

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕГЕНЕРАТИВНОГО АОРТАЛЬНОГО КЛАПАННОГО СТЕНОЗА

В. В. Бадюкин, О. В. Андропова, Е. И. Полубенцева

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Стремительное старение населения обостряет существующие социально-демографические и экономические проблемы. По данным ВОЗ к 2020 году 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]. С этих позиций особый интерес клиницистов вызывают заболевания, развивающиеся в пожилом возрасте.

Дегенеративный (сенильный) аортальный клапанный стеноз (АКС) широко распространен в индустриально развитых странах. АКС занимает третье место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний после артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, а частота выявления тяжелого аортального стеноза достигает 8,9% [2]. Несмотря на то, что дистрофическое обызвествление клапанов было описано Иоганном Мёнкебергом еще в 1904 г, причины развития кальцификации аортального клапана (АК) и стенозирования аортального отверстия до сих пор не установлены.

В течение длительного времени аортальный стеноз может оставаться бессимптомным. Клинические проявления АКС обычно развиваются при уменьшении площади аортального отверстия до 0,8-1,0 см² и могут привести к приступам стенокардии, инфаркту миокарда, недостаточности кровообращения или нарушению мозгового кровообращения. При появлении приступов стенокардии продолжительность жизни большинства пациентов с АКС не превышает 5, с синкопами - 3 лет, а продолжительность жизни половины пациентов с одышкой или другими проявлениями сердечной недостаточности ограничивается 2 годами [3-6].

Высокая распространенность кальциноза внутрисердечных структур и прогностически неблагоприятное течение АКС требуют раннего выявления факторов, ассоциированных с развитием и прогрессированием клапанных нарушений. Эпидемиологические исследования выявили тесную взаимосвязь между кальцинозом АК и атеросклеротическим поражением коронарных артерий. Учитывая одинаковые факторы развития дегенеративной кальцификации клапанов, атероматоза аорты и атеросклеротических окклюзий периферических артерий, был сделан вывод о том, что кальциноз аортального и митрального клапанов является наиболее значимым и независимым предиктором инфаркта миокарда и генерализованного атеросклероза [7-9].

Кальцификация АК с последующим стенозированием аортального отверстия присуща многим патологическим состояниям. Она наблюдается при врожденных пороках сердца (двусторчатый аортальный клапан), HLA-B27+ - ассоциированных вальвулитах, семейной гиперхолестеринемии, наследственном дистрофическом липоидозе (болезнь Фабри), наследственном глюкоцеребролизоме (болезнь Гоше), ревматической болезни сердца, гиперпаратиреозе, деформирующей остеодистрофии (болезнь Педжета), кальцифилаксии, алкаптонурии (охроноз), опухолях клапанов, карциноиде сердца, системных заболеваниях соединительной ткани (системная склеродермия, полимиозит, ревматоидный артрит), радиационных поражениях [10]. В рамках этого сообщения будут рассмотрены некоторые патогенетические аспекты дегенеративного АКС.

Гипотеза "wear and tear" - возрастного изнашивания и склерозирования клапана - в минувшее десятилетие претерпела существенные изменения. Появились данные, свидетельствующие о значении дисфункции эндотелия, хроническом иммунном воспалении и персистенции микробных агентов, а также о нарушениях минерализации, связанных с продукцией остеопонтина [10-14]. В некоторых публикациях приводятся данные, которые свидетельствуют об общих механизмах развития остеопороза, кальцификации аортального клапана, атеросклеротического поражения аорты и коронарных артерий. Однако остается много нерешенных вопросов, касающихся этиопатогенетических аспектов начальной стадии эктопической кальцификации и ее прогрессирования [15, 16].

Аортальный стеноз и нарушения минерального обмена

Основная масса имеющегося кальция находится в костях, а фракция внекостного кальция составляет всего 1%. Гомеостаз кальция в организме обеспечивается системой паратиреоидный гормон (ПТГ) - кальцитонин - витамин D. Основной эффект ПТГ на костную ткань - усиление резорбции кости за счет активации остеобластов. Образование новой кости отстает от ее резорбции, что приводит к вымыванию кальция из костного депо, остеопении или остеопорозу (до степени генерализованного) и гиперкальциемии [15].

