

*На правах рукописи*

*В. Казаков*

**Казаков Виталий Анатольевич**

**ТКАНЕВЫЕ, КЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ  
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО  
ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ  
КАРДИОМИОПАТИЕЙ**

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

14.01.05 – кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Томск – 2011

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ГОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России) и в Учреждении Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН (НИИ кардиологии СО РАМН)

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, профессор  
*Суходоло Ирина Владимировна*

доктор медицинских наук, профессор,  
заслуженный деятель науки РФ  
*Шипулин Владимир Митрофанович*

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук  
*Потапов Алексей Валерьевич*

доктор медицинских наук  
*Солонский Анатолий Владимирович*

доктор медицинских наук, профессор  
*Гарганеева Алла Анатольевна*

Ведущая организация: Федеральное государственное учреждение Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина Росмедтехнологий

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2011 года в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при ГОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России (634050, г. Томск, Московский тракт, 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2011 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Герасимов А.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

### Актуальность проблемы

Ведущую роль в этиологии хронической сердечной недостаточности (ХСН) в 60 % случаев занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) [Kalon K. et al., 1993; Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., 2002]. По данным разных авторов, в 10–35 % случаев у больных ИБС развивается ишемическая кардиомиопатия (ИКМП), обусловленная диффузным, значительно выраженным атеросклерозом коронарных артерий и проявляющаяся кардиомегалией, известной под термином «ремоделирование сердца», и симптомами застойной сердечной недостаточности [Мареев В.Ю., 2002].

Постинфарктное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) – актуальнейшая проблема современной кардиологии и кардиохирургии. Процесс ремоделирования сердца представляет собой совокупность изменений формы, объема полостей и массы миокарда постинфарктного сердца в ответ на выраженные неадекватные гемодинамические условия его функционирования, не связанные с увеличением длины саркомеров [Maisch В., 1996; Jackson В.М., 2002; Розенберг В.Д., Непомнящих Л.М., 2003]. Особое значение проблеме ишемической сердечной недостаточности придает тот факт, что среди пациентов с различными кардиомиопатиями наихудший прогноз имеют пациенты, страдающие именно ИКМП [Buckberg G.D., 2005].

Зачастую хирургическое вмешательство становится единственным способом лечения больных с ХСН ишемического генеза, в основе которой лежат глубокие изменения функциональной морфологии миокарда. Различные варианты реконструкции ЛЖ, направленные на механическое изменение размеров сердечных полостей, в сочетании с аортокоронарным шунтированием (АКШ) занимают ведущее место в комплексном лечении этой патологии. Однако их результаты показывают, что у 14–40 % оперированных пациентов происходит повторное ремоделирование сердца и прогрессирование ХСН в отдаленном послеоперационном периоде, т.е. возвращение к исходным (дооперационным) показателям размеров сердечных полостей и функциональной способности органа [Batista R.J. et al., 1996; Stolf N.A. et al., 1998; Menicanti L., Di Donato M., 2002].

Попытки поиска клинических и инструментальных прогностических критериев неблагоприятных отдаленных результатов хирургического лечения больных ИКМП по большому счету ни к чему не привели. По данным литературных источников с повышенной смертностью после оперативного лечения больных ИКМП связаны следующие дооперационные показатели: размеры ЛЖ [Yamaguchi A. et al., 2005], конечно-систолический индекс (КСИ) ЛЖ [Fishbein M.C., MacLean D., Maroko P.R., 1978] (особенно более 80 мл/м<sup>2</sup> [Athanasuleas C.L. et al., 2004] и более 100 мл/м<sup>2</sup> [Yamaguchi H. et al., 2000]), фракция выброса (ФВ) ЛЖ (менее 20 % [Di Donato M. et al., 2001] или менее 30 % [Athanasuleas C.L. et al., 2004]), митральная недостаточность [Schroder J.N. et al., 2005], количество сегментов, пораженных асинергией [Di Donato M. et al., 1997], легочная гипертензия более 33 мм Hg [Di Donato M. et al., 1997], ком-

плекс QRS более 130 ms [Yamaguchi A. et al., 2005], почечная недостаточность до операции [Yamaguchi A. et al., 2005], время от инфаркта до оперативного лечения [Yamaguchi A. et al., 2005], возраст более 75 лет [Athanasuleas C.L. et al., 2004]. Однако каких-то конкретных дооперационных клинических предикторов (предвестников, предсказателей) прогрессирующего послеоперационного ремоделирования ЛЖ предложено не было.

Миокард – уникальная ткань, состоящая из высокодифференцированных клеток – кардиомиоцитов, имеющих ряд морфологических особенностей в норме и отвечающих набором неспецифических структурных изменений на патоморфоз сердечно-сосудистых заболеваний [Непомнящих Л.М., 1991]. По нашему мнению, степень обратимости/необратимости далеко зашедших патологических процессов в миокарде играет ключевую роль в успехе реконструктивных хирургических вмешательств на сердце. Впервые поиски морфологических предикторов послеоперационного ремоделирования сердца при кардиомиопатиях зарубежные исследователи начали вести 10–12 лет назад, анализируя течение послеоперационного периода и оценивая морфофункциональное состояние миокарда ЛЖ по данным интраоперационных биопсий [Gradinac S. et al., 1998]. Однако результаты этих единичных исследований крайне противоречивы [Moreira L.F. et al., 2001; Popovic Z. et al., 2001]. В доступной нам русскоязычной литературе встречаются отдельные статьи, посвященные изучению морфофункционального состояния миокарда ЛЖ и ушка правого предсердия (ПП) у больных ИБС различных функциональных классов. Широким охватом анализа морфометрических параметров эти работы также не отличаются [Кузнецов Г.Э., 2003], а некоторые авторы и вовсе ограничиваются только описательной морфологией, не вникая в механизмы возможного патогенеза ремоделирования сердца [Саликова С.П., Стадников А.А., Семагин А.П., 2002].

Вместе с тем, выявление морфологических предикторов послеоперационного ремоделирования ЛЖ не решит всех проблем, стоящих перед кардиохирургами при выборе тактики оперативного вмешательства и прогнозе для каждого конкретного пациента, поскольку применение до- и интраоперационной морфологической диагностики степени обратимости патологических процессов в ишемизированном миокарде на практике существенно лимитируется по причине того, что взятие биопсий стенок сердца всегда сопряжено с определенного рода опасностью и зачастую становится причиной отказа от таковой. В этом свете одним из перспективных направлений научного поиска представляется обнаружение молекулярных предикторов послеоперационного ремоделирования сердца в периферической крови больных наряду с тканевыми и клеточными аспектами данного явления, поскольку кровь всегда доступна для лабораторного анализа и мониторинга содержания в ней тех или иных компонентов.

До сегодняшнего дня комплексных фундаментальных научных работ, посвященных выявлению тканевых, клеточных и молекулярных предикторов послеоперационного ремоделирования левого желудочка, напрямую опирающихся на клинику, не проводилось. Современная концепция хирургического лечения ХСН обязательно должна основываться на особенностях функциональной

морфологии миокарда каждого конкретного пациента. Тщательный отбор больных, основанный на комплексном клинко-морфологическом и биохимическом анализе прогнозирования результатов оперативного лечения, позволит увеличить эффективность стандартной процедуры хирургического восстановления нормальной геометрии ЛЖ за счет отказа от таковой заведомо бесперспективным больным в пользу альтернативных методов оперативного лечения, таких как первичная трансплантация сердца, имплантация на миокард желудочков специальных устройств, сдерживающих дилатацию камер сердца.

Последнее направление наиболее перспективно, поскольку проблема трансплантации органов в медицине на сегодняшний день чрезвычайно актуальна – число реципиентов кратно превышает количество доноров. CSD (cardiac support device) – специальное устройство для сдерживания дилатации камер сердца. Многоцентровые рандомизированные испытания этого устройства продолжаются, однако по предварительным данным его применение оказывается весьма эффективным при ишемической и дилатационной кардиомиопатиях [Sabbah H.N. et al., 2001].

На территории Российской Федерации данное устройство и его аналоги не зарегистрированы и не применяются. Разработанный в томском НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы сверхэластичный сплав на основе никелида титана обладает более высокими механическими характеристиками, чем любое синтетическое волокно, а двадцатилетний опыт применения в медицине позволил нам использовать его для создания модели устройства для сдерживания дилатации камер сердца собственной оригинальной конструкции (Шипулин В.М., Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э., Кривошеков Е.В., Козлов Б.Н., Лежнев А.А., Гидалевич В.Я., Шилингас К.Э., Казаков В.А. Устройство для хирургического лечения ишемической и дилатационной кардиомиопатий. Патент 2312611 от 20.12.2007). Нами впервые оценена биологическая совместимость миокарда и экстракардиального чехла, выполненного из никелида титана и имплантированного на эпикардальную поверхность сердца в эксперименте на беспородных собаках с ранее созданной аневризмой ЛЖ, выявлена способность наружного ограничительного эластического мешка не только к механическому сдерживанию дилатации сердца, но и к проявлению свойств механического ассистора, показано позитивное влияние на внутрисердечную и общую гемодинамику [Казаков В.А. и др., 2010].

### **Цель работы**

Цель диссертационной работы – выявить тканевые, клеточные и молекулярные предикторы послеоперационного ремоделирования левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией с хронической сердечной недостаточностью и предложить способ прогнозирования отдаленных результатов хирургического лечения данной категории больных.

### **Задачи исследования**

1. Детально изучить функциональную морфологию интраоперационных биопсий миокарда левого желудочка и ушка правого предсердия у больных

ишемической кардиомиопатией с хронической сердечной недостаточностью, в том числе из различных отделов сердца с разным характером кинеза стенок левого желудочка.

2. Изучить ультраструктурные особенности функциональной морфологии кардиомиоцитов и микроциркуляторного русла миокарда левого желудочка и ушка правого предсердия у больных ишемической кардиомиопатией с хронической сердечной недостаточностью.

3. Определить содержание натрийуретических пептидов, матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в плазме и сыворотке крови больных ишемической кардиомиопатией.

4. Провести определение циркулирующих антител к миокарду в сыворотке крови больных ишемической кардиомиопатией методом, основанным на реакции непрямой иммунофлуоресценции и сопоставить полученные данные с особенностями функциональной морфологии интраоперационных биопсий миокарда левого желудочка и ушка правого предсердия.

5. Сопоставить результаты морфологических и биохимических методов исследования с клиническими результатами хирургического лечения больных ишемической кардиомиопатией и выявить тканевые, клеточные и молекулярные маркеры, связанные с неблагоприятными отдаленными результатами хирургического лечения данной категории больных.

6. Предложить способ прогнозирования послеоперационного ремоделирования левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией, основанный на выявлении тканевых, клеточных и молекулярных маркеров данного процесса, обосновать современную концепцию хирургического лечения хронической сердечной недостаточности и разработать показания к альтернативным методам хирургического лечения пациентов с потенциально плохим прогнозом отдаленного послеоперационного периода (первичная трансплантация сердца, имплантация устройства для сдерживания дилатации камер сердца).

### **Научная новизна**

Детально изучены функциональная морфология интраоперационных биопсий миокарда и особенности ультраструктурной организации микроциркуляторного русла и кардиомиоцитов ЛЖ и ушка ПП у больных ИКМП с ХСН.

Впервые сопоставлены результаты гистологических, электронно-микроскопических, морфометрических и биохимических методов исследования миокарда и крови больных людей с клиническими результатами их оперативного лечения. Получены новые данные о клеточно-стромальных механизмах патогенеза повторного ремоделирования ЛЖ и прогрессирования сердечной недостаточности в отдаленном послеоперационном периоде.

Впервые изучены корреляционные взаимосвязи гистоморфометрических показателей миокарда различных отделов сердца в норме и при ХСН.

Впервые показано, что повторное ремоделирование ЛЖ и прогрессирование ХСН в отдаленном послеоперационном периоде у больных ИКМП можно достоверно прогнозировать на дооперационном этапе на основании анализа морфофункционального состояния миокарда (по данным до- и интраопераци-

онных биопсий), а также по содержанию матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови.

