

ДЕГЕНЕРАТИВНЫЙ (КАЛЬЦИНИРОВАННЫЙ) АОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ, АТЕРОСКЛЕРОЗ И ОСТЕОПОРОЗ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

Г.И. Назаренко,
О.В. Андропова, В.Н. Анохин
Медицинский центр Центрального
банка Российской Федерации,
Москва

Контакты: Андропова Оксана Владимировна ovandropova@mail.ru

Ключевые слова: кальцинированный портальный стеноз, атеросклероз, остеопороз

Key words: calcific aortic stenosis, atherosclerosis, osteoporosis

DEGENERATIVE (CALCIFIC) AORTIC STENOSIS, ATHEROSCLEROSIS, AND OSTEOPOROSIS: CLINICOMORPHOLOGICAL PARALLELS

G.I. Nazarenko, O.V. Andropova, V.N. Anokhin
Medical Center, Central Bank of the Russian Federation, Moscow

The review deals with the new mechanisms that are responsible for the development of degenerative aortic stenosis (DAS). Recent studies show that calcification of the aortic valve (AV) and stenosis of the aortic ostium are an active process, including lipid filtration and inflammatory reactions. The revealed clinical factors, associated with AV calcification, as well as mineral and lipid metabolic disturbances allow one to draw some parallels between DAS, atherosclerosis, and osteoporosis and to define the principles of drug treatment for DAS.

Старение населения обостряет существующие социально-демографические и экономические проблемы. По данным ВОЗ, к 2020 г. число людей старше 65 лет составит 690 млн человек, а уровень смертности от неинфекционных заболеваний (в первую очередь, от сердечно-сосудистых) достигнет 49,7 млн случаев в год. В России доля пожилых людей в составе населения превышает 20% [1], поэтому особый интерес клиницистов вызывают заболевания, развивающиеся в пожилом возрасте, такие как атеросклероз, дегенеративный (кальцинирующий, сенильный, неревматический) аортальный стеноз и сенильный остеопороз.

Этиология и эпидемиология дегенеративного аортального стеноза

Дегенеративный аортальный стеноз (ДАС) широко распространен среди пожилых людей в индустриально развитых странах, частота выявления порока увеличивается с возрастом и достигает 8,9% у лиц старше 75 лет [2–5]. По данным проспективного исследования Euro Heart Survey (2003), при развитии аортального стеноза в 81,9% случаев выявляли сенильную дегенерацию, в 11,2% — ревматическую болезнь сердца и в 5,4% — врожденный порок (двустворчатый аортальный клапан) [6]. У 30–60% пациентов с умеренным клапанным поражением в последующие годы развивается ДАС тяжелой степени. Скорость уменьшения площади аортального отверстия, по оценкам исследо-

вателей, колеблется от 0,1 до 0,3 см²/год [7–9]. ДАС, независимо от степени тяжести, приводит к повышенному риску возникновения инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения, сердечной недостаточности и внезапной смерти [10, 11].

По данным популяционного исследования, проведенного в США, независимыми клиническими факторами, связанными с развитием и прогрессированием кальциноза аортального клапана (АК), были возраст, мужской пол, курение, артериальная гипертензия. Статистически значимые положительные корреляции были также выявлены между кальцификацией АК и концентрацией липопротеина (а) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [4]. В соответствии с результатами европейских исследователей, значимыми факторами развития кальциноза АК и митрального кольца были женский пол, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет [2]. В некоторых исследованиях ассоциаций между полом, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, курением и прогрессированием ДАС не установлено [12].

Эпидемиологические исследования выявили параллели между кальцинозом АК и атеросклеротическим поражением коронарных артерий, что позволило выдвинуть концепцию, согласно которой взаимодействие факторов риска атеросклероза определяло возрастную дегенеративную кальцификацию АК. Учитывая одинаковые факторы

развития кальцификации клапанов, атероматоза аорты и атеросклеротических окклюзий периферических артерий, был сделан вывод: кальциноз АК и митрального кольца — самый значимый и независимый предиктор атероматоза аорты, инфаркта миокарда и генерализованного атеросклероза [2, 4, 13–16].

