi yuqori bo'ladi [18,19,20]. IL-6 bo'lishi mumkin bo'lgan manbalari: fibroblast hujayralar, makrofaglar va T-limfotsitlar. Bu hujayralar T-xelperga bog'liq antikorogeneznining ro'lini aniq ko'rsatadi (M.Olsson va bosh. 1994). Ularning (T-limfotsit hujayralari) yuzasida interleykin-2 retseptorlari topilgan, T-xelper hujayralar boshqa yallig'lanish kasalliklarda (glomerulonefrit, revmatoid artrit) bo'lgani kabi ko'payish uchun induksiya qilinadi va faollashadi [21]. Bunday o'xshashlik allaqachon, Menkeberg stenozini Degenerativ jarayondan ko'ra murakkablik darajasiga qo'yadi. Senil Aorta stenozining kelib chiqishida immunitet tizimining roli aniq bo'ldi, garchi ma'lumotlar yetarli bo'lmasa ham faollashtirilgan T-limfotsitlar gamma interferon ishlab chiqaradi, ularning ta'sirida klapan varaqchalarining fibroblastlari o'z membranalarida HLA-DR antigenni sintezlaydi. Dastlab, makrofaglar, faollashtirilgan T va B limfotsitlar kabi immunkompetent hujayralar

yuzasida gistomoslashuv antigenlarining molekulari aniqlangan. Biroq, so'nggi paytlarda bir nechta autoimmun kasalliklar HLA-DR antigenining an'anaviy ravishda immunitet reaksiyasida ishtirok etmaydigan hujayralarda bo'lishi bilan bog'liq. U antigen Graves kasalligida – tirotsitlarda, Kron kasalligida – epiteliy hujayralarida, RA-sinoviositlarda, Sarkoid granulomalari – epitelioid hujayralarida yosh eterosklerotik blyashkalar – silliq miotsitlarida aniqlanishi misol bo'la oladi [22,23,24]. Aortal klabin varaqasidagi fibroblastlarda HLA-DR-antigenining bo'lishi, hujayradan tashqari matritsa sintezining sezilarli darajada oshishiga, shuningdek, alfa-aktin va desmin silliq mushak hujayralarining markerlari sinteziga olib keladi. Fibromatoz, tizimli progressiv skleroz, Dupuytren kontrakturasi, skleroderma lezyoni kabi fibroz jarayonlari bilan bir xil. Natijada, Aortal klapan tuzilmalarida interstitsial fibroz rivojlanadi. Nihoyat, to'liq o'rganilmagan immun omillar ya'ni Makrofaglar-noodatiy funksiyaga ega bo'ladilar: makrofaglar ossifikatsiya va ektopik kalsifikatsiyaning asosiy regulyatori bo'lgan – osteopontinni sintez qiladilar (K.D.O'brien va bosh. 1995). Shunday qilib, hujayra darajasidagi makrofaglar-kalsifikatsiyalangan stenozning keyingi rivojlanishi va aorta qopqog'i varaqalarida gidroksiapatit hosil bo'lishining asosiy tashabbuskori hisoblanadi. Fibroblast faollashuvining oshishi esa xujayradan tashqari matritsada kollagen sintezining kuchayishiga olib keladi va interstitsial fibrozning rivojlanishiga olib keladi (N.Yu.Karpova, M.A.Rashid va N.S.Chipigina 2020).

Immuno – gistokimyoviy tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, Senil aorta stenozni yurakdan tanaga qon oqishiga yordam beruvchi yurak aorta qopqog'i odamlar yoshi ulg'aygan sari, odatda 60 yoshdan keyin parchalana boshlaganida sodir bo'ladi. Bu yurak qopqog'ini ishlamasligi mumkin bo'lgan narsalar tufayli sodir bo'lishi mumkin. To'g'ri, qattiqlashishi yoki uning ustida ozgina kaltsiy (suyaklarda topilgan narsa kabi) to'planishi kabi. Ushbu o'zgarishlar yurakning qon quyishini qiyinlashtirishi mumkin, bu esa odamlarni charchash yoki nafas olishda qiyinchiliklarga olib kelishi mumkin. Bunda klapan varaqalarida siqilish va kaltsiy (gidroksiapatit) to'planishi kuzatiladi. Varaqalar komissural adezyonlarining chiqish yo'llarini obstruksiyasiga olib keladi va natijada, chap qorincha disfunktsiyasi va gemodinamik buzilishlar namoyon bo'ladi (V.V.Chugunov 2020).

