УДК 616.126.32 **DOI** 10.17802/2306-1278-2018-7-2-10-24

### МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДИСФУНКЦИЙ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Л.С. Барбараш, Н.В. Рогулина <sup>™</sup>, Н.В. Рутковская, Е.А. Овчаренко

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», ул. Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

#### Основные положения

- Предложена принципиально новая классификация дисфункций биологических протезов клапанов сердца, которая выделяет процесс естественного старения (износа) биологического клапана в самостоятельную этиопатогенетическую единицу, что позволило разделить дисфункции, развивающиеся в «идеальных» и «агрессивных» условиях среды реципиента.
- Изучение неблагоприятных реципиент-ассоциированных факторов позволит идентифицировать их вклад в развитие структурных изменений ксеноткани и соответственно стратифицировать риски развития дисфункции БП.

## Резюме

В настоящей работе проведен анализ современных публикаций по механизмам развития дисфункций биологических протезов (БП) клапанов сердца. На основании литературных данных о хорошо известных, а также в настоящее время активно изучаемых причин нарушения работы БП предпринята попытка выделить основные патогенетические направления формирования дисфункции БП. Помимо процесса естественного старения (износа) ткани клапана, развивающегося в ходе непрерывных циклических механических воздействий, и сопровождающегося формированием очагов кальцификации путем пассивного и активного процесса минералообразования, проведен анализ возможного неблагоприятного влияния протез-обусловленных и реципиент-ассоциированных факторов. К протез-обусловленным причинам развития дисфункций были отнесены технологические и технические факторы, неблагоприятное воздействие которых на клапан, возможно на этапе предимплантационной подготовки и непосредственно в ходе имплантации. С позиций реципиент-ассоциированных неблагоприятных условий для долгосрочного функционирования биологического протеза рассмотрены основные дисметаболические, иммунные, гемостазиологические и гиперпролиферативные (гиперпластические) состояния. На основании этого впервые предложена классификация дисфункций БП, основанная на патогенетических механизмах формирования нарушения работы клапана с учетом их морфологических проявлений.

Биологические протезы клапанов сердца • Дисфункция биологического протеза • Механизм кальцификации ксеноткани • Классификация дисфункций

Пр

Ключевые слова

Поступила в редакцию: 23.04.18; поступила после доработки: 28.05.18; принята к печати: 12.06.18

# MECHANISMS UNDERLYING BIOPROSTHETIC HEART VALVE DYSFUNCTIONS

L.S. Barbarash, N.V. Rogulina ™, N.V. Rutkovskaya, E.A. Ovcharenko

Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

#### Highlights

- A new classification of bioprosthetic heart valve dysfunctions has been proposed. It distinguishes the process of natural aging of biological prostheses into an independent etiopathogenetic unit, which allowed dividing dysfunctions developing in "ideal" and "aggressive" environment.
  - Further study of unfavorable patient-related factors will allow identifying their contribution to the

Corresponding author: Rogulina Natalia V, e-mail: rogunv@kemcardio.ru, tel. +7-951-574-3939; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnovy Blvd.

development of structural changes of xenotissue and stratifying the risks of bioprosthetic heart valve dysfunction.

Abstract

The article presents new insights into the mechanisms underlying bioprosthetic heart valve dysfunctions based on the medical literature analysis. We highlighted the main pathogenetic mechanisms causing dysfunctions of bioprosthetic heart valves among the well-known and recently studied ones. In addition to the process of natural "aging" of the valve tissue that develops during continuous cyclic mechanical loads and is accompanied by the formation of calcification foci (passive and active calcification process), the negative impact of prosthesis- and recipientrelated factors has been evaluated. The prosthesis-related factors contributing to the development of dysfunctions include technological and technical factors, which may produce negative effects on bioprosthetic heart valves during the preimplantation preparation and implantation itself. Main dysmetabolic, immune, hemostasis and hyperproliferative (hyperplastic) mechanisms have been reviewed from the standpoint of the recipient-related factors that may shorten the lifespan of bioprostheses. Therefore, we propose a classification of bioprosthetic heart valve dysfunctions based on the underlying pathogenetic mechanisms and specific morphological patterns.

Keywords

Bioprosthetic heart valves • Bioprosthesis dysfunction • Mechanism of xenotissue calcification • Classification of dysfunctions.

#### Список сокращений

		-		
АпоА	<ul><li>аполипопротеин A</li></ul>	ЭМП	_	эндотелиально-мезенхимальный
АпоВ	<ul><li>– аполипопротеин В</li></ul>			переход
БП	<ul> <li>биологический протез</li> </ul>	ЭХО-КГ	_	эхокардиография
ГАП	– гидроксиаппатит	BMP	_	bone morphogenetic proteins
ЛПНП	<ul> <li>липопротеины низкой плотности</li> </ul>	Ca++	_	кальцификация
ПТГ	<ul> <li>паратиреоидный гормон</li> </ul>	Il6	_	интерлейкин 6
ПТН	– первичная тканевая недостаточ-	TNFa	_	Tumour necrosis factor alpha, фак-
	ность			тор некроза опухоли
ПЭ	<ul> <li>протезный эндокардит</li> </ul>			

#### Введение

Более чем полувековой опыт применения биологических протезов (БП) клапанов сердца позволил провести всестороннюю оценку возможных неудач, связанных с возникновением протез-обусловленных осложнений в различные сроки наблюдения [1 - 3]. Однако обилие информации посвященной данному вопросу по-прежнему носит разрозненный характер [4 - 8]. До сих пор отсутствует упорядоченная теория формирования дисфункций, основанная на фундаментальных механизмах развития дегенеративных изменений имплантированного ксеногенного материала, и, соответственно, их клинико-патогенетическая классификация, которая с одной стороны, объединила бы в себе все известные виды нарушений работы биопротезов, а с другой - обеспечила их логическую преемственность.

Помимо, процесса естественного старения БП, развивающегося в ходе функционирования в организме реципиента, существует целый ряд факторов, определяющих отдаленные результаты использования ксеногенных клапанов сердца. Это - прежде всего исходно-заданные свойства биологических

конструкций (усталостная прочность, биоинертность и резистентность к минерализации), определенные на этапе их производства, особенности техники имплантации искусственных клапанов, а также влияния модифицируемых и не модифицируемых (врожденных) факторов реципиента. Последние, в свою очередь, могут способствовать созданию неблагоприятных и даже агрессивных условий для работы БП, реализуемых кратковременно или постоянно и действовать на любом этапе естественного износа данного типа клапанных заменителей [9 - 11]. Немодифицируемые или врожденные факторы реципиента, в большинстве случаев, прогнозируемы, в связи с чем, могут быть рассмотрены в качестве объектов изучения в вопросе выбора оптимального типа протеза, оценки вероятности формирования дисфункции и определения риска реоперации, в то время как модифицируемые факторы способны выступать в роли потенциальных точек приложения различных терапевтических воздействий [12].

Так или иначе, всё многообразие причин и механизмов развития нарушений функционирования

биологических клапанов, можно условно объединить в четыре основные группы: протез-обусловленные дисфункции, естественное старение (износ) БП, реципиент-ассоциированные факторы и протезный эндокардит.

#### Механизмы формирования дисфункций

І. Протез-обусловленные факторы

#### 1.1. Технологические факторы

Конструктивные характеристики имплантируемых устройств, особенности их изготовления, а также непосредственная предимплантационная подготовка БП к использованию в ходе оперативного вмешательства - всё это определяет технологические факторы развития дисфункций.

При этом следует отметить, что современное производство биологических клапанов сердца, подразумевает неуклонное следование соответствующим стандартам на любом этапе технологического цикла консервации, раскроя, моделирования и стерилизации химически модифицированной ткани, включая стендовую гидродинамическую оценку абсолютно каждого протеза с выбраковкой непригодных к использованию образцов. Поэтому, настоящий раздел работы не включает ситуации возможных отклонений от жестких требований изготовления и хранения БП, связанных с предполагаемой возможностью несоблюдения технологического цикла их производства и/или условий транспортировки.

Технологические факторы могут быть обусловлены нарушением процесса отмывки протеза от консерванта, которая проводится непосредственно в ходе оперативного вмешательства. Наиболее частой проблемой является сокращение её сроков и использование холодного раствора. Повреждающее воздействие на БП также может оказать его «высушивание». При имплантации необходимо периодически орошать клапан теплым физиологическим раствором и избегать длительного контакта с атмосферным воздухом, в том числе для профилактики инфицирования. Также недопустимо грубое механическое воздействие на ксеноматериал протеза, особенно его створчатого аппарата, инструментария и рук. Из литературных данных известно, что участки измененной структуры биологической ткани, наряду с наличием следов консерванта могут выполнять роль первичных ядер нуклеации [13], запуская процесс кальцификации непосредственно после первичного контакта с внутренней средой реципиента, что значительно сокращает срок службы протезов. Кроме того, поврежденная ткань и остатки консервирующего вещества могут явиться причиной тромбоза ксеногенного клапана [14].

1.2. Технические факторы связаны непосредственно с погрешностями, возникшими в процессе

имплантации клапана. Так, деформация стоек протеза может стать причиной нарушения коаптации, захлёст лигатуры приводит к ограничению подвижности створки, что способствует формированию недостаточности клапана [15]. Особенности фиксации протеза к фиброзному кольцу (глубина, частота наложения швов, качество узлов, самого шовного материала, наряду с анатомическими и морфологическими особенностями фиброзного кольца реципиента) могут послужить причиной образования в раннем послеоперационном периоде парапротезных фистул неинфекционной природы [16].

К техническим факторам можно отнести и так называемое явление протез-пациентного несоответствия - состояния, характеризующегося меньшей пропускной способностью клапана, чем удовлетворяющая физиологические «потребности» реципиента.

Отличительной чертой технических дисфункций является то, что все они диагностируются уже в раннем послеоперационном периоде и могут потребовать срочного повторного вмешательства [15, 17].

#### II. Естественное старение (износ) биологического протеза

Процесс естественного износа БП представляет собой взаимодействие нескольких патогенетических направлений формирования дисфункций: механических усталостных изменений развивающихся в ходе непрерывной циклической работы клапана и приводящих к деструкции соединительно-тканной основы (коллагеновых и других фибриллярных структур); заселение (репопуляция) девитализированного и децеллюлированного матрикса клетками реципиента (в том числе незрелыми, способными к дифференцировке в различных направлениях, а также, патологической минерализации. Эти механизмы, как правило, сосуществуют одновременно, активно взаимодействуют и взаимно отягощают друг друга.

