

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-75-83

АНАЛИЗ ПРИЧИН ДИСФУНКЦИЙ БИОПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА НА ПРИМЕРЕ ДИСФУНКЦИИ БИОПРОТЕЗА «ЮНИЛАЙН»

Т.В. Глушкова¹, Е.А. Овчаренко¹, М.А. Резвова¹, К.Ю. Клышников¹, А.В. Батрагин²,
Ю.А. Кудрявцева¹, Л.С. Барбараш¹

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 первичной тканевой несостоятельности, кальцификации, бактериальной контаминации и паннуса в структуру дисфункций биопротезов клапанов сердца. **Материал и методы.** Оценку дегенеративных изменений биопротеза «ЮниЛайн», эксплантированного из митральной позиции, осуществляли на основании макроскопического описания, метода световой и электронной сканирующей микроскопии, а также метода микрокомпьютерной томографии (микро-КТ). Метод световой микроскопии использовали для анализа клеточного состава, присутствия бактерий, соллокализации кальцификатов и клеток реципиента. Сканирующую электронную микроскопию применяли с целью подтверждения наличия бактерий. Оценку деформации элементов биопротеза, распределения кальцификатов и количественного объема кальцификата в структуре биоматериала проводили по данным микро-КТ. **Результаты.** При изучении биопротеза в числе причин дисфункций было отмечено присутствие паннуса, кальцификации, первичной тканевой несостоятельности и бактериальной контаминации. Со стороны приточного отдела паннус отмечен с заходом на створки, со стороны выводного отдела паннус представлен массивным образованием, расположенным по контуру каркаса. Основное расположение кальцификатов отмечено в комиссуральной зоне и в куполе створок, общий объем кальцината составил 1/3 часть от биологической составляющей биопротеза. По результатам исследования обозначена взаимосвязь кальцификации и напряженно-деформативного состояния элементов биопротеза. Выявлена несимметричная деформация каркаса и створок биопротеза с утолщением створок в 1,5 раза. В участках с разрыхлением и фрагментацией коллагеновых и эластических волокон отмечено наличие форменных элементов крови, в основном эритроцитов и нейтрофилов. В поверхностных слоях присутствовали эндотелиальные клетки и клетки фибробластического типа. В местах скопления клеток и бактерий признаков начала кальцификации не выявлено. **Заключение.** По результатам исследования можно предположить, что первичная тканевая несостоятельность, кальцификация, бактериальная контаминация и паннус вносят независимый вклад в процесс формирования дисфункции биопротезов клапанов сердца.

Ключевые слова: биопротезы клапанов сердца, дисфункция биопротеза, кальцификация, паннус, первичная тканевая несостоятельность, инфекционный эндокардит.

THE ANALYSIS OF CAUSES OF BIOPROSTHETIC VALVE DYSFUNCTION: THE EXAMPLE OF «UNILINE» BIOPROSTHESIS

T.V. Glushkova¹, E.A. Ovcharenko¹, M.A. Rezvova¹, K.Yu. Klyshnikov¹, A.V. Batrugin²,
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 primary tissue failure, calcification, bacterial contamination and pannus to bioprosthetic valve dysfunction. **Materials and methods.** To evaluate degenerative changes of the «UniLine» bioprosthesis explanted from the mitral position with macroscopic examination, light and scanning electron

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

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

microscopy, and micro-computed tomography (micro-CT). Light microscopy was used to analyze cell composition, the presence of bacteria, the localization of calcific deposits and recipient cells. Scanning electron microscopy allowed confirming the presence of bacteria. Micro-CT was used to evaluate the deformation of the bioprosthetic elements, the distribution of calcific deposits and their volume in the valve tissue. **Results.** The presence of pannus, calcification, primary tissue failure and bacterial contamination were found among the causes leading to bioprosthetic dysfunction. Prosthetic leaflets showed pannus growth from the inflow tract. Excessive circumferential pannus extended into outflow tract. Calcific deposits were mostly localized in the commissural zone and the central portion of the leaflets. The total volume of calcification accounted for 1/3 of the bioprosthetic tissue component. The relationship between calcification and stress-strain properties of the bioprosthetic elements has been indicated. The asymmetric deformation of the bioprosthetic stent frame and leaflets with 1.5-fold thickening of the last has been found. The areas with loose and fragmented collagen and elastic fibers contained red blood cells and neutrophils. Endothelial cells and fibroblastic cells were present in the outer surface layers. There were no signs of calcification in the areas accumulating cells and bacteria. **Conclusion.** We can assume that primary tissue failure, calcification, bacterial contamination and pannus independently contribute to the onset of bioprosthetic heart valve dysfunction.

Key words: heart valve bioprosthesis, bioprosthetic dysfunction, calcification, pannus, primary tissue failure, infective endocarditis.