Не так давно показано, что остеопороз, кальциноз клапанов сердца, атеросклероз аорты и коронарных артерий являются взаимосвязанными процессами [17, 18].

Известно, что гомеостаз кальция в организме обеспечивается системой паратиреоидный гормон (ПТГ) — кальцитонин — витамин D [18, 19]. Нарушения гормонального гомеостаза кальция могут приводить к костной резорбции, «вымыванию» кальция из костей и развитию остеопороза, эктопической кальцификации клапанов сердца и кальцификации сосудов. Однако результаты исследований взаимосвязи между кальцинозом клапанного аппарата сердца и нарушениями минерального обмена немногочисленны и противоречивы. Опубликованы единичные сообщения, посвященные изучению связи кальциноза клапанов сердца и нарушений гормонального гомеостаза кальция.

M. Lindroos и соавт. и N. Sugihara и соавт. связывали кальцификацию АК с прогрессированием остеопороза. По данным M. Lindroos и соавт., только 2 из известных факторов риска атеросклероза (возраст и артериальная гипертензия) были связаны со степенью кальцификации АК. В проспективном исследовании Helsinki Ageing Study уровень ПТГ был достоверно выше у пациентов с кальцинозом АК, а повышенная концентрация кальция в сыворотке являлась предиктором стенозирования аортального отверстия [3]. N. Sugihara и соавт. изучали показатели гормонального гомеостаза кальция у пациентов с разной степенью кальцификации клапанов. Концентрации в плазме кальция, фосфора, ПТГ,

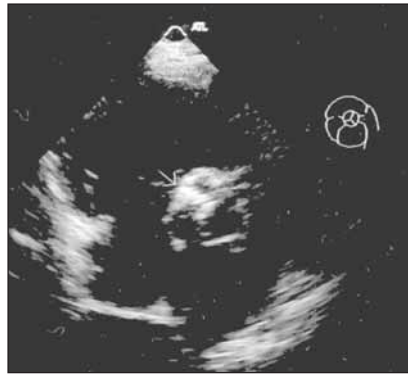


Рис. 1. ЭхоКГ больной 75 лет. Изображение аортального клапана из парастерального доступа по короткой оси аортального клапана. Массивные отложения кальция в фиброзном кольце и створках не позволяют четко дифференцировать створки аортального клапана и использовать планиметрический метод оценки тяжести аортального стеноза. Площадь аортального отверстия $0,7 \text{ см}^2$ (доплеровский метод)



Рис. 2. ЭхоКГ той же больной. Изображение аортального клапана из парастерального доступа по длинной оси левого желудочка. Кальцифицирующий аортальный стеноз тяжелой степени. Распространенный кальциноз и утолщение правой коронарной и некоронарной створок аортального клапана

кальцитонина, остеокальцина и плотность тел поясничных позвонков, определенная при количественной компьютерной томографии, не отличались у пациентов с кальцинозом АК разной степени выраженности. При сочетании кальциноза АК и митрального кольца отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение плотности костной ткани [20]. Еще в одном наблюдении потенциальными факторами, ассоциированными с прогрессированием ДАС, были увеличение экскреции дезокси-пиридинолина, концентрации щелочной фосфатазы и ее костной фракции (лабораторные показатели ремоделирования внеклеточного матрикса), а также низкий уровень ионизированного кальция и снижение плотности костной ткани [21]. В других исследованиях выявить нарушения минерального обмена у пациентов с кальцинозом АК и ДАС не удалось [2, 4, 22].

Возможные патогенетические механизмы ДАС

Дистрофическое обызвествление клапанов было описано И. Менкебергом в 1904 г., однако причины развития и патогенез кальцификации АК и стенозирования аортального отверстия остаются неясными. Гипотеза «wear and tear» — возрастное изнашивание, склерозирования и пассивной кальцификации АК — в минувшее десятилетие претерпела существенные изменения. Результаты изучения механизмов накопления кальция в сосудистой стенке и АК позволяют предполагать, что это не пассивное накопление кри-

сталлов кальция, а активный процесс, похожий на образование кости или формирование атеросклеротической бляшки, детерминированный генами ремоделирования костной ткани [17, 20, 23–25].