Опубликованы единичные сообщения, посвященные изучению связи между кальцинозом клапанов сердца и обменом кальция. N. Sugihara с соавт. [16] связывали прогрессирование кальцификации АК с нарушением минерального обмена. По данным японских ученых, концентрация в плазме кальция, фосфора, паратгормона, кальцитонина, остеокальцина и плотность тел поясничных позвонков, установленная с помощью компьютерной томографии, не отличались у пациентов с кальцинозом АК разной степени выраженности, но при сочетании кальциноза АК и митрального кольца было отмечено снижение плотности костной ткани.

В другом исследовании (Helsinki Aging Study) было выявлено достоверное увеличение концентрации ПТГ и определены независимые предикторы АКС, а именно, возраст и концентрация ионизированного кальция [2]. S. Palta с соавт. [17] также рассматривали высокую концентрацию кальция плазмы как достоверный предиктор прогрессирования аортального стеноза. Однако во многих других работах у больных АКС не были выявлены существенные изменения в содержании ПТГ и кальция в сыворотке крови [8, 9, 18].

Изучение механизмов накопления кальция в сосудистой стенке и АК позволяет предполагать, что это не пассивное накопление кристаллов фосфата кальция, а активный процесс, детерминированный генами ремоделирования костной ткани, который имеет общие черты с ее формированием. При дегенеративном кальцинозе АК использование морфологических методов позволило выявить в пораженных створках элементы костной метаплазии, сферические фрагменты, напоминающие костную ткань, а в удаленных при протезировании клапанов обнаруживают не только костные трабекулы, но и структуры функционирующего костного мозга [15, 19, 20].

Остеопонтин, который сначала был выделен из костной ткани, способствует образованию гидроксипапатитов и коллагеновых мостиков, трансформации клеток, клеточной адгезии и патологической кальцификации [15]. Матриксный Gla-протеин

(MGP) - регулятор минерализации костной и хрящевой ткани - также обнаруживается при кальцификации атеросклеротически измененной сосудистой стенки и АК. Подобно остеоопонтину, высокий уровень экспрессии MGP и Gla-содержащих протеинов выявляют в зонах эктопической кальцификации АК. Вероятно, обусловленная экспрессией остеоопонтина макрофагальная инфильтрация (в присутствии MGP) способствует кристаллизации кальция. Освобожденные из зрелых (или стареющих) макрофагов кальций-регуляторные протеины отвечают за аккумуляцию протеинов и кальция по периферии липидных включений. Взаимодействие холестерина с кальцием приводит к дальнейшему росту кристаллов гидроксиапатита и кальцификации везикул матрикса АК [15, 20, 21].

При исследовании АК с разной степенью кальцификации (от визуально нормальных до аортального стеноза) K.D. O'Brien с соавт. получили статистически значимую корреляционную зависимость между степенью кальцификации и экспрессией остеоопонтина, молекулами адгезии, E-селектином и α -актином, аккумуляцией макрофагов, апо-липопротеинами (a), B и E [20, 22, 23]. Авторы предположили, что можно воздействовать на течение АКС, изменяя синтез протеинов, таких как остеоопонтин, и замедляя активность воспалительного процесса [20, 22].

Аортальный стеноз и воспаление

Вокруг депозитов кальция в створках АК субэндотелиально и в более глубоком фиброзном слое выявляются экспрессия HLA-DR антигенов, макрофагальная и Т-лимфоцитарная инфильтрация, а также модифицированные липопротеиды низкой плотности [22-26]. Накопление апо-липопротеинов и внеклеточных липидов, расположенных вдоль всего фиброзного слоя в пораженных клапанах, указывает на возможную роль окислированных липидов в развитии АКС [27].

В экспериментальных моделях, в которых развитие АКС происходило на фоне гиперхолестеринемии, повреждение эндотелия, клеточная пролиферация и трансформация пенитетных клеток были наиболее выраженными в основании створок и минимальными - в краевых отделах АК. Гиперхолестеринемия вызывала экспрессию генов трансформации миофибробластов АК в остеобласты, как и экспрессию остеоопонтина с последующей костной минерализацией. Прием аторвастатина способствовал снижению образования остеоопонтина и щелочной фосфатазы, что вело к замедлению темпов формирования АКС [28].

