

Современное понимание механизмов структурной дегенерации биопротезов клапанов сердца

Костюнин А. Е., Овчаренко Е. А., Клышников К. Ю.

В последние годы биопротезы часто используются при протезировании сердечных клапанов. Они отличаются от механических заменителей оптимальными показателями гемодинамики и низкой тромбогенностью. Однако, несмотря на увеличение долговечности современных моделей биопротезов, совершенствование их дизайна и процедур имплантации, замена нативного клапана не всегда подразумевает окончательное лечение, а порок клапана часто заменяется "болезнью протеза". Основной причиной развития дисфункций биопротезов является структурная дегенерация биоткани, механизмы которой детально не изучены. В настоящем обзоре обобщены и проанализированы современные данные по механизмам, ответственным за структурное разрушение биопротезов, к которым относится пассивная дегенерация, воспаление, фиброз и остеогенез.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(11):145–152

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-145-152>

Ключевые слова: биопротезы клапанов сердца, дисфункции, кальцификация, структурная дегенерация клапана.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Костюнин А. Е.* — к.б.н., м.н.с. лаборатории новых биоматериалов, ORCID: 0000-0001-6099-0315, Овчаренко Е. А. — к.т.н., зав. лабораторией новых биоматериалов, ORCID: 0000-0001-7477-3979, Клышников К. Ю. — н.с. лаборатории новых биоматериалов, ORCID: 0000-0003-3211-1250.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
rhabdophis_tigrina@mail.ru

α-Гал — галактоза-альфа-1,3-галактоза, ГА — глутаральдегид, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, окЛПНП — окисленные ЛПНП, ММП — матричные металлопротеиназы, НГНК — N-гликолилейраминавая кислота, СДК — структурная дегенерация клапана, ЦКП — циркулирующие клетки-предшественницы.

Рукопись получена 08.10.2018

Рецензия получена 29.11.2018

Принята к публикации 06.11.2018

Modern understanding of mechanisms of bioprosthetic valve structural degeneration: a literature review

Kostyunin A. E., Ovcharenko E. A., Klyshnikov K. Yu.

Bioprosthetic valves are often used to replace diseased heart valves. They differ from mechanical valves by optimal hemodynamic parameters and low thrombogenicity. However, although the durability of modern bioprosthetic valves, their design, and implantation procedures are being improved, the replacement of the native valve does not necessarily lead to favorable outcome, because valvular defect is often replaced by "prosthetic valve disease". Structural valve degeneration is one of the main causes of bioprosthetic valve failure, but its mechanisms have not been studied in detail. This review summarizes and analyzes current data on mechanisms responsible for bioprosthetic valve structural degeneration. These mechanisms include passive degeneration, inflammation, fibrosis and osteogenesis.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(11):145–152

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-145-152>

Key words: bioprosthetic heart valves, dysfunctions, calcification, structural valve degeneration.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Kostyunin A. E. ORCID: 0000-0001-6099-0315, Ovcharenko E. A. ORCID: 0000-0001-7477-3979, Klyshnikov K. Yu. ORCID: 0000-0003-3211-1250.

Received: 08.10.2018 **Revision Received:** 29.10.2018 **Accepted:** 06.11.2018

Операции по протезированию сердечных клапанов занимают одну из ведущих позиций в кардиохирургии, являясь основным способом коррекции клапанных пороков [1]. При протезировании клапанов применяются биологические и механические протезы, но пока не существует протезов, позволяющих выполнить равноценное замещение нативного клапана. За имплантацией и биологических, и механических заменителей всегда следуют различные осложнения и новые патологии. В этом отношении первые имеют ряд преимуществ перед вторыми. Применение биопротезов обеспечивает оптимальные показатели внутрисердечной гемодинамики и позволяет отказаться от пожизненной антикоагулянтной терапии [1]. Однако их существенным недостатком является

ограниченный период функционирования, обуславливающий необходимость повторных хирургических вмешательств [2].

Основной причиной дисфункции биопротезов является структурная дегенерация клапана (СДК), связанная с повреждением и кальцификацией биоткани [3]. Несмотря на современные методики консервации и антикальциевой обработки биоматериала, решить эту проблему окончательно не удаётся [4]. Хотя проблема известна с момента создания первых биопротезов, механизмы их дегенерации детально не изучены. Ранее считалось, что за появлением СДК стоят исключительно пассивные физико-химические процессы, связанные с химическим преобразованием биоткани при воздействии консервантов и био-

