

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНОГО ГОМЕОСТАЗА И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА РЕЦИПИЕНТОВ С КАЛЬЦИЕВОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ БИОПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Рутковская Н. В., Хрячкова О. Н., Головкин А. С., Понасенко А. В., Стасев А. Н., Кузьмина О. К., Барбараш Л. С.

Цель. Исследование кальций-фосфорного гомеостаза и провоспалительного статуса реципиентов биопротезов (БП) клапанов сердца с позиции их возможного влияния на развитие кальциевой дегенерации биоматериала.

Материал и методы. Проведена ретроспективная оценка состояния кальций-фосфорного обмена и маркеров неспецифического воспалительного ответа у реципиентов БП в митральной позиции: с гистологически подтвержденной кальцификацией — группа I (n=22) и нормальной морфологией и функцией протеза — группа II (n=48).

Результаты. У пациентов с кальциевой дегенерацией БП в сравнении с реципиентами биологических клапанов с сохранной функцией на фоне умеренного гиповитаминоза D (34,0 [21,0; 49,4] против 40 [27,2; 54,0] пмоль/л, $p>0,05$), дефицита остеопротегерина (82,5 [44,2; 115,4] против 113,5 [65,7; 191,3] пг/мл, $p>0,05$) и остеооптина (4,5 [3,3; 7,7] против 5,2 [4,1; 7,2] нг/мл, $p>0,05$) отмечено статистически значимое снижение концентрации костного изофермента щелочной фосфатазы (17,1 [12,2; 21,4] против 22,3 [15,5; 30,5] Е/л, $p=0,01$), а также достоверное уменьшение содержания IL-8 (9,74 [9,19; 10,09] пг/мл против 13,17 [9,72; 23,1] пг/мл, $p=0,045$) при общем повышении активности провоспалительных маркеров сыворотки.

Заключение. К числу вероятных предикторов, определяющих темпы развития кальцификации БП, можно отнести особенности метаболического статуса реципиента, определяемые активностью процессов костной резорбции, а также местного и системного воспаления.

Российский кардиологический журнал 2015, 7 (123): 98–103

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-07-98-103>

Ключевые слова: кальцификация, биопротезы, воспаление, кальций-фосфорный гомеостаз.

ФГБНУ НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия.

Рутковская Н. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования, Хрячкова О. Н. — м.н.с. лаборатории ультраструктурных исследований тканей, Головкин А. С. — к.м.н., зав. отделом экспериментальной и клинической кардиологии, Понасенко А.С.В. — в.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, Стасев А. Н.* — к.м.н., н.с. лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования, Кузьмина О.К. — м.н.с. лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования, Барбараш Л.С. — академик РАМН, д.м.н., главный научный сотрудник.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

astasev@gmail.com

БП — биопротез, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЭ — инфекционный эндокардит, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОНМК — острая недостаточность мозгового кровообращения, ОПГ — остеопротегерин, ПТГ — паратиреоидный гормон, РБС — ревматическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ССТД — синдром соединительнотканной дисплазии, ЩФ — щелочная фосфатаза.

Рукопись получена 26.01.2015

Рецензия получена 06.02.2015

Принята к публикации 13.02.2015

EVALUATION OF THE CALCIUM-PHOSPHOR HOMEOSTASIS AND PROINFLAMMATORY STATUS OF RECIPIENTS WITH CALCIUM DEGENERATION OF CARDIAC VALVES PROSTHESES

Rutkovskaya N. V., Khryachkova O. N., Golovkin A. S., Ponasenko A. V., Stasev A. N., Kuzmina O. K., Barbarash L. S.

Aim. To study calcium-phosphor homeostasis and proinflammatory status of the cardiac valves bioprostheses (BP) recipients related to their interference with calcium degeneration of biomaterials.

Material and methods. A retrospective assessment was performed of the calcium-phosphor metabolism and markers of non-specific inflammatory response in recipients of BP in mitral position: with histologically confirmed calcification — group I (n=22) and with normal morphology and prosthesis function — group II (n=48).