Aorta stenozning klassik klinik belgilari odatda juda oz: yurakda og'riqning paydo bo'lishi, to'satdan hushidan ketish va nafas qisilishidir [25]. Angina pektoris miyokardning kislorodga bo'lgan xohishi uni yetkazib berish qobiliyatidan kattaroq bo'lishi bilan bog'liq. Chap qorincha (Chq) miokard kislorodga bo'lgan talabning oshishi natijasida gipertrofiyani boshdan kechiradi, bu ham sistolik devorning kuchlanishini va sistolaning uzayishini keltirib chiqaradi. Kislorod yetkazib berish va koronar qon tomirda kislorod zaxirasining kamayishi bilan bog'liq [26]. Bu o'zgarishlar birdaniga emas, sekinlik bilan rivojlanadi. Simptomlar rivojlanishining

birinchi bosqichida, hech qanday klinik belgi bermaydi va albatta, bemorlar mutaxasis vrajga murojaat qilmaydi. Ammo, kasallik rivojlanishning o'rta bosqichiga kelgan bemorda shikoyatlar boshlanadi. So'nggi bosqichida esa konservativ davoming iloji bo'lmay qoladi, katta ehtimollik bilan [27]. Jismoniy faollik (kichik sindrom) paytida qon tomirlari hajmi va qon oqimining ortishi o'rtasidagi nomuvofiqlikning paydo bo'lishi aorta stenozining ikkinchi eng keng tarqalgan klinik alomatidir. Jismoniy mashqlardan keyin ChQda sistolik bosimning oshishiga javoban miyelinsiz miokard tolalarining faollashishi (Bezold-Yarish refleksi) ChQ baroreseptorlarining bradikardiya bilan haddan tashqari qo'zg'alishini keltirib chiqaradi va gipotenziya aorta stenozining uchinchi eng keng tarqalgan klinik belgilaridir [28,29]. Yana xushdan ketishga asab tizimidagi o'zgarishlar ham sabab bo'ladi, shuning uchun bu holatni ham hisobga olishimiz kerak. Nafas qisilishi – bu odamning nafas olishi qiyin bo'lganida va bu CAS deb ataladigan yurak muammosining birinchi belgisi bo'lishi mumkin. Bu sodir bo'lganda, yurak to'g'ri ishlamayapti, ayniqsa chap tomonda. Bu yurak mushagini qotib qolishi va uning ichida qanday his qilishini o'zgartirishi mumkin, bu esa boshqa muammolarga olib kelishi mumkin [30,31, 32]. Miyokardning umumiy funksional va elektrofiziologik xususiyatlarini ifodalovchi ritm anormalliklarini ko'rish mumkin. Fibroblastlar tomonidan mexanoelektrik teskari aloqani faollashtirishning qo'shimcha patogen mexanizmi SASda aritmiyalarning tez-tez uchraydigan sababidir [33]. Tanadagi mikroemboli deb ataladigan mayda narsalarni topish qiyin, chunki ular ko'p uchraydi, lekin ular odatda siz ko'radigan belgilarni ko'rsatmaydi. Bu shifokorlar uchun kimdir bu mayda pıhtılardan kelib chiqadigan muammolar bor-yo'qligini aniqlashni qiyinlashtiradi. SASda aorta qopqog'i proyeksiyasida sistolik shovqinning auskultativ belgilari (asosiy ob'ektiv belgisi) quyidagilar: musiqiy tembr (chayqa qichqirig'i) - 54%; uni yurak cho'qqisiga olib borish (Galaverden simptomi) - 53%; shovqinning "uzilishi" hodisasi - 68% [34, 35, 36].