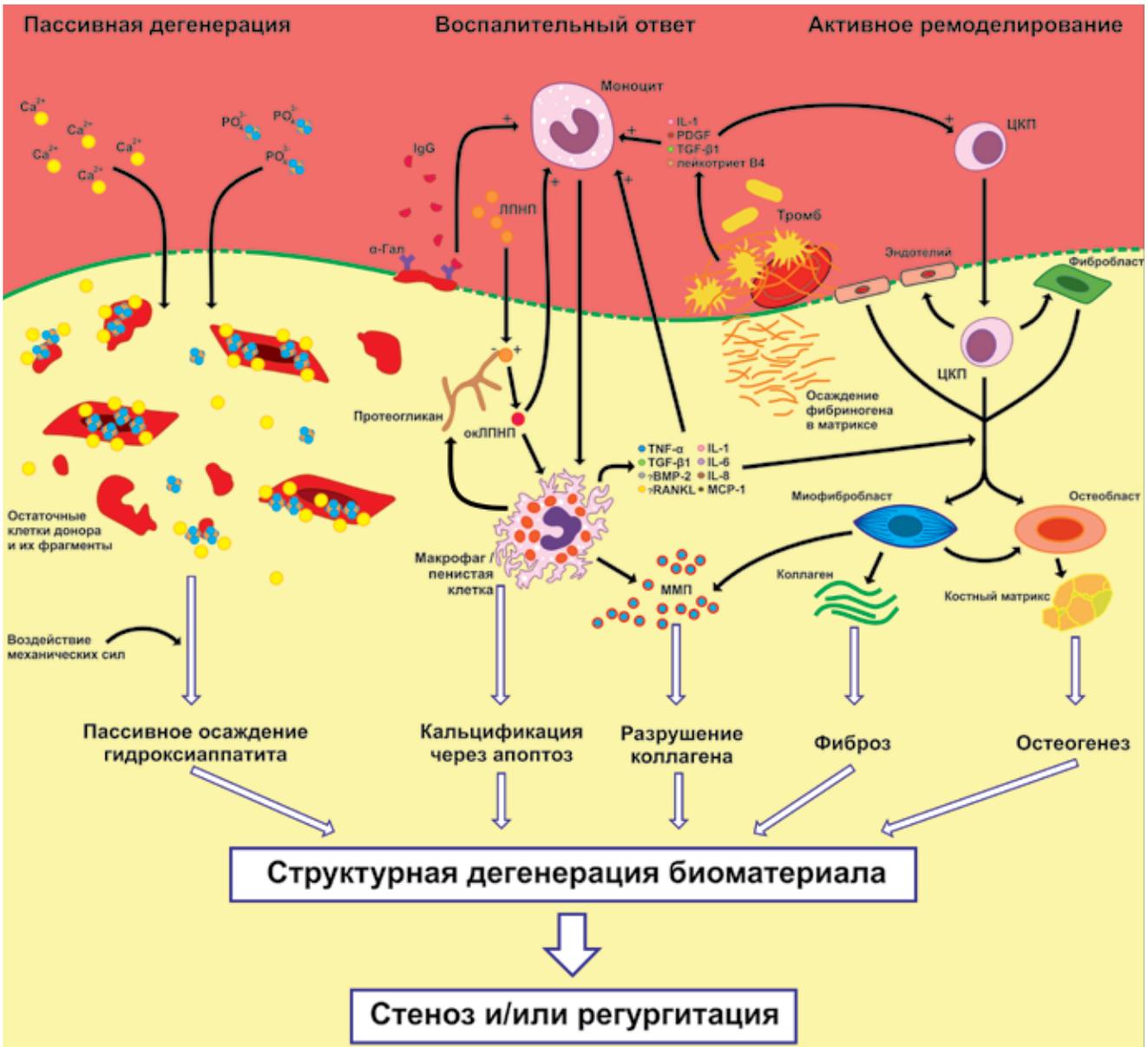


Рис. 1. Гипотетическая схема развития дисфункций биопротезов (обозначения в тексте).

химической среды организма реципиента, усиливаемые механическим напряжением, возникающим в створках во время функционирования биопротеза [5]. Сегодня выдвигаются предположения, что значимую роль в развитии СДК могут играть активные клеточно-опосредованные процессы, включающие воспалительный ответ и остеогенез [6, 7] (рис. 1). Вовлечение в процессы дегенерации активных механизмов отчасти объясняет неспособность современных способов обработки биоткани полностью предотвращать её структурное разрушение и кальцификацию. Таким образом, лучшее понимание стоящих за развитием СДК механизмов может открыть новые возможности для разработки способов химической модификации биоткани и тактики фармакотерапии

пациента с целью управления патологическим процессом кальцификации, увеличения долговечности биопротезов и минимизации риска возникновения протезных дисфункций.

Целью настоящего обзора является обобщение и критический анализ современных данных по наиболее изученным механизмам, включающим пассивную дегенерацию, воспаление, фиброз и остеогенез, которые лежат в основе процессов структурного разрушения и кальцификации биоткани протезов сердечных клапанов.

Определение и риск возникновения СДК

СДК представляет собой многофакторный процесс, связанный с постепенными необратимыми

изменениями в биопротезе, включающими нарастающие панныса, нарушение целостности створок, их фиброзное утолщение и/или кальцификацию [3]. В конечном итоге эти изменения приводят к дегенерации биоткани и/или дисфункции биопротеза, становясь причиной гемодинамической обструкции, связанной со стенозированием и/или транспротезной регургитацией, обусловленной разрывом створок [3]. Показано, что приблизительно в 40% случаев причиной нарушения гемодинамики при дисфункции биопротезов в аортальной позиции становится стеноз, а на регургитацию и смешанную дисфункцию приходится по 30% [8]. В свою очередь, превалирующей причиной отказа биопротезов в митральной позиции является регургитация (49%), реже стеноз (21%) или комбинированная патология (30%) [9]. Тенденция к развитию стеноза наблюдается у биопротезов, изготавливаемых из перикарда крупного рогатого скота, тогда как свиные протезы более склонны к разрывам створок [10]. Кроме того, стенозированию чаще подвергаются каркасные биопротезы малого размера (≤ 21 мм), в то время как дисфункции бескаркасных моделей обычно связаны с регургитацией [11].