Внеклеточный матрикс обеспечивает структурный каркас для функционирования сосудистой стенки и клапанных структур. Трехмерную конфигурацию матрикса образуют эластин, коллаген, протеогликаны и глюкозаминогликаны. Матрикс обеспечивает организацию клеточного пространства и передачу сигналов. В матриксе клапанов идентифицированы клетки разных типов: эндокардиальные и интерстициальные, фибробласты и миофибробласты, единичные гладкомышечные клетки. Клетки синтезируют матрикс и оказываются вставленным в него, при этом взаимодействие между клетками и матриксом является двусторонним и динамичным, что, в свою очередь, ведет к постоянному обновлению компонентов матрикса [29-32].

Регуляция гомеостаза матрикса поддерживает архитектуру нормального клапана. Одним из участников поддержания равновесия между образованием и дезорганизацией матрикса является ген металлопротеиназ, обеспечивающий стабильность протеиназ и воспалительных клеток. Локальное изменение активности протеолитических ферментов приводит к нарушению баланса между синтезом и разрушением матрикса. Дегградация структурных компонентов внеклеточного матрикса приводит к разрыву и дезориентации коллагеновых волокон, накоплению протеогликанов, фрагментации эластина и в результате - к структурной и функциональной несостоятельности клапана [29, 32-34].

На раннем этапе формирования клапанных нарушений происходит погружение эластической мембраны в подлежащие слои с изменением расположения волокон коллагена, затем нарушается целостность эндотелия и усиливается клеточная инфильтрация макрофагами и Т-лимфоцитами, преимущественно с рецепторами к интерлейкину-2 [10, 13, 19, 24, 25, 35, 36].

Для следующего этапа (дистрофическая кальцификация) характерно отложение кристаллов гидроксиапатита в участках поврежденного эндотелия и микрокристаллов кальция в липидных частицах, появление тучных клеток, содержащих металлопротеиназы, химазы, проангиогенные пептиды и другие активные ферменты, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и фактора роста фибробластов. При иммуногистохимическом исследовании зоны поражения выявляют большое количество Т-хелперов, имеющих на поверхности рецепторы к интерлейкину-2, моноклональные антитела к макрофагам (анти-CD68 или HAM-56) и сократительным белкам гладкомышечных клеток или миофибробластов (анти- α -актин и HNF-35). Гибель эндотелиоцитов, вероятно, происходит по механизму апоптоза [13, 19, 23-26, 34, 37].

При дегенеративном АКС выявлена различная степень повреждения эндотелия: от локального надрыва небольшого числа эндотелиоцитов до нарушения целостности всего пласта клеток, особенно на аортальной поверхности клапана. Фрагменты погибших клеток, преимущественно фибробластов, усиливают аккумуляцию фосфата кальция в клапане. Отложение кристаллов гидроксиапатитов в участках поврежденного эндотелия и микрокристаллов кальция в липидных частицах вызывает кальциевую дегенерацию, приводящую к кальцификации АК. Количество депозитов кальция в зоне повреждения эндотелия и субэндотелиальных структур увеличивается в соответствии с тяжестью повреждения эндотелия [32, 36-38]. Предполагают, что одним из возможных участников многоуровневого ремоделирования внеклеточного матрикса, апоптоза и эктопической оссификации, может быть тенасцин-С [39].

Конечный этап дегенерации клапана - оссификация, активное костное ремоделирование, которому способствуют экспрессия гена, кодирующего синтез белка теплового шока (HSP 60), активность молекул адгезии, неоангиогенез, трансформация тучных и пенитетных клеток в "клетки кальцификации клапана", содержащие остеоопонтин, остеоонектин, остеокальцин, костный морфогенетический протеин-2 и щелочную фосфатазу. После гибели фибробластов происходит кальцификация пузырьков матрикса [19, 38].

По данным С.М. Otto с соавт., дегенеративный АКС является активным воспалительным процессом, имеющим как сходство (липидные депозиты, инфильтрация иммунокомпетентными клетками, нарушение целостности базальной мембраны), так и различия (наличие островков минерализации и отсутствие гладкомышечных клеток) с атеросклеротическим процессом [13]. При АКС так же, как и при атеросклерозе увеличивается концентрация С-реактивного белка, α -1 ингибитора протеиназ, липопротеина (a), молекул адгезии, E-селектина и фибриногена [13, 14, 40-43].