ВВЕДЕНИЕ

Количество пациентов, нуждающихся в проведении повторных операций на клапанном аппарате сердца по причине дисфункций ранее имплантированных протезов, неуклонно увеличивается ввиду постоянного роста популяции оперированных больных. Ежегодно в РФ с использованием биопротезов выполняют 2400 операций протезирования клапанов сердца, при этом до 26,4% пациентов подвергаются повторной операции по поводу дисфункции биопротезов [1]. Вместе с тем повторные клапанные коррекции сопряжены с повышенным риском летальности и осложнений ввиду необходимости повторного доступа к сердцу в условиях измененной анатомии, развившегося спаечного и рубцового процесса, более выраженной сердечной патологии, усугубления сопутствующей патологии, увеличения возраста пациента. На долговечность биопротеза оказывают влияние пациентоопосредованные факторы, конструктивные особенности биопротеза и способы химической обработки биоматериала [2]. Несмотря на огромное разнообразие биологических протезов, эффективные способы обработки биоматериала, позволяющие радикально решить проблему долговечности биопротезов, не найдены. Поэтому исследования, выявляющие причины дегенеративных изменений биопротезов для формирования расширенного представления о механизме развития дисфункции, не теряют своей актуальности и в настоящее время.

В качестве причин дисфункций признаны первичная тканевая несостоятельность, кальцификация, паннус, инфекционный эндокардит [3–6]. Однако исследователи, изучая дисфункции биопротезов, как правило, делают акцент на одном из процессов. Анализ указанных факторов в совокупности в пределах одного биопротеза позволит оценить вклад каждого, а также последовательность их развития и взаимосвязь.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали биологический протез клапана сердца «ЮниЛайн» (ЗАО «НеоКор», Россия), эксплантированный по поводу дисфункции в митральной позиции. Возраст пациента на момент протезирования – 56 лет. Срок функционирования биопротеза в организме пациента составил 5 лет. После иссечения биопротез был помещен в раствор 4% забуференного параформальдегида, произведено макроскопическое описание удаленного биопротеза.

Гистологическое исследование

Структурные изменения биологического материала в процессе функционирования биопротеза оценивали методом световой микроскопии с использованием микроскопа Axio Imager.A1 (Zeiss, Германия). Обработку изображений производили с помощью программы AxioVision (Zeiss, Германия). В исследовании использовали центральную часть створок от свободного края до основания. Для сопоставления расположения кальцификатов, клеток реципиента и бактерий в пределах одного фрагмента створок были приготовлены серийные срезы с последовательным расположением срезов на предметные стекла для каждого вида окраски. Срезы толщиной 4–6 мкм готовили на криотоме Microm HM 525 (Thermo Scientific, Германия). Для идентификации кальцификатов на микроструктурном 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. Измерение толщин био-

материала и размеров кальцификатов производили на 10 серийных срезах для каждого образца.

Сканирующая электронная микроскопия

Метод сканирующей электронной микроскопии использовали как дублирующий окраску по Граму для подтверждения наличия или отсутствия бактерий в структурах биопротеза.

Образцы биоматериала фиксировали в 2% растворе глутарового альдегида. После этого производили постфиксацию в течение 4 ч в 1% растворе OsO_4 , затем образцы отмывали 0,1 М фосфатным буфером и производили дегидратацию в спиртах восходящей концентрации: от 30 до 100% по 10–15 мин в каждом. Далее образцы досушивали в термостате, монтировали на специальные столики и методом ионного распыления наносили золото-палладиевое покрытие, используя вакуумный пост Emitech SC 7640 (Quorum Technologies, Англия). Анализ структуры биоматериала проводили на сканирующем электронном микроскопе S-3400N (Hitachi, Япония).

Микрокомпьютерная томография

Оценку деформации элементов биопротеза, распределения и объема кальцификатов осуществляли методом микро-КТ с использованием опытной модели томографа «Орел-МТ» (Томский политехнический университет, Томск) с разрешающей способностью 25,4 мкм. Реконструкцию полученных томограмм и сегментирование в соответствии с грациями серого выполняли с использованием программного обеспечения Mimics (Materialise, США). В процессе измерений деформации биопротеза на томограммах, со-

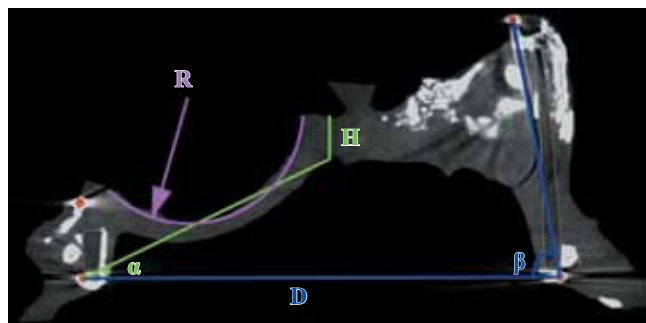


Рис. 1. Основные параметры, измеряемые на полученных томограммах

Fig. 1. The main parameters assessed on the micro-CT images

ответствующих плоскостям гистологических срезов, оценивали следующие показатели: H – высота зоны кооптации, α – угол провисания створки, R – радиус кривизны створки, D – диаметр каркаса, β – угол наклона стойки проволочного каркаса протеза (рис. 1).