Как правило, СДК редко появляется в течение первых 5 лет после имплантации, однако вероятность возникновения этой проблемы значительно увеличивается после 7-8 лет [7]. В целом СДК, требующая повторного хирургического вмешательства, обнаруживается в 10-30% случаев к 10-му и 20-50% к 15-му году функционирования [7, 10]. Некоторые марки биопротезов (например, Carpentier-Edwards Perimount (AV)) более долговечны: через 10 лет после имплантации клапана показатели СДК, требующей реоперации, составляют 2-10%, через 15 лет — около 10-25%, через 20 лет — порядка 40-45% [12, 13]. Впрочем, частота повторных операций не соответствует истинной распространённости СДК, поскольку при доплеровском эхокардиографическом исследовании признаки дегенерации биопротеза обнаруживаются приблизительно у 25-35% пациентов уже в течение первых 10 лет после имплантации [14].

Химическая модификация биоткани и развитие СДК

За редким исключением химическая стабилизация биоткани является обязательным и важнейшим этапом изготовления биопротезов, она направлена на удаление иммуногенных свойств, сохранение исходной структуры и придание устойчивости к ферментативному гидролизу [4]. Наиболее распространённым стабилизатором ткани является глутаральдегид (ГА), сегодня растворы на его основе применяются для консервации всех коммерческих биопротезов [15]. Исключением являются ксенобиопротезы производства ЗАО “НеоКор” (Кемерово, Россия) и ФГБУ “НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева”

(Москва, Россия), при изготовлении которых биоткань обрабатывается диэпоксидными соединениями [16].

Фиксация биоткани имеет несколько негативных последствий, предопределяющих её структурное разрушение со временем. Во-первых, в ходе химической обработки погибают клетки донора, при этом мёртвые клетки и их фрагменты служат ядрами кальцификации [17]. Более того, ГА-модифицированная ткань цитотоксична и может провоцировать гибель клеток реципиента с отложением на протезе клеточных фрагментов [4]. Во-вторых, стабилизация биоткани изменяет её механические свойства: сшивание коллагена химическими агентами увеличивает жёсткость матрикса, благодаря чему в створках повышается механическое напряжение, возникающее при открытии и закрытии протеза; оно способствует повреждению и разволокнению коллагеновых волокон, что может приводить к разрывам ткани и осаждению кальция на повреждённых участках [14]. В-третьих, поскольку в модифицированной ткани нет живых клеток, отвечающих за ремоделирование и регенерацию матрикса, нет и компенсаторных реакций в ответ на механические и биохимические стимулы. Это обуславливает отсутствие тканевой регенерации и дефицит ингибиторов минерализации, что предрасполагает к накоплению усталостных повреждений коллагена и способствует более быстрому осаждению кальция [5]. Наконец, химическая модификация может усиливать кальцификацию посредством модулирования заряда обрабатываемого биоматериала, изменения конформации пептидных цепей в молекулах тропоколлагена или связывания ионов кальция свободными группами консерванта, не вступившими в сшивку с коллагеном [4].

Для снижения вероятности развития СДК при производстве современных протезов применяют дополнительную модификацию биоматериала, включающую как предварительную обработку, связанную с децеллюляризацией ткани, так и постобработку консервированных тканей агентами, ингибирующими образование и рост кристаллов гидроксиапатита [4]. Клинические исследования свидетельствуют о том, что антикальциевая обработка существенно снижает риск возникновения СДК, однако полностью его не исключает [18]. Отчасти это объясняется тем, что помимо пассивных дегенеративно-дистрофических процессов, связанных с химическими преобразованиями и усталостными повреждениями биоткани, важную роль в развитии СДК могут играть активные клеточно-опосредованные механизмы [14].

Воспалительная реакция и её роль в развитии СДК

Воспаление с участием липидной и лейкоцитарной инфильтрации является ключевым звеном патогенеза атеросклероза [19] и кальцинирующего аор-

тального стеноза [20]. Оно предшествует и обуславливает отложение гидроксипатита и минерализацию поражённых структур. Современные данные свидетельствуют о том, что развитие воспалительной реакции с вовлечением в патологический процесс липопротеинов и иммунных клеток характерно и для СДК [21, 22], хотя механизмы, лежащие в основе воспалительного ответа в нативных и модифицированных тканях, различаются. Так, в качестве пускового фактора, инициирующего воспаление в клапанах и сосудах, выступает повреждение эндотелия [19, 20]. В биопротезах основную роль в инициации развития воспалительной реакции могут играть возникающие во время имплантации повреждения тканей реципиента, при которых происходит выброс в кровь цитокинов и хемокинов, рекрутирующих лейкоциты. Другим триггером воспалительного процесса могут быть остаточные ксеноантигены. К их числу относятся галактоза-альфа-1,3-галактоза (α -Гал) и N-гликолилнейраминовая кислота (НГНК), не синтезирующиеся в организме человека, но встречающиеся у большинства животных, включая свиней, лошадей и крупный рогатый скот [23]. У человека к данным антигенам вырабатываются антитела. Сегодня известно, что иммуногенность ксеноткани не устраняется модификацией ГА, а α -Гал и НГНК присутствуют в биоматериале коммерческих биопротезов [24, 25]. Также показано, что у пациентов после имплантации ксенобиопротезов наблюдается увеличение концентрации циркулирующих антител класса IgG и IgM [26]. Антитела связываются с ксеноантигенами, а их Fc-фрагменты посредством Fc γ -рецепторов (CD16, CD32, CD64) распознаются макрофагами, атакующими имплантат.