Важная роль в регуляции реакций воспалительного каскада принадлежит интерлейкину-6 (ИЛ-6). Максимальное увеличение концентрации ИЛ-6 связано с возрастанием риска развития инфаркта миокарда и смерти. При старении организма также отмечено увеличение синтеза ИЛ-6 [44-46]. Несмотря на то, что АКС часто называют сенильным, значение ИЛ-6 в развитии дегенеративного кальциноза клапанов сердца остается неясным. В отличие от ИЛ-6, хемотаксический ИЛ-8 менее изучен. ИЛ-8, нарушая баланс между матрикс-расщепляющими металлопротеиназами и тканевым ингибитором металлопротеиназ, способствует дегградации внеклеточного матрикса сосудистой стенки [33].

Учитывая общие воспалительные реакции, лежащие в основе атеросклеротического поражения сосудистой стенки и эктопической кальцификации, можно предполагать участие интерлейкинов в развитии и прогрессировании дегенеративного АКС.

Аортальный стеноз и возможные генетические механизмы ремоделирования внеклеточного матрикса

В последнее десятилетие внимание исследователей привлечено к полиморфизму генов, участвующих в регуляции минерального и липидного обмена, а также реакций воспалительного каскада. M.C. Drolet с соавт. выявили еще один возможный механизм кальцификации АК с развитием стеноза аортального отверстия - влияние витамина D на накопление липидов [47].

Известно об изменениях интронов BsmI, TaqI и FocI гена-рецептора витамина D, нарушающих не только рост и дифференцировку остеобластов, но и всасывание кальция в кишечнике, секрецию паратгормона, способствующим уменьшению плотности костной ткани. Генетический полиморфизм также обнаружен для рецепторов кальцитонина (Pro463Leu), двух типов коллагена и трех аллелей апо-липопротеина E (19q13.2), а также для паратгормона (11p15.5-p15.1). Найдены изменения в G-174C и 7p21 локусах гена ИЛ-6, в 1q25-q31 локусах одного из Gla-содержащих протеинов - остеокальцина [45, 48-52].

Аортальный стеноз и персистенция микробных агентов

Еще в 20-х годах появились первые сообщения о возможной роли инфекционных агентов в развитии атеросклеротического поражения артерий. Однако изучение влияния вирусов простого герпеса, Коксаки, Эпштейн-Барра, иммунодефицита человека, гепатита А, аденовирусов и цитомегаловируса (ЦМВ), а также *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и *Chlamydia pneumoniae* (*Ch. pneumoniae*) на атерогенез начались только в конце 70-х годов [53]. В 1988 г было опубликовано первое сообщение о повышенном уровне антител к *Ch. pneumoniae* у пациентов с коронарной болезнью сердца [54].

Согласно концепции атеросклероза, представленной J.L. Mehta с соавт. в 1998 г, важная роль в инициации повреждения эндотелия принадлежит не только иммунному воспалению, но и инфекции. Бактериальные липополисахариды, изменяя активность NO-синтазы, приводят к инфильтрации эндотелия иммунокомпетентными клетками с развитием дисфункции, а затем и к повреждению эндотелия [40].

Воспалительные реакции, обусловленные *Ch. pneumoniae*, связаны с ее репликацией в макрофагах, эндотелиальных клетках артерий и гладкомышечных клетках аорты. В культуре гладкомышечных клеток *Ch. pneumoniae* стимулирует экспрессию СРБ, ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО- α , хемотаксического белка-1 моноцитов, молекул адгезии и Е-селектина [40, 53].

Иммуно-гистохимические параллели атеросклеротического поражения периферических артерий и дегенеративного кальциноза АК делают обоснованным предположение о возможном участии *Ch. pneumoniae* в кальцификации клапанов. Публикации, посвященные возможной этиологической роли *Ch. pneumoniae* в развитии дегенеративного кальциноза АК, немногочисленны и противоречивы.

J.J. Andreassen с соавт. проводили исследование клапанов пациентов, которым было выполнено протезирование АК. Несмотря на то, что у 19 из 22 пациентов инфицирование *Ch. pneumoniae* было подтверждено с помощью ПЦР, ни в одном из клапанов не удалось обнаружить бактериальную культуру [55].

