

ПАТТЕРНЫ КАЛЬЦИФИКАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА: КЛАСТЕРИЗАЦИЯ ГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ

Е.А. Овчаренко, К.Ю. Клышников, П.С. Онищенко, А.Е. Костюнин, А.А. Хромов, А.Н. Стасев, Т.Н. Акентьева, М.П. Фокеева, О.Л. Барбараш, Т.В. Глушкова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

Цель: выявление ключевых паттернов кальцификации створчатого аппарата эксплантированных биопротезов клапанов сердца на основе кластерного анализа графических данных, полученных с применением компьютерной томографии. **Материалы и методы.** В исследование включены 11 ксеноперикардиальных биопротезов «ЮниЛайн», планово эксплантированных в результате реоперации по причине дисфункции. С использованием компьютерной томографии образцов были получены DICOM-изображения с последующим построением проекции максимальной интенсивности и сегментацией каждого биопротеза на отдельные створки ($n = 33$). Изображения предварительно обрабатывали методами бинарного порогового преобразования для выделения областей кальцификации или некальцинированного биологического материала. Кластерный анализ выполнен с использованием различных алгоритмов: модель гауссовой смеси (Gaussian mixture models); упорядочение точек для обнаружения кластерной структуры (OPTICS); метод k -средних; агломеративный метод (иерархическая кластеризация); спектральная кластеризация. В качестве алгоритма сравнения использован базовый метод на основе количественной оценки пикселей, соответствующих областям кальцификации. Эффективность методов оценена с использованием коэффициента силуэта. Наличие кальция в створках, а также корректность бинарного порогового преобразования дополнительно подтверждали гистологическим методом путем окрашивания криосрезов створок ализариновым красным С. **Результаты.** Предобработка данных на основе бинаризации позволила получить максимальный коэффициент силуэта 0,55. Среди алгоритмов кластеризации наибольший коэффициент силуэта был получен с использованием агломеративного метода (0,55) и k -средних (0,54), однако был отмечен выраженный дисбаланс данных в распределении кластеров (до 85% в одном кластере), что снижает практическую значимость данного подхода. Наилучший сбалансированный результат был достигнут методами спектральной кластеризации – коэффициент силуэта, равный 0,45, и базового подхода – 0,44. Оба алгоритма выделили три ключевых паттерна кальцификации створок биопротезов: некальцинированные створки, частичная кальцификация, тотальная кальцификация. **Заключение.** Исследование выявило три ключевых паттерна кальцификации створок биопротезов клапанов сердца: отсутствие кальция, частичная и тотальная кальцификация. Наилучшие результаты продемонстрировали спектральная кластеризация и базовый метод, тогда как другие алгоритмы показали выраженный дисбаланс кластеров. Анализ тепловых карт показал, что при частичной кальцификации минерализация начинается в зоне комиссур и в зоне купола створок, приближенной к свободному краю, затем, при тотальной – распространяется на всю площадь купола и основание створок.

Ключевые слова: биопротезы клапанов сердца, дисфункция протезов клапанов сердца, структурная дегенерация клапана, кальцификация, кластерный анализ.

Для корреспонденции: Овчаренко Евгений Андреевич. Адрес: 650002, Кемерово, бульвар Академика Л.С. Барбараша, д. 6. Тел. (3842) 34-53-77. E-mail: ovchea@kemcardio.ru

Corresponding author: Evgeny Ovcharenko. Address: 6, Akademika Leonida Barbarasha bul'var, Kemerovo, 650002, Russian Federation.

Phone: (3842) 34-53-77. E-mail: ovchea@kemcardio.ru

IMAGE-BASED CLUSTERING ANALYSIS OF CALCIFICATION PATTERNS IN BIOPROSTHETIC HEART VALVES

E.A. Ovcharenko, K.Yu. Klyshnikov, P.S. Onishchenko, A.E. Kostyunin, A.A. Khromov, A.N. Stasev, T.N. Akentyeva, M.P. Fokeeva, O.L. Barbarash, T.V. Glushkova

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Objective: to identify key patterns of calcification in explanted bioprosthetic heart valves (BHVs) using cluster analysis of computed tomography-derived graphical data. **Materials and methods.** The study included 11 UniLine BHVs that were routinely explanted during reoperations for structural valve dysfunction. Computed tomography was used to obtain DICOM images of each sample, followed by generation of maximum intensity projections and segmentation of the valves into individual leaflets ($n = 33$). The images were pre-processed using binary thresholding to differentiate calcified regions from non-calcified biological tissue. Cluster analysis was performed using various algorithms: Gaussian mixture models, Ordering Points To Identify the Clustering Structure (OPTICS), k-means clustering, agglomerative (hierarchical) clustering, and spectral clustering. A basic quantitative method assessing the proportion of pixels corresponding to calcified areas was used for comparison. The performance of clustering algorithms was evaluated using the silhouette score. The presence of calcium deposits in the valves and the accuracy of binary thresholding were further verified histologically by alizarin red S staining of valve cryosections. **Results.** Data preprocessing based on image binarization yielded a maximum silhouette score of 0.55. Among the clustering algorithms, the highest silhouette scores were achieved with the agglomerative (0.55) and k-means (0.54) methods; however, both demonstrated substantial data imbalance, with up to 85% of samples grouped within a single cluster, limiting their practical applicability. The most balanced clustering was achieved using spectral clustering (silhouette score 0.45) and the basic quantitative approach (0.44). Both methods identified three distinct patterns of bioprosthetic valve leaflet calcification: (1) non-calcified leaflets, (2) partial calcification, and (3) total calcification. **Conclusion.** Three key calcification patterns were identified in explanted BHVs – absence of calcium, partial calcification, and total calcification. Spectral clustering and the basic quantitative method demonstrated the most balanced results, while other algorithms showed pronounced cluster imbalance. Heat map analysis revealed that in partial calcification, mineral deposition typically begins in the commissural and dome regions of the leaflets, near the free edge, and in total calcification, extends across the entire dome and leaflet base.

Keywords: bioprosthetic heart valves; prosthetic valve dysfunction; structural valve degeneration; calcification; cluster analysis.

ВВЕДЕНИЕ

Использование биологических протезов клапанов сердца (биопротезов) стало значительным достижением в лечении клапанных пороков. За счет физиологичной гемодинамики и отсутствия необходимости в длительной антикоагулянтной терапии такой тип протезов получил широкое распространение в клинической практике. По данным за 2022 год, в Российской Федерации имплантировано хирургическим способом 2526 биопротезов [1], транскатетерным – 1633 [2]. Однако долговечность этих устройств ограничена из-за структурной дегенерации створчатого аппарата, которая приводит к их гидродинамической несостоятельности. Литературные данные демонстрируют, что в период 10–15 лет до половины биопротезов на основе ксеноперикардального материала подвержены дисфункции [3]. Такие состояния требуют повторных вмешательств по репротезированию, которые сопряжены с более высоким, по сравнению с первичными, риском развития тяжелых осложнений и смерти пациента [4–6].

Более чем в половине случаев причиной дисфункции биопротезов клапанов сердца становится кальцификация створчатого аппарата [7]. Отложение кальция в створках приводит к повышению их жесткости, что сопровождается развитием характерных клинических проявлений, включающих высокий транспротезный градиент и высокую скорость потока, а также недостаточную площадь открытия клапана [8, 9]. Минерализация биопротезов является многофакторным процессом, реализация которого обусловлена синергией ряда механизмов, связанных как с пассивным осаждением кальция на остаточных клетках донора, химически сшитом коллагене и разрушенных эластических волокнах, так и биоминерализацией материала при участии апоптирующих иммунных клеток и циркулирующих факторов реципиента [10]. Следует отметить, что циклические нагрузки способствуют ускорению кальцификации створчатого аппарата за счет формирования уязвимых к минерализации участков при усталостном разрушении коллагеновых волокон [11].