Results. In patients with BP degeneration, comparing to the recipients of biological prostheses with normal function at the background of moderate hypovitaminosis D (34,0 [21,0; 49,4] versus 40 [27,2; 54,0] pmol/L, $p>0,05$), osteoprotegerine deficiency (82,5 [44,2; 115,4] versus 113,5 [65,7; 191,3] pg/ml, $p>0,05$) and osteopontine (4,5 [3,3; 7,7] versus 5,2 [4,1; 7,2] ng/ml, $p>0,05$) there was statistically significant decrease of the bone isoenzyme of alkaline phosphatase (17,1 [12,2; 21,4] versus 22,3 [15,5; 30,5] E/L, $p=0,01$), and significant decrease of

IL-8 (9,74 [9,19; 10,09] pg/ml versus 13,17 [9,72; 23,1] pg/ml, $p=0,045$) with general increase of proinflammatory serum markers activity.

Conclusion. Into the group of probable predictors determining the tempos of BP calcification, the following could be included: specifics of recipient metabolic status defined by the activity of bone resorption processes, and local and systemic inflammation.

Russ J Cardiol 2015, 7 (123): 98–103

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-07-98-103>

Key words: calcification, bioprostheses, inflammation, calcium-phosphor homeostasis.

FSBI Scientific-Research Institute of Complex Cardiovascular Diseases Problems of the Siberian Department RAMS, Kemerovo, Russia.

Широкое применение биологических клапанов в хирургии приобретенных пороков сердца лимитировано ограниченной долговечностью их функционирования. В большинстве случаев в основе развития клинически выраженных дисфункций, приводящих к тяжелым нарушениям внутрисердечной гемодина-

мики и необходимости выполнения повторных хирургических вмешательств, лежит кальцификация ксеногенной ткани биопротеза (БП) [1].

Существует предположение, что кальцификация мягких тканей представляет собой универсальный многофакторный процесс, управляемый на генетическом

и биохимическом уровнях [2-4]. Также известно, что темпы развития кальциевой дегенерации БП определяют не только характеристики имплантируемого устройства, но и индивидуальные особенности метаболического статуса реципиента [5-7]. Однако тонкие механизмы регуляции процесса патологической минерализации детально не исследованы.

Таким образом, проблема кальцификации химически модифицированного биоматериала не теряет своей актуальности, несмотря на постоянное совершенствование конструкций БП и использование различных методов антикальциевой обработки.

Целью проведенного исследования явилось изучение состояния кальций-фосфорного гомеостаза и провоспалительного статуса реципиентов биологических клапанов сердца с позиции их возможного влияния на развитие структурных дисфункций, связанных с кальцификацией БП.

Материал и методы

Данные, использованные в настоящей работе, получены в 2011-2013гг в клинике НИИ КПССЗ при обследовании 70 реципиентов ксеноаортальных эпоксиобработанных протезов в митральной позиции. В рамках стандартных контрольных осмотров, включающих общеклиническое исследование, выполнение эхокардиографии с целью уточнения морфофункционального состояния БП и, при необходимости, коррекцию медикаментозной терапии, пациентам дополнительно проводили оценку кальций-фосфорного метаболизма и провоспалительного статуса. Больные (n=22) с наличием клинически выраженных дисфункций, развившихся в результате первичной дегенерации с кальцификацией протеза, составили I группу исследования. Диагноз структурной кальциевой дисфункции и отсутствие признаков инфекционного процесса в биоматериале клапана верифицированы данными световой и электронной микроскопии при исследовании эксплантированных БП. Группа сравнения (группа II) была сформирована из пациентов (n=48) с нормальной морфологией и функцией БП по принципу подбора идентичных по возрасту, полу, этиологии порока и срокам от момента имплантации пар пациентов — копии-пары.