J. Jilka с соавт. опубликовали результаты 46 аутопсий, согласно которым, *Ch. pneumoniae* встречается в АК и является ранним маркером развития АК. Хотя этот микроорганизм обнаруживали и в макроскопически нормальных клапанах пациентов моложе 40 лет, достоверно чаще бактериальную культуру выявляли при начальных признаках стенозирования аортального отверстия и у пациентов старше 60 лет. Полученные результаты позволили предположить, что персистенция *Ch. pneumoniae* могло быть предиктором развития АК [56].

В более поздних работах приведены не только результаты иммуно-гистохимического и электронно-микроскопического исследования, но и клинико-морфологические корреляции между степенью кальциноза АК, выраженностью иммунных реакций и наличием инфекционного агента. P. Vehmaan-Kuula с соавт. детально описали процесс кальцификации, вызываемый *Ch. pneumoniae*. Сначала ионы кальция присоединялись к фосфолипидам, затем мембранные фосфатазы формировали фосфатные группы, связывавшие кальций. Позже повторявшиеся соединения кальция и фосфатных групп образовывали депозиты рядом с мембраной. Структурные изменения в кальциево-фосфатных группах приводили к образованию микрокристаллов, которые увеличивались в размерах и перфорировали клеточную мембрану. *Ch. pneumoniae* действовали на 92-kDa желатиназу

макрофагов и участвовали в разрушении внеклеточного матрикса [57].

C.A. Glader с соавт. обнаружили положительную корреляционную связь между высоким титром антител к *Ch. pneumoniae*, значительными концентрациями липопротеина (а), лептина, тканевого активатора плазминогена и степенью аортального стеноза. Лептин вызывал индукцию цитокинов и активизацию воспалительных реакций. Усиление склерозирования клапанов было ассоциировано с концентрацией циркулирующих иммунных комплексов. Титр *Ch. pneumoniae* класса IgG $\geq 1/128$ и концентрация липопротеина (а) > 90 мг/л авторы назвали неблагоприятными факторами прогрессирования аортального стеноза [14].

Представляет интерес исследование A. Galante с соавт., посвященное сравнительной оценке концентрации СРБ, титров антител к *H. pylori* и *Ch. pneumoniae* у пациентов с хроническими дегенеративными клапанными поражениями и пациентов с неповрежденными клапанами. Несмотря на то, что титры антител к *Ch. pneumoniae* были достоверно выше у пациентов с клапанным поражением, выявить зависимость между выраженностью инфекционного процесса и степенью поражения АК не удалось. Титры антител к *H. pylori* не различались в группе больных со стенозом аортального отверстия и в контрольной группе у пациентов с АК тяжелой степени, нуждавшихся в хирургической коррекции. Уровень СРБ был достоверно выше, чем в контрольной группе. Однако статистически значимой корреляционной связи между степенью аортального стеноза и уровнем СРБ выявлено не было. Увеличение концентрации СРБ сопровождалось активацией комплемента с последующей местной воспалительной реакцией и повреждением клеток. Таким образом, было доказано прогностическое значение увеличения СРБ как неблагоприятного фактора течения АК [58].

По данным M.L. Higuchi, с соавт., процент выявления антигенов *Ch. pneumoniae* был максимальным в очагах кальцификации АК, промежуточным - в окружающей фиброзной ткани и минимальным - в неповрежденных участках клапана. Персистенция *Ch. pneumoniae* вызывало одинаковые воспалительные изменения как в сосудистой стенке, так и в АК. При выявлении в АК *Mycoplasma pneumoniae* находили его фиброз, но без клеточной воспалительной инфильтрации [59].

Обобщая результаты исследований, можно предположить, что развитие воспаления, фиброза и кальцификации АК при инфицированности хламидиями является защитной реакцией организма хозяина на внедрение инфекционного агента и направлено на локализацию очага поражения [14, 40, 57].

При более позднем исследовании Y. Agmon и соавт. не удалось выявить связи между титром антихламидийных антител класса IgG, концентрацией фибриногена и склерозом АК. Из потенциальных маркеров атеросклероза только для высокочувствительного СРБ была получена слабая корреляционная связь с начальными изменениями АК. Поэтому авторы пришли к выводу, что в кальцификации АК ведущая роль принадлежит воспалительным неинфекционным механизмам [60].