Современные исследователи активно изучают причины и биомеханические последствия кальцификации биопротезов для разработки подходов к преодолению данной проблемы, и как следствие, увеличению срока их функционирования. Одним из методов, позволяющих уточнить закономерности процесса кальцификации биопротезов, является анализ характерных зон и паттернов минерализации в створках. Такое исследование может выявить характерные участки наибольшей уязвимости биопротезов, глубокую связь с механическими факторами и потенциальные направления их конструктивной оптимизации. Существующие исследования рассматривают два противоположных результата такого анализа: наличие специфических паттернов и хаотичное, строго не классифицируемое расположение. В пользу первого подхода свидетельствуют работы, связывающие локализацию кальцификации и зон с высоким гемодинамическим и механическим напряжением створчатого аппарата [12–15] или определяющие паттерны кальцификации для нативных створок. Такой подход с некоторыми оговорками можно применить и для биопротезов [16, 17]. Альтернативное мнение высказывают исследователи, которые не определяют точных паттернов, акцентируют внимание только на объеме кальцификатов и степени кальцификации, но не описывают принципы их расположения [18, 19]. Оба подхода состоятельны и имеют под собой доказательную базу в виде качественно-количественного анализа, поэтому строго определить единую концепцию сложно.

Настоящее исследование призвано дополнить представление о наличии характерных паттернов локализации кальциевых депозитов на основе анализа различными методами кластеризации данных компьютерной томографии эксплантационных биопротезов клапанов сердца, обработанных диглицидиловым эфиром этиленгликоля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данные и их подготовка

Основой для исследования стали DICOM-изображения эксплантационных биопротезов, полученные методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) на установке LightSpeed™ VCT 64 (General Electric, США). Все образцы помещали на предметный столик и сканировали со следующими параметрами: напряжение трубки – 120 кВ, ток – 160 мА, время оборота – 0,9 с, время сканирования – 6,8 с, скорость сканирования – 39,37 мм/об. Реконструкцию данных производили с толщиной среза 0,625 мм, изображения формировали с использованием стандартного ядра.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, от которых получены эксплантационные биопротезы

Clinical characteristics of patients from whom explanted bioprosthetic heart valves were obtained

Параметр	Значение
Возраст на момент репротезирования, медиана [I квартиль; II квартиль], лет	57 [44,75; 65,75]
Пол	
Мужской	6 (55%)
Женский	5 (45%)
Причина повторного протезирования	
Структурная дегенерация клапана	6 (55%)
Протезный эндокардит	5 (45%)
Сопутствующие заболевания	
Гипертоническая болезнь	3 (27%)
Дислипидемия	2 (18%)
Сахарный диабет	1 (9%)
Хроническая болезнь почек	7 (64%)
Срок функционирования протеза, медиана [I квартиль; II квартиль], лет	2,75 [0,79; 5,90]

Всего проанализировано 11 ксеноперикардальных атриовентрикулярных биопротезов «ЮниЛайн», которые были планово подвергнуты замене – репротезированию в НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний в течение 2015–2024 годов. Краткая клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Полученные DICOM-изображения представляли в виде проекций максимальной интенсивности с видом сверху – MIP (Maximum intensity projection). После этого вручную каждое изображение протеза разделяли на три створки и ориентировали их в единую позицию так, чтобы получить наложение всех створок от всех 11 образцов (рис. 1).

Полученный таким образом набор данных – 33 отдельные створки в виде отдельных изображений – подвергали кластерному анализу, исследуя набор стратегий подготовки данных и отдельные алгоритмы кластеризации.

Стратегии предварительной обработки данных

Среди стратегий предварительной обработки данных выбраны следующие.

1. **Исходные данные.** Обработка исходных DICOM без введения какой-либо модификации.
2. **Бинаризация изображения по порогу кальция** (только кальцинированный биоматериал). Применяли бинарное пороговое преобразование, при котором пиксели с интенсивностью в диапазоне (193, 255) преобразовывали в значение 255, а все

остальные – в 0. Такая стратегия позволяла четко выделить участки, соответствующие кальцификации, что имеет клиническое значение при оценке состояния биопротезов.

3. **Комбинированный вариант** (кальцинированный и некальцинированный биоматериал). В данном подходе производили дифференциацию пикселей более детальным способом. Пиксели с интенсивностью от 193 до 255 устанавливали значение 255 (аналогично с п. 2 – индикация кальция). Пиксели с интенсивностью от 1 до 192 приводились к значению 124 (отражение некальцинированной биологической ткани). Такой метод позволял одновременно выделять кальцифицированные и мягкотканые области, что способствовало более детальному анализу полученных изображений.

Алгоритмы кластеризации

Базовый метод. Данный метод разделения использовали в качестве метода сравнения. В данном случае кластеризация была выполнена искусственно по уровню кальция. Все изображения бинаризовали по порогу (193/255), вычисляли количество белых пикселей, т. е. соответствующих минерализации створок, определяли медиану и квантили данной характеристики. На основании такого анализа выделяли три кластера: низкая кальцификация – для изображения с количеством кальция меньше медианного; средняя – для III квантиля (50–74% выборки); высокая кальцификация – для IV квантиля (75–100%).

Среди алгоритмов кластеризации выбраны следующие.

1. **Модель гауссовой смеси (Gaussian mixture models).** Была выбрана благодаря ее способности моделировать данные через вероятностные распределения, что позволяет оценивать внутрикластерную дисперсию. Данный подход является эффективным для работы с неоднородными наборами изображений, особенно в случаях перекрывающихся кластеров или кластеров с неравномерной плотностью [20].
2. **Упорядочение точек для обнаружения кластерной структуры (OPTICS).** Алгоритм был выбран для выявления кластеров произвольной формы в условиях изменяющейся плотности данных. Данный алгоритм обеспечивает устойчивость к кластеризации в условиях фрагментированных или аномальных структур, характерных для медицинских изображений с артефактами или низким отношением сигнал/шум [21].
3. **Метод k-средних.** Алгоритм был выбран ввиду вычислительной эффективности и масштабируемости, что особенно важно для сегментации изображений. Несмотря на предположение о сферической форме кластеров, простота реализации и подтвержденная эффективность в задачах обработки изображений обосновали его включение в исследование [20].
4. **Агломеративный метод.** Иерархический подход агломеративной кластеризации направлен на выявление вложенной структуры в данных, что