Материалом для исследования служила сыворотка или плазма крови. Забор крови осуществляли при проведении контрольных обследований (группа II) или за 5-7 дней до предполагаемого хирургического вмешательства по поводу дисфункций БП (группа I) на основании письменного информационного согласия пациентов. Для определения содержания кальция, фосфора и щелочной фосфатазы использовали коммерческий набор (BioSys, Германия). Методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли концентрацию паратиреоидного гормона (DSL, США), кальцитонина (Biomerica, США), витамина D (IDS OSTEIA, США), остеокальцина (IDS, США), костного изофер-

мента щелочной фосфатазы (Quidel corp., США), остеопротегерина (Biomerica, США), остеоопонтина (Enzo, США), интерлейкинов — 1 β , 4, 6, 8, 10, 12p40 и фактора некроза опухолей-альфа (Bioscience, США).

С целью корректной интерпретации полученных результатов показатели с обозначенным диапазоном референсных значений дополнительно проанализированы в контрольной группе условно здоровых лиц сопоставимого возраста (n=22).

Статистический анализ выполнен с использованием пакетов SAS 6.12, STATISTICA 6.0 и SPSS. Проверка гипотез о равенстве генеральных дисперсий проведена с помощью критериев Кохрена и Левене. Для проверки статистических гипотез применяли непараметрические методы — тест Вилкоксона-Манна-Уитни — U-тест и медианный тест Крускала-Уоллиса для количественных переменных. Для качественных признаков использовали таблицы сопряженности с расчетом критерия Пирсона Хи-квадрат (χ^2) и отношение шансов с доверительным интервалом. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости “p” принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Клиника НИИ КПССЗ располагает 35-летним опытом использования БП клапанов сердца, что позволяет не только оценить отдаленные результаты их применения, но и предпринять попытку идентификации метаболических маркеров, выступающих в роли потенциальных предикторов кальциевой дегенерации биоматериала. Учитывая влияние на срок функционирования протеза особенностей его конструкции, способа консервации, определяющего характер последующих биохимических трансформаций, а также механической нагрузки, оказываемой на створчатый аппарат биологического клапана в течение сердечного цикла [8], мы ограничили исследование группой реципиентов ксеноаортальных БП в митральной позиции.

Как известно, на темпы развития кальцификации БП оказывают воздействие проатерогенные факторы (гиперхолестеринемия, курение, нарушения углеводного обмена) [5-7], реализация отрицательного влияния которых, по мнению авторов, осуществляется посредством активации неспецифического воспалительного ответа при инфильтрации створок протеза липидами и воспалительными клетками [9]. Также существует предположение, что дистрофическая минерализация является следствием дисрегуляции метаболических процессов, управляемой провоспалительными сигналами [4]. Кроме того, доказано существование сложных биологических взаимосвязей между атеросклеротическим поражением сосудов и минеральной плотностью костной ткани, обеспечиваемых экспрессией провоспалительных маркеров, модулирующих процессы остеосинтеза и резорбции кости [8-11]. Таким образом, основываясь на предположении об универсальных механиз-

Таблица 1

Клиническая характеристика реципиентов БП

Показатель	Дисфункция БП (I)	Сохранная функция БП (II)	p
Количество пациентов, n (%)	22 (100%)	48 (100%)	
Пол муж/жен, n (%)	9 (40,9%)/13 (59,1%)	17 (35,4%)/31 (64,6%)	0,65
Возраст, лет	46,7±7,5	47,9±5,9	0,41
Период времени от имплантации БП, лет	7,2±3,4	8,1±2,9	0,24
Этиология порока			
РБС, n (%)	19 (86%)	47 (98%)	0,06
ИЭ, n (%)	1 (5%)	–	–
ССТД, n (%)	2 (9%)	1 (2%)	0,19
Сопутствующие заболевания			
ИБС, n (%)	2 (9%)	6 (13%)	0,67
СД, n (%)	1 (5%)	2 (4%)	0,70
ГБ, n (%)	6 (27%)	20 (42%)	0,24
МФА, n (%)	2 (9%)	–	–
ОНМК, n (%)	2 (5%)	11 (23%)	0,17