Первичный контакт с внутренней средой реципиента не только запускает механизм эндотелизации биологической ткани протеза, за счет миграции из кровотока клеток-предшественников и стимуляции их дифференцировки и деления [14, 18], но и способствует инициации кальцификации клапана, триггерными факторами которой, могут являться, как остатки клеточных мембран, структур митохондрий, деполяризованные участки коллагена [19 - 23], так и зрелые форменные элементы крови.

Таким образом, и структуры матрикса ксеноткани протеза и клетки реципиента, заселившие биологическую ткань, могут являться причиной формирования первичных ядер кальцификации как непосредственно, так и через активацию иммунологических реакций.

2.1. Биомеханические факторы или усталост-

ные изменения биологического клапана

В отличие от большинства других видов хирургических имплантатов, элементы БП клапанов сердца находятся в постоянном непрерывном движении, испытывая циклические нагрузки – сжатие (растяжение) и сгибание (разгибание), сдвиг, что влечёт за собой развитие усталостных изменений, в концентраторах напряжений. В связи с этим наиболее подвержены износу область купола створок клапана (гидродинамический удар закрытия), а также комиссуры – зоны фиксации створок протеза к стойкам каркаса [24].

Гемодинамические условия функционирования протеза, а именно, давление на запирающий элемент, скорость и характер течения жидкости, омывающей клапан, определяют темпы развития его естественного старения.

При этом биологические протезы в атриовентрикулярной позиции в сравнении с полулунными клапанами одноименной стороны испытывают большую нагрузку, обусловленную механической деформацией под действием высокого запирающего давления. Ксеногенные клапаны правых отделов сердца находятся в более благоприятных условиях функционирования, что обусловлено разным давлением в камерах сердца, которое, как известно, закономерно возрастает от правого предсердия к левому желудочку. Данные обстоятельства являются причиной различий запирающего давления действующего на створки БП в период их смыкания, которое в среднем составляет 15, 35, 120 и 80 мм рт.ст. для легочной артерии, трикуспидального, митрального и аортального клапанов, соответственно [25]. Очевидно, что с уменьшением данного показателя ослабевает воздействие сил деформации, что способствует замедлению скорости развития усталостных изменений и, соответственно, дисфункций БП, что подтверждается результатами целого ряда клинических исследований [2, 26, 27].

Наличие ламинарного потока крови наряду с увеличением его скоростных характеристик препятствуют адгезии элементов крови на структурах БП. В свою очередь турбулентный поток и низкая скорость движения форменных элементов, характеризуются формированием застоя и способствуют реализации прокоагуляционного потенциала [14].

Мы не нашли в доступной литературе работ, касающихся описания потоков, омывающих биологический протез в различных позициях в зависимости от фаз сердечной деятельности. По-видимому, таких исследований пока не проводилось. Однако, опираясь на источники, демонстрирующие физиологические показатели, с определенной степенью достоверности, можно экстраполировать данные на БП. Согласно этому, с ламинарным потоком, имеющим высокую скорость, контактирует только приточная сторона протеза в фазу открытия. В фазу

закрытия приточная сторона протеза омывается турбулентными потоками средней и низкой скорости [25, 28, 29].

Желудочковая (артериальная) сторона створок БП в фазу смыкания испытывает высокоскоростной гидродинамический удар, в фазу открытия среднескоростной умеренно турбулентный поток, убывающий до нуля [25, 28, 29].

Таким образом, с точки зрения скорости и характера течения крови, омывающей элементы клапана, для любой позиции имплантации наиболее неблагоприятные условия будет иметь поверхность, обращенная к стойкам протеза. Именно здесь следует ожидать развития дисфункций, в формировании которых главенствующую роль играют механизмы адгезии и преципитации [14].

#### 2.2. Пассивная кальцификация

В настоящее время выделяют два типа патологической кальцификации биологических тканей организма: дистрофическую и остеогенную [30]. Дистрофическая кальцификация является пассивным процессом в дегенерирующей соединительной ткани, при этом кальцификаты характеризуются аморфной структурой и их формирование часто связывают с осаждением фосфата кальция на клеточном дебрисе: остатки клеточных мембран и ядер, элементы митохондрий и т.д. [19, 21, 23]. Кроме того в качестве первичных центров нуклеации рассматривают активные группы консервирующего вещества не вступившие в сшивку с коллагеном, а также измененные участки молекул коллагена, сменившие полярность в процессе длительного функционирования в организме реципиента [19, 20, 23].

Формирование аморфного кальция является начальной фазой каскада реакций минералообразования, в финале которого формируется гидроксиапатит (ГАП) – наиболее стабильная фаза фосфата кальция при физиологической рН [31, 32].

Так же дистрофическая кальцификация может осуществляться за счет ионов кальция пассивно диффундирующих в цитоплазму клетки при повреждении клеточных мембран или при инактивации кальциевых насосов, например, под воздействием консерванта. Ионы кальция интрацеллюлярно реагируют с фосфолипидами мембран клеточных органелл, образуя кристалл фосфата кальция [33, 34]. При этом рост данного кристалла будет происходить путем включения свободных ионов кальция и фосфата, доставленных на его поверхность путем диффузии из окружающих жидкостей [35].

Таким образом, пассивная кальцификация биологической ткани происходит в отсутствии клеточных реакций, подразумевая химические взаимодействия кальция, фосфора и их соединений с внутриклеточными структурами и элементами экстрацеллюларного матрикса с последующим фазовым ростом кристалла.

#### 2.3. Активная кальцификация

Активную или остеогенную кальцификацию рассматривают как клеточно-опосредованный процесс, протекающий независимо от пассивного минералообразования.

Современные представления о механизмах активной кальцификации свидетельствуют о том, что первичный контакт с внутренней средой реципиента лишенного эндотелия БП, либо изменения свойств поверхностей имплантированных клапанов (в ходе продолжительной непрерывной работы), приводят к миграции в ксеноткань клеток-предшественниц, которые всегда присутствуют в кровотоке (теория циркулирующих клеток) [18, 36]. Клетки-предшественницы потенциально способны дать начало нескольким направлениям дифференцировки. В частности они способны обеспечить эндотелизацию створчатого аппарата БП [18, 36], в то время как формирование эндотелиального слоя в области манжеты возможно, за счет ресурсов собственной эндокардиальной выстилки.

Литературные данные свидетельствуют о том, что прогениторные клетки могут трансформироваться в остеобласты и запускать процесс кальцификации по принципу эктопической оссификации ткани [18]. Кроме того, предполагается их участие в обеспечении неоваскуляризации имплантированных клапанов.

Остеогенные кальцификаты в отличие от дистрофических характеризуются организованной кристаллической решеткой, как в случае костного гидроксилапатита [30, 37, 38]. При наличии остеогенной кальцификации обнаружены признаки активного процесса ремоделирования кости с остеобластами и резорбции костной ткани остеокластами. В кальцинированных клапанах выявлены пластинчатые остеоподобные образования, отмечены участки с признаками ранней стадии эндохондрального остеогенеза, подобного ростовой пластинке при заживлении переломов или при фибродисплазии. Отмечено также присутствие костных белков, таких как остеопонтин, остеокальцин, остеонектин и костных морфогенетических белков BMP (bone morphogenetic proteins), обладающих остеоиндуктивными свойствами [37, 38].

Таким образом, усталостные изменения потенцируют формирование очагов кальциевой дегенерации БП, а появление последних приводит к изменению физических свойств створок — потере эластичности и снижению прочности, что, в свою очередь, является причиной перераспределения действующих сил деформации и способствует дальнейшему формированию износа и активации минералообразования в новых областях.

## III. Пациент-ассоциированные факторы 3.1. Иммунно-опосредованные факторы

Распространено мнение, что большая часть материалов, используемых для изготовления БП, не обладает абсолютной иммунной инертностью [39 - 42]. Также существуют работы, демонстрирующие влияние особенностей иммунологического статуса реципиента на темпы формирования кальциевой дегенерации ксеногенных клапанов сердца [41, 43 - 45]. При этом в роли пускового фактора, инициирующего развитие минерализации протезов, рассматривают остаточные антигены биологической ткани протеза.

Изучение клеточных элементов в составе эксплантированных клапанов, в свою очередь, позволило определить наиболее часто встречающийся тип иммунной реакции на имплантированный ксеногенный материал. Установлено, что основными участниками иммуновоспалительного процесса являются макрофаги, нейтрофилы и Т-лимфоциты, обнаруживаемые на фоне фиброзных изменений створчатого аппарата БП. Количество клеток в инфильтрате закономерно варьирует в зависимости от выраженности локальной воспалительной реакции, при этом острое воспаление, как правило, сопровождается параллельной активацией нейтрофилов. Кроме того, в ряде случаев выявляется присутствие В-лимфоцитов, иммуноглобулина G и компонентов комплемента [46, 47].

Таким образом, очевидно участие клеточного и гуморального звеньев иммунитета в реализации субклинической реакции отторжения («host versus transplant»), инициируемой резидуальными антигенами животных, сохранившимся в материале ксеногенных имплантатов, несмотря на использование современных методик девитализации и децеллюляризации [39, 40]. В тоже время «продукты» иммуннологических реакций и результаты их повреждающего действия на структуры клапана инициируют процессы оссификации ксеноткани [46, 47].

Кроме того, следует отметить, что состояние иммунной системы, напрямую коррелирует с возрастом, что могло бы объяснить формирование кальций-ассоциированных структурных дисфункций преимущественно у категории более молодых пациентов [41].

#### 3.2. Дисметаболические факторы

#### 3.2.1. Гиперкальциемические

На текущий момент наиболее полно изучена роль нарушений кальциевого обмена в развитии минерализации БП. Согласно современным представлениям, кальций-фосфорный гомеостаз подразумевает многокомпонентную систему, главной функцией которой является поддержание сывороточного уровня основных показателей — кальция и фосфора — в пределах физиологического диапазона

значений. Концентрации данных элементов и их соединений в сыворотке крови зависят от функции почек и определяются состоянием паращитовидных желез, активностью витамина D и, обусловленных данными факторами, особенностями метаболизма костной ткани. Прямое влияние на уровень кальция оказывает паратиреоидный гормон (ПТГ), функция которого состоит в предотвращении гипокальциемии, усилении резорбции кости, стимуляции почечной реабсорбции кальция и гидроксилирования витамина D [48] - 51]. В свою очередь, недостаток витамина D способствует гиперсекреции паратирина [52].

