

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «СИБИРСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ГУТОР СЕРГЕЙ СЕРГЕЕВИЧ  
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И  
МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА ДЛЯ  
ИСХОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ  
КАРДИОМИОПАТИЕЙ

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор И.В. Суходоло

ТОМСК – 2014

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1. Морфология миокарда в норме и при патологии.....	12
1.2. Ишемическая кардиомиопатия .....	20
1.3. Существующие подходы к морфофункциональной оценке состояния миокарда.....	28
1.4. Заключение.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	31
2.1. Дизайн и объект исследования .....	31
2.2. Клинические и инструментальные методы исследования .....	34
2.3. Методика хирургического восстановления формы и размеров левого желудочка у больных ИКМП.....	35
2.4. Гистологические методы.....	36
2.5. Методы электронно-микроскопического исследования.....	37
2.6. Биохимические методы .....	38
2.7. Морфометрические методы исследования.....	38
2.8. Автоматизация морфометрии .....	39
2.9. Статистические методы.....	40
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ .....	42
3.1. Морфофункциональное состояние миокарда ушка правого предсердия и левого желудочка с различным характером кинеза его стенок (нормо-, гипо-, дис- и акинез) у больных ишемической кардиомиопатией .....	43
3.1.1. Морфология миокарда ЛЖ больных ИКМП.....	43

3.1.2. Зависимость морфологических изменений и сократительной способности миокарда ЛЖ .....	69
3.1.3. Морфология миокарда ушка правого предсердия больных ИКМП .....	71
3.1.4. Фенотипирование инфильтрата .....	80
3.1.5. Влияние пластики митрального клапана на выживаемость больных ИКМП в раннем послеоперационном периоде .....	82
3.2. Концентрация натрийуретических пептидов, биохимических маркеров обмена коллагена и провоспалительных цитокинов в крови больных ишемической кардиомиопатией .....	88
3.3. Прогнозирование геометрических и гемодинамических показателей левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией через год после операции .....	95
3.4. Программа для прогнозирования послеоперационного ремоделирования левого желудочка у больных ИКМП .....	101
3.4.1. Автоматизация морфометрии гранул предсердного натрийуретического пептида на электроннограммах ушка правого предсердия больных ИКМП.	101
3.4.2. Автоматизация морфометрии миокарда ЛЖ больных ИКМП.....	105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	108
ВЫВОДЫ .....	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	115

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Сердце – орган, болезни которого в XXI веке вышли на 1 место по смертности и инвалидизации в России и мире. Основная масса сердца – миокард, который состоит из кардиомиоцитов и межклеточного матрикса, обеспечивает интенсивную работу органа и поддерживает гомеостаз всего организма. Кардиомиоцит – функционально ведущая клетка миокарда, норма и патология которого давно описана. Так, типовой реакцией миокарда на ишемию является гибель кардиомиоцитов, замещение погибших клеток соединительной тканью и гипертрофия живых кардиомиоцитов. Гипертрофия кардиомиоцитов по мере повышения нагрузки на единицу миокардиальной ткани, относительное уменьшение плотности капилляров в миокарде и количества митохондрий в кардиомиоцитах создают предпосылки для «изнашивания» миокарда, механической дисфункции и последующей сердечной недостаточности [112]. Эти морфологические изменения в сочетании с разрастанием соединительной ткани приводят к дилатации камер сердца и развитию ишемической кардиомиопатии (ИКМП) [67, 94].

Современные методы лечения ИКМП включают в себя реваскуляризацию миокарда, пластику митрального клапана (МК) или его протезирование, реконструкцию полости левого желудочка (ЛЖ), пересадку сердца, искусственный левый желудочек и трансплантацию стволовых клеток [9, 16, 120].

Оптимальным и самым распространенным в качестве хирургического лечения больных ИКМП методом является эндовентрикулопластика по V. Dog в сочетании с аортокоронарным шунтированием [4, 16, 37, 48, 116]. Смертность пациентов в раннем послеоперационном периоде составляет 6,9%, а при одновременной пластике МК может достигать 10% [2, 48, 108, 120]. Кроме того, в отдаленном послеоперационном периоде у 10-25% пациентов размеры камер

сердца и показатели гемодинамики вновь возвращаются к дооперационному состоянию (происходит повторное ремоделирование ЛЖ) [5, 16]. Возможность прогнозирования неблагоприятных исходов на до- или интраоперационном этапе позволит скорректировать тактику хирургического лечения и послеоперационного ведения пациента в пользу уменьшения риска неблагоприятных исходов.

**Степень разработанности темы исследования.** Поиски морфологических предикторов неблагоприятных послеоперационных исходов хирургического лечения больных кардиомиопатиями зарубежные и российские исследователи начали вести более 15 лет назад [21, 52, 68, 84].

Литературные данные свидетельствуют о достоверном увеличении диаметра кардиомиоцитов (КМЦ) левого желудочка у больных ИКМП, однако, исследователи трактуют этот факт по-разному [21, 68, 84]. Так, например, данный фактор является предиктором повторного ремоделирования ЛЖ по данным исследований Moreira L.F. и соавторов [84], но не является таковым по данным исследований В.А. Казакова [21]. Другие исследователи говорят о том, что в качестве прогностического фактора повторного ремоделирования ЛЖ можно использовать количество кардиомиоцитов в состоянии апоптоза [69].

В 2007 был запатентован «Способ прогнозирования послеоперационного ремоделирования сердца у больных ишемической кардиомиопатией» (патент №2310372). Способ позволяет прогнозировать повторное ремоделирование сердца в отдаленном послеоперационном периоде (через 1 год после операции), основываясь на одновременном наличии патоморфологической картины миокардита и следующих показателей состояния миокарда: паренхиматозно-стромальное отношение  $<1,5$ , трофический индекс  $<0,010$ , зона перикапиллярной диффузии (отношение диаметра капилляров к их удельному объему)  $>1000$  мкм и индекс Керногана (отношение толщины сосудистой стенки артериол к радиусу их просвета)  $>1,6$  [38].

Среди клинических характеристик пациента предикторами повторного ремоделирования ЛЖ и прогрессирования сердечной недостаточности являются возраст более 55 лет и показатели конечно-систолического индекса (КСИ) ЛЖ более 80 мл/м<sup>2</sup> [21].

Вместе с тем, хирургическое лечение ИКМП нередко сопровождается смертью пациентов в раннем послеоперационном периоде. Среди большого количества параклинических и клинических дооперационных показателей (размеры ЛЖ, конечно-систолический индекс (КСИ) ЛЖ, фракция выброса (ФВ) ЛЖ, митральная недостаточность, количество сегментов, пораженных асинергией, легочная гипертензия и т.д.) не выявлено ни одного ведущего для прогноза ранней смерти больного после оперативного вмешательства [58, 74, 95, 101, 113, 131, 132, 136]. Морфологические предикторы ранней послеоперационной гибели больных ИКМП не изучены.

Данные эхокардиографии (ЭхоКГ) и магнитно-резонансной томографии сердца говорят о различном функциональном состоянии миокарда стенок ЛЖ, а также о неравномерности вовлечения миокарда в процесс ремоделирования сердца при ИКМП. Это обстоятельство актуализирует вопрос прогностической значимости именно морфологических показателей миокарда с учетом его функционального состояния в месте взятия биопсии.

Ремоделирование сердца вовлекает в свою орбиту большое количество местных тканевых, клеточных и молекулярных факторов, инициирующих и усугубляющих патологический процесс [16]. В этой связи понятно желание исследователей сопоставить глубину морфологических изменений в миокарде с колебаниями количества молекулярных маркеров в периферической крови больных ИКМП. Кандидатами на молекулярные маркеры неблагоприятных исходов до- и послеоперационного течения ИКМП являются: предшественники натрийуретического пептида (pro-ANP, NT-proBNP), маркеры обмена коллагена (матриксные металлопротеиназы 1, 3, 9 и их ингибиторы 1, 2, С-терминальный

пропептид коллагена) и цитокины (TGF- $\beta$ , IL-6,  $\alpha$ -ФНО, hs-CRP) [31]. Однако же, системных исследований по этому поводу проведено не было.

**Цель:** оценить значимость морфологических и молекулярных показателей состояния миокарда, как прогностических маркеров ранней послеоперационной смертности и неблагоприятных отдаленных результатов хирургического лечения больных ишемической кардиомиопатией с передневерхушечной аневризмой.

**Задачи:**

1. Сопоставить морфофункциональное состояние миокарда левого желудочка с различным характером кинеза его стенок (нормо-, гипо-, дис- и акинез) по данным ЭхоКГ у больных ишемической кардиомиопатией с передневерхушечной аневризмой.

2. Выявить прогностическую значимость морфологических и морфометрических показателей миокарда ушка правого предсердия и ЛЖ у больных ишемической кардиомиопатией с передневерхушечной аневризмой.

3. Выявить прогностическую значимость предшественников натрийуретических пептидов (pro-ANP, NT-proBNP), биохимических маркеров обмена коллагена (MMP-1,-3,-9, TIMP-1,-2, С-терминальный пропептид коллагена) и цитокинов (TGF- $\beta$ , IL-6,  $\alpha$ -ФНО, hs-CRP) для исходов хирургического лечения больных ишемической кардиомиопатией с передневерхушечной аневризмой.

4. Разработать программу для прогнозирования неблагоприятных результатов хирургического лечения больных ишемической кардиомиопатией с передневерхушечной аневризмой.

**Научная новизна.** Впервые дана описательная и морфометрическая характеристика миокарда стенок ЛЖ больных ишемической кардиомиопатией с передневерхушечной аневризмой с учетом сократительной способности в зоне проведения биопсии. Показано, что миокард из разных зон кинеза стенок ЛЖ характеризуется сочетанием различных патологических изменений КМЦ и стромы. Впервые установлено, что для получения прогностически ценной

информации на основании морфометрического анализа биоптата необходимо учитывать именно сократительную способность миокарда, а не его топографию. Впервые показано, что морфологическое изучение участков гипо- и дискинеза стенки ЛЖ позволяет прогнозировать раннюю послеоперационную смертность, а нормо- и акинеза – повторное ремоделирование ЛЖ в отдаленном послеоперационном периоде. Впервые доказано, что морфометрические характеристики миокарда ушка правого предсердия (УПП) наиболее информативны для прогноза ранних и поздних послеоперационных осложнений при ИКМП.

Впервые проведено иммуногистохимическое (ИГХ) фенотипирование инфильтрата миокарда, являющегося признаком клинически не идентифицированного миокардита. Установлено, что клетки воспалительного инфильтрата являются преимущественно CD-3+, CD-8+, что свидетельствует об интенсификации Т-клеточного иммунного ответа.

Проведена оценка молекулярных показателей периферической венозной крови: снижение концентрации TGF- $\beta$  является предиктором ранней послеоперационной смерти, а повышение концентрации MMP-3 и -9 – отдаленного послеоперационного прогрессирования сердечной недостаточности у больных ИКМП. Разработаны две программы для ЭВМ, позволяющие в автоматическом и полуавтоматическом режимах проводить морфометрию гранул натрийуретического пептида на электронограммах миокарда УПП, удельные объемы стромы и паренхимы, ядер клеток стромы и кардиомиоцитов, общего отека миокарда на светооптических микрофотографиях срезов, окрашенных гематоксилином и эозином.

**Теоретическая и практическая значимость.** Описательная и количественная оценка миокарда УПП и разных отделов стенки ЛЖ с учетом его сократительной способности (по данным ЭхоКГ) позволила проанализировать морфофункциональные взаимоотношения в миокарде ЛЖ у лиц с ишемической кардиомиопатией и передневерхушечной аневризмой. Анализ участков миокарда

гипо- и дискинеза ЛЖ служит для предикции ранней послеоперационной смерти, а участки нормо- и акинеза ЛЖ – для отдаленного послеоперационного прогрессирования сердечной недостаточности. Установлено, что наиболее ценными в прогностическом плане являются участки миокарда УПП: их морфометрический анализ позволяет прогнозировать и ранние, и отдаленные неблагоприятные исходы хирургического лечения больных ИКМП. Оценка прогностической значимости морфометрических и молекулярных показателей состояния миокарда позволит создать оптимальный алгоритм тактики хирургического лечения больных ИКМП с передневерхушечной аневризмой. По полученной в работе системе уравнений можно на дооперационном этапе по удельному объему (УО) ядер клеток стромы и диаметру капилляров миокарда УПП предсказать количественные характеристики геометрии и функционального состояния левого желудочка через год после вентрикулопластики. Разработанное программное обеспечение может быть использовано для сокращения сроков проведения и объективизации исследования миокарда на светооптическом и ультраструктурном уровнях.

**Методология и методы исследования.** Дизайн исследования позволяет провести широкую оценку морфологических и молекулярных показателей в репрезентативной группе больных ишемической кардиомиопатией с передневерхушечной аневризмой, сопоставить эти данные с ранней послеоперационной летальностью и клинической оценкой эффективности работы сердца в отдаленном послеоперационном периоде.

Адекватный набор современных гистологических, иммуногистохимических, электронно-микроскопических, морфометрических и биохимических методов позволяет получить новые знания, достоверность и значимость которых будет оценена с помощью адекватных статистических методов исследования.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Морфофункциональное состояние миокарда больных ИКМП с передневерхушечной аневризмой не одинаково в различных участках стенки ЛЖ и представлено сочетанием в разной степени выраженных диффузных и очаговых изменениях паренхимы и стромы органа, что обуславливает различия прогностической значимости оценки биоптатов из отделов сердца с различным кинезом.

2. Наибольшей прогностической значимостью обладает анализ миокарда УПП, так как его морфометрические характеристики позволяют предсказывать ранние и отдаленные неблагоприятные исходы у больных ИКМП с передневерхушечной аневризмой.

3. Исследование молекулярных маркеров прогрессирования хронической сердечной недостаточности, воспаления и деградации соединительнотканного матрикса миокарда в крови больных ИКМП с передневерхушечной аневризмой позволяет прогнозировать ранние и отдаленные послеоперационные исходы хирургического лечения на дооперационном этапе.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность результатов исследования обеспечена достаточным объемом выборки, сравнительной однородностью группы больных, использованием стандартизированных методов гистологических, иммуногистохимических, биохимических исследований, применением адекватных методов статистической обработки данных.

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе, 4 коллективных монографии, 2 работы в зарубежной печати, 6 полнотекстовых статей в журналах из перечня ВАК РФ, получено 1 свидетельство на программу для ЭВМ.

Основные положения работы доложены и обсуждены:

- на Всероссийской 68-ой Итоговой научной студенческой конференции им. Н.И. Пирогова, г. Томск, 2009;

- на Юбилейном десятом ежегодном семинаре «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии», г. Томск, 2009;
- на Всероссийской 70-ой юбилейной итоговой научной студенческой конференции им. Н.И. Пирогова, г. Томск, 2011;
- на XVII международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Современные техника и технологии», г. Томск, 2011;
- на международной конференции «ImageJ User and Developer Conference», Luxembourg, Mondorf-Les-Bains, 2012;
- на Всероссийской конференции молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии», г. Томск, 2013;
- на The Third Postgraduate Consortium International Workshop – PCST 2013, Tomsk, 2013;
- на XIV ежегодном научно-практическом семинаре «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии», г. Томск, 2014;
- на Объединенном XII Конгрессе МАМ и VII Съезде ВНОАГЭ, г. Тюмень, 2014г.

Диссертация изложена на 131 странице машинописного текста, содержит 28 таблиц и иллюстрирована 46 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов, результатов и обсуждения, заключения, выводов и списка цитируемой литературы. Список литературы включает в себя 146 источников (53 на русском и 93 на иностранном языке).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Морфология миокарда в норме и при патологии

Миокард образован клетками, связанными друг с другом вставочными дисками и образующими трехмерную сеть ветвящихся и анастомозирующих функциональных волокон. Сердечные миоциты – цилиндрические или ветвящиеся клетки, достигающие в длину 100–150 мкм и в диаметре 10–20 мкм, составляют 30–40 % общего числа клеток сердца, что образуют 70–90 % его массы [56, 65]. Кардиомиоциты имеют одно или два ядра и саркоплазму, покрыты сарколеммой, которая окружена базальной мембраной. Сократительный аппарат кардиомиоцитов сходен с таковым в скелетных мышечных волокнах и представлен миофибриллами, ориентированными продольно и обладающими поперечной исчерченностью [7]. Выделяют три типа кардиомиоцитов: сократительные, образующие основную часть миокарда и характеризующиеся мощно развитым сократительным аппаратом, занимающим большую часть саркоплазмы; проводящие, обладающие способностью к генерации и быстрому проведению электрических импульсов и характеризующиеся слабым развитием сократительного аппарата, светлой саркоплазмой и крупными ядрами; секреторные, располагающиеся в предсердиях и характеризующиеся отростчатой формой и слабым развитием сократительного аппарата [21, 98]. При сердечно-сосудистых заболеваниях в миокарде развиваются неспецифические изменения, которые чаще всего носят мозаичный характер [10, 19, 42].

При действии патогенных факторов непосредственно на миокард или рефлекторно через нервно-гуморальную систему последовательно возникают функциональные нарушения в кардиомиоцитах, затем их дистрофия и гибель [42, 107]. При острых повреждениях миокарда, как правило, происходит некроз кардиомиоцитов, а при хронических – гибернация и оглушение, дистрофия, апоптоз и некроз кардиомиоцитов [16, 68, 69, 109].

Гибернация — адаптивный, активно регулируемый процесс снижения сократительной функции миокарда, пропорциональный снижению кровотока, что позволяет предупреждать развитие в клетках ишемического повреждения [37, 69]. Данное состояние является частично обратимым. Известно еще одно состояние нарушения сократительной функции — «оглушенный миокард», когда нарушения сохраняются или возникают после реперфузии, несмотря на отсутствие видимых необратимых изменений в миокарде [66, 69]. Гибернированные и «оглушенные» кардиомиоциты характеризуются усиленным развитием органоидов общего назначения и утратой миофибрилл [36, 45]. Развитие гибернации и «оглушения» миокарда сопровождается нарушениями не только в кардиомиоцитах, но и в межклеточном матриксе миокарда. Для объяснения механизма «оглушения» миокарда было предложено множество гипотез, однако, в настоящее время наиболее обоснованными представляется две из них — свободнорадикального происхождения и «кальциевая» [11].

Развитие апоптоза кардиомиоцитов может быть индуцировано как острыми, так и хронически действующими факторами [49]. Наряду с апоптозом кардиомиоцитов, под воздействием острых и хронических повреждающих агентов происходит образование контрактур их миофибриллярного аппарата [34, 82]. После контрактурных повреждений II и III степени происходит гибель кардиомиоцитов путем коагуляционного некроза [69].

Снижение сердечной функции приводит к активации симпатической нервной системы (увеличение миокардиального норэпинефрина), ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, вазопрессина (при этом активация  $\text{V}\alpha_1$  рецепторов миокардиальных клеток приводит к пролиферации фибробластов), натрийуретических пептидов (НУП) [16, 117]. НУП играют важную роль в поддержании нормального функционирования сердечно-сосудистой системы [24]. Большую роль НУП в развитии ремоделирования левого желудочка неоднократно подчеркивали разные авторы [29, 62, 64, 73, 87, 143]. Концентрация НУП и его предшественников возрастает в несколько раз, так, например, NT-proBNP

изменяется с 9,6 фмоль/л в контроле до 150 фмоль/л у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [6].

Кроме вышеназванного при сердечной недостаточности происходит дисбаланс в продукции эндотелием сосудов вазоконстрикторов и вазодилататоров с недостаточным синтезом последних, гиперпродукция цитокинов, в частности, ФНО, IL-1, IL-6 и др., происходит увеличение количества тромбоцитов и изменение экспрессии ряда белков [16, 83, 140, 142].

Смоделированное в экспериментах на кроликах и крысах повышение артериального давления проявляется гипертрофией кардиомиоцитов и выраженной тенденцией к увеличению количества коллагена в межклеточном матриксе [18, 68, 79]. На ультраструктурном уровне в кардиомиоцитах при артериальной гипертензии наблюдается внутриклеточный отек, участки пересокращения и гомогенизации миофибрилл, бледные ядра с маргинацией хроматина, выраженные изменения в саркоплазматическом ретикулуме (расширение, заполнение аморфными массами средней электронной плотности или миелиновыми фигурами) [18].

В эксперименте на кроликах показано, что под действием эндо- и экзогенной гиперхолестеринемии повреждение кардиомиоцитов происходит раньше, чем формируются атеросклеротические бляшки в коронарных артериях, что связано с нарушением процессов внутриклеточной регенерации, обуславливающих прогрессирующую атрофию и преимущественно апоптотическую гибель кардиомиоцитов, компенсаторную гипертрофию функционирующих клеток в сочетании с мелкоочаговым и диффузным кардиосклерозом [32].

В эксперименте на свиньях после 25-и минутной ишемии и непрерывного в течение 4 часов вливания 4 С°- кардиоплегического раствора и реперфузии миокарда гомологичной теплой (38 С°) кровью в миокарде обнаруживались: миофибриллярные контрактуры, коагуляционный некроз, интерстициальный отек [82].

При моделировании острого инфаркта миокарда на крысах отмечается коагуляционный некроз и дезорганизация кардиомиоцитов, исчезновение поперечной исчерченности саркоплазмы кардиомиоцитов, фигуры апоптоза, отек стромы, кровоизлияния [28].

