

# Сенильный аортальный стеноз: современное состояние проблемы (к 110-летию публикации И.Г.Менкеберга)

И.В.Егоров

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров ФГБОУ ВПО РУДН

За последние 15 лет в России был пройден серьезный путь в изучении кальциноза аортального клапана (АК) и развивающегося на его основе аортального стеноза (АС), что делает честь отечественной медицинской школе [17]. Однако термин «атеросклеротический порок сердца» настолько прочно вошел в сознание наших врачей, что его продолжают использовать не только в амбулаторных картах и историях болезни, но и в выступлениях на высоких собраниях, и в научных статьях [3]. Между тем за рубежом атеросклеротическая гипотеза не только не поднимается, но никогда и не обсуждалась всерьез, за исключением редких случаев поражения АК у пациентов с тяжелой семейной гиперхолестеринемией [24, 44, 94]. Там даже имеет хождение термин «кальцинирующая болезнь АК», континуум которой – от бессимптомного склероза створок до манифестного кальцинированного аортального стеноза (КАС) – постоянно изучается [90]. Другими словами, советская концепция патогенеза не подтвердилась, и необходимо настроить российских кардиологов и терапевтов на современное понимание этой проблемы.

В 2004 г. нами были опубликованы юбилейные статьи, посвященные столетию первой научной публикации об этом заболевании [7, 8]. Спустя десятилетие хотелось бы освежить знания о сенильном АС, но начать следует хотя бы с краткого напоминания о том, кем был первооткрыватель этого патологического процесса.

## Историческая справка

Иоганн Георг Менкеберг (Mönckeberg) родился в 1877 г. в Гамбурге. Его отец вскоре станет бургомистром, в честь которого главная торговая улица города и по сей день называется Менкебергштрассе в память о том, как этот достойный сенатор избавил Гамбург от трупоб, боролся с последствиями холеры 1892 г., начал постройку главного вокзала и еще до Первой мировой войны оказал поддержку городской программе строительства метрополитена. Заканчивая Страсбургский университет, еще студентом, Менкеберг-младший уже в 22 года опубликовал свою первую научную работу.

После получения в 1900 г. в Бонне докторской степени он возвращается в Гамбург, начинает работать в тогда относительно небольшой (а в XXI в. – одной из крупнейших в Германии) больнице Эппендорф, где в 1903 г. пишет свою прославленную статью об артериосклерозе – особой форме поражения средней оболочки артерий (в отличие от атеросклероза) эластичного и эластично-мышечного типа, которая проявляется рядом признаков: медианекрозом, медиасклерозом и медиакальцинозом. А годом позже выходит его статья «Нормальное гистологическое строение и склероз аортального клапана», положившая начало столетнему изучению сенильного АС, к которому мы совсем скоро вернемся [75]. В дальнейшем, хотя его научные интересы будут охватывать все грани патоморфологии, все же основной темой стала патология сосудистой системы,

включая исследования на проводящей системе сердца: 59 из 86 его публикаций посвящены сосудистой патологии.

Будучи самобытным исследователем, Менкеберг специализируется по общей патологии и вскоре приобретает авторитет, о чем может свидетельствовать его послужной список: в 1908 г. он становится экстраординарным профессором в Гиссене, в 1912 г. его назначают профессором патологии в Медицинской академии Дюссельдорфа, а в 1916 г. он занимает кафедру патологии в Страсбурге. В это время страна была в состоянии войны, Страсбург оказался в центре событий, и, судя по свидетельствам современников, Менкеберг довольно активно принимает участие в медицинской помощи армии имперской Германии.

В начале 1920-х годов у него начинается болезнь, которая была расценена как тяжелый грипп. Из-за этого ученый подает в отставку – какое-то время требуется на восстановление сил, после чего он снова начинает исследовательскую деятельность в Тюбингене, затем в Бонне. Но в 1923 г. у него начинается новый эпизод «гриппа», и, хотя ему было предложено переехать в Гамбург, чтобы вновь приступить к работе в больнице Эппендорф, он был настолько болен, что отказался. Затем стали прогрессировать симптомы уремии, и в марте 1925 г. Менкеберга не стало.

В упомянутой статье 1904 г. И.Менкеберг приводит данные вскрытия двух пожилых мужчин, в ходе которого им была обнаружена массивная петрификация АК. При этом обращала на себя внимание интактность митрального клапана. Автор не исключал возможность предшествовавшего кальцинозу воспалительного процесса, но в качестве основной версии выдвинул другую: а не является ли кальцинирование результатом возрастного изнашивания, следствием сенильной дегенерации клапанных структур? Эта точка зрения утвердилась за рубежом (буквально до конца XX в. термин «дегенеративный кальцинированный стеноз устья аорты» был там общепринят). И именно с того времени вопрос о природе сенильного АС становится дискуссионным и широко изучаемым.

## Патогенез сенильного АС

Ранней стадией обсуждаемого заболевания является склероз, который гистологически выглядит как развитие уплотнения на аортальной поверхности створки, постепенно распространяющегося на подлежащий фиброзный слой. На первый взгляд, изменения сходны с атеросклеротическими: наблюдаются накопление атерогенных липопротеинов, включая липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и липопротеин (а), инфильтрация воспалительными клетками и микроскопическая кальцификация [83, 111]. Но первый взгляд оказывается обманчивым.

Склероз створок инициируется эндотелиальным повреждением из-за повышенной механической нагрузки, факторов кавитации, тромбоцитарной дисфункции, но есть данные, что эндотелиоциты погибают и в результате срабатывания механизмов апоптоза [65].