Биологическая роль витамина D, несмотря на многолетнее интенсивное изучение, в полной мере до сих пор не ясна [53]. Помимо антагонизма с ПТГ, его дефицит стимулирует экспрессию провоспалительных факторов – цитокинов, металлопротеиназ, С-реактивного белка [52, 54]. Также известно, что наряду с эстрогенами и желудочно-кишечными пептидами витамин D регулируют секрецию клетками щитовидной железы пептидного гормона кальцитонина – непрямого антагониста ПТГ [52].

Основной эффект кальцитонина заключается в снижении концентрации ионов кальция в сыворотке крови посредством ингибирования активности остеокластов [52, 55]. В свою очередь, гиперкальциемия является стимулом секреции данного гормона, под влиянием которого происходит депонирование избытка кальция в костной ткани.

Помимо нарушения функции регуляторных систем кальций-фосфорного гомеостаза, гиперкальциемические состояния могут являться следствием иных патологических процессов и заболеваний, таких как хроническая почечная недостаточность, злокачественные новообразования и даже косметические инъекции. [56, 57]. Известно, что при гиперкальциемии возрастает уровень как ионизированного (связанного с альбуминами), так и свободного кальция. Оба этих пула способны взаимодействовать с коллагенновыми и неколлагенновыми матриксными протеинами, многократно ускоряя процессы пассивной, активной, а также иммунно-опосредованной кальцификации.

#### 3.2.2. Дислипидемические

В последнее время внимание исследователей привлекает изучение метаболических факторов реципиентов с позиций их возможного влияния на инициацию и темпы прогрессирования кальцификации БП. Предпосылкой явились многочисленные экспериментальные работы, демонстрирующие существование патогенетических параллелей между развитием атеросклеротического поражения сосудов и кальцификации нативных клапанов сердца [58 - 60]. Сравнительно недавно выявлена взаимосвязь между выраженностью дегенеративных изменений аортального клапана и наличием у пациентов традиционных факторов риска атеросклероза (атерогенной дислипидемии, артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения) [58, 61 - 63]. В свою очередь, известная гипотеза об универсальных механизмах патологической минерализации биологических структур послужила основанием для проведения ряда исследований, рассматривающих представленные факторы риска в качестве потенциальных предикторов развития кальцификации БП [63, 65 - 67].

Так в ретроспективном исследовании Farivar с соавт. показана взаимосвязь между концентрацией в сыворотке крови общего холестерина и наличием кальций-ассоциированных дисфункций ксеноклапанов. При идентичных сроках наблюдения у больных с кальциевой дегенерацией БП наблюдали более высокие сывороточные концентрации холестерина в сравнении с группой лиц сопоставимого возраста с нормальным морфофункциональным состоянием имплантированных устройств [66]. Похожие выводы сделаны и в работе G. Nollert [67].

Среди прочих исследований, посвященных изучению профиля кардиометаболического риска реципиентов БП, особого внимания заслуживает работа H. Mahjoub, которая подтвердила не только влияние повышения концентрации общего холестерина, ЛПНП и аполипопротеина В на ускорение темпов кальцификации биологической ткани, но позволила установить ведущую роль увеличения соотношения АпоВ/АпоА-І, отражающего баланс и качественный состав про- и антиатерогенных частиц липопротеинов, в качестве независимого фактора риска дегенеративных изменений БП [65].

#### 3.2.3. Гипергликемические

Не так давно стали известны итоги крупного многоцентрового ретроспективного исследования, в котором в роли предиктора кальций-ассоциированной тканевой недостаточности БП выступал сахарный диабет 2 типа [68]. При наличии метаболического синдрома также отмечены более быстрые темпы прогрессирования ЭХО-КГ критериев дисфункций ксеногенных клапанов [63].

Исследователи полагают, что ключевыми механизмами, лежащими в основе развития кальциевой дегенерации БП при наличии дислипидемий и гипергликемии, являются процессы перекисного окисления липидов и хроническое неспецифическое воспаление [63]. Кроме того, на ограничение сроков функционирования ксеногенных клапанов у данной категории пациентов может оказывать влияние сам факт ожирения, поскольку абдоминальный жир является дополнительным источником мощных провоспалительных медиаторов (IL-6, TNF-α) [69, 70].

Принято считать, что основной «точкой приложения» действия повреждающих факторов дислипидемий и гипергликемии является эндотелий, с повреждения которого инициируется воспалительный процесс [71 - 73]. Активация эндотелиальных клеток, способствует адгезии моноцитов/макрофагов с последующей их пролиферацией и продукцией протеолитических ферментов и проостеогенных цитокинов [52, 74]. Результатом последующих событий, включающих аккумуляцию и воспалительную активацию макрофагов и интерстициальных клеток, дифференцировку фибробластов и экспрессию матриксных металлопротеиназ, является деградация коллагена и минерализация экстрацеллюлярного матрикса [75 - 79].

#### 3.3. Нарушения системы гемостаза

Сам факт наличия химически модифицированной биологической ткани в организме пациента является пусковым фактором тромбообразования [14], однако приоритетная роль в данном процессе отводится обязательному наличию механического повреждения и/или дисфункции эндотелия. Безусловно, патологические изменения в тромбоцитарном и плазменном звеньях гемостаза, наряду с нарушениями в системе фибринолиза, провоцируют возникновение гиперагрегационных и гиперкоагуляционых состояний и могут явиться самостоятельной причиной тромбоза БП. Однако этот механизм приобретает особую актуальность при развитии ранних тромботических осложнений (в сроки до завершения естественной эндотелизации ксеногенных клапанов) в зонах низкоскоростных турбулентных потоков, омывающих протез [14].

#### 3.4. Гиперпролиферация и гиперплазия

Для феномена гиперпролиферации характерно наличие образования избыточной ткани, в частности неоинтимы, и/или фиброза. Данный процесс контролируются врожденными и приобретенными факторами иммунной системы, и может быть как исходом реакции отторжения трансплантанта, описанного выше, так и может быть реализованным через механизм эндотелиально-мезенхимального перехода.

Эндотелиально-мезенхимальный переход (ЭМП) представляет собой частный случай эпителиально-мезенхимального перехода, который уже достаточно изучен и заключается в утрате зрелого фенотипа с образованием низкодифференцированной мезенхимальной клетки [80, 81]. Данное направление преобразования клетки причастно к фиброзированию тканей при различных патологических процессах и заболеваниях [80, 81] и вероятно к формированию паннуса [82].

Помимо этого, известно, что образование паннуса может происходить по типу «инкапсуляции инородного тела» (foreign body reaction) и включает пять последовательных фаз: абсорбции протеина, острой и хронической воспалительной реакции, образования гигантских клеток инородного

тела, необходимых для интеграции не разлагаемых и деградации разлагаемых биоматериалов и, собственно, развития фиброза [83]. Представленный патогенетический механизм объясняет преимущественное развитие гиперпролиферативной фиброзной реакции именно на границе системы «реципиент-трансплантат», то есть в области непосредственного контакта с манжетой БП и фиксирующим клапан шовным материалом.

#### IV. ПРОТЕЗНЫЙ ЭНДОКАРДИТ

Течение протезного эндокардита (ПЭ), помимо взаимодействия протез-обусловленных факторов с факторами реципиента, определяется типовой принадлежностью и патогенностью инфекционного агента. Именно по этой причине данную нозологическую единицу следует отнести в особую группу развития дисфункций ксеногенных клапанов.

По локализации ПЭ наиболее часто проявляется инфекционным вальвулитом. Реже воспалительный процесс приводит к формированию парапротезных фистул и абсцессов, при вскрытии которых могут формироваться патологические сообщения между правыми и левыми отделами сердца [84].

Предполагаемый характер возбудителя во многом определяется «входными воротами» инфекции, однако, по данным литературы микробный спектр значительно расширился за последнее десятилетие, в том числе в связи с развитием методов диагностики [85]. Основными современными тенденциями являются формирование более агрессивных и устойчивых к антибактериальным препаратам штаммов микроорганизмов, а также увеличение доли ПЭ с отрицательным ростом: микотических, вирусных и ПЭ, вызванных атипичными (внутриклеточными) бактериями, что усложняет выбор стратегии при лечении пациента [85 - 89]. Эти формы эндокардитов зачастую протекают без образования типичных вегетаций [87 - 89], что затрудняет ЭХО-КГ диагностику заболевания. Помимо этого, чаще грибковые эндокардиты сопровождают приобретенные и врожденные иммунодефицитные состояния, в связи с чем, имеют субклинические проявления, вялотекущее, затяжное течение [87, 88]. Поэтому диагностика таких форм ПЭ с использованием традиционных методов бактериологического анализа и критериев Дюка может быть значительно затруднена [89]. Кроме того, при гистологическом исследовании уже эксплантированных БП не всегда можно уверенно говорить о причастности инфекции к развитию нарушений функции клапана [24]. В таких случаях в верификации диагноза в лабораторных условиях может помочь электронная микроскопия, спектральные методы анализа, а в клинической практике - позитрон эмиссионная томография и метод радиомеченных лейкоцитов с применением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. [24, 88].

Таким образом, всё разнообразие патогенетических механизмов формирования дисфункции, можно отнести либо к обязательному, неотъемлемому сценарию развития событий, то есть к процессу естественного старения БП, пассивной и активной кальцификации, или к возможному воздействию факультативных протез- и реципиент-ассоциированных факторов и инфекции, которые могут присутствовать одновременно, взаимно обуславливать и взаимно отягощать друг друга.

#### Классификация дисфункций биологических протезов клапанов сердца

І. Клинико-патогенетическая классификация

На основании уже изученных, а также изучаемых причин и механизмов развития, а также с учетом всех известных морфологических форм авторы предприняли попытку выделить следующие классификационные категории дисфункций БП (Таблица).

