

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИСФУНКЦИИ БИОПРОТЕЗА КЛАПАНА СЕРДЦА В ТРИКУСПИДАЛЬНОЙ ПОЗИЦИИ У ПАЦИЕНТА ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА: ОЦЕНКА ВКЛАДА ПАННУСА И КАЛЬЦИФИКАЦИИ

Т.В. Глушкова¹, Е.А. Овчаренко¹, А.В. Батракин², К.Ю. Клышников¹, Ю.А. Кудрявцева¹, Л.С. Барбараи¹

¹ Лаборатория новых биоматериалов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

² Национальный институт «Томский политехнический университет», Томск, Российская Федерация

Цель. Оценить вклад паннуса и кальцификации в развитие дисфункции биопротеза в трикуспидальной позиции в детском возрасте. **Материал и методы.** В исследовании использовали биопротез клапана сердца «ПериКор» (ЗАО «НеоКор», Россия), имплантированный пациенту в возрасте 3 месяцев на фоне дисплазии трикуспидального клапана (ТК) и недостаточности ТК 4-й степени. Возраст пациента на момент репротезирования составил 6 лет, срок функционирования биопротеза в организме пациента – 5 лет 8 месяцев. Оценку дегенеративных изменений эксплантированного по причине дисфункции в трикуспидальной позиции биопротеза осуществляли на основании макроскопического описания и метода световой микроскопии. Анализировали клеточный состав, присутствие бактерий, сококализацию кальцификатов и клеток реципиента. С целью оценки распределения кальцификатов и количественной оценки объема кальцификата в структуре биоматериала использовали метод микрокомпьютерной томографии (микро-КТ). **Результаты.** В структуре дисфункций исследуемого биопротеза отмечен паннус с инкапсуляцией антериальной створки, что способствовало ее полному исключению из функционирования биопротеза с эффектом стенозирования (уменьшения площади эффективного отверстия). Признаков тканевой несостоятельности в виде разрывов и перфораций створок не выявлено. Во всех створках отмечено присутствие клеток, преимущественно фибробластического типа, и единичных форменных элементов крови, которые в основном были локализованы в поверхностных слоях створок в участках без признаков кальцификации. Окраска на бактерии была отрицательной. Отмечено присутствие кальцификатов во всех ксеноматериалах, являющихся компонентами биопротеза: створках, сегменте аорты и перикарде. Кроме того, кальцификация отмечена в паннусе, образовавшемся в процессе функционирования биопротеза в организме пациента. В пределах створчатого аппарата кальцификаты преимущественно отмечены в зонах кооптации и комиссур. Также массивные кальцификаты были расположены в обшивке каркаса по всему периметру. Общий объем кальцификата составил 1/3 часть от биологической составляющей биопротеза (729 мм³). **Заключение.** На основании данных, полученных в настоящем исследовании, можно сделать заключение, что несмотря на выраженную кальцификацию во всех структурах данного биопротеза, несостоятельность створчатого аппарата в первую очередь обусловлена разрастанием соединительной ткани, что позволяет классифицировать дисфункцию как паннус-обусловленную. Можно предположить, что характер дисфункций связан с особенностью воспалительного ответа пациента дошкольного возраста, однако подобные дисфункции требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: биопротезы клапанов сердца, дисфункция биопротеза, кальцификация, паннус, микрокомпьютерная томография, врожденные пороки клапанов сердца.

Для корреспонденции: Глушкова Татьяна Владимировна. Адрес: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. Тел.: (3842) 64-46-50, 8-923-606-97-18. E-mail: bio.tvlg@mail.ru

For correspondence: Glushkova Tatyana Vladimirovna. Address: 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation. Tel.: (3842) 64-46-50, 8-923-606-97-18. E-mail: bio.tvlg@mail.ru

A CASE REPORT OF BIOPROSTHETIC VALVE DYSFUNCTION AFTER TRICUSPID VALVE REPLACEMENT IN A PRESCHOOL PATIENT: THE CONTRIBUTION OF PANNUS AND CALCIFICATION

T.V. Glushkova¹, E.A. Ovcharenko¹, A.V. Batranin², K.Yu. Klyshnikov¹, Yu.A. Kudryavtseva¹, L.S. Barbarash¹

¹ Laboratory of Novel Biomaterials Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation

² National Institute «Tomsk Polytechnic University», Tomsk, Russian Federation

Aim. To assess the contribution of pannus and calcification to the development of bioprosthetic valve dysfunction after tricuspid valve replacement in a pediatric patient. **Materials and methods.** A 3-month-old patient presented with tricuspid valve dysplasia and grade 4 tricuspid insufficiency underwent tricuspid valve replacement with the bioprosthesis «PeriCor» (ZAO «NeoKor», Russian Federation). The patient at the age of 6 years required a redo tricuspid valve replacement 5 years 8 months after initial surgery. Degenerative changes of the dysfunctional bioprosthetic valve explanted from the tricuspid position were assessed using macroscopic description and light microscopy. Cellular composition, the presence of bacteria, colocalization of calcifications with recipient cells were analyzed. The distribution of calcifications and their volume in the biomaterial tissue were estimated using microcomputer tomography imaging (micro-CT). **Results.** Bioprosthetic valve dysfunction was mainly caused by the pannus formation which was shown to encapsulate the anterior leaflet, resulting in its total failure and severe stenosis (reduced effective orifice area). There were no signs of ruptures and perforations in the valve tissues found. All leaflets were shown to contain predominantly fibroblastic cells and single blood cells, mainly located in the surface layers of the leaflets in the regions without any signs of calcification. Bacteria staining was negative for all types of the studied biomaterials. Calcifications were present in all xeno-tissue elements of the explanted bioprosthesis (i.e. leaflets, aortic segment, and pericardium). In addition, calcifications were also found in pannus growing during a functioning bioprosthetic valve. Calcifications were predominantly located in the co-optation and commissure zones of the leaflets. Importantly, massive calcifications were observed around the bioprosthetic stent frame. The total volume of calcification accounted for 1/3 of the biological component of the bioprosthesis (729 mm³). **Conclusion.** According to the data obtained in this study, we may conclude that the primary cause of the bioprosthesis failure was the growth of connective tissues, resulting in pannus-related dysfunction, rather than severe calcification of all bioprosthetic components. One may assume that bioprosthetic dysfunction is related to the peculiarity of the inflammatory response of the preschool patient. However, this type of dysfunctions requires further investigation.