На мышцах моделировали инфаркт миокарда двухминутным пережатием левой передней нисходящей коронарной артерии, выводили из эксперимента через 24, 48, 72 и 96 часов. В миокарде обнаруживались некроз кардиомиоцитов, истончение «миокардиальных волокон», в живых кардиомиоцитах – вакуольная дистрофия. Строма характеризовалась воспалительной реакцией и разрастанием соединительной ткани [54].

В эксперименте показано, что спонтанные миокардиты у трансгенных мышей NOD.DQ8.Аво приводят к дилатационной кардиомиопатии [137].

Гистологическое исследование архивного аутопсийного материала «атеросклеротическое сердце» выявило: выраженный отек миокарда, венозный стаз, первичный глыбчатый распад миофибрилл, диффузный и мультифокальный сетчатый кардиосклероз, дистрофические изменения в кардиомиоцитах [32]. По мнению Непомнящих Л.М. и др. (2006), дистрофические изменения миокарда обусловлены контрактурными изменениями, переходящими в коагуляционный некроз, и очаговым миоцитоллизом, переходящим в колликвационный некроз.

При изучении аутопсий, полученных от людей с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом, определялись липоматоз стромы миокарда, фиброз эндокарда, вакуолизация цитоплазмы кардиомиоцитов, изменение формы ядер кардиомиоцитов, фокальный некроз отдельных гипертрофированных кардиомиоцитов, разобщенность кардиомиоцитов на фоне разрастания соединительной ткани [27].

Микроинфаркты, инфаркты миокарда, гибернированный и «оглушенный» миокард приводят к нарушениям сократительной способности миокарда [37].

Во время эхокардиографического исследования ЛЖ условно делят на 16 сегментов и определяют их степень сократимости. Выделяют три степени

нарушения локальной сократимости: гипокинезия (снижение амплитуды движения внутрь <50%), акинезия (отсутствие движения) и дискинезия (движение в систолу наружу). Механизмы развития нарушения локальной сократимости при кардиомиопатии во многом не ясны. Однако, установлено, что глубина повреждений миокарда при инфаркте определяет объективные проявления систолической дисфункции от гипо- до дискинеза. В эксперименте показано, что если некроз миокарда не превышает 20% толщины стенки ЛЖ, то в состоянии покоя развивается гипокинезия в соответствующем сегменте, если же глубина некроза достигает 50% — развивается акинезия [33, 99]. При трансмуральном некрозе сердечной стенки отмечаются дискинез и формирование хронической аневризмы сердца [37]. При этом просвет коронарных артерий может суживаться из-за гиперплазии миоцитов или гиперплазии интимы с повышенным содержанием мукополисахаридов и коллагена в подэндотелиальном слое [70]. Многочисленные исследования доказали наличие связи между перфузией миокарда и его сократительной функцией [69]. К нарушению локальной сократимости приводит рецидивирующая фибрилляция предсердий, что вместе с замещением погибших кардиомиоцитов соединительной тканью может привести к угрожающему состоянию – кардиомиопатии [51].

Кардиомиопатия — это гетерогенная группа заболеваний миокарда, развивающихся вследствие различных причин и связанных с его механической и/или электрической дисфункцией, обычно сопровождающихся гипертрофией миокарда или дилатацией камер сердца [16].

В современной литературе отмечена сложность и неоднозначность кардиомиопатий в плане их классификации и лечения [16, 37, 81]. Различают: дилатационную, гипертрофическую, рестриктивную, алкогольную кардиомиопатии; кардиомиопатию, обусловленную воздействием лекарственных средств и других внешних факторов, а также другие кардиомиопатии. Ишемическая кардиомиопатия отнесена к осложнениям хронической

ишемической болезни сердца, наряду с аневризмой сердца и в группу специфических кардиомиопатий.

Существуют различные определения ИКМП. Этот термин впервые был предложен Burch H. A. et al. в 1970 г для обозначения заболевания миокарда, характеризующегося увеличением размеров полостей сердца и клинической картиной ХСН, обусловленное атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

В 2002 году G. M. Felker предложил стандартизированное определение термину ИКМП [77]. В основу его работы лег анализ смертности среди пациентов с ХСН различной этиологии. На анализе более 1900 клинических случаев автор предложил критериями постановки диагноза ИКМП считать:

- фракцию выброса левого желудочка менее, либо равной 40%;
- наличие в анамнезе инфаркта миокарда или реваскуляризации (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика или аортокоронарное шунтирование);
- и/или стеноза более 75% ствола или высокого стеноза передней нисходящей артерии;
- и/или стеноза более 75% не менее двух эпикардальных коронарных артерий.

Кардиомиопатии морфологически проявляются либо дилатацией, либо гипертрофией, либо рестрикцией, а функционально – систолической или диастолической дисфункцией сердца [16].

Все кардиомиопатии характеризуются схожим набором морфологических проявлений. Так, для всех кардиомиопатий характерны волнообразная деформация кардиомиоцитов и лизис миофибрилл, заканчивающиеся гибелью кардиомиоцитов, а также гипертрофией сохранившихся клеток паренхимы миокарда [18, 22, 68, 69, 71, 107, 109, 128, 146].

Для всех кардиомиопатий характерен выраженный полиморфизм ядер кардиомиоцитов: увеличение в размерах, гиперхроматоз, уродливые ядра.

Гипертрофия кардиомицитов приводит к увеличению их потребности в кислороде, делая их более чувствительными к гипоксии и, как следствие, учащению некроза кардиомиоцитов и замещению погибших клеток соединительной тканью [43, 86, 107, 109].

Для дилатационной, ишемической и гипертрофической кардиомиопатий характерен интерстициальный и периваскулярный фиброз [26, 42, 61, 68, 86, 93, 99, 103, 107, 109, 133]. Отмечаются утолщение эндокарда и субэндокардиальной фиброз [103]. Пролиферативная активность (Ki-67) при ишемической, гипертрофической и дилатационной кардиомиопатиях определяется только в фиброцитах эндокарда и интерстициальных фибробластах. Вероятно, это происходит за счет стимуляции и миграции соматических «стволовых» клеток соединительной ткани, либо в связи с активацией существующих фибробластов факторами роста TGF-beta, CTGF и другими [86, 139]. Фиброз характеризуется непропорциональным накоплением фибриллярного коллагена (в основном, I типа), что приводит к уменьшению растяжимости желудочков и нарушению диастолического наполнения [61].

При дилатационной, ишемической и гипертрофической кардиомиопатиях описано нарушение ориентации кардиомиоцитов в «мышечных волокнах», волнообразная деформация кардиомиоцитов по ходу волокон и нарушение ориентации самих «волокон» относительно друг друга, ветвление «мышечных волокон», дезинтеграция миокардиальных клеток по вставочным дискам, элиминация кардиомиоцитов по ходу мышечных волокон, а также феномен «соскальзывания» кардиомиоцитов друг относительно друга с потерей межклеточных контактов [16, 36, 52, 59, 93]. Миокард в таком состоянии обладает не волокнистой, а ячеистой структурой, что наравне с гибелью кардиомиоцитов приводит к нарушению сократимости миокарда [99, 115].

При неспецифических кардиомиопатиях, вызванных лекарственными средствами (гидроксихлорохин, метамфетамины), отмечается вакуолизация

цитоплазмы кардиомиоцитов и увеличение количества гранул липофусцина в перинуклеарной области кардиомиоцитов [109, 126].

При этом ишемическая (ИКМП), гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатия обладают рядом отличий в морфологической картине.

Для гипертрофической кардиомиопатии характерно увеличение количества соединительной ткани, формирующей тяжи, неравномерно утолщенные кардиомиоциты с крупными ядрами [86]. Ядерно-цитоплазматическое соотношение в кардиомиоцитах достоверно отличается между диастолической, ишемической и гипертрофической кардиомиопатиями, уменьшаясь соответственно этому ряду [86].

Рестриктивные кардиомиопатии характеризуются фиброэластозом, амилоидозом, гемосидерозом и возникают на фоне саркоидоза и эозинофильного эндокардита [16].

Для дилатационной кардиомиопатии характерно наличие кардиомиоцитов в состоянии апоптоза, гибернации и дистрофии, диффузного кардиофиброза, признаков микроциркуляторной недостаточности, повышенное количество коллагеновых волокон, многочисленные лимфоциты и фибробласты в интерстиции, гипертрофированные разряженные кардиомиоциты с большими эллиптическими ядрами и центрально расположенным конденсированным хроматином [16, 86]. Ядра принимают эллиптическую или прямоугольную форму [122].

Морфологической особенностью ишемической кардиомиопатии на фоне других черт, характерных для кардиомиопатий, является «потеря» клеток эпикарда [90]. По мнению Di Meglio F. et al. (2010) они переходят в состояние мезенхимальных стволовых клеток и используются для регенерации сердца, что подтверждается иммунофлюоресцентным анализом [90]. Однако, антитела к виментину, используемые в данной работе как метод специфического определения клеток мезотелия в эпикарде, в условиях ишемической

кардиомиопатии могут определяться на клетках соединительной ткани, количество которой увеличивается в результате фиброза миокарда.

ИКМП является причиной смерти при ишемической болезни сердца в 40% случаев, так как имеет во много раз более злокачественное течение, чем дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатии [5, 47, 55, 106, 121]. Среди всех случаев кардиомиопатий на долю ишемической приходится 11–13%. Встречается она преимущественно у мужчин (90%) в возрасте 45–55 лет [4]. В свете актуальности и важности особенности морфологии миокарда при ИКМП вынесены в отдельную главу.

## **1.2. Ишемическая кардиомиопатия**

Ишемическая кардиомиопатия — патологическое состояние миокарда, обусловленное комплексом диффузных морфофункциональных нарушений, развивающихся в результате хронической ишемии миокарда с эпизодами обострения, основными проявлениями которого являются дилатация камер сердца и симптомокомплекс ХСН [37].

Показано, что ишемия миокарда приводит к гибели кардиомиоцитов, замещению их соединительной тканью, что под воздействием высокого давления в полостях желудочков способствует дилатации камер сердца [40, 111]. При гипоксии, в первую очередь, страдает сократительный аппарат клетки, что приводит к внутриклеточному миоцитолизу, контрактурным повреждениям и глыбчатому распаду миофибрилл, приводящим к некрозу кардиомиоцитов [99]. Апоптоз в условиях ишемической кардиомиопатии запускается только в строме и происходит не очень активно, о чем косвенно говорит низкая экспрессия Bcl-2 и

Ki-67 стромальными клетками [86]. Работоспособные кардиомициты берут на себя функции погибших клеток, в результате чего происходит их гипертрофия, однако, менее выраженная, чем при других кардиомиопатиях [107]. При гипертрофии кардиомиоцитов и дилатации желудочков сердца всегда присутствует микроциркуляторная недостаточность и еще большая ишемия с комплексом последствий: некроз кардиомиоцитов, увеличение объема соединительной ткани, нарушение баланса между разрушением и продукцией компонентов экстрацеллюлярного матрикса, нарушение локальной сократимости миокарда и нарастание диастолической дисфункции ЛЖ [16].

Наличие мультифокального и диффузного фиброза миокарда разной степени выраженности при ишемической кардиомиопатии является одним из наиболее часто встречаемых признаков [86, 90, 99, 133]. Фиброзная ткань при этом характеризуется обилием коллагеновых волокон, фибробластов, некоторым количеством лимфоцитов, а также скоплениями миофибробластов, стыкующихся друг с другом многочисленными отростками [52, 86].

К сожалению, при описании морфологической картины миокарда больных ишемической кардиомиопатией не указывается зона взятия миокарда для исследования, а диффузный характер изменений принимается аксиоматически по аналогии с другими видами кардиомиопатий, что представляется нам сомнительным.

Развитию фиброза миокарда способствует нарушение баланса между матриксными металлопротеиназами (ММП) и их тканевыми ингибиторами (ТИМР), ответственными за местную регуляцию синтеза и деградации экстрацеллюлярного матрикса. Данное состояние ведет в большей степени, чем гибель кардиомиоцитов и замещение их фибробластами, к ремоделированию коллагена межклеточного матрикса, дилатации камер сердца и образованию аневризмы [108]. Экспрессия в миокарде клетками соединительной ткани ТИМР-1 и ТИМР-2 значительно увеличивается при хронической перегрузке давлением и связана со степенью интерстициального фиброза [104]. ММП-9 вырабатывается

клетками воспаления и экспрессируется в поврежденных артериях, благодаря чему фермент является маркером системного воспаления [141]. Связь ММР-9 с конечными диастолическими размерами ЛЖ и толщиной его стенки после инфаркта миокарда по данным эхокардиографии была продемонстрирована в работе Sundström J. et al. (2004) [130]. В работе Ducharme A. et al. (2000) было продемонстрировано меньшее количество соединительной ткани в миокарде после инфаркта у мышей с нокаутом гена ММР-9, по сравнению с обычными мышами [138]. При этом концентрация тканевых металлопротеиназ и коллагенов I, III, IV в правом и левом желудочке сердца человека различны при конечной стадии ИКМП [92]. По мнению Kelly D. et al. (2008) еще одним перспективным маркером ремоделирования ЛЖ из семейства ММР является Stromelysin-1 (ММР-3) [76].

В основе дилатации левого желудочка (ЛЖ), кроме описанных выше механизмов, лежит феномен «соскальзывания» кардиомиоцитов по отношению друг к другу с увеличением межклеточных контактов. Данный процесс снижает локальную сократимость миокарда и приводит к прогрессированию систолической дисфункции [2, 16, 114, 129].

Ишемия миокарда приводит к изменению концентраций цитокинов и интегринов, нарушению баланса между матриксными металлопротеиназами и их ингибиторами, что на фоне активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вызывает пролиферацию фибробластов, появление миофибробластов, увеличение синтеза коллагена I и III типа с образованием межмолекулярных соединений коллагена [108, 141].

В соединительной ткани миокарда больных ишемической кардиомиопатией присутствуют макрофаги, содержащие гемосидерин, тучные клетки и клетки лимфоидного ряда [17, 37, 107]. Иммуногистохимический анализ инфильтрата при ишемической кардиомиопатии в доступной нам литературе не обнаружен. Не определенным остается и тип иммунного ответа, что является особенно важным в

свете того, что, по мнению ряда авторов, одним из ключевых факторов в развитии ишемической кардиомиопатии является миокардит [52, 113].

Вирусный воспалительный инфильтрат в миокарде мышцей, приводит к иррегуляции TGF-beta и проколлагена типа I, а также к экспрессии мРНК коллагена, что в итоге приводит к деградации стромы и фиброзу миокарда [61, 86]. Клинические данные говорят о миокардите, как о неблагоприятном прогностическом факторе исхода ИКМП [52].

Наличие лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрации миокардиальной стромы при ишемической кардиомиопатии В.А. Казаков (2009-2011 гг.) отнес к одному из главных «пусковых» факторов ремоделирования сердца, что подтверждается уровнем титра антимиокардиальных антител в сыворотке крови, выявляемых методом непрямой иммунофлуоресценции, и согласуется с современными представлениями о прогрессировании сердечной недостаточности, основанными на учении об иммунной активации и системном воспалении, как маркерах плохого прогноза и высокого риска кардиоваскулярных изменений [21, 44, 91, 96, 119, 123, 124, 145].

Ишемия и повреждение кардиомиоцитов может приводить к нарушениям проводимости сердца и возникновению так называемого «электрофизиологического ремоделирования сердца», которое снижает эффективность работы миокарда [75].

Характерными морфологическими признаками ИКМП являются увеличение массы сердца на фоне бивентрикулярной дилатации камер, диффузное тяжелое атеросклеротическое поражение венечных артерий, диспропорциональное истончение стенок левого желудочка, возможно наличие аневризмы и признаков миокардита [60]. Гипертрофия кардиомиоцитов (КМЦ) с повышением нагрузки, относительным уменьшением удельного объема капилляров, создает предпосылки для «изнашивания» миокарда и последующей сердечной недостаточности [18].

Клинические и экспериментальные данные об ультраструктурных изменениях КМЦ при ИКМП свидетельствуют о многообразии форм повреждений миофибрилл, которые можно подразделить на «внутриклеточный миоцитоллиз», «контрактурный тип» и «первичный глыбчатый распад» [42, 50, 127]. Ультраструктурные изменения в кардиомиоците при ИКМП включают повреждение миофибрилл, их распад, очаги непродуктивной внутриклеточной регенерации и нарушение ориентации новообразованных и поврежденных миофибрилл [37]. Чаще наблюдается контрактурный тип повреждения миофибрилл разной степени выраженности. В большинстве кардиомиоцитов отмечается мелкоочаговый и диффузный лизис миофибриллярных пучков, феномен «таяния» миофибрилл. Нередко обнаруживается распад миофибрилл в результате очагового мозаичного лизиса и контрактуры отдельных групп саркомеров [20]. Этот вид повреждений описан как первичный глыбчатый распад миофибрилл и считается самым тяжелым из известных типов повреждений сократительного аппарата кардиомиоцитов. Крайне редко в кардиомиоцитах наблюдаются очаги внутриклеточной регенерации в виде скопления свободных рибосом на культиях миофибрилл, обуславливающих синтез новообразованных сократительных белков, собирающихся впоследствии в пучки миофибрилл. В процессе новообразования происходит нарушение их нормальной ориентации и избыточный рост в длину. При этом наблюдается хаотичная ориентация «зрелых» сократительных белков, что вносит свой существенный вклад в десинхронизацию процессов сокращения, обуславливая систолическую дисфункцию миокарда при ИКМП [37]. Кроме этого, в литературе встречается описание ряда внутриклеточных изменений КМЦ: просветление матрикса, набухание митохондрий и фрагментация крист в них, контрактуры, лизис и деструкция миофибрилл, исчезновение гликогена, внутриклеточный отек и т.д., что соответствует стереотипным изменениям клетки на гипоксию [42, 69].

Современное медикаментозное лечение ишемической кардиомиопатии включает в себя: нейрогуморальную коррекцию, диуретики, кардиопротекторы.

5-летняя летальность составляет 60 % для мужчин и 45 % для женщин. Для пациентов с поздней стадией заболевания (IV по NYHA), даже с полной терапией, 1-летняя летальность составляет около 20%. Выживаемость свыше 10 лет составляет единичные случаи [72].

Хирургические методы лечения больных ИКМП включают трансплантацию сердца, аортокоронарное шунтирование, реконструкцию ЛЖ.

Средняя продолжительность жизни больных, перенесших операцию трансплантации сердца, составляет 9,1 года. Годичная выживаемость после трансплантации составляет 85%, пятилетняя- 70%.

Аортокоронарное шунтирование может улучшить сократительную функцию ЛЖ только при наличии жизнеспособного миокарда. Только 55% пациентов с ишемической кардиомиопатией поправляются после изолированного аортокоронарного шунтирования, в то время как у 45% пациентов не отмечается улучшения [107].

Хирургическая пластика желудочка позволяет уменьшить его полость и, тем самым, снизить напряжение в его стенке. Существует несколько способов реконструкции ЛЖ: линейная пластика (D. Cooley, 1958), кيسетная пластика (A. Jatene, 1985), циркулярная пластика заплатой (D. Cooley, 1989), эндовентрикулярная пластика заплатой (V. Dor, 1989) [18, 135, 136]. На текущий момент венстрикулопластика является оптимальным методом хирургического лечения больных ишемической кардиомиопатией. Однако, по данным разных авторов, после такого хирургического вмешательства в отдаленном послеоперационном периоде у 10-25% пациентов размеры камер сердца и показатели гемодинамики вновь достигают дооперационного уровня, а иногда даже превышают их (т.е. происходит прогрессирование СН) [53, 78, 112, 135, 136].

Одним из вариантов решения данной проблемы является новый перспективный метод лечения хронической сердечной недостаточности – имплантация устройства для сдерживания дилатации камер сердца, которое

представляет собой сетчатый чехол, повторяющий по форме желудочковую часть сердца [135]. Механизм воздействия наружного ограничительного эластического мешка – снижение интрамурального давления в стенке желудочков и, как следствие, улучшение трофики миокарда. Данный метод воздействия может быть применен в сочетании с другими методами хирургического лечения и рекомендован для больных ИКМП, имеющих неблагоприятный прогноз [30].

Еще одним потенциальным методом лечения является использование стволовых клеток методом инъекции в пораженную область миокарда для улучшения послеоперационного исхода [23, 89, 102].

Решение задачи по прогнозированию исходов ишемической кардиомиопатии позволит на дооперационном этапе понять – будет ли операция удачной, а в случаях неблагоприятного прогноза скорректировать тактику лечения больного в пользу пересадки сердца или использования наружного ограничительного эластического мешка.

По мнению ряда авторов в основе различий отдаленных результатов хирургического лечения больных ИКМП лежит способность сохраненного миокарда обеспечивать полноценную насосную функцию [16, 52, 53]. Степень регресса гипертрофии и восстановления функции левого желудочка после операции во многом определяется выраженностью фиброзных изменений в миокарде, которые зависят от наличия/отсутствия воспалительной инфильтрации сердечной мышечной ткани, от процессов синтеза белков экстрацеллюлярного матрикса и их деградации. Предполагается, что изменения в системе MMP и их ингибиторов в миокарде могут отражать динамику ремоделирования левого желудочка. Повышенная смертность больных ИКМП после оперативного лечения связана со следующими дооперационными показателями: размеры ЛЖ, КСИ ЛЖ (более 80 мл/м<sup>2</sup>), КДИ ЛЖ более 80 мл/м<sup>2</sup>, фракция выброса ЛЖ (менее 20 % или менее 30 %), митральная недостаточность, количество сегментов, пораженных асинергией, легочная гипертензия более 33 ммHg, комплекс QRS более 130 ms,

почечная недостаточность до операции, время от инфаркта до оперативного лечения, возраст более 75 лет [58, 74, 95, 101, 113, 131, 132, 136].

