

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-25-34>

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КСЕНОПЕРИКАРДИАЛЬНЫХ БИОПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

МУХАМАДИЯРОВ Р.А.^{1*}, МИЛЬТО И.В.², КУТИХИН А.Г.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
г. Кемерово, Россия

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия

Резюме

Цель. Описание морфологического строения створок ксеноперикардиальных биопротезов (БП) клапанов сердца, извлеченных из митральной позиции при замене протеза по причине эндокардита.

Материалы и методы. Исследовано 7 эпокси-обработанных ксеноперикардиальных БП модели «ЮниЛайн» (ЗАО «Неокор», г. Кемерово), извлеченных из митральной позиции при повторных хирургических вмешательствах в связи с развитием позднего протезного эндокардита. Образцы фиксировали в забуференном параформальдегиде с постфиксацией в тетраоксиде осмия. После обезвоживания в спиртах возрастающей концентрации и ацетоне образцы заключали в эпоксидную смолу. После полимеризации смолы образцы шлифовали, а затем полировали до нужной глубины образца. Для повышения электронного контраста образцы обрабатывали спиртовым раствором уранилацетата в процессе обезвоживания и цитратом свинца по Рейнольдсу после полировки эпоксидных блоков. Образцы визуализировали посредством сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах при ускоряющем напряжении 15 кВ.

Результаты. В изученных образцах створок БП отмечали деградацию и дезинтеграцию внеклеточного матрикса, что проявлялось в разрыхлении, фрагментации и снижении электронной плотности коллагеновых и эластиновых волокон. В структуре створок наблюдали появление клеток реципиента, среди которых идентифицировали макрофаги, гигантские клетки инородных

тел, нейтрофилы, эндотелиальные клетки и гладкие миоциты. Наибольшее количество клеток находилось на поверхностях створок. Несмотря на сходство клеточного состава, локализация клеток на желудочковой и предсердной поверхностях была различной. В центральной части створок отмечали присутствие единичных клеток, преимущественно макрофагов.

Заключение. Развитие протезного эндокардита сопровождается миграцией клеток реципиента в структуру БП. Заселение клетками является следствием развития структурных нарушений поверхностей створок и приводит к дезинтеграции внеклеточного матрикса в центральной части створок.

Ключевые слова: макрофаги, воспаление, биопротезы клапанов сердца, протезный эндокардит, сканирующая электронная микроскопия, внеклеточный матрикс.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0002 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Для цитирования:

Мухамадияров Р.А., Мильто И.В., Кутихин А.Г. Морфологическое исследование ксеноперикардиальных биопротезов клапанов сердца с инфекционным эндокардитом. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(3): 25-34. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-25-34>

*Корреспонденцию адресовать:

Мухамадияров Ринат Авхадиевич, 650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6, E-mail: rem57@rambler.ru

© Мухамадияров Р.А. и др.

ORIGINAL RESEARCH

ULTRASTRUCTURAL PATHOLOGY OF BIOPROSTHETIC HEART VALVES WITH INFECTIOUS ENDOCARDITIS

Rinat A. Mukhamadiyarov^{1**}, Ivan V. Milto², Anton G. Kutikhin¹¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation²Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To study the ultrastructure of mitral bioprosthetic heart valves (BHVs) which failed due to infective endocarditis.

Materials and Methods. Here we examined 7 ethylene glycol diglycidyl ether-treated xenopericardial BHVs excised during repeated BHV replacement because of prosthetic endocarditis. After being fixed in formalin and postfixed in osmium tetroxide, BHVs were dehydrated and stained in uranyl acetate with the subsequent embedding into epoxy resin, grinding, polishing, and lead citrate counterstaining. Upon the sputter coating with carbon, we visualised the BHV microanatomy by means of backscattered scanning electron microscopy at 15 kV voltage.

Results. The extracellular matrix underwent degradation and disintegration resulting in loosening, fragmentation, and reduction in the electron density of collagen and elastin fibers. We observed a number of recipient cells (macrophages, multinucleated giant cells, neutrophils, endothelial cells and smooth muscle cells) within the BHVs. The highest number of cells was localized on the

valve surfaces. The localization of the recipient cells on the ventricular and atrial surfaces was different. The central part of the valves was abundantly populated by macrophages.

Conclusion. Prosthetic endocarditis is accompanied by the migration of recipient cells into the BHV structure, which is the consequence of surface and extracellular matrix disintegration.

Keywords: macrophages, inflammation, bioprosthetic heart valves, infective endocarditis, scanning electron microscopy, extracellular matrix.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

This study was supported by the Complex Program of Basic Research under the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases № 0546-2019-0002 «Pathogenetic basis for the development of cardiovascular implants from biocompatible materials using patient-oriented approach, mathematical modeling, tissue engineering, and genomic predictors».

For citation:

Rinat A. Mukhamadiyarov, Ivan V. Milto, Anton G. Kutikhin. Ultrastructural pathology of bioprosthetic heart valves with infectious endocarditis. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(3): 25-34. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-25-34>

****Corresponding author:**

Dr. Rinat A. Mukhamadiyarov, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, E-mail: rem57@rambler.ru
©Dr. Rinat A. Mukhamadiyarov et al.

Введение

Несмотря на высокие гемодинамические свойства и низкую тромбогенность по сравнению с механическими протезами, биологические протезы клапанов сердца (БП) имеют существенный недостаток – ограниченный срок службы из-за развития структурных дисфункций. В общей сложности 20% имплантированных БП демонстрируют признаки дисфункции

в течение 10 лет, а 30% – в течение 15 лет после имплантации [1]. У новых поколений перикардальных протезов долговечность клапанов выше, и структурные дисфункции наблюдаются у 10% клапанов через 10 лет, 20% – через 15 лет и 40% – через 20 лет [2, 3]. Доля ПЭ от всех случаев инфекционного эндокардита в различных клинко-эпидемиологических исследованиях варьирует от 1% до 10%, но при этом дан-

ная патология демонстрирует высокий уровень осложнений и смертности [4, 5, 6].

БП изготавливаются из химически обработанной ксеноткани, полимеров и медицинских сплавов. Такая сложная структура предполагает наличие иммунной реакции организма реципиента на внедрение чужеродного материала. Однако в настоящее время клинический опыт работы с БП намного превышает фундаментальные знания об особенностях взаимодействия между структурными элементами БП и тканями реципиента. Литература содержит довольно мало сведений о гистологических особенностях развития структурных нарушений створок при ПЭ; также отсутствуют патологоанатомические критерии выраженности ПЭ [7, 8].