Key words: bioprosthetic heart valves, bioprosthetic dysfunction, calcification, pannus, microcomputer tomography, congenital heart disease.

ВВЕДЕНИЕ

Врожденные пороки системы кровообращения являются одной из причин смертности, а также инвалидизации детского населения. Инвалидность детей в возрасте до 4 лет, обусловленная врожденными пороками сердца (ВПС), за 2015 г. составила 9,8% [1]. До 72% детей с ВПС нуждаются в хирургическом лечении в течение первого года жизни по жизненным показателям [2]. При этом репротезирование клапанов сердца в детской когорте пациентов неизбежно, по причине развития несоответствия «протез–пациент», так называемого перероста протеза вследствие соматического роста ребенка [3].

В практике детской кардиохирургии использование ксеноматериалов, в том числе и биопротезов, получает все более широкое распространение, однако одной из причин настороженного отношения

к их применению являются дегенеративные изменения материала, что, в свою очередь, служит дополнительной причиной для повторных операций. Средний срок репротезирования биопротезов клапанов сердца в детской когорте пациентов составляет $4,7 \pm 1,8$ года, а уже через 10 лет в репротезировании нуждаются 45–60% пациентов [4]. Данные факты постулируют необходимость модификаций существующих моделей биопротезов с целью повышения их долговечности. В свою очередь, каждая последующая операция сопряжена с повышением риска летальности и осложнений ввиду необходимости повторного доступа к сердцу в условиях измененной анатомии, развившегося спаечного и рубцового процесса, более выраженной сердечной патологии, усугубления сопутствующих патологий. Основной причиной дисфункций биопротезов клапанов сердца в детской когорте пациентов признана кальцифика-

ция [5]. Определение причин дисфункций формирует вектор разработок, направленных на повышение качества медицинских изделий. Поэтому исследования, выявляющие причины дегенеративных изменений биопротезов для формирования расширенного представления о механизмах развития дисфункции, не теряют своей актуальности и в настоящее время.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали биологический протез клапана сердца «ПериКор» с дополнительной антикальциевой обработкой (ЗАО «НеоКор», Россия), эксплантированный по поводу дисфункции по обструктивному типу в трикуспидальной позиции. Протез был имплантирован пациенту в возрасте 3 месяцев с диагнозом «аномалия Эбштейна на фоне дисплазии ТК и недостаточности ТК 4-й ст.» (сопутствующая патология: открытый артериальный проток НК Па ФК 4, ДМПП и инфекции мочевыводящих путей). Возраст пациента на момент репротезирования составил 6 лет, срок функционирования биопротеза в организме пациента – 5 лет 8 месяцев.

Макроскопическое описание

По расположению биопротеза относительно анатомии естественного трикуспидального клапана было принято следующее обозначение створок биопротеза: А – антериальная, Р – постериальная, S – септальная (рис. 1).

С целью сохранности структур биоматериала после иссечения биопротез был помещен в раствор 4% забуференного параформальдегида, далее было произведено его макроскопическое описание.

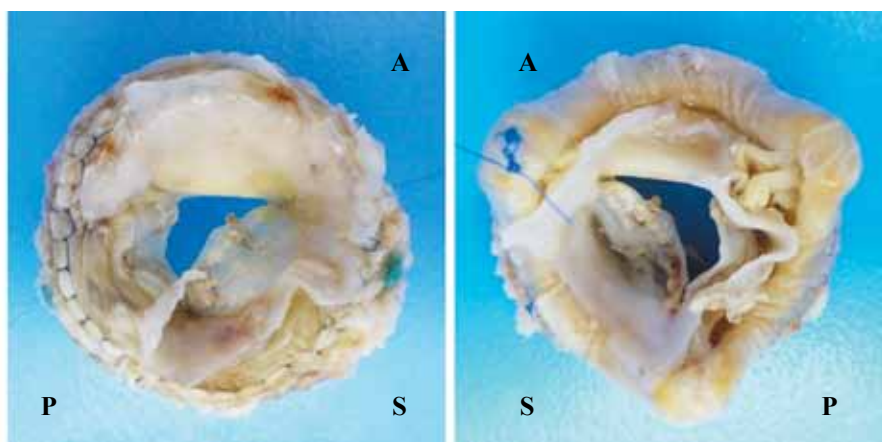
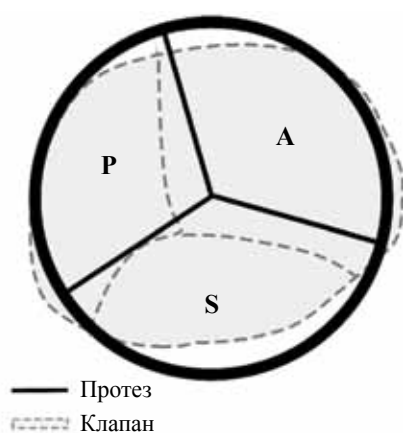