Впервые определены морфологические факторы, провоцирующие неблагоприятную динамику отдаленного послеоперационного периода, предложен «Способ прогнозирования повторного ремоделирования сердца у больных ИКМП» (патент Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам (Роспатент) 2310372 от 20.11.2007).

Впервые выявлены молекулярные маркеры послеоперационного ремоделирования ЛЖ в периферической крови больных ИКМП.

Впервые установлена степень корреляции титра циркулирующих аутоантител к миокарду с выраженностью признаков миокардита по данным интраоперационных биопсий миокарда ЛЖ и ушка ПП.

### **Практическая значимость работы**

Разработаны морфологические и молекулярные критерии состояния миокарда на этапе оперативного вмешательства, что позволяет прогнозировать «поведение» сердца в отдаленном послеоперационном периоде у каждого конкретного пациента и предотвращать послеоперационное ремоделирование сердца адекватной тактикой хирургического лечения. Предлагаемый способ прогнозирования послеоперационного ремоделирования сердца при ИКМП, основанный на анализе функциональной морфологии до- и интраоперационных биопсий миокарда ЛЖ, а также на оценке содержания молекулярных маркеров в периферической крови больных людей, позволяет обосновать новую концепцию хирургического лечения ХСН. Больным с потенциально плохим прогнозом следует отказываться в стандартной процедуре хирургического восстановления геометрии ЛЖ в пользу альтернативных методов хирургического лечения, таких как первичная трансплантация сердца, имплантация на миокард желудочков специальных устройств, сдерживающих дилатацию камер сердца.

Результаты исследования используются в лечебном процессе в НИИ кардиологии СО РАМН, в учебном процессе на кафедрах морфологии и общей патологии и патологической анатомии ГОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии СО РАМН, а также в учебный процесс на кафедрах морфологии и общей патологии и патологической анатомии ГОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России. На результаты проведенного исследования получены патенты Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам (Роспатент):

1. Шипулин В.М., Казаков В.А., Суходоло И.В., Кривошеков Е.В., Лежнев А.А., Ваизов В.Х., Стасев А.Н., Кожевников М.Л. Способ прогнозирования послеоперационного ремоделирования сердца у больных ИКМП. Патент 2310372 от 20.11.2007.

2. Шипулин В.М., Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э., Кривошеков Е.В., Козлов Б.Н., Лежнев А.А., Гидалевич В.Я., Шилингас К.Э., Казаков В.А. Устройство для хирургического лечения ишемической и дилатационной кардиомиопатий. Патент 2312611 от 20.12.2007.

### **Апробация диссертации**

Основные положения работы доложены и обсуждены:

- на международном конгрессе 3<sup>rd</sup> International Congress THE FAILING HEART UNDER STRESS. Multifactorial aspects of acute and chronic heart failure, Amsterdam, Netherland, November 20–22, 2005;
- на международном конгрессе 55<sup>th</sup> International Congress of the European Society for Cardio-Vascular Surgery, St. Petersburg, Russia, May 11–14, 2006;
- на международном конгрессе 56<sup>th</sup> International Congress of the European Society for Cardio-Vascular Surgery, Venice, Italy, May 17–20, 2007;
- на заседании Президиума Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Новосибирск, 21 ноября 2007;
- на международном конгрессе 18<sup>th</sup> World Congress World Society of Cardio-Thoracic Surgeons, Kos Island, Greece, April 30 – May 3, 2008;
- на IX конгрессе Международной Ассоциации морфологов (анатомов, гистологов и эмбриологов), г. Бухара, Узбекистан, 14–17 мая 2008;
- на всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения заболеваний сердца, крови и эндокринных органов», г. Санкт-Петербург, 23–24 мая 2008;
- на Объединенном съезде кардиологов и кардиохирургов Сибирского федерального округа, г. Томск, 29 мая 2009;
- в рамках школы-семинара с международным участием «Показания к операции и хирургическое лечение больных с ишемической кардиомиопатией», посвященного 30-летию юбилею НИИ кардиологии СО РАМН, г. Томск, 23 июня 2010;
- на международном конгрессе 24<sup>th</sup> European Association for Cardio-Thoracic Surgery Annual Meeting, Geneva, Switzerland, September 11–15, 2010.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликована 31 печатная работа, в том числе 1 коллективная монография, 5 работ в зарубежной печати, 10 полнотекстовых статей в журналах из перечня ВАК РФ, получены 2 патента на изобретения.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 262 страницах машинописного текста, содержит 26 таблиц и иллюстрирована 90 рисунками, из которых 9 схем, 7 гистограмм, 8 макрофотографий и изображений и 66 микрофотографий. Состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. Список литературы включает 332 источника (129 на русском и 203 на иностранном языке).



### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Исследование до- и интраоперационных биопсий миокарда левого желудочка на светооптическом и ультраструктурном уровнях позволяет выявить тканевые и клеточные предикторы прогрессивного послеоперационного ремоделирования сердца у больных ишемической кардиомиопатией и предвидеть исход хирургического лечения каждого конкретного пациента.

2. Молекулярными маркерами прогрессирования хронической сердечной недостаточности в отдаленном послеоперационном периоде у больных ишемической кардиомиопатией являются содержание в сыворотке крови матриксных металлопротеиназ и показатели титра антител к структурам миокарда.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **1. Дизайн исследования. Объект исследования**

Объектом исследования стали 195 больных ИКМП обоого пола с инфарктами миокарда в анамнезе. Все пациенты находились на стационарном лечении в отделе сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии СО РАМН (руководитель отдела – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ В.М. Шипулин) в период с 2002 по 2009 годы. Комплекс диагностических мероприятий на дооперационном этапе включал трансторакальное ЭхоКГ исследование, холтеровское мониторирование ЭКГ, коронарорентрографию с манометрией, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию с <sup>99m</sup>Tc-технетрилом, магнитно-резонансную томографию сердца с контрастным усилением.

Клиническими критериями отбора пациентов, включенных в настоящее исследование, являлись следующие параметры: конечно-диастолический индекс (КДИ) ЛЖ > 90 мл/м<sup>2</sup> поверхности тела, КСИ ЛЖ > 70 мл/м<sup>2</sup> поверхности тела, конечно-диастолическое давление ЛЖ > 30 мм рт. ст., ФВ ЛЖ < 40 %, наличие участков а- и дискинеза ЛЖ, недостаточность кровообращения II–IV функционального класса по NYHA, длительность течения ИБС от 1 года до 10 лет, поражение коронарных артерий – стеноз более 75 % передней нисходящей артерии или ствола, или стеноз, превышающий 75 % не менее чем в двух коронарных артериях. Возраст пациентов, включенных в исследование, колебался от 37 до 68 лет (53,6±8,3), среднее количество пораженных коронарных артерий составило 2,7±0,4. Отсутствие органического поражения клапанов сердца также входило в клинические критерии отбора пациентов.

Исходные клинические данные пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Причиной формирования ИКМП у всех больных послужил обширный трансмуральный инфаркт миокарда. У 135 пациентов (69,2 %) сердечная недостаточность возникла после первого перенесенного инфаркта миокарда. Всем пациентам в условиях искусственного кровообращения и кардиopleгии была выполнена хирургическая реконструкция ЛЖ в модификации V. Dog и L. Menicanti в различных комбинациях с реваскуляризацией миокарда, уменьшением объема ЛЖ за счет септальной, передней и базальной частей с эндовен-

трикулопластикой, а также с восстановлением запирающей функции митрального клапана.

**Таблица 1**

*Исходная клиническая характеристика пациентов, включенных в настоящее исследование*

Показатель		Значение
Количество пациентов		195 (100 %)
Мужчины		177 (90,8 %)
Женщины		18 (9,2 %)
Средний возраст (годы)		53,6±8,3
Количество инфарктов миокарда в анамнезе	1	135 (69,2 %)
	2	39 (20,0 %)
	3	15 (7,7 %)
	4	6 (3,1 %)
Функциональный класс (ФК) по NYHA		2,86±0,40
ФК стенокардии по канадской классификации (CSS)	без стенокардии	9 (4,6 %)
	I	15 (7,7 %)
	II	36 (18,5 %)
	III	132 (67,7 %)
	IV	3 (1,5 %)
Количество пораженных атеросклерозом коронарных артерий	1	72 (36,9 %)
	2	54 (27,7 %)
	3	69 (35,4 %)
Конечно-диастолический индекс ЛЖ (мл/м <sup>2</sup> )		114,9±28,4
Конечно-систолический индекс ЛЖ (мл/м <sup>2</sup> )		76,7±23,0
Фракция выброса ЛЖ (%)		32,1±5,5
Степень митральной недостаточности	0	36 (18,5 %)
	I	51 (26,2 %)
	II	63 (32,3 %)
	III	36 (18,4 %)
	IV	9 (4,6 %)
Гипертоническая болезнь		126 (64,6 %)
Сахарный диабет		30 (15,4 %)
Ожирение		39 (20,0 %)
Периферический атеросклероз		33 (16,9 %)

Интраоперационный контроль остаточной полости ЛЖ осуществлялся с помощью специальных устройств (сайзеров) и соответствовал физиологической норме для каждого пациента (55–60 мл/м<sup>2</sup>). Уменьшение полости ЛЖ должно сочетаться с приданием ей эллипсоидной формы, что достигается эндоваскулярной заплатой и сведением ножек папиллярных мышц. Вмешательства на митральном клапане были выполнены у 51 пациента (26,2 %). Пластика митрального клапана выполнена в 36 случаях (18,5 %), протезирование – в 12 (6,2 %). Спектр хирургических вмешательств представлен в табл. 2.

**Таблица 2**

*Спектр проведенных оперативных вмешательств в группе пациентов с ИКМП, включенных в настоящее исследование*

Спектр оперативных вмешательств	Абсолютные значения (n = 195)	Относительные значения (%)
АКШ+ХРЛЖ	132	67,6
АКШ+ХРЛЖ+ПлМК	39	20,0
АКШ+ХРЛЖ+ПрМК	12	6,2
ХРЛЖ+ТМЛР	6	3,1
ХРЛЖ+АКШ+ТМЛР	6	3,1

*Примечание:* АКШ – аортокоронарное шунтирование; ХРЛЖ – хирургическое ремоделирование ЛЖ; ПлМК – пластика митрального клапана; ПрМК – протезирование митрального клапана; ТМЛР – трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация.

Во время операций был взят биопсийный материал ушка ПП и ЛЖ с границы эндокардиального рубца и с участка визуально неизмененного миокарда у всех 195 больных ИКМП (100 %). Биопсия ушка ПП выполнялась на этапе канюляции ПП. Биопсию миокарда ЛЖ брали во время хирургической реконструкции ЛЖ из переходной зоны на границе рубцово-измененного и неизмененного миокарда.

У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено этическими комитетами ГОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России и НИИ кардиологии СО РАМН.

С целью обнаружения неинвазивных молекулярных маркеров послеоперационного ремоделирования ЛЖ у 53 больных ИКМП (27,2 %) брали кровь для определения содержания натрийуретических пептидов и матриксных металлопротеиназ в плазме и сыворотке соответственно. У 37 пациентов (19,0 %) в сыворотке крови определяли титр антител к структурам миокарда.

В ранний послеоперационный период (1 месяц) проводилось контрольное трансторакальное ЭхоКГ исследование. Через 12 месяцев после проведенного оперативного лечения пациенты были повторно госпитализированы для клинического обследования и выполнения контрольного ЭхоКГ исследования.

В отдаленном послеоперационном периоде у части пациентов происходит повторное ремоделирование ЛЖ и прогрессирование сердечной недостаточности, что влечет за собой выделение двух групп больных: с положительной (регрессивное ремоделирование – I группа больных) и отрицательной (прогрессивное послеоперационное ремоделирование – II группа больных) динамикой.

Для решения поставленных задач по выявлению тканевых, клеточных и молекулярных маркеров послеоперационного ремоделирования ЛЖ использовались гистологические, электронно-микроскопические, морфометрические, биохимические и статистические методы исследования.

Для сравнения морфометрических параметров в качестве группы контроля были взяты аутопаты идентичных участков миокарда ЛЖ и ушка ПП 25 человек обоего пола сопоставимого возраста, погибших в результате острой травмы, без признаков сердечно-сосудистой патологии.

