

ДЕГЕНЕРАТИВНЫЙ АОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

О.В. Андропова, В.Н. Анохин

Медицинский центр Центрального банка Российской Федерации, Москва

Дегенеративный аортальный стеноз: особенности патогенеза и принципы терапии

О.В. Андропова, В.Н. Анохин

Медицинский центр Центрального банка Российской Федерации, Москва

Цель. Выявить иммунные маркеры прогрессирования кальцификации и определить возможности нехирургического лечения дегенеративного аортального стеноза (ДАС).

Материал и методы. Одномоментное исследование 85 пациентов с дегенеративным кальцинозом аортального клапана (42 пациента с ДАС и 43 пациента без признаков стенозирования аортального отверстия). Всем пациентам выполнено эхокардиографическое исследование, многосрезовая спиральная компьютерная томография сердца, определены показатели липидного спектра и воспаления.

Результаты. У пациентов с ДАС выявлены значимо более высокие, чем у больных без стеноза, уровни общего холестерина и липопротеидов низкой плотности в крови. У них отмечены также более высокие уровни маркеров воспаления: С-реактивного белка и интерлейкина-6. Установлена значимая связь между тяжестью аортального стеноза, нарушениями липидного обмена и системной воспалительной реакцией.

Заключение. Атерогенез и воспаление могут играть патогенетическую роль в прогрессировании кальцификации аортального клапана и формировании ДАС посредством липидной инфильтрации и повреждения эндотелия.

Ключевые слова: дегенеративный аортальный стеноз, многосрезовая спиральная компьютерная томография, маркеры воспаления, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины

РФК 2006; 1: 31–36

Degenerative aortic stenosis: pathogenesis and new principles of treatment

O.V. Andropova, V.N. Anokhin

Medical Center of Central Bank of Russian Federation

Aim. To reveal of markers of inflammation and progression of calcification in patients with degenerative aortic stenosis (DAS).

Material and methods. A single-stage study was done in 85 patients with degenerative calcification of aortic valve (42 patients with DAS and 43 patients without DAS). The techniques for assessing the severity of aortic valve calcification included ultrasonic diagnostics and multislice spiral computed tomography. Markers of inflammation and lipid profile were investigated.

Results. Higher blood levels of total cholesterol and cholesterol of low density lipoprotein were revealed in patients with DAS in comparison with patients without DAS. They also had higher levels of inflammation markers: C-reactive protein and interleukin-6. There were significant correlations between DAS severity, lipid metabolism disturbances and inflammation markers.

Conclusion. Atherogenesis and inflammation may have pathogenic influence on progression of aortic valve calcification and DAS development by lipid infiltration and endothelium cells damage.

Key words: degenerative aortic stenosis, multislice spiral computed tomography, markers of inflammation, ACE-inhibitors, statins

Rational Pharmacother. Card. 2006; 1:31–36

Дегенеративный аортальный стеноз (ДАС) – наиболее часто встречающееся клапанное поражение у лиц пожилого возраста в странах Европы и Северной Америки. Старение населения приводит к еще большему увеличению частоты выявления этого порока. Несмотря на то, что кальциноз аортального клапана (АК) и ДАС являются проявлением единого патологического процесса, кальциноз клапана не всегда сопровождается развитием ДАС. В возрасте до 75 лет кальциноз АК диагностируют у 26% пациентов, а ДАС – только у 3%, у лиц старше 75 лет частота выявления ДАС достигает 8.9% [1, 2]. Кальциноз АК и ДАС увеличивают риск возникновения инфарктов миокарда, инсультов и сердечно-сосудистой смертности [3, 4].

Дистрофическое обызвествление АК было описано Иоганном Мёнкебергом в начале XX столетия, но генез ДАС до сих пор полностью не расшифрован. Ги-

потеза возрастного изнашивания, склерозирования и пассивной кальцификации клапана в минувшее десятилетие претерпела существенные изменения. Появились данные, свидетельствующие о дисфункции эндотелия [5, 6] и хроническом воспалении [6, 7], а также о нарушениях минерализации, связанных с продукцией остеопонтина [8], ремоделированием внеклеточного матрикса [9, 10] и персистенцией микробных агентов [11, 12].

Современные визуализирующие методики позволяют обнаружить атеросклеротические бляшки в артериях и отложение кальция в клапанах сердца, однако выявление начальных стадий кальцификации до сих пор остается нерешенной задачей. Распространенность кальциноза внутрисердечных структур и прогностически неблагоприятное течение ДАС требуют раннего выявления факторов, ассоциированных с прогрессированием клапанных нарушений.