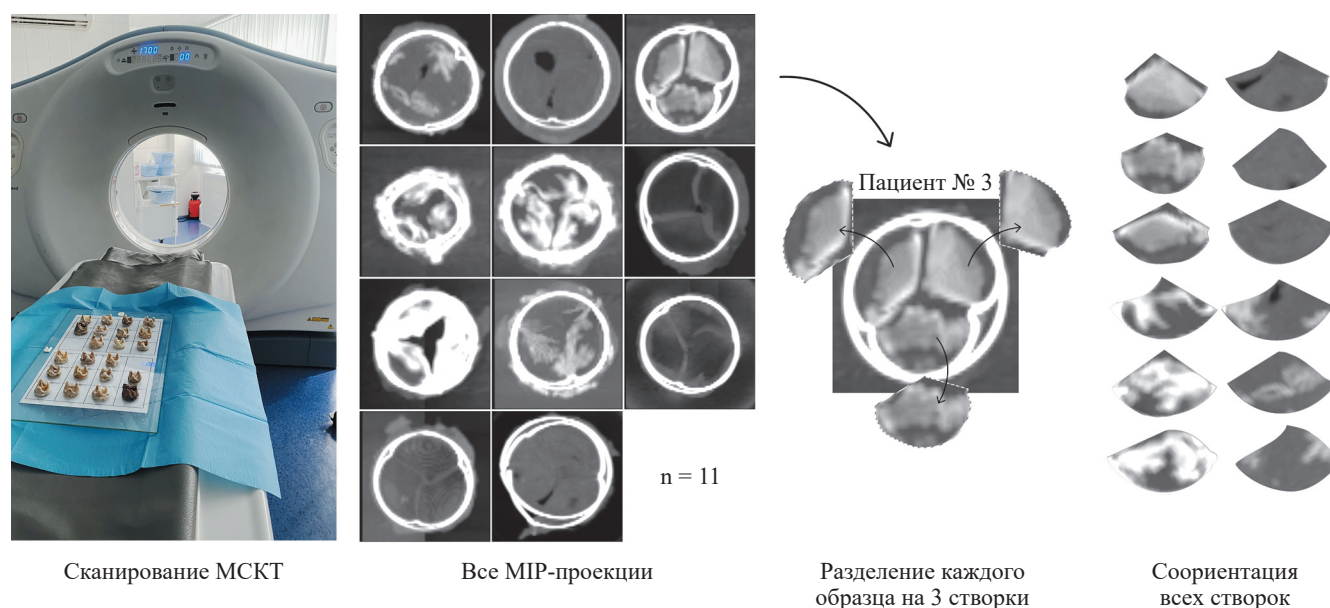


Рис. 1. Дизайн получения входных данных для алгоритма сегментации. Представлена укрупненная последовательность от сканирования биопротезов до получения изображения отдельных створок, используемых для кластеризации

Fig. 1. Workflow for obtaining input data for the segmentation algorithm. An enlarged sequence is presented, from CT scanning of the explanted bioprosthetic heart valves to obtaining images of individual valves used for clustering

способствует более тонкому анализу изображений с различными масштабами паттернов [22].

5. **Спектральная кластеризация.** Данный алгоритм был применен для идентификации кластеров в случаях, когда распределения данных имели сложную, не обязательно сферическую форму. Его эффективность в разбиении нелинейно разделимых кластеров была подтверждена в ряде исследований [22].

Анализируемые показатели

В рамках исследования оценивали различные количественные и качественные показатели работы алгоритмов кластеризации.

1. **Коэффициент силуэта (Silhouette Score).** Метрика, рассчитываемая в диапазоне от -1 до $+1$, использовалась для оценки компактности кластеров и степени их разделимости. Значения, близкие к 1 , свидетельствовали о высокой внутренней связности кластеров и минимальном перекрытии между ними, тогда как отрицательные значения указывали на некорректное разбиение данных [23].
2. **Группировка изображений по кластерам с отображением имен.** Изображения внутри каждого кластера были систематизированы в виде матрицы с добавлением текстовых меток. Данный подход обеспечивал визуальную оценку семантической согласованности кластеров, выявление аномалий и анализ распределения объектов внутри групп.
3. **Визуализация метода главных компонент (PCA).** Метод был использован для линейного снижения размерности с целью визуализации данных в двумерном пространстве для последующей оценки дисперсии данных и разделимости кластеров.
4. **Визуализация стохастического вложения соседей с t -распределением (t-SNE).** Нелинейное снижение размерности [24] использовали для визуализации кластеров сложной формы с сохранением локальных взаимосвязей между точками. Результаты сравнивали с PCA для проверки устойчивости выявленных структур.
5. **Проекция максимальной интенсивности (MIP).** Для анализа пространственного распределения кальцификатов все срезы (створки) объединялись в единую 2D-проекцию путем выбора максимальных значений интенсивности пикселей вдоль оси Z .
6. **Тепловая карта относительного кумулятивного распределения кальция.** На основе нормировки интенсивности пикселей (диапазон $[0; 1]$) строилось агрегированное распределение областей кальцификации для всей выборки и отдельных

кластеров. Метод визуализировал вероятностные различия в плотности и пространственной организации кальцификатов между группами.

Техническую реализацию предварительной обработки данных, непосредственно кластерного анализа и представления данных осуществляли в среде программирования Python 3.11, используя библиотеки OpenCV, NumPy, Pandas, Scikit-learn. Программный код доступен по ссылке: https://github.com/Eugene-Ovcharenko/BHV_leaflet_images_clustering.git.

Визуализация кальция гистологическим методом

Валидация результатов исследования выполнена гистологическим методом. После проведения сканирования МСКТ створки биопротезов отделяли от каркаса для приготовления гистологических срезов. С этой целью фрагменты биоматериала фиксировали в среде для быстрого замораживания тканей Neg-50 (6502, Thermo Fisher Scientific, США) и выполняли серийную криотомную резку с помощью микротом-криостата HM525 (Thermo Fisher Scientific, США). Готовые срезы толщиной 5 мкм размещали на предметные стекла.

Для визуализации кальциевых депозитов срезы окрашивали ализариновым красным C (ab142980, Abcam) в соответствии с протоколом производителя. Анализ окрашенных срезов производили методом световой микроскопии на автоматизированном лабораторном биологическом микроскопе MT5300L (Meiji Techno), обработку изображений выполняли в программе QuPath 0.4.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в настоящем исследовании были получены результаты 325 вариантов кластеризации МСКТ-данных створок, которые сочетают различные стратегии предобработки изображений, алгоритмы кластеризации, варьируемое число кластеров (от 2 до 5) и гиперпараметры самих алгоритмов. Учитывая комплексный поисковый характер исследования, его результаты оценивали последовательно: 1) стратегии предварительной обработки данных, 2) алгоритмы кластеризации и 3) отдельные наиболее производительные их сочетания.

Стратегии предварительной обработки данных

Все варианты предварительной обработки продемонстрировали существенное влияние на исследуемые графические данные (рис. 2, а). Так, бинаризация изображения по порогу кальция на основе визуализации метода главных компонент (рис. 2, б) позволила визуализировать некоторые разделенные

области, которые в дальнейшем могут быть выделены в отдельные группы, при этом большинство точек наложились друг на друга, так как в результате бинаризации большинство изображений оказались пустыми. Комбинированный вариант, состоящий из сочетания бинаризованных данных по порогу кальция и порогу биоматериала, имел также лучшую визуализацию и по стохастическому вложению соседей с t -распределением (рис. 2, в).

Важно отметить, что исследование створок биопротезов гистологическим методом подтвердило состоятельность результатов бинаризации изображений, поскольку расположение макрокальцификатов на срезах совпадало с паттернами минерализации, полученными при обработке МСКТ-снимков (рис. 3).

Количественный анализ результатов кластеризации с применением трех стратегий продемонстрировал, что только один вариант – бинаризация изображения по порогу кальция – достигает удов-

летворительных значений коэффициента силуэта (табл. 2). Такая методика позволила добиться показателя 0,55 по данной метрике, что можно считать высоким результатом с учетом диапазона показателя от -1 до $+1$.

Алгоритмы кластеризации

Анализ результатов продемонстрировал существенную разницу в качестве кластеризации в зависимости от выбора алгоритма (табл. 3). Так, было показано, что алгоритм OPTICS в данном случае оказался неэффективным, демонстрируя чрезвычайно низкую количественную оценку – около нуля. Другие алгоритмы оказались более успешными и в лучших случаях достигли 0,54–0,55 по коэффициенту силуэта, однако стоит оговориться, что в большинстве случаев распределение данных по кластерам оказалось чрезвычайно несбалансированным. Так, для алгоритмов с высокими показателями коэффициента