Из 17 практически здоровых добровольцев обоего пола сопоставимого возраста была сформирована группа контроля в исследованиях по изучению содержания натрийуретических пептидов и матриксных металлопротеиназ в плазме и сыворотке крови соответственно, а также для выявления титра антител к структурам миокарда.

## **2. Гистологические методы исследования**

Гистологические методы представляют собой предварительную обработку исследуемого материала, необходимую для дальнейшего микроскопического исследования. Подготовка гистологических препаратов осуществлялась следующим способом [Криволапов Ю.А., 2006]: образцы миокарда фиксировались в 10 % растворе нейтрального формалина в течение 24 часов, промывались в проточной воде и обезвоживались в растворе для гистологической обработки (обезвоживание и просветление) на основе абсолютизированного изопропилового спирта IsoPrep (БиоВитрум, Санкт-Петербург). После обезвоживания образцы миокарда заливались в гомогенизованную парафиновую среду для заливки HISTOMIX® (БиоВитрум, Санкт-Петербург). Парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм, полученные при помощи санного микротомы MC-2, окрашивали гематоксилином и эозином и по методу Маллори (красители и наборы для окрашивания фирмы BioOptica, Италия). Окрашенные препараты заключались в синтетическую монтирующую среду Bio Mount (BioOptica, Италия).

Гистологические препараты изучались с помощью обычной световой и поляризационной микроскопии на микроскопе Axioskop 40 фирмы Carl Zeiss (Германия). Микрофотографии гистологических препаратов получали с помощью фотокамеры Canon G10 (Япония).

## **3. Методы электронно-микроскопического исследования**

Для электронно-микроскопического исследования был взят миокард ЛЖ и ушка ПП 58 больных ИКМП обоего пола (50 мужчин, 8 женщин). Образцы миокарда не более 2 мм<sup>3</sup> фиксировали в 2,5 % растворе глутарового альдегида на 0,2М какодилатном буфере с pH = 7,2 при температуре +4 °C и постфиксировали в 1 % растворе OsO<sub>4</sub> на холоде в течение 4 часов. В дальнейшем дегид-

ратировали биоптаты в этаноле восходящей концентрации, заливали в смесь эпона и аралдита. Полутонкие и ультратонкие срезы готовили на ультратоме LKB III (Швеция). Полутонкие срезы окрашивали 1 % раствором азура II и просматривали в световом микроскопе. Ультратонкие срезы контрастировали цитратом свинца и уранилацетатом и изучали их в электронном микроскопе JEM-100 CX (Япония).

#### **4. Морфометрические методы исследования**

Для количественной характеристики изменений применяли морфометрические методы – измерение удельного объема (УО) отека, сосудов, паренхимы и стромы миокарда методом точечного счета [Глаголев В.В., Чечулин Ю.С., 1968; Автандилов Г.Г., 1973, 1990]. Подсчет УО паренхимы, стромы, сосудов и отека проводили в 5–7 случайных полях зрения каждого среза с помощью программ обработки графических изображений (AxioVision фирмы Carl Zeiss, ImageJ). За единичный объем принимали  $1 \text{ мм}^3$  ткани для исследования на светооптическом уровне [Автандилов Г.Г., 1990]. С помощью окулярного микрометра МОВ-1-16<sup>x</sup> («ЛОМО», г. Санкт-Петербург) производили измерение диаметра кардиомиоцитов на продольных срезах на уровне ядра миокардиальных клеток. Для количественной характеристики взаимоотношений паренхимы миокарда, стромы органа и обменного звена микроциркуляторного русла с целью выявления факторов риска послеоперационного ремоделирования сердца оценивали следующие морфометрические параметры: паренхиматозно-стромальное отношение (ПСО), трофический индекс (ТИ) и зону перикапиллярной диффузии (ЗПкД), а для количественной характеристики состояния сосудов микроциркуляторного русла и их пропускной способности вычисляли индекс Керногана (ИнК). ПСО – это отношение удельного объема паренхимы миокарда к УО стромы; ТИ (наиболее полно отражающий состояние трофики миокарда) – это отношение УО капилляров к УО паренхимы; ЗПкД (площадь ткани, которую кровоснабжает один капилляр) – отношение диаметра капилляров к их УО; ИнК (показатель пропускной способности микроциркуляторного русла) – это отношение толщины сосудистой стенки артериол к радиусу их просвета [Автандилов Г.Г., 1990].

Морфометрию ультраструктур проводили на оцифрованных негативных фотопластинках с начальным увеличением 4800–10000. Вычисляли УО миофибрилл, митохондрий и гранул предсердных кардиомиоцитов. За единичный объем принимали  $1 \text{ мкм}^3$  ткани для исследования на ультраструктурном уровне [Автандилов Г.Г., 1990]. Оценивали митохондриально-миофибрилярное отношение как отношение УО митохондрий к УО миофибрилл.

Электронно-микроскопическое исследование микроциркуляторного русла миокарда позволило оценить соотношение открытых (функционирующих) и закрытых (нефункционирующих) капилляров. Для открытых капилляров количественно оценивали площадь их просвета и активный транспорт через эндотелий с помощью микропиноцитозных везикул. Для этого определялось число пиноцитозных везикул, связанных с единицей длины люминального контура, на единице площади просвета капилляров, а также плотность свободных пино-

цитозных везикул, приходящихся на единицу объема цитоплазмы эндотелиоцитов.

### **5. Биохимические методы исследования плазмы и сыворотки крови больных ишемической кардиомиопатией**

Определение содержания в плазме и сыворотке крови больных ИКМП натрийуретических пептидов (pro-ANP и NT-proBNP) и матриксных металлопротеиназ (ММР), а также тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP) соответственно проводили иммуноферментным методом с помощью стандартных наборов следующих фирм: pro-ANP и NT-proBNP – Biomedica (Австрия); ММР-1 и ММР-9 – Quantikine® (R&D Systems, США); ММР-3 и TIMP-1 – Biosource (Бельгия). Определение циркулирующих антител к миокарду в сыворотке крови проводили у 37 больных ИКМП методом, основанным на реакции непрямой иммунофлуоресценции (набор IMMCO Diagnostics, США): учитывали наличие антифибриллярных, антисарколемных и антинуклеарных антител по локализации флюорохрома на гистологических препаратах методом флуоресцентной микроскопии на микроскопе Axio Scope A1 фирмы Carl Zeiss (Германия). Концентрацию антител выражали в титре.

### **6. Клинические и инструментальные методы исследования**

ЭКГ регистрировали в 12 общепринятых отведениях на аппарате Schiller АТ-6 всем обследованным пациентам до и после операции. С помощью рентгенологических методов исследования оценивали степень кардиомегалии, состояние малого круга кровообращения. Всем пациентам выполняли ЭхоКГ с цветной доплерографией на аппарате Acuson 128 XP/10. Для изучения глобальной систолической функции ЛЖ оценивались следующие показатели: конечно-диастолический размер ЛЖ, конечно-систолический размер ЛЖ, конечно-диастолический объем ЛЖ, конечно-систолический объем ЛЖ, ударный объем ЛЖ и их индексы, ФВ ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ. Для изучения нарушений локальной сократимости миокарда ЛЖ была качественно оценена сократимость 16 сегментов по четырехбалльной системе и подсчитан индекс нарушения локальной сократимости. Для изучения диастолической функции ЛЖ оценивали трансмитральный кровоток методом доплерографии. Также были оценены размеры левого предсердия, степень митральной недостаточности, расчетное давление в легочной артерии. Всем пациентам эхокардиографическое исследование выполнено до операции и в послеоперационном периоде. Используя полученные эхокардиографические данные, вычисляли расчетный показатель – индекс относительной толщины стенки ЛЖ – по формуле: толщина межжелудочковой перегородки + толщина задней стенки ЛЖ / конечно-диастолический размер ЛЖ. Оценку данного показателя проводили по следующей градации: при индексе ремоделирования менее 0,30 – дезадаптивное ремоделирование; от 0,30 до 0,45 – адаптивное ремоделирование; более 0,45 – бессимптомное ремоделирование.

Коронарография и левая вентрикулография выполнялись на ангиографических установках Philips maximus C1250, Philips polydiagnost C20. Селектив-

ную коронарографию проводили по методу Judkins (1967) с фиксацией изображения на компьютере.

Для вычисления изменения КСИ, выраженного в процентах, использовали формулу:

$$\Delta\text{КСИ} = (\text{КСИ до операции}/\text{КСИ через год после операции} \times 100) - 100.$$

Для изучения показателей центральной гемодинамики пациентам проводилось зондирование полостей сердца с измерением конечно-диастолического давления в ЛЖ и давления в легочной артерии.

## 7. Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ SPSS 11.5 for Windows. Нормальность закона распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро – Вилка. Параметры, подчиняющиеся нормальному закону распределения, описывали с помощью среднего значения (M) и стандартного отклонения (m); не подчиняющиеся нормальному закону распределения – с помощью медианы (Me) и интерквантильного интервала (Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub>). Качественные данные описывались частотой встречаемости или ее процентом. В случае нормального закона распределения для проверки достоверности различий количественных показателей в сравниваемых группах использовали t-критерий Стьюдента; критерий Манна – Уитни – в случае ненормального закона распределения. Для проверки достоверности различия количественных данных использовали критерий  $\chi^2$  (или точный критерий Фишера в тех случаях, когда  $\chi^2$  провести было невозможно). Для нахождения статистических зависимостей линейного характера, определения их силы и направления рассчитывали коэффициент корреляции (r) Пирсона (между количественными показателями, подчиняющимися нормальному закону распределения) и коэффициент корреляции Спирмана (для количественных показателей, не подчиняющихся нормальному закону распределения, и для качественных показателей в порядковой шкале). Все статистические показатели считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### 1. Морфофункциональное состояние миокарда левого желудочка и ушка правого предсердия у больных ишемической кардиомиопатией

В ходе исследования морфофункционального состояния миокарда ЛЖ и ушка ПП больных ИКМП было обнаружено, что плотность распределения сосудов резко уменьшена по сравнению с контрольным материалом аутопатов людей, погибших в результате острой травмы, без признаков сердечно-сосудистой патологии. Независимо от диаметра кровеносных сосудов повсеместно наблюдались явления нарушения гемодинамики: периваскулярный отек, венозное полнокровие, запустевание и спазм артериол и мелких артерий. Ядра эндотелиоцитов в спазмированных артериолах визуально «выдавлены» в просвет сосудов. Микроциркуляторное звено сосудистого русла полнокровно, нередко отмечали явления стаза эритроцитов в капиллярах, прекапиллярах и ар-

териолах. В отдельных капиллярах наблюдали округление эндотелиоцитов, проявляющееся выбуханием ядер эндотелиальных клеток внутрь просвета капилляров, что, безусловно, снижало их пропускную способность и уровень трофики миокарда.

В миокарде ЛЖ и ушка ПП больных ИКМП строма увеличена в объеме, отечна, коллагеновые волокна извитые, иногда набухшие. У части больных в строме миокарда ЛЖ и ушка ПП обнаруживался смешанный (лимфоцитарно-макрофагальный) инфильтрат, количество клеток которого  $> 14$  на  $1 \text{ мм}^2$  ткани в соответствии с Марбургской классификацией (World Heart Federation Consensus Conferences Definition of Inflammatory Cardiomyopathy (Myocarditis), 1997 г.) квалифицировалось нами как миокардит.

Кардиомиоциты миокарда ЛЖ у больных ИКМП были, как правило, гипертрофированы, располагались поодиночке или небольшими очагами, окруженными полями рубцовой ткани, сформированной на месте предшествующих инфарктов. Следует отметить выраженный полиморфизм ядер миокардиальных клеток: увеличение их размеров, изменение формы и тинкториальных свойств. Чаще всего форма ядер кардиомиоцитов овальная, с нечеткими волнообразными контурами. Нередко ядра принимают форму «восьмерок», «коромысла», «спирали» и т.д. Хроматин таких ядер конденсирован, располагается преимущественно по периферии ядра. Вблизи некоторых ядер или внутри них встречались оксифильные включения, похожие на апоптотические тельца. Цитоплазма таких кардиомиоцитов эозинофильна, контуры клетки неровные.