Таблица 2

Показатели кальций-фосфорного обмена реципиентов БП, Ме (25%; 75%)

Показатели	Диапазон нормальных значений	Группа контроля, n=22	Дисфункция БП (I), n=22	Сохранная функция БП (II), n=48	p (I-II)
Кальций, ммоль/л	2,1-2,5	–	2,3 [2,0; 2,6]	2,6 [2,5; 2,7]	0,05
Фосфор, ммоль/л	0,9-1,9	–	0,8 [0,7; 1,3]	0,9 [0,8; 1,1]	0,43
Кальций/фосфор	–	–	2,4 [2,0; 3,4]	2,7 [2,5; 3,2]	0,30
Витамин Д, пмоль/л	47,7-144*	39,8 [32,2; 49,2]	34,0 [21,0; 49,4]	40,0 [27,2; 54,0]	0,36
ПТГ, пг/мл	21-45*	50,4 [36,1; 78,7]	37,5 [13,0; 70,9]	44,0 [18,2; 78,7]	0,32
Кальцитонин, пг/мл	<30*	3,8 [1,72; 5,23]	7,3 [4,7; 20,5]	7,9 [5,2; 60,3]	0,34
ОПГ, пг/мл	–	127,6 [95,5; 173,0]	82,5 [44,2; 115,4]	113,5 [65,7; 191,3]	0,32
Остеокальцин, г/мл	9,6-40*	17,5 [13,5; 20,1]	10,2 [6,7; 23,1]	12,8 [8,3; 23,6]	0,33
Остеопонтин, нг/мл	–	17,1 [13,6; 21,8]	4,5 [3,3; 7,7]	5,2 [4,1; 7,2]	0,57
ЩФ, Е/л	70-306	–	76,5 [42,0; 90,0]	52,0 [42,0; 60,0]	0,09
Костный изофермент ЩФ, Е/л	15-41,3*	5,6 [3,3; 7,32]	17,1 [12,2; 21,4]	22,3 [15,5; 30,5]	0,01

Примечание: * — референсные значения показателя.

мах, лежащих в основе патологической минерализации тканей [2-4], в настоящей работе была предпринята попытка ретроспективной оценки состояния кальций-фосфорного метаболизма и провоспалительного статуса реципиентов БП клапанов сердца при их кальциевой дегенерации.

Сравниваемые группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, этиологии порока, спектру сопутствующих заболеваний и срокам от момента имплантации протеза (табл. 1). На первом этапе исследования проведена оценка показателей минерального обмена (табл. 2). Согласно современным представлениям, кальций-фосфорный гомеостаз подразумевает многокомпонентную жестко-детерминированную систему, основной функцией которой является поддержание уровня кальция и фосфора в пределах физиологического диапазона. При этом значения регуляторных составляющих данной системы могут достаточно

широко варьировать. Можно предполагать, что некоторые вариации способны потенцировать процесс кальциевой дегенерации биоматериала.

Установлено, что у больных с подтвержденной кальцификацией БП уровень общего кальция сыворотки оставался в диапазоне нормальных значений, в то время как у пациентов с сохранной функцией протезов отмечали умеренную гиперкальциемию (2,3 [2,0; 2,6] против 2,6 [2,5; 2,7] ммоль/л, p=0,05). Содержание фосфора было снижено в группе с кальциевой дегенерацией (0,8 [0,7; 1,3] ммоль/л) и соответствовало нижней границе нормы у пациентов с нормофункцией БП (0,9 [0,8; 1,1] ммоль/л), однако статистической значимости различий выявлено не было. При сравнении соотношения кальция и фосфора межгрупповые различия также оказались недостоверными.