В качестве возможных дооперационных параметров, сопряженных с риском послеоперационного прогрессивного ремоделирования ЛЖ, рассматривались: дооперационные размеры ЛЖ, характер движения его стенки, повышенное давление в правых отделах сердца, объем жизнеспособного миокарда, наличие митральной регургитации [47, 90, 99, 107].

У больных с послеоперационным ремоделированием сердца после вентрикулопластики по V. Dog в сочетании с аортокоронарным шунтированием признаки миокардита ЛЖ и правого предсердия встречается в 87,5% и 37,5%, соответственно [21]. Столь высокие показатели распространенности воспалительной инфильтрации миокарда у данной категории пациентов автор объясняет выраженными нарушениями внутрисердечной и органной гемодинамики, без хирургической коррекции которых консервативное лечение миокардита не дает положительных результатов, в силу чего можно предположить, что наличие морфологической картины миокардита обладает высокой прогностической значимостью.

Исследования интраоперационных биопсий миокарда показали, что прогностическими критериями прогрессивного послеоперационного ремоделирования ЛЖ можно считать следующие признаки: наличие морфологической картины миокардита в сочетании с низким значением паренхиматозно-стромального отношения ( $<1,5$ ), трофического индекса ( $<0,010$ ), а также высокими показателями зоны перикапиллярной диффузии ( $>1000$  мкм) и индекса Керногана ( $>1,6$ ) в миокарде ЛЖ [38]. Данный факт говорит в пользу гипотезы о лидирующем влиянии морфофункционального состояния миокарда на исход лечения больных ИКМП.

### 1.3. Существующие подходы к морфофункциональной оценке состояния миокарда

Гистологическому изучению миокарда в светооптическом микроскопе, как правило, предшествует окрашивание срезов гематоксилином-эозином и на соединительную ткань по Маллори. Изучение ультратонких срезов проводится с помощью электронной микроскопии. После разработки метода получения моноклональных антител G. Kohler et C. Milstein (1975) наиболее популярными становятся иммуногистохимия и иммунофлуоресценция [42, 47, 61, 68, 90, 86, 88, 122, 128, 126, 146 и др.].

Еще одним методом, описанным в литературе, является исследование отклонений от нормы строения эмбрионов, в которых блокирован ген (нокаут гена) – источник определенного белка, что позволяет сделать вывод о его функциональной роли [63, 125].

Исследования клеток и тканей позволяют оценить их состояние и функциональную активность, но для более точной оценки и диагностики зачастую необходимо провести морфометрию различных структур.

Современный оптический микроскоп обладает разрешением порядка  $\lambda/2$ , где  $\lambda$  - длина волны света, используемого для освещения препарата. Для видимой части электромагнитного спектра длины волн лежат в пределах от 0,4 до 0,76 мкм. Таким образом, нижний размерный предел микрообъектов составляет 0,2 — 0,3 мкм.

Непосредственно сам морфометрический анализ подразумевает измерение и вычисление геометрических, яркостных, текстурных, количественных признаков микрообъекта, таких как площадь микрообъекта и составляющих его элементов, критерий формы, цвет, текстурированность и т.д. [144]. Однако, морфометрическое исследование вообще и биоптатов миокарда, в частности,

очень субъективно и его результат сильно зависит от квалификации исследователя, который его проводит. Поэтому одной из задач данной работы явилась автоматизация морфометрии миокарда при ишемической кардиомиопатии для объективизации и ускорения исследования миокарда.

Трудность автоматизации анализа микрообъектов заключается в том, что они, как и все объекты естественного происхождения, отличаются большим разнообразием строения даже внутри одного класса, а также в разнообразии методов подготовки и окраски препаратов.

Для улучшения анализа изображения, на основании литературных данных, целесообразно проводить следующие операции:

- оптимизация гистограммы яркости;
- фильтрация изображения с использованием матричного линейного фильтра размытия по Гауссу (с целью уменьшения цифрового шума, а также сглаживания мелких дефектов препарата)[44].

Коэффициент размытия фильтра зависит от разрешения матрицы видеокамеры и кратности увеличения. Для сохранения информации при автоматизации морфометрии переходят от пространства RGB (Red, Green, Blue) к другим цветовым пространствам – с некоррелирующими цветовыми каналами. Лучше всего для медико-биологических микрообъектов подходит пространство HSV (Hue, Saturation, Value) [44, 144].

## 1.4. Заключение

Ишемическая кардиомиопатия является распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы с неоднозначным послеоперационным исходом,

что обуславливает актуальность поиска и оценки прогностических показателей. Поиск данных предикторов, согласно патогенезу ИКМП, целесообразно осуществлять среди морфологических характеристик миокарда с учетом его сократительной способности (нормо-, гипо-, а- или дискинез) и молекулярных маркеров периферической крови, отражающих стадию патологического процесса. Особого внимания требуют: наличие воспалительной инфильтрации в миокарде, концентрации hs-CRP, С-терминального телопептида коллагена, TGF- $\beta$ ,  $\alpha$ -ФНО, IL-6, MMP-3, MMP-9, TIMP-1 в периферической крови, и морфометрическая оценка миокарда ЛЖ и УПП больных ИКМП. Для уменьшения субъективности морфометрии миокарда можно применить автоматизацию данного процесса с помощью программы для обработки изображений ImageJ (NIH, USA). Получение данных характеристик на репрезентативной выборке больных ишемической кардиомиопатией и проведение анализа прогностической значимости морфологических и молекулярных показателей позволит оценить их вклад в неблагоприятные послеоперационные исходы и осуществить наиболее точный прогноз.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### 2.1. Дизайн и объект исследования

Объектом исследования стал миокард 36 больных ИКМП обоего пола с передневерхушечной аневризмой, находившихся на стационарном лечении в отделении сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН с 2011 по 2012 годы. У всех пациентов во время операции на этапе аневризмэктомии проводили биопсию миокарда передней, задней, боковой стенок ЛЖ и МЖП со стороны ЛЖ с сопоставлением зоны взятия материала с её сократимостью (участки гипо-, дис-, а-, нормокинеза). Во время канюляции предсердия брался миокард УПП. Для поиска и оценки молекулярных маркеров на дооперационном этапе забиралась венозная кровь у 77 больных ИКМП, находившихся на стационарном лечении в отделении сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН с 2009 по 2013 года, и у 17 добровольцев сопоставимого возраста без патологии сердечно-сосудистой системы. Используя до- и послеоперационные эхокардиографические данные, мы провели оценку результатов лечения и на основании изменения ФВ все обследованные пациенты были разделены на 3 группы: группа I (7 человек, у которых бралась биопсия и 13 человек, у которых бралась кровь) с неизменной или уменьшенной ФВ через год и группа II (14 человек, у которых бралась биопсия и 34 человека, у которых бралась кровь) с увеличенной ФВ через год, пациенты, умершие в раннем послеоперационном периоде (30 дней), составили группу III (9 человек, у которых бралась биопсия и 4 человека, у которых бралась кровь). Объем выборок в различных группах представлен в *Таблица 1*.

Суммарный объем забираемого для изучения материала составлял не более 2 мм<sup>3</sup> для биоптата и до 8 мл для крови. У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено

этическими комитетами ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России и ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН.

Таблица 1. Количество пациентов, у которых был взят материал (биоптат и кровь) в различных группах исследования

Группа	Материал	Кол-во материала	Кол-во пациентов
Группа I (с неизменной или уменьшенной ФВ через год)	Биоптат	35	7
	Кровь	13	13
Группа II (с увеличенной ФВ через год)	Биоптат	60	14
	Кровь	34	34
Группа III (пациенты, умершие в раннем послеоперационном периоде)	Биоптат	45	9
	Кровь	4	4
Пациенты, которые не прошли повторное обследование	Биоптат	30	6
	Кровь	26	26
Группа больных ИКМП (Группы I-III + пациенты, отдаленный послеоперационный исход которых не удалось оценить по различным причинам)	Биоптат	180	36
	Кровь	77	77
Контрольная группа	Кровь	17	17

Клинические критерии отбора пациентов, включенных в настоящее исследование:

- наличие участков а- и дискинеза ЛЖ;
- конечно-диастолический индекс ЛЖ  $> 100 \text{ мл/м}^2$ ;
- конечно-систолический индекс ЛЖ  $> 80 \text{ мл/м}^2$ ;
- конечно-диастолическое давление ЛЖ  $> 30 \text{ мм рт. ст.}$ ;
- фракция выброса ЛЖ  $< 40\%$ ;
- длительность ишемической болезни более 1 года;
- стеноз более 75% ствола левой коронарной артерии или проксимальный стеноз передней нисходящей артерии, или стенозы, превышающие 75%, не менее чем в двух коронарных артериях.

Критериями исключения пациентов из исследования считали:

- наличие органических пороков сердца ревматической и инфекционной этиологии;
- острый инфаркт миокарда;
- острое нарушение мозгового кровообращения;
- правожелудочковая недостаточность;
- тяжелая легочная гипертензия, не связанная с митральной недостаточностью.

Исходная клиническая характеристика пациентов, включенных в настоящее исследование представлена в Таблица 2.

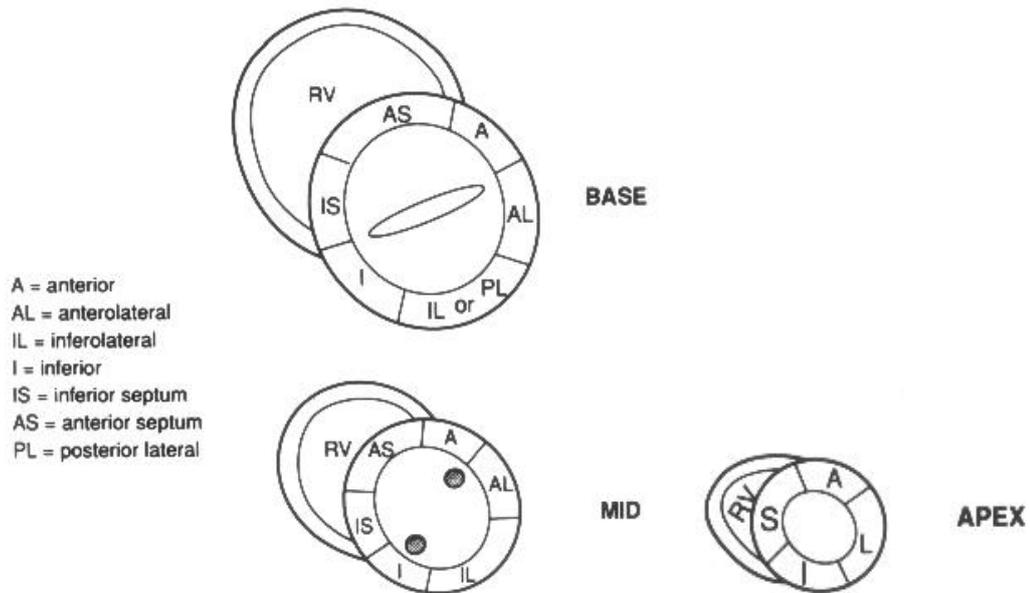
*Таблица 2. Исходная клиническая характеристика пациентов, включенных в настоящее исследование*

Показатель		Значение	
		Биопсия	Кровь
Количество пациентов		36 (100%)	77 (100 %)
Мужчины		32 (88,9 %)	69 (89,6 %)
Женщины		4 (11,1 %)	8 (10,4 %)
Средний возраст (лет)		56,2±7,8	53,6±8,3
Функциональный класс стенокардии по канадской классификации (CSS)	без стенокардии	1 (2,8 %)	4 (5,2 %)
	I	2 (5,6 %)	6 (7,8 %)
	II	14 (38,9 %)	14 (18,2 %)
	III	19 (52,8 %)	52 (67,5 %)
	IV	0 (0 %)	5 (6,5 %)
Функциональный класс по NYHA	I	4 (11,2 %)	5 (6,5 %)
	II	13 (36,1 %)	10 (13 %)
	III	16 (44,4 %)	53 (68,8 %)
	IV	3 (8,3 %)	9 (11,7 %)
Количество пораженных		1	13 (36,1 %)
			29 (37,7 %)

атеросклерозом коронарных артерий	2	10 (27,8 %)	21 (27,2 %)
	3	13 (36,1 %)	27 (35,1 %)
Степень митральной недостаточности	0	3 (8,3 %)	14 (18,2 %)
	I	13 (36,1 %)	20 (26 %)
	II	10 (27,8 %)	25 (32,5 %)
	III	3 (8,3 %)	14 (18,2 %)
	IV	7 (19,5 %)	4 (5,1 %)
Тип ремоделирования ЛЖ	I	10 (26,5%)	26 (34,1%)
	II	20 (55,9%)	41 (53,7%)
	III	6 (17,6%)	9 (12,2%)
Наличие сахарного диабета		5 (13,9 %)	12 (15,6 %)

## 2.2. Клинические и инструментальные методы исследования

На дооперационном этапе все пациенты проходили клиническое обследование и комплекс диагностических мероприятий, который включал трансторакальное ЭхоКГ исследование с цветной доплерографией на аппарате Acuson 128 XP/10. Для изучения геометрии ЛЖ и его систолической функции оценивались следующие показатели: конечно-диастолический индекс (КДИ), конечно-систолический индекс (КСИ), фракция выброса (ФВ). Для изучения нарушений локальной сократимости миокарда ЛЖ была оценена сократимость 16 его сегментов (Рисунок 1) по 4-х бальной системе: 1 – нормокинез, 2 – гипокинез, 3 – акинез, 4 – дискинез. Была оценена степень митральной недостаточности.



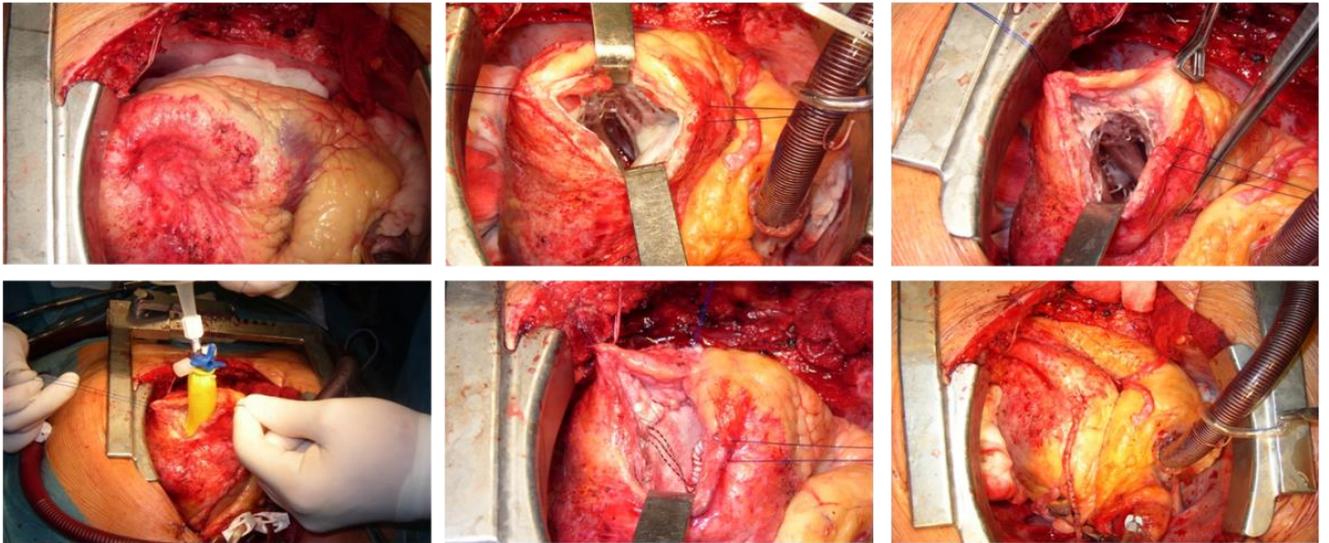
*Рисунок 1. Деление миокарда левого желудочка на 16 сегментов, рекомендованное Американской ассоциацией эхокардиографии для количественной оценки нарушений локальной сократимости левого желудочка (по данным Pellikka P.A. et al, 2007).*

Все клинические и инструментальные методы исследования проводились в ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН.

### **2.3. Методика хирургического восстановления формы и размеров левого желудочка у больных ИКМП**

Всем пациентам в условиях искусственного кровообращения и кардиopleгии была выполнена хирургическая реконструкция ЛЖ в модификации V. Dor (Рисунок 2) в различных комбинациях с реваскуляризацией миокарда, уменьшением объема ЛЖ за счет септальной, передней и базальной частей с эндовентрикулопластикой, а также с восстановлением запирающей функции митрального клапана.

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 достигалось эндоваскулярной заплатой и сведением ножек папиллярных мышц.



*Рисунок 2. Этапы вентрикулопластики в модификации V. Dor с эндокардэктомией и применением сайзера для определения остаточного объема ЛЖ*

#### 2.4. Гистологические методы

Приготовление гистологических препаратов осуществляли следующим способом: образцы миокарда, полученные интраоперационно, фиксировались в 10 % растворе нейтрального формалина в течение 24 часов, промывали в проточной воде и обезвоживали в растворе для гистологической обработки (обезвоживание и просветление) на основе абсолютизированного изопропилового спирта IsoPrep (БиоВитрум, Санкт-Петербург). После обезвоживания образцы миокарда заливали в гомогенизированную парафиновую среду для заливки HISTOMIX® (БиоВитрум, Санкт-Петербург). Парафиновые срезы толщиной 5–7

мкм, полученные при помощи санного микротомы МС-2, окрашивали гематоксилином и эозином (красители для окрашивания фирмы BioOptica, Италия). Окрашенные препараты заключали в синтетическую монтирующую среду BioMount (BioOptica, Италия). Для фенотипирования инфильтрата было проведено иммуногистохимическое исследование. Оценивали CD-маркеры: CD3, CD68, CD34 (Novocastra Laboratories, UK), CD8, CD4, CD20 (Thermo Scientific, USA). Гистологические препараты изучали с помощью обычной световой микроскопии на микроскопе Axioskop 40 фирмы CarlZeiss (Германия). Микрофотографии гистологических препаратов получали с помощью фотокамеры Canon G10 (Япония).

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

Для морфометрической оценки гранул НУП были взяты образцы миокарда УПП 22 больных ИКМП с передневерхушечной аневризмой. Образцы миокарда не более 2 мм<sup>3</sup> фиксировали в 2,5 % растворе глутарового альдегида на 0,2М какодилатном буфере с рН = 7,2 при температуре +4 °С и постфиксировали в 1 % растворе OsO<sub>4</sub> на холоде в течение 4 часов. В дальнейшем дегидратировали 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).

## 2.6. Биохимические методы

Определение содержания в плазме и сыворотке крови больных ИКМП предшественников натрийуретических пептидов (pro-ANP и NT-proBNP), матриксных металлопротеиназ (ММП) и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP) -1 и 2, цитокинов (TGF- $\beta$ , IL-6,  $\alpha$ -ФНО, hs-CRP) и С-терминального телопептида коллагена проводили иммуноферментным методом с помощью стандартных наборов фирм: pro-ANP и NT-proBNP – Biomedica (Австрия); ММП-1 и ММП-9 – Quantikine<sup>®</sup> (R&DSYSTEMS, США); ММП-3, TIMP-2 и TIMP-1 – Biosource (Бельгия), Human TGF-бетта 1 Platinum – eBioscience (Австрия), IL-6, альфа-ФНО – БЕСТ (Россия), С-Terminal Propeptide – BioPorto Diagnostics (Дания), hs-CRP – ALPCO Diagnostics (США).

## 2.7. Морфометрические методы исследования

Для количественной характеристики изменений применяли морфометрические методы – измерение удельного объема (УО) перинуклеарного отека в кардиомиоцитах и интерстициального отека, капилляров, паренхимы, стромы, ядер КМЦ и клеток стромы методом точечного счета в 5–7 случайных полях зрения каждого среза с помощью программ обработки графических изображений (AxioVision фирмы CarlZeiss, ImageJ) [14, 1]. За единичный объем принимали 1 мм<sup>2</sup> ткани для исследования на светооптическом уровне [1]. Измерение диаметров кардиомиоцитов и капилляров производили на продольных

срезах на уровне ядра КМЦ или эндотелиоцита. Для количественной характеристики взаимоотношений паренхимы миокарда, стромы органа и обменного звена микроциркуляторного русла с целью выявления факторов риска послеоперационного ремоделирования сердца были рассчитаны следующие морфометрические параметры: паренхиматозно-стромальное отношение (ПСО), трофический индекс (ТИ) и зону перикапиллярной диффузии (ЗПкД). ПСО – это отношение удельного объема паренхимы миокарда к УО стромы ( $ПСО = \frac{УО \text{ паренхимы}}{УО \text{ стромы}}$ ); ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО= $\frac{УО \text{ ядер паренхимы}}{УО \text{ паренхимы}}$ ); ТИ (наиболее полно отражающий состояние трофики миокарда) – это отношение УО капилляров к УО паренхимы ( $ТИ = \frac{УО \text{ капилляров}}{УО \text{ паренхимы}}$ ); ЗПкД (площадь ткани, которую кровоснабжает один капилляр) – отношение диаметра капилляров к их УО ( $ЗПкД = \frac{Д \text{ капилляров}}{УО \text{ капилляров}}$ ) [1].