Внутриклеточный отек в кардиомиоцитах миокарда ЛЖ встречался повсеместно, причем выраженность его значительно варьировала между соседними клетками. В поляризованном свете на гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, наряду с неизменными участками цитоплазмы кардиомиоцитов наблюдали поврежденные участки саркоплазмы, в которых преобладали субсегментарные контрактуры, контрактурные повреждения I, II, реже III степени, различающиеся усилением свечения анизотропных дисков и разной степенью укорочения изотропных дисков, единичные участки внутриклеточного миоцитолитического и первичного глыбчатого распада миофибрилл, цитолитический распад кардиомиоцитов. Описанные изменения, носившие мозаичный характер, встречали и в миокарде ушка ПП.

При исследовании морфофункционального состояния миокарда ЛЖ больных ИКМП отмечали очень интересные особенности: нарушение организации кардиомиоцитов в мышечных волокнах и нарушение ориентации самих волокон относительно друг друга, дезинтеграцию миокардиальных клеток по вставочным дискам, элиминацию кардиомиоцитов по ходу мышечных волокон. Миокард в таких случаях имел не волокнистую, а ячеистую структуру, что приводило к нарушению его сократимости [Anderson R.A. et al., 2005]. Иногда сердечные миоциты приобретали звездчатую форму. Кроме того, на продольных срезах миокарда ЛЖ больных ИКМП наблюдали волнообразную деформацию кардиомиоцитов по ходу миокардиальных волокон.



Выявить морфологические предикторы послеоперационного ремоделирования сердца, опираясь только лишь на данные описательной морфологии, абсолютно невозможно. Для решения поставленной задачи необходимо брать в расчет количественные показатели, отражающие в полном объеме условия функционирования миокардиальных клеток.

## **2. Ультраструктура кардиомиоцитов миокарда левого желудочка и ушка правого предсердия у больных ишемической кардиомиопатией**

При электронно-микроскопическом исследовании кардиомиоцитов миокарда ЛЖ и ушка ПП обращал на себя внимание полиморфизм ультраструктур миокардиальных клеток. Ядра, зачастую имеющие неправильную фестончатую форму с множеством инвагинатов и выростов ядерной мембраны, располагались в центре миокардиальных клеток, но в некоторых кардиомиоцитах смещались в подсарколеммальную зону. Генетический материал чаще встречался в виде эухроматина, который занимал центральное положение. В ядрах некоторых кардиомиоцитов, напротив, преобладал гетерохроматин, расположенный преимущественно в примембранной зоне. Нередко отмечали агрегацию (компактизацию) хроматина. Ядерная оболочка непрерывна на всем протяжении и содержала поры.

Отмечали расширение околядерного пространства, которое не заполнялось митохондриями, гранулярным ретикулумом и элементами аппарата Гольджи, а было представлено в значительном объеме разреженным цитоплазматическим матриксом, содержащим гликоген в  $\beta$ -форме и имеющим округлую или продолговатую форму (моногранулярный гликоген). Розетки  $\alpha$ -гликогена присутствовали в очень незначительных количествах в межмиофибриллярных областях.

Встречали диспергированные ядрышки, сегрегацию фибриллярного и гранулярного компонентов нуклеолонеммы, кольцевидные ядрышки, что свидетельствовало об угнетении биосинтеза рРНК.

Обращало на себя внимание многообразие форм повреждений миофибрилл кардиомиоцитов миокарда ЛЖ и ушка ПП у больных ИКМП: наблюдали контрактурные повреждения миофибрилл I, реже II и III степеней, единичные участки глыбчатого распада миофибрилл. Наличие в клетке контрактурных повреждений миофибрилл III степени сочеталось с образованием фестонов сарколеммы, сжатием и деформацией ядра и митохондрий за счет пересокращения миофибрилл, смещением митохондрий в пространство между миофибриллами с образованием компактных скоплений.

В большинстве кардиомиоцитов наблюдали мелкоочаговый и диффузный лизис миофибриллярных пучков, «таяние» миофибрилл. В большей степени были лизированы I-полосы, в которых располагаются тонкие (актиновые) филаменты. Миофибриллы становились менее плотными, во многих саркомерах появлялись пустоты, в некоторых случаях отмечен тотальный лизис миофиламентов в пределах саркомера. Значительной деструкции подверглись саркомеры в области вставочных дисков и в околядерной зоне.

Крайне редко в кардиомиоцитах миокарда ЛЖ и ушка ПП обнаруживали очаги внутриклеточной регенерации ультраструктур, о которых судили по скоплению свободных рибосом на культях уцелевших миофибрилл, способствующих синтезу и новообразованию контрактильных белков. Новообразованные миофиламенты по мере их синтеза на полирибосомах и созревания собираются в пучки миофибрилл. Но в процессе новообразования происходит нарушение их нормальной ориентации и избыточный рост в длину, проявляющийся увеличением расстояния между соседними Z-полосами.

Помимо нарушения нормальной ориентации новообразованных миофибрилл, наблюдали хаотичную ориентацию «зрелых» сократительных белков. При этом пучки миофибрилл или даже отдельные миофиламенты располагались под разными углами относительно друг друга. Кроме того, отмечали волнообразную деформацию сократительного аппарата кардиомиоцитов миокарда ЛЖ и ушка ПП у больных ИКМП. Все эти обстоятельства, вне всяких сомнений, вносят свой вклад в десинхронизацию процессов сокращения, обуславливая тем самым систолическую дисфункцию миокарда [Anderson R.A. et al., 2005].

Обращал на себя внимание полиморфизм митохондрий. Отмечали крупные митохондрии, достигающие в длину 2–3 саркомеров и находящиеся в пространстве между миофибриллами. Напротив, чаще обнаруживали мелкие округлые митохондрии, располагающиеся хаотично или скоплениями. Встречали митохондрии с деструктивными и дегенеративными изменениями, просветленным матриксом, разрушенными и редуцированными кристами, немногочисленные митохондрии с электронно-плотным матриксом в состоянии вакуолизации.

Цистерны и вакуоли саркоплазматической сети и комплекса Гольджи в кардиомиоцитах миокарда ЛЖ и ушка ПП больных ИКМП редуцированы, иногда расширены. Расширение цистерн находили преимущественно в околоядерной области, реже в пространстве между миофибриллами (в области Z-линий) и митохондриями.

Предсердные кардиомиоциты содержали различные по величине электронно-плотные гранулы предсердного натрийуретического пептида.

Таким образом, электронно-микроскопическое исследование выявило смешанную, альтеративную и регенераторно-пластическую недостаточность кардиомиоцитов как миокарда ЛЖ, так и ушка ПП.

### **3. Ультраструктурные особенности функциональной морфологии микроциркуляторного русла миокарда левого желудочка и ушка правого предсердия у больных ишемической кардиомиопатией**

Электронно-микроскопическому исследованию подвергали интраоперационные биоптаты ЛЖ и ушка ПП 47 больных ИКМП обою пола (44 мужчины, 3 женщины). Открытыми (функционирующими) считали гемокапилляры, имеющие достаточный просвет для прохождения форменных элементов крови или содержащие таковые в своем просвете. За закрытые (нефункционирующие) принимали гемокапилляры с минимальным просветом между плазмалеммами

эндотелиальных клеток, недостаточным для циркуляции форменных элементов крови.

В эндотелиальных клетках миокардиальных кровеносных капилляров обнаруживали большое количество микропиноцитозных везикул различного диаметра (от 30 до 120 нм), причем эти везикулы имелись как в спавшихся, так и в открытых капиллярах. Мелкие везикулы имели электронно-оптически слабо плотное содержимое. Крупные же везикулы, напротив, были электронно-оптически прозрачны. Количество микропиноцитозных везикул в эндотелиоцитах разных капилляров существенно варьировало, причем в капиллярах закрытого типа их число было крайне незначительно.

В цитоплазме эндотелиальных клеток наблюдали нерасширенные канальцы гранулярного и агранулярного эндоплазматического ретикулума, а также многочисленные складки и бухты на люминальной поверхности клеток.

При электронно-микроскопическом исследовании микроциркуляторного звена сосудистого русла миокарда ЛЖ и ушка ПП отмечали взбухание ядер эндотелиоцитов в просвет капилляров, редукцию просвета сосудов со снижением их пропускной способности. Округление эндотелиоцитов, вероятно, имеет адаптационное значение и направлено на замедление кровотока в капиллярах и более эффективное использование кровяной массы в трансапикалярном обмене [Kawamura F., Shita M., Okawa T., 1974].

Матрикс цитоплазмы эндотелиальных клеток в одном и том же капилляре у одних клеток резко просветлен, что свидетельствовало о набухании цитоплазмы, а у других клеток становился электронно-оптически плотным. Если матрикс эндотелиальной клетки был просветлен, то в цитоплазме визуализировались в основном единичные микропиноцитозные везикулы малого размера, расположенные преимущественно по свободному и базальному краям цитоплазмы. В случае уплотнения матрикса цитоплазмы эндотелиальной клетки микропиноцитозные везикулы располагались по базальному и свободному краям цитоплазмы, а также в самой цитоплазме. При этом в цитоплазме темных эндотелиоцитов зачастую присутствовали более крупные пиноцитозные везикулы.

Митохондрии в эндотелиоцитах капилляров в миокарде ЛЖ и ушка ПП встречались регулярно. Чаще всего каких-либо изменений в функциональной морфологии энергетического аппарата клетки не отмечали, однако иногда встречали митохондрии с просветленным матриксом, расширенными интракристарными промежутками и разрушенными кристами. В некоторых митохондриях обнаруживали миелоноподобные структуры.

Ядра в светлых эндотелиоцитах набухали, хроматин располагался рыхло. В темных же, гиперосмированных, клетках ядра оставались без каких-либо изменений. Изредка отмечали агрегацию хроматина, пикнотичные ядра. В ядрах единичных эндотелиоцитов наблюдали потерю связи гетерохроматина с ядерной мембраной. При этом гетерохроматин погружался вглубь ядра эндотелиальных клеток и располагался в них в виде кольцевых структур.

Иногда в цитоплазме эндотелиальных клеток капилляров как миокарда ЛЖ, так и ушка ПП встречали крупные липидные включения, в единичных эндотелиоцитах – крупные вакуоли. Гранулы гликогена обнаруживались лишь изредка в незначительных количествах.

Субэндотелиальная зона капилляров, как правило, изменений не претерпевала. Местами на поперечных срезах в ней обнаруживались единичные локальные расширения. Базальная мембрана на всем протяжении была непрерывна, чаще всего имела одинаковую толщину и лишь изредка наблюдали ее локальные утолщения. Неклеточный элемент базального слоя был локально расширен и разрыхлен, местами истончен и прерывист.

Пространство между базальной мембраной капилляров и кардиомиоцитами (адвентициальный слой) было, как правило, расширено и заполнено преимущественно волокнистым компонентом рыхлой соединительной ткани (в котором преобладали коллагеновые волокна), реже – электронно-прозрачным аморфным веществом слабой электронной плотности (в котором располагались отдельные волокнистые структуры типа коллагеновых волокон). В последнем случае перикапиллярное пространство резко просветлено, в нем обнаруживались участки субстанции, слабая электронно-оптическая плотность которой идентична плотности плазмы в просвете капилляра. Контуров этих участков нечеткие.

Цитоплазматические отростки перицитов подходили к цитоплазме эндотелиальных клеток, прилегая к ней вплотную. Каких-либо выраженных изменений функциональной морфологии в перицитах отмечено не было.

Перикапиллярный отек регистрировался почти у всех больных ИКМП, степень его выраженности существенно варьировала.

Таким образом, проведенный подробный анализ функциональной морфологии микроциркуляторного звена сосудистого русла у больных ИКМП выявил характерные изменения, присущие эндотелиоцитам капилляров, располагающихся в очагах хронической ишемии.