Сывороточные концентрации кальция и неорганических фосфатов зависят от функционального состоя-

ния парациитовидных желез, активности витамина D и особенностей метаболизма костной ткани. Прямое влияние на уровень кальция в сыворотке оказывает паратиреоидный гормон, основная функция которого состоит в предотвращении гипокальциемии и усилении резорбции костной ткани. Дефицит витамина D способствует гиперсекреции ПТГ, однако в настоящем исследовании данная закономерность имела место лишь в группе здоровых добровольцев, где наблюдали некоторое повышение концентраций паратирина на фоне умеренного гиповитаминоза D. В сравниваемых группах, несмотря на дефицит витамина D (34,0 [21,0; 49,4] пмоль/л у реоперированных больных и 40 [27,2; 54,0] пмоль/л у пациентов с сохранной функцией БП, $p>0,05$), сывороточные концентрации ПТГ соответствовали физиологическому диапазону значений, что, вероятно, можно объяснить отсутствием у пациентов гипокальциемии.

Биологическая роль витамина D, несмотря на многолетнее интенсивное изучение, в полной мере не ясна. Установлено, что помимо антагонизма с ПТГ, дефицит витамина D стимулирует экспрессию провоспалительных факторов — цитокинов, металлопротеиназ, С-реактивного белка [11]. Также известно, что, наряду с эстрогенами и желудочно-кишечными пептидами, витамин D регулирует секрецию кальцитонина — непрямого антагониста ПТГ.

Основное действие кальцитонина заключается в снижении концентрации кальция в сыворотке крови через ингибирование активности остеокластов. В настоящем исследовании у реципиентов БП содержание данного анализа оставалось в пределах референсных границ (7,3 [4,7; 20,5] пг/мл в группе I и 7,9 [5,2; 60,3] пг/мл в группе II, $p>0,05$), однако в сравнении с группой контроля имело место некоторое повышение его концентраций.

Остеопротегерин, являясь ключевым ингибитором дифференцировки остеокластов, препятствует костной резорбции. Известно, что дефицит ОПГ приводит к тяжелому остеопорозу, сопряженному с патологической кальцификацией мягких тканей [11]. В обеих исследуемых группах отмечено снижение концентраций ОПГ в сравнении с показателями здоровых лиц, однако более выраженный его дефицит имел место у больных с кальцификацией БП (82,5 [44,2; 115,4] пг/мл против 113,5 [65,7; 191,3] пг/мл у пациентов с сохранной функцией имплантированного клапана, $p>0,05$). Механизм этого феномена не вполне ясен, хотя данный факт, вероятно, может свидетельствовать о нарушениях ремоделирования костной ткани, лежащих в основе многих патологических процессов, включающих кальциевую дегенерацию БП.

Перспективным направлением в изучении патологической кальцификации биологических структур является исследование биохимических компонентов кости — матричных протеинов (остеокальцина, остео-

понтин) и фермента щелочной фосфатазы, рассматриваемых в качестве маркеров нарушений кальций-фосфорного обмена [11]. При оценке одного из наиболее чувствительных показателей костного метаболизма — остеокальцина — отмечено соответствие средних его концентраций допустимому диапазону значений у пациентов обеих сравниваемых групп (10,2 [6,7; 23,1] нг/мл и 12,8 [8,3; 23,6] нг/мл в группах I и II, соответственно, $p>0,05$). Вместе с тем в контрольной группе наблюдали тенденцию к относительному увеличению содержания данного анализа, что может свидетельствовать о различиях в состоянии кальций-фосфорного гомеостаза у здоровых лиц и реципиентов БП.

Неколлагеновый белок остеопонтин, влияя на синтетические функции, миграцию и дифференцировку клеток проостеогенных линий, регулирует процессы физиологического остеогенеза и патологической минерализации [11, 12]. Показана ключевая роль остеопонтин в патогенезе кальцинированного аортального стеноза [13]. Существует предположение, что остеопонтин, модулируя активность цитокинов и металлопротеиназ, усиливает локальное воспаление. Вместе с тем, известны работы, демонстрирующие способность остеопонтин ингибировать кальцификацию тканей путем угнетения образования минеральных депозитов и/или активной их резорбции [12]. В настоящем исследовании отмечено снижение концентраций остеопонтин в обеих сравниваемых группах, более выраженное у пациентов с подтвержденной кальцификацией БП (4,5 [3,3; 7,7] нг/мл и 5,2 [4,1; 7,2] нг/мл в группах I и II, соответственно, $p>0,05$). Данный факт может отражать либо повышенное потребление остеопонтин (за счет связывания с минеральными отложениями), либо истощение его продукции при клинически выраженной кальцификации БП.