Макрофаги выступают в качестве основных участников воспалительной реакции и являются преобладающим типом клеток в воспалительных инфильтратах [21, 22]. Помимо макрофагов в воспалении могут участвовать Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы и гигантские многоядерные клетки [21]. Как правило, крупные клеточные инфильтраты и выраженный воспалительный ответ наблюдается в базальной части протеза, особенно, на контакте тканей донора и реципиента. Эта закономерность характерна как для людей [21], так и для животных моделей [27].

На участках, где имеет место активная клеточная инфильтрация, обычно наблюдается выраженная дегенерация соединительнотканной основы биоткани, проявляющаяся в расслоении, фрагментации и дезорганизации коллагеновых волокон. Ведущая роль в разрушении коллагена отводится активированным макрофагам, продуцирующим матриксные металлопротеиназы (ММП) и другие протеолитические ферменты [21, 22]. ММП принадлежат к семейству цинк-зависимых эндопептидаз, они отвечают за разрушение компонентов внеклеточного матрикса

и участвуют практически во всех физиологически нормальных и патологических процессах ремоделирования нативных тканей. Хотя в точности не известно, как ММП взаимодействуют с химически сшитым коллагеном, присутствие этих ферментов в местах дегенерации биоматериала даёт основание предполагать их непосредственное участие в его разрушении.

Важно отметить, что ММП в ткани биопротезов выявляются только при наличии окисленных липопротеинов низкой плотности (окЛПНП), которые, предположительно, стимулируют макрофаги к их секреции [22]. Любопытно, что накопление и окисление ЛПНП наблюдается не во всех биопротезах, подверженных развитию СДК [21, 22], а механизмы, посредством которых происходит липидная инфильтрация биоткани, не совсем понятны. В нативных тканях осаждение ЛПНП в матриксе осуществляется путём их связывания с протеогликанами [19, 20], которые, однако, отсутствуют в стабилизированной ткани до имплантации [22]. Более того, современные методы модификации ГА, используемые при производстве коммерческих биопротезов, не стабилизируют протеогликанов в матриксе [4]. Тем не менее, в эксплантированных биопротезах, где обнаруживается отложение ЛПНП, присутствуют и протеогликановые [22]. Наиболее вероятным источником протеогликанов в створках биопротезов являются макрофаги. От активности последних, вероятно, также зависит окисление ЛПНП, поскольку они могут выделять радикалы кислорода и азота [28].

Предположительно, накопление и модификация ЛПНП в биоткани протеза вносит значительный вклад в процессы, ответственные за развитие СДК. Причём потенциальная роль ЛПНП в деградации биоматериала не ограничивается стимуляцией синтеза ММП макрофагами. Известно, что окЛПНП провоцируют интенсивную воспалительную реакцию в нативных тканях посредством нескольких механизмов [20, 29]. Так, окЛПНП стимулируют через активацию сигнальных каскадов NF- κ B, ERK1/2 и p38 MAPK выброс иммунными и другими клетками сердечно-сосудистой системы провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста, включая IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β 1, MCP-1. Также окЛПНП усиливают синтез бигликана, способствующего их осаждению в тканях, и увеличивают экспрессию НАДФН-оксидазы, содействуя производству кислородных радикалов и повышению оксидативного стресса. Кроме того, окЛПНП играют первостепенную роль в формировании пенистых клеток и их апоптозе, а также являются хемоаттрактантами для моноцитов. Помимо прочего, липопротеины служат источниками фосфолипидов и ряда ферментов, таких как аутоксин, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 и ангиотензинпревращающий фермент,

которые участвуют в процессах воспаления и минерализации нативных клапанов [20] и, вероятно, могут играть роль в дегенерации биопротезов.

Основываясь на современных данных, можно утверждать, что липидная инфильтрация является частью воспалительного ответа в некоторых случаях развития СДК [22]. Маловероятно, что отложение липопротеинов является триггером возникающего в тканях биопротеза воспаления, однако окЛПНП, очевидно, ответственны за его усиление, способствуя активации и миграции лейкоцитов, формированию пенистых клеток и апоптозу. Эти выводы согласуются с результатами исследований, демонстрирующими связь между распространённостью СДК и нарушениями обмена липидов и связанных с ними ферментов. В частности, предсказывающими развитие СДК маркерами являются циркулирующие уровни липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 [30], соотношение уровней ЛПНП и липопротеинов высокой плотности [31], а также соотношение аполипопротеина В и А-I, отражающее баланс между проатерогенными и антиатерогенными липопротеинами [32].