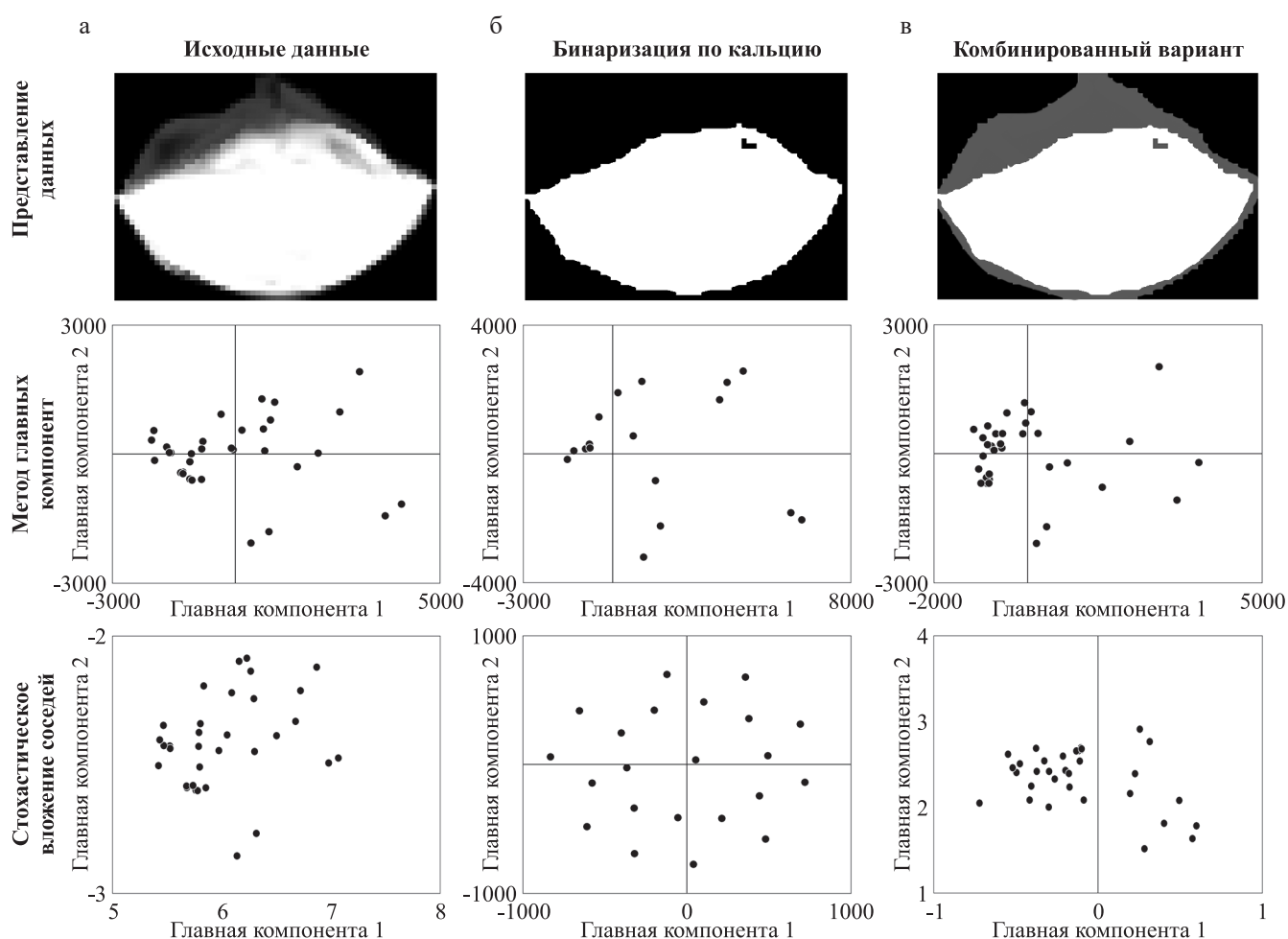


Рис. 2. Представление разных стратегий предварительной обработки данных: проекции максимальной интенсивности (MIP), визуализация метода главных компонент (PCA), визуализация стохастического вложения соседей с t -распределением (t-SNE)

Fig. 2. Visualization of different data preprocessing strategies. Shown are examples of maximum intensity projection (MIP), principal component analysis (PCA) visualization, and t -distributed stochastic neighbor embedding (t -SNE) visualization applied to images of bioprosthetic valve leaflets

силуэта существовал явно доминирующий класс (I) и два минорных класса (II и III), к которым отнесено только 3–18% выборки. Такой выраженный дисбаланс существенно не позволяет утверждать, что существуют различные паттерны кальцификации.

Среди всех представленных результатов выделяются два – «№ 0346, базовый» и «№ 0159, спектральный» (табл. 3). Оба варианта продемонстрировали умеренную характеристику коэффициента силуэта, равную 0,44 и 0,45 соответственно, при относительной сбалансированности классов. Примечательно,

что в данных случаях наблюдали наличие одного основного класса, в который входило 52 и 64% изображений соответственно, в то время как классы II и III содержали 15–24% створок. Тем не менее в целом данные результаты свидетельствовали о наличии четко выраженных классов кальцификации.

Результаты работы отмеченных алгоритмов (№ 0346 и № 0159) можно представить графически в виде разделения исходного набора данных на отдельные классы с паттернами кальцификации (рис. 4). Из качественного анализа видно, что в целом оба

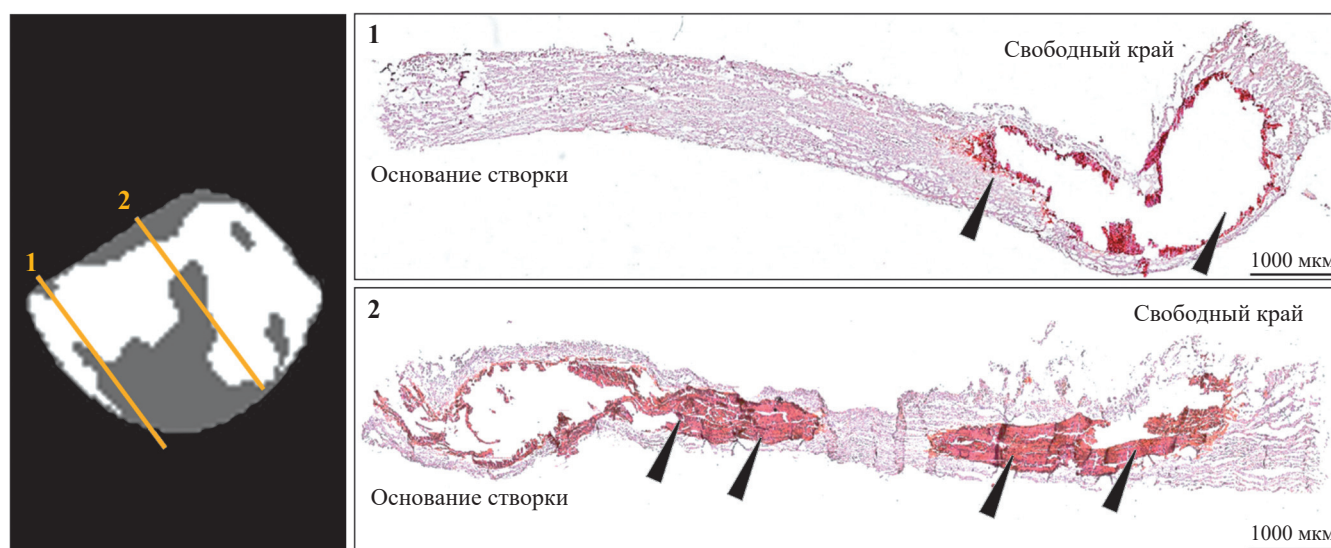


Рис. 3. Сопоставление бинаризованного изображения створки и результатов окрашивания полученных из нее гистологических срезов. Стрелки указывают на кальциевые депозиты (окрашивание ализариновым красным С)

Fig. 3. Comparison between the binarized image of the valve and the corresponding histological section stained with alizarin red S. Arrows indicate areas of calcium deposition

Таблица 2

Количественные характеристики работы алгоритмов кластеризации, группированные по стратегии предварительной подготовки данных

Quantitative characteristics of clustering algorithms, grouped by data preprocessing strategy

№	Стратегия	Количество кластеров	Коэффициент силуэта	Размер кластера I, %	Размер кластера II, %	Размер кластера III, %
0043	Исходные данные	3	0,37	91	6	3
0042	Исходные данные	3	0,33	12	82	6
0041	Исходные данные	3	0,30	58	30	6
0159	Бинаризация	3	0,55	9	85	6
0346	Бинаризация	3	0,55	9	85	6
0166	Бинаризация	4	0,54	85	6	6
0274	Комбинированный	3	0,08	21	58	21
0273	Комбинированный	3	0,07	21	33	45
0271	Комбинированный	3	0,07	21	24	55

Примечание. Для наглядности в таблицу включены только по три варианта стратегий предварительной обработки данных, имеющих наилучший коэффициент силуэта. Все остальные варианты продемонстрировали значительно худшие результаты.