Цель исследования

Выявить иммунные маркеры прогрессирования кальцификации АК и определить принципы нехирургического лечения ДАС.

Методы исследования

В одномоментное исследование были включены 85 пациентов с дегенеративным кальцинозом АК (основная группа – 42 пациента с ДАС, контрольная группа – 43 пациента без признаков стенозирования аортального отверстия), из них женщин 62 (73%) и мужчин 23 (27%). Средний возраст составил $74 \pm 6,0$ лет (колебания от 65 до 89 лет). Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, наличию артериальной гипертензии, сахарного диабета и анамнестическим данным, о касающимся случаев нарушений мозгового и коронарного кровообращения (табл. 1).

У всех пациентов проведено клиническое обследование, включавшее анализ жалоб, анамнез заболевания, оценку общего состояния, рентгенологическое и ультразвуковое исследования органов грудной и брюшной полости, забрюшинного пространства, ультразвуковое дуплексное сканирование артерий брахиоцефального ствола и нижних конечностей с цветным доплеровским картированием, ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ. Эхокар-

диографическое исследование выполняли по стандартному протоколу (аппарат “HDI 5000” фирмы “Philips”). Степень тяжести ДАС оценивали по максимальному и среднему систолическим градиентам давления на уровне АК, по площади эффективного аортального отверстия [13]. Мультиканальная компьютерная томография сердца и коронарных артерий выполнена на спиральном компьютерном томографе “Light Speed Plus” фирмы “General Electric” с проспективной синхронизацией с ЭКГ. Количественное определение индекса кальция (КИ) проведено путем суммирования всех зон кальцификации в коронарных артериях, аорте, митральном и аортальном клапанах [14]. Концентрацию общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), липопротеина (а) и апо-липопротеинов в сыворотке крови определяли ферментативными методами, С-реактивный белок – методом иммунотурбидиметрии на биохимическом анализаторе «ADVIA-1650» фирмы «Bayer» (Германия) реактивами фирмы «Roche» (Швейцария). Индекс атерогенности, холестерин липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП) рассчитывали по стандартным формулам [15]. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) и интерлейкин-8 (ИЛ-8) определяли на хемилюминесцентном анализаторе Immulite DPC (США). Статистическую

Таблица 1. Характеристика основной и контрольной групп

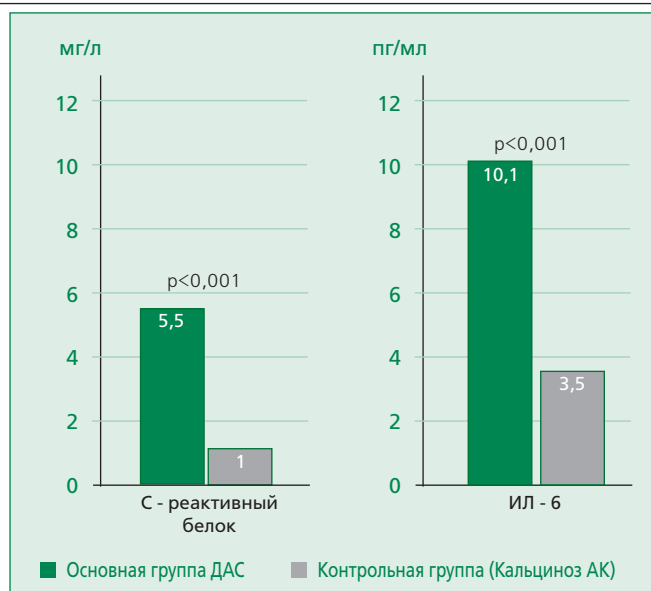
Показатель	Группы обследуемых		p
	основная	контрольная	
Возраст, лет ($M \pm SD$, Min-Max)	$76 \pm 5,8$ (65 – 89)	$73 \pm 6,1$ (65 – 87)	0,271
ИМТ, кг/м ² ($M \pm SD$, Min-Max)	$30,4 \pm 6,67$ (16,4 – 46,0)	$29,6 \pm 4,71$ (21,0 – 42,0)	0,540
САД _{макс} , мм рт. ст. ($M \pm SD$, Min-Max)	$207 \pm 31,7$ (130 – 290)	$200 \pm 25,9$ (130 – 250)	0,274
ДАД _{макс} , мм рт. ст. ($M \pm SD$, Min-Max)	$110 \pm 15,3$ (80 – 140)	$106 \pm 11,4$ (70 – 120)	0,156
Пол мужской	10 (24%)	13 (30%)	0,511
Артериальная гипертензия	39 (93%)	42 (98%)	0,710
Сахарный диабет	23 (55%)	15 (35%)	0,067
Инфаркт миокарда в анамнезе	18 (43%)	16 (37%)	0,659
Инсульт в анамнезе	7 (17%)	9 (21%)	0,476
ИБС: стенокардия III-IV ФК	25 (60%)	11 (26%)	0,012
НК III-IV ФК	30 (71%)	3 (7%)	<0,001
Фибрилляция предсердий	12 (29%)	11 (26%)	0,760
ЖЭ высоких градаций	15 (36%)	11 (26%)	0,324
Нарушения проводимости	15 (36%)	10 (23%)	0,232
Обмороки	12 (29%)	2 (5%)	0,003
Курение	10 (24%)	12 (28%)	0,671
Почечная недостаточность	9 (21%)	6 (14%)	0,272
Остеопороз	30 (71%)	18 (42%)	0,001
Примечание: САД – систолическое, ДАД – диастолическое артериальное давление, НК – недостаточность кровообращения, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия			