ПЭ чаще всего связан с образованием в структуре протеза вегетаций, образованных стафило-, стрепто- и энтерококками, микоплазмами или грибами [6, 7, 9]. Клинико-патологические особенности ПЭ различаются в зависимости от возбудителя, что требует совершенствования его диагностики, в алгоритме которой важную роль играет гистологическое исследование [8].

В настоящей работе предпринимается попытка установить механизмы и оценить динамику развития ПЭ за счет использования нового и оригинального метода исследования – сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах в модификации авторов статьи. Метод позволяет получить качественное изображение структуры различных клеточных популяций и структур внеклеточного матрикса, имеющее визуальное сходство с получаемым при просвечивающей электронной микроскопии. Кроме того, данный метод позволяет исследовать всю площадь створок БП в широком диапазоне увеличений (от 35 до 7500).

Цель исследования

Описание морфологического строения створок ксеноперикардиальных протезов клапанов сердца, извлеченных из митральной позиции при замене клапана по причине развития ПЭ.

Материалы и методы

Исследовано 7 эпоксиобработанных ксеноперикардиальных БП модели «ЮниЛайн» (ЗАО «Неокор», г. Кемерово), извлеченных из митральной позиции при повторных хирургических вмешательствах в связи с развитием позднего ПЭ. Когорту реоперированных паци-

ентов составили 4 женщины и 3 мужчин. Средний возраст пациентов на момент выполнения повторных операций соответствовал $52,4 \pm 8,3$ годам при средней продолжительности функционирования БП $7,6 \pm 3,3$ года.

Критериями диагноза ПЭ были клинические проявления инфекционно-токсического синдрома до хирургических вмешательств, а также выявление микробных вегетаций при предоперационной эхокардиографии клапанов сердца. Результаты гемокультур в большинстве случаев были отрицательными, что являлось следствием предшествующего использования антимикробных препаратов широкого спектра действия.

В исследования были включены только БП, удаленные из митральной позиции. Предварительно выполняли рутинную макроскопическую оценку всех эксплантированных клапанов на содержание соединений кальция. При обнаружении крупных минеральных отложений, вызывающих деструкцию соединительнотканых структур и значительно нарушающих послойное строение створок, образцы исключались из последующего анализа. Единичные мелкокристаллические включения не являлись препятствием для проведения исследования.

После извлечения фрагменты БП помещали в забуференный (pH 7,4) 10% водный раствор формалина (B06-003, БиоВитрум). После точной фиксации (2 смены раствора формалина по 12 часов каждая) фрагменты БП постфиксировали 1% тетраоксидом осмия (OsO_4 , 19110, Electron Microscopy Sciences) в 0,1М фосфатном буфере в течение 12 часов, затем окрашивали 2% тетраоксидом осмия в течение 48 часов. Далее образцы обезжизивали в серии спиртов возрастающей концентрации, окрашивали 2% уранилацетатом (22400-2, Electron Microscopy Sciences) в 95% этаноле (10 часов), обезжизивали 99,7% изопропанолом (06-002, БиоВитрум) в течение 5 часов и ацетоном (150495, ЛенРеактив) в течение 1 часа, пропитывали смесью ацетона с эпоксидной смолой Epon (Epon (14120, Electron Microscopy Sciences)) в соотношении 1:1 (10 часов), после чего переносили в свежую порцию эпоксидной смолы (на 24 часа) и далее проводили ее полимеризацию в емкостях FixiForm (Struers, США) в свежей порции смолы при 60°C. После этого образцы в эпоксидных блоках подвергали шлифовке и полировке на установке TegraPol-11 (Struers, США). Шлифы контрастировали цитратом свинца (17810,

Electron Microscopy Sciences) в течение 7 минут путем нанесения раствора на поверхность шлифованного образца с последующей его отмывкой бидистиллированной водой. Далее проводили напыление на полированную поверхность оксидных блоков углерода (толщина покрытия 10-15 нм) с помощью вакуумного напылительного поста (EM ACE200, Leica). Образцы просматривали в сканирующем электронном микроскопе Hitachi-S-3400N (Hitachi, Япония) в режиме BSECOMP при ускоряющем напряжении 15 кВ.

На цифровых микрофотографиях идентифицировали различные клеточные популяции, определяли их локализацию и взаимодействие между собой и с другими элементами ткани.

Результаты

На основании морфологических особенностей можно выделить три типа структурной организации створок БП митрального клапана при ПЭ.

При **первом типе** (рисунок 1А) структура створки БП морфологически сходна с таковой у нативного клапана: центральная часть створок представлена параллельно ориентированными коллагеновыми волокнами, в обоих поверхностных слоях присутствует незначительное нарушение плотности расположения коллагеновых волокон. В меж-

клеточном матриксе, примыкающем к предсердной поверхности створок, разрыхление коллагеновых волокон было более выраженным и сопровождалось образованием свободных пространств. Кроме того, на предсердной поверхности присутствовали отложения фибрина. При **втором типе** строения (рисунок 1Б) наблюдали утолщение створок, которое происходило за счет расширения центральной части створок БП. В поверхностных слоях створок БП, расположенных выше и ниже утолщения, наблюдали нарушение расположения коллагеновых волокон. **Третий тип** строения створок БП при ПЭ (рисунок 1В) сходен с первым типом, однако коллагеновые волокна утрачивали тангенциальное расположение относительно поверхности створок и формировали глобулярные структуры с хаотичным расположением волокон.

Желудочковая поверхность в различных участках створок БП была представлена либо эндотелием, либо содержащим клетки слоем фибрина, свидетельствующем о наличии пристеночного тромба (рисунок 2). Эндотелиоциты не всегда имели контакт с подлежащими структурами БП клапана, часто между ними находились макрофаги (рисунок 2 А, Б). Отложения фибрина имели неровный свободный край и содержали макрофаги и нейтрофилы, при этом максимальное количество клеток присутствовало на границе между

Рисунок 1.

Створка ксеноперикардального биопротеза клапана сердца при протезном эндокардите. А – относительно сохранная створка с плотной центральной частью (I тип, ув. x70), Б – створка с волокнистыми глобулами в её центральной части (II тип, ув. x47), В – створка с утолщенной центральной частью (III тип, ув. x45).