SASni davolashning yagona usuli jarrohlikdir, agar, kasallik oxringi bosqichi bo'lsa. Kasallikning ertangi bosqichida konservativ dorilar bilan davolash yoki kasallik rivojlanishining kuchayishini oldini olish mumkin. Odamlarga, ayniqsa keksalarga yordam berish uchun biz ularga ushbu kasallik haqida ko'proq ma'lumot berishimiz kerak. Ular uchun yiliga ikki marta shifokor ko'rigidan o'tish juda muhim. Shunday qilib, shifokorlar kasallikning qanday o'zgarib borayotganini ko'rishlari va eng yaxshi davolash usullarini topishlari mumkin. Shunday qilib, biz odamlarning sog'lig'ini saqlashga yordam bera olamiz va ularga uzoq va baxtli hayot kechirishimiz mumkin.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Thaden J.J., Nkomo V.T., EnriquezSarano M. The global burden of aortic stenosis. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56(6):565–71. DOI: 10.1016/j.pcad.2014.02.006.
2. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E. et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135(10):146–603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485.
3. Iung B., Baron G., Butchart E.G. et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro heart survey on valvular heart disease. *Eur Heart J* 2003;24(13):1231–43. DOI: 10.1016/s0195-668x(03)00201-x.
4. Lindman B.R., Bonow R.O., Otto C.M. Current management of calcific aortic stenosis. *Circ Res* 2013;113(2):223–37. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300084.
5. Rajappan K., Rimoldi O.E., Camici P.G. Functional changes in coronary microcirculation after valve replacement in patients with aortic stenosis. *Circulation* 2003;107(25):3170–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000074211.28917.31.
6. Lorell B.H., Carabello B.A. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000;102(4):470–9. DOI: 10.1161/01.cir.102.4.470.
7. Carabello B.A. Is it too late to operate on the patient with valvular heart disease? *J Am Coll Cardiol* 2004;44(2):376–83. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.03.061.
8. Lancellotti P., Magne J., Donal E. et al. Determinants and prognostic significance of exercise pulmonary hypertension in asymptomatic severe aortic stenosis. *Circulation* 2012;126(7):851–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.088427.
9. Czarny M.J., Resar J.R. Diagnosis and management of valvular aortic stenosis. *Clin Med Insights Cardiol* 2014;8(Suppl. 1):15–24. DOI: 10.4137/CMC.S15716.
10. Khetarpal V., Mahajan N., Madhavan R. et al. Calcific aortic valve and spontaneous embolic stroke: a review of literature. *J Neurol Sci* 2009;287(1–2):32–5. DOI: 10.1016/j.jns.2009.07.018.
11. Hudzik B., Wilczek K., Gasior M. Heyde syndrome: gastrointestinal bleeding and aortic stenosis. *CMAJ* 2016;188(2):135–8. DOI: 10.1503/cmaj.150194.
12. Hulin A., Hego A., Lancellotti P., Oury C. Advances in pathophysiology of calcific aortic valve disease propose novel molecular therapeutic targets (mini

- review). *Frontiers in cardiovascular medicine* 2018;5(21):1–8. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00021.
13. Karatasakis A., Danek B.A., Karacsonyi J. et al. Effect of PCSK9 inhibitors on clinical outcomes in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis of 35 randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2017;6(12):006910. DOI: 10.1161/JAHA.117.006910.
 14. Cowell S.J., Newby D.E., Prescott R.J. et al. A randomized trial of intensive lipidlowering therapy in calcific aortic stenosis (SALTIRE). *N Engl J Med* 2005;352(23):2389–97. DOI: 10.1056/NEJMoa043876.
 15. Rossebø A.B., Pedersen T.R., Boman K. et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis (SEAS study). *N Engl J Med* 2008;359(13):1343–56. DOI: 10.1056/NEJMoa0804602.
 16. 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(2): 306–14. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900027.
 17. Vassiliou V.S., Flynn P.D., Raphael C.E. et al. Lipoprotein(a) in patients with aortic stenosis: insights from cardiovascular magnetic resonance. *PLoS One* 2017;12(7):0181077. DOI: 10.1371/journal.pone.0181077.
 18. Thanassoulis G., Campbell C.Y., Owens D.S. et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2013;368(6):503–12. DOI: 10.1056/NEJMoa1109034.
 19. Lp(a) and aortic valve calcification trial (FHLPA). Available by: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02976818>.
 20. Early aortic lipoprotein(a) lowering trial (EAVaLL). Available by: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02109614>.
 21. Dweck M.R., Jones C., Joshi N.V. et al. Assessment of valvular calcification and inflammation by positron emission tomography in patients with aortic stenosis. *Circulation* 2012;125(1):76–86. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.210001.
 - Miller J.D., Chu Y., Brooks R.M. et al. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(10):843–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.05.043.
 22. Choi B., Lee S., Kim S.M. et al. Dipeptidyl peptidase-4 induces aortic valve calcification by inhibiting insulin-like growth factor-1 signaling in valvular interstitial cells. *Circulation* 2017;135(20):1935–50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.02427075.