обработку данных проводили с помощью пакета прикладных статистических программ "STATISTICA" (StatSoft, version 6.0). Для оценки и описания зависимостей между случайными величинами по экспериментальным данным использованы методы корреляционного и регрессионного анализа. Для всех статистических критериев выбран 95% доверительный интервал и уровень значимости менее 0.05. Значение p указано с точностью до трех десятичных знаков, при уровне значимости менее 0,001 был выбран формат « $p<0,001$ ».

Результаты и обсуждение

У пациентов с ДАС, в отличие от пациентов с кальцинозом АК, достоверно чаще наблюдали симптомы недостаточности кровообращения и низкой толерантности к физическим нагрузкам, такие как слабость (у 35 пациентов с ДАС и 14 пациентов с кальцинозом АК, $p<0,001$), утомляемость (соответственно 37 и 18 пациентов, $p<0,001$), одышка (соответственно 34 и 15 пациентов, $p<0,001$), отеки нижних конечностей (23 и 11 пациентов, $p=0,006$) и систолическую дисфункцию левого желудочка (у 13 пациентов с ДАС и 6 – с кальцинозом АК, $p=0,023$). Кроме того, у них чаще возникали обмороки (у 12 пациентов с ДАС и 2 пациентов с кальцинозом АК, $p=0,003$), приступы стенокардии III-IV функционального класса (у 25 пациентов с ДАС и 11 пациентов с кальцинозом АК, $p=0,012$). Выраженность всех симптомов соответствовала степени тяжести ДАС.

Кальциноз АК часто сочетался с кальцинозом митрального кольца, аорты, коронарных и периферических артерий. Наиболее тесные корреляции отмечены между отложением кальция в аортальном и митральном клапанах (коэффициент корреляции по Спирмену $R=0,526$, $p<0,001$), в меньшей степени – между кальцинозом АК и кальцинозом коронарных артерий ($R=0,249$, $p=0,021$). У 27 пациентов с ДАС (64%) был значимый кальциноз коронарных артерий с индексом кальция более 400. Клинически незначимый (индекс кальция менее 100) кальциноз



С-реактивный белок и ИЛ-6 у пациентов с кальцинозом АК и аортальным стенозом.

коронарных артерий диагностирован у 6 (14%) пациентов с ДАС.

У пациентов с ДАС был выявлен атерогенный сдвиг липидного спектра плазмы крови, что выража-

Таблица 3. Связь показателей обмена и эктопической кальцификации у пациентов с дегенеративным аортальным стенозом

Показатель	Индекс кальция аортального клапана		Площадь аортального отверстия	
	R	p	R	p
ХС-ЛПВП, ммоль/л	-0,216	0,047	0,211	0,049
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0,229	0,035	-0,197	0,080
С-реактивный белок, мг/л	0,520	<0,001	-0,520	<0,001
ИЛ-6, пг/л	0,584	<0,001	-0,616	<0,001
ИЛ-8, пг/л	0,242	0,197	-0,425	0,019
С ₃ -компонент комплемента	0,314	0,042	-0,360	0,021
С ₄ -компонент комплемента	0,075	0,641	-0,330	0,035