#### **4. Выявление морфологических предикторов послеоперационного ремоделирования сердца (сопоставление результатов клинических и морфологических исследований)**

Ранняя послеоперационная летальность в течение первых 30 суток в группе пациентов с ИКМП составила 15 человек (7,7 %). Смертность на протяжении первого года после оперативного лечения – 18 человек (9,2 %). Средний срок проведения контрольного обследования составил (369±147) дней. В дальнейшем исследовании участвовали 153 пациента (78,5 %), поскольку были исключены из анализа 33 пациента (16,9 %), умерших в ранний и среднесрочный послеоперационный период, а также 9 пациентов (4,6 %), с которыми была утрачена связь. В ходе контрольного обследования (через год после оперативного вмешательства) проводилась клиническая и эхокардиографическая оценка результатов хирургического лечения.

В январе 2009 г. со всеми пациентами, прошедшими повторное обследование (153 человека), проведено телефонное интервью. Средний срок наблюде-

ния составил 4,24 года, максимальный срок наблюдения – 6 лет. Удалось выяснить судьбу всех пациентов, прошедших контрольное обследование. На момент интервьюирования в живых среди всех пациентов, включенных в исследование, осталось 108 человек. Смертность в группе за весь период наблюдения составила 29,4 % (45 случаев), из них по кардиальным причинам – 27,5 % (42 случая).

В качестве инструментального метода оценки размеров сердечных полостей и вычисления их индексированных показателей применялась эхокардиография. Несмотря на очевидные преимущества данного метода исследования, он обладает низкой воспроизводимостью результатов, которая колеблется в пределах 20 % от полученных величин [Geidel S. et al., 2005; Gelsomino S. et al., 2008].

С помощью искусственно введенного критерия эффективности ( $\Delta$ КСИ после операции менее минус 20 % от дооперационных значений) исходно однородную группу пациентов нам удалось разделить на две подгруппы, отличающиеся по характеру клинического течения сердечной недостаточности после оперативного лечения. Для расчета параметра  $\Delta$ КСИ использовали следующую формулу:

$$\Delta\text{КСИ} = (\text{КСИ после операции} / \text{КСИ до операции} \times 100) - 100.$$

Для оценки изменения КСИ ЛЖ был использован интервал в 20 % по сравнению с дооперационными значениями: изменения, превышающие 20 % в положительную или отрицательную сторону, считались достаточными для того, чтобы признать эти изменения истинными. Пациенты, у которых КСИ ЛЖ составлял менее 80 % от дооперационных значений, были отнесены к I группе. У таких пациентов процесс ремоделирования ЛЖ был остановлен и повернут вспять хирургическим вмешательством – реверсивный (регрессивный) тип ремоделирования. При этом рассчитанный показатель  $\Delta$ КСИ был менее минус 20 %.

Пациенты, у которых КСИ был больше 80 % от дооперационных значений, были отнесены ко II группе исследования. У таких больных процесс течения сердечной недостаточности в результате комплексного хирургического лечения ИКМП оказался неизменным: процесс ремоделирования был либо резистентным к проведенному воздействию, либо продолжал прогрессировать после оперативного лечения – прогрессирующий тип ремоделирования. При этом рассчитанный показатель  $\Delta$ КСИ был более минус 20 %.

Распределение пациентов по группам на основании значения  $\Delta$ КСИ было следующим: в I группу вошли 97 больных (63,4 %) с реверсивным типом ремоделирования (иначе говоря, с положительной динамикой отдаленного послеоперационного периода), II группу составили 56 пациентов (36,6 %) с прогрессирующим типом ремоделирования (иными словами, с отрицательной динамикой отдаленного послеоперационного периода).

При анализе показателей контрольного ЭхоКГ исследования у всех пациентов в раннем послеоперационном периоде отмечалось достоверное снижение конечно-диастолического и конечно-систолического объемов сердца: КДИ ЛЖ

с  $(114,9 \pm 28,4)$  мл/м<sup>2</sup> до  $(98,0 \pm 25,3)$  мл/м<sup>2</sup>, КСИ ЛЖ с  $(83,9 \pm 21,6)$  мл/м<sup>2</sup> до  $(64,3 \pm 21,0)$  мл/м<sup>2</sup>. ФВ ЛЖ при этом достоверно увеличивалась с  $(32,1 \pm 5,5)$  % до  $(36,7 \pm 8,9)$  %. Результаты эхокардиографического обследования в контрольные сроки наблюдения представлены в табл. 3.

**Таблица 3**

*Показатели функционального класса сердечной недостаточности и данные эхокардиографического исследования у больных ишемической кардиомиопатией в контрольные сроки наблюдения*

Показатель	До операции (n=153)	Через год после оперативного вмешательства		
		Все пациенты (n=153)	Группа I (n=97)	Группа II (n=56)
ФК NYHA	2,6±0,5*	2,3±0,3*	2,1±0,2**	3,0±0,2**
КДИ ЛЖ (мл/м <sup>2</sup> )	114,9±28,4*	98,0±25,3*	84,4±13,7**	102,6±14,6**
КСИ ЛЖ (мл/м <sup>2</sup> )	83,9±21,6*	64,3±21,0*	50,4±11,6**	71,9±17,3**
ФВ ЛЖ (%)	32,1±5,5*	36,7±8,9*	43,0±3,7**	33,0±5,1**

*Примечание:* \* – достоверность различий между группами больных до оперативного лечения и через год после хирургического вмешательства; \*\* – достоверность различий между группами больных с реверсивным и прогрессирующим ремоделированием ЛЖ ( $p < 0,05$ ).

При сравнении эхокардиографических данных в группе пациентов с реверсивным ремоделированием ФВ ЛЖ была достоверно выше, а показатели КСИ и КДИ ЛЖ – достоверно ниже.

Необходимо отметить, что подавляющее большинство пациентов продолжали получать рекомендованную медикаментозную терапию при выписке из стационара после оперативного вмешательства. По частоте применения различных групп лекарственных препаратов и их средним дозам группы пациентов с реверсивным и прогрессирующим типами ремоделирования ЛЖ при проспективном годичном наблюдении были сопоставимы.

Среди 153 пациентов, включенных в исследование и обследованных спустя год после перенесенного хирургического лечения, среднее значение показателя ΔКСИ составило минус 24,0: максимальное значение – 36,8, минимальное – минус 64,7.

Очевидно, что процедура хирургической реконструкции ЛЖ приводит к более высоким значениям ΔКСИ по сравнению с изолированным аортокоронарным шунтированием, обеспечивая более выраженное уменьшение КСИ ЛЖ через год после операции. Для исключения статистических и методических ошибок при анализе корреляционных связей из последующего исследования были исключены пациенты с максимальными и минимальными значениями

ΔКСИ и пациенты с гиперкоррекцией, сопровождаемой клиникой диастолической дисфункции ЛЖ при КДИ после операции менее 60 мл/м<sup>2</sup>. В дальнейший анализ было включено 138 пациентов из 153: 90 с реверсивным ремоделированием (I группа) и 48 с прогрессивным ремоделированием (II группа).

При скрининговом анализе корреляционных связей с использованием критерия Спирмана между клиническими данными и ΔКСИ обнаружена умеренная обратная корреляционная связь с возрастом пациента (табл. 4). Данная корреляционная связь подтвердилась и при детальном анализе, при этом абсолютное значение  $p=0,0001$ . Таким образом, учитывая, что оптимальными для благоприятного клинического течения являются наименьшие (отрицательные) значения ΔКСИ, более пожилые пациенты с ИКМП подвержены развитию прогрессивного ремоделирования в послеоперационном периоде.

Исходные клинические данные, характеризующие степень выраженности ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности, не продемонстрировали зависимость от значений ΔКСИ после оперативного лечения.

**Таблица 4**

*Корреляционные связи клинических признаков со степенью изменения КСИ ЛЖ после оперативного лечения больных ишемической кардиомиопатией*

Показатель	Значения			Значение R	p<0,05
	ME	max	min		
Возраст	54,3	43	68	0,600	S
Кол-во инфарктов	1	1	4	-0,097	NS
Гипертоническая болезнь	3	0	3	-0,060	NS
ФК стенокардии	III	I	IV	-0,244	NS
ФК по NYHA	3	2	4	0,127	NS
Пол мужской				-0,166	NS
Пол женский				-0,166	NS
Сахарный диабет				-0,088	NS
Ожирение				-0,147	NS

*Примечание:* NS – статистически незначимая разница; S – статистически значимая разница.

При анализе дооперационных эхокардиографических данных и показателей, рассчитанных на их основе, выявлены корреляционные связи с ΔКСИ, представленные в табл. 5.

Смешанная лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация в миокарде ЛЖ пациентов II группы была обнаружена у 42 из 48 больных ИКМП (87,5 %) и лишь у 24 из 90 пациентов (26,7 %) с реверсивным ремоделированием ( $p<0,01$ ). При этом фиброз в миокарде ЛЖ был, как правило, умеренным (II степень по Марбургской классификации) в I группе больных, преимущест-

венно выраженным (неблагоприятный, или фиброз III степени) и в редких случаях умеренным во II группе больных ИКМП.

У 8 из 24 больных I группы (33,3 %) и у 33 из 42 больных II группы (78,6 %) инфильтрация носила диффузный характер ( $p < 0,01$ ), в остальных случаях – очаговый, еще реже – сливной.

Кроме того, у 18 пациентов (37,5 %) с повторной дилатацией ЛЖ и у 13 больных (14,4 %) с благоприятным отдаленным результатом оперативного лечения идентичный характер инфильтрата находили и в миокарде ушка ПП ( $p < 0,01$ ). При этом фиброз в миокарде ушка ПП был, как правило, на 1–2 степени ниже по Марбургской классификации, чем в миокарде ЛЖ.

**Таблица 5**

*Корреляционные связи эхокардиографических параметров со степенью увеличения ЛЖ у пациентов с ишемической кардиомиопатией после комплексного хирургического лечения*

Показатель	Значения			Значение R	p<0,05
	ME	max	min		
Митральная недостаточность (ст.)	2	4	0	-0,149	NS
Трикуспидальная недостаточность (ст.)	0	3	0	-0,120	NS
Среднее давление в правом желудочке (мм Hg)	40	60	30	-0,025	NS
Конечно-систолический объем ЛЖ (мл)	142	266	65	0,294	S
Конечно-диастолический объем ЛЖ (мл)	245,5	395,0	104,0	0,199	NS
КСИ ЛЖ (мл/м <sup>2</sup> )	75,5	133,6	45,6	0,843	S
КДИ ЛЖ (мл/м <sup>2</sup> )	111,1	190,0	71,2	-0,215	NS
ФВ ЛЖ М-режим (%)	34	40	20	-0,131	NS
ФВ ЛЖ В-режим (%)	32	38	19	-0,213	NS
Сердечный индекс (л/мин/м <sup>2</sup> )	2,2	5,0	1,6	-0,099	NS
Толщина межжелудочковой перегородки (мм)	10,5	15,0	6,0	-0,055	NS
Индекс относительной толщины стенки ЛЖ	0,307	0,222	0,410	-0,026	NS

*Примечание:* NS – статистически незначимая разница; S – статистически значимая разница.



Следует отметить, что в аутопсийном материале идентичных участков миокарда ЛЖ и ушка ПП 25 человек, погибших в результате острой травмы, без признаков сердечно-сосудистой патологии и принятых за условную группу контроля, не было ни одного случая обнаружения клеточного воспалительного инфильтрата в миокардиальной строме.

Статистический анализ полученных морфометрических данных не выявил достоверных различий в показателях удельного объема отека и сосудов среди больных с прогрессирующим и регрессивным ремоделированием. Удельный объем паренхимы был достоверно выше, а УО стромы – ниже как в миокарде ЛЖ, так и в миокарде ушка ПП пациентов I группы. Морфометрические показатели среднего значения диаметра капилляров и кардиомиоцитов миокарда ЛЖ и ушка ПП среди пациентов с разными отдаленными результатами хирургического лечения достоверно не отличались. Удельный объем капилляров указанных отделов миокарда был достоверно выше у больных с реверсивным ремоделированием (I группа). Все перечисленные выше морфометрические параметры статистически значимо отличались от аналогичных данных контрольной группы исследования.

Паренхиматозно-стромальное отношение, отражающее количественные взаимоотношения паренхимы и стромы сердечной мышечной ткани, было достоверно ниже в миокарде ЛЖ и ушка ПП у 48 больных ИКМП с неблагоприятными отдаленными результатами хирургического лечения (табл. 6).