Для проведения объемного рендеринга, построения проекций максимальной интенсивности и усредненных проекций использовали программное обеспечение Amira (FEI, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Макроскопическое описание эксплантированного биопротеза

На стойках каркаса и на самом каркасе выявлены признаки массивного фиброза с заходом на створки – формирование паннуса (рис. 2). Большая площадь наползания фиброзной ткани на створки отмечена

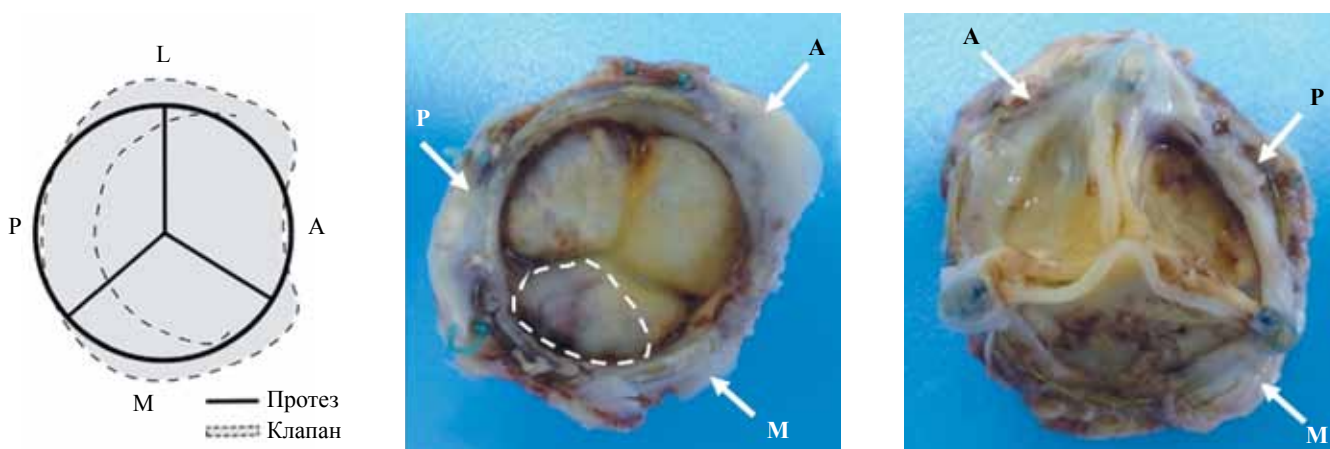


Рис. 2. Схема расположения биопротеза в митральной позиции. Макропрепарат эксплантированного по причине дисфункции биопротеза (вид с приточной и выводной сторон): А – антериальная, Р – постериальная, М – медиальная створки. Стрелки указывают паннус. С приточной стороны пунктиром отмечена фиброзная ткань, сформированная на поверхности створки

Fig. 2. Bioprosthesis in the mitral position. A macro specimen made from the explanted failed bioprosthesis (view from inflow and outflow portions): A – anterior leaflet, P – posterior leaflet, M – medial leaflets. Pannus is indicated with arrows. Fibrous tissue extended to the leaflet is indicated with a dotted line from the inflow portion

с приточной стороны. В свою очередь, с выводной стороны паннус был более массивный по толщине, но локализован только по основанию створок. Также отмечено незначительное зарастание фиброзной тканью створок по верхушкам стоек каркаса. Для всех створок наблюдали утолщение с потерей эластичности.

По расположению биопротеза относительно анатомии естественного митрального клапана было принято следующее обозначение створок биопротеза: А – антериальная, Р – постериальная, М – медиальная (рис. 2).

Между тремя створками были отмечены различия по степени кальцификации. Более массивную кальцификацию, занимающую практически всю площадь, наблюдали для постериальной створки, в которой свободными от кальцификатов были только основание и свободный край до зоны кооптации, исключая комиссуральную зону. Медиальная створка была кальцинирована в комиссуральной зоне, смежной с постериальной створкой. При этом кальцификат занимал площадь от комиссуральной зоны до купола, свободный край был без признаков кальцификации. В антериальной створке отмечены небольшие кальцификаты, расположенные в комиссуральных зонах и в куполе со смещением в сторону основания.

Микрокомпьютерная томография

Томограмма среза, проходящего через центр медиальной створки (М-срез) (рис. 3), продемонстри-

ровала несимметричность свободного края створки, и как следствие, нарушение геометрии зоны кооптации. Высота зоны кооптации медиальной створки составила 2,14 мм, для постериальной и антериальной створок – 3,42 и 3,12 мм соответственно. Для постериальной створки был отмечен наименьший радиус кривизны – 22,0 мм и угол провисания – 22,7°. Аналогичные показатели для медиальной и антериальной створок составили 6,15 мм, 30,9° и 7,20 мм, 26,0° соответственно.