На раннем этапе кальцификации АК начинается разрушение эластической мембраны. Сначала изменяется расположение волокон коллагена, затем нарушается целостность эндотелия и усиливается клеточная инфильтрация Т-лимфоцитами (с рецепторами к интерлейкину-2) и макрофагами. В субэндо-

телиальном и более глубоком фиброзном слое выявляют модифицированные ЛПНП, ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и ангиотензин II [24, 26–31].

Для следующего этапа (дистрофическая кальцификация) характерно отложение микрокристаллов гидроксиапатита в участках поврежденного эндотелия и липидных частицах, появление тучных клеток и цитокинов. В зоне кальцификации увеличивается количество Т-хелперов и макрофагов, возрастает концентрация металлопротеиназ, проангиогенных пептидов и цитокинов (интерлейкины, фактор некроза опухолей- α , простагландин D_2 , лейкотриены, фактор роста фибробластов). Гибель эндотелиоцитов происходит по механизму апоптоза и тесно связана с тяжестью эндотелиального повреждения [24, 28, 30, 32, 33]. Предполагают, что одним из возможных участников многоуровневого ремоделирования внеклеточного матрикса АК может быть тенасцин-С [34].

На завершающей стадии дегенерации клапана (оссификация или активное костное ремоделирование) происходят не только неоангиогенез, кальцификация пузырьков матрикса и апоптотических телец после гибели фибробластов, но и трансформация тучных и «пенистых» клеток в «клетки кальцификации клапана», содержащие остеопонтин, остеонектин, остеокальцин, костный морфогенетический протеин-2 α и щелочную фосфатазу. При дегенеративном кальцинозе АК в пораженных створках выявляют элементы костной метаплазии, фокусы зрелой губчатой костной ткани и эндохондральной оссификации [23, 24, 29, 35, 36].

Выявленные иммуногистохимические параллели атеросклеротического поражения периферических артерий и сенильной дегенерации делают обоснованным предположение о возможном участии *Chlamydia pneumoniae* в кальцификации клапанов. Персистирование хламидий обнаруживают в хрящевой, костной ткани и фокусах эктопического кальциноза АК. Некоторые исследователи полагают, что фиброз, кальцификация АК и иммунное воспаление в месте внедрения хламидий являются защитной реакцией, ограничивающей распространение возбудителя [37, 38]. Другим авторам установить связь между инфекционными агентами и склерозом АК не удалось [39].

В экспериментальных моделях развития аортального стеноза на фоне гиперхолестеринемии выявлены изменения АК, сходные с начальными атеросклеротическими изменениями сосудистой стенки. Повреждение эндотелия, клеточная пролиферация и трансформация «пенистых» клеток были наиболее выраженными в основании створок и минимальными в краевых отделах. Гиперхолестеринемия вызывала экспрессию генов трансформации миофибробластов АК в остеобласты, экспрессию остеопонтина с последующей костной минерализацией. Диета,