Таблица 2. Маркеры воспаления и показатели липидного профиля пациентов

Показатель	ДАС	Кальциноз АК	p
	(n = 42)	(n = 25)	
	медиана (нижний иверхний квартили)		
ОХС, ммоль/л	5,52 (4,66 - 6,03)	5,37 (4,47 - 5,90)	0,026
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,05 (0,91 - 1,34)	1,05 (0,88 - 1,23)	0,303
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,73 (3,11 - 4,06)	3,38 (2,72 - 3,83)	0,018
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,66 (0,56 - 0,99)	0,67 (0,52 - 0,98)	0,609
С-реактивный белок, мг/л	5,5 (3,5 – 9,0)	1,0 (0,0 – 3,0)	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	10,1 (5,0 – 11,6)	3,5 (2,5 – 5,0)	<0,001
ИЛ-8, пг/мл	11,6 (7,6 – 16,2)	11,5 (8,7 – 13,4)	0,958

лось в статистически достоверном увеличении концентрации ХС ЛПНП (табл. 2). Изменения концентрации липопротеина (а), триглицеридов, апо-протеинов и ХС ЛПВП были статистически незначимыми.

Формирование аортального стеноза сопровождается достоверным увеличением абсолютных значений концентраций С-реактивного белка и ИЛ-6 (см. рис.).

На участие воспаления в процессе эктопической кальцификации и формирования аортального стеноза указывают не только повышенные концентрации маркеров (абсолютные значения концентраций в группах), но и выявленные достоверные корреляции между ними и показателями тяжести кальцификации АК (табл. 3). У пациентов с кальцинозом АК без признаков стенозирования аортального отверстия статистически значимых корреляций не было.

Выявленные изменения показателей липидного спектра и системной воспалительной реакции свидетельствуют о роли воспаления (повышенные концентрации С-реактивного белка и ИЛ-6) и атерогенеза (повышенные концентрации ОХС и ХС ЛПНП) в липидной инфильтрации, повреждении эндотелия, прогрессировании кальцификации АК и формировании ДАС.

Значительная роль в регуляции реакций воспалительного каскада принадлежит ИЛ-6. Этот цитокин принимает участие во многих физиологических и патологических процессах, связанных со старением [16, 17]. Несмотря на то, что аортальный стеноз часто называют сенильным, конкретные механизмы влияния ИЛ-6 на развитие дегенеративного кальциноза клапанов сердца в настоящий момент остаются не ясными. Выявленные нами увеличение концентрации и обратная связь между гиперпродукцией ИЛ-6 и площадью аортального отверстия могут иметь отношение к патогенезу ДАС. Значительное повышение уровня ИЛ-6 при аортальном стенозе подтверждает роль воспаления в развитии и прогрессировании этого заболевания. Возможно, такие изменения вызваны мутациями генов, кодирующих синтез ИЛ-6 и остеопонтина [18-21]. Увеличение абсолютных значений концентрации ИЛ-6, а также значимые коэффициенты корреляции могут иметь прогностическое значение не только в развитии сердечно-сосудистых осложнений, но и в оценке течения ДАС.

Публикаций, посвященных участию ИЛ-6 и ИЛ-8 в ремоделировании внеклеточного матрикса при дегенеративном кальцинозе внутрисердечных структур, в доступной нам литературе не было. Мы впервые отметили влияние ИЛ-6 и ИЛ-8 на развитие ДАС. Известно, что увеличение концентрации ИЛ-6 способствует развитию интерстициального фиброза миокарда [19] и синтезу остеопонтина (регулятора оксификации и эктопической кальцификации) в атероск-

леротических бляшках [20, 21]. Поэтому можно предполагать участие ИЛ-6 в минерализации внеклеточного матрикса аортального клапана.

Возможный источник ИЛ-6 – фибробласты, макрофаги и Т-клетки. Повышение активности фибробластов вызывает увеличение синтеза коллагена внеклеточного матрикса и приводит к развитию интерстициального фиброза [9, 10, 22]. Активированные макрофаги также могут синтезировать остеопонтин [8, 23, 24]. Хотя механизмы, вызывающие активацию макрофагов, не изучены, именно эти клетки, возможно, способствуют образованию гидроксипатитов в створках аортального клапана и прогрессированию кальцификации в матриксе артериальной стенки или клапана.