Механическая нагрузка на клапан оказывается самой высокой с аортальной стороны створок в области прикрепления их к корню аорты. Гемодинамический удар по некоронарной створке обычно выраженнее, чем по левой и правой коронарным створкам, из-за отсутствия в этом синусе Вальсальвы диастолического коронарного кровотока. Это, вероятно, объясняет, почему некоронарная створка часто вовлекается в процесс склероза, а затем и кальциноза раньше своих «сестер». Механическая концепция в определенной мере может объяснить возрастные различия в дебюте у людей с трехстворчатыми и двустворчатыми клапанами, несмотря на идентичные гистологические изменения: у пациентов с бicuspidальным клапаном, который подвергается воздействию более высоких механических нагрузок, кальциноз нередко развивается на два десятилетия раньше [27, 91]. Почти все пациенты с этим врожденным пороком со временем приобретают значительный стеноз АК, тогда как у людей с трехстворчатым клапаном он развивается куда реже и менее выражен [10].

Внутри каждой створки наблюдается очаговое накопление внеклеточных липидов в субэндотелиальной области со смещением наружной эластической мембраны в сторону фиброзного слоя [87]. То, что липопротеин (а), аполипопротеины В и Е присутствуют в непосредственной близости от этих скоплений, означает, что их источниками служат плазменные липопротеины [80]. Окисленные ЛПНП, обладающие, как известно, провоспалительными и рост-стимулирующими свойствами, были также идентифицированы в качестве факторов трансформации макрофагов в пенные клетки по аналогии с ранними атеросклеротическими изменениями [84]. Но главным образом обращает на себя внимание первичная инфильтрация воспалительными клетками, преобладающими в начале поражения АК. Моноциты проникают через эндотелиальный слой и дифференцируются в макрофаги [48]. Активированные Т-лимфоциты высвобождают такие цитокины, как трансформирующий фактор роста- $\beta_1$  [58] и интерлейкин- $1\beta$ , связанные с повышенным синтезом металлопротеинов [61], что способствует формированию внеклеточного матрикса, ремоделированию соединительной ткани створки и местной кальцификации.

На стадии склерозирования в аортальных створках был выявлен ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). Хотя имеются данные, что некоторое его количество образуется непосредственно в клапане, в основном он локализуется внеклеточно рядом с аполипопротеином В, что предполагает его внешний «занос» с частицами ЛПНП-холестерина. Кроме того, ангиотензин II, который стимулирует моноцитарную инфильтрацию и поглощение модифицированных ЛПНП в атеросклеротических поражениях, был обнаружен при ранних склеротических изменениях в АК, что предполагает активность АПФ [81].

В поврежденном АК часть фибробластов дифференцируются в миофибробласты, обладающие некоторыми характеристиками гладкомышечной клетки. В частности, они начинают синтезировать маркеры гладких миоцитов, например  $\alpha$ -актин, виментин и десмин. Это приводит к значительному увеличению синтеза коллагена и экстрацеллюлярного матрикса, что ставит заболевание в один ряд с такими фиброзирующими процессами, как фиброматоз, системный прогрессирующий склероз, контрактура Дюпюитрена, склеродермическое поражение [6]. Так вот оказалось, что на этих миофибробластах в активно уплотняющихся створках обнаруживается 1-й тип рецепторов к ангиотензину II (AT<sub>1</sub>-рецепторы), что вновь подразумевает участие АПФ в развитии данного порока сердца [81]. Дальнейшие исследования будут необходимы, чтобы лучше

определить потенциальную роль ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в патогенезе кальцинирующей болезни АК.

Склероз приводит к уплотнению клапана за счет интенсивного интерстициального фиброза, но истинную жесткость створкам придает, конечно, активная кальцификация, которая начинается уже на ранних стадиях заболевания [112]. Мельчайшие, практически пылевидные кальцинаты возникают в области скопления липопротеинов и воспалительной инфильтрации. Было показано, что макрофагами экспрессируется остеоопонтин – белок, необходимый для формирования костной ткани [53]. В створке нарастает концентрация остеоонектина, основного белка, участвующего в минерализации костей [95]. Как недавно выяснилось, в уплотняющихся клапанах начинает образовываться эмбриональный гликопротеин тенасцин С, который также стимулирует формирование кости и минерализацию тканей [57, 104]. В результате миофибробласты начинают приобретать фенотип остеобластов, формирующих вокруг себя очаги костной ткани [52]. Удивляет, с каким упорством российские патоморфологи настаивают на устаревшей модели. В 2005 г. Л.Б.Митрофанова писала: «Так называемый дегенеративно-дистрофический кальциноз АК есть не что иное, как его атеросклеротическое поражение в стадии кальциноза» [13]. Ведь хорошо известно, что гладкие миоциты, являющиеся важнейшими участниками атерогенеза и составляющие основу меди артерий как мышечного, так и эластического типа, минимально представлены в клапанных структурах сердца [25].

По мере прогрессирования болезни активное формирование кости становится все более очевидным. При оценке АК, взятых у 347 человек во время операции по протезированию, большинство имело признаки кальцификации, на 13% представленной пластинчатой или эндохондральной костной тканью, в том числе и с гемопозитическим ремоделированием, т.е. с элементами красного костного мозга [51, 74]. Еще в 2001 г. мы, пожалуй, впервые в мире сформулировали интегральное определение для сенильного АС, объединившее пато- и морфогенез с наследственной предрасположенностью и гемодинамическими характеристиками [5]. Тогда на родине «атеросклеротической гипотезы» имевшееся в нем утверждение об эктопической оксификации в створках с их последующим «гидроксиапатитовым утяжелением» звучало почти революционно, однако теперь оно подтверждается многочисленными зарубежными данными [19, 22, 72, 85, 98, 99].