Постерио-антериальная стойка проволочного каркаса в большей степени отклонялась от исходного значения (84°). Угол наклона для данной стойки составил 73,4°. Для медиально-антериальной и постерио-медиальной стоек угол наклона составил 80,0° и 79,7° соответственно. Диаметр каркаса во всех трех срезах незначительно отклонялся от исходного 30,48 мм: 30,68 (М-срез), 30,22 мм (А-срез) и 28,96 (Р-срез) (рис. 3).

По результатам микро-КТ, кальцификации в большей степени была подвержена постериальная створка, медиальная створка была кальцинирована преимущественно со стороны постерио-медиальной стойки. Объемный рендеринг позволил наглядно визуализировать кальцинаты в области стоек каркаса (рис. 4).

Согласно полученной гистограмме градаций серого, было выделено два основных пика в диапазоне 800–3700 для биоматериала и полипропиленового кар-

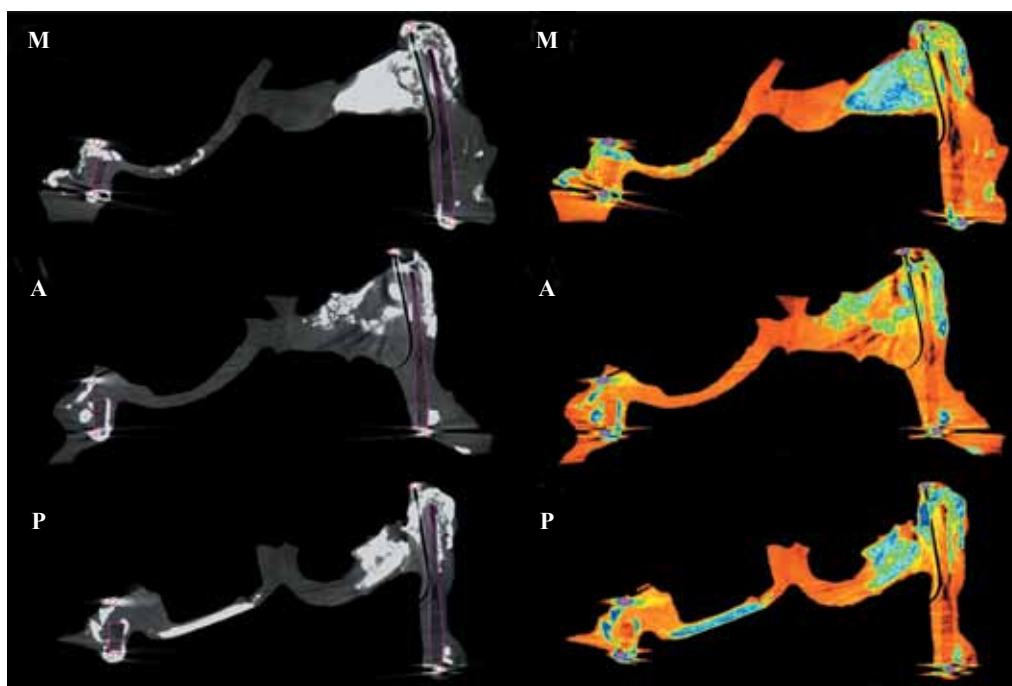


Рис. 3. Томограммы, соответствующие гистологическим срезам и принятому обозначению створок (на ч/б снимках красной линией показан контур проволочного нитинолового каркаса, фиолетовой – контур полипропиленового каркаса)

Fig. 3. Micro-CT images, corresponding to histological sections and accepted designation of the heart valve leaflets (black and white images: red line marks the nitinol frame, purple line marks the polypropylene frame)