Принципы нехирургического лечения ДАС до сих пор не разработаны. Опубликованные результаты эпидемиологических исследований указывают на более значимую, чем полагали ранее, ассоциацию артериальной гипертензии и дегенеративной кальцификации АК. Частота выявления артериальной гипертензии, по данным разных авторов, колебалась от 41-55% [1, 2, 25-27] до 73-80% [28, 29], почти каждый третий пациент принимал ингибиторы АПФ (рамприл, фозиноприл или эналаприл). Большее распространение артериальной гипертензии в нашем наблюдении (93 % пациентов), вероятно, связано с ассоциированными клиническими состояниями. У пациентов с сахарным диабетом и снижением азотвыделительной функции почек артериальную гипертензию мы диагностировали при уровне систолического АД, превышавшем 130 мм рт. ст. Дополнительная систолическая нагрузка на левый желудочек у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией является предиктором неблагоприятных осложнений и летальных исходов, следовательно, таким пациентам необходим адекватный контроль артериального давления [30-33].

Проведенные иммуногистохимические исследования показали, что пусковым моментом развития ДАС является воспаление, которое приводит к дегенерации внеклеточного матрикса, эктопической кальцификации и появлению обструкции на уровне АК. Начиная с ранних стадий кальцификации в субэндотелиальном и более глубоком фиброзном слое выявляют модифицированные липопротеиды низкой плотности, ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и ангиотензин II [5, 22, 23, 34-36]. Поэтому основные принципы лечения ДАС заключаются в предупреждении эндотелиальной дисфункции, активации каскада воспалительных реакций и липидной инфильтрации, а также в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Учитывая общие клинические и патогенетические факторы риска

развития атеросклероза и ДАС, наибольшую эффективность у пациентов с ДАС можно ожидать от двух патогенетически активных классов препаратов: ингибиторов АПФ и ингибиторов HMG-КоА-редуктазы (статинов).

В нерандомизированных ретроспективных наблюдениях было отмечено прогрессирование ДАС на фоне гиперлипидемии и замедление скорости стенозирования аортального отверстия у пациентов, принимавших ингибиторы HMG-КоА-редуктазы. При этом скорость стенозирования не зависела от снижения уровня ТГ и ОХС, а лучшие результаты были отмечены на ранних стадиях заболевания [29, 37-40]. Несмотря на такие успехи терапии статинами, имеются сообщения и об отсутствии эффекта их применения у пациентов с ДАС [41].

В настоящее время проводятся 3 многоцентровых рандомизированных проспективных плацебоконтролируемых исследования, посвященных влиянию ингибиторов HMG-КоА-редуктазы на предупреждение развития и прогрессирования клапанных пороков: SALTIRE (аторвастатин), SAES (симвастатин) и

ASTRONOMER (розувастатин). Результаты этих исследований определяют место статинов в терапии аортального стеноза и его осложнений. До их завершения многие эксперты рекомендуют терапию ингибиторами HMG-КоА-редуктазы при сочетании ДАС с атеросклерозом коронарных артерий или гиперхолестеринемией [42-44]. Влияние ингибиторов АПФ на параметры гемодинамики планируют оценить в исследованиях ISRCTIN (рамиприл) и ACCESS (каптоприл и трандолаприл) [45, 46]. Для определения клинической значимости корректоров минерального обмена в терапии ДАС необходимы проспективные рандомизированные исследования.

Таким образом, результаты проведенных исследований дают основания надеяться, что модифицирование факторов сердечно-сосудистого риска при использовании ингибиторов HMG-КоА-редуктазы и ингибиторов АПФ позволит замедлить прогрессирование дегенеративного аортального стеноза, предупредить развитие осложнений и улучшить качество жизни пожилых пациентов.