В настоящее время в структуре морфологических видов дисфункций отсутствует категория ранней кальцификации БП, которая может развиваться в течение нескольких месяцев и лет на фоне или без усталостных изменений ксеноткани. Однако такой вид имеет право на существование и уже представлен в ряде исследований [92 - 94]. Несмотря на возможность наличия нескольких патогенетических

Таблица. Этиопатогенетические факторы развития и морфологические виды дисфункций биологических протезов клапанов сердца

Table. Etiopathogenetic factors of development and morphological types of dysfunctions of bioprosthetic heart valves

	Этио-патогенетические факторы / Etiopathogenetic factors	Морфологические виды / Morphological patterns		
IBIE / D	1.1 Технологические / Technological	ранняя Ca++ без ПТН / early Ca++ without PTF* (3.1, 3.2)** ранняя Ca++ с ПТН / early Ca++ with PTF* (3.1, 3.2)**		
I. IIPOTE3-OBYCJOBJEHHЫE PROSTHESIS-RELATED	1.2 Технические / Technical	Структурные дисфункции без ПТН и Са++ (без морфологических изменений ксеноткани протеза) / Structural dysfunctions without PTF and Ca++ (without morphological changes of prosthetic xenotissue		
OTE3-O		Неинфекционная парапротезная фистула / Noninfectious paravalvular fistula		
		Протез-пациентное несоответствие / Prosthesis-patient mismatch		
HOE /	2.1 Биомеханические / Biomechanical	ПТН без Ca++ / PTF without Ca++		
II. ECTECTBEHHOE CTAPEHUE / NATURAL AGING	2.2 Пассивная кальцификация / Passive calcification			
II. ECT	2.3 Активная кальцификация / Active calcification			
E /	3.1. Иммунные факторы / Immune factors	HTH - C-11 / DTFid- C-11 /1 1)**		
HHE	3.2 Дисметаболические / Dysmetabolic	ПТН с Ca++ / PTF with Ca++ (1.1)**		
IPOB/	3.2.1 Гиперкальциемические / Hypercalcemia			
EHT-ACCOLUUNPO PATIEN-RELATED	3.2.2 Дислипидемические / Dyslipidemic			
F-ACC	3.2.3 Гипергликемические / Hyperglycemic			
III. ПАЦИЕНТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ / РАТІЕN-RELATED	3.3. Нарушения системы гемостаза / Hemostasis disorders	Тромбоз протеза / Prosthesis thrombosis $(1.1-4.0)**$		
H	3.4. Гиперпролиферативные / Hyperproliferative	Паннус / Pannus <i>(3.1)</i> **		
IV. IIЭ / PVE	4.0 Протезный эндокардит / Prosthetic valve endocarditis	Вальвулит инфекционный / Infectious valvulitis Парапротезная фистула инфекционная / Infectious paravalvular fistula Парапротезный абсцесс / Paravalvular abscess Свищ внутрисердечный инфекционный / Intracardiac infectious fistula		

**Примечания:** \* – предполагаемые формы дисфункции биопротезов; ПТН – первичная тканевая недостаточность; Са++ – кальцификация; ПЭ – протезный эндокардит. \*\* – в скобках отмечены факторы, которые также могут играть роль в формировании данного морфологического вида дисфункции.

Note: \* – bioprosthetic heart valve dysfunction patterns; PTF – primary tissue failure; Ca ++ – calcification; PVE-prosthetic valve endocarditis; \*\* – factors that may contribute to the formation of a given morphological type of dysfunction.

механизмов формирования ранней кальцификации, путем исключения действия неблагоприятных реципиент-ассоциированных и инфекционных факторов с применением лабораторных методов диагностики данный вид дисфункции может быть верифицирован.

Таким же образом, на основании анализа клинических данных, а также морфологических и ультраструктурных исследований элементов эксплантированных БП, методом исключения могут быть выделены как основные патогенетические виды ПТН с кальцификацией (пассивная, активная кальцификация) так и подклассы патологической минерализации имплантированного ксеноматериала.

#### Заключение

На современном этапе исследования механизмов развития дисфункций БП далеко не всегда представляется возможным выделить их «чистый» этиопатогенетический тип. Поскольку реализация естественного старения ксеноклапана (механического износа, пассивной и активной кальцификации) в значительной степени определяется сопутствующим влиянием различных по силе, агрессивности и направленности воздействий реципиент-ассоциированных и протезообусловленных факторов, в большинстве случаев, можно говорить лишь о преобладании того или иного триггерного агента. Кроме того, далеко не все процессы, происходящие в химически модифицированной ксеногенной ткани в процессе функционирования БП приводят к нарушениям замыкательной и/или пропускной способности имплантированного клапана и, соответственно, не могут быть клинически выявлены и морфологически идентифицированы на ранних стадиях своего существования.

Таким образом, процессы, наблюдаемые в БП удаленных в результате реопераций, по сути, представляют собой лишь исход сложных, многофакторных и, зачастую, взаимоопосредующих механизмов взаимодействия компонентов системы

«протез-реципиент». В связи с этим, порой очень сложно сделать выводы о причинно-следственных связях и конкретном направлении развития патологического процесса, разграничив инициирующие, предрасполагающие и модулирующие факторы дисфункций БП.

Авторы надеются, что предложенный вариант классификации положит начало дальнейшему научному поиску, целью которого может стать определение возможностей получения более детальной информации о критериях оценки работы имплантируемых устройств в определенных клинических ситуациях. Это позволит не только детализировать характер и силу влияния описанных нарушений на продолжительность сроков службы БП, но и получить представление об индивидуальном профиле риска развития различных вариантов дисфункций. Кроме того, определение вклада приведенных реципиент-ассоциированных факторов в процесс естественного износа имплантированных ксеноклапанов и их влияния на компенсаторные возможности организма реципиента, в ряде случаев, представит возможность прогнозировать стабильность отдаленных результатов хирургической коррекции пороков сердца, что с одной стороны может быть рассмотрено в качестве подхода к снижению риска реопераций, а с другой – явиться значимым шагом в направлении персонификации выбора типа имплантируемого устройства для конкретного пациента.

#### Конфликт интересов

Л.С. Барбараш заявляет об отсутствии конфликтов интересов. Н.В. Рогулина заявляет об отсутствии конфликтов интересов. Н.В. Рутковская заявляет об отсутствии конфликтов интересов. Е.А. Овчаренко заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

#### Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

#### Информация об авторах

Барбараш Леонид Семенович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

Рогулина Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

Рутковская Наталья Витальевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

#### Information about authors

Barbarash Leonid S., PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation

Rogulina Natalia V., PhD, Researcher at the Laboratory of Bioprosthetic Replacement, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation

Rutkovskaya Natalia V., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Bioprosthetic Replacement, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation

Овчаренко Евгений Андреевич, кандидат технических наук, заведующий лабораторией новых биоматериалов отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБ-НУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

Ovcharenko Evgeny A., Ph.D., Head of the Laboratory of Novel Biomaterials, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation

#### Вклад авторов в статью

#### БЛС - написание статьи

РНВ - анализ литературных данных, написание статьи

РНВ – анализ литературных данных, написание статьи

ОЕА – анализ литературных данных, написание статьи

#### **Authors contribution**

BLS – manuscript writing

RNV - literature analysis, manuscript writing

RNV - literature analysis, manuscript writing

OEA - literature analysis, manuscript writing

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Oakley El.R., Kleine P., Bach D.S. Choice of Prosthetic Heart Valve in Today's Practice. Circulation. 2008; 117 (2): 253-
- 2. Hammermeister K., Sethi G.K., Henderson W.G., Grover F.L., Oprian C., Rahimtoola S.H. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. JACC. 2000; 36: 1152-1158.
- 3. Huygens S.A., Mokhles M.M., Hanif M., Bekkers J.A., Bogers A.J., Rutten-van Mölken M.P., et al. Contemporary outcomes after surgical aortic valve replacement with bioprostheses and allografts: a systematic review and metaanalysis. Eur J Cardiothorac Surg. 2016; 50(4):605-616. doi:10.1093/ejcts/ezw101.
- 4. Edmunds, L. Jr., Clark R.E., Cohn L.H., Grunkemeier G.L., Miller D.C., Weisel R.D. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. The American Association for Thoracic Surgery, Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve Morbidity. Ann Thorac Surg. 1996; 62(3):932-935. doi: https://doi.org/10.1016/S0003-4975(96)00531-0
- 5. Mohler E. R. Are atherosclerotic processes involved in aortic valve calcification? Lancet. - 2000; 356 (9229): 524-525.
- 6. Despres J. P. Inflammation and cardiovascular disease: is abdominal obesity the missing link? Int J Obes Relat Metab Disord. 2003; 27 (3): 22-24.
- 7. Zhang J.F., Wu Y.C., Shen W.F., Kong Y. Impact of prosthesis-patient mismatch on survival after mitral valve replacement: a systematic review. Chin Med J (Engl). 2013; 126(19): 3762-3766.
- 8. Arnáiz-García M.E., González-Santos J.M., Bueno-Codoñer M.E., López-Rodríguez J., Dalmau-Sorlí M.J., Arévalo-Abascal A. et al. Perivalvular pannus and valve thrombosis: two concurrent mechanisms of mechanical valve prosthesis dysfunction. Rev Port Cardiol. 2015; 34(2):141.e1-143. doi: 10.1016/j.repc.2014.08.024.
- 9. Nair V., Law K.B., Li A.Y. et al. Characterizing the inflammatory reaction in explanted Medtronic Freestyle stentless porcine aortic bioprosthesis over a 6-year period. Cardiovasc. Pathol. 2012; 21: 158-168.
- 10. Coen G. Calcimimetics, parathyroid hormone, and vascular calcification in chronic kidney disease. Kidney Int. 2008;74: 1229-1231.
- 11. Yamamoto K., Yamamoto H., Yoshida K. et al. Prognostic factors for progression of early- and late-stage calcific aortic valve disease in Japanese: the Japanese aortic stenosis study (JASS) retrospective analysis. Hypertens. Res. 2010; 33: 269-274
- 12.Понасенко А.В., Кутихин А.Г., Хуторная М.В., Южалин А.Е., Цепокина А.В., Головкин А.С., и др. Генетические предикторы кальцинирующей болезни клапанов сердца. Креативная кардиология. 2016; 10 (2):103-112. doi:

- 10.15275/kreatkard.2016.02.01.
- 13. Schoen F.J. Mechanisms of Function and Disease of Natural and Replacement Heart Valves. Annu Rev Pathol Mech Dis. 2012; 7: 161-183.
- 14. Dangas G.D., Weitz J.I., Giustino G., Makkar R., Mehran R. Prosthetic Heart Valve Thrombosis. JACC. 2016;68: 2675. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.958.
- 15. Pang P.Y., Garwood S., Hashim S.W. Intraoperative Bioprosthetic Valve Dysfunction Causing Severe Mitral Regurgitation. Ann Thorac Surg. 2017;103(4):e317-e319. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.09.019.
- 16. Йванов В.А., Гавриленко А.В., Мьйо С.Х., Евсеев Е.П., Айдамиров Я.А. Повторные операции на клапанах сердца (обзор литературы). Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015; 2:50. doi: 10.17116/ kardio20158249-53.
- 17. Goel S., Monga N., Majhi S., Panigrahi B., Sinha, S.K. Intraoperative detection of a stuck bioprosthetic mitral valve leaflet causing severe mitral regurgitation. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2011; 25:e44-e45.
- 18. Pal S.N., Golledge J. Osteo-progenitors in vascular calcification-A circulating cell theory. J of Atherosclerosis and thrombosis. 2011; 18: 551-559.
- 19. Giachelli C.M. Inducers and inhibitors of biomineralization: lessons from pathological calcification. Orthod Craniofacial Res. 2005; 8: 229-231.
- 20. Johnson T.R., Tomaszewski J.E., Carpenter J.P. Cellular repopulation of human vein allograft bypass grafts. J Vase Surg. 2000; 31(5): 994-1002.
- 21. Akatov B. C. Calcification of heart and vascular valve transplants: mechanisms of calcification and its prevention. Saarbrucken: AV Akademikerverlag GmbH. Publ. & Co. KG, 2012.
- 22. Bailey M., Xiao H., Ogle M., Vyavahare N. Aluminum chloride pretreatment of elastin inhibits elastolysis by matrix metalloproteinases and leads to inhibition of elastin-oriented calcification. Am J Pathol. 2001; 159: 1981-1986.
- 23. Schoen F.J., Levy R.J. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. Ann Thorac Surg. 2005; 79(3):1072-1080.
- 24. Барбараш Л.С., Борисов В.В., Рутковская Н.В., Бураго А.Н., Одаренко Ю.Н., Кокорин С.Г. Клинико-морфологическое исследование причин дисфункций эпоксиобработанных ксеноаортальных биопротезов в митральной позиции. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2014; 4: 84-86.
- 25. Grossman W: Pressure measurement. In Grossman W., Baim D.S. (eds): Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention. 7th ed. Philadelphia, Lea & Febiger. 2006
- 26. Khan S.S., Chaux A., Blanche C. A 20-year experience with the Hancock porcine xenograft in the elderly. Ann. Thorac. Surg. 1998; 66: 35-39.

- 27. Rizzoli G., Mirone S., Ius P., Polesel E., Bottio T., Salvador L., et al. Fifteen-year results with the Hancock II valve: a multicenter experience. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006; 132(3):602-609.
- 28. Markl M., Kilner P.J., Ebbers T. Comprehensive 4D velocity mapping of the heart and great vessels by cardiovascular magnetic resonance. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2011; 13:7.
- 29. Sengupta P.P., Pedrizzetti G., Kilner Pf.J., Kheradvar A., Ebbers T., Tonti G. Emerging Trends in CV Flow Visualization. JACC. Cardiovascular imaging. 2012; 5 (3): 305-316.
- 30. Chen J., Peacock J.R., Branch J., Merryman D.W. Biophysical analysis of dystrophic and osteogenic models of valvular calcification. J Biomech Eng. 2015; 137(2):020903. doi: 10.1115/1.4029115.
- 31. Naidu S., Scherer G.W. Nucleation, growth and evolution of calcium phosphate films on calcite. Journal of Colloid and Interface Science. 2014 (435): 128-137.
- 32. Sánchez-Navas A., Martín-Algarra F., Sánchez-Román M., Jiménez-López C., Nieto F., Ruiz-Bustos A. Crystal Growth of Inorganic and Biomediated Carbonates and Phosphates. Intech; 2013. doi: 10.5772/52062.
- 33. Pettenazzo E., Deiwick M., Thiene G., Molin G., Glasmacher 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.
- 34. Kim K.M., Herrera G.A., Battarbee H.D. Role of glutaraldehyde in calcification of porcine aortic valve fibroblasts. Am J Pathol 1999; 154(3): 843-852. doi: 10.1016/ S0002-9440(10)65331-X.
- 35. Grases F., Sohnel O., Zelenkova M. Ultrafine Structure of Human Aortic Valve Calcific Deposits. J Cytol Histol 2014; 5(2): 214. doi.org/10.4172/2157-7099.1000214.
- 36. Leszczynska A., Murphy J.M. Vascular Calcification: Is it rather a Stem/ Progenitor Cells Driven Phenomenon? Front. Bioeng. Biotechnol. 2018; 6:1-8. https://doi.org/10.3389/ fbioe.2018.00010.
- 37. Mohler E.R. 3rd, Gannon F., Reynolds C., Zimmerman R., Keane M.G., Kaplan F.S. Bone Formation and Inflammation in Cardiac Valves. Circulation. 2001; 103(11):1522-1528. https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.11.1522
- 38. Balachandran K., Sucosky P., Jo H., Yoganathan A. P. Elevated Cyclic Stretch Induces Aortic Valve Calcification in a Bone Morphogenic Protein-Dependent Manner. The American Journal of Pathology. 2010; 177(1): 49-57. doi: 10.2353/ ajpath.2010.090631.
- 39. Helder M.R.K., Stoyles N.J., Tefft B.J., Hennessy R.S., Hennessy R.R.C., Dyer R., et al. Xenoantigenicity of porcine decellularized valves. J Cardiothorac Surg. 2017; 12(1):56. doi: 10.1186/s13019-017-0621-5
- 40. Manji R.A., Zhu L.F., Nijjar N.K., Rayner D.C., Korbutt G.S., Churchill T.A., et al. Glutaraldehyde-fixed bioprosthetic heart valve conduits calcify and fail from xenograft rejection. Circulation. 2006; 114 (4): 318-327. https://doi.org/10.1161/ CIRCULATIONAHA.105.549311
- 41. Mathapati S., Verma R.S., Cherian K.M., Guhathakurta S. Inflammatory responses of tissue-engineered xenografts in a clinical scenario. Int. Card. Vasc. Thorac. Surg. 2011;12:360-365.
- 42. Pibarot Ph., Dumesnil J. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-termmanagement. 2009; 119(7): 1034-1048. doi: Circulation. 10.1161/ CIRCULATIONAHA.108.778886.
- 43. Manji R.A., Menkis A.H., Ekser B., Cooper D.K.C. Porcine bioprosthetic heart valves: The next generation. JACC. 2012; 164(2):177-185. doi: 10.1016/j.ahj.2012.05.011
- 44. Manji J.S., Rajotte R.V., Koshal A., Manji R.A. Increased apoptosis in porcine cardiac xenografts perfused with human ABO plasma containing the anti-B antibody. Xenotransplantation. 2004;11: 378-379. doi: 10.1111/j.1399-3089.2004.00140.x.

- 45. Muratov R., Britikov D., Sachkov A., Akatov V., Soloviev V., Fadeeva I. New approach to reduce allograft tissue immunogenicity. Experimental data. Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery. 2010;10 (3): 408-412.
- 46. Honge J.L., Funder J.A., Pedersen T.B., Kronborg M.B., Hasenkam J. M. Degenerative processes in bioprosthetic mitral valves in juvenile pigs. J Cardiothorac Surg. 2011; 6: 72-76. doi: 10.1186/1749-8090-6-72.
- 47. Nair V., Law K.B., Li A.Y., Phillips K.R. B., David T.E. Butany J. Characterizing the inflammatory reaction in explanted Medtronic Freestyle stentless porcine aortic bioprosthesis over a 6-year period. Cardiovascular Pathology .2012;21:158-168.
- 48. Coen G., Manni M., Mantella D., Pierantozzi A., Balducci A., Condò S. et al. Are PTH serum levels predictive of coronary calcifications in haemodialysis patients? Nephrol Dial. Transplant. 2007; 22: 3262-3267.
- 49. Naves-Díaz M., Passlick-Deetjen J., Guinsburg A., Marelli C., Fernández-Martín J.L., Rodríguez-Puyol D. et al. Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES Study. Nephrology Dialysis Transplantation. 2011;26:1938-1947.
- 50. Coen, G. Calcimimetics, parathyroid hormone, and vascular calcification in chronic kidney disease. Kidney Int. 2008;74:1229-1231. doi:10.1038/ki.2008.417.
- 51. Floege J., Kim J., Ireland E., Chazot C., Drueke T., de Francisco A., et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. Nephrology Dialysis Transplantation. 2011; 26: 1948-1955. doi:10.1093/ndt/gfq219.
- 52. Hamerman, D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies. O. J. Med. 2005; 98: 467-484. doi:10.1093/gjmed/ hci077
- 53. Hu P., Xuan Q., Hu B., Lu L., Wang J., Qin Y.H. Fibroblast growth factor-23 helps explain the biphasic cardiovascular effects of vitamin D in chronic kidney disease. Int. J. Biol. Sci. 2012;8: 663-671. doi:10.7150/ijbs.3886.
- 54. Zitterman A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? Br. J. Nutr. 2003; 89 (5): 552-572. doi:10.1079/BJN2003837.
- 55. Conway S. Osteoporosis in cystic fibrosis. J. Cystic. Fibr. 2003. 2 (4): 161-162.
- Vakiti A., Mewawalla P. Malignancy-Related Hypercalcemia. Source Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.
- 57. Tachamo N., Donato A., Timilsina B., Nazir S., Lohani S., Dhital R., et al. Hypercalcemia associated with cosmetic injections: A systematic review. European Journal of Endocrinology 2018, 178 (4): 425-430. doi: 10.1530/EJE-17-0938
- 58. Freeman R. V., Otto C. M. Spectrum of calcific aortic valve disease, pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. Circulation. 2005;111:3316-3326. doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.104.486738.
- 59. Briand M., Pibarot P., Després J.P., Voisine P., Dumesnil J.G., Dagenais F., et al. Metabolic syndrome is associated with faster degeneration of bioprosthetic valves. Circulation. 2006;114: 1512-1517. doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.105.000422
- 60. Rajamannan, N. M., Gersh, B., Bonow, R. O. Calcific aortic stenosis: from bench to the bedside: emerging clinical and cellular concepts. Heart. 2003; 89: 801-805.
- 61. Côté C., Pibarot P., Després J.P., Mohty D., Cartier A., Arsenault B.J., et al. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and fibrocalcific remodelling of the aortic valve in aortic stenosis. Heart. 2008; 94: 1175-1180. doi: 10.1136/hrt.2007.125740.
- 62. Yamamoto K., Yamamoto H., Yoshida K., Kisanuki A., Hirano Y., Ohte N., et al. Prognostic factors for progression of early- and late-stage calcific aortic valve disease in Japanese: the Japanese aortic stenosis study (JASS) retrospective analysis.