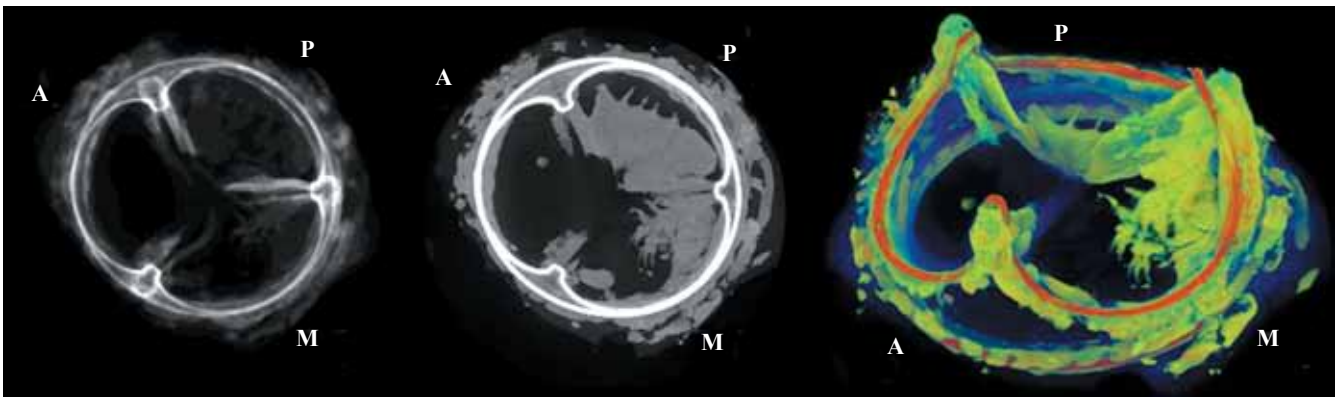


Рис. 4. Двумерная усредненная проекция, 2D-проекция максимальной интенсивности и 3D-псевдо-цветной объемный рендеринг

Fig. 4. Two-dimensional average image, 2D maximum intensity projection and 3D pseudo-color volumetric rendering

каса, 3700–10 000 для кальцинов, 10 000–65 535 для проволочного каркаса. В соответствии с данными диапазонами было выполнено сегментирование. Общая площадь поверхности сетки кальцинов составила 4640 мм². По результатам измерения объемов сегментированных тел были получены следующие значения: совокупный объем кальцинов 1499,68 мм³, проволочного каркаса 67,76 мм³, биоматериала (за вычетом полипропиленового каркаса) 4918,5 мм³. Таким образом, соотношение кальций / биологическая ткань составило 0,305.

Гистологическое исследование и сканирующая электронная микроскопия

В центральной части постериальной и медиальной створок выявлены массивные кальцификаты протяженностью до 8,5 и 5 мм соответственно, локализованные в куполе створок. Толщина кальцификатов варьировала от 0,3 до 0,68 мм. В основании медиальной створки (в участке, примыкающем к каркасу) отмечена кальцификация, не имеющая локализационной связи с кальцином купола створки.

Максимальная толщина кальцинированных участков постериальной и медиальной створок достигала 1,01 и 1,46 мм соответственно, что превысило исходную толщину створки в 1,2 и 1,9 раза соответственно ($p < 0,05$). На поверхности медиальной створки со стороны приточного отдела наряду с остатками перикарда отмечена фиброзная ткань толщиной 0,2 мм, расположенная монолитным слоем от основания створки вдоль всего кальцификата. В свободном крае постериальной створки не выявлено признаков кальцификации, однако толщина данного участка была увеличена относительно исходной в 3,4 раза ($p < 0,05$) и составила 2,64 мм.

В основании и на границе с кальцификатом постериальной и медиальной створок, а также в свободном

крае постериальной створки выявлены дегенеративные изменения биоматериала, такие как разрыхление и фрагментация коллагеновых и эластических волокон. На данных участках отмечено присутствие клеток крови: эритроцитов, нейтрофилов, единичных эозинофилов (рис. 5). При этом признаков гемолиза, активного фагоцитоза и воспаления на данных участках не выявлено. Наличие в ткани клеток крови также отмечено в поверхностных слоях ткани с приточной поверхности всех створок биопротеза. В зонах скопления клеток, как с поверхности, так и в толще ткани, признаков начала процесса кальцификации не обнаружено.

Единичные клетки фибробластического типа выявлены в поверхностных слоях створок, их более массовое присутствие отмечено в паннуса: ближе к поверхности данные клетки по фенотипу можно отнести к фибробластам, в более глубоких слоях, ближе к ткани биопротеза, – к фиброцитам. На поверхности створок местами отмечена эндотелиальная выстилка.

Антериальная створка в центральной части также не имела признаков кальцификации, при этом толщина створки была увеличена относительно исходной в области свободного края в 1,96 и купола в 1,25 раза ($p < 0,05$), составив 1,51 и 0,96 мм соответственно. В основании створки достоверного увеличения толщины не наблюдали. Толщина паннуса в основании створки со стороны выводного отдела составила 0,91 мм. Утолщение створки было без признаков кальцификации и разрыхления, напротив, на данных участках отмечено уплотнение структур биологического материала с признаками гомогенизации. В данных участках получена положительная окраска по Граму, а методом сканирующей электронной микроскопии выявлено наличие объектов, по форме и размерам (от 0,5 до 1,5 мкм) напоминающих стафилококки (рис. 6). Активной клеточной реакции вблизи бактериальной контаминации не выявлено.