23. Acharya A., Hans C.P., Koenig S.N. et al. Inhibitory role of Notch1 in calcific aortic valve disease. *PLoS One* 2011;6(11):27743. DOI: 10.1371/journal.pone.0027743.
24. Wirrig E.E., Gomez M.V., Hinton R.B., Yutzey K.E. COX2 inhibition reduces aortic valve calcification in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35(4):938–47. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.305159.
25. Kahn M. Can we safely target the WNT pathway? *Nat Rev Drug Discov* 2014;13(7):513–32. DOI: 10.1038/nrd4233.
26. Aksoy O., Cam A., Goel S.S. et al. Do bisphosphonates slow the progression of aortic stenosis? *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(16): 1452–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.024.
27. Innasimuthu A.L., Katz W.E. Effect of bisphosphonates on the progression of degenerative aortic stenosis. *Echocardiography* 2011;28(1):1–7. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2010.01256.x.
28. Study investigating the effect of drugs used to treat osteoporosis on the progression of calcific aortic stenosis (SALTIRE II and RANKL Inhibition in Aortic Stenosis). Available by: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02132026>.
29. Qarish va salomatlik bo'yicha jahon hisoboti. JSST 2015. Mavjud: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789244565049_rus.pdf?sequence=10.
30. Medkov V.M. Demografiya. O'quv qo'llanma. M.: INFRA-M, 2003. [Medkov V.M. Demografiya. O'quv qo'llanma. Moskva: INFRA-M, 2003. (Rus tilida)].
31. Karpova N.Yu., Shostak N.A., Rashid M.A. va boshqalar kalsifikatsiyalangan aorta stenozini. Monografiya. M.: Media sohasi, 2011 yil. [Karpova N.Yu., Shostak N.A., Rashid M.A. et al. Calcined aortic stenosis. Monograph. Moscow: Media Sphera, 2011. (In Russ.)].
32. 7. Egorov I.V. Senil aorta stenozini: bir asrlilik tadqiqot. *Zamonaviy revmatologiya* 2007; 1 (1): 20-5. [Egorov I.V. Senile aortic stenosis: century of studies. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal* 2007;1(1):20–5. (In Russ.)].
33. Shostak N.A., Karpova N.Yu., Rashid M.A. Kalsifikatsiyalangan aorta stenozini - tashxis va davolash tamoyillari. *Ilmiy va amaliy revmatologiya* 2005; (5): 52-4. DOI: 10.14412/1995-4484-2005-43. [Shostak N.A., Karpova N.Yu., Rashid M.A. Aortal stenosis with calcinosis – diagnostic principles and treatment. *Nauchnoprakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2005;(5):52–4. (In Russ.)].
34. Rashid M.A., Karpova N.Yu., Shostak N.A., Kazakova T.V. Kaltsifik aorta stenozini: suyak metabolizmi va keksa yoshdagi aorta qopqog'ining

- kalsifikatsiyasi. Kardiologiya va yurak-qon tomir jarrohligi 2008;1(3):65–9. [Rashyd M.A., Karpova N.Yu., Shostak N.A., Kazakova T.V. Calcined aortic stenosis: bone metabolism and aortic valve calcification in elderly people. Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya = Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery 2008;1(3):65–9. (In Russ.)].
35. Karpova N.Yu., Rashid M.A. Kalsifikatsiyalangan aorta stenozi - tashxis va davolash tamoyillari. Ilmiy va amaliy revmatologiya 2005; (5): 52-4. DOI: 10.14412/1995-4484-2005-43. [Shostak N.A., Karpova N.Yu., Rashid M.A. Aortal stenosis with calcinosis – diagnostic principles and treatment. Nauchnoprakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2005;(5):52–4. (In Russ.)].