Рис. 1. Схема расположения биопротеза в трикуспидальной позиции. Макропрепарат эксплантированного по причине дисфункции биопротеза (вид с приточной и выводной сторон): А – антериальная, Р – постериальная, S – септальная створки

Fig. 1. Position of the tricuspid bioprosthesis. Macro sample of the explanted failed bioprosthesis (the view on the inflow and outflow sides): A – anterior leaflet; P – posterior leaflet, S – septal leaflet

Микрокомпьютерная томография

Оценку распределения и объема кальцификатов в структуре биопротеза осуществляли методом микро-КТ с использованием лабораторного микротомографа «Орел-МТ», разработанного в Томском политехническом университете. Размер вокселя томограмм составил 25,4 мкм. Томографическое сканирование проводилось с накоплением три кадра на одну проекцию, угловой шаг был 0,3 градуса, а число проекций составило 1200. С целью повышения контрастности и информативности срезов биопротеза на время сканирования извлекали из раствора параформальдегида и помещали в герметичный контейнер без раствора.

Реконструкция произведена с использованием программы NRecon («Bruker microCT», Бельгия). Томограммы сохранялись в формате TIFF, 16 бит. Последующая обработка и анализ томограмм: сегментирование в соответствии с грациями серого, построение проекций максимальной интенсивности, усредненных проекций, а также объемный рендеринг осуществляли в программном обеспечении Amira (FEI, США).

Гистологическое исследование

Структурные изменения биологического материала в процессе функционирования биопротеза оценивали методом световой микроскопии. Для приготовления гистологических препаратов использовали центральную часть створок, от свободного края до основания. Срезы толщиной 4–6 мкм изготавливали на криотоме Microm HM 525 (Thermo Scientific, Германия). С целью сохранения зоны контакта элементов биопротеза с паннусом криосрезы антериальной и постериальной створок были сделаны в совокупности с каркасом.

Для идентификации кальцификатов на микро-структурном уровне криосрезы окрашивали ализариновым красным С. Модифицированную окраску ализариновым красным С с докрасиванием DAPI использовали для определения расположения клеток реципиента в структуре створок и их расположения относительно кальцификатов. Окраску гематоксилином и эозином применяли для оценки клеточного состава биологической ткани протеза. Наличие бактериальной контаминации оценивали с помощью окраски по Граму. Для сопоставления расположения кальцификатов и клеток реципиента в пределах одного фрагмента створок были приготовлены серийные срезы с их последовательным расположением на предметные стекла для каждого вида окраски. Структуру изучали с использованием микроскопа Axio Imager.A1 (Zeiss, Германия). Обработку изображений производили в программе AxioVision (Zeiss, Германия). Измерение толщины биоматериала и размеров кальцификатов производили на 10 серийных срезах для каждого образца.

Статистический анализ

Обработку данных по результатам гистологического исследования осуществляли в программе Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США). Характер распределения в выборках оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей. Статистическую значимость различий между двумя независимыми группами оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни, достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Макроскопическое описание эксплантированного биопротеза

На стойках каркаса и на самом каркасе выявлены признаки массивного паннуса – разрастание собственной соединительной ткани пациента. Нарастание паннуса на створки отмечено преимущественно со стороны выводного отдела (рис. 2). С приточной стороны соединительная ткань, предположительно от области контакта биопротеза с тканями пациента, по каркасу спускалась к основанию септальной и постериальной створок, без захода на них. Также с приточной стороны отмечена фиксация септальной и постериальной створок соединительной тканью по стойкам каркаса, что частично ограничило их функциональность. Антериальная створка полностью утратила свою функциональность за счет эффекта инкапсуляции (рис. 2). Таким образом, можно отметить существенный вклад паннуса в дисфункцию данного биопротеза.

В обшивке каркаса и в створках отмечены участки с признаками кальцификации. В септальной створке кальцификаты крупными конгломератами расположены вдоль зоны кооптации и в центральной части створки от комиссуры до купола. Небольшие кальцификаты в области свободного края со смещением к комиссурам зафиксированы в постериальной створке. В антериальной створке выявить признаки кальцификации макроскопическим методом не представляется возможным из-за эффекта инкапсуляции.