Стоит отметить, что участие воспалительных реакций в процессах дегенерации биопротеза и их зависимость от иммунологической реактивности организма может отчасти объяснить, почему СДК чаще встречается у пациентов более молодого возраста, чья иммунная система более компетентна. Например, связанный с СДК риск повторного репротезирования спустя 15 лет после имплантации перикардиального протеза Carpentier-Edwards Perimount (AV) у пациентов в возрасте 60-80 лет составляет порядка 5-10%, тогда как для пациентов в возрасте 50-60 лет он увеличивается до 15-30% [12, 13]. Кроме того, если основной причиной эксплантации биопротеза у пациентов моложе 60 становится СДК, то у пациентов старше 70 лет на первое место выходит протезный эндокардит [33].

Фиброз створок биопротеза и его возможные механизмы

Фиброз является неотъемлемым компонентом кальцификации нативных клапанов. Например, фиброзное утолщение створок клапана аорты предшествует его минерализации и стенозированию [20]. Примечательно, что фиброзирование створок наблюдается и в биопротезах, однако лежащие в основе этого процесса механизмы отличаются от таковых, действующих в нативных тканях [34]. Показано, что в створках ГА-обработанных биопротезов отсутствуют миофибробласты, которые продуцируют коллаген и отвечают за накопление фиброзной ткани при склеротическом поражении нативных клапанов. При этом фиброз связан с депонированием фибриногена из плазмы крови [34]. В том же исследовании [34] авторы демонстрируют присутствие в тканях

биопротеза плазминогена, выделяемого макрофагами и, вероятно, являющегося одним из факторов воспалительной реакции.

Участие белков каскада свёртывающей системы крови в процессах дегенерации биопротезов свидетельствует о взаимосвязи тромбоза и СДК. Предположительно, субклинический тромбоз биопротеза может выступать в качестве триггера воспаления и кальцификации. Так, активированные тромбоциты выделяют различные факторы, включая IL-1, PDGF, TGF- β 1 и лейкотриен В4, которые служат хемоаттрактантами для моноцитов [28]. Поскольку в ткани биопротеза депонируется фибриноген, при переходе в фибрин он может провоцировать постоянное образование небольших тромбов на створках клапана [34]. Этот процесс, вероятно, способствует миграции иммунных клеток и развитию воспаления. Примечательно, что имеется ряд исследований, демонстрирующих образование тромбов на протяжении длительного времени после имплантации биопротеза [35, 36].

Важно отметить, что группой отечественных учёных была отмечена инфильтрация тканей биопротезов “Юнилайн” (ЗАО “НеоКор”, Кемерово) клетками соединительной ткани [6], что противоречит данным зарубежных авторов [34]. Различия в результатах исследований отчасти могут быть объяснены способом сшивки биоткани, поскольку ксеноперикард биопротезов “Юнилайн” стабилизируется не ГА, а диглицидиловым эфиром этиленгликоля [16]. Считается, что обработанная диэпоксидными соединениями ткань менее цитотоксична [4], также она отличается от ГА-модифицированной ткани механическими свойствами [37]. Эти факторы могут способствовать миграции и проникновению клеток реципиента в створки эпоксиобработанных биопротезов, что не наблюдается в зарубежных моделях. Впрочем, последние также частично заселяются клетками, например, на поверхности их створок отмечаются участки эндотелизации [34].

Согласно приведённым данным [6], в эксплантированных эпоксиобработанных биопротезах фибробласты и миофибробласты локализуются преимущественно в верхних слоях биоткани на участках, где наблюдается разрушение и разволокнение коллагена, вероятно, связанное с действием механических нагрузок или деятельностью макрофагов. Было предположено, что клетки соединительной ткани могут участвовать в процессах регенерации матрикса створок и их фиброзировании, продуцируя коллаген и замещая им повреждённые и химически сшитые волокна [38]. Тем не менее, этому нет убедительных доказательств, а сам факт наличия клеток фибробластного ряда в тканях биопротеза не доказывает их участия в регенерации и ремоделировании матрикса. Кроме того, в нативных клапанах фибробласты и миофибробласты помимо компонентов матрикса

продуцируют и матрикс-деградирующие ферменты [39]. Таким образом, мигрируя в створки биопротеза, клетки соединительной ткани могут усиливать протеолиз и ускорять разрушение ткани, нежели способствовать её восстановлению или фиброзу.

В качестве вероятного источника инфильтрирующих биопротезы эндотелиоцитов, фибробластов и миофибробластов в рассматриваемых работах указываются циркулирующие клетки-предшественницы (ЦКП) [6, 38]. Согласно недавно высказанной “Теории циркулирующих клеток”, ЦКП могут участвовать в процессах сердечно-сосудистой кальцификации, дифференцируясь в клетки остеобластического и фибробластного ряда [40]. Вклад ЦКП в популяции клеток нативных клапанов и сосудов подтверждается экспериментами на животных моделях [41, 42], однако в доступной литературе не удаётся найти источников, предоставляющих убедительные доказательства их участия в формировании клеточных популяций в биопротезах. Заселение тканей биопротеза ЦКП с последующей их дифференциацией в другие типы клеток гипотетически возможно, но не доказано и требует проверки. Другим вероятным источником инфильтрирующих биопротез клеток являются контактирующие с ним ткани реципиента, поскольку их повреждение во время имплантации может приводить к активации процессов пролиферации и миграции.