Note. For clarity, the table includes only the three preliminary data preprocessing strategies that achieved the best silhouette scores. All other configurations demonstrated significantly lower performance.

подхода – № 0346, базовый и № 0159, спектральный – выделяют три ключевых разнородных класса: отсутствие кальция в створке, частичную и тотальную кальцификацию. Стоит отметить, что спектральный метод 5 изображений с частичной кальцификацией выделяет в кластер I (отсутствие кальция), что тоже искажает результат.

Следующим шагом исследования стало объединение отдельных изображений каждого кластера в паттерны: отсутствие кальция в створке, частичная и тотальная кальцификация (рис. 5).

Тепловые карты кластеров, сформированные по двум алгоритмам (базовому и спектральному), продемонстрировали распределение вероятности минерализации зон створчатого аппарата биопротезов клапанов сердца. В целом полученные разными методами паттерны были схожи, однако спектральный метод выделял в кластер I некоторые створки с малой кальцификацией, что и определило качественное различия в тепловых картах с краю, в то время как для кластера III (тотальная) – в центре купола створки. Представленные в виде диаграммы данные метода главных компонент в некоторой степени объясняют этот эффект: спектральный алгоритм присвоил кластер I (отсутствие кальцификации) изображениям, которые очень близки к кластеру II (рис. 6).

Важно отметить, что анализ тепловых карт демонстрирует различие между кластерами не только по объему кальцификации, но и по расположению: на рис. 5 видно, что основная доля областей кальция для кластера II (частичная) располагается в зоне комиссур и куполе створки ближе к свободному краю.

ОБСУЖДЕНИЕ

Кальцификация створок биопротезов – многофакторный процесс, в основе которого лежит комплекс изменений материала [10]. Коллективы исследователей активно изучают нативные клапаны сердца [25] и их биопротезы [12–14], пытаясь установить клинические и метаболические предикторы данного состояния [26, 27]. Важным методом для определения причин и особенностей развития кальцификации биопротезов является изучение особенностей расположения минеральных образований в створчатом аппарате.

Литературные источники демонстрируют, что разные авторы склоняются к двум противоположным выводам при интерпретации имеющихся данных: наличию явной закономерности в локализации кальциевых депозитов или их хаотичному распределению [12–15, 28, 29]. С одной стороны, попытки связать локализацию кальция и областей интенсивного физического воздействия приводят к выявлению четких

Таблица 3

Количественные характеристики работы алгоритмов кластеризации Quantitative characteristics of clustering algorithms

№	Алгоритм кластеризации	Количество кластеров	Коэффициент силуэта	Размер кластера I, %	Размер кластера II, %	Размер кластера III, %
0346	Базовый	3	0,44	52	24	24
0138	Гауссовая смесь	3	0,50	76	18	6
0136	Гауссовая смесь	3	0,50	79	15	6
0137	Гауссовая смесь	3	0,50	79	15	6
0113	OPTICS	3	0,04	24	18	58
0114	OPTICS	2	–0,01	24	76	–
0343	OPTICS	3	–0,08	12	18	70
0120	k-средних	3	0,54	82	6	12
0121	k-средних	3	0,54	82	6	12
0122	k-средних	3	0,54	82	6	12
0198	Агломеративный	3	0,55	85	9	6
0199	Агломеративный	3	0,55	85	9	6
0201	Агломеративный	3	0,53	91	3	6
0159	Спектральный	3	0,45	64	15	21
0162	Спектральный	3	0,28	27	55	18
0163	Спектральный	3	0,28	27	55	18

Примечание. Для наглядности в таблицу включены только по три варианта алгоритмов кластеризации, имеющих наилучший коэффициент силуэта. Все остальные варианты продемонстрировали значительно худшие результаты. Серым цветом отмечены минорные классы (с малым размером).

Note. For clarity, the table includes only the three clustering algorithms that achieved the best silhouette scores. All other algorithms demonstrated significantly lower performance. Minor classes (small cluster sizes) are highlighted in gray.

паттернов [12–15]. Наибольшие механические или сдвиговые напряжения в материале расположены преимущественно в куполе створки и комиссуральной зоне, т. е. имеют четкую локализацию. Поэтому исследователи, обнаруживающие кальцификацию именно в данных областях, делают вывод о взаимосвязи напряжения и минерализации. С другой сторо-

ны, ряд исследователей ассоциирует кальцификацию биопротезов с пропитыванием створок молекулярными компонентами крови и развитием иммунного ответа на ксеноткань [28, 29]. В такой парадигме весь объем биоматериала является потенциальной целью для кальцификации, и выделить единый характерный паттерн нельзя [18, 19]. Наше предыдущее пилот-