Морфометрию ультраструктур проводили на оцифрованных негативных фотопластинках с увеличением 5600. Измеряли следующие морфометрические характеристики гранул предсердных кардиомиоцитов: площадь, циркулярность (приближенность к вписанной окружности), округлость (приближенность к описанной окружности), максимальный и минимальный диаметры и их отношение, количество, удельный объем. За единичный объем принимали  $1 \text{ мкм}^2$  ткани для исследования на ультраструктурном уровне [1].

## 2.8. Автоматизация морфометрии

Для автоматизации морфометрии миокарда нами были разработаны и реализованы в виде дополнительных модулей к программе ImageJ алгоритмы

нахождения УО паренхимы, ядер кардиомиоцитов, ядер клеток стромы, стромы и отека на светооптическом уровне. Также были реализован модуль для гранулометрии на электронных микрофотографиях.

## 2.9. Статистические методы

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ SPSS 17 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 интерквартильного интервала ( $Q_{25}-Q_{75}$ ). Качественные данные описывали 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 с помощью z-критерия с поправкой Бонферонни на непрерывность при  $p=0,05$  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  $p < 0,05$ . Зависимость вероятности проявления бинарного признака исследовалась методом логистической регрессии. Зависимость между количественными признаками определяли с помощью линейного многофакторного регрессионного анализа.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Прогнозирование неблагоприятных исходов хирургического лечения больных ишемической кардиомиопатией необходимо кардиохирургу в его клинической практике для верной оценки рисков и формирования тактики оперативного вмешательства данной категории больных. Основными неблагоприятными исходами оперативного вмешательства являются: ранняя послеоперационная смертность (в течение 30 дней после операции) и неэффективность в отдаленном послеоперационном периоде (возврат анатомических и гемодинамических показателей к дооперационным значениям или их ухудшение через год после операции). Основой для этих неблагоприятных исходов является степень нарушений, произошедших в миокарде больных ИКМП на момент операции. Повреждение миокарда можно оценить при непосредственном гистологическом изучении или опосредованно через молекулярные маркеры с ним связанные. По нашей гипотезе, концентрации молекулярных маркеров могут стать основой для скрининговых исследований, тогда как гистологическое состояние миокарда может обладать высокой специфичностью для изучаемых нами неблагоприятных исходов. Изучение прогностической значимости тканевых и молекулярных показателей для неблагоприятных исходов оперативного лечения больных ИКМП, помимо проверки рабочей гипотезы, позволит получить новые знания фундаментального характера о морфофункциональных изменениях миокарда при хронической ишемии и сердечной недостаточности.

### 3.1. Морфофункциональное состояние миокарда ушка правого предсердия и левого желудочка с различным характером кинеза его стенок (нормо-, гипо-, дис- и акинез) у больных ишемической кардиомиопатией

#### 3.1.1. Морфология миокарда ЛЖ больных ИКМП

Морфологические изменения в левом желудочке (ЛЖ) были изучены в четырех его стенках (передней, боковой, задней и межжелудочковой перегородке со стороны ЛЖ) с учетом функционального состояния сегмента по данным эхокардиографии. Соотношения локализации биопсии и сократительной способности миокарда в этом сегменте по данным эхокардиографического исследования находились в статистической зависимости ( $X = 113,949$ ,  $p < 0,001$ ). Локализации сегментов с нарушениями локальной сократимости в нашей выборке больных ИКМП представлены в Таблица 3.

Таблица 3. Количество биоптатов миокарда с различной степенью нарушения сократительной способности (кинезией) в стенках ЛЖ больных ИКМП

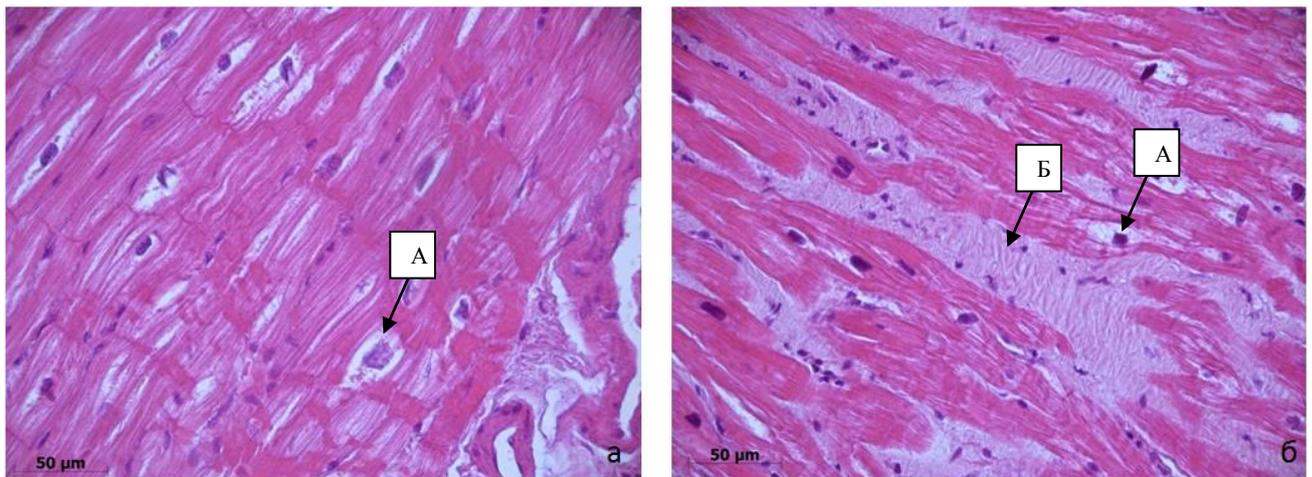
Стенка ЛЖ	Кинезия				Итого
	нормо-	гипо-	а-	дис-	
Боковая	15	14	1 <sup>*,#</sup>	1 <sup>*,#</sup>	31
Задняя	8	16	5 <sup>#</sup>	2 <sup>#</sup>	31
МЖП	0	7	23 <sup>*,#</sup>	1 <sup>+</sup>	31
Передняя	0	1	10 <sup>*,#</sup>	20 <sup>*,#,+</sup>	31
Итого	23	38	39	24	124

\* - статистические значимые отличия по сравнению с частотой встречаемости нормокинеза на уровне  $p < 0,05$ ;

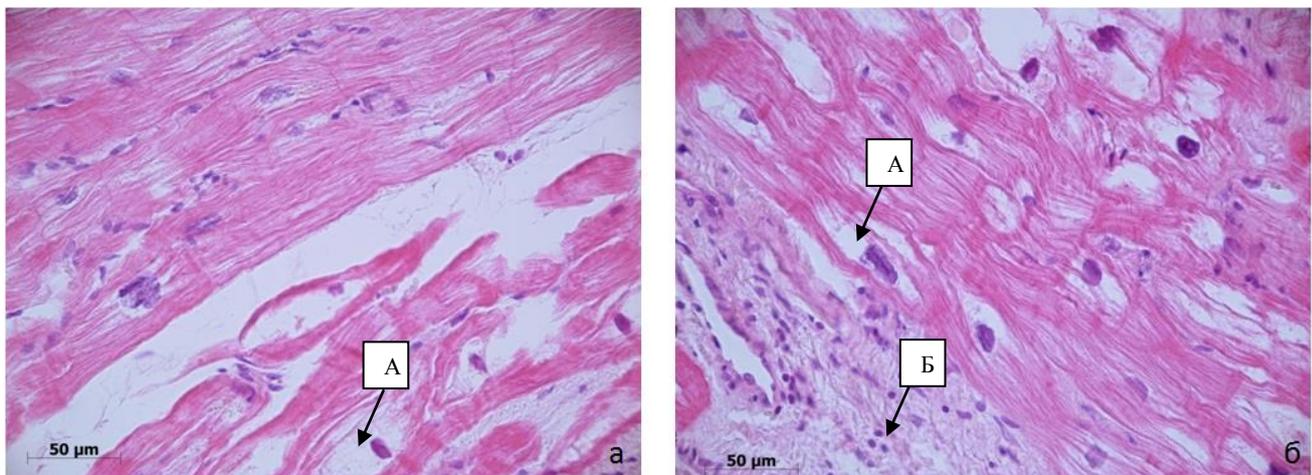
# - статистически значимые отличия по сравнению с частотой встречаемости гипокинеза на уровне  $p < 0,05$ ;

+ - статистически значимые отличия по сравнению с частотой встречаемости акинеза на уровне  $p < 0,05$ .

Нами была осуществлена оценка взаимосвязи локализации и функционального состояния с морфологией миокарда. Так, в случаях, когда кинез боковой и задней стенок совпадал, то совпадали и морфологические находки в миокарде обоих отделов сердца с незначительными отличиями (*Рисунок 3, Рисунок 4, Рисунок 15*), тогда как, зоны с различным функциональным состоянием сильно отличались морфологически.

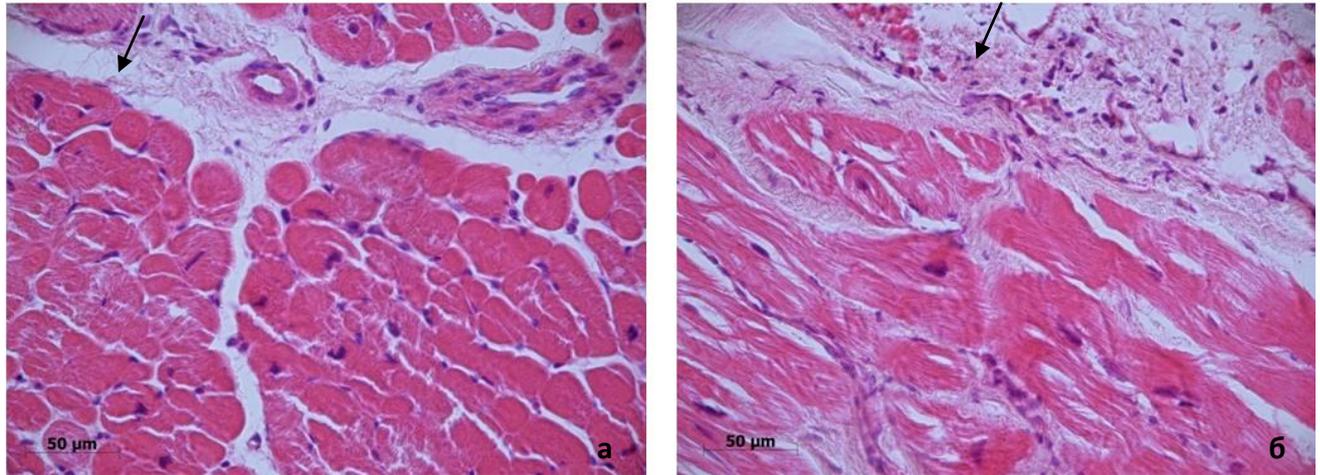


*Рисунок 3. Миокард боковой (а) и задней (б) стенки ЛЖ при нормокинезе: перинуклеарный отек (А), полиморфизм, гипертрофия и гиперхроматоз ядер кардиомиоцитов, контрактуры кардиомиоцитов; б – диффузный фиброз (Б). Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин.*



*Рисунок 4. Миокард боковой (а) и задней (б) стенки ЛЖ при гипокинезе: выраженный перинуклеарный отек (А), гипертрофия и гиперхроматоз ядер кардиомиоцитов, неравномерное окрашивание цитоплазмы кардиомиоцитов; б – слабовыраженная периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация (Б). Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин.*

И только менее, чем в 20% случаев встречались внутриклеточный отек, гиперхроматоз ядер кардиомиоцитов, более плотная лимфоцитарная инфильтрация (Рисунок 5) в миокарде задней стенки ЛЖ по сравнению с миокардом боковой стенки с такой же степенью нарушений локальной сократимости.



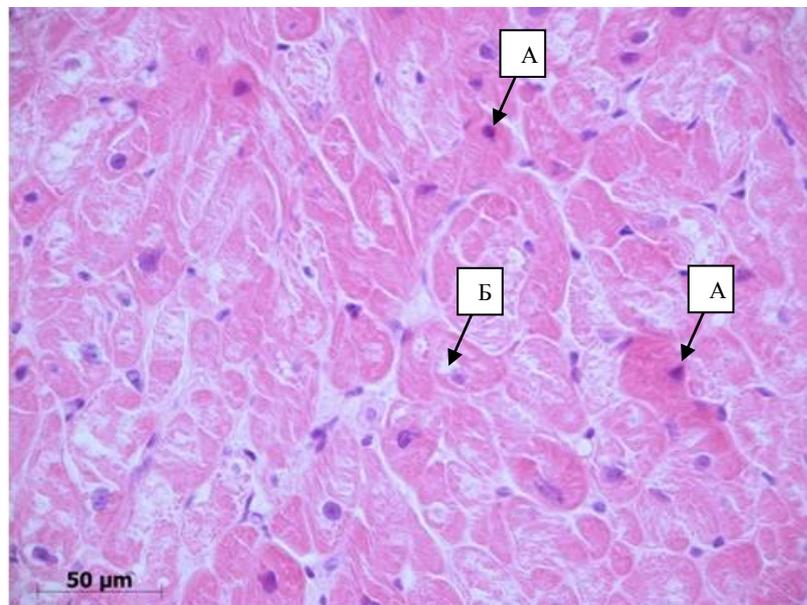
*Рисунок 5. Миокард боковой (а) и задней (б) стенки ЛЖ из зон нормокинеза: интерстициальный отек (стрелка), гипертрофия и гиперхроматоз ядер кардиомиоцитов; б – неравномерное окрашивание цитоплазмы кардиомиоцитов, внутриклеточный отек, периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация (стрелка). Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин.*

На основании полученных нами данных можно предположить, что локализация сегмента (боковая, передняя, задняя или межжелудочковая перегородка ЛЖ) имеет второстепенное значение по сравнению с функциональным состоянием миокарда (кинезии) в месте взятия биопсии.

Как правило, при изучении морфологии миокарда ЛЖ у больных ИКМП чаще всего используют только один биоптат, при этом не оценивается его способность к сокращению, а найденным морфологическим изменениям присваивается диффузный характер [37, 86, 99].

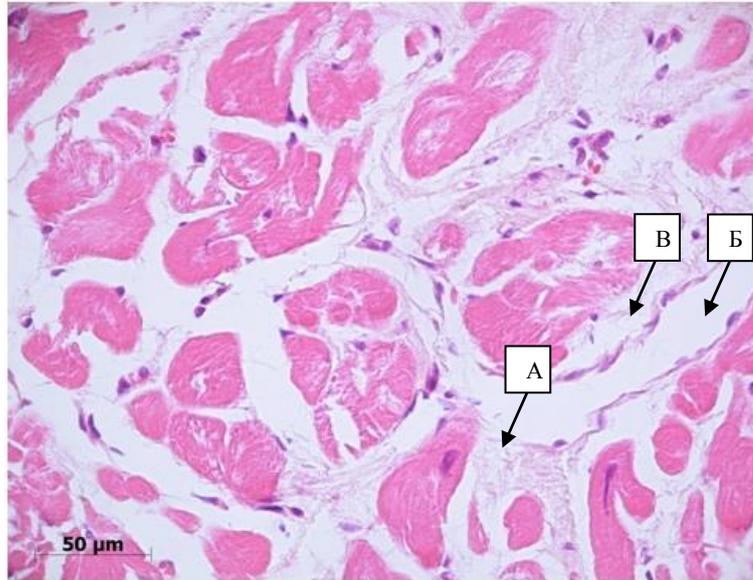
### 3.1.1.1. Морфология миокарда стенки ЛЖ больных ИКМП в зоне нормокинеза

При микроскопическом исследовании нормокинетического миокарда стенки ЛЖ повсеместно встречались гипертрофия и полиморфизм ядер кардиомиоцитов (Рисунок 6).

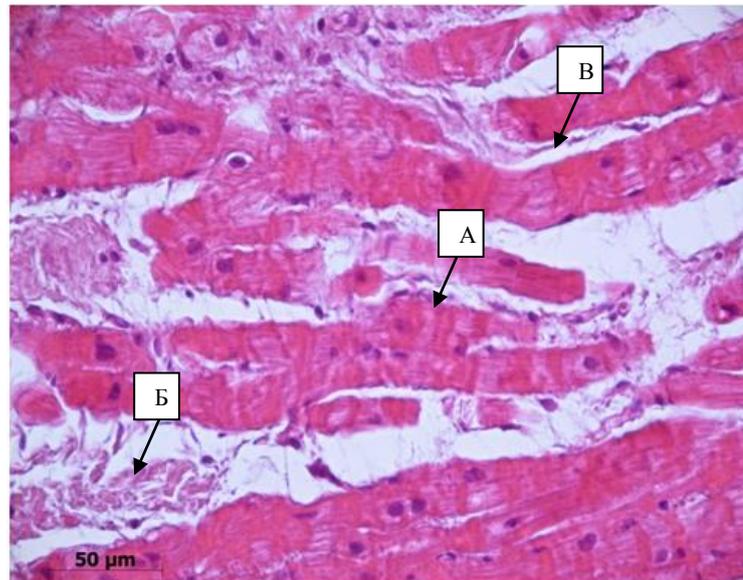


*Рисунок 6. Миокард стенки ЛЖ из зоны нормокинеза: гипертрофия и полиморфизм ядер кардиомиоцитов (А), внутриклеточный отек КМЦ (Б). Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин.*

Более, чем в 50% случаев, в нормокинетическом миокарде стенки ЛЖ больных ИКМП встречался перинуклеарный и интерстициальный отёк, расширение перикапиллярных пространств (Рисунок 7), неравномерное окрашивание цитоплазмы (Рисунок 8).

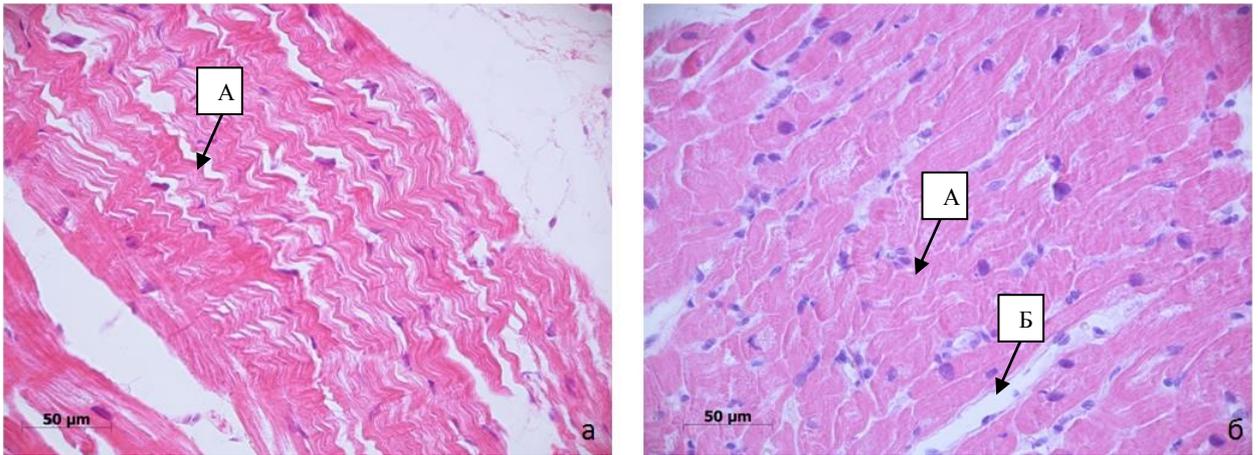


*Рисунок 7. Миокард ЛЖ из зоны нормокинеза: интерстициальный отек (А), расширение капилляров (Б) и перикапиллярных пространств (В). Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин.*



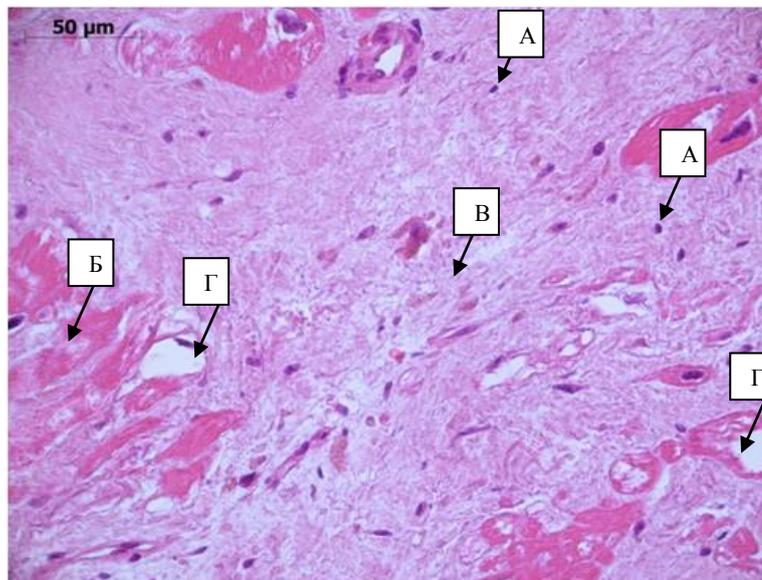
*Рисунок 8. Миокард стенки ЛЖ из зоны нормокинеза: неравномерное окрашивание цитоплазмы кардиомиоцитов (А), интерстициальный отек (Б), расширение перикапиллярных пространств (В). Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин.*

Менее, чем в 50% случаев, в нормокинетических участках стенки миокарда ЛЖ встречалась волнообразная деформация кардиомиоцитов (Рисунок 9).