**Таблица 6**

*Морфометрические показатели миокарда ЛЖ и ушка ПП у больных ИКМП с разными отдаленными результатами хирургического лечения, критерий Ван-дер-Вардена ( $M \pm t$ )*

Пациенты	Миокард	ПСО	ТИ	ЗПкД (мкм)	ИнК
I группа (n=90)	ПП	2,17±0,31*	0,042±0,016*	245,6±27,9*	1,61±0,37*
	ЛЖ	2,18±0,27**	0,027±0,011**	385,5±51,3**	1,55±0,32**
II группа (n=48)	ПП	1,85±0,38*	0,024±0,008*	481,2±61,7*	1,84±0,30*
	ЛЖ	1,65±0,31**	0,008±0,003**	1315,7±88,2**	1,85±0,21**
Контроль (n=25)	ПП	5,96±0,14	0,086±0,006	81,0±1,7	1,13±0,10
	ЛЖ	9,48±0,20	0,087±0,003	66,1±2,6	1,15±0,08

*Примечание:* \*, \*\* – достоверность различий морфометрических показателей между группами пациентов с положительной и отрицательной динамикой отдаленного послеоперационного периода для миокарда ушка ПП и ЛЖ соответственно ( $p < 0,05$ ).

Трофический индекс указанных отделов миокарда, наиболее полно отражающий состояние трофики сердечной мышечной ткани и оцениваемый отношением удельного объема капилляров к удельному объему кардиомиоцитов, был статистически значимо ниже у больных с прогрессирующим ремоделированием, причем состояние трофики миокарда у этих больных было в 8–12 раз ниже по данным интраоперационных биопсий миокарда ЛЖ по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы исследования.

Зона перикапиллярной диффузии (показатель, отражающий нагрузку на капиллярное русло) и индекс Керногана (показатель пропускной способности сосудов микроциркуляторного русла – чем больше индекс, тем меньше пропускная способность артериол и хуже показатели трофики ткани) миокарда ушка ПП и ЛЖ были статистически значимо выше у пациентов II группы, причем зона перикапиллярной диффузии у больных ИКМП с неблагоприятными отдаленными результатами хирургического лечения, оцениваемая отношением диаметра капилляров к их удельному объему, превышала аналогичные показатели контрольной группы исследования в 15–20 раз.

Значение индекса Керногана, оцениваемого отношением толщины сосудистой стенки к радиусу просвета артериол и мелких артерий, в контрольной группе исследования является своего рода артефактом, поскольку уже через 15–30 минут после остановки сердечной деятельности отмечается спазм гладкой мускулатуры сосудистой стенки [Войно-Ясенецкий М.В., Жаботинский Ю.М., 1970; Лопухин Ю.М. и др., 1977], но даже несмотря на это, индекс Керногана миокарда ЛЖ и ушка ПП был достоверно выше у больных ИКМП. Достоверной разницы между группами по диаметру кардиомиоцитов как в миокарде ушка ПП, так и в миокарде ЛЖ не отмечено.

Из 58 больных ИКМП, миокард указанных отделов сердца которых подвергался электронно-микроскопическому исследованию, в дальнейший анализ было включено 47 пациентов (43 мужчины и 4 женщины): 34 с реверсивным ремоделированием (Ia группа) и 13 с прогрессивным ремоделированием (IIa группа).

Морфометрический анализ удельных объемов ультраструктур кардиомиоцитов миокарда ЛЖ и ушка ПП подтвердил предположение о редукации сократительного аппарата миокардиальных клеток по мере прогрессирования сердечной недостаточности в результате истощения компенсаторно-приспособительных процессов: в кардиомиоцитах достоверно снижается УО миофибрилл. По мере уменьшения УО миофибрилл в кардиомиоцитах возрастает удельная доля митохондрий, повышается митохондриально-миофибрилярное отношение.

УО гранул предсердного натрийуретического пептида кардиомиоцитов ушка ПП по мере прогрессирования ХСН незначительно увеличивается. УО ядер существенно не изменяется.

Из 47 больных ИКМП, чей миокард брался для изучения функциональной морфологии микроциркуляторного звена сосудистого русла ЛЖ и ушка ПП на ультраструктурном уровне, в дальнейший анализ было включено 39 пациентов

(37 мужчин и 2 женщины): 33 с реверсивным ремоделированием (Iб группа) и 6 с прогрессивным ремоделированием (IIб группа).

Морфометрические показатели функциональной морфологии микроциркуляторного звена сосудистого русла миокарда ЛЖ и ушка ПП больных ИКМП представлены в табл. 7.

Доля открытых капилляров в миокарде ЛЖ больных ИКМП с реверсивным типом ремоделирования была достоверно выше таковой во II группе больных (73,0 % против 56,4 % соответственно). Аналогичный показатель для миокарда ушка ПП между пациентами с разными отдаленными результатами хирургического лечения достоверно не отличался. Площадь просвета открытых капилляров среди больных ИКМП с реверсивным и прогрессирующим типами ремоделирования, равно как и число пиноцитозных везикул, связанных с люминальным контуром эндотелиоцитов в пересчете на единицу площади просвета капилляров, были идентичными как для миокарда ЛЖ, так и для ушка ПП.

**Таблица 7**

*Морфометрические показатели функциональной морфологии микроциркуляторного русла миокарда ЛЖ и ушка ПП у больных ИКМП с разными результатами хирургического лечения, критерий Ван-дер-Вардена ( $M \pm m$ )*

Пациенты	Миокард	Доля открытых капилляров (%)	Площадь просвета открытых капилляров ( $\text{мкм}^2$ )	Плотность свободных пиноцитозных везикул в эндотелиоцитах ( $\text{мкм}^3/\text{мкм}^3$ )	Число пиноцитозных везикул на $1 \text{ мкм}^2$
Iб группа (n=33)	ПП	82,0	$10,5 \pm 1,9$	$0,0547 \pm 0,0079$	$5,7 \pm 0,6$
	ЛЖ	73,0*	$10,5 \pm 1,4$	$0,0796 \pm 0,0113^*$	$6,8 \pm 0,7$
IIб группа (n=6)	ПП	82,8	$10,4 \pm 2,1$	$0,0539 \pm 0,0092$	$5,5 \pm 0,8$
	ЛЖ	56,4*	$10,5 \pm 1,8$	$0,0678 \pm 0,0127^*$	$6,3 \pm 0,9$

*Примечание:* \* – достоверность различий морфометрических показателей между группами пациентов с положительной и отрицательной динамикой отдаленного послеоперационного периода ( $p < 0,05$ ).

Еще одним показателем функциональной морфологии микроциркуляторного русла, достоверно отличающимся среди больных ИКМП с разными отдаленными результатами хирургического лечения, стала плотность свободных пиноцитозных везикул в эндотелиоцитах капилляров миокарда ЛЖ:  $0,0796 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$  в группе больных с положительной послеоперационной динамикой против  $0,0678 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$  в группе больных ИКМП с прогрессированием ХСН в отдаленном послеоперационном периоде. В целом морфофункциональное состояние микроциркуляторного русла у больных ИКМП с реверсив-

ным типом ремоделирования сердца выглядит более благоприятно по сравнению с больными ИКМП II группы.

Чтобы убедиться в диагностической ценности интраоперационных биопсий миокарда, нами был исследован аутопсийный материал ЛЖ и ПП 9 больных ИКМП (7 мужчин и 2 женщины), умерших в разные сроки после хирургического вмешательства, у которых ранее была взята интраоперационная биопсия указанных отделов сердца во время их хирургического лечения. Ложноположительных, как и ложноотрицательных результатов диагностики патоморфологических признаков миокардита по интраоперационным биопсиям (с контролем на аутопсийном материале) мы не отмечали. Морфометрические показатели аутопсийного и биопсийного материала также были сопоставимы. Интраоперационную биопсию миокарда не следует принимать за какую-то абсолютную истину, но в целом функциональную морфологию сердечной мышечной ткани она, безусловно, отражает. Это зависит прежде всего от объема получаемого материала для морфологических методов исследования, а также возможности прицельного взятия интересующего участка ЛЖ.

### **5. Молекулярные маркеры послеоперационного ремоделирования левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией**

Образцы периферической крови у 53 пациентов с ИКМП брали за 1–2 дня до оперативного вмешательства. Контрольную группу исследования составили 17 практически здоровых добровольцев.

Анализ полученных нами данных в основной и контрольной группах показал, что у больных ИКМП содержание pro-ANP и NT-proBNP в плазме крови существенно выше по сравнению с группой здоровых добровольцев ( $p < 0,001$ ). Исследование содержания матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови показало, что между группой больных с ИКМП и группой здоровых добровольцев нет различий в содержании матриксных металлопротеиназ типов 1, 3, 9 и тканевого ингибитора MMP-1 (TIMP-1). При этом нормальному закону распределения подчиняется только содержание MMP-9 в сыворотке крови.

При оценке частоты выявления антимиеокардиальных антител разной специфичности в группе здоровых добровольцев в 53 % случаев аутоантител к ткани сердца обнаружено не было, у 47 % лиц определялись антитела к фибриллярным структурам, причем лишь у 6 % из них данные антитела присутствовали в титре, превышающем допустимые значения. В группе пациентов с ИКМП распределение титров антител к фибриллярным структурам было следующим: у 46 % больных антитела определялись в титре 20, у 24,3 % – в титре 40, у 21,6 % – в титре 80, у 2,7 % титр достигал 160 и лишь у 5,4 % пациентов аутоантитела выявлены не были.

При определении антител к сарколеммным структурам выявлено, что в 53 % случаев у здоровых доноров данные антитела отсутствовали. У 10,8 % пациентов с ИКМП антитела к сарколеммным структурам отсутствовали, у 24,3 % – определялись в титре 20, у 43,3 % – в титре 40, у 16,2 % – в титре 80, у 5,4 % – в титре 160.

Максимальная частота выявления антител к структурам ядра в титре 80 в группе контроля составила 11,8 %, у 88,2 % лиц антитела отсутствовали. В группе больных ИКМП наивысший титр, в котором встречались ядерные антитела, оказался равным 80 (2,7 %), у 5,4 % пациентов антитела к структурам ядра выявлены в титре 40, у 32,4 % – в титре 20, у 59,5 % аутоантитела данной специфичности отсутствовали.

Через 1 год после оперативного лечения были обследованы все 53 пациента (100,0 %), включенных в настоящее исследование. Согласно приведенному выше алгоритму оценки отдаленного послеоперационного периода в I группу было включено 40 пациентов (с положительной динамикой отдаленного послеоперационного периода), во II – 13 больных (с отрицательной динамикой отдаленного послеоперационного периода). Показатели уровня pro-ANP, NT-proBNP и pro-MMP-1, MMP-3, MMP-9, TIMP-1 в плазме и сыворотке крови соответственно у больных ИКМП с разной динамикой отдаленного послеоперационного периода представлены в табл. 8.

Из 37 больных, чья кровь исследовалась на антимиеокардиальные антитела, отдаленный послеоперационный период удалось проследить у 32 пациентов (86,5 %). При этом послеоперационное ремоделирование левого желудочка произошло только у 5 пациентов, что не позволяет достоверно связать активность воспалительного ответа в миокарде с послеоперационной функцией сердца.

Таким образом, оценка содержания MMP-3 и MMP-9 в сыворотке крови на дооперационном этапе позволяет «предвидеть» исход возможного оперативного лечения, поскольку их содержание достоверно выше в группе больных с послеоперационным ремоделированием сердца. Мы предприняли попытку рассчитать чувствительность и специфичность молекулярных прогностических критериев послеоперационного ремоделирования сердца на полученном материале.

Чувствительность теста (sensitivity, Se) можно определить как вероятность положительного результата у больных:  $Se = p(P/D)$ . Оценивается по формуле

$Se = (\text{количество положительных результатов среди группы больных } P / \text{количество больных } D) \times 100 \%$ .