- Hypertens. Res. 2010; 33: 269-274. doi: 10.1038/hr.2009.225. Epub 2010 Jan 8.
- 63. Briand M., Lemieux I., Dumesnil J.G., Mathieu P., Cartier A., Després J.P., et al. Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis. JACC. 2006; 47: 2229-2236. doi:10.1016/j.jacc.2005.12.073.
- 64. Mohler E. R. Are atherosclerotic processes involved in aortic valve calcification? Lancet. 2000; 356 (9229): 524-525. doi:10.1016/S0140-6736(00)02572-1.
- 65. Mahjoub H., Mathieu P., Sénéchal M., Larose E., Dumesnil J., Després J.P., et al. ApoB/ ApoA ratio is associated with increased risk bioprosthetic valve degeneration. JACC. 2013;61:752-761. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.033.
- 66. Farivar, R. S., Cohn, L. H. Hypercholesterolemia is a risk factor for bioprosthetic valve calcification and explantation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2003;126: 969-975. doi:10.1016/ S0022
- 67. Nollert G., Miksch J., Kreuzer E., Reichart B. Risk factors for atherosclerosis and the degeneration of pericardial valves after aortic valve replacement. J. Thoracic. Cardiovasc. Surg. 2003;126: 965-968. doi:10.1016/S0022.
- 68. Lorusso R., Gelsomino S., Lucà F., De Cicco G., Billè G., Carella R., et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with faster degeneration of bioprosthetic valve: results from a propensity score-matched Italian multicenter study. Circulation. 2012;125: 604-614. doi:10.1161/CIR.0b013e31824f1e03
- 69. Arsenault B.J., Després J.P., Stroes E.S., Wareham N.J., Kastelein J.J., Khaw K.T., et al. Lipid assessment, metabolic syndrome and coronary heart disease risk. Eur. J. Clin. Invest. 2010;40:1081-1093. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02357.x.
- 70. Despres, J. P. Inflammation and cardiovascular disease: is abdominal obesity the missing link? Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2003; 27 (3): 22-24. doi: 10.1038/sj.ijo.0802495.
- 71. Tanaka K., Sata M., Fukuda D., Suematsu Y., Motomura Takamoto S., et al.H Age-associated aortic stenosis in apolipoprotein E-deficient mice. JACC. 2005;46 (1):134-141. doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.058.
- 72. Yu Z., Seya K., Daitoku K., Motomura S., Fukuda I., Furukawa K., et al. Tumor necrosis factor-α accelerates the calcification of human aortic valve interstitial cells obtained from patients with calcific aortic valve stenosis via the BMP2-Dlx5 pathway. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2011; 337 (1):16-23. doi: 10.1124/jpet.110.177915.
- 73. Hess K., Ushmorov A., Fiedler J., Brenner R.E., Wirth T. et al. TNFα promotes osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by triggering the NF-κB signaling pathway. Bone. 2009; 45: 367-376. doi: 10.1016/j. bone.2009.04.252
- 74. New S. E., Aikawa E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. Circ. Res.2011;108:1381-1391. doi: 10.1161/ CIRCRESAHA.110.234146.
- 75. Rabkin-Aikawa E., Farber M., Aikawa M., Schoen F.J. Dynamic and reversible changes of interstitial cell phenotype during remodeling of cardiac valves. J Heart Valve Dis. 2004;13: 841-847.
- 76. Rabkin E., Hoerstrup S.P., Aikawa M., Mayer J.E. Jr., Schoen F.J. Evolution of cell phenotype and extracellular matrix in tissue-engineered heart valves during in-vitro maturation and in-vivo remodeling. J. Heart Valve Dis. 2002;11: 308-314.
- 77. New S. E., Aikawa E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. Circ. Res. 2011; 108: 1381-1391. doi: 10.1161/ CIRCRESAHA.110.234146.
- 78. Helske S., Syväranta S., Lindstedt K.A., Lappalainen J., Oörni K., Mäyränpää M.I., et al. Increased expression of elastolytic cathepsins S, K, and V and their inhibitor cystatin C in stenotic aortic valves. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2006;26:

- 1791-1798. doi: 10.1161/01.ATV.0000228824.01604.63.
- 79. Deguchi J.O., Aikawa E., Libby P., Vachon J.R., Inada M., Krane S.M., et al. Matrix metalloproteinase-13/collagenase-3 deletion promotes collagen accumulation and organization in mouse atherosclerotic plagues. Circulation. 2005; 112: 2708-2715. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.562041.
- 80. Kim J. MicroRNAs as Critical Regulators of the Endothelial to Mesenchymal Transition in Vascular Biology. BMB Rep. 2018; 51 (2): 65-72.
- 81. Cooley B.C., Nevado J., Mellad J., Yang D., Hilaire C.S., Negro A., et al. TGF-beta signaling mediates endo thelial-to-mesenchymal transition (EndMT) during vein graft remodeling. Sci. Transl. Med. 2014; (227): 227ra34. doi: 10.1126/scitranslmed.3006927
- 82. MicroRNAs as Critical Regulators of the Endothelial to Mesenchymal Transition in Vascular Biology. Kim J. BMB Rep. 2018 Jan 22. pii: 4082.
- 83. Klopfleisch R. Macrophage reaction against biomaterials in the mouse model - Phenotypes, functions and markers. Acta Biomater. 2016; 43: 3-13. doi: 10.1016/j.actbio.2016.07.003.
- 84. Tourmousoglou C., Meineri M., Feindel C., Brister S. Repair of aorto-left ventricular and aorto-right ventricular fistulas following prosthetic valve endocarditis. J Card Surg. 2013;28(6):654-9. doi: 10.1111/jocs.12197.
- 85. Vogkou C.T., Vlachogiannis N.I., Palaiodimos L., Kousoulis A.A. The causative agents in infective endocarditis: a systematic review comprising 33,214 cases. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis. 2016;35(8):1227-45. doi: 10.1007/ s10096-016-2660-6.
- 86. Muñoz P., Kestler M., De Alarcon A., Miro J.M., Bermejo J., Rodríguez-Abella H., et al. Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. Medicine (Baltimore). 2015; 94(43):e1816. doi: 10.1097/MD.0000000000001816.
- 87. Antinori S., Ferraris L., Orlando G., Tocalli L., Ricaboni D., Corbellino M., et al. Fungal endocarditis observed over an 8-year period and a review of the literature. Mycopathologia. 2014;178(1-2):37-51. doi: 10.1007/s11046-014-9754-4.
- 88. Stear T.J., Shersher D., Kim G.J., Smego D.R.. Valvular Cytomegalovirus Endocarditis. Ann Thorac Surg. 2016;102(2):e105-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.074.
- 89. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., Bongiorni M.G., Casalta J.P., Del Zotti F., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). European Heart Journal. 2015; 36(44):3075-3128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319.
- 90. Sun X.L., Zhang J., Wang G.G., Zhuang XF. Clinical characteristics of 22 cases of fungal infective endocarditis. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2013;93(8):569-73. Chinese.
- 91. Vaideeswar P. Candidial Endocarditis: A Single-Institute Pathological Analysis. Mycopathologia. 2015;180(1-2):81-7. doi: 10.1007/s11046-015-9876-3.
- 92. Croccia M.G., Pratali S., Basso C., Scioti G., Della Barbera M., Thiene G., et al. Early calcification of a stentless pericardial bioprosthesis in the elderly. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009; 137(5):1273-5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.03.042.
- 93. Alvarez J.R., Sierra J., Vega M., Adrio B., Martinez-Comendador J., Gude F., et al. Early calcification of the aortic Mitroflow pericardial bioprosthesis in the elderly. Interact Cardiovase Thorac Surg. 2009; 9(5):842-846. doi: 10.1510/ icvts.2009.204958.
- 94. Iyer A., Malik P., Prabha R., Kugathasan G., Kuteyi O., Marney L., et al. Early postoperative bioprosthetic valve calcification. Heart Lung Circ. 2013; 22(10): 873-874. doi: 10.1016/j.hlc.2012.12.016.