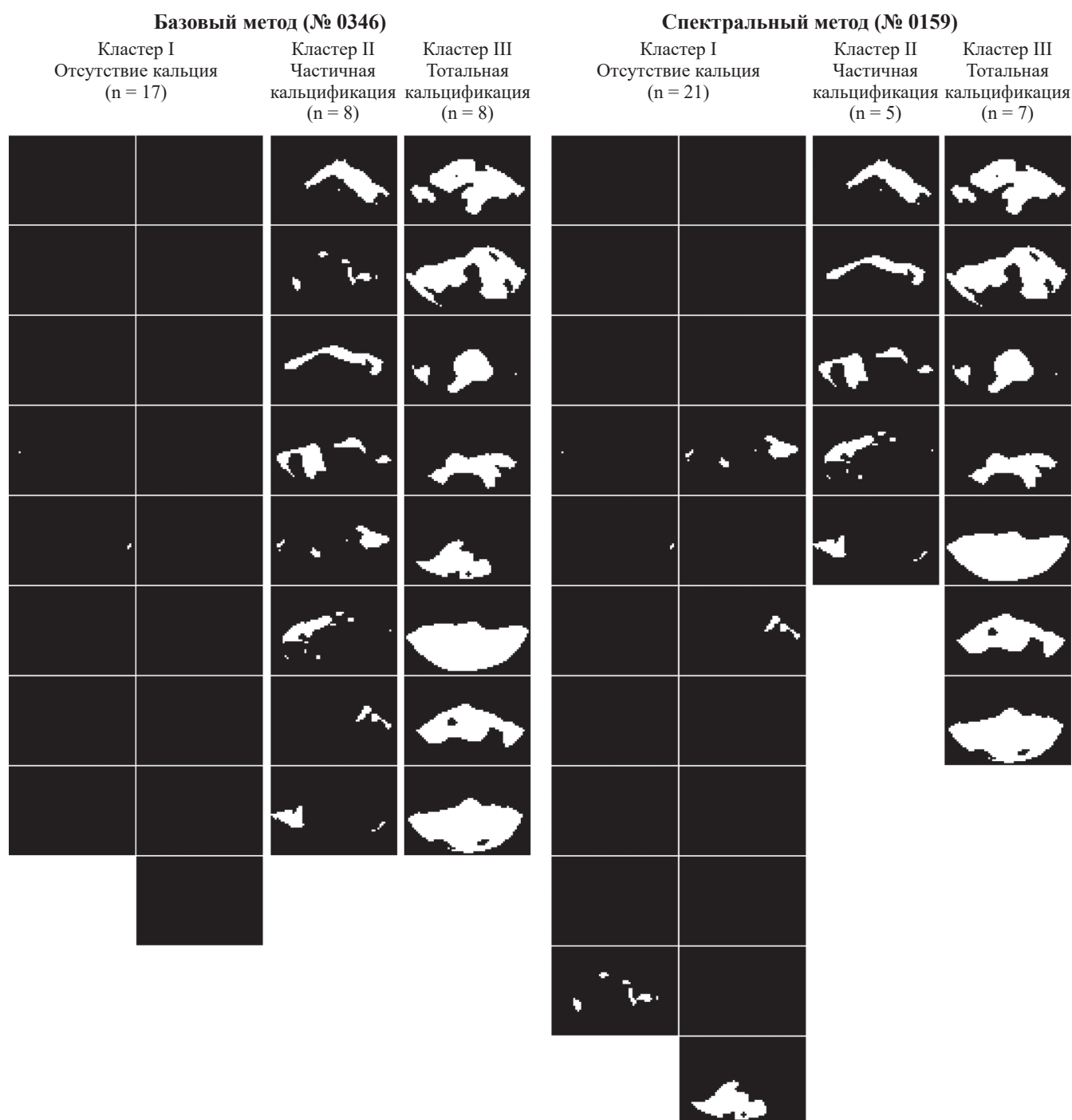


Рис. 4. Визуализация распределения изображений створок после обработки по порогу (выделение кальция) для двух наиболее эффективных алгоритмов на основе базового и спектрального методов кластеризации: выделено три уникальных класса (отсутствие кальция в створке, частичная и тотальная кальцификация)

Fig. 4. Visualization of the distribution of valve images after threshold-based calcium detection. The figure illustrates the results obtained using the two most effective clustering algorithms – basic and spectral clustering. Three distinct classes are identified: absence of calcium, partial calcification, and total calcification

ное исследование [30] и настоящее исследование в большей степени подтверждают первую идею – локализации областей минерализации и нагрузки на створку. Однако в данном случае мы детализируем выраженность и распределение кальция для разных степеней минерализации – удалось определить области, наиболее часто измененные патологически при частичной и тотальной кальцинации.

Для кластера II (частичная кальцификация) наиболее распространенной зоной минерализации являются участки в зоне комиссур и куполе створки ближе к свободному краю, для кластера III (тотальная кальцификация) такая область определена в центре

купола (рис. 5). Это позволяет предположить, что именно процесс кальцификации развивается поэтапно, с первичным вовлечением в него комиссур и материала по линии кооптации, и с последующим переходом на площадь створки в области купола. Однако полученные результаты не позволяют сделать такой вывод, ввиду того что данная гипотеза требует дальнейшей проработки.

Отдельно стоит отметить схожий паттерн кальцификации как для биопротезов иностранного (анализ литературы), так и отечественного (настоящее исследование) производства с разными способами консервации биоматериала. Исследование

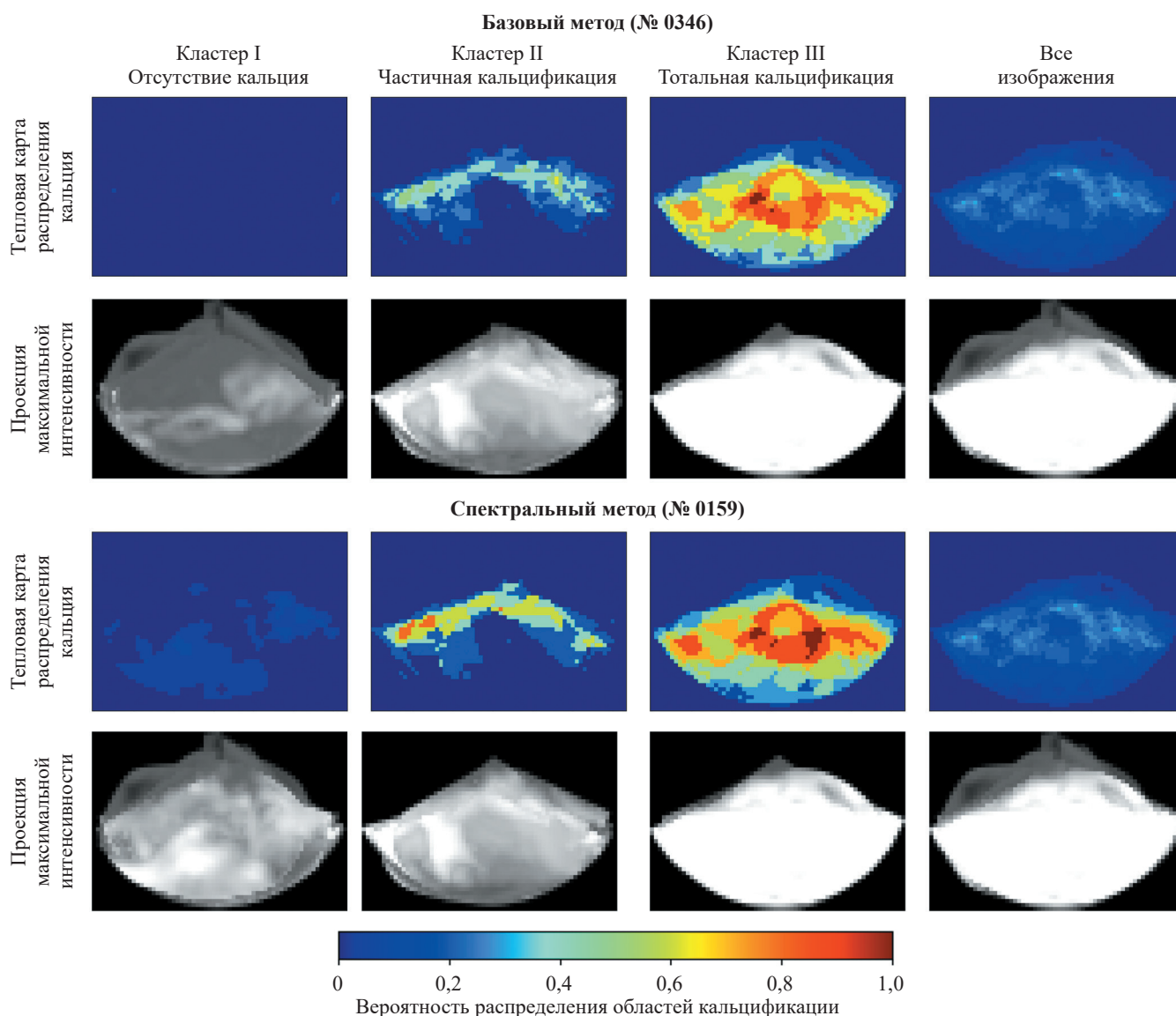


Рис. 5. Итоговое изображение полученных кластеров кальцификации как результат работы двух наиболее перспективных подходов на основе базового метода и спектрального алгоритма кластеризации. Данные представлены как тепловая карта относительного кумулятивного распределения кальция и как наложение всех исходных МСКТ-изображений

Fig. 5. Final image of calcification clusters obtained using the two most effective approaches – the basic method and the spectral clustering algorithm. The data are presented as a heat map of the relative cumulative distribution of calcium and as an overlay of all the original MSCT images

Е. Tsolaki et al. (2023) створок биопротеза Perimount Magna Ease ($n = 14$), стабилизированного глутаровым альдегидом, выделяет купол створки как наиболее подверженный кальцификации по итогам анализа [12]. В настоящем исследовании анализу были подвергнуты протезы отечественного производства с другим типом консервации (диглицидиловым эфиром этиленгликоля), материал которых в целом демонстрирует аналогичные паттерны кальцификации с вовлечением купола створки. Такое соответствие может быть также объяснено основным вкладом напряжения как фактора, провоцирующего или ускоряющего кальцификацию, так как основное влияние напряжения приходится на купол створки [12].

Наконец, стоит кратко упомянуть и прикладной аспект настоящего исследования. С этой точки зрения выявленные паттерны кальцификации позволяют определить зоны наибольшей уязвимости биопротезов и потенциальные направления их конструктивной оптимизации. Например, преимущественная локализация кальцинатов в определенных участках створок может быть учтена при разработке новых материалов или при изменении геометрии клапана для снижения механического напряжения – важного фактора развития дисфункции протеза [10–15].