**Рисунок 9.** Миокард стенки ЛЖ в зоне нормокинеза (а, б): гипертрофия и полиморфизм ядер кардиомиоцитов, волнообразная (пилообразная) деформация миокардиальных волокон (А), расширение капилляров (Б). Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин.

Менее, чем в 25% случаев, в нормокинетическом миокарде стенки ЛЖ больных ИКМП встречались разной степени выраженности периваскулярный или плексиморфный в сочетании с диффузным фиброз, небольшое количество лимфоцитов в соединительной ткани (Рисунок 10).



**Рисунок 10.** Миокард из зоны нормокинеза стенки ЛЖ: небольшое количество лимфоцитов в соединительной ткани (А), неравномерное уплотнение цитоплазмы (Б), плексиморфный кардиофиброз (В), незначительный интерстициальный и перинуклеарный отек КМЦ (Г). Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин

Липоматоз в нормокинетичных участках миокарда ЛЖ больных ИКМП, умерших в раннем послеоперационном периоде (III группа), встречается чаще, чем у пациентов II группы с увеличенной ФВ через год (Таблица 4).

Таблица 4. Частота встречаемости липоматоза в нормокинетичных участках миокарда стенки ЛЖ в группах больных ИКМП с различными послеоперационными исходами

Группа I с неизменной или уменьшенной ФВ через год	Группа II с увеличенной ФВ через год	Группа III умершие в раннем послеоперационном периоде
1/4 (25%)	0/7 (0%)	1/1 (100%)*
* - статистические значимые отличия по сравнению с Группой II на уровне $p < 0,05$ ;		

Диаметр капилляров был статистически достоверно меньше в I группе пациентов ( $t = -2,51$ ;  $p = 0,03$ ) и составил  $- 4,658 \pm 0,531$ , по сравнению с аналогичным показателем в II группе пациентов с увеличенной ФВ через год  $- 5,605 \pm 0,588$ . Средние значения со стандартными отклонениями, медианы и интерквартильные интервалы морфометрических показателей миокарда нормокинетичной стенки ЛЖ с результатами проверки на достоверность отличия среди I-II групп представлены в Таблица 5. Для III группы провести расчеты не удалось в силу малого количества наблюдений нормокинетичного участка стенки ЛЖ в этой группе. Был проведен корреляционный анализ морфометрических показателей миокарда нормокинетичной стенки ЛЖ больных ИКМП – результаты представлены в Таблица 6.

Таблица 5. Морфометрические показатели миокарда нормокинетического участка стенки ЛЖ больных ИКМП с результатами проверки на достоверность отличия I и II групп

	U – критерий Шапиро- Уилка	p	Группа I (с неизменной или уменьшенной ФВ через год)		Группа II (с увеличенной ФВ через год)			Сравнение групп I со II		
			Среднее	Ст.откл.	Среднее	Ст.откл.	t – критерий Стьюдента	p		
Признаки, имеющие закон распределения достоверно не отличающийся от нормального										
ДКМЦ, мкм	0,95	0,48	22,950	3,173	20,035	3,247	1,49	0,19		
УО паренхимы	0,96	0,70	0,682	0,088	0,575	0,095	1,95	0,10		
УО ядер КМЦ	0,94	0,39	0,028	0,012	0,021	0,014	0,88	0,41		
УО ядер клеток стромы	0,91	0,14	0,011	0,002	0,012	0,007	-0,39	0,71		
УО перинуклеарного отека	0,94	0,44	0,054	0,021	0,044	0,026	0,76	0,47		
УО капилляров	0,96	0,67	0,058	0,012	0,063	0,011	-0,75	0,48		
Д капилляров, мкм	0,91	0,12	4,658	0,531	5,605	0,588	-2,81	0,03*		
ЯЦО	0,94	0,35	0,042	0,021	0,034	0,022	0,56	0,60		
ПСО	0,97	0,82	6,297	2,515	4,199	1,715	1,50	0,20		
ТИ	0,95	0,51	0,087	0,026	0,113	0,030	-1,52	0,17		
ЗПкД, мкм	0,98	0,92	83,640	23,113	91,056	18,642	-0,56	0,60		
Признаки, имеющие закон распределения достоверно отличающийся от нормального			Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	U – критерий Манна-Уитни	p
УО стромы	0,85	0,02	0,089	0,101	0,161	0,118	0,146	0,228	8,00	0,21
УО интерстициального отека	0,85	0,02	0,008	0,018	0,066	0,045	0,093	0,145	5,00	0,07

Таблица 6. Коэффициенты корреляций морфометрических характеристик миокарда нормокинетической стенки (сверху, справа) и гипокинетической стенки (снизу, слева) у больных ИКМП

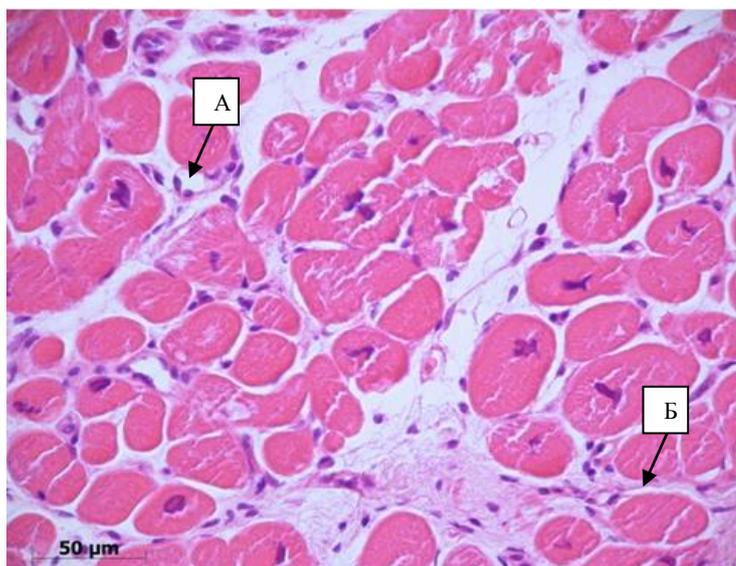
		ДКМЦ	УО паренхимы	УО ядер КМЦ	УО стромы	УО ядер клеток стромы	УО перинуклеарного отека	УО интерстициального отека	УО капилляров	Д капилляров	ЯЦО	ПСО	ТИ	ЗПкД
ДКМЦ	r		-0,12	-0,21	0,21	-0,10	0,48	-0,43	0,31	-0,05	-0,19	-0,26	0,23	-0,18
	p		0,67	0,46	0,44	0,73	0,07	0,11	0,27	0,85	0,49	0,35	0,42	0,53
УО паренхимы	r	-0,03		0,45	-0,843**	-0,37	0,24	-0,29	-0,518*	0,18	0,06	0,875**	-0,843**	0,48
	p	0,88		0,09	0,00	0,17	0,38	0,30	0,05	0,52	0,83	0,00	0,00	0,07
УО ядер КМЦ	r	0,28	0,35		-0,634*	-0,27	-0,21	0,21	-0,33	-0,10	0,874**	0,593*	-0,50	0,12
	p	0,13	0,06		0,01	0,34	0,45	0,44	0,23	0,73	0,00	0,02	0,06	0,67
УО стромы	r	-0,01	-0,902**	-0,439*		0,47	0,13	-0,15	0,46	-0,07	-0,28	-0,968**	0,714**	-0,41
	p	0,97	0,00	0,02		0,08	0,64	0,60	0,09	0,81	0,32	0,00	0,00	0,12
УО ядер клеток стромы	r	0,08	-0,599**	-0,17	0,697**		-0,22	-0,23	0,24	-0,31	-0,09	-0,42	0,30	-0,34
	p	0,67	0,00	0,37	0,00		0,44	0,41	0,39	0,26	0,74	0,12	0,28	0,21
УО перинуклеарного отека	r	-0,07	-0,34	-0,07	0,19	-0,02		-0,651**	-0,13	0,25	-0,29	-0,15	-0,23	0,18
	p	0,73	0,07	0,72	0,30	0,90		0,01	0,64	0,37	0,30	0,60	0,41	0,52
УО интерстициального отека	r	0,08	-0,14	-0,04	-0,04	-0,07	-0,31		0,15	0,07	0,25	0,09	0,26	-0,09
	p	0,69	0,46	0,85	0,84	0,73	0,09		0,59	0,80	0,37	0,75	0,34	0,75
УО капилляров	r	-0,08	-0,07	-0,11	-0,01	-0,05	-0,07	0,09		-0,04	-0,08	-0,39	0,870**	-0,763**
	p	0,66	0,72	0,56	0,98	0,79	0,72	0,65		0,89	0,79	0,15	0,00	0,00
Д капилляров	r	-0,02	-0,21	0,17	0,18	0,23	0,00	0,36	0,08		-0,30	0,13	-0,12	0,600*
	p	0,90	0,26	0,38	0,35	0,22	1,00	0,05	0,67		0,28	0,66	0,67	0,02
ЯЦО	r	0,30	0,01	0,888**	-0,14	0,09	0,14	0,00	-0,01	0,34		0,21	-0,13	-0,21
	p	0,11	0,95	0,00	0,48	0,64	0,47	1,00	0,96	0,07		0,44	0,66	0,46
ПСО	r	0,05	0,910**	0,416*	-0,978**	-0,735**	-0,21	-0,02	-0,03	-0,23	0,10		-0,707**	0,40
	p	0,79	0,00	0,02	0,00	0,00	0,25	0,92	0,89	0,23	0,59		0,00	0,14
ТИ	r	-0,14	-0,517**	-0,32	0,405*	0,18	0,08	0,09	0,818**	0,11	-0,11	-0,443*		-0,714**
	p	0,48	0,00	0,09	0,03	0,34	0,69	0,65	0,00	0,58	0,55	0,01		0,00
ЗПкД	r	0,05	-0,08	0,08	0,15	0,20	0,03	0,13	-0,866**	0,368*	0,08	-0,13	-0,682**	
	p	0,77	0,69	0,67	0,43	0,28	0,87	0,50	0,00	0,05	0,67	0,49	0,00	

\*. Корреляция значима на уровне 0.05 (2-сторонняя).

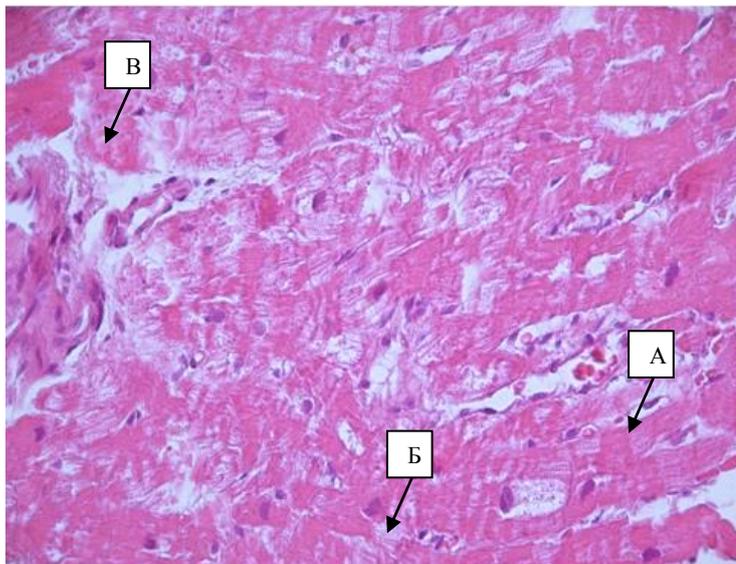
\*\*-. Корреляция значима на уровне 0.01 (2-сторонняя).

### 3.1.1.2. Морфология миокарда стенки ЛЖ больных ИКМП в зоне гипокинеза

При микроскопическом исследовании гипокинетичного миокарда стенки ЛЖ повсеместно встречались гипертрофия и полиморфизм ядер кардиомиоцитов (Рисунок 11) и в 88% случаев неравномерное уплотнение цитоплазмы, которое нередко сочеталось с миоцитоллизом и глыбчатым распадом кардиомиоцитов (Рисунок 12).



*Рисунок 11. Миокард из зоны гипокинеза стенки ЛЖ: гипертрофия и полиморфизм ядер кардиомиоцитов, гиперхроматоз ядер кардиомиоцитов, интерстициальный отек, расширение капилляров (А) и перикапиллярных пространств (Б). Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин.*

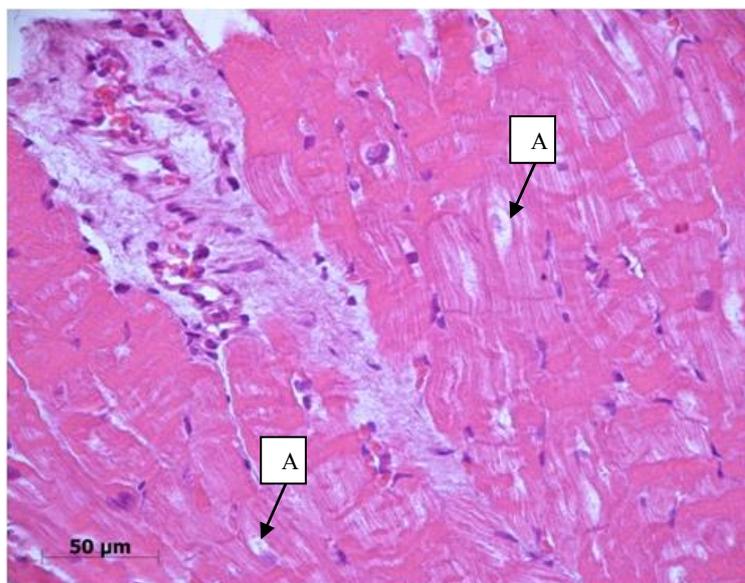


*Рисунок 12. Миокард стенки ЛЖ из зоны гипокинеза: неравномерное окрашивание цитоплазмы кардиомиоцитов (А), миоцитоллиз (Б) и глыбчатый распад кардиомиоцитов (В). Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин.*

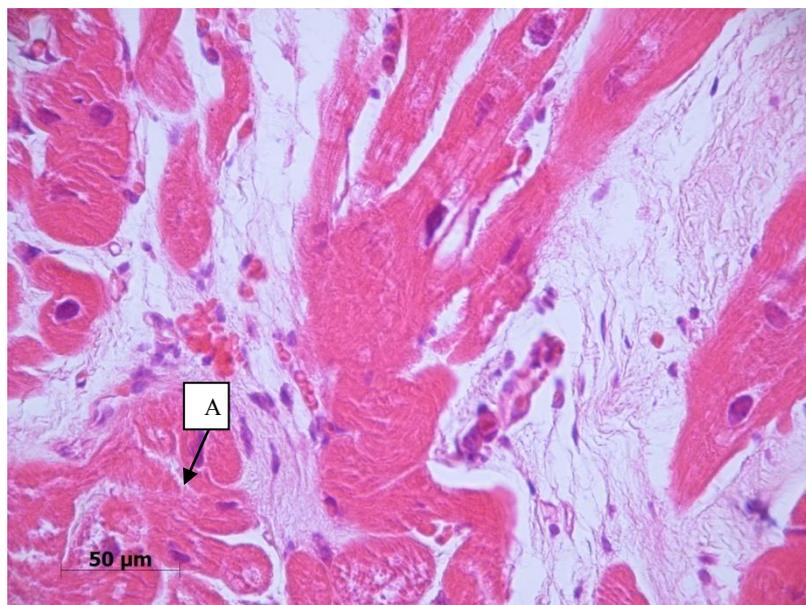
У 70% пациентов в миокарде стенки ЛЖ больных ИКМП из зоны гипокинеза наблюдался в разной степени выраженности диффузный, периваскулярный или плексиморфный фиброз, в 35% случаев сочетающийся с небольшим количеством лимфоцитов, расположенных периваскулярно или диффузно в соединительной ткани (Рисунок 13). Статистически достоверных отличий в частоте встречаемости разного типа фиброза в зонах нормо- и гипокинеза найдено не было, однако, фиброз был более выражен в зонах гипокинеза, по сравнению с зонами нормокинеза у одного и того же пациента.

Более, чем у половины пациентов в гипокинетичном миокарде наблюдались ветвящиеся и звездчатые кардиомиоциты (Рисунок 14), утолщение эндокарда, перинуклеарная вакуолизация кардиомиоцитов (Рисунок 15), скопления гранул липофусцина.

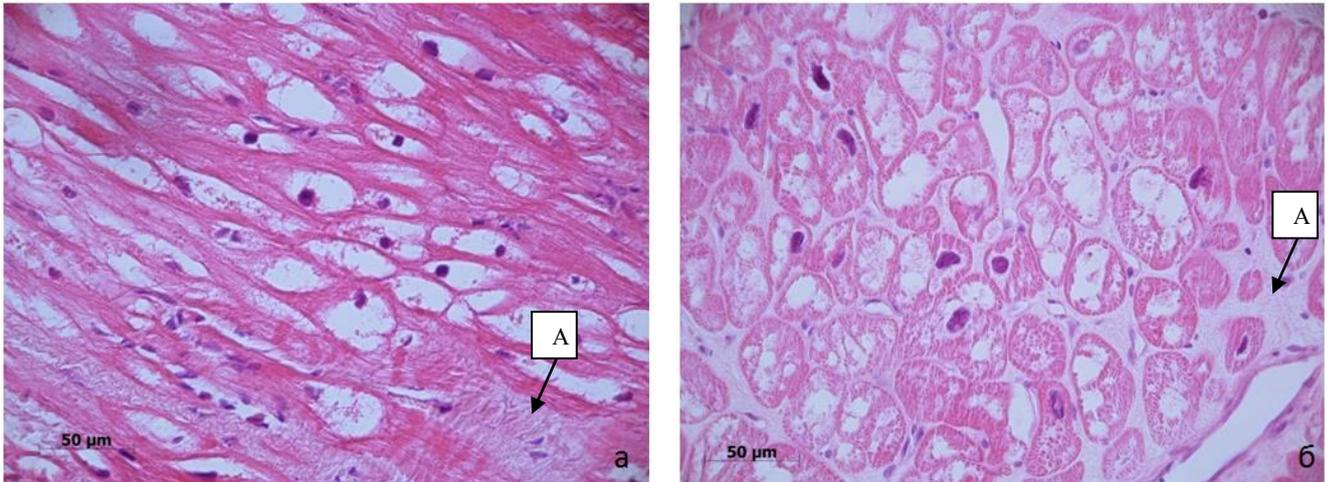
Значительно реже встречались перерастяжения миокардиальных волокон, расширения подкапиллярных пространств, венозное полнокровие, отек стромы (Рисунок 11).



*Рисунок 13. Миокард стенки ЛЖ из зоны гипокинеза: полиморфизм и гипертрофия ядер кардиомиоцитов, неравномерное окрашивание цитоплазмы кардиомиоцитов, перинуклеарный отек в кардиомиоцитах (А) и интерстициальный отек, периваскулярный фиброз и слабовыраженный инфильтрат. Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин.*



*Рисунок 14. Миокард стенки из зоны гипокинеза ЛЖ: интерстициальный отек, расширение перикапиллярных пространств, звездчатый кардиомиоцит (А), фиброз, интерстициальный отек. Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин*



**Рисунок 15. Миокард ЛЖ из зон гипокинеза: перинуклеарный отек КМЦ, гипертрофия и гиперхроматоз ядер кардиомиоцитов, диффузный слабовыраженный фиброз (А), неравномерное окрашивание цитоплазмы кардиомиоцитов; а – боковая стенка; б – задняя стенка. Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин.**

Статистически достоверных отличий в частотах встречаемости данных признаков среди групп с различным послеоперационным исходом найдено не было.