При этом и российские, и зарубежные исследователи обнаруживают влияние общего минерального метаболизма на обсуждаемый процесс: пациенты с нарушенным кальциево-фосфорным обменом имеют более высокую распространенность кальцинирующей болезни АК и ускоренное прогрессирование стеноза [106, 110]. Существенно и то, что у больных с остеопорозом распространенность любой клапанной кальцификации выше, и это активно изучается в последние годы в связи с поиском терапевтических подходов [1, 2, 38, 107]. Хотя до конца еще не решен вопрос, представляет ли данное наблюдение настоящую причинно-следственную связь или это просто случайная ассоциация в связи с высокой распространенностью указанных состояний у пожилых людей.

### Склероз аортальных створок

На сегодняшний день интерес в мире прикован даже не столько к стенозу как таковому, потому что на этой стадии уже момент упущен и человеку помочь могут только хирурги, – основное внимание уделяется предстadium этого состояния – склерозу аортальных створок (САС), который присутствует у 1/4 людей от 65 до 74 лет и почти у 1/2 людей старше 84 лет [67, 105]. Фак-

торы риска аналогичны атеросклеротическим [20, 73]. Ими оказались, согласно Cardiovascular Health Study, в которое вошли 5621 пациент в возрасте старше 65 лет, пожилой возраст, мужской пол, курение, артериальная гипертензия (АГ) и гиперлипидемия [30, 68, 94]. Хотя САС клинически бессимптомен, его присутствие связано с повышением заболеваемости и смертности, даже с учетом наличия сосуществующих факторов сердечно-сосудистого риска. В том же исследовании было показано, что он на 40% увеличивает риск инфаркта миокарда и на 50% – риск смерти у пациентов без существующего диагноза ишемической болезни сердца (ИБС) на момент начала исследования [89]. В другом проспективном исследовании, охватившем 2 тыс. пожилых пациентов, у имевших склероз АК вероятность развития новых коронарных событий оказалась в 1,8 раза выше [21].

Механизм неблагоприятного исхода у больных с САС не совсем ясен. Очевидно, что поражение клапана не может быть основной причиной, потому что АК гемодинамики функционален и состоятелен. Кроме того, эмболизация с поврежденного клапана или отрыв тромбов в коронарные артерии также маловероятны, поскольку нет никаких оснований предполагать, что пораженные склерозом створки неустойчивы или тромбогенны [82].

Одна из гипотез, объясняющая столь драматическую корреляцию, рассматривает САС в качестве пускового механизма для некоего общего системного воспалительного процесса, приводящего не только к кальцинозу АК, но и к атеросклерозу [18, 35]. В какой-то степени это подтверждается тем, что почти 50% пациентов с КАС имеют столь выраженный коронарный атеросклероз, что совсем нередко операция по замене АК сочетается с одновременным проведением ангиопластики. Но в таком случае остальные 50% пациентов, нуждающихся в протезировании клапана, опровергают эту концепцию: их венечные артерии относительно не повреждены. Еще одним фактором в пользу гипотезы пускового механизма является взаимосвязь САС с маркерами эндотелиальной дисфункции [96], уровнями гомоцистеина [79] и С-реактивного белка [45]. Другим возможным объяснением повышения сердечно-сосудистого риска, связанного со склерозом АК, некоторые авторы считают генетический полиморфизм, объединяющий КАС и атеросклероз [23, 78].

Какова частота перехода САС в КАС, перехода склероза в стеноз? В крупнейшем на сегодняшний день исследовании, включавшем в себя более 2 тыс. пациентов с аортальным склерозом, были изучены частота и темпы развития порока сердца: за 8 лет тяжелый АС сформировался у 3%, умеренный – у 2,5%, а легкий – у 10,5% включенных в исследование больных [37]. В другом (правда, небольшом) исследовании у 400 пациентов с аортальным склерозом были выявлены примерно аналогичные результаты [43]. Хотя относительные цифры не выглядят особенно впечатляющими, эти показатели отражают существенное количество пациентов в целом, и совершенно ясно, что число тех, у кого склероз прогрессирует до той или иной степени обструкции клапана, увеличится при более длительном наблюдении.

### **Кальцинированный аортальный стеноз**

Переходя к обсуждению самого КАС, нельзя не сказать о том, что это нередкая патология. В популяции его распространенность составляет от 2 до 5% у лиц старше 65 лет [66], и на сегодняшний день он занимает третье место после АГ и ИБС среди сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых людей [89]. Как показывают проспективные исследования в области темпов гемодинамического прогрессирования АС, средний темп нарастания скорости трансортального потока

составляет 0,3 м/с в год, а увеличение среднего транс-аортального градиента – 7 мм рт. ст. в год, тогда как площадь АК сокращается на 0,1 см<sup>2</sup> в год [31, 42, 86, 102]. Хотя ранние публикации о естественном течении АС у пациентов с выраженным, но бессимптомным КАС сообщали, что показатели внезапной сердечной смертности могут достигать 20% [36], современные авторы свидетельствуют о куда меньшей (не более 1%) вероятности внезапной смерти у пациентов без клинических признаков порока [41, 62, 88, 93, 103, 109].

### Диагностика сенильного АС

Хотя манифестными проявлениями заболевания всегда считают обмороки, приступы стенокардии и нарушения сердечного ритма, нередко болезнь клинически дебютирует с одышки при физической нагрузке и снижения толерантности к физической нагрузке [9]. Заподозрить сенильный АС и выставить его в качестве предварительного диагноза можно на основании следующих критериев:

- грубый систолический шум над аортальными точками, нередко с проведением на верхушку сердца, сосуды шеи и в подмышечную область;
- возраст больных 65 лет и старше;
- отсутствие при тщательном опросе данных о перенесенной ревматической лихорадке;
- сочетание стенокардии, одышки, сердцебиения («перебоев» в работе сердца) с синкопе (головокружением) при нагрузке;
- анамнестические данные об эмболических осложнениях (инсульт, инфаркт миокарда, острая потеря зрения, госпитализация в связи с острой окклюзией какой-либо из артерий конечностей и т.д.) или желудочно-кишечных кровотечениях, развившихся после 60–65 лет и не связанных с язвенной болезнью;
- первое выявление шума в сердце, по данным анамнеза, после 55 лет;
- спонтанное нивелирование системной АГ.