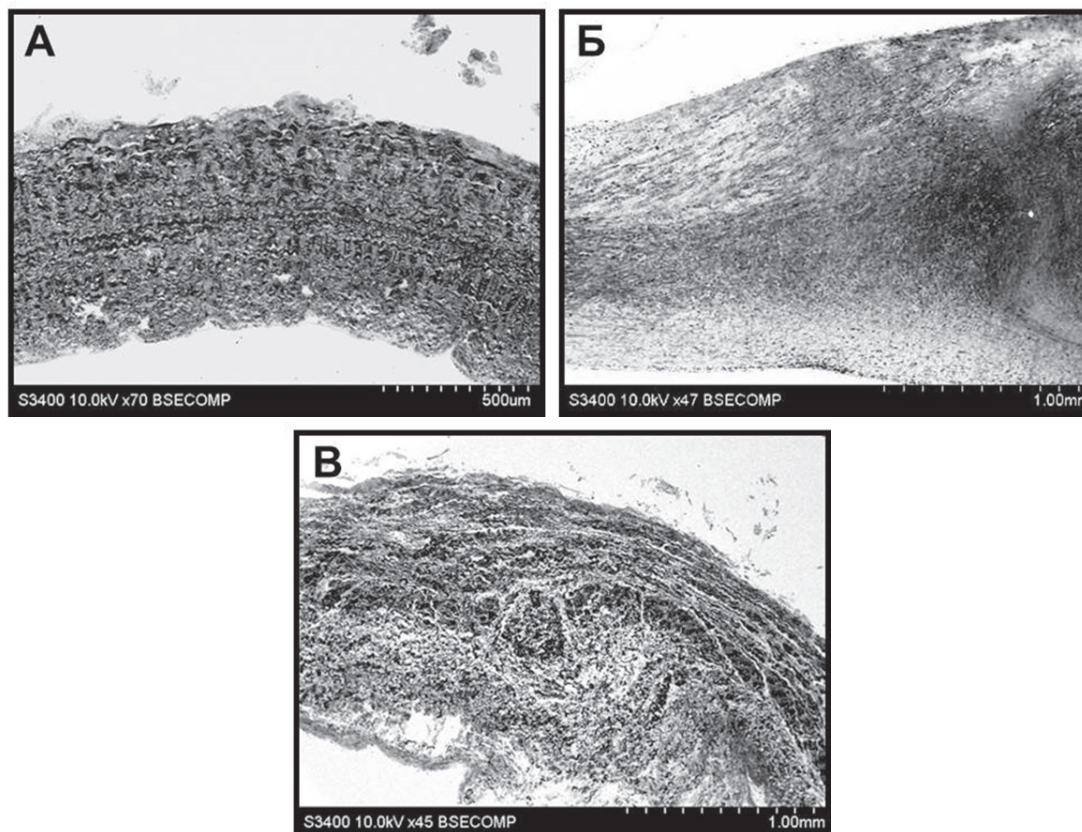


Figure 1.

Types of BHV leaflet alterations in the patient with infective endocarditis. A – relatively intact valve with the dense central part (type I, x70 magnification), B – leaflet with fibrous globules in the central part (type II, x47 magnification), C – leaflet with the thick central part (type III, x45 magnification).

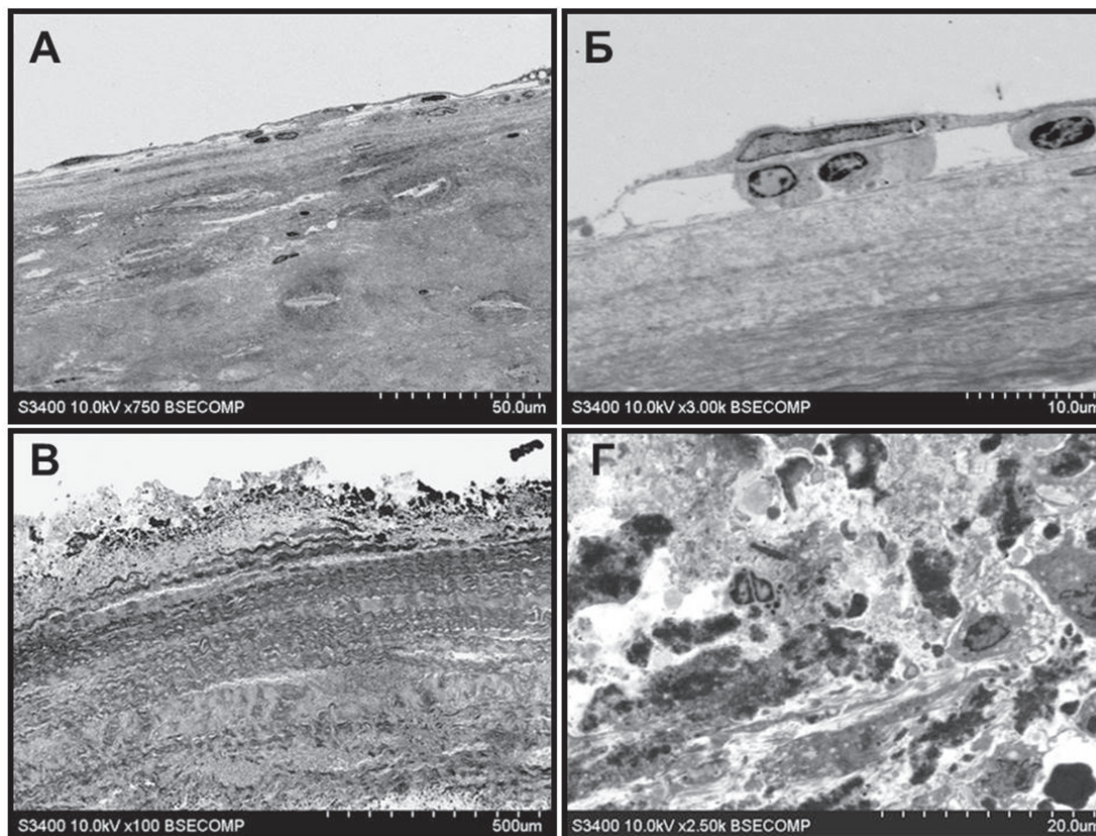


Рисунок 2.