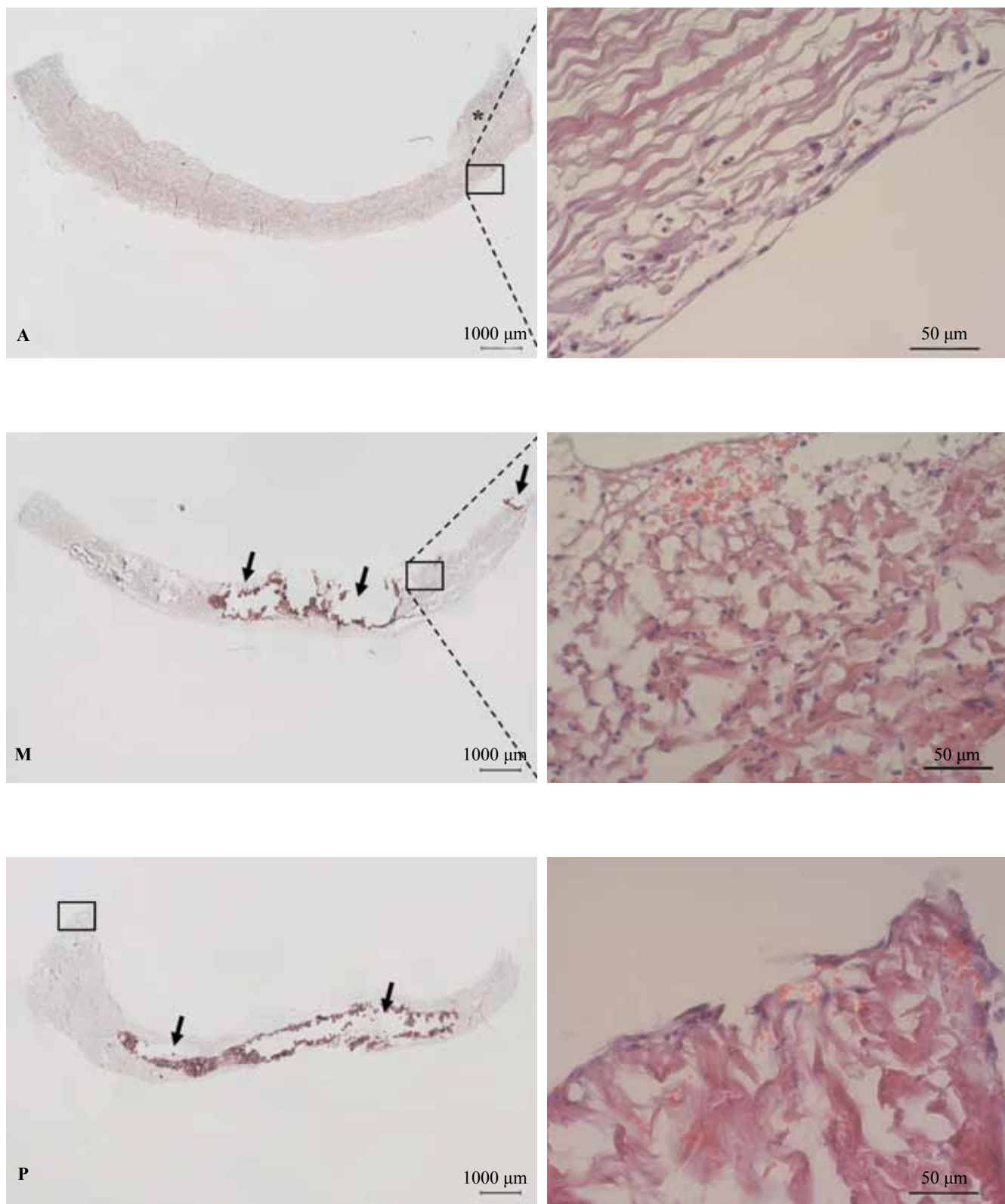


Рис. 5. Криостатные срезы центральной части створок эксплантированного биопротеза. Слева представлены препараты створок от свободного края (слева) до основания (справа), окраска ализариновым красным С, $\times 50$. А – антериальная створка, в основании створки паннус (*); М – медиальная створка; Р – постериальная створка. Кальцификат бурого цвета, указан стрелками. Справа препараты с присутствием клеток крови и фибробластоподобных клеток, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 5. Cryostat sections of bioprosthetic leaflet central part. The left image – the leaflet sections from the free edge (on the left) to the base (on the right), alizarin red S staining, $\times 50$. А – anterior leaflet with pannus in its base (*); М – medial leaflet; Р – posterior leaflet. Arrows indicate dark brown calcific deposits. Blood cells and fibroblast-like cells within the leaflet tissue are presented on the right, hematoxylin and eosin staining, $\times 400$