С позиции анализа технической составляющей работы – эффективности и преимуществ отдельных алгоритмов кластеризации – отметим, что методы предобработки данных оказали значительное влияние на качество группировки. Наиболее эффективным подходом оказался метод бинаризации изображе-

ния по порогу кальция, который позволил добиться наибольших значений коэффициента силуэта (0,55), что свидетельствует о четкой структурной дифференциации образцов. Комбинированный подход, сглаживающий яркостный диапазон, и сохранение исходных изображений без бинаризации оказались менее эффективными для кластеризации изображений. Таким образом, бинарное разделение пикселей на кальцифицированные и некальцифицированные области улучшает качество группировки и выявления закономерностей формирования патологических изменений. Такой результат вполне ожидаем, так как сканирование протезов МСКТ-методом ориентировано прежде всего на визуализацию именно областей кальция, а следовательно, он и служит основным признаком для кластеризации: чем более выражены данные области, тем проще кластеризовать изображения.

Сравнение самих алгоритмов кластеризации выявило, что наиболее сбалансированные результаты получены с применением спектрального алгоритма и базового метода. Оба подхода обеспечили удовлетворительную группировку створок биопротезов на три четко выраженных класса: без кальцификации, с частичной и тотальной кальцификацией. В отличие от них модель гауссовой смеси, k -средних и агломеративная кластеризация показали высокие значения коэффициента силуэта, однако продемонстрировали выраженный дисбаланс распределения выборки между кластерами, что затрудняет интерпретацию результатов.

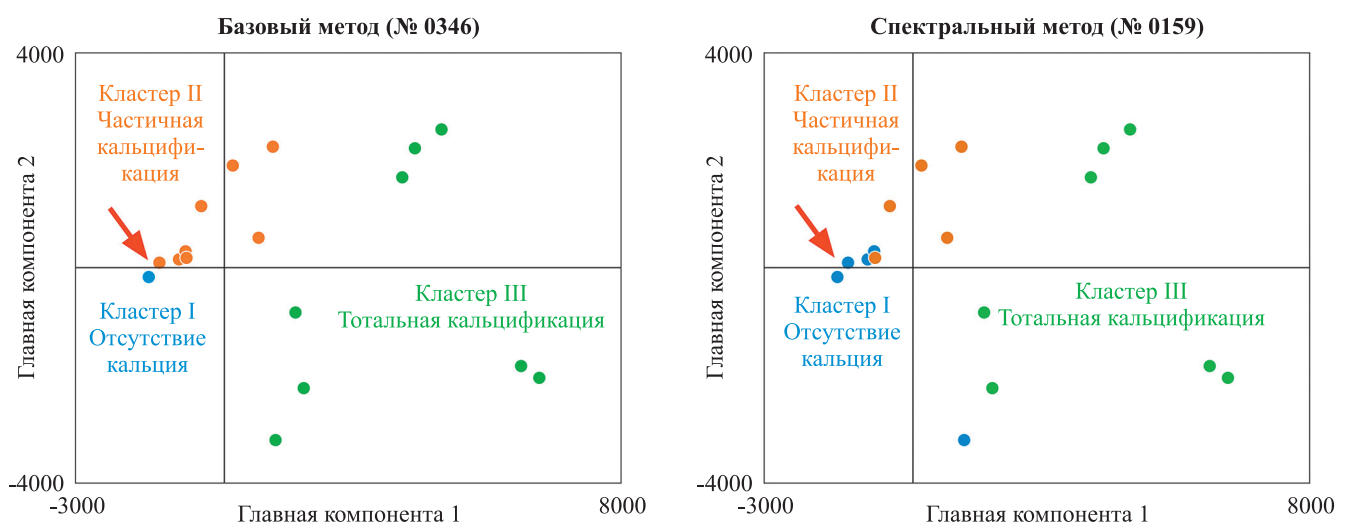


Рис. 6. Диаграмма метода главных компонент, характеризующая выявленные кластеры изображений по кальцификации. Представлены результаты для обоих перспективных алгоритмов. Стрелками отмечено ключевое различие между результатами двух алгоритмов – в кластерах I и II. Из-за наложения точек кластер I визуализируется в виде одной точки, так как все пустые изображения после бинаризации имеют единые координаты в системе главных компонент

Fig. 6. Principal component analysis (PCA) diagram characterizing the identified clusters of calcification images. Results for both of the most effective algorithms are presented. The arrows indicate key differences between the two algorithms – in clusters I and II. Because of point overlap, cluster I appears as a single point, as all empty images after binarization have the same coordinates within the principal component space

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптимальным методом предобработки данных МСКТ-изображений биопротезов клапанов сердца, эксплантационных по причине дисфункции, с позиции оценки качества кластеризации, явилась бинаризация по порогу рентгеновской плотности кальция. Среди алгоритмов кластеризации наибольшую эффективность продемонстрировала спектральная кластеризация, которая позволила выделить сбалансированные кластеры по распределению кальция.

В результате исследования особенностей кальцификации биопротезов клапанов сердца, эксплантационных по причине дисфункции, показано, что возможно выделить три ключевые паттерна кальцификации, которые однозначно определены соотношением площади минерализации и интактного биоматериала: некальцинированные створки, частичная кальцификация и тотальная кальцификация. Характерные паттерны кальцификации определены объемом изменений и предположительно сококализованы с областями высокого напряжения в материале. Полученные тепловые карты вероятности локализации кальция показали, что при частичной кальцификации изменения преимущественно затрагивают зону комиссур и области в куполе створки ближе к свободному краю, тогда как при тотальной кальцификации минерализация распространяется на весь купол створки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Бокерия ЛА, Милюевская ЕБ, Прянишников ВВ, Юрлов ИА. Сердечно-сосудистая хирургия – 2022. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, 2023; 344. Bokeriya LA, Milievskaya EB, Pryanishnikov VV, Yurlov IA. Serdechno-sosudistaya khirurgiya – 2022. Bolezni i vrozhdennye anomalii sistemy krovoobrashcheniya. M.: NMITs SSKh im. A.N. Bakuleva, 2023; 344. (In Russ.).
2. Алекаян БГ, Григорьян АМ, Стаферов АВ, Карапетян НГ. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2021 год. Эндоваскулярная хирургия. 2022; 9: 1–254. Alekayan BG, Grigor'yan AM, Staferov AV, Karapetyan NG. Rentgenendovaskulyarnaya diagnostika i lechenie zabolevaniy serdtsa i sosudov v Rossiyskoy Federatsii – 2021 god. Endovaskulyarnaya khirurgiya. 2022; 9: 1–254. (In Russ.). doi: 10.24183/2409-4080-2022-9S.
3. Wang M, Furnary AP, Li H-F, Grunkemeier GL. Bioprosthetic Aortic Valve Durability: A Meta-Regression of Published Studies. *Ann Thorac Surg*. 2017 Sep; 104 (3): 1080–1087. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.02.011.
4. Kaneko T, Vassileva CM, Englum B, Kim S, Yammine M, Brennan M et al. Contemporary outcomes of repeat aortic valve replacement: A benchmark for transcatheter valve-in-valve procedures. *Ann Thorac Surg*. 2015 Oct; 100 (4): 1298–1304. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.04.062.
5. Клышников КЮ, Овчаренко ЕА, Стасев АН, Щеглова НА, Одаренко ЮН, Халивонуполо ИК и др. In vitro исследование биологического протеза клапана для бесшовной фиксации. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017; 19 (4): 61–69. Klyshnikov KU, Ovcharenko EA, Stasev AN, Scheglova NA, Odarenko YuN, Khalivopulo IK et al. In vitro study of a biological prosthetic valve for seamless fixation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2017; 19 (4): 61–69. (In Russ, English abstract). doi: 10.15825/1995-1191-2017-4-61-69.
6. Balsam LB, Grossi EA, Greenhouse DG, Ursomanno P, Deanda A, Ribakove GH et al. Reoperative valve surgery in the elderly: Predictors of risk and long-term survival. *Ann Thorac Surg*. 2010 Oct; 90 (4): 1195–1200. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.04.057.
7. Marro M, Kossar AP, Xue Y, Frasca A, Levy RJ, Ferrari G. Noncalcific Mechanisms of Bioprosthetic Structural Valve Degeneration. *J Am Heart Assoc*. 2021 Feb 2; 10 (3): e018921. doi: 10.1161/JAHA.120.018921.
8. Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, Eltchaninoff H, Vahanian A, Modine T et al. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2017 Dec 1; 38 (45): 3382–3390. doi: 10.1093/eurheartj/ehx303.
9. Dvir D, Bourguignon T, Otto CM, Hahn RT, Rosenhek R, Webb JG et al. Standardized Definition of Structural Valve Degeneration for Surgical and Transcatheter Bioprosthetic Aortic Valves. *Circulation*. 2018 Jan 23; 137 (4): 388–399. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030729.
10. Kostyunin AE, Yuzhalin AE, Rezvova MA, Ovcharenko EA, Glushkova TV, Kutikhin AG. Degeneration of Bioprosthetic Heart Valves: Update 2020. *J Am Heart Assoc*. 2020 Oct 20; 9 (19): e018506. doi: 10.1161/JAHA.120.018506.
11. Whelan A, Williams E, Fitzpatrick E, Murphy BP, Gunning PS, O'Reilly D, Lally C. Collagen fibre-mediated mechanical damage increases calcification of bovine pericardium for use in bioprosthetic heart valves. *Acta Biomater*. 2021 Jul 1; 128: 384–392. doi: 10.1016/j.actbio.2021.04.046.
12. Tsolaki E, Corso P, Zboray R, Avaro J, Appel C, Liebi M et al. Multiscale multimodal characterization and simulation of structural alterations in failed bioprosthetic