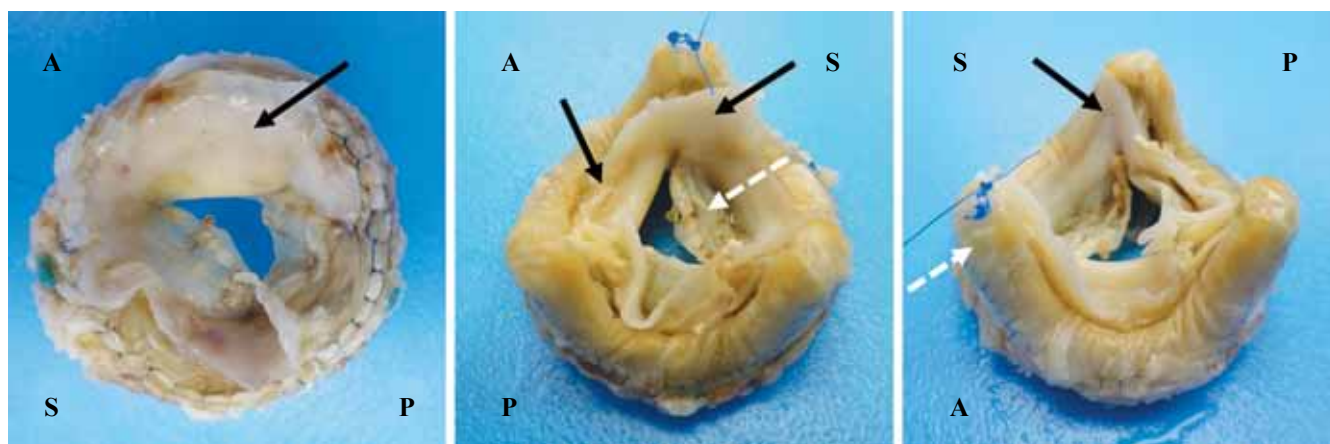


Рис. 2. Макропрепарат эксплантированного по причине дисфункции биопротеза. Стрелками указана собственная соединительная ткань реципиента, сформированная в процессе функционирования биопротеза: антериальная створка, заключенная в капсулу из соединительной ткани; фиксация соединительной тканью створок по стойкам каркаса. Пунктирными стрелками указаны участки с крупными кальцификатами

Fig. 2. Macro sample of the explanted failed bioprosthesis. The recipient's own connective tissue formed during function of the bioprosthesis is marked with arrows: the anterior leaflet is encased in connective tissue; connecting tissue covers the leaflets at the frame struts levels. Dashed arrows indicate the regions of large calcifications

Признаков первичной тканевой несостоятельности в виде разрывов, перфораций, утолщения створок без признаков кальцификации не выявлено.

Микрокомпьютерная томография

По результатам реконструкции томограмм, полученных методом микро-КТ в пределах створчатого аппарата, отмечено распределение кальцификатов в зонах кооптации и комиссур для всех створок. Наиболее массивная кальцификация отмечена для септальной створки, которая распространялась от зоны кооптации в направлении к куполу по естественным утолщениям створки (рис. 3). Минимальная кальцификация отмечена в постериальной створке. Массивные кальцификаты в антериальной створке были отмечены только в комиссуральных зонах.

Анализ на основе 3D-объемного рендеринга и проекции срезов, проходящих через центральную часть створки, позволил определить тотальную кальцификацию, расположенную по контуру полипропи-

ленового каркаса, а именно в биоматериале, который использовали для его обшивки: свиной и бычий перикарды (рис. 4 и 5).

Местами кальцификатами были заполнены технологические отверстия каркаса, используемые для фиксации элементов клапана на каркасе с помощью шовного материала. При этом по нижнему краю каркаса вдоль линии прохождения шовного материала определяются сформированные кальцификаты в виде наростов.

Согласно полученной гистограмме градаций серого, было выделено два основных пика в диапазоне 800–3700 для биоматериала и полипропиленового каркаса, 3700–10000 для кальцинатов. В соответствии с данными диапазонами было выполнено сегментирование. По результатам измерения объемов сегментированных тел были получены следующие значения: совокупный объем кальцинатов 729 мм³, биоматериала (за вычетом полипропиленового каркаса) 2438 мм³. Таким образом, соотношение кальций/биологическая ткань составило 0,299. В данных

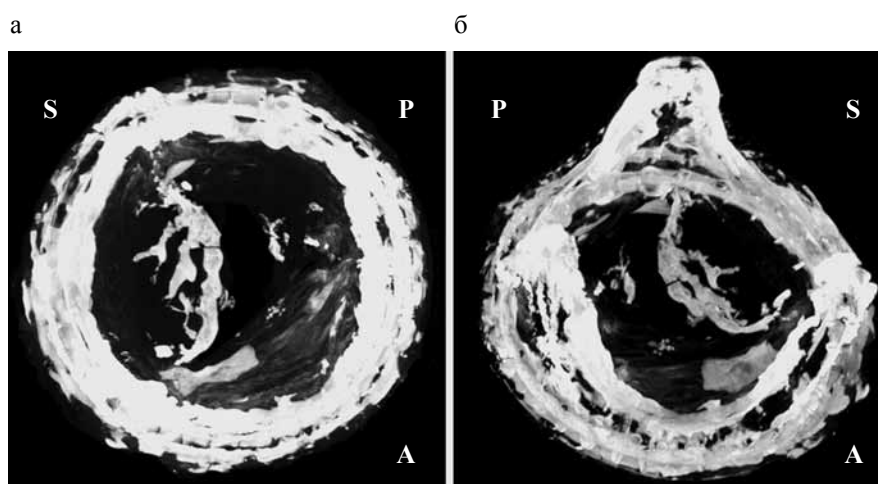


Рис. 3. Проекция максимальной интенсивности: а – 2D-проекция со стороны приточного отдела, б – 3D-объемный рендеринг

Fig. 3. Maximum intensity projection: а – 2D projection of the inflow side; б – 3D volume rendering