Как видно, ни один из перечисленных пунктов сам по себе не имеет диагностической ценности, и каждому из них при желании можно найти достаточное количество патогенетических объяснений помимо менкеберговского стеноза. Но в совокупности они являют собой некий клинико-анамнестический синдром, весьма характерный для подавляющего большинства наших больных [4]. Если говорить о своеобразном диагностическом правиле, то первые три признака обязательны, а оставшиеся лишь повышают вероятность этого порока.

В этом плане беспокоит то, что совсем нередко имеющиеся у больного симптомы врачами трактуются некорректно. В этом отношении показательны данные М.С.Кушаковского и соавт. [12]. Ими были обследованы 109 больных (63 женщины и 46 мужчин, средний возраст – 66 лет). Авторы подчеркивают, что 11 пациентов жаловались на головокружение и обмороки, которые рассматривались поликлиническими врачами как результат повышения артериального давления, атеросклероза сосудов головного мозга или вертебробазиллярной недостаточности кровотока». Другие больные отмечали частую головную боль, приступы стенокардии. Направительным диагнозом в 66% случаев служила гипертензия в сочетании с ИБС, в 21% – ИБС без гипертензии, у 10% – нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости. Только у 2 человек в диагнозе упоминался возможный стеноз устья аорты предположительно ревматического генеза. При обследовании у 31 больного выявился дегенеративный КАС, причем все 11 пациентов, поступившие с жалобами на обмороки, относились к этой группе.

Своевременно выявлять заболевание исключительно важно для проведения в кратчайшие сроки консульта-

ции кардиохирурга: пациенты с выраженным КАС и клинической симптоматикой имеют печальный прогноз, если по каким-то причинам хирургическая замена клапана не проводится или откладывается. В одном исследовании среди «симптомных» больных, отказавшихся от операции, средний срок жизни составил всего 2 года, а 5-летняя выживаемость оказалась менее 20% [55]. По другим данным, только 40% пациентов с клинически проявившимся АС прожили 2 года, и лишь 12% из них – 5 лет [109]. На лекциях меня часто спрашивают, каковы показания к протезированию АК. Ответ на сегодняшний день можно сформулировать так: пока порок бессимптомен, его не лечат никак, когда он манифестирует хотя бы одним симптомом – пациента оперируют [29].

Но всегда ли надо ждать очевидную симптоматику, чтобы прибегнуть к помощи хирургов и тем более терапевтов и кардиологов? Ведь первым манифестом болезни могут оказаться фатальная аритмия или эмболический инсульт. Поэтому есть заинтересованность в получении объективных маркеров, способных выявить тех, кто нуждается в более ранней замене клапанов. В этом отношении интересны исследования по определению сывороточных нейрогормонов, которые демонстрируют прямую корреляцию между их уровнями и тяжестью АС [47, 56]. Так, мозговой натрийуретический пептид может у бессимптомных пациентов с нормальной толерантностью к физической нагрузке отражать ранние признаки сердечной недостаточности [97]. У 130 больных с выраженным, но бессимптомным АС изучались уровни мозгового и предсердного натрийуретического пептида в течение 1 года. Выяснилось, что они не только возрастали параллельно усугублению желудочковой дисфункции, но и оказались надежными предвестниками клинической манифестации заболевания [28].

Конечно, в сегодняшней клинической практике диагноз подтверждается при эхокардиографии. С ее помощью можно с достаточной точностью определить тяжесть КАС по известным показателям, а кроме этого, изучить степень гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), показатели диастолической и систолической функции. Метод позволяет уточнить наличие постстенотической аневризмы аорты (которая характернее для ревматического АС), сосуществующих патологий митрального клапана и признаков легочной гипертензии. Пациентам с тяжелым бессимптомным АС необходимо проводить эхокардиографию ежегодно, при умеренном АС – каждые 2 года и каждые 5 лет – пациентам с легким стенозом [29]. В случае, если ультразвуковой метод по каким-то причинам провести невозможно, для оценки трансклапанного градиента прибегают к катетеризации сердца. За рубежом иногда проводят и компьютерную томографию пациентам с КАС [60, 70], но показания к столь дорогостоящему исследованию представляются сомнительными.

### Подходы к лечению

Переходя к вопросам лечебной тактики, необходимо отметить, что четких рекомендаций относительно медикаментозной терапии в настоящее время нет. Еще недавно речь шла об активном наблюдении и уточнении показаний к оперативному вмешательству. Однако в последние годы в связи с обнаружением новых патогенетических аспектов начался поиск лекарственных препаратов, способных профилактировать кальциноз и отсрочить появление симптомов стеноза [33]. Наибольший интерес представляют препараты из группы статинов, бисфосфонаты и средства, влияющие на РАС.

Перспективными представлялись в первую очередь статины, поскольку они, как известно, влияют на течение атеросклероза не только через уменьшение печеночного синтеза холестерина, но и через непосред-

ственные противовоспалительные эффекты на уровне поврежденных сосудов. Но полученные в последнее десятилетие данные противоречивы. Одни исследователи отмечают положительное влияние статинов на течение АС с замедлением прогрессирования порока сердца [26, 108]. Другие, не скрывая разочарования, признают отсутствие значимого эффекта на темпы кальцинирования практически у всех препаратов этой группы, признавая за ними множество иных позитивных результатов при лечении данной категории больных [46, 54, 92].

Профилактическое использование бисфосфонатов сейчас только началось, но несомненно, что грамотное лечение остеопороза в той или иной степени будет влиять на предупреждение кальцинирующей болезни аортального клапана [49].