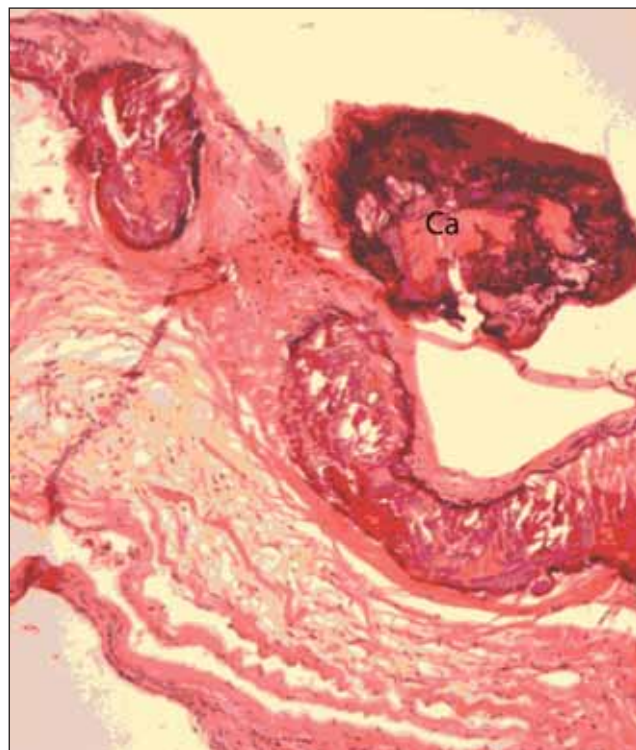


Рис. 3. Посмертное микроскопическое исследование клапана. Кальцифицирующий аортальный стеноз тяжелой степени (AVA 0,7 см², PG 27 мм рт. ст., EFLV 23%). Клапан утолщен за счет значительного разрастания фиброзной ткани и кальцификации (края створок свободные, комиссуральных сращений нет), отмечаются значительная лейкоцитарная инфильтрация, разволокнение и деструкция коллагеновых волокон, отложение солей кальция в виде гиперхромных бесструктурных глыбок

обогащенная витамином D, усиливала накопление липидов в клапане. Напротив, при использовании аторвастатина отмечено снижение активности остеопонтина и щелочной фосфатазы, более медленное развитие аортального стеноза [40, 41].

В последнее десятилетие внимание привлечено к полиморфизму генов, участвующих в регуляции минерального обмена. Предполагают, что ДАС можно отнести к группе аутосомно-доминантных заболеваний. Во Франции у 13 из 87 представителей одной семьи (старше 50 лет) был диагностирован ДАС тяжелой степени, при этом 8 из них было выполнено протезирование АК [42]. Уже известно об изменениях интронов BsmI, TaqI и FocI гена-рецептора витамина D, нарушающих рост и дифференцировку остеоцитов, всасывание кальция в кишечнике, секрецию ПТГ и способствующих уменьшению плотности костной ткани. Выявлены мутации в 1q25–q31 локусах одного из gla-содержащих протеинов – остеокальцина. Генетический полиморфизм обнаружен и для рецепторов кальцитонина (Pro463Leu), и для двух типов коллагена, и для трех аллелей аполипопротеина E4 (19q13.2), и для ПТГ (11p15.5–p15.1) [25, 41, 43–46].

Таблица 1. Сравнение ДАС и атеросклероза

Потенциальные факторы развития	ДАС	Атеросклероз коронарных артерий
Этиопатогенетические признаки		
Эндотелиальная дисфункция	+	++
Маркеры воспаления	++	++
Липидная инфильтрация	+	++
<i>S. pneumoniae</i> и другие инфекционные агенты	+/-	+
Преобладающий тип клеток	Фибробласты	Гладкомышечные клетки
Кальцификация	++	+
Генетический полиморфизм	+	++
Ремоделирование внеклеточного матрикса	++	+
Клинические признаки и ассоциированные состояния		
Признак	Увеличение жесткости, обструкция на уровне клапана	Нестабильность бляшек
Пожилой возраст	++	++
Мужской пол	+	++
Артериальная гипертензия	+	++
Сахарный диабет	+	++
Ожирение	+/-	++
Курение	+/-	++
Нарушение функции почек	+/-	++
Остеопороз	+/-	+
Атерогенная дислипидемия	+	++
Гиперкальциемия	+/-	—
Терапия ингибиторами HMG-CoA-редуктазы	+/-	++
Терапия ингибиторами АПФ	—	++

Примечание. + наличие фактора; ++ значимый фактор; +/- предполагаемое влияние признака; — влияние фактора отсутствует или неизвестно.