Таким образом, основным механизмом развития АК так же, как и атеросклероза, является генетически детерминированное аутоиммунное воспаление. Воспаление приводит к деградации внеклеточного матрикса створок клапана (деорганизация коллагена, фрагментация эластина, фиброз, эктопическая кальцификация и/или оксификация клапанных структур) с последующим уменьшением площади аортального отверстия и возникновением обструкции на уровне клапана. Одним из потенциальных пусковых факторов воспалительной инфильтрации и эктопической кальцификации внутрисердечных структур может быть персистенция *Ch. pneumoniae*.

Изучение минерального, липидного обменов и маркеров иммунного ответа, выявление персистенции микробных агентов позволят приблизиться к уточнению механизмов прогрессирования кальцификации и определить новые подходы к ранней диагностике, лечению и предупреждению тяжелых, часто несомнимых с жизнью, осложнений у пациентов с дегенеративным АК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пожилые люди в Российской Федерации: положение, проблемы, перспективы: Нац. докл. /Вторая Всемирная ассамблея по проблемам старения, Мадрид, 8-12 апр. 2002 г. М., Права человека, 2002.
2. Lindroos M., Kupari M., Valvanne J. et al. Factors associated with aortic valve degeneration in the elderly. *Eur. Heart J.*, 1994, 15, 7, 865-870.
3. Carabello B.A. Evaluation and management of patients with aortic stenosis. *Circulation*, 2002, 105, 15, 1746-1750.
4. Otto C.M., Burwash I.G., Legget M.E. et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation*, 1997, 95, 9, 2262-2270.
5. 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. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 3, 142-147.
6. 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, 11, 2628-2635.
7. Adler A., Levinger U., Koren A. et al. Relation of nonobstructive aortic valve calcium to carotid arterial atherosclerosis. *Amer. J. Cardiol.*, 2000, 86, 10, 1102-1105.
8. Boone A., Cherix E., Lodder J., Kessels F. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification mitral annulus or aortic valve. *Heart*, 1997, 78, 5, 472-474.
9. Stewart B.F., Siscovic D., Lind B.K. et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 1997, 29, 3, 630-634.
10. 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.
11. Agmon Y., Khandheria B.J., Meissner I. et al. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: Different manifestation of the same disease? Insight from a population-based study. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 2001, 38, 3, 827-834.
12. Chan K.L. Is aortic stenosis a preventable disease? *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 2003, 42, 4, 593-599.
13. Otto C.M., Kuusisto J., Reichenbach D.D. et al. Characterization of the early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*, 1994, 90, 2, 844-853.
14. 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.
15. Ригтз Б.Л., Мелтон Л.Д. Остеопороз. М., Бинном, СПб., Нев. диалект, 2000.
16. Sugihara N., Matsuzaki M., Kato Y. The relation between bone calcium metabolism and senile aortic valve calcification. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 1992, 29, 5, 403-410.
17. Palta S., Pai A.M., Gill K.S. New insight into the progression of aortic stenosis: implication for secondary prevention. *Circulation*, 2000, 101, 21, 2497-2502.
18. Nassimiha D., Aronow W.S., Ahn C., Goldman M.E. Association of coronary risk factors with progression of valvular aortic stenosis in older persons. *Amer. J. Cardiol.*, 2001, 87, 11, 1313-1314.
19. Mohler E.R. III, Cannon F., Reynolds C. et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*, 2001, 103, 11, 1522-1528.
20. 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.
21. Spronk H.M.H., Soute B.A.M., Schurgers. I.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, 2, 485-490.
22. 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, 4, 523-532.
23. Ghaisas N.K., Foley J.B., O'Brian D.S. et al. Adhesion molecules in nonrheumatic aortic valve disease: endothelial expression, serum levels and effects of valve replacement. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 2000, 36, 7, 2257-2262.
24. Olsson M., Dalsgaard C.-J., Haegerstrand A. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in non-rheumatic stenotic aortic valves. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 1994, 23, 5, 1162-1170.
25. 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. Amer. Coll. Cardiol.*, 1994, 24, 7, 1664-1671.
26. Wallby L., Janerot-Sjoberg B., Steffensen T., Broqvist M. T Lymphocyte infiltration in non-rheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves. *Heart*, 2002, 88, 4, 348-351.
27. Olsson M., Thyberg J., Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valve. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1999, 19, 5, 1218-1222.
28. 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, 22, 2660-2665.
29. 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, 6, 875-880.
30. 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, 3, 298-307.
31. Yacoub M.H., Cohn L.H. Novel approaches to cardiac valve repair. From structure to function. *Pl. J. Circulation*, 2004, 109, 8, 942-950.
32. Pauschinger M., Chandrasekharan K., Li J. et al. Inflammation and extracellular matrix protein metabolism: two sides of myocardial remodeling. *Eur. Heart J.*, 2002, Suppl. 1, 49-53.
33. Moreau M., Brocheriou I., Petit L. et al. Interleukin-8 mediated downregulation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in cholesterol-loaded human macrophages. *Circulation*, 1999, 99, 3, 420-426.
34. Edep M.E., Shirani J., Wolf P., Brown D.L. Matrix metalloproteinase expression in non-rheumatic aortic stenosis. *Cardiovasc. Pathol.*, 2000, 9, 5, 281-286.
35. Otto C.M. Calcification of bicuspid aortic valve. *Heart*, 2002, 88, 4, 321-322.
36. Poggianti E., Venneri L., Chubuchny V. et al. Aortic valve sclerosis with systemic endothelial dysfunction. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 2003, 41, 1, 136-141.
37. Lee Y.S., Chou Y.Y. Pathogenetic mechanism of senile calcific aortic stenosis: the role of apoptosis. *Chin. Med. J.*, 1998, 111, 10, 934-939.
38. 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. Amer. Coll. Cardiol.*, 2004, 43, 9, 1670-1676.
39. Satta J., Melkko J., Pollanen R. Progression of human aortic valve stenosis is associated with tenascin-c expression. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 2002, 39, 1, 96-101.
40. Mehta J.L., Saldeen T.G.P., Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 1998, 31, 6, 1217-1225.
41. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. *Тер. архив*, 2002, 5, 80-85.
42. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professional from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 2003, 107, 3, 499-511.
43. Wadham C., Albanese N., Roberts J. et al. High-density lipopro-