Щелочная фосфатаза (ЩФ) способствует транспорту фосфора в организме, однако детали механизма её действия не изучены. Известно, что уровень костной ЩФ отражает метаболическое состояние остеобластов. Остеокласты также способны продуцировать ЩФ, вследствие чего умеренное повышение ее костного изофермента имеет место при заболеваниях, протекающих с остеолитической активностью. В представленной работе уменьшение концентрации ЩФ отмечено у пациентов с сохранной функцией клапанов (52,0 [42,0; 60,0] Е/л в группе II против 76,5 [42,0; 90,0] Е/л в группе I, $p>0,05$), в то время как уровень ее костного изофермента, хотя и укладывался в диапазон нормативных значений, был достоверно ниже у больных, нуждающихся в реимплантации (17,1 [12,2; 21,4] Е/л в группе I против 22,3 [15,5; 30,5] Е/л в группе II, $p=0,01$), что может быть связано с угнетением остеосинтетической способности остеобластов в финальной стадии кальциевой дегенерации БП.

На втором этапе исследования в сравниваемых группах оценены основные показатели провоспалительного

Таблица 3

Маркеры неспецифического воспаления реципиентов БП, Ме (25%; 75%)

Показатели	Группа контроля, n=22	Дисфункция БП (I), n=22	Сохранная функция БП (II), n=48	p (I-II)
IL _{1β} , пг/мл	0,39 [0,28; 1,68]	0,55 [0,41; 1,62]	0,78 [0,5; 1,94]	0,37
IL ₄ , пг/мл	0,33 [0,28; 0,39]	0,38 [0,36; 0,38]	0,37 [0,32; 0,41]	0,48
IL ₆ , пг/мл	0,57 [0,01; 3,02]	2,15 [1,94; 3,32]	1,99 [1,91; 2,33]	0,31
IL ₈ , пг/мл	12,88 [5,01; 15,66]	9,74 [9,19; 10,09]	13,17 [9,72; 23,1]	0,045
IL ₁₀ , пг/мл	1,05 [0,25; 2,24]	3,53 [3,01; 4,57]	2,99 [2,4; 3,54]	0,29
IL _{12p40}	24,9 [12,9; 53,9]	105,6 [93,9; 109,8]	88,8 [76,1; 129,5]	0,44
TNFα	1,58 [1,00; 4,39]	0,01 [0,01; 0,49]	0,08 [0,01; 0,8]	0,53

статуса (табл. 3). Из данных литературы известно наличие ассоциации между системным воспалением и степенью выраженности коронарного атеросклероза [14]. Можно предположить, что активность некоторых маркеров воспалительного ответа является не только отражением тяжести исходного клинического состояния пациента, но и выступает в роли прогностического фактора раннего развития кальциевой дегенерации БП.

Отмечено, что у реципиентов биологических клапанов, независимо от структурной и функциональной сохранности имплантированного протеза, имела место некоторая провоспалительная активность, выражающаяся в относительном увеличении концентраций в сыворотке крови интерлейкинов-1β, 6 и 12p40 (IL-1β, IL-6 и IL-12p40). Данная закономерность, вероятно, связана как с основным заболеванием, так и с реакцией организма пациента на имплантацию чужеродного материала. Однако, более высокое содержание фактора некроза опухоли-α (TNFα) выявлено в контрольной группе, что может являться отражением несостоятельности воспалительного ответа. Кроме того, в обеих анализируемых группах выявлено недостоверное увеличение сывороточных концентраций противовоспалительных цитокинов — IL-4, IL-10 в сравнении с группой здоровых добровольцев.