Таким образом, ведущим звеном патогенеза ДАС является генетически детерминированное аутоиммунное воспаление, которое приводит к нарушению баланса между образованием и разрушением внеклеточного матрикса (дезорганизация коллагена, фрагментация эластина, фиброз, эктопическая кальцификация и/или оксификация клапанных структур) с последующим уменьшением площади аортального отверстия и возникновением обструкции на уровне клапана (рис. 1—3).

Воспалительный процесс при дегенеративной кальцификации АК имеет как сходство (липидные депозиты, инфильтрация макрофагами и Т-лимфоцитами, нарушение целостности базальной мембраны), так и различия (основные клинические проявления, более выраженная кальцификация и деградация внеклеточного матрикса, наличие островков

минерализации и небольшое количество гладкомышечных клеток) с атеросклерозом коронарных артерий (табл. 1).

Принципы нехирургического лечения ДАС

Выявленные изменения гормонального гомеостаза кальция, липидного обмена и иммунной реактивности позволяют определить принципы нехирургического лечения ДАС, основанные на предупреждении:

- эндотелиальной дисфункции;
- активации каскада воспалительных реакций;
- липидной инфильтрации;
- развития ангиотензинопосредованных эффектов;
- прогрессирования эктопической кальцификации и остеопороза.

Наибольшую эффективность у пациентов с ДАС можно ожидать от двух патогенетически активных

Таблица 2. Применение статинов для замедления прогрессирования ДАС (по данным ретроспективных исследований)

Автор	Novaro et al.	Pohle et al.	Shavelle et al.	Bellamy et al.	Rosenhek et al.
Дата публикации	2001	2001	2002	2002	2004
Метод	ЭхоКГ	ЭЛТ	ЭЛТ	ЭхоКГ	ЭхоКГ
Длительность, мес.	21	15	30	44	24
Число пациентов	174	104	65	156	211
Число пациентов, принимавших статины	57	54	28	38	50
Средний возраст, годы	68	65	67	77	70
Доля мужчин, %	44	89	Н.д.	58	51
Доля пациентов, % с артериальной гипертензией с сахарным диабетом с ИБС	69	51	35	66	80
	25	12	12	24	21
	59	Н.д.	51	35	27
ОХС, мг/дл	209	Н.д.	Н.д.	221	222
ХСЛПНП, мг/дл	130	Н.д.	Н.д.	143	142
Пиковая скорость, м/с	2,65	Н.д.	Н.д.	2,95	3,96
Эффект статинов	Есть	Нет	Есть	Есть	Есть
Результат статины/ без статинов	↓ AVA см ² /год 0,06±0,16 / 0,11±0,18 p=0,03	↑ AVC 21,5±44% / 27,8±31% p=0,4	↑ AVC 12,1% / 32,0% p=0,006	↓ AVA см ² /год 0,04±0,15 / 0,09±0,17 p=0,04	↑ Vmax м/с/год 0,10±0,41 / 0,39±0,42 p<0,0001

Примечание. Н.д. — нет данных; ОХС — общий холестерин; AVA — площадь аортального отверстия; ХСЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; AVC — индекс кальция аортального клапана.

классов препаратов: ингибиторов АПФ и ингибиторов HMG-CoA-редуктазы (статинов). Прием ингибиторов АПФ способствует улучшению систолической и диастолической функции левого желудочка, снижению массы миокарда левого желудочка, уменьшению воспалительной инфильтрации и замедлению накопления ЛПНП в АК. Уменьшение гипертрофии кардиомиоцитов, интерстициального фиброза, улучшение процессов реполяризации желудочков способствуют электрической стабильности миокарда и снижают риск развития аритмий по типу re-entry [27, 47, 48]. По данным M.T. Caulfield и K.D. O'Brien и соавт., прием ингибиторов АПФ замедлял кальцификацию АК. Накопление депозитов кальция в группе пациентов, принимавших ингибиторы АПФ (33–35% от общего числа), проходило со скоростью 10,9–12,2 ед/год. У пациентов, не принимавших ингибиторы АПФ, скорость прогрессирования кальцификации была выше и достигала 25,1–31,5 ед/год [31, 49]. Даже при отсутствии влияния ингибиторов АПФ на скорость стенозирования

аортального отверстия их применение не ухудшало течение заболевания [48, 50].