Стоит отметить, что иногда к СДК относят нарастание паннуса [3]. Последний представляет собой объёмное соединительнотканное образование, формирующееся вокруг протеза и являющееся следствием воспалительной реакции, вызванной присутствием инородного тела [43]. Паннус содержит множество клеток соединительной ткани и хронического воспаления. Развитие данной патологии наблюдается при имплантации и биологических, и механических протезов. Хотя нарастание паннуса может способствовать разрушению биоткани и развитию дисфункции биопротеза, его образование представляет собой отдельный сложный процесс, напрямую не связанный со структурной дегенерацией биоматериала, поэтому механизмы формирования паннуса в настоящей статье нами не рассматриваются.

Гипотеза оссификации створок биопротеза

Как известно, минерализация нативных клапанов происходит через два взаимосвязанных процесса — дистрофическую кальцификацию и гетеротопическую оссификацию [20]. Дистрофическая кальцификация является пассивным процессом отложения гидроксиапатита в соединительных тканях, связанным с их повреждением и неадаптивным ремоделированием. Гетеротопическая оссификация — активный процесс, напоминающий репаративную регенерацию костной ткани и опосредуемый клетками остеобластического дифферона.

Считается, что минерализация биопротезов вызвана исключительно пассивной кальцификацией, когда кальций и фосфаты из плазмы крови осаждаются на остаточных клетках донора, повреждённых коллагеновых волокнах, апоптировавших иммунных клетках и кристаллах холестерина [5, 34]. Наряду с этими взглядами выдвигается предположение, что помимо дегенеративно-дистрофических процессов в тканях биопротеза могут протекать и остеогенные реакции [6, 7]. Согласно этой гипотезе, в створках биопротеза формируется популяция остеобластоподобных клеток, отвечающих за продукцию костного матрикса и контролирующих его минерализацию. В качестве источников остеогенных клеток приводятся уже упомянутые ЦКП, фибробласты и миофибробласты, а также эндотелиоциты, подвергшиеся эндотелиально-мезенхимной трансформации.

В настоящее время остеогенная гипотеза минерализации биопротезов не располагает убедительными доказательствами, более того, имеются данные, идущие с ней вразрез. В частности, изучение роли цитокиновой системы OPG/RANKL/RANK, играющей одну из ключевых ролей в кальцификации нативных клапанов [20], показывает, что она не вовлечена в процессы минерализации биопротезов [44]. С другой стороны, эти данные не опровергают гипотезу остеогенеза, поскольку участие системы OPG/RANKL/RANK не является обязательным условием для стимуляции остеобластической дифференцировки клеток, происходящей под действием нескольких механизмов [20]. Более того, другие компоненты, необходимые для активации остеогенеза, всё же присутствуют в тканях биопротеза. К ним относятся инфильтрирующие биопротез эндотелиоциты и клетки соединительной ткани, выступающие в роли источников остеобластов, оКЛПП, которые могут стимулировать остеогенную трансформацию клеток, а также макрофаги и пенстые клетки, способные продуцировать остеоиндуктивные цитокины.

Так или иначе, кажется маловероятным, чтобы остеогенез имел превалирующее значение или хотя бы вносил существенный вклад в кальцификацию биопротезов. Например, при кальцинирующем аортальном стенозе гетеротопическая оссификация отмечается только в 10-15% эксплантированных клапанов [20]. Вероятно, оссификация может иметь место в отдельных случаях, связанных с аномально высокой инфильтрацией определённых типов биопротезов клетками реципиента, однако таковые в доступной нам литературе не описаны.

Заключение

Основываясь на совокупности вышесказанного, следует заключить, что СДК не является простым дегенеративным процессом, напротив, патогенез СДК сложен и включает ряд клеточных и молекуляр-

ных факторов, аналогичных таковым, задействованным при атеросклерозе и кальцификации нативных клапанов. Анализ литературы показывает, что СДК является неизбежным следствием консервации биоткани, необходимой для устранения её иммуногенности, но исключающей возможность компенсаторно-приспособительных реакций. При отсутствии тканевой регенерации и ингибирования минерализации клетками происходит постепенное разрушение и кальцификация биоматериала под действием биомеханических и биохимических факторов.

Помимо этого, многие исследования демонстрируют участие воспаления в развитии СДК, однако, его влияние на частоту, скорость и степень дегенерации биоматериала во многом остаётся неизвестным. Сегодня о взаимосвязи воспаления и СДК приходится судить в основном по косвенным данным. Тем не менее, ассоциация между формированием воспалительных инфильтратов и повреждениями биоткани, а также уменьшение частоты возникновения СДК у пожилых пациентов, обусловленное меньшей

реактивностью их иммунной системы, свидетельствуют о том, что воспаление может вносить значительный вклад в ускорение дегенерации биопротезов. В свою очередь имеются очень ограниченные данные по клеточно-опосредованным процессам, связанным с фиброзированием и оссификацией модифицированной ткани. Достоверного подтверждения их роли в дегенерации биопротезов в рассмотренной литературе нами не найдено.