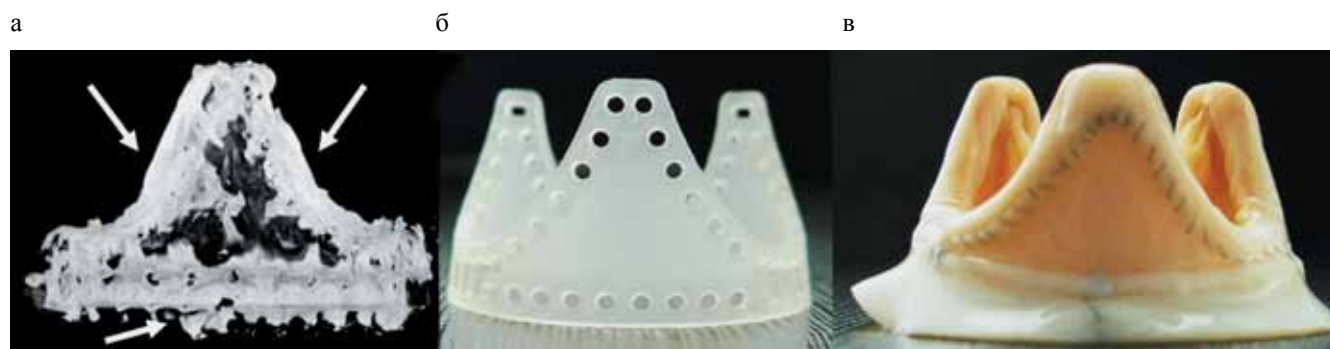


Рис. 4. Каркас биопротеза «ПериКор»: а – 2D-проекция максимальной интенсивности, кальцификаты отмечены стрелками; б – полипропиленовый каркас; в – вид интактного биопротеза

Fig. 4. The stent frame of the bioprosthesis «PeriCor»: а – 2D maximum intensity projection, calcifications are marked with arrows; б – the polypropylene frame; в – the intact bioprosthesis

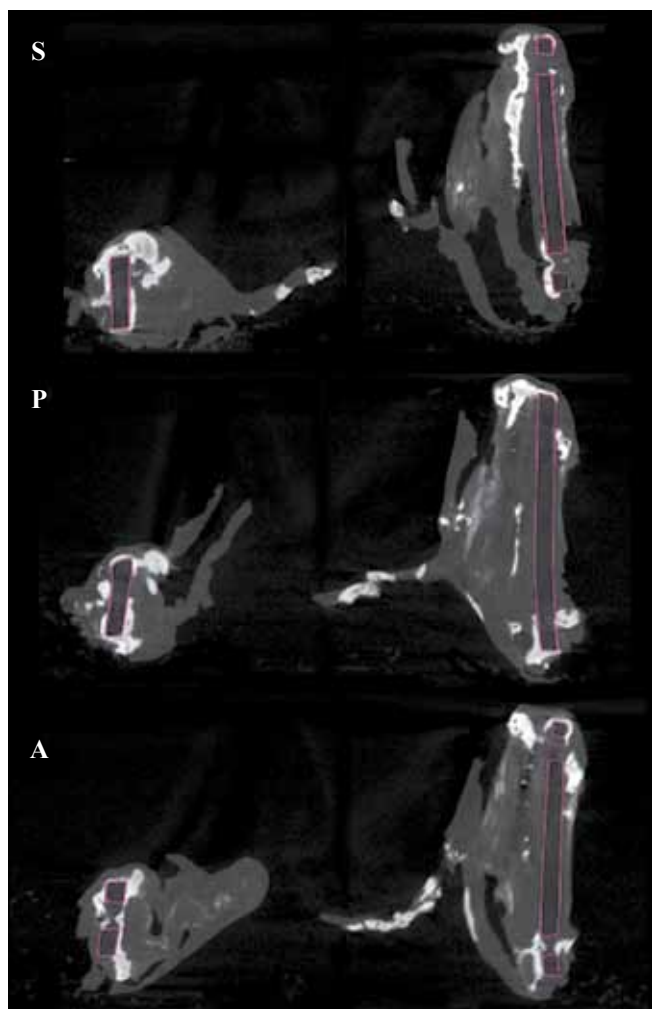


Рис. 5. Томограммы, соответствующие гистологическим срезам и принятому обозначению створок. Контур полипропиленового каркаса выделен красным. Стрелками отмечены кальцификация обшивки каркаса и заполненные кальцификатом технологические отверстия каркаса

Fig. 5. CT imaging corresponding to the histological sections and the accepted labeling of the leaflets. The polypropylene stent frame is marked with the red line. The arrows mark calcifications of the frame cloth and within the stent cages

расчетах не были учтены мелкие кальцификаты и в качестве биологического материала был посчитан паннус, имеющий идентичную с ним рентгенологическую плотность.

Гистологическое исследование

Кальцификация выявлена во всех биологических тканях, являющихся элементами биопротеза: в створках, сегментах ксеноаорты и в ксеноперикарде, используемом в качестве обшивки каркаса. Крупные конгломераты кальция в септальной створке отмечены в области свободного края и зоны кооптации, которые распространялись практически на всю толщу створки. Размеры данных кальцификатов составляли $1245,38 (894,46; 1680,02) \times 663,76$

$(565,85; 818,99)$ мкм и $1183,17 (783,03; 1879,52) \times 695,21 (627,2; 847,21)$ мкм соответственно. Ближе к основанию створки отмечены мелкие кальцификаты, не составляющие единого конгломерата, расположенные в поверхностных слоях как приточного, так и выводного отделов. Со стороны выводного отдела кальцификация была отмечена вдоль участка створки, фиксированного (подпаянного) к каркасу собственной соединительной тканью пациента. Кальцификация также отмечена и в стенке ксеноаорты, и в ксеноперикарде, и в собственной соединительной ткани пациента, образованной на биопротезе в процессе функционирования и фиксирующей данную створку к каркасу (рис. 3).