В нерандомизированных ретроспективных наблюдениях (табл. 2) были отмечены прогрессирование ДАС на фоне гиперлипидемии и замедление скорости стенозирования аортального отверстия у пациентов, принимавших ингибиторы HMG-CoA-редуктазы [12, 14, 22, 50–53]. При этом скорость стенозирования не зависела от снижения уровня триглицеридов и общего холестерина, а лучшие результаты были отмечены на ранних стадиях заболевания. Имеются сообщения и об отсутствии эффекта применения статинов у пациентов с ДАС [54, 55].

В настоящее время проходят четыре рандомизированных проспективных плацебоконтролируемых исследования, посвященных влиянию ингибиторов HMG-CoA-редуктазы на предупреждение развития и прогрессирования клапанного порока: SALTIRE (аторвастатин), SAES (симвастатин), ASTRONOMER (розувастатин) и RAAVE (розувастатин). Результаты этих исследований определяют место статинов в тера-

пии аортального стеноза и его осложнений. До их завершения многие эксперты рекомендуют терапию ингибиторами HMG-CoA-редуктазы при сочетании ДАС с атеросклерозом коронарных артерий или гиперхолестеринемией [56–58]. Влияние ингибиторов АПФ на параметры гемодинамики планируют оценить в исследованиях ISRCTIN (рамиприл) и ACCESS (каптоприл и трандолаприл) [59, 60].

Кроме того, результаты проведенных исследований позволяют предполагать эффективность препаратов, направленных на улучшение всасывания кальция (препараты кальция и/или их сочетание с витамином D) и замедление костной резорбции (бисфосфонаты) в предупреждении развития нарушений минерального обмена и прогрессирования

клапанных пороков. Перспективно создание специфических ингибиторов остеопонтина и щелочной фосфатазы, дальнейшее изучение генетического полиморфизма и возможность его коррекции. Еще одно направление предупреждения прогрессирования аортального стеноза — использование моноклональных антител к тенасцину-С, замедляющих минерализацию структур АК. Для определения клинической значимости корректоров минерального обмена в терапии ДАС необходимы проспективные рандомизированные исследования.