#### REFERENCES

- 1.Oakley El.R., Kleine P., Bach D.S. Choice of Prosthetic Heart Valve in Today's Practice. Circulation. 2008; 117 (2): 253-
- 2. Hammermeister K., Sethi G.K., Henderson W.G., Grover F.L., Oprian C., Rahimtoola S.H. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. JACC. 2000; 36: 1152-1158.
- 3. Huygens S.A., Mokhles M.M., Hanif M., Bekkers J.A., Bogers A.J., Rutten-van Mölken M.P., et al. Contemporary outcomes after surgical aortic valve replacement with bioprostheses and allografts: a systematic review and metaanalysis. Eur J Cardiothorac Surg. 2016; 50(4):605-616. doi:10.1093/ejcts/ezw101.
- 4. Edmunds, L. Jr., Clark R.E., Cohn L.H., Grunkemeier G.L., Miller D.C., Weisel R.D. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. The American Association for Thoracic Surgery, Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve Morbidity. Ann Thorac Surg. 1996; 62(3):932-935. doi: https://doi.org/10.1016/S0003-4975(96)00531-0
- 5. Mohler E. R. Are atherosclerotic processes involved in aortic valve calcification? Lancet. - 2000; 356 (9229): 524-525.
- 6. Despres J. P. Inflammation and cardiovascular disease: is abdominal obesity the missing link? Int J Obes Relat Metab Disord. 2003; 27 (3): 22-24.
- 7. Zhang J.F., Wu Y.C., Shen W.F., Kong Y. Impact of prosthesis-patient mismatch on survival after mitral valve replacement: a systematic review. Chin Med J (Engl). 2013; 126(19): 3762-3766.
- 8. Arnáiz-García M.E., González-Santos J.M., Bueno-Codoñer M.E., López-Rodríguez J., Dalmau-Sorlí M.J., Arévalo-Abascal A. et al. Perivalvular pannus and valve thrombosis: two concurrent mechanisms of mechanical valve prosthesis dysfunction. Rev Port Cardiol. 2015; 34(2):141.e1-143. doi: 10.1016/j.repc.2014.08.024.
- 9. Nair V., Law K.B., Li A.Y. et al. Characterizing the inflammatory reaction in explanted Medtronic Freestyle stentless porcine aortic bioprosthesis over a 6-year period. Cardiovasc. Pathol. 2012; 21: 158-168.
- 10. Coen G. Calcimimetics, parathyroid hormone, and vascular calcification in chronic kidney disease. Kidney Int. 2008;74: 1229-1231.
- 11. Yamamoto K., Yamamoto H., Yoshida K. et al. Prognostic factors for progression of early- and late-stage calcific aortic valve disease in Japanese: the Japanese aortic stenosis study (JASS) retrospective analysis. Hypertens. Res. 2010; 33: 269-
- 12. Ponasenko A.V., Kutikhin A.G., Khutornaya M.V., Yuzhalin A.E., Tsepokina A.V., A.S. Golovkin A.S. et al. Genetic predictors of calcific valvular heart disease. Creative Cardiology. 2016; 10 (2):103-112. doi: 10.15275/kreatkard.2016.02.01. (in Russian)
- 13. Schoen F.J. Mechanisms of Function and Disease of Natural and Replacement Heart Valves. Annu Rev Pathol Mech Dis. 2012; 7: 161-183.
- 14. Dangas G.D., Weitz J.I., Giustino G., Makkar R., Mehran R. Prosthetic Heart Valve Thrombosis. JACC. 2016;68: 2675. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.958
- 15. Pang P.Y., Garwood S., Hashim S.W. Intraoperative Bioprosthetic Valve Dysfunction Causing Severe Mitral Regurgitation. Ann Thorac Surg. 2017;103(4):e317-e319. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.09.019.
- 16. Ivanov V.A., Gavrilenko A.V., M'yo S.KH., Evseev E.P., Aydamirov YA.A. Repeated heart valve surgery (review). Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya (Cardiology and Cardiovascular Surgery). 2015; 2:50. doi: 10.17116/ kardio20158249-53 (in Russian).
- 17. Goel S., Monga N., Majhi S., Panigrahi B., Sinha, S.K. Intraoperative detection of a stuck bioprosthetic mitral valve

- leaflet causing severe mitral regurgitation. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2011; 25:e44-e45.
- 18. Pal S.N., Golledge J. Osteo-progenitors in vascular calcification-A circulating cell theory. J of Atherosclerosis and thrombosis. 2011; 18: 551-559.
- Inducers Giachelli C.M. and inhibitors biomineralization: lessons from pathological calcification. Orthod Craniofacial Res. 2005; 8: 229-231.
- 20. Johnson T.R., Tomaszewski J.E., Carpenter J.P. Cellular repopulation of human vein allograft bypass grafts. J Vase Surg. 2000; 31(5): 994-1002.
- 21. Akatov B. C. Calcification of heart and vascular valve transplants: mechanisms of calcification and its prevention. Saarbrucken: AV Akademikerverlag GmbH. Publ. & Co. KG,
- 22. Bailey M., Xiao H., Ogle M., Vyavahare N. Aluminum chloride pretreatment of elastin inhibits elastolysis by matrix metalloproteinases and leads to inhibition of elastin-oriented calcification. Am J Pathol. 2001; 159: 1981-1986.
- 23. Schoen F.J., Levy R.J. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. Ann Thorac Surg. 2005; 79(3):1072-1080.
- 24. Barbarash L.S., Borisov V.V., Rutkovskaia N.V., Burago A.Iu., Odarenko Iu.N., Kokorin S.G. Clinical and morphological study of epoxy-treated xenoaortic bioprostheses dysfunctions in mitral position. Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya (Cardiology and Cardiovascular Surgery). 2014; 4: 84-86 (in Russian).
- 25. Grossman W: Pressure measurement. In Grossman W., Baim D.S. (eds): Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention. 7th ed. Philadelphia, Lea & Febiger. 2006
- 26. Khan S.S., Chaux A., Blanche C. A 20-year experience with the Hancock porcine xenograft in the elderly. Ann. Thorac. Surg. 1998; 66: 35-39.
- 27. Rizzoli G., Mirone S., Ius P., Polesel E., Bottio T., Salvador L., et al. Fifteen-year results with the Hancock II valve: a multicenter experience. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006; 132(3):602-609.
- 28. Markl M., Kilner P.J., Ebbers T. Comprehensive 4D velocity mapping of the heart and great vessels by cardiovascular magnetic resonance. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2011; 13:7.
- 29. Sengupta P.P., Pedrizzetti G., Kilner Pf.J., Kheradvar A., Ebbers T., Tonti G. Emerging Trends in CV Flow Visualization. JACC. Cardiovascular imaging. 2012; 5 (3): 305-316.
- 30. Chen J., Peacock J.R., Branch J., Merryman D.W. Biophysical analysis of dystrophic and osteogenic models of valvular calcification. J Biomech Eng. 2015; 137(2):020903. doi: 10.1115/1.4029115.
- 31. Naidu S., Scherer G.W. Nucleation, growth and evolution of calcium phosphate films on calcite. Journal of Colloid and Interface Science. 2014 (435): 128–137.
- 32. Sánchez-Navas A., Martín-Algarra F., Sánchez-Román M., Jiménez-López C., Nieto F., Ruiz-Bustos A. Crystal Growth of Inorganic and Biomediated Carbonates and Phosphates. Intech; 2013. doi: 10.5772/52062.
- 33. Pettenazzo E., Deiwick M., Thiene G., Molin G., Glasmacher 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.
- 34. Kim K.M., Herrera G.A., Battarbee H.D. Role of glutaraldehyde in calcification of porcine aortic valve fibroblasts. Am J Pathol 1999; 154(3): 843-852. doi: 10.1016/ S0002-9440(10)65331-X.
- 35. Grases F., Sohnel O., Zelenkova M. Ultrafine Structure of Human Aortic Valve Calcific Deposits. J Cytol Histol 2014; 5(2): 214. doi.org/10.4172/2157-7099.1000214.
- 36. Leszczynska A., Murphy J.M. Vascular Calcification: Is it rather a Stem/ Progenitor Cells Driven Phenomenon? Front.

- Bioeng. Biotechnol. 2018; 6:1-8. https://doi.org/10.3389/ fbioe.2018.00010.
- 37. Mohler E.R. 3rd, Gannon F., Reynolds C., Zimmerman R., Keane M.G., Kaplan F.S. Bone Formation and Inflammation in Cardiac Valves. Circulation. 2001; 103(11):1522-1528. https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.11.1522
- 38. Balachandran K., Sucosky P., Jo H., Yoganathan A. P. Elevated Cyclic Stretch Induces Aortic Valve Calcification in a Bone Morphogenic Protein-Dependent Manner. The American Journal of Pathology. 2010; 177(1): 49-57. doi: 10.2353/ ajpath.2010.090631.
- 39. Helder M.R.K., Stoyles N.J., Tefft B.J., Hennessy R.S., Hennessy R.R.C., Dyer R., et al. Xenoantigenicity of porcine decellularized valves. J Cardiothorac Surg. 2017; 12(1):56. doi: 10.1186/s13019-017-0621-5.
- 40. Manji R.A., Zhu L.F., Nijjar N.K., Rayner D.C., Korbutt G.S., Churchill T.A., et al. Glutaraldehyde-fixed bioprosthetic heart valve conduits calcify and fail from xenograft rejection. Circulation. 2006; 114 (4): 318-327. https://doi.org/10.1161/ CIRCULATIONAHA.105.549311.
- 41. Mathapati S., Verma R.S., Cherian K.M., Guhathakurta S. Inflammatory responses of tissue-engineered xenografts in a clinical scenario. Int. Card. Vasc. Thorac. Surg. 2011;12:360-365.
- 42. Pibarot Ph., Dumesnil J. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-termmanagement. Circulation. 2009; 119(7): 1034-1048.
  - doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886.
- 43. Manji R.A., Menkis A.H., Ekser B., Cooper D.K.C. Porcine bioprosthetic heart valves: The next generation. JACC. 2012; 164(2):177-185. doi: 10.1016/j.ahj.2012.05.011
- 44. Manji J.S., Rajotte R.V., Koshal A., Manji R.A. Increased apoptosis in porcine cardiac xenografts perfused with human ABO plasma containing the anti-B antibody. Xenotransplantation. 2004;11: 378-379. doi: 10.1111/j.1399-3089.2004.00140.x.
- 45. Muratov R., Britikov D., Sachkov A., Akatov V., Soloviev V., Fadeeva I. New approach to reduce allograft tissue immunogenicity. Experimental data. Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery. 2010;10 (3): 408-412.
- 46. Honge J.L., Funder J.A., Pedersen T.B., Kronborg M.B., Hasenkam J. M. Degenerative processes in bioprosthetic mitral valves in juvenile pigs. J Cardiothorac Surg. 2011; 6: 72-76.
  - doi: 10.1186/1749-8090-6-72
- 47. Nair V., Law K.B., Li A.Y., Phillips K.R. B., David T.E., Butany J. Characterizing the inflammatory reaction in explanted Medtronic Freestyle stentless porcine aortic bioprosthesis over a 6-year period. Cardiovascular Pathology .2012;21:158-168.
- 48. Coen G., Manni M., Mantella D., Pierantozzi A., Balducci A., Condò S. et al. Are PTH serum levels predictive of coronary calcifications in haemodialysis patients? Nephrol Dial. Transplant. 2007; 22: 3262-3267.
- 49. Naves-Díaz M., Passlick-Deetjen J., Guinsburg A., Marelli C., Fernández-Martín J.L., Rodríguez-Puyol D. et al. Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES Study. Nephrology Dialysis Transplantation. 2011;26:1938-1947.
- 50. Coen, G. Calcimimetics, parathyroid hormone, and vascular calcification in chronic kidney disease. Kidney Int. 2008;74:1229-1231. doi:10.1038/ki.2008.417.
- 51. Floege J., Kim J., Ireland E., Chazot C., Drueke T., de Francisco A., et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. Nephrology Dialysis Transplantation. 2011; 26: 1948-1955. doi:10.1093/ndt/gfq219.
- 52. Hamerman, D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies. Q. J. Med. 2005; 98: 467-484. doi:10.1093/qjmed/ hci077.
- 53. Hu P., Xuan Q., Hu B., Lu L., Wang J., Qin Y.H. Fibroblast growth factor-23 helps explain the biphasic cardiovascular effects of vitamin D in chronic kidney disease. Int. J. Biol. Sci.