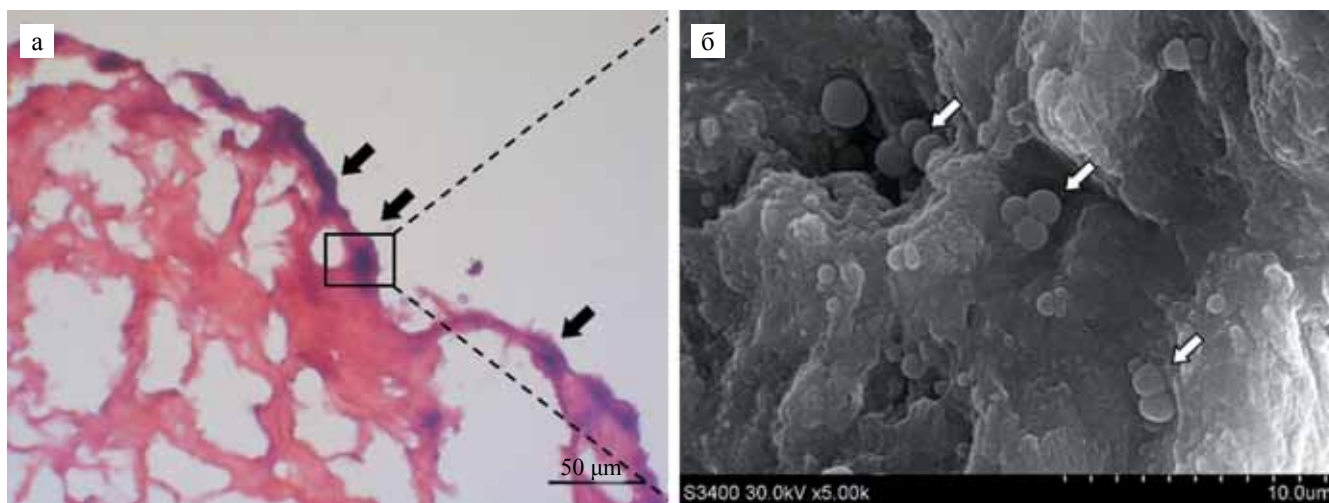


Рис. 6. Антериальная створка: а – криостатный срез с окраской по Граму; в поверхностном слое отмечены колонии бактерий; $\times 400$; б – сканирующая электронная микроскопия участка створки, эквивалентного участку с положительной окраской на бактерии; стрелками указаны бактерии

Fig. 6. Anterior leaflet: а – a gram-stained cryostat section; colonies of bacteria are found in the outer surface layer; $\times 400$; б – SEM images of the leaflet section corresponding to the gram stain positive section; arrows indicate bacteria

ОБСУЖДЕНИЕ

Операция по замене естественного клапана сердца биопротезом запускает естественную реакцию организма с образованием соединительной ткани по типу рубца на месте иссеченного клапана [7]. Образование соединительно-тканной капсулы является типичной защитной реакцией организма на внедрение инородного тела [8], однако разрастание соединительной ткани (паннуса) зачастую приводит к нежелательным последствиям как для механических [9], так и биологических протезов клапанов сердца [3, 10, 11]. В составе паннуса определяют коллагеновые волокна, фибронектин и клетки фибробластического типа [10, 11]. Коллагеновые волокна формируют жесткую структуру за счет плотности расположения и отсутствия необходимой извитости. При этом объемное образование паннуса со стороны выводного отдела уменьшает площадь эффективного отверстия клапана, а фиброзная ткань, образованная на поверхности створок, придает дополнительную жесткость створчатому аппарату, снижая его подвижность [3], приводя к перераспределению напряжения на створчатом аппарате. Данные изменения закономерно приводят к повышению давления закрытия (гемодинамическому стрессу) и увеличению градиента давления на клапане [11]. Кроме того, вследствие значительной асимметричной деформации стоек каркаса с изменением угла наклона и растяжением биологической ткани под действием интенсивной циклической нагрузки в процессе функционирования в организме пациента в створках биопротеза происходит перераспределение напряжения. При этом циклическое

напряжение неизбежно приводит к усталости биоматериала, которая локализована в куполе и комиссуральной зоне створок [12]. По данным настоящего исследования, основная масса кальцификатов была расположена именно в зонах, более подверженных усталости.

Результаты микро-КТ позволяют предположить наличие взаимосвязи напряженно-деформированного состояния узлов конструкции биопротеза и степени кальцификации. Постериальная створка с наименьшим радиусом кривизны и углом провисания находилась в наиболее напряженном состоянии, при этом ее кальцификация была наиболее выражена. Полученные результаты согласуются с литературными данными, предполагающими первостепенное влияние напряжения материала на скорость кальцификации [4, 13].

Присутствие в створках как массивных, так и обособленных более мелких кальцификатов может являться свидетельством того, что формирование более крупного конгломерата происходит за счет роста и объединения нескольких мелких, образованных независимо друг от друга [4, 14]. При этом рост кальцификата сопровождается разрушением и замещением органической составляющей матрикса на кристаллы фосфата кальция [14], что, в свою очередь, приводит к повышению жесткости и хрупкости кальцинированной ткани, и как следствие, к повышению напряжения в прилегающих к ним участках биоматериала. Наличие остатков перикарда вокруг сформированного крупного кальцификата характеризует данную кальцификацию как внутреннюю, когда центры нуклеации фосфата кальция расположены в

толще материала [13, 14]. В то же время значительное увеличение толщины створок в кальцинированных участках дает основание полагать, что кристаллы фосфата кальция растут с большей скоростью, чем происходит процесс замещения биологической ткани.