Створка ксеноперикардального биопротеза клапана сердца при протезном эндокардите (желудочковая поверхность). А – обзорный снимок эндотелизированной поверхности (ув. $\times 750$), Б – прицельный снимок эндотелиоцита с подлежащими макрофагами (ув. $\times 3000$), В – разрушение поверхностного слоя створки, отложения фибрина (ув. $\times 100$), Г – инфильтрация створки нейтрофилами, макрофагами и пенными клетками (ув. $\times 2500$).

Figure 2.

BHV leaflet, infective endocarditis, ventricular surface. А – endothelialized BHV surface ($\times 750$ magnification), В – endothelial cell with macrophages beneath ($\times 3000$ magnification), С – leaflet surface destruction ($\times 100$ magnification), D – immune cell infiltration (macrophages, neutrophils, and foam cells, $\times 2500$ magnification).

фибриновым слоем и внеклеточным матриксом створок (рисунок 2В, Г). Эти клетки представлены макрофагами, нейтрофилами, эритроцитами (рисунок 2В, Г).

Коллагеновые волокна внеклеточного матрикса под фибриновым слоем имели сниженную электронную плотность и разрыхленную структуру, свидетельствующую об их частичной дезинтеграции, вероятно, вследствие выделяемых иммунокомпетентными клетками протеаз (рисунок 3А, Б).

Клетки в желудочковой поверхности, находящиеся в участке под слоем эндотелия, образовывали слои, расположенные параллельно желудочковой поверхности створки БП (рисунок 4).

Вероятно, такая слоистость обусловлена латеральной миграцией клеток. Параллельно эндотелизированной желудочковой поверхности створок БП наблюдали наличие щелевидных полостей, которые содержали гладкие миоциты (рисунок 4А, Б). Непосредственный контакт гладких миоцитов с материалом внеклеточного матрикса обычно отсутствовал, между ними наблюдали наличие микроскопических полостей (рисунок 4А, Б). Области внеклеточного матрикса на границе с полостями, содержащими гладкие миоциты, имели повышенную электронную плотность (рисунок 4А, Б). Микроокружение гладких миоцитов содержало значительное количество макрофагов и нейтрофилов (рисунок 4В).

Рисунок 3.

Створка ксеноперикардального биопротеза клапана сердца при протезном эндокардите (предсердная поверхность): граница между межклеточным матриксом створки и отложениями фибрина. Деструкция коллагеновых волокон и инфильтрация створки лейкоцитами. А – начальная стадия разрушения, относительно интактные, но деформированные и истонченные коллагеновые волокна (ув. $\times 750$), Б – дезинтегрированные коллагеновые волокна (ув. $\times 1500$).

Figure 3.

BHV leaflet, infective endocarditis, atrial surface: border between the extracellular matrix and fibrin deposits. Collagen destruction and leukocyte infiltration. А – initiation of the destruction ($\times 750$ magnification), В – degradation of the collagen fibers ($\times 1500$ magnification).

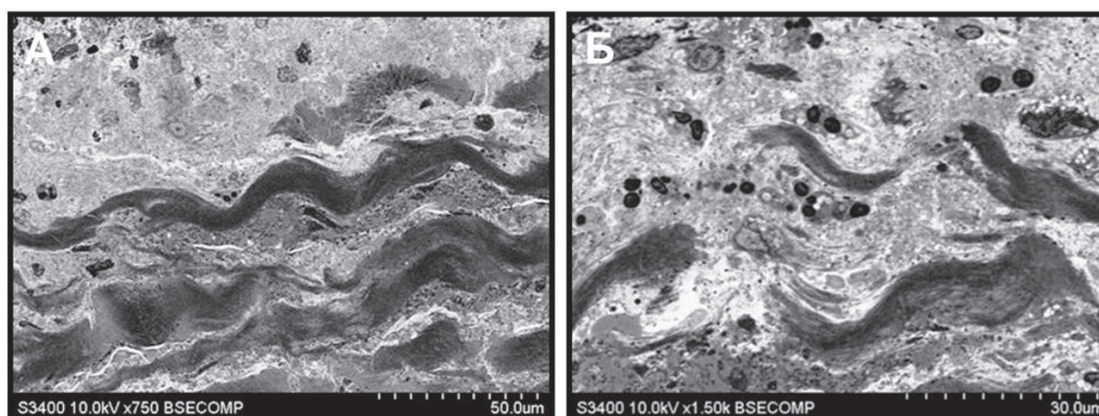


Рисунок 4.

Участок створки ксеноперикардального биопротеза клапана сердца при протезном эндокардите, покрытый эндотелием (желудочковая поверхность). А – гладкие миоциты в окружении нейтрофилов и макрофагов (ув. $\times 1000$), Б – прицельный снимок гладкого миоцита (ув. $\times 2000$), В – прицельный снимок нейтрофилов и макрофагов (ув. $\times 1500$).