Большой интерес представляет блокада PАС, поскольку используемые препараты не только хорошо изучены, но и любимы врачами-практиками. Как мы уже обсуждали ранее, АПФ принимает участие в ранних стадиях заболевания, приводя, возможно, к усилению САС. Именно поэтому начались экспериментальные работы, показавшие на животных превентивное влияние ингибиторов АПФ (ИАПФ) на развитие клапанного ремоделирования [50, 77]. Когда же АС становится гемодинамически значимым, использование ИАПФ оказывается ограниченным (как, собственно, и многих других сердечно-сосудистых лекарственных средств) из-за фиксированности сердечного выброса. Но в последние годы раздается все большее число голосов в пользу расширения их применения [40]. Каковы перспективы для этого?

Конечно, в первую очередь препараты, влияющие на PАС, могут быть полезными при АС благодаря их кардиопротективному действию и благоприятным эффектам на ремоделирование ЛЖ. В крупном шотландском исследовании проанализированы 2117 пациентов с КАС (средний возраст  $73 \pm 12$  лет; 46% мужчин), 699 из которых получали ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Оценивались частота сердечно-сосудистых осложнений и смертность от всех причин. За средний период наблюдения 4,2 года у 1018 (48%) человек возникали те или иные сердечно-сосудистые события, а 1087 (51%) умерли от разных причин. Те же, кто получал ИАПФ или БРА, имели значительно более низкий процент как сердечно-сосудистых событий (со скорректированным отношением рисков 0,77), так и смертности от всех причин (со скорректированным коэффициентом 0,76). Это масштабное исследование показало, что терапия препаратами, снижающими активность PАС, связана с повышением выживаемости и снижением риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с АС [76].

Известно, что при стенозе устья аорты возникает гипертрофия миокарда, причем иногда весьма выраженная. Считается, что она отражает не только ответ ЛЖ на трансортальное сопротивление, но и отчасти генетические факторы, в том числе и пол пациента. При этом независимо от степени АС структура и сократительная функция ЛЖ влияют как на наличие симптомов, так и на риск и исход при хирургическом лечении. И если сегодня замена клапана предлагается пациентам с бессимптомным пороком при незначительной систолической дисфункции, то завтра, возможно, ее будут предлагать уже на стадии значительного нарушения диастолической функции.

Как было показано, в случае назначения ИАПФ на ранней стадии КАС они способны длительное время сохранять функцию ЛЖ в норме. Кроме того, имеются данные о том, что, если обсуждаемые препараты назначены в связи с гипертензией у пациента со средней степенью стеноза и его самочувствие остается удовлетворительным, то отменять их не следует даже при ус-

гублении клапанной обструкции [59]. Более того, существуют свидетельства, что при аккуратном титровании они могут стабилизировать гемодинамику и повысить толерантность к физическим нагрузкам и у пациентов с критическим стенозом, которым по каким-то причинам было отказано в оперативном лечении [34].

Выбор ИАПФ зависит от многих факторов: степени АГ, возраста и массы тела пациента, вовлечения органов-мишеней, ассоциированных состояний и т.д. Одной из мощных молекул этой группы является лизиноприл, брендовый препарат которого Диротон® венгерской компании «Гедеон Рихтер» уже давно считается признанным лидером в лечении гипертонической болезни. В исследовании STOP-Hypertension-2, в котором принимали участие 6614 пожилых больных с систолической АГ, лизиноприл продемонстрировал высокую эффективность в отношении снижения артериального давления, а также предотвращения сердечно-сосудистой смертности [39]. Лизиноприл выделяется среди длительно действующих ИАПФ несколькими особенностями. Во-первых, в то время как подавляющее большинство его «собратьев» II и III поколения – это пролекарства, которые лишь под влиянием гидролитических ферментов превращаются в активные соединения, лизиноприл представляет собой активное вещество. Во-вторых, Диротон® – единственный доступный в настоящее время ИАПФ, который не метаболизируется в организме, а полностью выводится почками в неизменном виде. Другие частично или полностью метаболизируются в печени. Поэтому лизиноприл более безопасен, чем другие ИАПФ, для больных с тяжелыми гепатопатиями. В-третьих, особенности выведения лизиноприла объясняются тем, что он является гидрофильным веществом, тогда как подавляющее большинство других ИАПФ относится к липофильным соединениям. Как гидрофильное вещество, Диротон® в значительной мере связывается с белками (5–10%) плазмы крови, поэтому его фармакокинетика существенно не изменяется у больных с гипопроотеинемией (например, печеночного или почечного происхождения), а также при совместном назначении с лекарственными средствами, способными вытеснить другие препараты из связи с плазменными белками [14].

Последнее важно еще и потому, что течение сенильного АС у пациентов с ожирением имеет некоторую специфику [16]. Выяснилось, что у них эндотелиальная дисфункция, симпатикотония и повышение атерогенности плазмы выражены доказательно больше, чем у пациентов с аналогичными степенями КАС, но с нормальной массой тела, что закономерно объясняется синдромом инсулинорезистентности, сопутствующим ожирению [15]. Это проявляется тем, что при сочетании КАС с ожирением отмечают более высокие функциональные классы стенокардии и хронической сердечной недостаточности, клиническая картина чаще дополняется тахикардией и АГ. Значение сказанного становится понятным в свете исследования TROPHY, которое продемонстрировало эффективность применения Диротона для лечения АГ у пациентов с ожирением: регресс ремоделирования ЛЖ (снижение массы миокарда, уменьшение периваскулярного фиброза), антиоксидантные свойства, антитромботическую активность, коррекцию эндотелиальной дисфункции [101].

Пациенты, о которых шла речь в настоящей статье, – люди пожилые, а иногда и старые. Известно, что для этой категории больных подбор лечения всегда проводится с особой осторожностью и тщательностью. Пилотное исследование эффективности контроля над АГ у больных старше 80 лет HUVET продемонстрировало достоверное снижение количества фатальных и нефатальных инсультов на 36% в течение 1 года на фоне лечения лизиноприлом или тиазидным диуретиком [32].