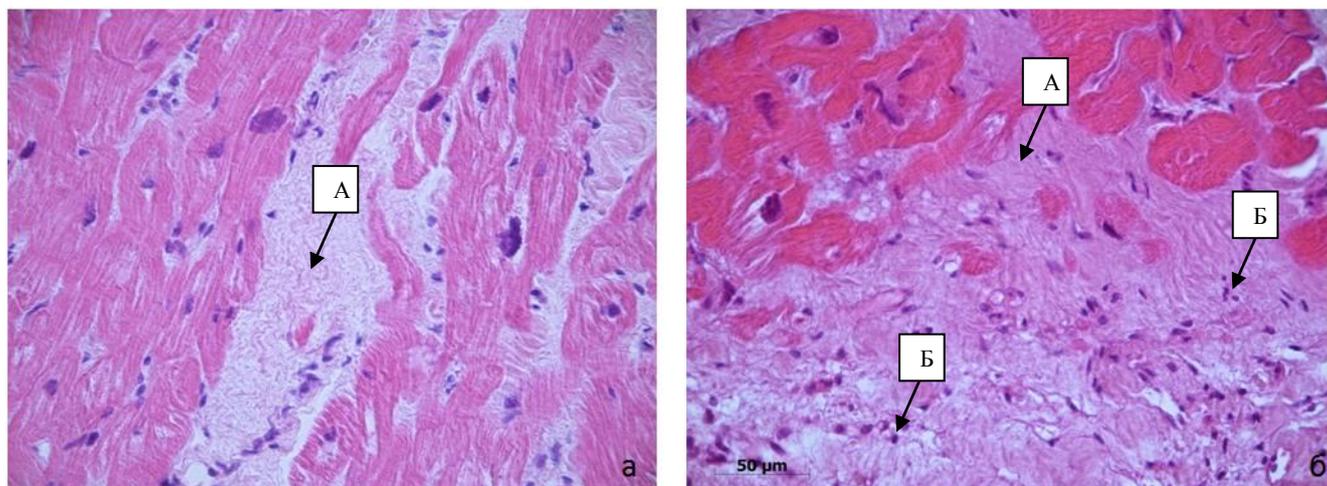
Морфометрия миокарда из зоны гипокинеза стенки ЛЖ больных ИКМП показала наличие статистически достоверных отличий в УО интерстициального отека в группах II и III ( $U=8,00$ ;  $p=0,04$ ), который составил в группе II с увеличенной ФВ через год -  $0,039$  ( $0,024-0,078$ ), и в III группе пациентов, умерших в раннем послеоперационном периоде, -  $0,017$  ( $0,012-0,023$ ). Средние значения со стандартными отклонениями, медианы и интерквартильные интервалы морфометрических показателей миокарда из зоны гипокинеза стенки ЛЖ с результатами проверки на достоверность отличия среди I-III групп представлены в *Таблица 7*. Корреляционный анализ морфометрических показателей гипокинетического миокарда стенки ЛЖ больных ИКМП – результаты представлены в *Таблица 6*.

Таблица 7. Морфометрические показатели миокарда из зоны гипокинеза стенки ЛЖ больных ИКМП с результатами проверки на достоверность отличия среди групп I – III

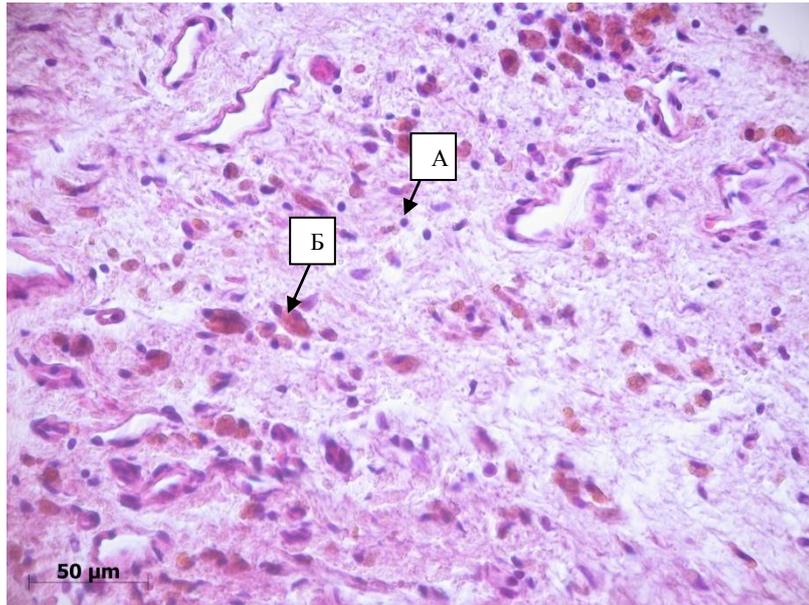
	U – критерий Шапиро- Уилка	p	Группа I (с неизменной или уменьшенной ФВ через год)			Группа II (с увеличенной ФВ через год)			Группа III (умершие в раннем послеоперационном периоде)			Сравнение групп I со II		Сравнение групп I с III		Сравнение групп II с III	
			Среднее	Ст.откл.		Среднее	Ст.откл.		Среднее	Ст.откл.		t – критерий Стьюдента	p	t – критерий Стьюдента	p	t – критерий Стьюдента	p
Признаки, имеющие закон распределения достоверно не отличающийся от нормального																	
УО паренхимы	0,943	0,160	0,562	0,074		0,599	0,175		0,666	0,149		-0,65	0,53	-1,30	0,26	-0,76	0,48
УО стромы	0,928	0,068	0,199	0,074		0,214	0,156		0,142	0,138		-0,27	0,79	0,76	0,49	0,88	0,42
УО капилляров	0,958	0,350	0,048	0,011		0,051	0,016		0,057	0,020		-0,54	0,60	-0,83	0,45	-0,52	0,63
ЗПкД, мкм	0,937	0,116	118,350	36,681		113,662	43,319		106,775	49,757		0,24	0,81	0,40	0,71	0,25	0,81
Признаки, имеющие закон распределения достоверно отличающийся от нормального			Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	U – критерий Манна- Уитни	p	U – критерий Манна- Уитни	p	U – критерий Манна- Уитни	p
ДКМЦ, мкм	0,875	0,004	21,3	22,2	23,3	20,2	21,2	23,0	16,8	19,5	20,8	29,50	0,43	3,00	0,07	13,00	0,16
УО ядер КМЦ	0,298	0,000	0,012	0,018	0,033	0,009	0,021	0,024	0,015	0,017	0,018	30,50	0,48	11,00	0,87	24,00	0,83
УО ядер клеток стромы	0,826	0,001	0,009	0,012	0,016	0,009	0,012	0,018	0,005	0,011	0,018	39,00	1,00	9,50	0,66	21,50	0,64
УО перинуклеарного отека	0,891	0,010	0,042	0,090	0,113	0,027	0,042	0,056	0,053	0,060	0,126	25,50	0,25	12,00	1,00	11,50	0,11
УО интерстициального отека	0,870	0,004	0,039	0,061	0,114	0,024	0,039	0,078	0,012	0,017	0,023	30,00	0,45	3,50	0,07	8,00	0,04*
Д капилляров, мкм	0,919	0,042	3,860	5,460	6,180	4,590	5,490	6,090	4,835	5,275	6,010	38,00	0,95	12,00	1,00	21,00	0,61
ЯЦО	0,328	0,000	0,020	0,035	0,060	0,020	0,030	0,030	0,020	0,020	0,030	30,50	0,48	7,50	0,29	22,50	0,68
ПСО	0,645	0,000	2,110	2,875	3,540	2,370	4,270	5,300	4,380	7,735	14,135	31,00	0,52	7,00	0,35	17,00	0,35
ТИ	0,794	0,000	0,064	0,083	0,117	0,065	0,086	0,108	0,058	0,084	0,124	37,00	0,90	12,00	1,00	25,00	0,96

### 3.1.1.3. Морфология миокарда ЛЖ больных ИКМП в зоне акинеза

При микроскопическом исследовании миокарда из зоны акинеза стенки ЛЖ больных ИКМП повсеместно встречались гипертрофия и полиморфизм ядер кардиомиоцитов, в 53% сопровождающиеся гиперхроматозом ядер (Рисунок 16). В отличие от нормо- и гипокинетического миокарда стенки ЛЖ больных ИКМП в акинетических участках также повсеместно встречался фиброз разной степени выраженности, в 58% сопровождающиеся инфильтрацией соединительной ткани (Рисунок 16, Рисунок 17).

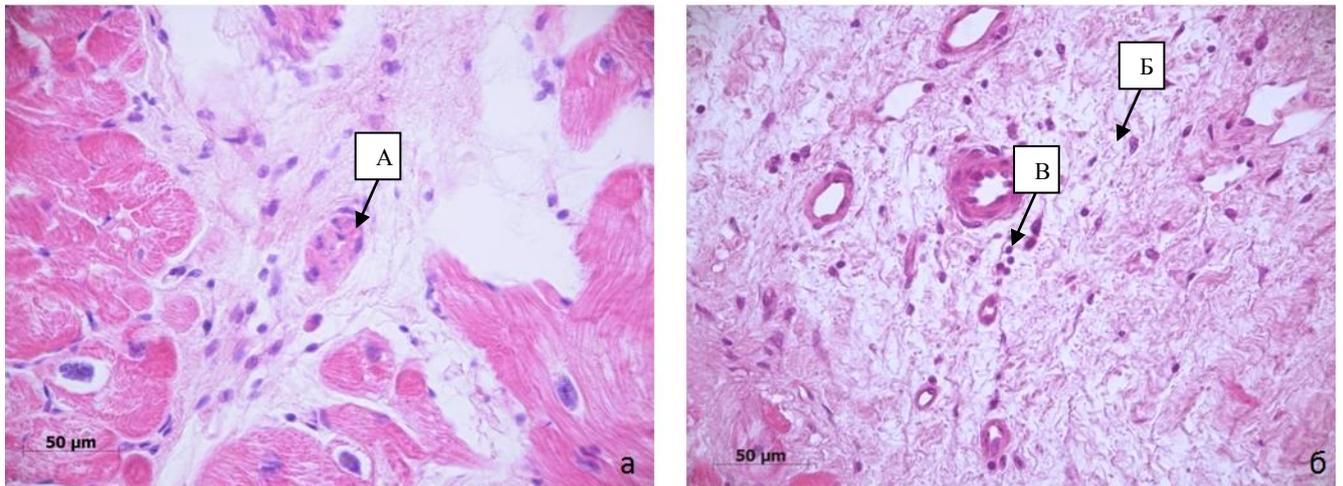


*Рисунок 16. Миокард в зоне акинеза (а, б): полиморфизм, гипертрофия и гиперхроматоз ядер кардиомиоцитов, фиброз разной степени выраженности (А), слабовыраженная лимфоцитарная инфильтрация (Б). Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин.*



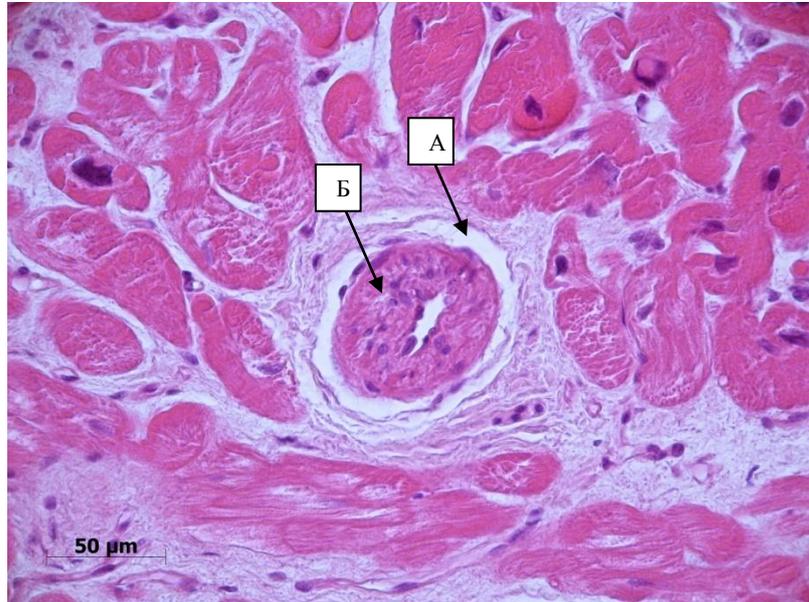
*Рисунок 17. Миокард ЛЖ из зоны акинеза: ярко выраженный фиброз, лимфоцитарно(А)-макрофагальная (Б) инфильтрация. Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин.*

Более, чем у половины пациентов в акинетичном миокарде ЛЖ наблюдались спазм артериол и интерстициальный отек (Рисунок 18).

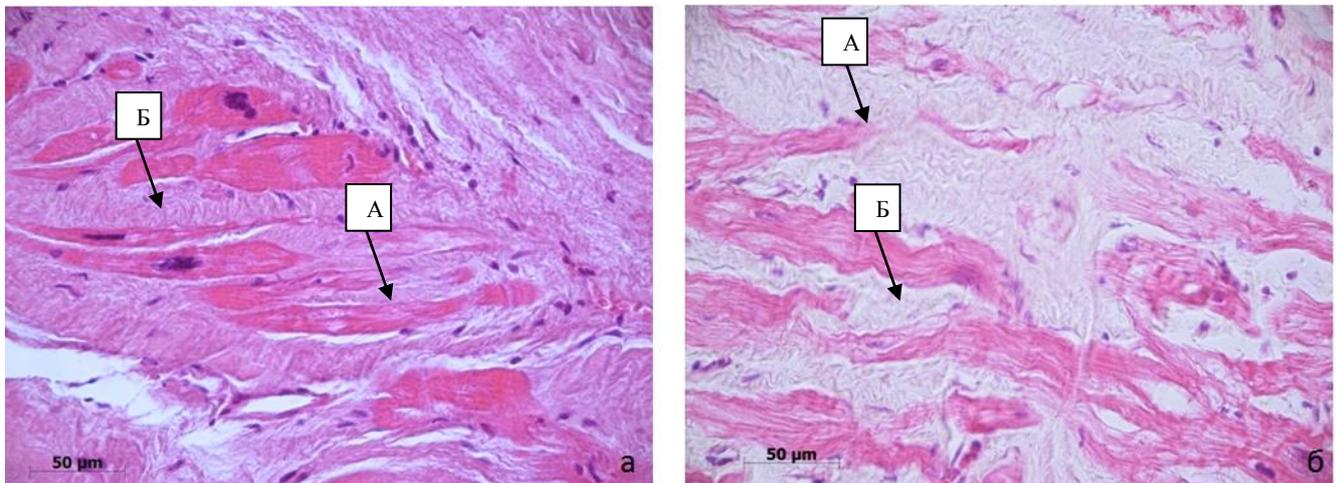


*Рисунок 18. Миокард ЛЖ из зоны акинеза (а, б): спазм артериол (А), интестициальный отек (Б), периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация (В). Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин.*

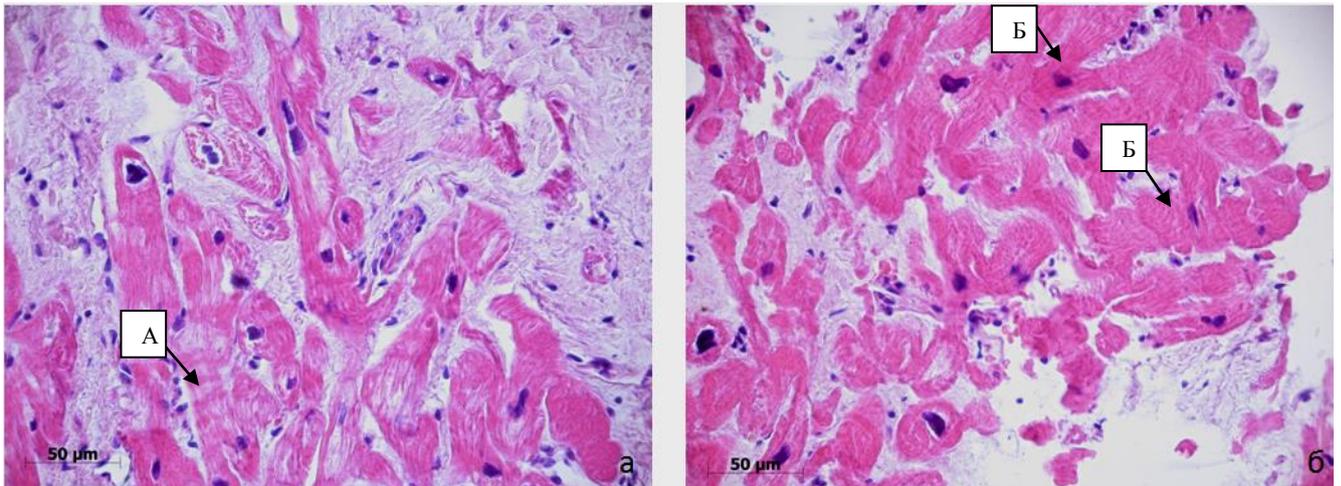
Немного реже встречались гиперплазия гладкомышечных клеток в стенке артериол (Рисунок 19), миоцитоллиз (Рисунок 20), неравномерное окрашивание цитоплазмы, фрагментация и глыбчатый распад кардиомиоцитов (Рисунок 21).



*Рисунок 19. Миокард ЛЖ из зоны акинеза: спазм артериол, периваскулярный отек (А), гиперплазия гладкомышечных клеток в стенке артериолы (Б). Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин.*



*Рисунок 20. Миокард ЛЖ из зоны акинеза (а, б): миоцитоллиз (А), диффузный фиброз (Б). Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин.*



**Рисунок 21. Миокард ЛЖ из зоны акинеза (а, б): неравномерное окрашивание цитоплазмы (А), фрагментация и глыбчатый распад кардиомиоцитов, ветвящиеся кардиомиоциты (Б). Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин.**

Изредка встречались перинуклеарный отёк, звездчатые и ветвящиеся кардиомиоциты (Рисунок 21).

В акинетичном миокарде ЛЖ больных ИКМП, умерших в раннем послеоперационном периоде (30 дней), в отличие от других 2х групп, отмечалось наличие лимфоцитарной инфильтрации, гиперплазия гладкомышечных клеток стенки артериол, миоцитолиз. Однако, статистически значимых различий в частотах встречаемости этих признаков среди групп с различным послеоперационным исходом обнаружено не было.

В акинетичном миокарде ЛЖ статистически достоверно чаще встречается плексиморфный кардиомиофиброз у больных I группы, нежели во II группе, а расширение перикапиллярных пространств чаще возникало в III группе по сравнению со II группой (Таблица 8).

Таблица 8. Частоты встречаемости плексиморфного кардиомиофиброза и расширения перикапиллярных пространств в миокарде ЛЖ из зоны акинеза в группах больных ИКМП с различными послеоперационными исходами

Морфологический критерий	Группа I с неизменной или уменьшенной ФВ через год	Группа II с увеличенной ФВ через год	Группа III пациентов, умерших в раннем послеоперационном периоде
Плексиморфный кардиомиофиброз	7/7 (100%) *	3/8 (37,5%)	2/2 (100%)
Расширение перикапиллярных пространств	2/7 (28,6%)	1/8 (12,5%)	2/2 (100%) *
* - статистически достоверные отличия по сравнению с Группой II при $p < 0,05$ .			

В миокарде ЛЖ из зоны акинеза удельный объем (УО) ядер клеток стромы был больше в I группе ( $0,019 \pm 0,009$ ), чем во II группе ( $0,010 \pm 0,007$ ,  $t=2,506$ ;  $p=0,031$ ). Удельные объемы стромы и перинуклеарного отека в КМЦ, паренхиматозно-стромальное отношение выше, а УО паренхимы ниже в I группе, по сравнению с III группой. Средние значения со стандартными отклонениями, медианы и интерквартильные интервалы морфометрических показателей миокарда стенки ЛЖ из зоны акинеза с результатами проверки на достоверность отличия среди I-III групп представлены в *Таблица 9*. Результаты корреляционного анализа морфометрических показателей миокарда ЛЖ из зоны акинеза больных ИКМП представлены в *Таблица 10*.