Таким образом, в настоящее время открываются новые возможности для замедления прогрессирования ДАС, предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений и сохранения жизни пациентов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Пожилые люди в Российской Федерации: положение, проблемы, перспективы: Нац. докл. Вторая Всемирная ассамблея по проблемам старения; 2002 Апр. 8–12; Мадрид, Испания. Москва: Права человека; 2002.
2. Boone A., Cherix E., Lodder J., Kessels F. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification mitral annulus or aortic valve. *Heart* 1997;78:472–4.
3. Lindroos M., Kupari M., Valvanne J. et al. Factors associated with aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J* 1994;15:865–70.
4. Stewart B.F., Siscovic D., Lind B.K. et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:630–4.
5. Northrup W.F. III, Dubois K.A., Kshetty V.R. et al. Trends in aortic valve surgery in a large multi-surgeon, multi-hospital practice, 1979–1999. *J Heart Valve Dis* 2002;11:768–79.
6. Iung B., Baron G., Butchart E.G. A prospective survey of patients valvular heart disease in Europe: the Euro heart survey of patients valvular heart disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231–43.
7. Carabello B.A. Evaluation and management of patients with aortic stenosis. *Circulation* 2002;105:1746–50.
8. Recommendations on the management of the asymptomatic patients with valvular heart disease (Working Group report). *Eur Heart J* 2002;23:1253–66.
9. Otto C.M., Burwash I.G., Legget M.E. et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation* 1997;95:2262–70.
10. Otto C.M., Lind B.K., Kitzman D.W. et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Eng J Med* 1999;341:142–7.
11. Petty G.W., Khandheria B.K., Wisnant J.P. et al. Predictors of cerebrovascular events and death among patients with valvular heart disease. *Stroke* 2000;31:2628–35.
12. Novaro G.M., Tiong I.Y., Pearce G.L. et al. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2001;104:2205–9.
13. Adler A., Vaturi M., Wiser I. et al. Nonobstructive aortic valve calcium as a window to atherosclerosis of the aorta. *Am J Cardiol* 2000;86:68–71.
14. Aronow W.S., Ahn C., Kronzon I., Goldman M.E. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol* 2001;88:693–5.
15. Rajamannan N.M., Gersh B., Bonow R.O. Calcific aortic stenosis: from bench to the bedside — emerging clinical and cellular concepts. *Heart* 2003;89:801–5.
16. Peltier M., Trojette F., Sarano M.E. et al. Relation between cardiovascular risk factors and nonrheumatic severe calcific aortic stenosis among patients with a three-cuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2003; 91:97–9.
17. Насонов Е.Л. Остеопороз и заболевания сердечно-сосудистой системы. *Кардиология* 2002;3:80–2.
18. Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И. Беневолентской. Москва: Бином. Лаборатория базовых знаний; 2003.
19. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. Москва: Медицина; 2000.
20. Sugihara N., Matsuzaki M., Kato Y. The relation between bone calcium metabolism and senile aortic valve calcification. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1992;29:403–10.
21. Андропова О.В., Полубенцева Е.И., Анохин В.Н. Факторы, способствующие развитию дегенеративного аортального клапанного стеноза. *Клин мед* 2005;6:51–4.
22. Palta S., Pai A.M., Gill K.S. New insight into the progression of aortic stenosis: implication for secondary prevention. *Circulation* 2000; 101: 2497–502.
23. O'Brien K.D., Kuusisto J., Reichenbach D.D. et al. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation* 1995;92:2029–32.
24. Mohler E.R. III, Cannon F., Reynolds C. et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001;103:1522–28.
25. Ortlepp J.R., Schmitz F., Mevissen V. et al. The amount of calcium-deficient hexagonal hydroxyapatite in aortic valves is influenced by gender and associated with genetic polymorphisms in patients calcific aortic stenosis. *Eur Heart J* 2004;25:514–22.
26. O'Brien K.D., Reichenbach D.D., Marcovina S.M. et al. Apolipoproteins B, (a) and E accumulate in the morphologically early lesion of degenerative valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:523–32.
27. O'Brien K.D., Shavelle D.M., Caulfield M.T. et al. Association of the angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002;106:2224–30.
28. Olsson M., Rosenqvist M., Nilsson J. Expression of HLA-DR antigen and smooth muscle cell differentiation markers by valvular fibroblasts in degenerative aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1664–71.
29. Mazzone A., Epistolato M.C., de Caterina R. et al. Neoangiogenesis, T-lymphocyte infiltration and heat shock protein-60 are biological hallmarks of an immunomediated inflammatory process in