- teins neutralize C-reactive protein proinflammatory activity. *Circulation*, 2004, 109, 17, 2116-2122.
44. 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. *Amer. J. Med.*, 1999, 106, 5, 506-512.
 45. Woods A., Brull D.J., Humphries S.E., Montgomery H.E. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur. Heart J.*, 2000, 21, 19, 1574-1583.
 46. 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, 7, 947-953.
 47. Drolet M.C., Arsenault M., Couet J. Experimental aortic valve stenosis in rabbits. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 2003, 41, 7, 1211-1217.
 48. Hobson E.E., Ralston S.H. Role of genetic factors in the pathophysiology and management of osteoporosis. *Clin. Endocrinology*, 2001, 54, 1, 1-9.
 49. Niu T., Xu H. Candidate genes for osteoporosis: therapeutic implications. *Amer. J. Pharmacogenetics*, 2001, 1, 1, 11-19.
 50. 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, 6, 635-638.
 51. Ralston S.H. The impact of the human genome on endocrinology. *J. Clin. Endocrinol. Metabolism*, 2002, 87, 6, 2460-2466.
 52. 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, 16, 1494-1499.
 53. Ngeh J., Anand V., Gupta S. Chlamidia pneumoniae and atherosclerosis - what we know and what we don't. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2002, 8, 1, 2-13.
 54. Saikku P., Leinonen M., Mattila K. et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamidia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet*, 1988, 2, 8618, 983-986.
 55. Andreassen J.J., Farholt S., Jensen J.S. Failure to detect Chlamidia pneumoniae in calcific and degenerative arteriosclerotic aortic valves excised during open heart surgery. *APMIS*, 1998, 106, 7, 717-720.
 56. Juvonen J., Laurila A., Juvonen T. et al. Detection of Chlamidia pneumoniae in human nonrheumatic stenotic aortic valves. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 1997, 29, 5, 1054-1059.
 57. 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, 1-8.
 58. Galante A., Pietroiusti A., Vellini M. et al. C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 2001, 38, 4, 1078-1082.
 59. Higuchi M.L., Higuchi-Dos-Santos M.H., Pierri H. et al. Micoplasma pneumoniae and Chlamidia pneumoniae in calcified nodules of aortic stenotic valves. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, 2002, 44, 4, 209-212.
 60. 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, 2, 337-42.

Поступила 20.12.04