При анализе маркеров воспаления у пациентов с кальцификацией БП также были отмечены более высокие значения IL-6, IL-10 и IL-12p40, однако статистически значимые различия имели место лишь при оценке концентраций в сыворотке крови IL-8, некоторое повышение которого, наоборот, было выявлено в группе с сохранной функцией имплантированных клапанов (9,74 [9,19; 10,09] пг/мл в группе I против 13,17 [9,72; 23,1] пг/мл в группе II, p=0,045). Полученные результаты согласуются с данными зарубежных авторов, показавших на выборке пациентов с атипичным болевым синдромом в грудной клетке высокую прогностическую значимость увеличения сывороточных концентраций IL-6 и параллельного снижения IL-8 в выявлении значимого кальциноза коронарных артерий [14]. Способность IL-8 усиливать адгезивные свойства нейтрофилов и обеспечивать хемотаксис различ-

ных типов клеток (нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов, Т-клеток) делает его активным участником воспалительной реакции. Можно полагать, что уменьшение содержания в сыворотке IL-8 оказывает одностороннее отрицательное влияние на темпы развития патологической минерализации мягких тканей и при атеросклеротическом поражении сосудов, и при отложении кальциевых депозитов в створках БП.

Любой чужеродный биологический материал в организме реципиента вызывает реакцию иммунной системы. Известны экспериментальные работы, показавшие наличие инфильтрации эксплантированных образцов ксеноперикарда иммунокомпетентными клетками (макрофагами, лимфоцитами, полиморфноядерными клетками) [15], способными проявлять цитокинпродуцирующую активность. Существует предположение, что мигрировавшие клетки продуцируют протеолитические ферменты (металлопротеиназы, катепсины), являющиеся стимуляторами остеобластной дифференцировки миофибробластов [4], проостеогенная активность которых приводит к образованию микро и макрокальцификатов. В связи с этим, в рамках данного исследования была предпринята попытка изучения ассоциации субклинического воспаления и нарушений кальций-фосфорного гомеостаза реципиентов БП клапанов сердца (табл. 4). Выявлены статистически значимые обратные взаимосвязи между концентрациями в сыворотке IL-10 и витамина D (r=-0,355, p<0,05), IL-4 и ПТГ (r=-0,387, p<0,05), IL-6 и кальцитонина (r=-0,423, p<0,05). Кроме того, обнаружены достоверные прямые корреляционные связи между содержанием IL-12p40 и остеопонтина (r=0,397, p<0,05) и IL-6 и ЩФ (r=0,507, p<0,05).

Принимая во внимание некоторые ограничения исследования: его небольшой объем и ретроспективный характер, потенциальное влияние на показатели минерального обмена и провоспалительного статуса нарушений системной и внутрисердечной гемодинамики у пациентов с дисфункциями БП, а также отсутствие возможности мониторинга исследуемых маркеров на протяжении длительного периода времени, окончательная интерпретация выявленных зако-

Таблица 4

**Корреляционные связи между показателями кальций-фосфорного обмена
и маркерами неспецифического воспаления**

	IL _{12p40}	IL ₁₀	IL ₄	IL ₈	IL ₆	IL _β	TNFα
Кальций, ммоль/л	-0,170	0,045	0,155	0,173	-0,046	0,099	0,085
Фосфор, ммоль/л	-0,066	-0,104	-0,110	-0,002	-0,127	0,237	-0,114
Витамин D, пмоль/л	-0,094	-0,355*	-0,146	0,258	-0,308	-0,050	-0,164
ПТГ, пг/мл	0,031	-0,131	-0,387*	-0,028	0,234	-0,126	-0,111
Кальцитонин, пг/мл	-0,190	0,279	0,154	-0,101	-0,423*	-0,024	-0,114
ОПГ, пг/мл	0,050	0,242	-0,023	0,253	0,048	0,287	0,271
Остеокальцин нг/мл	0,027	0,010	-0,049	0,139	0,171	-0,0427	-0,054
Остеопонтин, нг/мл	0,397*	0,103	-0,282	0,035	-0,077	-0,077	-0,124
ЩФ, Е/л	-0,173	-0,045	0,096	0,142	0,507*	0,0827	0,199
Костный изофермент ЩФ, Е/л	0,165	-0,037	-0,197	0,264	-0,048	-0,041	-0,192

Примечание: * — $p < 0,05$.