- heart valves. *Acta Biomater.* 2023 Oct 1; 169: 138–154. doi: 10.1016/j.actbio.2023.07.044.
13. Kim H, Lu J, Sacks MS, Chandran KB. Dynamic Simulation of Bioprosthetic Heart Valves Using a Stress Resultant Shell Model. *Ann Biomed Eng.* 2008 Feb; 36 (2): 262–275. doi: 10.1007/s10439-007-9409-4.
 14. Halevi R, Hamdan A, Marom G, Mega M, Raanani E, Haj-Ali R. Progressive aortic valve calcification: Three-dimensional visualization and biomechanical analysis. *J Biomech.* 2015 Feb 5; 48 (3): 489–497. doi: 10.1016/j.jbiomech.2014.12.004.
 15. Thubrikar MJ, Deck JD, Aouad J, Nolan SP. Role of mechanical stress in calcification of aortic bioprosthetic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983 Jul; 86 (1): 115–125. doi: 10.1016/S0022-5223(19)39217-7.
 16. Morany A, Lavon K, Halevi R, Haj-Ali N, Bluestein D, Raanani E et al. Fragmentation of Different Calcification Growth Patterns in Bicuspid Valves During Balloon Valvuloplasty Procedure. *Ann Biomed Eng.* 2023 May; 51 (5): 1014–1027. doi: 10.1007/s10439-022-03115-8.
 17. Luraghi G, Matas JFR, Beretta M, Chiozzi N, Iannetti L, Migliavacca F. The impact of calcification patterns in transcatheter aortic valve performance: a fluid-structure interaction analysis. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2021 Mar; 24 (4): 375–383. doi: 10.1080/10255842.2020.1817409.
 18. Pestiaux C, Pyka G, Quirynen L, De Azevedo D, Vanoverschelde J-L, Lengelé B et al. 3D histopathology of stenotic aortic valve cusps using *ex vivo* microfocus computed tomography. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Apr 25; 10: 1129990. doi: 10.3389/fcvm.2023.1129990.
 19. Carlidge TRG, Doris MK, Sellers SL, Pawade TA, White AC, Pessotto R et al. Detection and Prediction of Bioprosthetic Aortic Valve Degeneration. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Mar 19; 73 (10): 1107–1119. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.056.
 20. Bishop C. Pattern Recognition and Machine Learning. *Journal of Electronic Imaging.* 2006 Jan; 16 (4): 140–155. doi: 10.1117/1.2819119.
 21. Ankerst M, Breunig MM, Kriegel H-P, Sander J. OPTICS: ordering points to identify the clustering structure. *ACM SIGMOD Rec.* 1999 Jun; 28 (2): 49–60. doi: 10.1145/304181.304187.
 22. Murtagh F, Contreras P. Algorithms for hierarchical clustering: an overview. *WIREs Data Min Knowl Discov.* 2012 Dec 7; 2 (1): 86–97. doi: 10.1002/widm.53.
 23. Rousseeuw PJ. Silhouettes: A graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis. *J Comput Appl Math.* 1987 Nov; 20: 53–65. doi: 10.1016/0377-0427(87)90125-7.
 24. Van der Maaten L, Hinton G. Visualizing High-Dimensional Data Using t-SNE. *J Mach Learn Res.* 2008; 9 (86): 2579–2605.
 25. Leong SW, Soor GS, Butany J, Henry J, Thangaroopan M, Leask RL. Morphological findings in 192 surgically excised native mitral valves. *Can J Cardiol.* 2006 Oct; 22 (12): 1055–1061. doi: 10.1016/S0828-282X(06)70321-X.
 26. Рутковская НВ, Каган ЕС, Кондюкова НВ, Кузьмина ОК, Барбараи ЛС. Прогнозирование риска кальцификации биопротезов клапанов сердца на основании комплексной оценки клинических факторов реципиентов и их приверженности к терапии. *Кардиология.* 2018; 17 (10): 27–33. Rutkovskaya NV, Kagan ES, Kondyukova NV, Kuzmina OK, Barbarash LS. Prediction of Risk of Calcification of Heart Valve Bioprostheses on the Basis of Comprehensive Assessment of Recipients Clinical Factors and Their Compliance With Therapy. *Kardiologiya.* 2018; 58 (10): 27–33. (In Russ, English abstract). doi: 10.18087/cardio.2018.10.10182.
 27. Mahjoub H, Mathieu P, Larose E, Dahou A, Sénéchal M, Dumesnil J-G et al. Determinants of aortic bioprosthetic valve calcification assessed by multidetector CT. *Heart.* 2015 Mar; 101 (6): 472–477. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306445.
 28. Frasca A, Xue Y, Kossar AP, Keeney S, Rock C, Zakharchenko A et al. Glycation and Serum Albumin Infiltration Contribute to the Structural Degeneration of Bioprosthetic Heart Valves. *JACC Basic to Transl Sci.* 2020 Aug 5; 5 (8): 755–766. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.06.008.
 29. Sakaue T, Koyama T, Nakamura Y, Okamoto K, Kawashima T, Umeno T et al. Bioprosthetic Valve Deterioration. *JACC Basic to Transl Sci.* 2023 May 10; 8 (7): 862–880. doi: 10.1016/j.jacbts.2023.01.003.
 30. Овчаренко ЕА, Клышников КЮ, Глушкова ТВ, Батранин АВ, Резцова МА, Кудрявцева ЮА, Барбараи ЛС. Оценка дисфункции биопротезов клапанов сердца методом микрокомпьютерной томографии. *Современные технологии в медицине.* 2017; 9 (3): 15–22. Ovcharenko EA, Klyshnikov KU, Glushkova TV, Batratin AV, Rezvova MA, Kudryavtseva YA, Barbarash LS. Evaluation of a failed heart valve bioprosthesis using microcomputed tomography. *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2017; 9 (3): 15–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.3.02>.

Статья поступила в редакцию 18.06.2025 г.
The article was submitted to the journal on 18.06.2025