Стоит отметить, что увеличение толщины створчатого аппарата является как следствием разрастания кальцификатов, так и результатом дегенеративных изменений биоматериала, таких как разрыхление и фрагментация коллагеновых волокон без признаков кальцификации, которые также вносят свой вклад в дисфункцию биопротеза. Разрыхление и фрагментация коллагеновых волокон в большей степени отмечены в основании створок, вблизи крупных кальцификатов и в свободном крае в случае наличия в створке массивного кальцификата, что, безусловно, является закономерным явлением, связанным с повышением жесткости материала в области кальцификата, приводящим к повышению напряжения в прилегающих тканях.

Учитывая факт присутствия клеток крови только в участках ткани с разрыхлением, можно предположить, что они попадают в ткань в процессе диффузии. Несмотря на достаточное количество работ, рассматривающих клеточно-опосредованную теорию кальцификации [6], в настоящем исследовании взаимосвязь клеток реципиента с процессами кальцификации не выявлена. Отсутствие кальцификатов в местах скопления клеток, а также отсутствие клеток вблизи мелких кальцификатов ставит под сомнение первостепенную роль клеток реципиента в процессе кальцификации. Аналогичные результаты были получены Honge et al. (2011) [15]. Таким образом, присутствие в ткани биопротеза клеток можно рассматривать как проблему дегенеративных изменений биоматериала без кальцификации.

В настоящем исследовании не установлена взаимосвязь бактерий с процессами кальцификации – на участках створок с бактериями кальцификации не выявлено, однако не вызывает сомнений вклад бактериальной контаминации в дегенеративные изменения биоматериала, приводя к его утолщению и повышению жесткости. В литературе встречаются работы, показывающие наличие инфекционного эндокардита без общепринятых признаков, таких как лихорадка, положительные посевы крови, наличие вегетаций, клеточная реакция в пораженных тканях [5]. Можно предположить, что отсутствие клеточной реакции на участке с бактериальной контаминацией, а также наличие гомогенных структур на данных участках является следствием перехода микроорганизмов в метаболически не активное состояние за счет привлечения фибрина, защищающего их от эрадикации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования можно предположить, что первичная тканевая несостоятельность, кальцификация, бактериальная контаминация, панныс вносят независимый вклад в процесс формирования дисфункции биопротезов клапанов сердца и могут присутствовать в структуре биопротеза одновременно, независимо друг от друга.

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. Овчаренко ЕА, Клышников КЮ, Саврасов ГВ, Глушкова ТВ, Барбараш ЛС. Исследование гидродинамической функции малоинвазивного биопротеза клапана аорты. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2016; 5 (2): 39–45. *Ovcharenko EA, Klyshnikov KYu, Savrasov GV, Glushkova TV, Barbarash LS. Investigation of the hydrodynamic function of a minimally invasive aortic valve bioprosthesis. Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2016; 5 (2): 39–45. [In Russ].
3. Butany JW, Kesarwani R, Yau TM, Singh G, Thangaroopan 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.
4. Halevi R, Hamdan A, Marom G, Mega M, Raanani E, Haj-Ali R. Progressive aortic valve calcification: Three-dimensional visualization and biomechanical analysis. *Journal of Biomechanics.* 2015; 48 (3):489–497. doi: 10.1016/j.jbiomech.2014.12.004.
5. Lepidi H, Casalta JP, Gouriet F, Collart F, Habib G, Raoult D. Infective endocarditis incidentally discovered by pathological examination. *J Clin Pathol.* 2008; 612: 233–234. doi: 10.1136/jcp.2006.043836.
6. Мухамадияров РА, Рутковская НВ, Сидорова ОД, Барбараш ЛС. Исследование клеточного состава кальцинированных биопротезов клапанов сердца. *Вестник ПAMH.* 2015; 20 (6): 662–668. *Muhamadijarov R.A., Rutkovskaja N.V., Sidorova O.D., Barbarash L.S. Study of the cellular composition of calcified heart valve bioprostheses. Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2015; 20 (6): 662–668. [In Russ].
7. 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.

8. Anderson JM. Biological Responses to Materials. *Annual Review of Materials Research*. 2001; 31: 81–110. doi: org/10.1146/annurev.matsci.31.1.81.
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. 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.
11. 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): e113–114. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.11.022.
12. Martin C, Sun W. Fatigue damage of collagenous tissues: experiment, modeling and simulation studies. *J Long Term Eff Med Implants*. 2015; 25 (1–2): 55–73.
13. Pettenazzo E, Deiwick M, Thiene G, Molin G, Glasma-cher 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.
14. 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, Rudyu 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].
15. Honge JL, Funder JA, Pedersen TB, Kronborg MB, Hasenkam JM. Degenerative processes in bioprosthetic mitral valves in juvenile pigs. *J Cardiothorac Surg*. 2011; 6: 72. doi: 10.1186/1749-8090-6-72.

Статья поступила в редакцию 26.11.2018 г.
The article was submitted to the journal on 26.11.2018