Более высокая эффективность применения фиксированной комбинации, включающей Диротон®, по сравнению с монотерапией каждым из компонентов показана в ряде исследований [63, 69, 71]. Добавление к 20 мг лизиноприла 12,5 мг гидрохлоротиазида (Ко-Диротон®) оказалось достоверно более эффективным, чем увеличение дозы лизиноприла в 2 раза, для достижения целевого уровня артериального давления у больных, не ответивших на монотерапию 20 мг лизиноприла (среди получавших комбинацию у 82% достигнут желаемый эффект против 45% в группе монотерапии) [64].

Актуальность применения лизиноприла и его комбинации с гидрохлоротиазидом у огромного числа пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы сохраняется и по сей день, равно как с каждым годом растет заинтересованность в том, чтобы нашлись способы лекарственной профилактики кальциноза внутрисердечных структур и развивающегося на их основе старческого АС [11].

#### Литература

1. Бабанин В.С. Кальцификация клапанных структур сердца и факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у женщин в постменопаузе. Дис. ... канд. мед. наук. 2011.
2. Берестовая Н.А., Мосесова Н.С. Минеральная плотность костной ткани у пациентов с кальцинозом аортального клапана. Проблемы остеологии. Науч.-практ. журн. 2006; 9: 26–7.
3. Дземешкевич С.Л. Аортальные пороки в современной кардиологии. Болезни сердца и сосудов. 2006; 1: 32–3.
4. Егоров И.В., Шостак Н.А. Дегенеративный аортальный стеноз: современный взгляд на старую проблему. Клини. геронтология. 2000; 11–12: 37–42.
5. Егоров И.В. Сенильный аортальный стеноз. Лекция для врачей. Кардиология. 2001; 41 (5): 89–93.
6. Егоров И.В. Патогенетические аспекты старческого аортального стеноза. Рос. мед. журн. 2003; 3: 48–52.
7. Егоров И.В. Сенильный аортальный стеноз – век изучения (к 100-летию публикации И.Менкеберга). Клини. медицина. 2004; 12: 69–74.
8. Егоров И.В. История изучения старческого аортального стеноза (к 100-летию публикации И.Менкеберга). Терапевт. арх. 2004; 8: 90–3.
9. Егоров И.В. Клинико-диагностические аспекты «старческого» аортального стеноза. Проблемы женского здоровья. 2008; 2 (3): 76–9.
10. Егоров И.В. Вторичный кальциноз внутрисердечных структур. Практикующий врач. 2010; 1: 13–20.
11. Егоров И.В. Сенильный аортальный стеноз и внутрисердечный кальциноз. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
12. Кушаковский М.С., Баябин А.А. О дегенеративном (невоспалительном) кальцинированном стенозе устья аорты и его отличиях от ревматического кальцинированного стеноза устья аорты. Кардиология. 1991; 1: 56–60.
13. Митрофанова Л.Б. Клинико-морфологические особенности сердца при клапанных пороках различной этиологии. Дис. ... д-ра мед. наук. 2005.
14. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Батыралиев Т.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. М., 2007.
15. Серговец А.А. Особенности клинико-лабораторных показателей у больных сенильным аортальным стенозом с сопутствующим алиментарно-конституциональным ожирением. Амбулаторная хирургия: стационарозамещающие технологии. 2005; 4: 109–10.
16. Серговец А.А. Течение старческого аортального стеноза у больных с ожирением. Дис. ... канд. мед. наук. 2006.
17. Серговец А.А. Кальцинированный аортальный стеноз: итоги 15-летнего изучения в России. Рус. мед. журн. 2013; 27: 1314–9.
18. Agmon Y, Khandberia BK, Meissner I et al. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 827–34.
19. Alexopoulos A, Bravou V, Peroukides S et al. Bone regulatory factors NFATc1 and Osterix in human calcific aortic valves. Int J Cardiol 2010; 4 (139) [2]: 142–9.
20. Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium, and phosphorus, diabetes mellitus and history of systemic hypertension with presence or absence of calcified or thickened aortic cusps or root in elderly patients. Am J Cardiol 1987; 59: 998–9.
21. Aronow WS, Abn C, Sbirani J. Comparison of frequency of new coronary events in older subjects with and without valvular aortic sclerosis. Am J Cardiol 1999; 83: 599–600.
22. Arumugam SB, Sankar NM, Cherman KM. Osseous metaplasia with functioning marrow in a calcified aortic valve. J Cardiol Surg 1995; 10 (5): 610–1.
23. Avakian SD, Annicchino-Bizzacchi JM, Grinberg M et al. Apolipoproteins AI, B, and E polymorphisms in severe aortic valve stenosis. Clin Genet 2001; 60: 381–4.
24. Awan Z, Alrasadi K, Francis GA et al. Vascular calcifications in homozygote familial hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28 (4): 777–85.