Литература

1. Lindroos M., Kupari M., Valvanne J. et al. Factors associated with aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J.* 1994; 15: 865-870.
2. Stewart B.F., Siscovic D., Lind B.K. et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 129: 630-634.
3. Otto C.M., Lind B.K., Kitzman D.W. et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardio-vascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med.* 1999; 341: 142-147.
4. 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: 2628-2635.
5. Poggianti E., Venneri L., Chubuchny V. et al. Aortic valve sclerosis with systemic endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 136-141.
6. Rajamannan N.M., Gersh B., Bonow R.O. Calcific aortic stenosis: from bench to the bedside – emerging clinical and cellular concepts. *Heart.* 2003; 89(7): 801-805.
7. 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: 337-342.
8. O'Brien K.D., Kuusisto J., Reichenbach D.D. et al. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation.* 1995; 92 (8): 2029-2032.
9. Yacoub M.H., Cohn L.H. Novel Approaches to Cardiac Valve Repair. From Structure to Function: Part I. *Circulation.* 2004; 109: 942-950.
10. Taylor P.M., Allen S.P., Dreger S.A., Yacoub M.H. Human cardiac valve interstitial cells in collagen sponge: a biological three-dimensional matrix for tissue engineering. *J Heart Valve Dis.* 2002; 11: 298-307.
11. 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 (2): 198-208.
12. Vehmaan-Kreula P., Puolakkainen M., Sarvas M. et al. Chlamidia pneumoniae proteins induce secretion of the 92-kDa gelatinase by human monocyte-derived macrophages. *Athero-scler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21(1): 1-8.
13. Weyman A.E. Principles and Practice of Echocardiography. 2nd ed. Philadelphia, 1994. 1336p.
14. Prokop M., Galanski M. Spiral and multislice computed tomography of the body. Stuttgart etc: Thieme, 2003. 1972p.
15. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Медицина, 2000. 544 с.
16. Harris T.B., Ferrucci L., Traxy R.P. et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med.* 1999; 106: 506-512.
17. Volpato S., Gralnic J.M., Ferrucci L. et al. Cardiovascular disease, interleukin-6 and the risk of mortality in older women. The women's health and aging study. *Circulation.* 2001; 103: 947-953.
18. Chapman C.M.L., Beilby J.P., Humphries S.E. et al. Association of an allelic variant of interleukin-6 with subclinical carotid atherosclerosis in an Australian community population. *Eur Heart J.* 2003; 24: 1494-1499.
19. Tsutamoto T., Hisanaga T., Wada A. et al. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31: 391-398.
20. Bostrom K., Watson K.E., Horn S. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesion. *J Clin Invest.* 1993; 91: 1800-1809.
21. Shanahan C.M., Cary N.R.B., Metcalfe J.C., Weissberg P.L. High expression of genes for calcification-regulating protein in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 1994; 93: 2393-2402.
22. 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: 1664-1671.
23. Mohler E.R. III, Cannon F., Reynolds C. et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation.* 2001; 103: 1522-1528.
24. Spronk H.M.H., Soute B.A.M., Schurgers L.J. et al. Matrix Gla protein accumulates at the border of regions of calcification and normal tissue in the media of the arterial vessel wall. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 289: 485-490.

25. Pelikka P.A., Sarano M.E., Nishimura R. et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005; 111: 3290-3295.
26. 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: 97-99.
27. Rosenhek R., Klaar U., Schemper M. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J*. 2004; 25: 199-205.
28. 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*. 1999; 84: 1044-1048.
29. Rosenhek R., Rader F., Loho N. et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation*. 2004; 110: 1291-1295.
30. Antonini-Canterin F., Huang G., Cervesato E. Symptomatic aortic stenosis. Does systemic hypertension play an additional role? *Hypertension*. 2003; 41: 1268-1272.
31. Muiesan M.L., Losi M.A. Aortic valve sclerosis: new help from echocardiography in the assessment of cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2005; 23: 721-723.
32. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. *N Eng J Med*. 2000; 342(3): 145-153.
33. 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 Invest Med*. 2004; 52: 185-191.
34. 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: 1670-1676.
35. 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: 2224-2230.
36. 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(8): 858-62.
37. 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: 119-124.
38. 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: 1723-1730.
39. 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: 2205-2209.
40. Palta S., Pai A.M., Gill K.S. New insight into the progression of aortic stenosis: implication for secondary prevention. *Circulation*. 2000; 101: 2497-2502.
41. 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.
42. Pearlman A.S. Medical treatment of aortic stenosis. Promising, or wishful thinking? *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1731-1734.
43. Rajamannan N.M., Otto C.M. Targeted therapy to prevent progression of calcific aortic stenosis. *Circulation*. 2004; 110: 1180-1182.
44. Quinn D.W., Spinler S.A. Efficacy of statins in prevention progression aortic stenosis. *Am J Health-Syst Pharm*. 2005; 62: 979-981.
45. A randomised controlled trial of the angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor ramipril in asymptomatic aortic stenosis //www.Clinicaltrials.gov
46. Acute haemodynamic effects of treatment with ACE-inhibitors in patients with symptomatic aortic stenosis //www.Clinicaltrials.gov