номерностей подлежит обсуждению. Однако полученные результаты подтверждают гипотезу об активной клеточно-опосредованной регуляции процесса патологической кальцификации и дают основание полагать, что на сроки функционирования БП в организме реципиента влияют состояние кальций-фосфорного гомеостаза и выраженность проявлений неспецифического воспалительного ответа.

Заключение

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что у пациентов с клинически выраженными дисфункциями БП на фоне умеренного гиповитаминоза D, дефицита ОПГ, остеопонтина и тенденции к гипофасфатемии выявлено статистически значимое снижение концентраций костного изофермента ЩФ

в сравнении с реципиентами нормально функционирующих биологических клапанов. Кроме того, развитие кальциевой дегенерации БП сопровождается достоверным уменьшением концентраций IL-8 при общем повышении активности провоспалительных маркеров сыворотки.

Механизмы развития кальцификации БП клапанов сердца через изучаемые факторы и процессы на настоящий момент недостаточно ясны. Однако на основании полученных результатов складывается впечатление, что к числу вероятных предикторов, определяющих темпы формирования структурных дисфункций БП, можно отнести особенности метаболического статуса реципиента, определяемые активностью процессов костной резорбции, а также местного и системного воспаления.

Литература

- Thiene G, Valente M. Anticalcification strategies to increase bioprosthetic valve durability. *J Heart Valve Dis.* 2011; 20(1): 37-44.
- Aronov WS. Osteoporosis, osteopenia and atherosclerotic vascular disease. *Arch Med Sci.* 2011; 7(1): 21-6.
- Hjortnaes J, Butcher J, Figueiredo JL, et al. Arterial and aortic valve calcification inversely correlates with osteoporotic bone remodelling: a role for inflammation. *Eur Heart J.* 2010; 31(16): 1975-84.
- Sophie EP, Aikawa E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. *Circ Res.* 2011; 108: 1381-91.
- Mahjoub Y, Mathieu P, Senechal M, et al. ApoB/ApoA ratio is associated with increased risk bioprosthetic valve degeneration. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(7): 752-61.
- Briand M, Pibarot P, Despres JP, et al. Metabolic syndrome is associated with faster degeneration of bioprosthetic valves. *Circulation.* 2006; 114: 1512-7.
- Nollert G, Miksch J, Kreuzer E, et al. Risk factors for atherosclerosis and the degeneration of pericardial valves after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 126: 965-8.
- Schoen FJ, Levy RJ. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1072-80.
- Wilhelmi MH, Mertsching H, Wilhelmi M, et al. Role of inflammation in allogeneic and xenogeneic heart valve degeneration: immunohistochemical evaluation of inflammatory endothelial cell activation. *J Heart Valve Dis.* 2003; 12: 520-6.
- Vattikuti R, Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 286: 686-96.
- Hamerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies. *Q J Med.* 2005; 98: 467-84.
- Steitz SA, Speer MY, McKee MD, et al. Osteopontin inhibits mineral deposition and promotes regression of ectopic calcification. *Am J Pathol.* 2008; 161(6): 2035-46.
- Yu PJ, Skolnick A, Ferrari G, et al. Correlation between plasma osteopontin levels and aortic valve calcification: Potential insights into the pathogenesis of aortic valve calcification and stenosis. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2009; 138 (1): 196-9.
- Raaz-Schrauder D, Klinghammer L, Baum C, et al. Association of systemic inflammation markers with the presence and extent of coronary artery calcification. *Cytokine.* 2012; 57(2): 251-7.
- Parvathy T, Divakaran N, Lalithakunjam R, et al. Pathological effects of processed bovine pericardial. *Artificial Organs.* 2013; 37(7): 600-5.