25. Bairati F, DeBiasi S. Presence of a smooth muscle system in aortic valve leaflets. Anatomy and Embryology 1981; 161 (3): 329–40.
26. Benton JA, Kern HB, Leimwand LA et al. Statins block calcific nodule formation of valvular interstitial cells by inhibiting alpha-smooth muscle actin expression. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009; 29 (11): 1950–7.
27. Beppu S, Suzuki S, Matsuda H et al. Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves. Am J Cardiol 1993; 71: 322–7.
28. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. Circulation 2004; 109: 2303–8.
29. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1486–588.
30. Boon A, Cheriex E, Lodder J et al. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. Heart 1997; 78: 472.
31. Brenner SJ, Duffy C, Thomas JD. Progression of aortic stenosis in 394 patients: relation to changes in myocardial and mitral valve dysfunction. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 305–10.
32. Bulpiatt CJ, Beckett NS, Cooke J. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. J Hypertens 2003; 21 (12): 2409–17.
33. Cawley PJ, Otto CM. Prevention of calcific aortic valve stenosis—fact or fiction? Ann Med 2009; 41 (2): 100–8.
34. Chambers J. The left ventricle in aortic stenosis: evidence for the use of ACE inhibitors. Heart 2006; 92 (3): 420–3.
35. Chandra HR, Goldstein JA, Cboudary N et al. Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 169–75.
36. Chizner MA, Pearle DL, de Leon AC Jr. The natural history of aortic stenosis in adults. Am Heart J 1980; 99 (4): 419–24.
37. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with «benign» aortic valve thickening. Arch Intern Med 2002; 162: 2345–7.
38. Davuloglu V, Yilmaz M, Soyuncu S et al. Mitral annular calcification is associated with osteoporosis in women. Am Heart J 2004; 147: 1113–6.
39. Ekblom T, Linjer E, Hedner T et al. Cardiovascular events in elderly patients with isolated systolic hypertension. A subgroup analysis of treatment strategies in STOP-Hypertension-2. Blood Press 2004; 13 (3): 137–41.
40. Elder DH, McAlpine-Scott V, Choy AM et al. Aortic valvular heart disease: Is there a place for angiotensin-converting-enzyme inhibitors? Expert Rev Cardiovasc Ther 2013; 11 (1): 107–14.
41. Faggiano P, Ghizzoni G, Sorgato A et al. Rate of progression of valvular aortic stenosis in adults. Am J Cardiol 1992; 70: 229–33.
42. Faggiano P, Aurigemma GP, Rusconi C. Progression of valvular AS in adults: literature review and clinical implication. Am Heart J 1996; 132: 408–17.
43. Faggiano P, Antonini-Canterin F. Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis. Am J Cardiol 2003; 91: 99–101.
44. Fantus D, Awan Z, Seidah NG. Aortic calcification: Novel insights from familial hypercholesterolemia and potential role for the low-density lipoprotein receptor. Atherosclerosis 2013; 226 (1): 9–15.
45. Galante A, Pietrousti A, Vellini M et al. C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1078–82.
46. Ge H, Zhang Q, Wang BY. Therapeutic effect of statin on aortic stenosis: a review with meta-analysis. J Clin Pharm Ther 2010; 35 (4): 385–93.
47. Gerber IL, Stewart RA, Leggett ME et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. Circulation 2003; 107: 1884–90.
48. Gbaisas NK, Foley JB, O'Brian DS et al. Adhesion molecules in nonrheumatic aortic valve disease: endothelial expression, serum levels and effects of valve replacement. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 2257–62.
49. Goldstein RE. Bone modifiers and the quest to slow progression of aortic stenosis. Am J Cardiol 2009; 1 (104) [1]: 125–7.
50. GonHalves G, Zornoff LA, Ribeiro HB et al. Blockade of renin-angiotensin system attenuates cardiac remodeling in rats undergoing aortic stenosis. Arq Bras Cardiol 2005; 84 (4): 304–8.
51. Gonzales ALF, Montero JA, Monzonis AM et al. Osseous metaplasia and hematopoietic bone marrow in a calcified aortic valve. Tex Heart Inst J 1997; 24 (3): 232.
52. Gössl M, Khosla S, Zhang X et al. Role of circulating osteogenic progenitor cells in calcific aortic stenosis. J Am Coll Cardiol 2012; 6 (60) [19]: 1945–53.
53. 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: 79–86.
54. Hermans H, Herijgers P, Holvoet P et al. Statins for calcific aortic valve stenosis: into oblivion after SALTIRE and SEAS? An extensive review from bench to bedside. Curr Probl Cardiol 2010; 35 (6): 284–306.
55. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. Eur Heart J 1988; 9 (Suppl. E): 57–64.