Специфичность (specificity, Sp) – это вероятность отрицательного результата теста у здоровых:  $Sp = p(N/H)$ . Оценивается по формуле

$Sp = (\text{количество отрицательных результатов среди здоровых } N / \text{количество здоровых } H) \times 100 \%$ .

Тест, характеризующийся высокой специфичностью, как правило, не относит здоровых к категории больных.

#### **Для MMP-3**

Точка разделения = 7,7 нг/мл.

$Se = (11/13) \times 100 \% = 84,6 \%$ .

$Sp = (40/40) \times 100 \% = 100,0 \%$ .

**Для MMP-9**

Точка разделения = 102,4 нг/мл.

Se = (7/13) × 100 % = 53,8 %.

Sp = (40/40) × 100 % = 100,0 %.

**Таблица 8**

*Содержание натрийуретических пептидов и матриксных металлопротеиназ в плазме и сыворотке крови у больных ИКМП с разной динамикой отдаленного послеоперационного периода*

Показатель	Нормальность закона распределения		Достоверность отличия групп		Группа I			Группа II		
	Shapiro-Wilk	p	Mann-Whitney t-TEST		n=40			n=13		
Ненормальный закон распределения			U	p	Q <sub>25</sub>	Me	Q <sub>75</sub>	Q <sub>25</sub>	Me	Q <sub>75</sub>
pro-ANP (нмоль/л)	0,917	0,03	57	0,73	3,69	6,34	8,59	3,31	5,30	7,78
NT-proBNP (фмоль/л)	0,729	<0,01	59	0,82	12,30	38,45	58,42	19,48	39,93	90,37
MMP-3 (нг/мл)	0,861	0,002	25	0,03*	5,16	5,70	7,05	6,25	7,11	8,49
TIMP-1 (нг/мл)	0,838	0,001	46	0,32	426,0	455,8	502,6	447,4	480,8	512,4
Нормальный закон распределения			t	p	Mean	Std. Dev.	Mean	Std. Dev.		
MMP-9 (нг/мл)	0,954	0,26*	-2,255	0,03*	64,51	24,23	90,64	27,97		
MMP-1 (нг/мл)	0,948	0,19*	-0,651	0,52	6,10	3,72	7,25	4,28		

*Примечание:* \* – статистически достоверные данные.

Что касается антител к структурам миокарда, то их титр существенно выше у больных с ИКМП. Этот факт подтверждает ранее выдвинутую нами гипотезу о присутствии воспалительного инфильтрата в миокардиальной строме как ключевом факторе неблагоприятных результатов оперативного лечения. Очевидно, что исследование крови у больных с обширным постинфарктным кардиосклерозом на дооперационном этапе для оценки содержания матриксных металлопротеиназ и титра антител к структурам миокарда с целью прогнозирования отдаленного послеоперационного периода уже сегодня не просто пер-

спективно, а целесообразно. Определение титра антимиокардиальных антител в сыворотке крови на дооперационном этапе, а также в динамике раннего и среднесрочного послеоперационного периода косвенно позволит осуществлять мониторинг воспалительного процесса в миокарде, а также оценивать эффективность проводимого комплексного терапевтического лечения, избегая при этом выполнения повторных биопсий миокарда.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Наши клинические наблюдения демонстрируют прогрессирование ХСН в отдаленном послеоперационном периоде и неэффективность хирургической реконструкции ЛЖ у пациентов с ИКМП в 35 % случаев. Таким больным следует отказываться в стандартной процедуре хирургического восстановления нормальной геометрии ЛЖ в пользу альтернативных методов оперативного лечения – первичной трансплантации сердца и имплантации на миокард желудочков специальных устройств, сдерживающих их дилатацию. Попытки поиска клинических, инструментальных и иных маркеров прогрессии ХСН в отдаленном послеоперационном периоде ведутся давно, но результаты их довольно скромны. В качестве факторов риска подобных вмешательств были приняты возраст пациентов более 55 лет и высокие показатели КСИ ЛЖ в дооперационном периоде.

По нашему мнению, причина неблагоприятных результатов хирургического лечения кроется в особенностях функциональной морфологии миокарда каждого конкретного пациента и зависит от необратимости далеко зашедших патологических изменений в сердечной мышечной ткани. Оценка исходного морфофункционального состояния (на момент оперативного лечения) миокарда по данным до- и/или интраоперационных биопсий ЛЖ с целью выявления необратимых патологических изменений в миокарде по целому ряду качественных и количественных гистоморфометрических показателей, в полной мере учитывающих состояние трофики ткани, должна способствовать предотвращению повторного ремоделирования сердца и прогрессирования сердечной недостаточности в отдаленном послеоперационном периоде.

Клеточно-стромальные взаимоотношения на фоне хронической ишемии миокарда обуславливают деструктивные процессы ремоделирования сердечной мышечной ткани, что находит свое отражение и в периферической крови больных ИКМП: в сыворотке существенно повышается содержание матриксных металлопротеиназ, в частности ММР-3 и ММР-9, которые становятся молекулярными прогностическими маркерами отдаленного послеоперационного периода.

На основе полученных данных предлагается следующий алгоритм хирургического лечения больных ИКМП: пациентам старше 55 лет с КСИ ЛЖ до операции более  $80 \text{ мл/м}^2$ , являющимся кандидатами на комплексное хирургическое лечение, целесообразно расширить показания к эндомиокардиальной биопсии на дооперационном этапе или проводить интраоперационную биопсию миокарда ЛЖ с целью определения прогностических критериев развития прогрессивного послеоперационного ремоделирования, а также брать периферическую кровь для обнаружения молекулярных маркеров прогрессирования сер-

дечной недостаточности. При сочетании неблагоприятных прогностических критериев: наличие диффузной воспалительной инфильтрации миокардиальной стромы в сочетании с выраженным фиброзом, низким ТИ ( $<0,010$ ) и высокими значениями ИнК ( $>1,5$ ) и ЗПкД ( $>1000$  мкм) миокарда ЛЖ, а также высокие концентрации ММР-3 ( $>7,7$  нг/мл) и ММР-9 ( $>102,4$  нг/мл) в сыворотке крови, следует отказать больному ИКМП в стандартной процедуре хирургического восстановления нормальной геометрии ЛЖ в пользу альтернативных методов оперативного лечения (в случае проведения дооперационной биопсии миокарда) либо отказать от реконструкции ЛЖ в пользу меньшего риска и объема оперативного вмешательства (если выполняется интраоперационная биопсия миокарда).

## ВЫВОДЫ

1. Функциональная морфология миокарда левого желудочка и ушка правого предсердия у больных ишемической кардиомиопатией с хронической сердечной недостаточностью характеризуется многообразием основных форм повреждений кардиомиоцитов, выраженность и сочетание которых варьируют у разных больных.

2. Корреляционные связи морфометрических показателей миокарда различных отделов сердца в норме и при хронической сердечной недостаточности резко отличаются по структуре, что позволяет прогнозировать направленность компенсаторно-приспособительных процессов. Существует возможность прогнозирования функциональной морфологии левого желудочка по параметрам ушка правого предсердия и наоборот в норме и при ишемической кардиомиопатии.

3. Альтернативная недостаточность кардиомиоцитов левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией усугубляется их регенераторно-пластической недостаточностью, проявляющейся редукцией сократительного аппарата и несостоятельностью внутриклеточных регенераторных процессов, что становится ключевым фактором систолической дисфункции сердечной мышечной ткани и прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

4. Микроциркуляторное звено сосудистого русла миокарда левого желудочка больных ишемической кардиомиопатией с негативной динамикой отдаленного послеоперационного периода имеет крайне низкие показатели функциональной активности и функционального резерва, что обуславливает манифестацию регенераторно-пластической недостаточности кардиомиоцитов.

5. Содержание натрийуретических пептидов в плазме крови больных ишемической кардиомиопатией существенно превышает аналогичные показатели в группе здоровых добровольцев ( $p<0,001$ ). В группах больных ишемической кардиомиопатией с прогрессирующим и регрессивным послеоперационным ремоделированием левого желудочка содержание натрийуретических пептидов в плазме крови достоверно не различается.

6. Молекулярными маркерами послеоперационного ремоделирования левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией с хронической сердечной недостаточностью на дооперационном этапе являются высокие пока-



затели содержания матриксной металлопротеиназы-3 ( $>7,7$  нг/мл) и матриксной металлопротеиназы-9 ( $>102,4$  нг/мл) в сыворотке крови. Указанные значения с вероятностью, близкой к 100 %, позволяют прогнозировать неблагоприятный исход хирургического лечения данной категории больных.

7. Титр циркулирующих антител к миокарду в сыворотке крови больных ишемической кардиомиопатией достоверно превышает таковой в группе здоровых добровольцев и соответствует выраженности воспалительной инфильтрации миокардиальной стромы по данным интраоперационных биопсий миокарда левого желудочка и ушка правого предсердия. У больных ишемической кардиомиопатией с диффузным характером воспалительного инфильтрата титр аутоантител к структурам миокарда выше.

8. Диффузная воспалительная инфильтрация миокардиальной стромы и сочетающиеся с ней выраженный фиброз, низкий трофический индекс ( $<0,010$ ), высокие значения индекса Керногана ( $>1,5$ ) и зоны перикапиллярной диффузии ( $>1000$  мкм) миокарда левого желудочка являются морфологическими предикторами прогрессивного послеоперационного ремоделирования сердца у больных ишемической кардиомиопатией с хронической сердечной недостаточностью.

9. Клиническими факторами риска послеоперационного ремоделирования сердца у больных ишемической кардиомиопатией с хронической сердечной недостаточностью являются возраст пациентов (старше 55 лет) и высокие показатели конечно-систолического индекса левого желудочка ( $>80$  мл/м<sup>2</sup>).

10. Наличие признаков миокардита в ушке правого предсердия в 100 % случаев указывает на присутствие воспалительной инфильтрации и в миокарде левого желудочка, что также является фактором, обуславливающим неблагоприятные отдаленные результаты хирургического лечения больных ишемической кардиомиопатией.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам старше 55 лет с конечно-систолическим индексом левого желудочка до операции более 80 мл/м<sup>2</sup>, являющимся кандидатами на комплексное хирургическое лечение ишемической кардиомиопатии, целесообразно расширить показания к эндомиокардиальной биопсии на дооперационном этапе или проводить интраоперационную биопсию миокарда левого желудочка с целью определения прогностических критериев развития прогрессивного послеоперационного ремоделирования, а также брать периферическую кровь для обнаружения молекулярных маркеров прогрессирования сердечной недостаточности.

2. При сочетании неблагоприятных прогностических критериев следует отказать больному ишемической кардиомиопатией в стандартной процедуре хирургического восстановления нормальной геометрии левого желудочка в пользу альтернативных методов оперативного лечения (в случае проведения дооперационной биопсии миокарда) либо отказать от реконструкции левого желудочка в пользу меньшего риска и объема оперативного вмешательства (если выполняется интраоперационная биопсия миокарда).