Расположение кальцификатов в постериальной створке было аналогично септальной створке. Более крупный конгломерат кальция размером $255,92 (220,32; 307,06) \times 143,44 (130,52; 177,64)$ отмечен в зоне кооптации в толще створки. Ближе к основанию створки в поверхностных слоях были расположены более мелкие кальцификаты, не объединенные в единый конгломерат, но имеющие большую выраженность со стороны выводного отдела. При этом с обеих поверхностей створок в зоне крупных кальцификатов отмечены остатки биологической ткани без признаков кальцификации.

В anteriальной створке наблюдали кальцификацию по всему объему створки с более равномерным распределением, чем в септальной и постериальной створках. При этом большая концентрация кальцификатов с более плотным расположением отмечена, так же как и для септальной и постериальной створок, в зоне кооптации со смещением к куполу створки. Кроме того, от данного участка к основанию в предповерхностном слое кальцификация была более выраженная, чем в толще ткани. Аналогично постериальной створке кальцификация также отмечена в сегменте ксеноаорты и ксеноперикарде. Кальцификаты, выявленные в соединительно-тканной капсуле, в большей степени локализованы со стороны выводного отдела. Стоит отметить, что толщина соединительно-тканной капсулы, изолирующей створку от контакта с кровью, варьировала от 300 мкм со стороны приточного отдела до 1200 мкм со стороны выводного (рис. 6).

Методом световой микроскопии были идентифицированы кальцификаты размером менее 5 мкм, которые не выявлены методом микро-КТ из-за недостаточной разрешающей способности.

Во всех створках отмечено присутствие клеток, преимущественно фибробластического типа, и единичных форменных элементов крови, которые в основном были локализованы в поверхностных слоях створок в участках без признаков кальцификации. В септальной створке клетки были расположены на протяжении всей створки со стороны выводного и

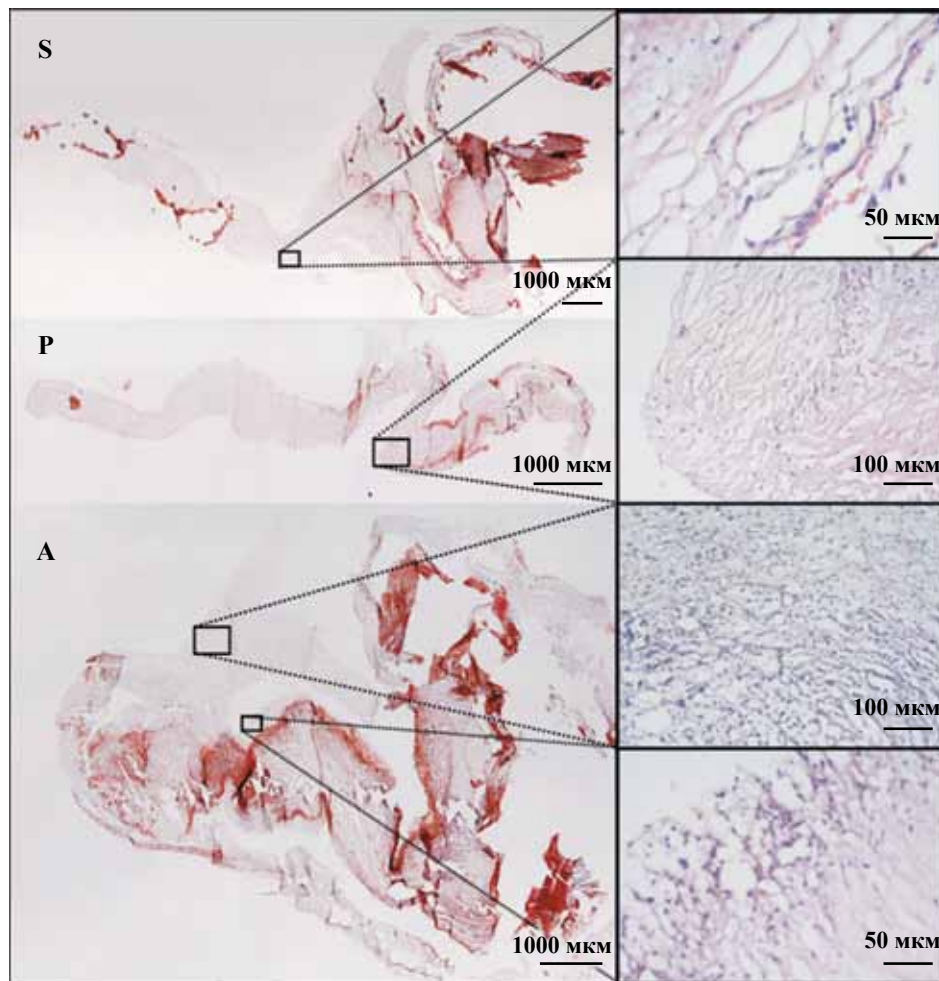


Рис. 6. Центральная часть створок (от свободного края до основания) биопротеза «ПериКор», эксплантированного по причине дисфункции в трикуспидальной позиции, слева окраска ализариновым красным С, справа – гематоксилином и эозином. S – септальная, P – постериальная, A – anteriальная створки

Fig. 6. The central portion of the leaflets (from free edge to base) of the failed PeriCor bioprosthesis, explanted from the tricuspid position; Alizarin red C staining on the left, hematoxylin and eosin staining on the right. S – septal leaflet, P – posterior leaflet, A – anterior leaflet