- end-stage calcified aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1670–6.
30. Poggianti E., Venneri L., Chubuchny V. et al. Aortic valve sclerosis with systemic endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:136–41.
31. O'Brien K.D., Probstfield J.L., Caulfield M.T. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Arch Intern Med* 2005;165:858–62.
32. Lee Y.S., Chou Y.Y. Pathogenetic mechanism of senile calcific aortic stenosis: the role of apoptosis. *Chin Med J* 1998;111:934–39.
33. Kaden J.J., Dempfle C.E., Grobholz R. Inflammatory regulation of extracellular matrix remodeling in calcific aortic valve stenosis. *Cardiovasc Pathol* 2005;2:80–7.
34. Satta J., Melkko J., Pollanen R. Progression of human aortic valve stenosis is associated with tenascin-C expression. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:96–101.
35. Dreger S.A., Taylor P.M., Allen S.P., Yacoub M.H. Profile and localization of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) in human heart valves. *J Heart Valve Dis* 2002;11:875–80.
36. Yacoub M.H., Cohn L.H. Novel approaches to cardiac valve repair. from structure to function: Part I. *Circulation* 2004;109:942–50.
37. Vehmaan-Kreula P., Puolakkainen M., Sarvas M. et al. Chlamidia pneumoniae proteins induce secretion of the 92-kDa gelatinase by human monocyte-derived macrophages. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1–8.
38. Glader C.A., Birgander L.S., Soderberg S. et al. Lipoprotein (a), Chlamidia pneumoniae, leptin and tissue plasminogen activator as risk markers for valvular aortic stenosis. *Eur Heart J* 2003;24:198–208.
39. Agmon Y., Khandheria B.J., Tajik J.A. et al. Inflammation, infection and aortic valve sclerosis. Insight from the Olmsted County (Minnesota) population. *Atherosclerosis* 2004;174:337–42.
40. Rajamannan N.M., Subramaniam M., Springett M. et al. Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced cellular proliferation and bone matrix production in the rabbit aortic valve. *Circulation* 2002;105:2660–5.
41. Drolet M.C., Arsenault M., Couet J. Experimental aortic valve stenosis in rabbits. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1211–7.
42. Probst V., Schott J.-J., Trochu J.-N. et al. Clinical evidence for hereditary factors in calcific aortic valvular stenosis in the elderly. *Circulation* 2002;106 (Suppl. II):639.
43. Novaro G.M., Sachar R., Pearce G.L. et al. Association between apolipoprotein E alleles and calcific valvular heart disease. *Circulation* 2003;108:1804–8.
44. Ortlepp J.R., Hoffmann R., Ohme F. et al. The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis. *Heart* 2001;85:635–8.
45. Ralston S.H. The impact of the human genome on endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2460–6.
46. Rajamannan N.M., Subramaniam M., Rickard D. et al. Human aortic valve calcification is associated with osteoblast phenotype. *Circulation* 2003;107:2181–4.
47. Шостак Н.А., Карпова Н.Ю., Рашид Н.Ю., Пискунов Д.В. Аортальные пороки сердца в практике ревматолога: аортальный стеноз. *Consilium-medicum* 2003;5:620–5.
48. O'Brien K.D., Zhao X.Q., Shavelle D.M. et al. Hemodynamic effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with mild to moderate aortic stenosis and preserved left ventricular function. *J Inves Med* 2004;52:185–91.
49. Caulfield M.T., Budoff M.J., Takasu J. Angiotensin converting enzyme inhibitor is associated with a decreased rate of aortic valve calcium accumulation. *Circulation* 2002;106(Suppl.II):640.
50. Rosenhek R., Rader F., Loho N. et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 2004;110:1291–5.
51. Antonini-Canterin F., Popescu B.A., Huang G. et al. Progression of aortic valve sclerosis and aortic valve stenosis: what is the role of statin treatment? *Ital Heart J* 2005;6:119–24.
52. Shavelle D.M., Takasu J., Budoff M.J. et al. HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *Lancet* 2002;359:1125–6.
53. Bellamy M.F., Pelikka P.A., Klarich K.W. et al. Association of cholesterol levels, Hydroxymethylglutaryl Coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression aortic stenosis in the community. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1723–30.
54. Pohle K., Maffert R., Ropers D. et al. Progression of aortic valve calcification. Association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation* 2001;104:1927–32.
55. Samal A.K., Berman A.E., Kuruvanka T.S. Effect of statin therapy in the progression of moderate to severe calcific aortic stenosis. *Circulation* 2002;106(Suppl.II):640.
56. Rajamannan N.M., Otto C.M. Targeted therapy to prevent progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2004;110:1180–2.
57. Quinn D.W., Spinler S.A. Efficacy of statins in prevention progression aortic stenosis. *Am J Health-Syst Pharm* 2005;62:979–81.
58. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00114491>
59. A randomised controlled trial of the angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor ramipril in asymptomatic aortic stenosis. URL: <http://controlledtrials.com/isrctn/trial/%7C/0/24616095.html>
60. Acute haemodynamic effects of treatment with ACE-inhibitors in patients with symptomatic aortic stenosis. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00252317>.