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Функциональная морфология ушка правого предсердия у больных с приобретенными пороками сердца и ишемической кардиомиопатией / В.М. Шипулин, **В.А. Казаков**, И.В. Суходоло, Е.В. Кривошеков, М.Л. Кожевников, А.А. Лежнев, А.Н. Стасев, В.Х. Ваизов // Бюллетень НЦССХ им. Бакулева РАМН. – 2006. – Т. 7, № 5. – С. 150.
2. **Казаков В.А.** Способ прогнозирования послеоперационного ремоделирования сердца у больных ишемической кардиомиопатией / **В.А. Казаков** // Бюллетень НЦССХ им. Бакулева РАМН. – 2006. – Т. 7, № 5. – С. 303.
3. Способ прогнозирования послеоперационного ремоделирования сердца у больных ишемической кардиомиопатией / В.М. Шипулин, **В.А. Казаков**, И.В. Суходоло, Е.В. Кривошеков, В.Х. Ваизов, А.А. Лежнев // V научные чтения, посвященные памяти академика РАМН Е.Н. Мешалкина, с международным участием. Юбилейная конференция и I съезд кардиохирургов Сибирского федерального округа : тез. докл. – Новосибирск, 2006. – С. 94.
4. Лежнев А.А. Влияние ограничивающей сетки из никелида титана на процесс ремоделирования левого желудочка сердца в условиях экспериментальной модели сердечной недостаточности / А.А. Лежнев, **В.А. Казаков**, К.Э. Шилингас // V научные чтения, посвященные памяти академика РАМН Е.Н. Мешалкина, с международным участием. Юбилейная конференция и I съезд кардиохирургов Сибирского федерального округа : тез. докл. – Новосибирск, 2006. – С. 269.
5. Причины вторичного ремоделирования левого желудочка в послеоперационном периоде у больных с приобретенными пороками сердца и ишемической кардиомиопатией / В.М. Шипулин, **В.А. Казаков**, И.В. Суходоло, Е.В. Кривошеков, А.А. Лежнев, М.Л. Кожевников, А.Н. Стасев, В.Х. Ваизов // Актуальные проблемы сердечно-сосудистой патологии : материалы регион. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Кемерово, 2006. – С. 200–201.
6. Клинико-морфологические параллели послеоперационного ремоделирования левого желудочка после операции Дора / В.М. Шипулин, **В.А. Казаков**, А.А. Лежнев, Е.В. Кривошеков, Б.Н. Козлов, В.Х. Ваизов, И.В. Суходоло, А.А. Миллер // Материалы II съезда кардиологов Сибирского федерального округа (Приложение к Сибирскому медицинскому журналу). – Томск. – 2007. – № 1. – С. 55.
7. Causes of repeated remodeling of left ventricle after Dor procedure / V.M. Shipulin, **V.A. Kazakov**, I.V. Suhodolo, E.V. Krivoshekov, A.A. Lezhnev, B.N. Kozlov, V.N. Vaizov // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. Abstracts for the 56<sup>th</sup> ESCVS International congress. – May 17–20, 2007. – Venice, Italy. – Vol. 6, Suppl. 1. – P. 37.
8. Морфологические предикторы послеоперационного ремоделирования сердца у больных ишемической кардиомиопатией / В.М. Шипулин, **В.А. Казаков**, Е.В. Кривошеков, И.В. Суходоло, В.Х. Ваизов, А.А. Лежнев, А.Н. Стасев, Ф.В. Алябьев // **Кардиология**. – 2007. – № 8. – С. 57–59.

9. Клинико-экономический анализ методов морфологической диагностики необратимых изменений миокарда с целью выбора оптимальной тактики хирургического лечения больных ишемической кардиомиопатией / Е.В. Юсубова, Т.А. Калитвянская, **В.А. Казаков**, И.В. Суходоло, В.М. Шипулин // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – № 1. – С. 129–138.

10. **Казаков В.А.** Причины послеоперационного ремоделирования левого желудочка после операции Дора / **В.А. Казаков**, А.А. Лежнев // Сибирский консилиум. – 2007. – № 7 (62). – С. 41–42.

11. Causes of repeated remodeling of left ventricle after Dor procedure / V.M. Shipulin, **V.A. Kazakov**, I.V. Suhodolo, E.V. Krivoshekov, A.A. Lezhnev, B.N. Kozlov, V.N. Vaizov, A.A. Miller // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. – 2007. – Vol. 6. – P. 772–777.

12. Причины послеоперационного ремоделирования левого желудочка после операции Дора / В.М. Шипулин, **В.А. Казаков**, А.А. Лежнев, Б.Н. Козлов, И.В. Суходоло, Е.В. Кривошеков, В.Х. Ваизов, А.А. Миллер // Бюллетень НЦССХ им. Бакулева РАМН. – 2007. – Т. 8, № 6. – С. 149.

13. Роль миокардита в патогенезе первичного ишемического ремоделирования левого желудочка / В.М. Шипулин, **В.А. Казаков**, Ю.Ю. Коцайлиди, И.В. Суходоло, А.А. Лежнев, Б.Н. Козлов, Е.В. Кривошеков // Бюллетень НЦССХ им. Бакулева РАМН. – 2007. – Т. 8, № 6. – С. 151.

14. Клинические и морфологические предикторы послеоперационного ремоделирования после хирургического лечения ишемической дилатации левого желудочка / В.М. Шипулин, А.А. Лежнев, **В.А. Казаков**, Е.В. Кривошеков, Б.Н. Козлов // Бюллетень НЦССХ им. Бакулева РАМН. – 2007. – Т. 8, № 6. – С. 155.

15. Шипулин В.М., **Казаков В.А.**, Суходоло И.В., Кривошеков Е.В., Лежнев А.А., Ваизов В.Х., Стасев А.Н., Кожевников М.Л. Способ прогнозирования послеоперационного ремоделирования сердца у больных ишемической кардиомиопатией : пат. 2310372 от 20.11.2007. – Бюл. № 32.

16. Шипулин В.М., Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э., Кривошеков Е.В., Козлов Б.Н., Лежнев А.А., Гидалевич В.Я., Шилингас К.Э., **Казаков В.А.** Устройство для хирургического лечения ишемической и дилатационной кардиомиопатий : пат. 2312611 от 20.12.2007. – Бюл. № 35.

17. Morphological aspects of postoperative left heart remodeling in ischemic and valvular cardiomyopathy / V. Shipulin, **V. Kazakov**, B. Kozlov, A. Lezhnev, A. Stasev, E. Krivoshekov, I. Suhodolo, M. Kozhevnikov // A Cardiothoracic Multimedia Journal. 18<sup>th</sup> World Congress World Society of Cardio-Thoracic Surgeons. – April 30 – May 3, 2008. – Kos Island, Greece. – 2008. – Vol. 11, Suppl. 1. – P. 287.

18. Морфологический прогноз целесообразности хирургического лечения сердечной недостаточности / И.В. Суходоло, **В.А. Казаков**, В.М. Шипулин, М.Л. Кожевников // Морфология. – 2008. – № 2. – С. 131.

19. Морфологический прогноз целесообразности хирургического лечения сердечной недостаточности / **В.А. Казаков**, И.В. Суходоло, В.М. Шипулин,

А.А. Лежнев, Е.В. Кривощев, Б.Н. Козлов // **Вестник ВолГМУ**. – 2008. – № 4 (28). – С. 57–59.

20. The influence of morphological structure of myocardium on the outcomes of mitral valve repair in patients with ischemic cardiomyopathy / V.M. Shipulin, B.N. Kozlov, P.I. Shandakov, **V.A. Kazakov**, A.N. Stasev, I.V. Suhodolo // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. Abstracts for the 58<sup>th</sup> ESCVS International congress*. – April 30 – May 2, 2009. – Warsaw, Poland. – Vol. 8, Suppl. 1. – P. 37.

21. Глава 4. Морфологические аспекты ремоделирования левого желудочка у больных с обширным постинфарктным кардиосклерозом / **В.А. Казаков**, В.М. Шипулин, И.В. Суходоло, Е.В. Кривощев, Б.Н. Козлов, А.А. Миллер, А.А. Лежнев, С.С. Гутор, В.Х. Ваизов, В.Е. Бабокин // *Фундаментальные аспекты лечения сердечной недостаточности в кардиохирургии* / под ред. В.М. Шипулина, Р.С. Карпова. – Томск: STT, 2009. – 262 с. – С. 69–91.

22. Морфофункциональные предикторы отдаленных результатов реконструкции левого желудочка при ишемической кардиомиопатии / В.Е. Бабокин, В.М. Шипулин, А.А. Лежнев, **В.А. Казаков**, Т.В. Ватолина // *Сердечно-сосудистая хирургия : сб. науч. тр. Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов Украины*. – Киев : НЦССХ им. М.М. Амосова, 2009. – Вып. 17. – 524 с. – С. 39–43.

23. **Казаков В.А.** Морфологические аспекты послеоперационного ремоделирования левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией / **В.А. Казаков** // *Артериальная гипертензия*. – 2009. – № 3 (15). – С. 376–383.

24. Корреляционные взаимосвязи гистоморфометрических показателей миокарда различных отделов сердца в норме и при хронической сердечной недостаточности / **В.А. Казаков**, С.С. Гутор, И.В. Суходоло, В.М. Шипулин, Е.В. Кривощев // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2009. – № 3. – С. 43–47.

25. Клинико-морфологические параллели послеоперационного ремоделирования левого желудочка / **В.А. Казаков**, В.М. Шипулин, А.А. Лежнев, Б.Н. Козлов, Е.В. Кривощев, И.В. Суходоло, С.С. Гутор // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2009. – № 4. – С. 23–27.

26. Ультраструктурные аспекты постинфарктного ремоделирования левого желудочка / **В.А. Казаков**, И.В. Суходоло, В.М. Шипулин, А.А. Миллер // *Сибирский медицинский журнал*. – Томск, 2009. – Т. 24, № 4. – Вып.1. – С. 6–11.

27. Морфофункциональная характеристика миокарда пациентов с постинфарктным ремоделированием как возможная причина неблагоприятных результатов оперативного лечения / В.М. Шипулин, Б.Н. Козлов, Е.В. Кривощев, **В.А. Казаков**, А.А. Лежнев, В.Е. Бабокин, Т.В. Ватолина // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2009. – № 5. – С. 37–41.

28. Современные стратегии лечения сердечной недостаточности в кардиохирургии / В.М. Шипулин, Б.Н. Козлов, А.В. Евтушенко, Ю.Ю. Вечерский, Ю.К. Подоксенов, И.В. Пономаренко, Т.И. Емельянова, **В.А. Казаков** // *Си-*

**бирский медицинский журнал.** – Томск, 2010. – Т. 25, № 2. – Вып. 2. – С. 4–12.

29. Поиск молекулярных маркеров послеоперационного ремоделирования левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией / **В.А. Казаков**, И.В. Суходоло, В.М. Шипулин, О.Н. Огуркова, А.М. Гусакова, С.С. Гутор, А.А. Лежнев, Т.В. Ватолина // **Сибирский медицинский журнал.** – Томск, 2010. – Т. 25, № 2. – Вып. 2. – С. 34–38.

30. Изучение биохимических маркеров обмена коллагена, натрийуретических пептидов и антител к миокарду при ишемической кардиомиопатии / А.М. Гусакова, О.Н. Огуркова, **В.А. Казаков**, Т.Е. Сулова // **Сибирский медицинский журнал.** – Томск, 2010. – Т. 25, № 2. – Вып.1. – С. 117–118.

31. Морфологическая оценка совместимости миокарда желудочков и наружного ограничительного эластического мешка оригинальной конструкции, выполненного из никелида титана, после его имплантации в эксперименте / **В.А. Казаков**, А.А. Лежнев, В.М. Шипулин, Е.В. Кривошеков, И.В. Суходоло // **Бюллетень сибирской медицины.** – Томск, 2010. – № 5. – С. 49–54.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКШ – аортокоронарное шунтирование

ЗПКД – зона перикапиллярной диффузии

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКМП – ишемическая кардиомиопатия

ИнК – индекс Керногана

КДИ – конечно-диастолический индекс

КСИ – конечно-систолический индекс

ЛЖ – левый желудочек

ПП – правое предсердие

ПСО – паренхиматозно-стромальное отношение

ТИ – трофический индекс

УО – удельный объем

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

ANP – предсердный натрийуретический пептид (atrial natriuretic peptide)

BNP – мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide)

ММР – матриксная металлопротеиназа (matrix metalloproteinase)

НУНА – Нью-Йоркская ассоциация сердца (New York Heart Association)

ТИМР – тканевой ингибитор металлопротеиназы (tissue inhibitor of metalloproteinase)

ΔКСИ – интервал конечно-систолического индекса

Автор выражает глубокую признательность начальнику лаборатории электронной микроскопии филиала ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ в г. Томске «НПО «Вирион» канд. физ.-мат. наук Миллеру А.А., врачу-кардиохирургу отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии СО РАМН канд. мед. наук Лежневу А.А., научным сотрудникам отделения функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии СО РАМН – канд. мед. наук Огурковой О.Н. и канд. фарм. наук Гусаковой А.М., а также аспиранту кафедры морфологии и общей патологии ГОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России Гутору С.С.



Тираж 100. Заказ 216.  
Томский государственный университет  
систем управления и радиоэлектроники.  
634050, г. Томск, пр. Ленина, 40.  
Тел. (3822) 533018.