Таким образом, настоящий обзор представляет новое понимание процессов разрушения и кальцификации биоткани протезов, где в качестве главных игроков выступают обусловленная механической усталостью дегенерация биоматериала и воспаление, тогда как фиброз и оссификация или не имеют преобладающего значения, или вовсе не участвуют в дегенерации биопротезов.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2017;135(25):e1159-e95. doi:10.1161/CIR.0000000000000503.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J*. 2017;38(36):2739-91. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.
- Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, 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. J. Cardiothorac. Surg*. 2017;52(3):408-17. doi:10.1093/ejcts/ezx244.
- Rezvoва M.A., Kudryavtseva Yu.A. Modern approaches to protein chemical modification in biological tissue, consequences and application. *Biorganicheskaja khimiia*. 2017;44(1):1-16. (In Russ.) Резвова М.А., Кудрявцева Ю.А. Современные подходы к химической модификации белков в биологических тканях, последствия и применение. *Биоорганическая химия*. 2017;44(1):1-16. doi:10.7868/S0132342318010025.
- Schoen FJ, Levy RJ. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann. Thorac. Surg*. 2005;79(3):1072-80. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.06.033.
- Mukhamadiyarov RA, Rutkovskaya NV, Milto IV, et al. Investigation of the structure of a functionally intact xenopericardial bioconduit after long-term implantation. *Arkhiv Patologii*. 2017;79(5):25-33. (In Russ.) Мухамадияров Р.А., Рутковская Н.В., Мильто И.В. и др. Исследование структуры функционально сохранного ксеноперикардального биопротеза после продолжительного периода имплантации. *Архив патологии*. 2017;79(5):25-33. doi:10.17116/patol201779525-33.
- Pibarot P., Dumesnil J.G. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation*. 2009;119(7):1034-48. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886.
- Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, et al. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *JAMA*. 2014;312(2):162-70. doi:10.1001/jama.2014.7246.
- Ribeiro AH, Wender OC, de Almeida AS, et al. Comparison of clinical outcomes in patients undergoing mitral valve replacement with mechanical or biological substitutes: a 20 years cohort. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2014;14:146. doi:10.1186/1471-2261-14-146.
- Arsalan M, Walther T. Durability of prostheses for transcatheter aortic valve implantation. *Nat. Rev. Cardiol*. 2016;13(6):360-7. doi:10.1038/nrcardio.2016.43.
- Paradis JM, Del Trigo M, Puri R, et al. Transcatheter valve-in-valve and valve-in-ring for treating aortic and mitral surgical prosthetic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2015;66(18):2019-37. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.015.
- Bourguignon T, Bouquiaux-Stablo AL, Candolfi P, et al. Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount valve in aortic position. *Ann. Thorac. Surg*. 2015;99(3):831-37. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.09.030.
- Johnston DR, Soltesz EG, Vakil N, et al. Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants. *Ann. Thorac. Surg*. 2015;99(4):1239-47. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.10.070.
- Cote N, Pibarot P, Clavel MA. Incidence, risk factors, clinical impact, and management of bioprosthesis structural valve degeneration. *Curr. Opin. Cardiol*. 2017;32(2):123-9. doi:10.1097/HCO.0000000000000372.
- Tam H, Zhang W, Infante D, et al. Fixation of bovine pericardium-based tissue biological material with irreversible chemistry improves biochemical and biomechanical properties. *J. Cardiovasc. Transl. Res*. 2017;10(2):194-205. doi:10.1007/s12265-017-9733-5.
- Kudryavtseva YuA. Bioprosthetic heart valves. From idea to clinical use. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;4:6-16. (In Russ.) Кудрявцева Ю.А. Биологические протезы клапана сердца. От идеи до клинического применения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;4:6-16. doi:10.17802/2306-1278-2015-4-6-16.
- Glushkova TV, Ovcharenko EA, Sevostyanova VV, et al. Calcification patterns of the components of the cardiovascular system and their substitutes: composition, structure and localization of calcific deposits. *Kardiologija*. 2018;58(5):75-85. (In Russ.) Глушкова Т.В., Овчаренко Е.А., Севостьянова В.В. и др. Особенности кальцификации клапанов сердца и их биологических протезов: состав, структура и локализация кальцификатов. *Кардиология*. 2018;58(5):75-85. doi:10.18087/cardio.2018.5.10110.
- Flameng W, Rega F, Vercauteren M, et al. Antimicrobial treatment and patient-prosthesis mismatch are major determinants of the onset and incidence of structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2014;147(4):1219-24. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.03.025.
- Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat. Med*. 2011;17(11):1410-22. doi:10.1038/nm.2538.
- Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016;2:16006. doi:10.1038/nrdp.2016.6.
- Nair V, Law KB, Li AY, et al. Characterizing the inflammatory reaction in explanted Medtronic Freestyle stentless porcine aortic bioprosthesis over a 6-year period. *Cardiovasc. Pathol*. 2012;21(3):158-68. doi:10.1016/j.carpath.2011.05.003.
- Shetty R, Pibarot P, Audet A, et al. Lipid-mediated inflammation and degeneration of bioprosthetic heart valves. *Eur. J. Clin. Invest*. 2009;39(6):471-80. doi:10.1111/j.1365-2362.2009.02132.x.
- Barone A, Benktander J, Whiddon C, et al. Glycosphingolipids of porcine, bovine, and equine pericardium as potential immune targets in bioprosthetic heart valve grafts. *Xenotransplantation*. 2018;e12406. doi:10.1111/xen.12406. Epub ahead of print.
- Naso F, Gandaglia A, Bottio T, et al. First quantification of alpha-Gal epitope in current glutaraldehyde-fixed heart valve bioprostheses. *Xenotransplantation*. 2013;20(4):252-61. doi:10.1111/xen.12044.
- Reuven EM, Leviatan Ben-Arye S, Marshanski T, et al. Characterization of immunogenic Neu5Gc in bioprosthetic heart valves. *Xenotransplantation*. 2016;23(5):381-92. doi:10.1111/xen.12260.