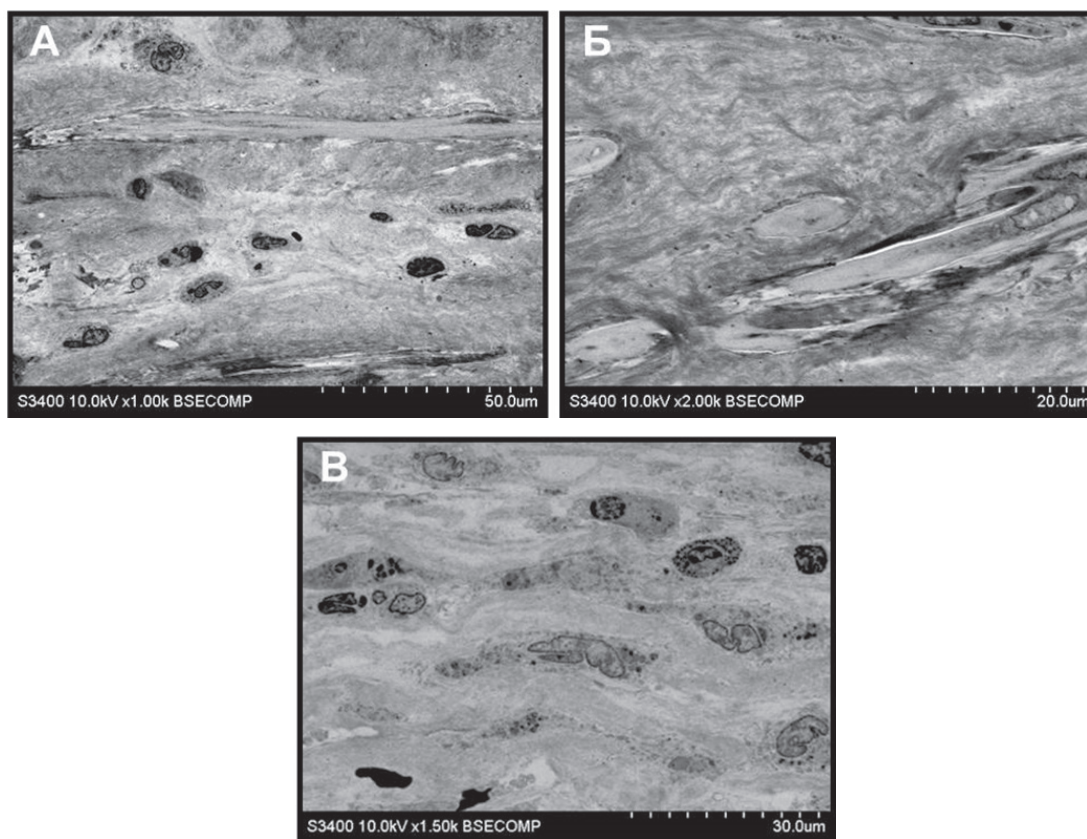


Figure 4.

BHV leaflet, infective endocarditis, ventricular surface. A – smooth muscle cell surrounded by neutrophils and macrophages ($\times 1000$ magnification), B – smooth muscle cell ($\times 2000$ magnification), C – neutrophils and macrophages ($\times 1500$ magnification).

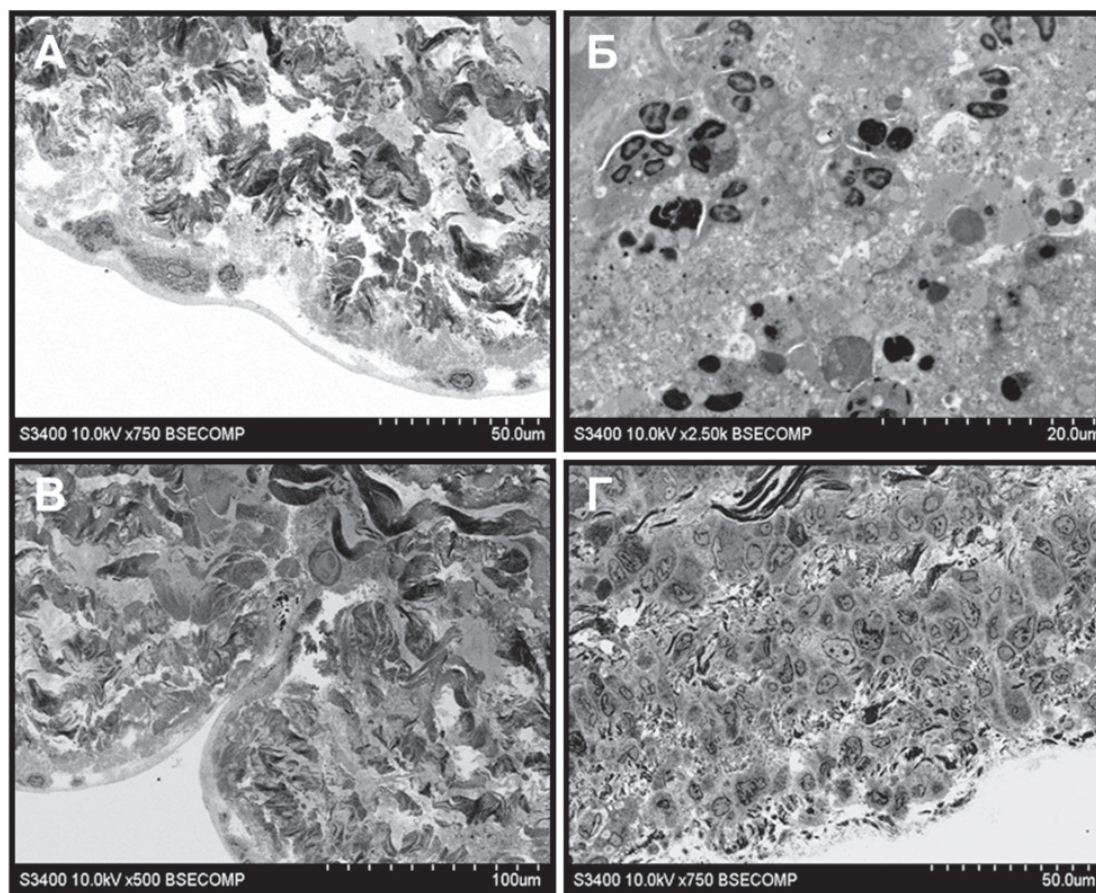
На предсердной поверхности БП клапана наблюдали наличие гладкого фибринового (фибриноподобного) слоя умеренной электронной плотности, покрытого на отдельных участках эндотелием (рисунок 5). Контакт между слоем фибрина и внеклеточным матриксом створки БП обычно отсутствовал, а в пространстве между ними находились макрофаги, реже нейтрофилы и эритроциты (рисунок 5А, Б). В некоторых образцах БП клапанов отмечали наличие складок, направленных в толщу створки (рисунок 5В). На границе поверхностного слоя внеклеточного матрикса отмечали наличие большого количества макрофагов, формирующих сплошной слой (рисунок 5Г). Некоторые макрофаги из этого слоя мигрировали во внутренние слои внеклеточного матрикса створки (рисунок 5Г).

Центральная часть внеклеточного матрикса створок БП клапана была представлена волокнистыми структурами, образованными коллагеновыми и эластическими волокнами, имеющими различную степень сохранности (рисунок 6). Центральная часть внеклеточного матрикса створок БП обычно была интактна, тогда как со стороны обеих поверхностей створок во внеклеточном матриксе наблюдали нарушение структуры. Следует отметить, что даже при относительной сохранности внеклеточного матрикса

створок БП отмечали различия в электронной плотности коллагеновых волокон: темные участки перемежались более светлыми (рисунок 6А). Иногда в центральной части створок встречались участки, имеющие поперечные разрывы, проходящие через слой волокон с двух сторон, тем самым изолируя небольшой промежуток от общей структуры матрикса (рисунок 6Б). Внутри него отмечали нарушение ориентации коллагеновых волокон, которая из параллельной становилась хаотичной (рисунок 6Б). На обеих поверхностях створок наблюдали миграцию макрофагов в центральную часть БП (рисунок 6В). Кроме того, макрофаги мигрировали вдоль коллагеновых волокон внеклеточного матрикса (рисунок 6В). Помимо макрофагов, в деструкции внеклеточного матрикса принимали участие пенистые клетки и клетки инородных тел (рисунок 6В, Г).