Таблица 9. Морфометрические показатели миокарда ЛЖ больных ИКМП из зоны акинеза с результатами проверки на достоверность отличия среди групп с различным послеоперационным исходом

	U – критерий Шапиро- Уилка	P	Группа I (с неизменной или уменьшенной ФВ через год)			Группа II (с увеличенной ФВ через год)			Группа III (умершие в раннем послеоперационном периоде)			Сравнение групп I со II		Сравнение групп I с III		Сравнение групп II с III		
			Среднее	Ст.откл.	Среднее	Ст.откл.	Среднее	Ст.откл.	Среднее	Ст.откл.	t – критерий Стьюдента	p	t – критерий Стьюдента	p	t – критерий Стьюдента	p		
Признаки, имеющие закон распределения достоверно не отличающийся от нормального																		
Д КМЦ, мкм	0,945	0,087	21,9	2,6	20,6	4,2	23,2	5,8	0,827	0,419	-0,533	0,608	-1,025	0,331				
УО паренхимы	0,953	0,153	0,453	0,088	0,508	0,186	0,579	0,115	-0,925	0,367	-2,304	0,041*	-1,075	0,297				
УО ядер КМЦ	0,947	0,098	0,014	0,010	0,020	0,012	0,019	0,012	-1,174	0,259	-0,925	0,374	0,032	0,975				
УО стромы	0,955	0,173	0,358	0,091	0,317	0,178	0,192	0,119	0,692	0,497	2,935	0,013*	1,920	0,072				
УО ядер клеток стромы	0,919	0,015	0,019	0,009	0,010	0,007	0,014	0,015	2,506	0,031*	0,839	0,421	-0,717	0,495				
Д капилляров, мкм	0,944	0,081	4,85	1,51	5,50	0,96	5,20	0,84	-1,037	0,328	-0,540	0,602	0,723	0,482				
ЗПкД, мкм	0,981	0,789	102,445	38,993	118,813	35,713	95,877	34,178	-0,932	0,371	0,335	0,743	1,428	0,178				
Признаки, имеющие закон распределения достоверно отличающийся от нормального			Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	U – критерий Манна- Уитни	p	U – критерий Манна- Уитни	p	U – критерий Манна- Уитни	p	
УО перинуклеарного отека	0,841	0,000	0,012	0,018	0,029	0,012	0,030	0,054	0,035	0,042	0,071	33,0	0,232	6,0	0,017*	30,0	0,166	
УО интерстициального отека	0,875	0,001	0,051	0,052	0,076	0,022	0,034	0,051	0,044	0,063	0,089	26,0	0,086	24,0	1,000	30,0	0,172	
УО капилляров	0,892	0,003	0,039	0,046	0,064	0,036	0,049	0,060	0,047	0,066	0,073	46,5	0,852	15,0	0,245	32,0	0,224	
ЯЦО	0,906	0,007	0,014	0,024	0,044	0,023	0,036	0,057	0,015	0,032	0,052	35,0	0,296	23,0	0,902	41,0	0,585	
ПСО	0,620	0,000	0,910	1,601	1,617	0,934	2,506	3,712	1,805	3,471	6,720	28,0	0,117	8,0	0,038*	32,0	0,224	
ТИ	0,369	0,000	0,087	0,119	0,150	0,054	0,095	0,157	0,089	0,111	0,116	38,0	0,412	17,0	0,383	45,0	0,799	

Таблица 10. Коэффициенты корреляций морфометрических характеристик акинетичного (сверху, справа) и дискинетичного (снизу, слева) миокарда ЛЖ больных ИКМП

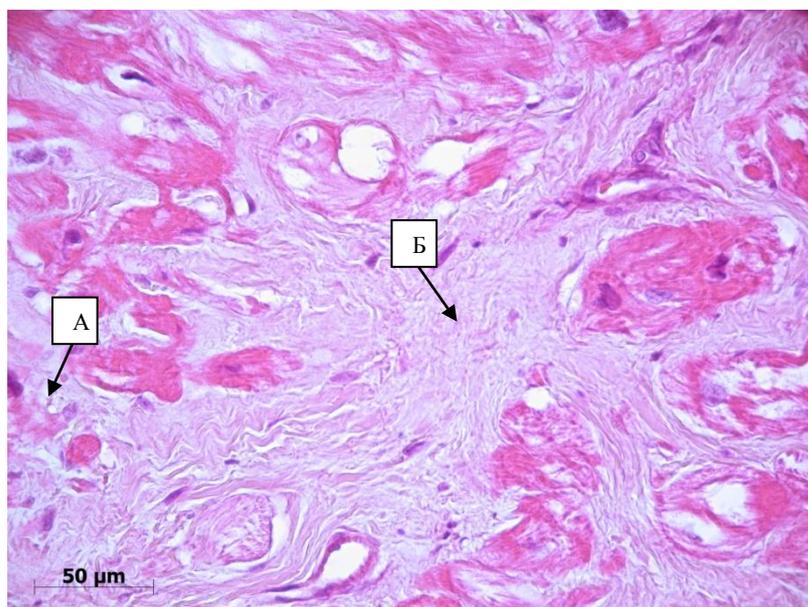
		ДКМЦ	УО паренхимы	УО ядер КМЦ	УО стромы	УО ядер клеток стромы	УО перинуклеарного отека	УО интерстициального отека	УО капилляров	Д капилляров	ЯЦО	ПСО	ТИ	ЗПкД
ДКМЦ	r		0,12	-0,03	-0,14	0,20	0,28	-0,12	-0,15	0,22	-0,09	0,12	-0,15	0,391*
	p		0,50	0,85	0,43	0,26	0,10	0,51	0,41	0,22	0,59	0,51	0,40	0,02
УО паренхимы	r	0,25		0,20	-0,887**	-0,578**	0,30	-0,11	-0,15	0,03	-0,19	0,936**	-0,764**	0,19
	p	0,16		0,26	0,00	0,00	0,09	0,54	0,39	0,86	0,27	0,00	0,00	0,29
УО ядер КМЦ	r	-0,03	0,376*		-0,29	-0,19	0,21	0,12	-0,12	0,27	0,854**	0,26	-0,24	0,29
	p	0,88	0,03		0,09	0,29	0,24	0,49	0,51	0,12	0,00	0,14	0,16	0,10
УО стромы	r	-0,11	-0,864**	-0,401*		0,540**	-0,435*	-0,20	0,01	-0,20	0,06	-0,986**	0,613**	-0,19
	p	0,52	0,00	0,02		0,00	0,01	0,26	0,94	0,25	0,74	0,00	0,00	0,28
УО ядер клеток стромы	r	-0,31	-0,354*	-0,11	0,359*		-0,31	0,01	0,06	-0,30	0,05	-0,560**	0,387*	-0,24
	p	0,08	0,04	0,55	0,04		0,08	0,95	0,72	0,08	0,78	0,00	0,02	0,17
УО перинуклеарного отека	r	-0,14	-0,01	0,09	-0,13	-0,29		-0,04	-0,21	0,546**	0,03	0,403*	-0,400*	0,602**
	p	0,43	0,95	0,61	0,47	0,10		0,80	0,22	0,00	0,89	0,02	0,02	0,00
УО интерстициального отека	r	0,10	-0,32	-0,24	0,05	0,15	-0,366*		0,25	0,17	0,13	0,11	0,26	-0,18
	p	0,57	0,06	0,17	0,79	0,40	0,03		0,16	0,34	0,45	0,55	0,14	0,31
УО капилляров	r	-0,32	-0,24	-0,21	0,23	0,09	0,02	0,03		0,12	0,01	-0,04	0,706**	-0,739**
	p	0,06	0,17	0,23	0,19	0,63	0,91	0,85		0,49	0,97	0,81	0,00	0,00
Д капилляров	r	0,10	-0,24	-0,21	0,24	0,15	0,01	0,24	0,26		0,26	0,15	0,03	0,486**
	p	0,56	0,17	0,22	0,17	0,40	0,94	0,17	0,14		0,13	0,41	0,85	0,00
ЯЦО	r	-0,18	-0,16	0,799**	0,09	0,15	0,08	-0,13	-0,06	-0,02		-0,11	0,08	0,17
	p	0,30	0,36	0,00	0,61	0,40	0,67	0,46	0,73	0,89		0,54	0,67	0,32
ПСО	r	0,22	0,915**	0,31	-0,932**	-0,359*	-0,01	-0,03	-0,19	-0,19	-0,21		-0,657**	0,17
	p	0,21	0,00	0,07	0,00	0,04	0,93	0,87	0,27	0,28	0,23		0,00	0,35
ТИ	r	-0,32	-0,619**	-0,30	0,570**	0,23	-0,01	0,18	0,879**	0,33	0,08	-0,556**		-0,601**
	p	0,06	0,00	0,09	0,00	0,19	0,94	0,30	0,00	0,05	0,66	0,00		0,00
ЗПкД	r	0,32	0,15	0,04	-0,14	-0,05	0,00	0,05	-0,864**	0,18	-0,06	0,11	-0,745**	
	p	0,07	0,38	0,83	0,43	0,80	0,98	0,77	0,00	0,31	0,72	0,52	0,00	

\*. Корреляция значима на уровне 0.05 (2-сторонняя).

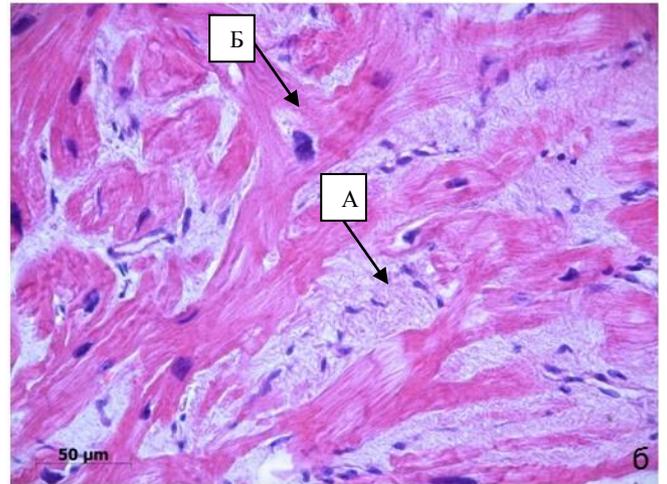
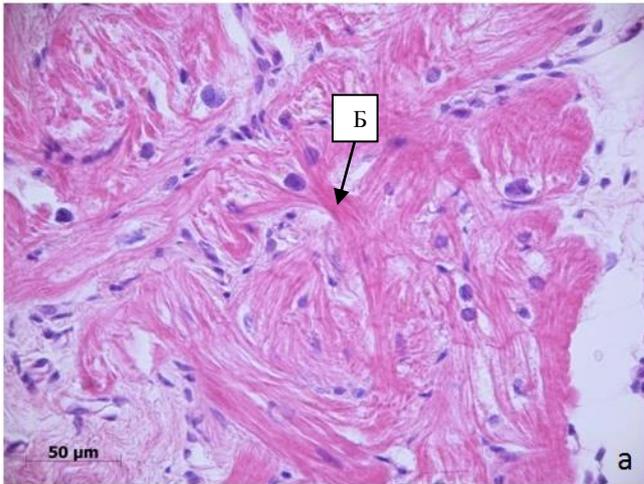
\*\* . Корреляция значима на уровне 0.01 (2-сторонняя).

### 3.1.1.4. Морфология миокарда ЛЖ больных ИКМП в зоне дискинеза

При микроскопическом исследовании миокарда дискинетической стенки ЛЖ больных ИКМП повсеместно встречались гипертрофия и полиморфизм ядер кардиомиоцитов, в 50% сопровождающиеся гиперхроматозом. В отличие от akinetic миокарда ЛЖ больных ИКМП в дискинетическом практически повсеместно встречался плексиморфный кардиомиофиброз (Рисунок 22) и в 70% ветвление волокон кардиомиоцитов (Рисунок 23).

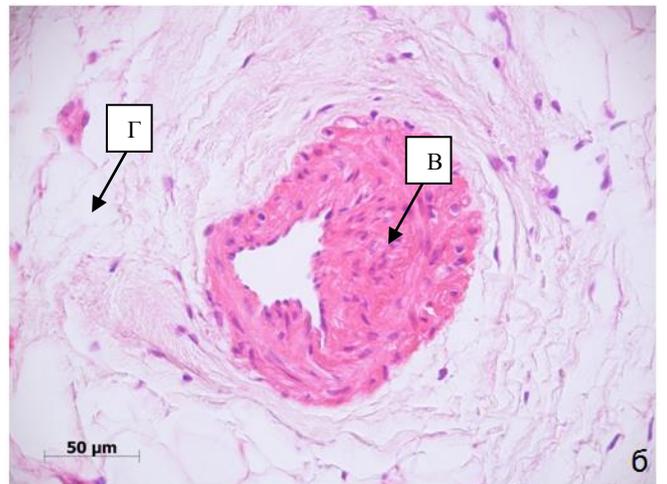
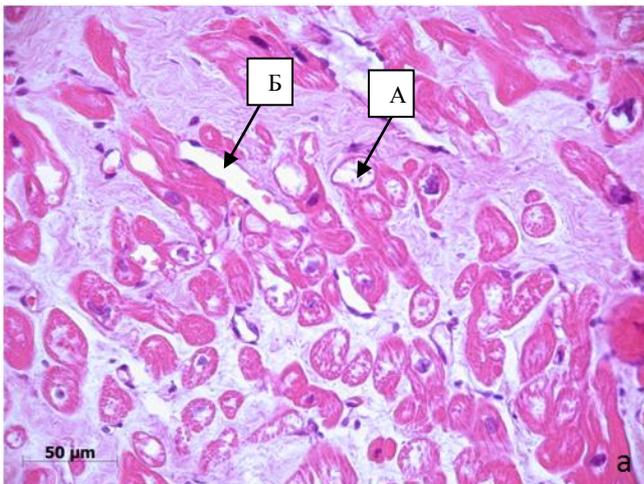


*Рисунок 22. Миокард ЛЖ в участке дискинеза: миоцитоллиз (А), плексиморфный кардиомиофиброз (Б). Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин.*

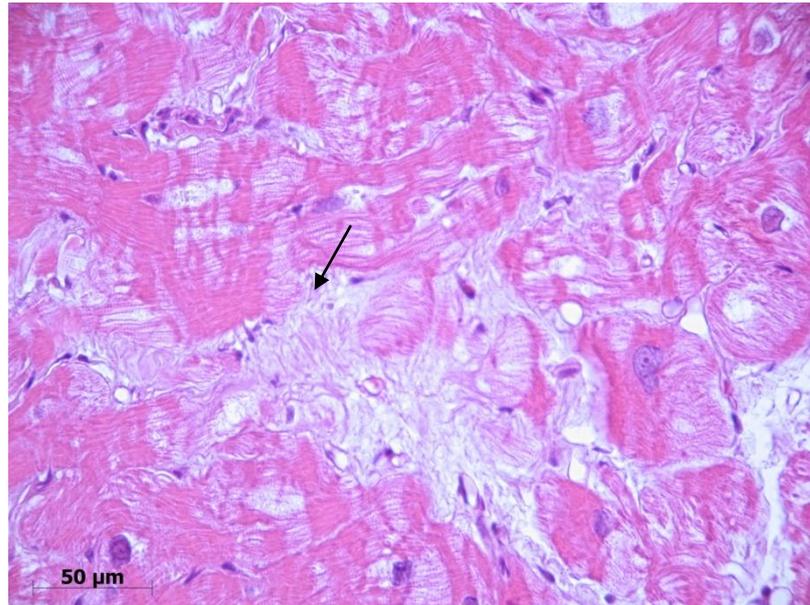


**Рисунок 23.** Миокард ЛЖ в участке дискинеза: диффузный фиброз (А), полиморфизм, гипертрофия и гиперхроматоз ядер, ветвление кардиомиоцитов, звездчатые кардиомиоциты (Б). Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин.

У половины пациентов в дискинетичном миокарде ЛЖ больных ИКМП наблюдался интерстициальный и перинуклеарный отек (Рисунок 24), миоцитолиз, неравномерное уплотнение цитоплазмы (Рисунок 25).



**Рисунок 24.** Миокард ЛЖ в участке дискинеза: а – перинуклеарный отек в КМЦ (А) и интерстициальный отек, расширение капилляров (Б); б – гиперплазия гладкомышечных клеток в стенке артериолы (В), обширный интерстициальный отек (Г). Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин.



**Рисунок 25. Миокард ЛЖ в участке дискинеза: диффузный фиброз, миоцитоллиз (стрелка), неравномерное уплотнение цитоплазмы. Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин.**

В миокарде ЛЖ больных ИКМП из зоны дискинеза, умерших в раннем послеоперационном периоде (30 дней), частота встречаемости перинуклеарного отека статистически достоверно выше, чем у пациентов I группы (Таблица 11).

*Таблица 11. Частоты встречаемости перинуклеарного отека в дискинетичном миокарде ЛЖ в группах больных ИКМП с различными послеоперационными исходами*

Группа I с неизменной или уменьшенной ФВ через год	Группа II с увеличенной ФВ через год	Группа III пациентов, умерших в раннем послеоперационном периоде
1/7 (14,3%)	6/10 (60%)	3/3 (100%)*
* - статистически достоверные отличия по сравнению с I группой при $p < 0,05$ .		

Морфометрия миокарда в зоне дискинеза ЛЖ больных ИКМП показала, что удельный объем (УО) паренхимы и диаметр кардиомиоцитов статистически достоверно были больше в I группе ( $t=2,577$ ;  $p=0,032$  и  $U=7,0$ ;  $p=0,026$ ), составляя –  $0,620 \pm 0,059$  и  $23,0$  ( $23,9-27,2$ ), соответственно, по сравнению с III группой пациентов, умерших в раннем послеоперационном периоде, –  $0,481 \pm 0,130$  и  $19,2$  ( $18,6-20,8$ ). УО стромы меньше во II группе с увеличенной ФВ через год

( $0,209 \pm 0,097$ ), чем в III группе пациентов, умерших в раннем послеоперационном периоде, ( $0,323 \pm 0,115$ ;  $t=-2,244$ ;  $p=0,048$ ). Средние значения со стандартными отклонениями, медианы и интерквартильные интервалы морфометрических показателей миокарда из зоны дискинеза ЛЖ с результатами проверки на достоверность отличия среди I-III групп представлены в *Таблица 12*. Был проведен корреляционный анализ морфометрических показателей миокарда из зоны дискинеза ЛЖ больных ИКМП – результаты представлены в *Таблица 10*.

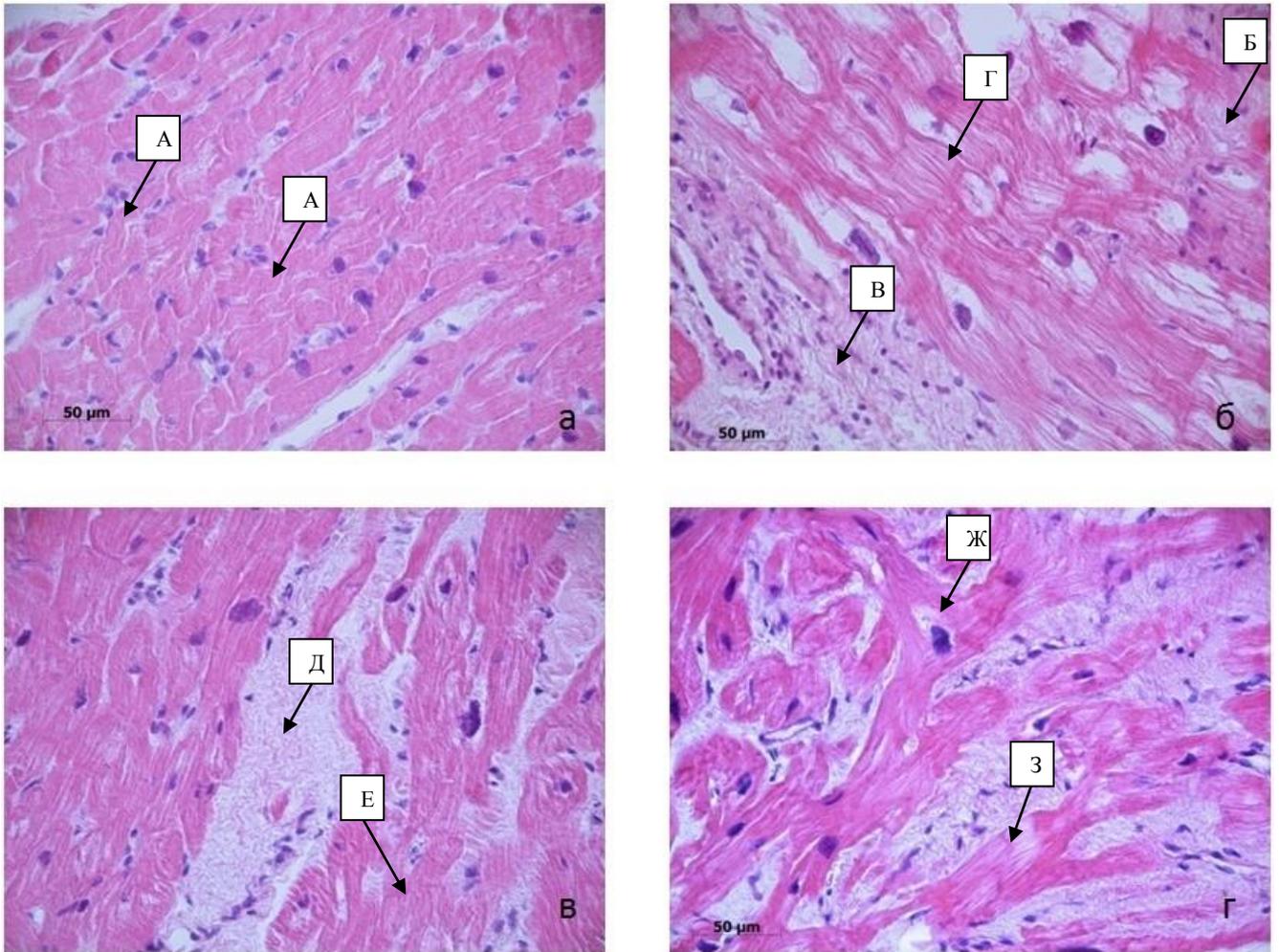
Таблица 12. Морфометрические показатели миокарда из зоны дискинеза ЛЖ больных ИКМП с результатами проверки на достоверность отличия среди групп I - III

	U – критерий Шапиро-Уилка	p	Группа I (с неизменной или уменьшенной ФВ через год)		Группа II (с увеличенной ФВ через год)		Группа III (умершие в раннем послеоперационном периоде)			Сравнение групп I со II		Сравнение групп I с III		Сравнение групп II с III			
			Среднее	Ст.откл.	Среднее	Ст.откл.	Среднее	Ст.откл.	t – критерий Стьюдента	p	t – критерий Стьюдента	p	t – критерий Стьюдента	p			
Признаки, имеющие закон распределения достоверно не отличающийся от нормального																	
УО паренхимы	0,967	0,384	0,620	0,059	0,596	0,122	0,481	0,130	0,606	0,551	2,577	0,032*	1,955	0,076			
УО ядер КМЦ	0,974	0,579	0,023	0,006	0,020	0,009	0,019	0,006	0,927	0,368	1,312	0,214	0,385	0,705			
УО стромы	0,941	0,067	0,192	0,075	0,209	0,097	0,323	0,115	-0,449	0,660	-2,516	0,030*	-2,244	0,048*			
УО ядер клеток стромы	0,953	0,153	0,008	0,004	0,011	0,006	0,015	0,006	-1,279	0,219	-2,421	0,034*	-1,304	0,214			
УО капилляров	0,956	0,188	0,054	0,010	0,055	0,022	0,058	0,019	-0,153	0,880	-0,569	0,583	-0,382	0,708			
ЯЦО	0,98	0,784	0,037	0,008	0,034	0,015	0,039	0,009	0,410	0,687	-0,608	0,555	-0,902	0,379			
Признаки, имеющие закон распределения достоверно отличающийся от нормального			Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	U – критерий Манна-Уитни	p	U – критерий Манна-Уитни	p	U – критерий Манна-Уитни	p
ДКМЦ, мкм	0,906	0,006	23,0	23,9	27,2	19,2	21,5	25,2	18,6	19,2	20,8	34,0	0,287	7,0	0,026*	32,0	0,224
УО перинуклеарного отека	0,712	0,000	0,019	0,028	0,038	0,009	0,026	0,033	0,006	0,012	0,047	39,0	0,476	18,0	0,434	41,0	0,572
УО интерстициального отека	0,904	0,006	0,041	0,075	0,093	0,028	0,047	0,081	0,034	0,048	0,066	37,0	0,400	19,0	0,535	48,5	0,985
Д капилляров, мкм	0,919	0,015	5,315	5,640	6,687	4,900	5,545	6,150	4,905	5,720	5,875	42,0	0,636	20,0	0,620	45,5	0,812
ПСО	0,903	0,005	2,570	3,785	4,953	1,764	2,738	4,508	0,894	1,174	2,707	42,0	0,636	8,0	0,038*	23,0	0,056
ТИ	0,930	0,031	0,074	0,088	0,099	0,067	0,075	0,119	0,103	0,133	0,151	48,0	0,971	12,0	0,128	30,0	0,172
ЗПкД, мкм	0,925	0,022	99,235	109,672	123,451	84,286	108,828	135,570	78,263	100,462	126,199	44,0	0,743	17,0	0,383	43,0	0,689

### **3.1.2. Зависимость морфологических изменений и сократительной способности миокарда ЛЖ**

Мы предприняли попытку выяснить морфологический субстрат, обеспечивающий степень нарушения локальной сократимости, определяемой на ЭхоКГ исследовании.