- 2012;8: 663-671. doi:10.7150/ijbs.3886.
- 54. Zitterman A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? Br. J. Nutr. 2003; 89 (5): 552-572. doi:10.1079/BJN2003837.
- 55. Conway S. Osteoporosis in cystic fibrosis. J. Cystic. Fibr. 2003. 2 (4): 161-162.
- Vakiti A., Mewawalla P. Malignancy-Related Hypercalcemia. Source Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.
- 57. Tachamo N., Donato A., Timilsina B., Nazir S., Lohani S., Dhital R., et al. Hypercalcemia associated with cosmetic injections: A systematic review. European Journal of Endocrinology 2018, 178 (4): 425-430. doi: 10.1530/EJE-17-
- 58. Freeman R. V., Otto C. M. Spectrum of calcific aortic valve disease, pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. Circulation. 2005;111:3316-3326. doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.104.486738.
- 59. Briand M., Pibarot P., Després J.P., Voisine P., Dumesnil J.G., Dagenais F., et al. Metabolic syndrome is associated with faster degeneration of bioprosthetic valves. Circulation. 2006;114: 1512-1517. doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.105.000422
- 60. Rajamannan, N. M., Gersh, B., Bonow, R. O. Calcific aortic stenosis: from bench to the bedside: emerging clinical and cellular concepts. Heart. 2003; 89: 801-805.
- 61. Côté C., Pibarot P., Després J.P., Mohty D., Cartier A., Arsenault B.J., et al. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and fibrocalcific remodelling of the aortic valve in aortic stenosis. Heart. 2008; 94: 1175-1180. doi: 10.1136/hrt.2007.125740.
- 62. Yamamoto K., Yamamoto H., Yoshida K., Kisanuki A., Hirano Y., Ohte N., et al. Prognostic factors for progression of early- and late-stage calcific aortic valve disease in Japanese: the Japanese aortic stenosis study (JASS) retrospective analysis. Hypertens. Res. 2010; 33: 269-274. doi: 10.1038/hr.2009.225. Epub 2010 Jan 8.
- 63. Briand M., Lemieux I., Dumesnil J.G., Mathieu P., Cartier A., Després J.P., et al. Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis. JACC. 2006; 47: 2229-2236. doi:10.1016/j.jacc.2005.12.073.
- 64. Mohler E. R. Are atherosclerotic processes involved in aortic valve calcification? Lancet. 2000; 356 (9229): 524-525. doi:10.1016/S0140-6736(00)02572-1.
- 65. Mahjoub H., Mathieu P., Sénéchal M., Larose E., Dumesnil J., Després J.P., et al. ApoB/ApoA ratio is associated with increased risk bioprosthetic valve degeneration. JACC. 2013;61:752-761. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.033.
- 66. Farivar, R. S., Cohn, L. H. Hypercholesterolemia is a risk factor for bioprosthetic valve calcification and explantation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2003;126: 969-975. doi:10.1016/
- 67. Nollert G., Miksch J., Kreuzer E., Reichart B. Risk factors for atherosclerosis and the degeneration of pericardial valves after aortic valve replacement. J. Thoracic. Cardiovasc. Surg. 2003;126: 965-968. doi:10.1016/S0022
- 68. Lorusso R., Gelsomino S., Lucà F., De Cicco G., Billè G., Carella R., et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with faster degeneration of bioprosthetic valve: results from a propensity score-matched Italian multicenter study. Circulation. 2012;125: 604-614. doi:10.1161/CIR.0b013e31824f1e03.
- 69. Arsenault B.J., Després J.P., Stroes E.S., Wareham N.J., Kastelein J.J., Khaw K.T., et al. Lipid assessment, metabolic syndrome and coronary heart disease risk. Eur. J. Clin. Invest. 2010;40:1081-1093. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02357.x.
- 70. Despres, J. P. Inflammation and cardiovascular disease: is abdominal obesity the missing link? Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2003; 27 (3): 22-24. doi: 10.1038/sj.ijo.0802495.
- 71. Tanaka K., Sata M., Fukuda D., Suematsu Y., Motomura Takamoto S., et al.H Age-associated aortic stenosis in apolipoprotein E-deficient mice. JACC. 2005;46 (1):134-141.

- doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.058.
- 72. Yu Z., Seya K., Daitoku K., Motomura S., Fukuda I., Furukawa K., et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  accelerates the calcification of human aortic valve interstitial cells obtained from patients with calcific aortic valve stenosis via the BMP2-Dlx5 pathway. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2011; 337 (1):16-23. doi: 10.1124/jpet.110.177915.
- 73. Hess K., Ushmorov A., Fiedler J., Brenner R.E., Wirth T. et al. TNF $\alpha$  promotes osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by triggering the NF- $\kappa$ B signaling pathway. Bone. 2009; 45: 367-376. doi: 10.1016/j. bone.2009.04.252.
- 74. New S. E., Aikawa E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. Circ. Res.2011;108:1381-1391. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.234146.
- 75.Rabkin-Aikawa E., Farber M., Aikawa M., Schoen F.J. Dynamic and reversible changes of interstitial cell phenotype during remodeling of cardiac valves. J Heart Valve Dis. 2004;13: 841-847.
- 76. Rabkin E., Hoerstrup S.P., Aikawa M., Mayer J.E. Jr., Schoen F.J. Evolution of cell phenotype and extracellular matrix in tissue-engineered heart valves during in-vitro maturation and in-vivo remodeling. J. Heart Valve Dis. 2002;11: 308-314.
- 77. New S. E., Aikawa E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. Circ. Res. 2011; 108: 1381-1391. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.234146.
- 78. Helske S., Syväranta S., Lindstedt K.A., Lappalainen J., Oörni K., Mäyränpää M.I., et al. Increased expression of elastolytic cathepsins S, K, and V and their inhibitor cystatin C in stenotic aortic valves. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2006;26: 1791-1798. doi: 10.1161/01.ATV.0000228824.01604.63.
- 79. Deguchi J.O., Aikawa E., Libby P., Vachon J.R., Inada M., Krane S.M., et al. Matrix metalloproteinase-13/collagenase-3 deletion promotes collagen accumulation and organization in mouse atherosclerotic plaques. Circulation. 2005; 112: 2708-2715. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.562041.
- 80. Kim J. MicroRNAs as Critical Regulators of the Endothelial to Mesenchymal Transition in Vascular Biology. BMB Rep. 2018; 51 (2): 65-72.
- 81. Cooley B.C., Nevado J., Mellad J., Yang D., Hilaire C.S., Negro A., et al. TGF-beta signaling mediates endo thelial-to-mesenchymal transition (EndMT) during vein graft remodeling. Sci. Transl. Med. 2014; (227): 227ra34. doi: 10.1126/scitranslmed.3006927.
- 82. MicroRNAs as Critical Regulators of the Endothelial to Mesenchymal Transition in Vascular Biology.Kim J. BMB Rep. 2018 Jan 22. pii: 4082.
  - 83. Klopfleisch R. Macrophage reaction against biomaterials

- in the mouse model Phenotypes, functions and markers. Acta Biomater. 2016; 43: 3-13. doi: 10.1016/j.actbio.2016.07.003.
- 84. Tourmousoglou C., Meineri M., Feindel C., Brister S. Repair of aorto-left ventricular and aorto-right ventricular fistulas following prosthetic valve endocarditis. J Card Surg. 2013;28(6):654-9. doi: 10.1111/jocs.12197.
- 85. Vogkou C.T., Vlachogiannis N.I., Palaiodimos L., Kousoulis A.A. The causative agents in infective endocarditis: a systematic review comprising 33,214 cases. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis. 2016;35(8):1227-45. doi: 10.1007/s10096-016-2660-6.
- 86. Muñoz P., Kestler M., De Alarcon A., Miro J.M., Bermejo J., Rodríguez-Abella H., et al. Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study.Medicine (Baltimore).2015; 94(43):e1816. doi: 10.1097/MD.0000000000001816.
- 87. Antinori S., Ferraris L., Orlando G., Tocalli L., Ricaboni D., Corbellino M., et al. Fungal endocarditis observed over an 8-year period and a review of the literature. Mycopathologia. 2014;178(1-2):37-51. doi: 10.1007/s11046-014-9754-4.
- 88. Stear T.J., Shersher D., Kim G.J., Smego D.R.. Valvular Cytomegalovirus Endocarditis. Ann Thorac Surg. 2016;102(2):e105-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.074.
- 89. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., Bongiorni M.G., Casalta J.P., Del Zotti F., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). European Heart Journal. 2015; 36(44):3075-3128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319.
- 90. Sun X.L., Zhang J., Wang G.G., Zhuang XF. Clinical characteristics of 22 cases of fungal infective endocarditis. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2013;93(8):569-73. Chinese.
- 91. Vaideeswar P. Candidial Endocarditis: A Single-Institute Pathological Analysis. Mycopathologia. 2015;180(1-2):81-7. doi: 10.1007/s11046-015-9876-3.
- 92. Croccia M.G., Pratali S., Basso C., Scioti G., Della Barbera M., Thiene G., et al. Early calcification of a stentless pericardial bioprosthesis in the elderly. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009; 137(5):1273-5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.03.042.
- 93. Alvarez J.R., Sierra J., Vega M., Adrio B., Martinez-Comendador J., Gude F., et al. Early calcification of the aortic Mitroflow pericardial bioprosthesis in the elderly. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2009; 9(5):842-846. doi: 10.1510/icvts.2009.204958.
- 94. Iyer A., Malik P., Prabha R., Kugathasan G., Kuteyi O., Marney L., et al. Early postoperative bioprosthetic valve calcification. Heart Lung Circ. 2013; 22(10): 873-874. doi: 10.1016/j.hlc.2012.12.016.

**Для цитирования:** Л.С. Барбараш, Н.В. Рогулина, Н.В. Рутковская, Е.А. Овчаренко. Механизмы развития дисфункций биологических протезов клапанов сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (2): 10-24. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-10-24

**To cite:** L.S. Barbarash, N.V. Rogulina, N.V. Rutkovskaya, E.A. Ovcharenko. Mechanisms underlying bioprosthetic heart valve dysfunctions. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018; 7 (2): 10-24. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-10-24