26. Bloch O, Golde P, Dohmen PM, et al. Immune response in patients receiving a bioprosthetic heart valve: lack of response with decellularized valves. *Tissue Eng. Part A*. 2011;17(19-20):2399-405. doi:10.1089/ten.TEA.2011.0046.
27. Honge JL, Funder JA, Pedersen TB, et al. Degenerative processes in bioprosthetic mitral valves in juvenile pigs. *J. Cardiothorac. Surg.* 2011;6:72. doi:10.1186/1749-8090-6-72.
28. Sarbaeva NN, Ponomareva JV, Milyakova MN. Macrophages: diversity of phenotypes and functions, interaction with foreign materials. *Genes & Cells*. 2016;11(1):9-17. (In Russ.) Сарбаева Н. Н., Пономарева Ю. В., Мильякова М. Н. Макрофаги: разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами. *Гены и клетки*. 2016;11(1):9-17.
29. McLaren JE, Michael DR, Ashlin TG, et al. Cytokines, macrophage lipid metabolism and foam cells: implications for cardiovascular disease therapy. *Prog. Lipid Res.* 2011;50(4):331-47. doi:10.1016/j.plipres.2011.04.002.
30. Mahmut A, Mahjoub H, Boulanger MC, et al. Lp-PLA2 is associated with structural valve degeneration of bioprostheses. *Eur. J. Clin. Invest.* 2014;44(2):136-45. doi:10.1111/eci.12199.
31. Nsaibia MJ, Mahmut A, Mahjoub H, et al. Association between plasma lipoprotein levels and bioprosthetic valve structural degeneration. *Heart*. 2016;102(23):1915-21. doi:10.1136/heartjnl-2016-309541.
32. Mahjoub H, Mathieu P, Senechal M, et al. ApoB/ApoA-I ratio is associated with increased risk of bioprosthetic valve degeneration. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61(7):752-61. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.033.
33. Forcillo J, Pellerin M, Perrault LP, et al. Carpentier-Edwards pericardial valve in the aortic position: 25-years experience. *Ann. Thorac. Surg.* 2013;96(2):486-93. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.03.032.
34. Sakaue T, Nakaoka H, Shikata F, et al. Biochemical and histological evidence of deteriorated bioprosthetic valve leaflets: the accumulation of fibrinogen and plasminogen. *Biol. Open*. 2018;7(8). pii:bio034009. doi:10.1242/bio.034009.
35. De Marchena E, Mesa J, Pomenti S, et al. Thrombus formation following transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2015;8(5):728-39. doi:10.1016/j.jcin.2015.03.005.
36. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, et al. Possible subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves. *N. Engl. J. Med.* 2015;373(21):2015-24. doi:10.1056/NEJMc1600179.
37. Ovcharenko EA, Klyshnikov KYu, Glushkova TV, et al. Xenopericardial graft selection for valve apparatus of transcatheter heart valve bioprosthesis. *Biomedical Engineering*. 2016;49(5):253-7. doi:10.1007/s10527-016-9543-0.
38. Mukhamadiyarov RA, Rutkovskaya NV, Sidorova OD, et al. Cellular composition of calcified bioprosthetic heart valves. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(6):662-8. (In Russ.) Мухамадияров Р.А., Рутковская Н.В., Сидорова О.Д. и др. Исследование клеточного состава кальцинированных биопротезов клапанов сердца. *Вестник РАМН*. 2015;70(6):662-8. doi:10.15690/vramn560.
39. Schoen FJ. Evolving concepts of cardiac valve dynamics: the continuum of development, functional structure, pathobiology, and tissue engineering. *Circulation*. 2008;118(18):1864-80. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.805911.
40. Pal SN, Golledge J. Osteo-progenitors in vascular calcification: a circulating cell theory. *J. Atheroscler. Thromb.* 2011;18(7):551-9. doi:10.5551/jat.8656.
41. Visconti RP, Ebihara Y, LaRue AC, et al. An in vivo analysis of hematopoietic stem cell potential: hematopoietic origin of cardiac valve interstitial cells. *Circ. Res.* 2006;98(5):690-6. doi:10.1161/01.RES.0000207384.81818.d4.
42. Wang W, Li C, Pang L, et al. Mesenchymal stem cells recruited by active TGFβ contribute to osteogenicvascular calcification. *Stem Cells Dev.* 2014;23(12):1392-404. doi:10.1089/scd.2013.0528.
43. Salamon J, MunozMendoza J, Liebelt JJ, et al. Mechanical valve obstruction: review of diagnostic and treatment strategies. *World J. Cardiology*, 2015;7(12):875-81. doi:10.4330/wjc.v7.i12.875.
44. Steinmetz M, Skowasch D, Wernert N, et al. Differential profile of the OPG/RANKL/RANK-system in degenerative aortic native and bioprosthetic valves. *J. Heart Valve Dis.* 2008;17(2):187-93. PMID:18512489.