Обсуждение

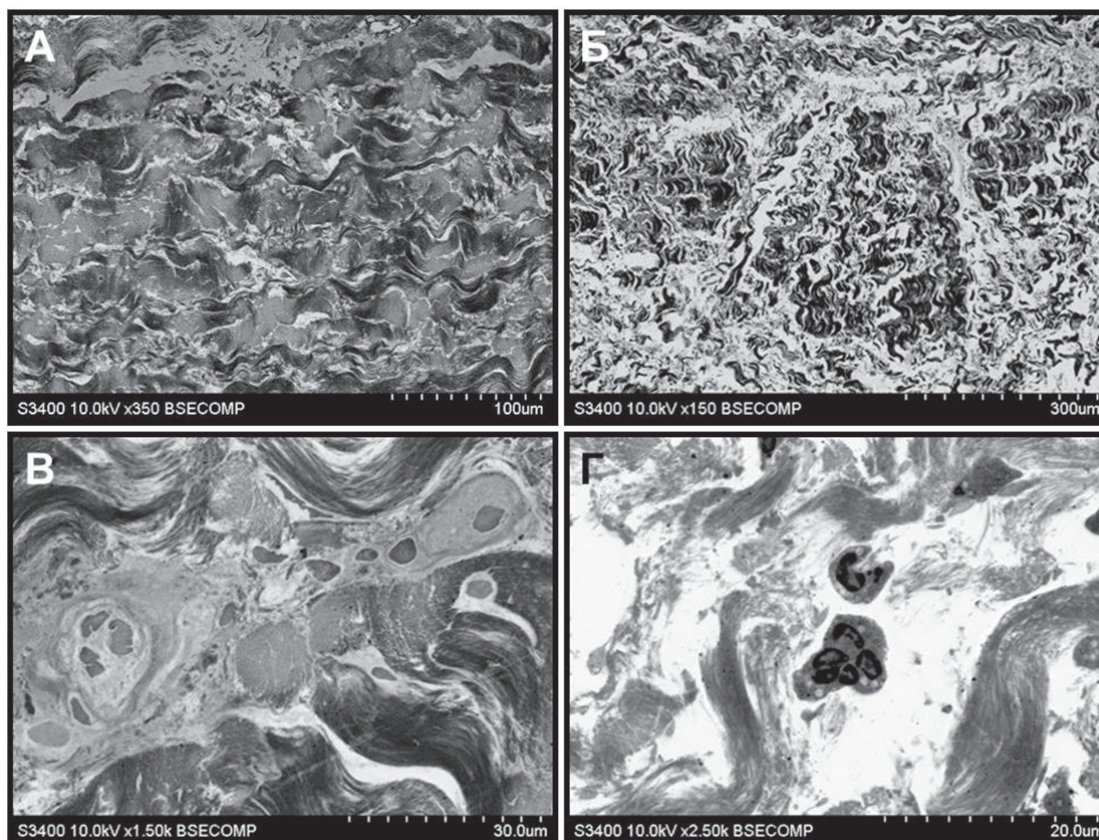
Несмотря на внимание к исследованию развития, течения и исходам ПЭ, в научной литературе нет детального морфологического описания этой нозологии в динамике. Изученные образцы створок БП митральных клапанов были эксплантированы у пациентов с выраженной клинической и гемодинамической картиной ПЭ, которые

**Рисунок 5.**

Створка ксеноперикардального биопротеза клапана сердца при протезном эндокардите (предсердная поверхность). А – разрушение коллагеновых волокон в поверхностном слое створки (ув. x750), Б – инфильтрация створки нейтрофилами, макрофагами и клетками инородных тел (ув. x2500), В – складки, выстланные эндотелием, которые следуют в толщу створки (ув. x500), Г – сплошной слой макрофагов на границе внеклеточного матрикса (ув. x750).

Figure 5.

BHV leaflet, infective endocarditis, atrial surface. А – collagen destruction (x750 magnification), В – immune cell infiltration (neutrophils, macrophages, and multinucleated giant cells. x2500 magnification), C – folded endothelial layer (x500 magnification), D – macrophage layer (x750 magnification).

**Рисунок 6.**

Створка ксеноперикардального биопротеза клапана сердца при протезном эндокардите (центральная часть). А (ув. x350), Б (ув. x1500) – разрушение волокон внеклеточного матрикса, В – клетки инородных тел (ув. x1500), Г – инфильтрация створки

Figure 6.

BHV leaflet, infective endocarditis, central part. А (x350 magnification), В (x150 magnification) – extracellular matrix destruction, C – multinucleated giant cells (x1500 magnification), D – immune cell infiltration and collagen fragmentation (x2500 magnification).

прошли курс антибиотикотерапии. Вероятно, по этой причине в диапазоне использованных увеличений (42-7500) присутствие колоний микроорганизмов в пораженных ПЭ БП не наблюдалось.

Согласно представленным данным, нарушение структуры внеклеточного матрикса БП в наибольшей мере проявлялось в поверхностных слоях створок БП. Ограничения, связанные со сроком удаления БП, не позволяют определить, какая из поверхностей створок начинает разрушаться первой. Вместе с тем структура этих поверхностей была различной.

На желудочковой поверхности наблюдали наличие либо эндотелиального слоя, либо неровного слоя фибрина, содержащего иммунокомпетентные клетки. Именно области, покрытые фибрином, служили в качестве места проникновения клеток вглубь внеклеточного матрикса створок. За период миграции через фибриновый слой до места контакта с коллагеновыми волокнами внеклеточного матрикса БП моноциты дифференцируются в макрофаги и далее активно участвуют в деструкции волокон внеклеточного матрикса.

Предсердная поверхность БП покрыта тонким слоем уплотнённого фибрина, иногда покрытого эндотелием. Под слоем фибрина обычно присутствовало пространство, за которым следовал слой, состоящий из нескольких рядов макрофагов. Если на желудочковой поверхности макрофаги локализовались в виде отдельных очагов, то на предсердной поверхности слой макрофагов был сплошным. Это противоречит данным некоторых авторов, показавших присутствие иммунокомпетентных клеток главным образом в слое фибрина, и может объясняться различными стадиями деструкции створок и конструктивными особенностями изучаемых БП [7, 10]. Фибриновый слой на предсердной поверхности створок БП, вероятно, обладал высокой проницаемостью и не препятствовал проникновению через него моноцитов, лимфоцитов, эритроцитов, нейтрофилов и других гранулоцитов вглубь створок.