56. Ikeda T, Matsuda K, Itoh H et al. Plasma levels of brain and atrial natriuretic peptides elevate in proportion to left ventricular end-systolic wall stress in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 1997; 133: 307–14.
57. Jian B, Jones PL, Li Q et al. Matrix metalloproteinase-2 is associated with tenascin-C in calcific aortic stenosis. *Am J Pathol* 2001; 159: 321–7.
58. Jian B, Narula N, Li QY et al. Progression of aortic valve stenosis: TGF-beta 1 is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve interstitial cell calcification via apoptosis. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 457–65.
59. Jimenez-Candil J, Bermejo J, Yotti R et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive patients with aortic valve stenosis: a drug withdrawal study. *Heart* 2005; 91 (10): 1311–8.
60. John AS, Dill T, Brandt RR et al. Magnetic resonance to assess the aortic valve area in aortic stenosis: how does it compare to current diagnostic standards? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 519–26.
61. Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R et al. Interleukin-1 beta promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic valve stenosis. *Atherosclerosis* 2003; 170: 205–11.
62. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM et al. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1988; 61: 123–30.
63. Kocher MS, Bolek G, Kalbfleisch JH. A 52-week comparison of lisinopril, hydrochlorothiazide, and their combination in hypertension. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 373–7.
64. Leduc JJ, Madonna O, Gressin V. Evaluation of lisinopril and lisinopril-hydrochlorothiazide combination in mild to moderate arterial hypertension. *Therapie* 1994; 49 (1): 17–22.
65. Lee YS, Chou YY. Endothelial alterations and senile calcific aortic stenosis: an electron microscopic observation. *Proc Natl Sci (Counc Repub China) Part B* 1997; 21: 137–43.
66. Lindroos M, Tilvis R, Heikkilä KJ. Calcific degeneration of the aortic valve in old age: is the development of flow obstruction predictable? *J Intern Med* 1996; 239: 269–73.
67. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1220–5.
68. Lindroos M, Kupari M, Valanne J et al. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J* 1994; 15: 865–70.
69. Mehta J, Lopez LM, Thorman AD. Lisinopril versus lisinopril plus hydrochlorothiazide in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1988; 61 (10): 803–6.
70. Messika-Zeitoun D, Aubry MC, Detaint D et al. Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2004; 110: 356–62.
71. Miller E. Introduction to lisinopril-hydrochlorothiazide combination. *J Hum Hypertens* 1991; 5: 49–51.
72. Miller JD, Weiss RM, Heistad DD. Calcific aortic valve stenosis: methods, models, and mechanisms. *Circ Res* 2011; 27 (108) [11]: 1392–412.
73. Mobler ER, Sheridan MJ, Nichols R et al. Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors – a causal relationship? A clinical morphologic study. *Clin Cardiol* 1991; 14: 995–9.
74. Mobler ER, Gannon F, Reynolds C et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001; 103: 1522–8.
75. Mönckeberg JG. Der normale histologische Bau und die Sklerose Aortenklappen. *Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin* 1904; Bd. 176: S472–96.
76. Nadir MA, Wei L, Elder DH et al. Impact of renin-angiotensin system blockade therapy on outcome in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 2 (58) [6]: 570–6.
77. Ngo DT, Stafford I, Sverdlov AL. Ramipril retards development of aortic valve stenosis in a rabbit model: mechanistic considerations. *Br J Pharmacol* 2011; 162 (3): 722–32.
78. Novaro GM, Sachar R, Pearce GL et al. Association between apolipoprotein E alleles and calcific valvular heart disease. *Circulation* 2003; 108: 1804–8.
79. Novaro GM, Aronow HD, Mayer-Sabik E. Plasma homocysteine and calcific aortic valve disease. *Heart* 2004; 90: 802–3.
80. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM 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.
81. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002; 106: 2224–30.
82. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN et al. Aortic valve sclerosis relates to cardiovascular events in patients with hypertension (a LIFE substudy). *Am J Cardiol* 2005; 95: 132–6.
83. Olsson M, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A et al. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1162–70.
84. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1218–22.
85. Ortlepp JR, 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 with severe calcific aortic stenosis. *Eur Heart J* 2004; 25 (6): 514–22.
86. Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL. Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 545–50.
87. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD et al. Characterization of the early lesion in «degenerative» valvular aortic stenosis: histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994; 90: 844–53.
88. Otto CM, Burwash IG, Legget ME et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis: clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997; 95: 2262–70.
89. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999; 341: 142–7.
90. Otto CM. Calcific aortic valve disease: new concepts. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 22: 276–84.
91. Pachulski RT, Chan KL. Progression of aortic valve dysfunction in 51 adult patients with congenital bicuspid aortic valve: assessment and follow-up by Doppler echocardiography. *Br Heart J* 1993; 69: 237–40.
92. Parolari A, Tremoli E, Cavallotti L. Do statins improve outcomes and delay the progression of non-rheumatic calcific aortic stenosis? *Heart* 2011; 97 (7): 523–9.
93. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1012–7.
94. Peltier M, Trojette F, Sarano ME 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.
95. Perrotta I, Russo E, Camastra C et al. New evidence for a critical role of elastin in calcification of native heart valves: immunohistochemical and ultrastructural study with literature review. *Histopathology* 2011; 59: 504–13.
96. Poggianti E, Venneri L, Chubuchny V et al. Aortic valve sclerosis is associated with systemic endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 136–41.
97. Qi W, Matbisen P, Kjekshus J et al. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 2001; 142: 725–32.
98. Rafeytjan S, Mojtahedzadeh S, Hekmat M et al. Supravalvular and valvular aortic stenosis in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Med Princ Pract* 2007; 16 (4): 315–7.
99. Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 2003; 6 (107) [17]: 2181–4.
100. Rajamannan NM. Bicuspid aortic valve disease: the role of oxidative stress in Lrp5 bone formation. *Cardiovasc Pathol* 2011; 20 (3): 168–76.
101. Reisin E, Weir MR, Falkner B et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. *Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPY) Study Group. Hypertension* 1997; 30: 140–5.
102. Roger VL, Tajik AJ, Bailey KR et al. Progression of aortic stenosis in adults: new appraisal using Doppler echocardiography. *Am Heart J* 1990; 119: 331–8.
103. Rosenbek R, Binder T, Porenta G et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 611–7.
104. Satta J, Melkko J, Pollanen R et al. Progression of human aortic valve stenosis is associated with tenascin-C expression. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 96–101.
105. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease: Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 630–4.
106. Strickberger SA, Schulman SP, Hutchins GM. Association of Paget's disease of bone with calcific aortic valve disease. *Am J Med* 1987; 82: 953–6.
107. Sugibara N, Matsuzaki M. The influence of severe bone loss on mitral annular calcification in postmenopausal osteoporosis of elderly Japanese women. *Jpn Circ J* 1993; 57: 14–26.
108. Thiago L, Tsuj SR, Atallah AN et al. Statins for progression of aortic valve stenosis and the best evidence for making decisions in health care. *Sao Paulo Med J* 2011; 6 (129) [1]: 41–5.
109. Turina J, Hess O, Sepulcri F et al. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J* 1987; 8: 471–83.
110. Urena P, Malergue MC, Goldfarb B et al. Evolutionary aortic stenosis in hemodialysis patients: analysis of risk factors. *Nephrologie* 1999; 20: 217–25.
111. Wallby L, Janerot-Sjoberg B, Steffensen T et al. T lymphocyte infiltration in non-rheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves. *Heart* 2002; 88: 348–51.
112. Warren BA, Yong JLC. Calcification of the aortic valve: its progression and grading. *Pathology* 1997; 29: 360–8.