приточного отделов между крупными кальцификатами, а также в зоне купола створки до участка с мелкими кальцификатами. В постериальной створке клетки присутствовали в небольшом участке со стороны приточного отдела между зоной кооптации и куполом створки. В куполе септальной и постериальной створок клетки отмечены по всей толщине. В паннуса выявлено много клеток фибробластического типа и иммунокомпетентных. В anteriальной створке клетки отмечены со стороны приточного отдела от зоны кооптации к свободному краю и со стороны выводного отдела в куполе створки. При этом окраска по Граму была отрицательной для всех биологических структур биопротеза и паннуса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Регенеративные процессы при разнообразных повреждениях имеют прямую зависимость от возраста пациента. У детей регенерация тканей проте-

кает тем интенсивнее, чем моложе ребенок, с возрастом происходит замедление данных процессов [6]. Во время операции по замене естественного клапана сердца биопротезом происходит неизбежная травматизация эндокарда, что, в свою очередь, запускает естественную реакцию организма, конечным результатом которой является образование соединительной ткани по типу рубца на месте иссеченного клапана [7, 8]. Однако разрастание соединительной ткани – образование паннуса – зачастую приводит к нежелательным последствиям как для механических [9], так и биологических протезов клапанов сердца [10–13]. Кроме того, типичной защитной реакцией организма на внедрение инородного тела является образование вокруг него соединительно-тканной капсулы – инкапсуляция. Выраженность данной капсулы зависит как от биосовместимости объекта, так и от индивидуальных особенностей иммунной системы организма. Образование паннуса с полной инкапсуляцией створ-

ки исследуемого биопротеза может быть следствием более выраженной реакции организма по причине молодого возраста пациента, особенностью которого являются ускоренные метаболические и более выраженные иммунные процессы, что также является неким ограничением более широкого использования биологических протезов в данной когорте пациентов.

По литературным данным, в составе паннуса определяют коллагеновые волокна, фибронектин и клетки фибробластического типа, которые и формируют межклеточный матрикс [8, 11, 12], что сопоставимо с полученными результатами. Однако в настоящем исследовании помимо клеток фибробластического типа в паннусе отмечено и присутствие иммунокомпетентных клеток, которые являются признаками воспалительного процесса и в конечном итоге провоцируют разрастание данного образования. При этом для коллагеновых волокон в составе паннуса отмечено более плотное расположение и отсутствие характерной извитости, вследствие чего происходит формирование жесткой структуры [12]. Инкапсуляция антериальной створки привела к ее абсолютному исключению из функционирования с образованием стенозирующего эффекта. Данный эффект был усилен фиксацией соединительной тканью створок по стойкам каркаса, ограничивающей их функциональность.

Несмотря на наличие антикальциевой обработки биопротеза, через 5 лет и 8 месяцев функционирования в его биологических элементах было отмечено присутствие кальцификатов. Кальцификации были подвержены и антериальная створка, изолированная от контакта с кровью соединительно-тканной капсулой, и обшивка каркаса, изолированная от кровотока сегментом аорты. По локализации участки с более выраженной кальцификацией в изолированной створке были сопоставимы с участками в постериальной и септальной створках, что, в свою очередь, может быть свидетельством идентичных условий, в которых началось формирование кальцификатов, до того как данная створка была инкапсулирована. В то же время степень развития кальцификатов, отсутствие единого крупного конгломерата в антериальной створке, которая некоторое время была исключена из функционирования биопротеза и не подвергалась циклическому нагружению, может свидетельствовать о роли механической нагрузки не только на формирование, но и на скорость роста кальцификатов. Наличие остатков материала ксеностворок вокруг сформированных крупных кальцификатов характеризует данную кальцификацию как внутреннюю [14, 15], а отсутствие клеток реципиента вблизи мелких кальцификатов – как дистрофическую или пассивную [16]. Формирование и рост кальцификатов сопровождаются замещением органической составляющей на кристаллы фосфата кальция, что,

безусловно, оказывает влияние на структуру биоматериала и приводит к повышению жесткости и хрупкости кальцинированной ткани [15]. Массивная кальцификация, отмеченная по периметру каркаса с заполнением технологических отверстий и расположению по направлению шовного материала, позволяет сделать предположение о некой роли шовного материала в активации процессов кальцификации, однако данная гипотеза требует более детального исследования.

В целом можно отметить, что сформированный паннус и кальцификация створчатого аппарата приводят к уменьшению площади эффективного отверстия клапана, что, в свою очередь, способствует перераспределению напряжения на створчатом аппарате, повышению давления закрытия (гемодинамическому стрессу), увеличению градиента давления на клапане, и как следствие, к возрастанию степени несостоятельности клапана. Стоит отметить, что массивные кальцификаты, выявленные в обшивке каркаса, не оказывали влияния на гемодинамические характеристики клапана. Таким образом, результаты настоящего исследования ставят под сомнение общепризнанную теорию кальций-обусловленных дисфункций биопротезов клапанов сердца в детской когорте пациентов [4, 5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании данных, полученных в настоящем исследовании, можно сделать заключение, что несмотря на выраженную кальцификацию всех структур данного биопротеза, несостоятельность створчатого аппарата в первую очередь обусловлена разрастанием собственной соединительной ткани реципиента, что позволяет классифицировать дисфункцию как паннус-обусловленную. Можно предположить, что характер дисфункций связан с особенностью воспалительного ответа пациента дошкольного возраста, однако подобные дисфункции требуют дальнейшего изучения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Бокерия ЛА, Гудкова РГ. Сердечно-сосудистая хирургия – 2015. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева. 2016: 208. Bokerija LA, Gudkova RG. Cardiovascular surgery – 2015. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. M.: NCSSH im. A.N. Bakuleva 2016: 208. [in Russ].
2. Burri M, Vogt MO, Hörer J, Cleuziou J, Kasnar-Samprec J, Kühn A et al. Durability of bioprostheses for the tricuspid valve in patients with congenital heart disease.

- Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2016; 50 (5): 988–993. doi: 10.1093/ejcts/ezw094.
3. Сагатов ИЕ. Протезирование клапанов сердца у детей и подростков: непосредственные результаты и их обсуждение. *Вестник КазНМУ.* 2014; 4: 204–206. Sagatov IE. Protezirovanie klapanov serdtsa u detey i podrostkov: neposredstvennyye rezul'taty i ikh obsuzhdenie. *Vestnik KazNMU.* 2014; 4: 204–206. [in Russ].
 4. Горбатов ЮН, Наберухин ЮЛ, Ленко ЕВ, Омельченко АЮ, Хапаев ТС, Жалнина ЕВ и др. Результаты протезирования трикуспидального клапана различными видами протезов у детей. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2012; 2: 9–14. Gorbatykh YuN, Naberukhin YuL, Len'ko EV, Omel'chenko AYU, Khapaev TS, Zhalnina EV i dr. Rezul'taty protezirovaniya trikuspidal'nogo klapana razlichnymi vidami protezov u detey. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya.* 2012; 2: 9–14. [in Russ].
 5. Bartlett HL, Atkins DL, Burns TL, Engelkes KJ, Powell SJ, Hills CB et al. Early outcomes of tricuspid valve replacement in young children. *Circulation.* 2007; 115 (3): 319–325. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618652.
 6. Alt EU, Senst C, Murthy SN, Slakey DP, Dupin CL, Chaffin AE et al. Aging alters tissue resident mesenchymal stem cell properties. *Stem. Cell Res.* 2012; 8 (2): 215–225. doi: 10.1016/j.scr.2011.11.002.
 7. Anderson JM. Biological Responses to Materials. *Annual Review of Materials Research.* 2001; 31: 81–110. doi: org/10.1146/annurev.matsci.31.1.81.
 8. Mazzarella G, Bianco A, Lucariello A, Savarese L, Fiumarella A, Cerasuolo F et al. Cardiovascular prosthetic surgery: an analysis of cellular and molecular patterns underlying valve implantation failure. *In Vivo.* 2012; 26 (2): 271–275.
 9. Karakoyun SL, Gu Rsoy OM, Kalçık M., Coban Kökten S, Ozkan M. Alternative causes of bioreaction to prosthetic heart valves: three cases with pannus formation. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2014; 42 (1): 64–67. doi: 10.5543/tkda.2014.22737.
 10. Butany JW, Kesarwani R, Yau TM, Singh G, Thangaroppan M, Nair V et al. The role of pannus in the longevity of an Ionescu-Shiley pericardial bioprosthesis. *J. Card. Surg.* 2006; 21 (5): 505–507. doi: 10.1111/j.1540-8191.2006.00286.x.
 11. Oda T, Kato S, Tayama E, Fukunaga S, Akashi H, Aoyagi S. Pannus overgrowth after mitral valve replacement with a Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis. *J. Artif. Organs.* 2009; 12 (1): 55–57. doi: 10.1007/s10047-008-0445-0.
 12. Miura T, Hazama S, Iwasaki K, Izumi K, Matsukuma S, Eishi K. A rapid structural degeneration of a porcine mitral valve. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 93 (5): e113–e114. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.11.022.
 13. Горбатов ЮН, Наберухин ЮЛ, Жалнина ЕВ, Омельченко АЮ, Ленко ЕВ и др. Протезирование трикуспидального клапана у детей: непосредственные и отдаленные результаты. *Сибирский медицинский журнал.* 2011; 26 (1): 81–85. Gorbatykh YuN, Naberukhin YuL, Zhalnina EV, Omel'chenko AYU, Len'ko EV i dr. Protezirovanie trikuspidal'nogo klapana u detey: neposredstvennyye i otdalennyye rezul'taty. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2011; 26 (1): 81–85. [in Russ].
 14. Pettenazzo E, Deiwick M, Thiene G, Molin G, Glasmaier B, Martignago F et al. Dynamic in vitro calcification of bioprosthetic porcine valves evidence of apatite crystallization. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2001; 121 (3): 500–509. doi: 10.1067/mtc.2001.112464.
 15. Пухов ДЭ, Васильев СВ, Зотов АС, Ильин МВ, Рудый АС. Микроморфология, состав, особенности локализации минеральных отложений створок аортальных клапанов по данным сканирующей электронной микроскопии и рентгенодифракционного анализа. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.* 2014; 9 (1): 23–30. Puhov DJe, Vasil'ev SV, Zotov AS, Il'in MV, Rudyy AS. Micromorphology, composition, features of localization of mineral deposits of leaflets of aortic heart valves according to scanning electron microscopy and X-ray diffraction analysis. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2014; 9 (1): 23–30. [in Russ].
 16. Hutcheson JD, Goettsch C, Rogers MA, Aikawa E. Revisiting cardiovascular calcification: A multifaceted disease requiring a multidisciplinary approach. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2015; 46: 68–77. doi: 10.1016/j.semcdb.2015.09.004.

Статья поступила в редакцию 22.05.2018 г.
The article was submitted to the journal on 22.05.2018