Несмотря на визуальную сохранность внутренних слоев внеклеточного матрикса створок БП, при исследовании на больших увеличениях также отмечали наличие деструктивных процессов, которые проявлялись в виде светлых бесструктурных участков между темными коллагеновыми волокнами, появлением клеток между пучками коллагеновых волокон и наличием гранулярных структур. Особенно выражено деструкция внеклеточного матрикса протекала в присутствии гигантских клеток инородных тел.

В целом во всех изученных образцах наблюдали явно выраженные деструктивные изменения створок БП, приводившие к гемодинамически значимым нарушениям работы сердца. На стадии эксплантации клапанов бактериальных колоний в створках обнаружено не было, однако деструкция внеклеточного матрикса была очень активной.

В норме внеклеточный матрикс БП, подвергшийся химической обработке в процессе производства, обладает низкой иммуногенностью и повышенной резистентностью к воздействию макрофагов. Вероятно, в случаях инфицирования створок гранулоциты крови, взаимодействуя с бактериями, высвобождают свободные радикалы, активируя воспалительный процесс, и секретуют провоспалительные цитокины, привлекая моноциты. Поврежденный участок створок БП дополнительно изолируется слоем фибрина, облегчающего прикрепление клеток реципиента, но и защищающего бактерии от гранулоцитов [7].

В настоящее время в литературе обсуждается вопрос о гистологических маркерах протекания ПЭ. Есть мнение, что на наличие бактериальной инфекции в БП указывает присутствие в створках маркеров острого воспаления – нейтрофилов и других гранулоцитов. С этой же точки зрения присутствие большого количества макрофагов и гигантских многоядерных клеток инородных тел, являющихся маркерами хронического воспаления, указывает на процессы деструкции без инфекции. С нашей точки зрения, у больных, прошедших курс интенсивной антибиотикотерапии, обе гистологические картины могут быть различными стадиями одного и того же процесса.

Согласно данным ряда авторов, для развития ПЭ требуется наличие двух основных событий: повреждение структуры клапана и бактериальная инокуляция [11, 12]. Если в результате воздействия бактерий повреждение поверхностных слоев внеклеточного матрикса створок БП будет значительным, возрастает вероятность миграции макрофагов в толщу створок и деструкции матрикса БП секретруемыми металлопротеазами. Так как в створках БП отсутствуют процессы регенерации, эти повреждения являются необратимыми и могут служить местами привлечения гранулоцитов и моноцитов, образуя очаги хронического воспаления. Результатом этих процессов является деструкция створок БП после гибели бактерий. Макрофаги мигрируют вдоль и поперек коллагеновых волокон. Клетки инородных тел значительно ускоряют процессы деструкции внеклеточного матрикса створок БП, однако среди

иммунокомпетентных клеток преобладающими являются макрофаги. Интересно, что, по данным литературы, в explantированных вследствие ПЭ БП количество макрофагов в 2–3 раза выше, чем при эндокардите нативных клапанов [13, 14].

В целом структурное повреждение поверхности створок БП может рассматриваться как один из важнейших стартовых механизмов развития протезных дисфункций независимо от причин его появления. Например, повреждение створок клапанов острым инструментом в процессе производства БП через два года приводило к развитию в этих местах процессов хронического воспаления и клеточной инфильтрации [15].

Возможная защитная роль эндотелиоцитов на поверхности створок в настоящее время остается под вопросом. Можно ожидать, что полноценный эндотелий будет изолировать не клеточный матрикс створок от бактериальной и клеточной инфильтрации, снижать тромбо- и иммуногенность. Представленные результаты и данные других авторов демонстрируют наличие эндотелия на желудочковой и, в меньшей степени, предсердной поверхностях створок. Иммуногистохимическими методами показано, что в этом случае эндотелий представлен преимущественно зрелыми CD31-положительными клетками [11, 14], в то время как CD34-положительные

эндотелиальные прогениторные клетки встречались очень редко [11].

Приведенные результаты, указывающие на важное значение повреждений поверхности створок в развитии дальнейшей деградации створок БП, подтверждают необходимость совершенствования методов ранней диагностики ПЭ. Именно этой проблеме в настоящее время уделяется особое внимание [8, 9, 12].

Заключение

Продолжающийся процесс деструкции БП клапанов даже при отсутствии возбудителя указывает на необходимость использования методов ранней диагностики и лечения ПЭ. В случае уже начавшейся деструкции створок БП даже адекватно выполненная антибиотикотерапия может оказаться неэффективной. Уже имеющихся повреждений матрикса створок БП может оказаться достаточно для дальнейшего разрушения БП при участии макрофагов и других иммунокомпетентных клеток реципиента. К мерам профилактики и замедления скорости развития ПЭ можно отнести не только совершенствование диагностики и медикаментозной терапии, но и создание новых поколений БП с повышенной устойчивостью поверхностных слоев створок БП к колонизации бактериями и воздействию макрофагов.

Литература:

1. Lepidi H, Casalta J-P, Fournier P-E, Habib G, Collart F, Raoul D. Quantitative Histological Examination of Bioprosthetic Heart Valves. *Clin Infect Dis*. 2006;42(5):590-596. <https://doi.org/10.1086/500135>
2. Johnston DR, Soltesz EG, Vakil N, Rajeswaran J, Rosell EE, Sabik JF, Smedira NG, Svensson LG, Lytle BW, Blackstone EH. Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(4):1239-1247. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.10.070>
3. Kossar AP, George I, Gordon R, Ferrari G. Bacterial infiltration and bioprosthetic valve failure: Emerging diagnostics for emerging therapies. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;159(4):1279-1282. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.07.149>
4. Skowasch D, Steinmetz M, Nickenig G, Bauriedel G. Is the degeneration of aortic valve bioprostheses similar to that of native aortic valves? Insights into valvular pathology. *Expert Rev Med Devices*. 2006;3(4):453-462. <https://doi.org/10.1586/17434440.3.4.453>
5. Синицкий М.Ю., Асанов М.А., Тхоренко Б.А., Одаренко Ю.Н., Понасенко А.В. Микрофлора периферической крови пациентов с инфекционным эндокардитом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(10): 636-640. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-636-640>
6. Butany J, Zhou T, Leong SW, Cunningham KS, Thangaroopan M, Jegatheeswaran A, Feindel C, David TE. Inflammation and infection in nine surgically explanted Medtronic Freestyle stentless aortic valves. *Cardiovasc Pathol*. 2007;16(5):258-267. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2007.01.009>
7. Мухамадияров Р.А., Рутковская Н.В., Мильто И.В., Сидорова О.Д., Барбараш Л.С. Клеточный состав explantированных биопротезов клапанов сердца при инфекционном эндокардите. *Архив патологии*. 2019;81(6):16-23. <https://doi.org/10.17116/0120198106116>
8. Bourguignon T, Bouquiaux-Stablo AL, Candolfi P, Mirza A, Loardi C, May MA, El-Khoury R, Marchand M, Aupart M. Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount valve in aortic position. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(3):831-837. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.09.030>
9. Bosio S, Leekha S, Gamb SI, Wright AJ, Terrell CL, Miller DV. Mycobacterium fortuitum prosthetic valve endocarditis: a case for the pathogenetic role of biofilms. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21(4):361-364. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2011.11.001>
10. Oberbach A, Friedrich M, Lehmann S, Schlichting N, Kullnick Y, Gräber S, Buschmann T, Hagl C, Bagaev E; CardiOmics group; Clinical Microbiology group; Bioinformatics group. Bacterial infiltration in structural heart valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;S0022-5223(19)30451-9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.02.019>
11. Côté N, Pibarot P, Clavel MA. Incidence, risk factors, clinical impact, and management of bioprosthesis structural valve degeneration. *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(2):123-129. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000372>
12. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 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). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-3128. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>
13. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016;387(10021):882-893. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00067-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00067-7)
14. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation*. 2009;119(7):1034-1048. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886>

15. Skowasch D, Schrempf S, Wernert N, Steinmetz M, Jabs A, Tuleta I, Welsch U, Preusse CJ, Likungu JA, Welz A, Lüderitz B, Bauriedel G. Cells of primarily extra-valvular origin in degenerative aortic valves

and bioprostheses. *Eur Heart J*. 2005;26(23):2576-2580. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi458>

References:

- Lepidi H, Casalta J-P, Fournier P-E, Habib G, Collart F, Raoul D. Quantitative Histological Examination of Bioprosthetic Heart Valves. *Clin Infect Dis*. 2006;42(5):590-596. <https://doi.org/10.1086/500135>
- Johnston DR, Soltesz EG, Vakil N, Rajeswaran J, Rosell EE, Sabik JF, Smedira NG, Svensson LG, Lytle BW, Blackstone EH. Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(4):1239-1247. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2014.10.070>
- Kossar AP, George I, Gordon R, Ferrari G. Bacterial infiltration and bioprosthetic valve failure: Emerging diagnostics for emerging therapies. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;159(4):1279-1282. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.07.149>
- Skowasch D, Steinmetz M, Nickenig G, Bauriedel G. Is the degeneration of aortic valve bioprostheses similar to that of native aortic valves? Insights into valvular pathology. *Expert Rev Med Devices*. 2006;3(4):453-462. <https://doi.org/10.1586/17434440.3.4.453>
- Sinitsky MYu, Asanov MA, Tkorenko BA, Odarenko YuN, Ponasenkov AV. Microflora of peripheral blood obtained from patients with infective endocarditis. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2018;63(10):636-640. (In Russ). <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-636-640>
- Butany J, Zhou T, Leong SW, Cunningham KS, Thangaroopan M, Jegatheeswaran A, Feindel C, David TE. Inflammation and infection in nine surgically explanted Medtronic Freestyle stentless aortic valves. *Cardiovasc Pathol*. 2007;16(5):258-267. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2007.01.009>
- Mukhamadiyarov RA, Rutkovskaya NV, Mil'to IV, Sidorova OD, Barbarash LS. The cellular composition of explanted bioprosthetic heart valves in infective endocarditis. *Arkhiv Patologii*. 2019;81(6):16-23. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/patol20198106116>
- Bourguignon T, Bouquiaux-Stablo AL, Candolfi P, Mirza A, Loardi C, May MA, El-Khoury R, Marchand M, Aupart M. Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount valve in aortic position. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(3):831-837. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2014.09.030>
- Bosio S, Leekha S, Gamb SI, Wright AJ, Terrell CL, Miller DV. Mycobacterium fortuitum prosthetic valve endocarditis: a case for the pathogenetic role of biofilms. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21(4):361-364. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2011.11.001>
- Oberbach A, Friedrich M, Lehmann S, Schlichting N, Kullnick Y, Gräber S, Buschmann T, Hagl C, Bagaev E; CardiOmics group; Clinical Microbiology group; Bioinformatics group. Bacterial infiltration in structural heart valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;S0022-5223(19)30451-9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.02.019>
- Côté N, Pibarot P, Clavel MA. Incidence, risk factors, clinical impact, and management of bioprosthesis structural valve degeneration. *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(2):123-129. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000372>
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 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). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-3128. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>
- Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016;387(10021):882-893. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00067-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00067-7)
- Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation*. 2009;119(7):1034-1048. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886>
- Skowasch D, Schrempf S, Wernert N, Steinmetz M, Jabs A, Tuleta I, Welsch U, Preusse CJ, Likungu JA, Welz A, Lüderitz B, Bauriedel G. Cells of primarily extra-valvular origin in degenerative aortic valves and bioprostheses. *Eur Heart J*. 2005;26(23):2576-2580. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi458>

Сведения об авторах

Мухамадияров Ринат Авахдиевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины ФБГНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновский, д. 6).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, составление рисунков, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-5558-3229

Мильто Иван Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры морфологии и общей патологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (634055, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2).

Вклад в статью: сбор и обработка данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-9764-4392

Кутихин Антон Геннадьевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновский, д. 6).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, составление рисунков, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-8679-4857

Статья поступила: 03.08.2021 г.

Принята в печать: 31.08.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Rinat A. Mukhamadiyarov, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Vascular Biology, Division of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5558-3229

Prof. Ivan V. Milto, MD, DSc, Professor, Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634055, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9764-4392

Dr. Anton G. Kutikhin, MD, PhD, Head of the Laboratory for Vascular Biology, Division of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-8679-4857

Received: 03.08.2021

Accepted: 31.08.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.