Нормокинетичные участки миокарда ЛЖ больных ИКМП характеризовались полиморфизмом и гипертрофией ядер кардиомиоцитов, наличием участков перерастяжений волокон, малым количеством соединительной ткани. В зонах гипокинеза утолщаются прослойки соединительной ткани между миокардиальными волокнами и вокруг сосудов, появляются перинуклеарный отек, цитоплазма кардиомиоцитов окрашивается неравномерно, можно отметить незначительное утолщение эндокарда (*Рисунок 26*).



**Рисунок 26. Миокард ЛЖ: а – из зоны нормокинеза, полиморфизм и гипертрофия ядер кардиомиоцитов, волнообразная деформация волокон (А); б – из зоны гипокинеза, слабовыраженный диффузный фиброз (Б), периваскулярный фиброз (В), неравномерное окрашивание цитоплазмы кардиомиоцитов (Г); в – из зоны akinеза, «лакунарный» фиброз (Д), ветвление кардиомиоцитов (Е); г – из зоны дискинеза, диффузный фиброз, звездчатые кардиомиоциты (Ж), неравномерное уплотнение цитоплазмы (З). Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин.**

В зонах akinеза, помимо диффузного фиброза, участки разрастания соединительной ткани образуют «лакуны», общее количество кардиомиоцитов снижается за счет миоцитолита с необратимыми изменениями и замещением на соединительную ткань. При этом оставшиеся кардиомиоциты повреждены в меньшей степени, чем кардиомиоциты в зонах гипокинеза. За счет процессов

регенерации появляется больше ветвлений миокардиальных волокон и звездчатых кардиомиоцитов. Эндокард утолщен.

В зонах а- и дискинеза встречается гиперплазия гладкомышечных клеток стенок артериол. В дискинетичных участках миокарда ЛЖ больных ИКМП фиброз ярко выражен, в кардиомиоцитах обнаруживаются вакуолизация и неравномерное окрашивание цитоплазмы, фрагментация и «расщепление» миокардиальных волокон. В эндокарде таких участков появляются капилляры и более крупные сосуды, нередко воспалительная инфильтрация.

Однако, далеко не всегда функциональное состояние миокарда по данным посегментарного ультразвукового исследования ЛЖ и описанная выше морфологическая картина соответствуют друг другу, что можно объяснить сложностью соотнесения ультразвукового сегмента и зоны забора биопсийного материала во время операции.

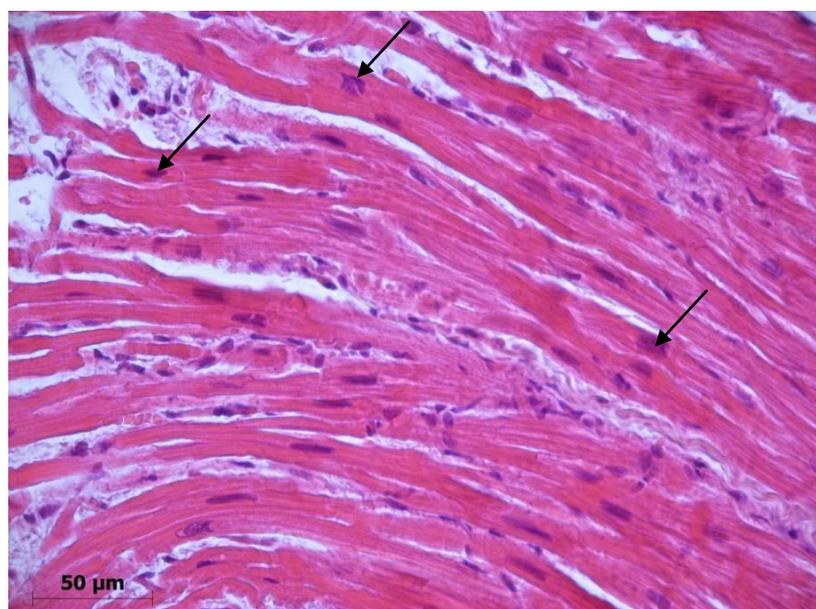
Тем не менее, помимо вышеописанных изменений можно отметить, что кинезия участка миокарда зависит от наличия и степени фиброза эндокарда (чем больше соединительной ткани в эндокарде, тем ниже сократительная способность данного сегмента). Обнаружены также статистически значимые корреляционные связи кинезии сегмента в ряду нормо-гипо-а-дискинез с удельным объемом паренхимы ( $r=-0,205$ ,  $p=0,02$ ), удельным объемом стромы ( $r=0,310$ ,  $p<0,001$ ) и удельным объемом внутриклеточного отека ( $r=-0,216$ ,  $p = 0,02$ ).

### **3.1.3. Морфология миокарда ушка правого предсердия больных ИКМП**

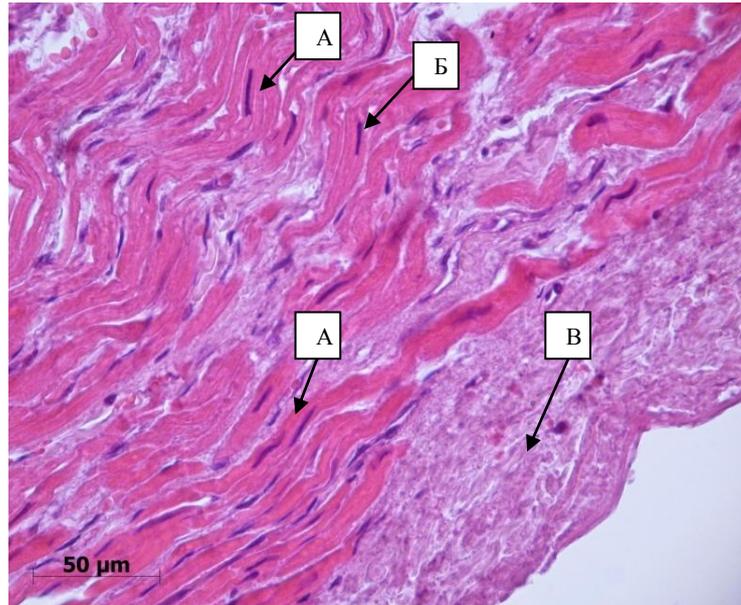
Во время канюляции правого предсердия при установке аппарата искусственного кровообращения проводят атриотомию, что делает доступным

миокард ушка правого предсердия для биопсии. Несмотря на анатомическую и функциональную отдаленность миокарда УПП от зон ЛЖ с нарушениями сократимости, можно предположить вовлеченность этого отдела сердца. В связи с этим, изменения морфологии миокарда правого предсердия может стать предиктором неблагоприятных послеоперационных исходов ИКМП.

При микроскопическом исследовании миокарда УПП 36 больных ИКМП повсеместно встречалась гипертрофия и полиморфизм ядер кардиомиоцитов (*Рисунок 27*), признаки перерастяжения волокон: волнообразная деформация, палочковидные ядра (*Рисунок 28*).

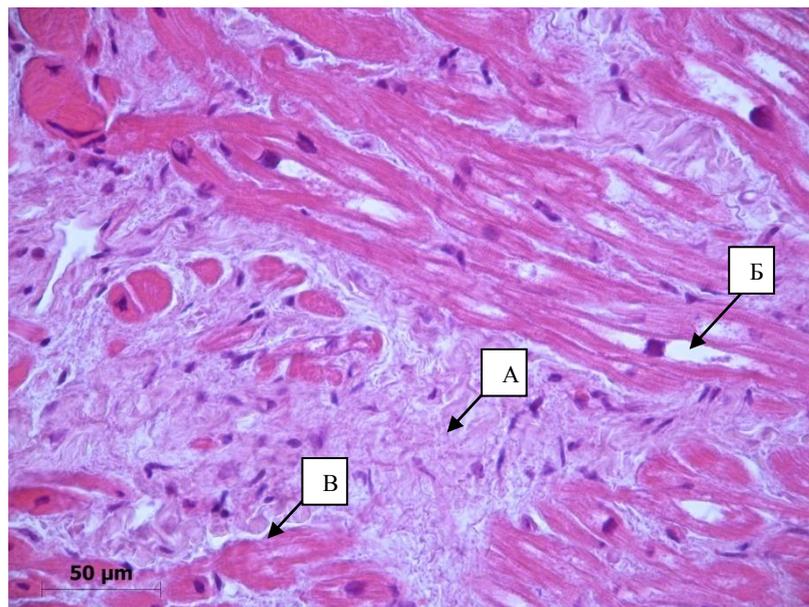


*Рисунок 27. Миокард УПП: гипертрофия, полиморфизм и гиперхроматоз ядер кардиомиоцитов (стрелки). Незначительный фиброз. Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин.*



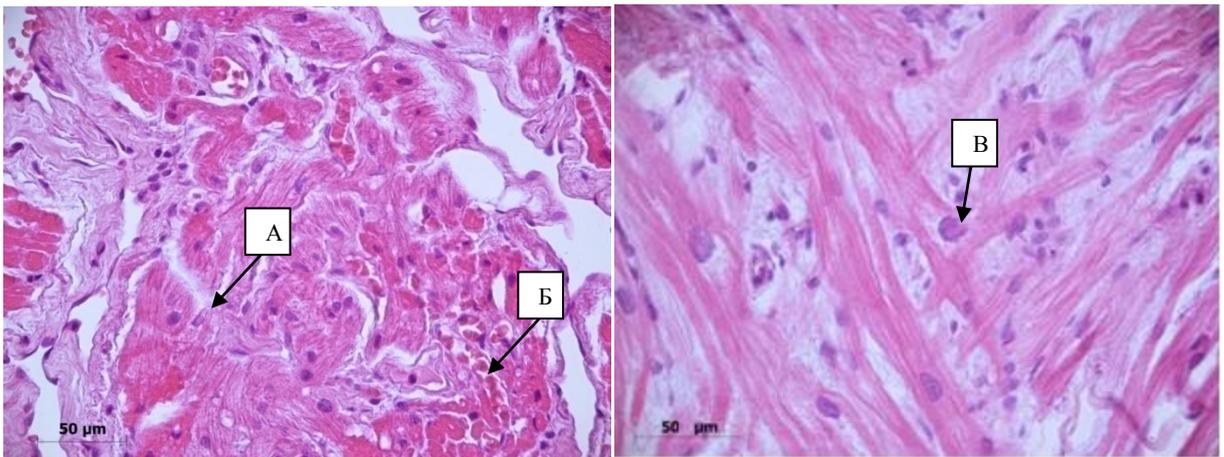
**Рисунок 28. Миокард УПП: волнообразная деформация (А) и вытянутые (полочковидные) ядра кардиомиоцитов (Б). Незначительный фиброз. Эндокард утолщен (В). Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин.**

Более чем у половины пациентов в миокарде УПП наблюдались: фиброз разной степени выраженности, внутриклеточный и интерстициальный отек, гиперхроматоз ядер кардиомиоцитов, неравномерное окрашивание цитоплазмы и глыбчатый распад кардиомиоцитов (Рисунок 29).

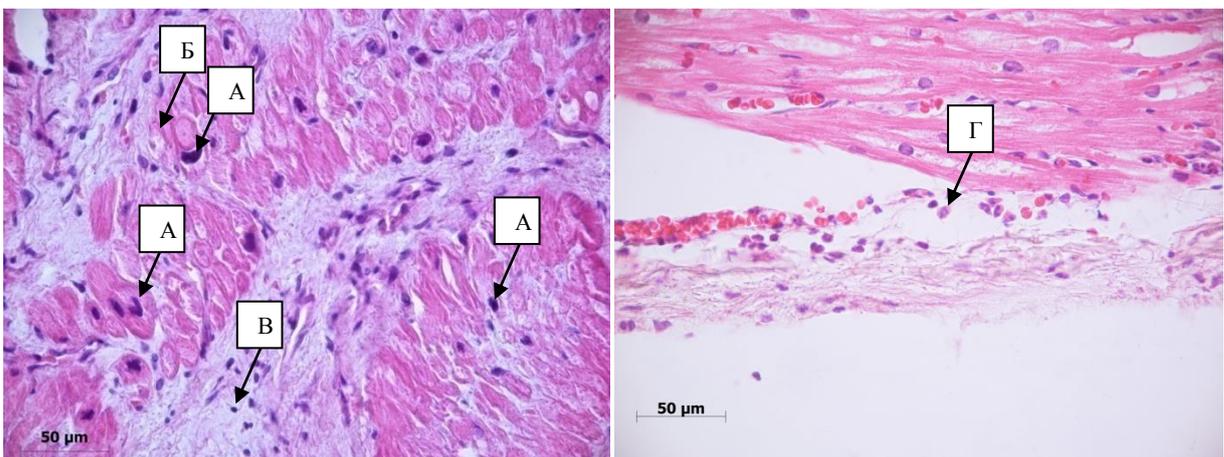


**Рисунок 29. Миокард УПП: плексиморфный кардиофиброз (А), перинуклеарный отек в КМЦ (Б), контрактуры кардиомиоцитов (В). Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин.**

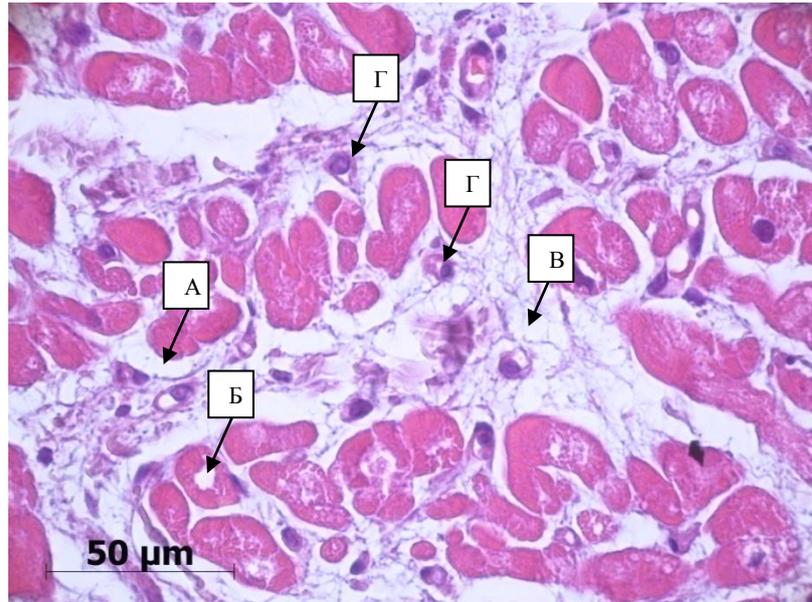
В отдельных случаях встречались кариолизис, лизис миокардиальных волокон, звездчатые кардиомиоциты (Рисунок 30), дисконкомплексация миокардиальных волокон (Рисунок 33), спазм артериол, незначительный инфильтрат (Рисунок 31), выбухание ядер эндотелиоцитов в просвет капилляров (Рисунок 32), гиперемия и утолщение эндокарда (Рисунок 28).



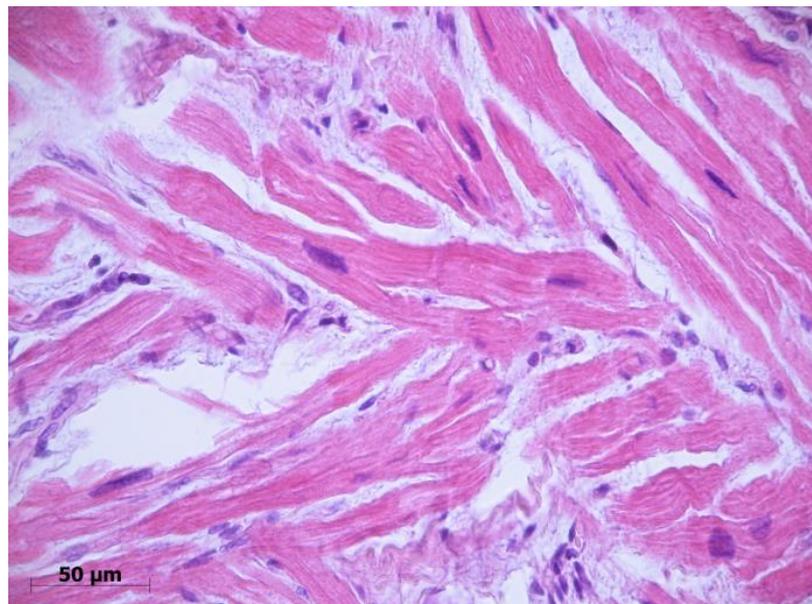
**Рисунок 30.** Миокард УПП: лизис миокардиальных волокон (А), полнокровие капилляров (Б), звездчатые кардиомиоциты (В). Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин.



**Рисунок 31.** Миокард УПП: полиморфизм ядер кардиомиоцитов (А), лизис миокардиальных волокон (Б), фиброз, незначительный лимфоцитарный (В) или нейтрофильный (Г) периваскулярный инфильтрат. Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин.



*Рисунок 32. Миокард УПП: расширение перикапиллярных пространств (А), перинуклеарный отек в КМЦ (Б) и интерстициальный отек (В), выбухание ядер эндотелиоцитов в просвет капилляров (Г). Ув. 630. Окраска: гематоксилин-эозин.*



*Рисунок 33. Миокард УПП: дискомплексация миокардиальных волокон (нарушение слоистого строения). Ув. 400. Окраска: гематоксилин-эозин.*

Сочетание лейкоцитарного инфильтрата, выраженного фиброза, контрактур или миоцитолиза при визуальной оценке воспринимались как неблагоприятный прогностический фактор, но только гиперхроматоз и лизис ядер кардиомиоцитов

встречался статистически достоверно чаще в III группе пациентов, по сравнению со II группой (Таблица 13).

Таблица 13. Частоты встречаемости кариолизиса и гиперхроматоза ядер КМЦ в миокарде УПП больных ИКМП в группах с различными послеоперационными исходами

Морфологический критерий	Группа I (с неизменной или уменьшенной ФВ через год)	Группа II (с увеличенной ФВ через год)	Группа III (умершие в раннем послеоперационном периоде)
Кариолизис	3/7 (43%)	0/10 (0%)	2/3 (67%)*
Гиперхроматоз ядер кмц	2/7 (29%)	0/10 (0%)	2/3 (67%)*
* - статистически достоверные отличия по сравнению со II группой при $p < 0,05$ .			

Морфометрия миокарда ушка правого предсердия больных ИКМП показала, что удельный объем (УО) ядер клеток стромы статистически достоверно ниже в I группе с неизменной или уменьшенной ФВ через год после операции (0,021 (0,015-0,033)), по сравнению со II группой, у которой ФВ увеличилась (0,012 (0,006-0,017),  $U=19,5$ ;  $p=0,017$ ). При этом ядерно-цитоплазматическое отношение в кардиомиоцитах I группы была достоверно выше (0,062±0,022), чем в III группе пациентов, умерших в раннем послеоперационном периоде (0,042±0,010;  $t=2,331$ ;  $p=0,035$ ). Трофический индекс был достоверно выше во II группе (0,137±0,047), по сравнению с III группой (0,093±0,039;  $t=2,321$ ;  $p=0,03$ ). Средние значения со стандартными отклонениями, медианы и интерквантильные интервалы морфометрических показателей с результатами проверки на достоверность отличия среди групп I-III представлены в Таблица 14.

Корреляционный анализ (Таблица 15) показал наличие прямой статистической зависимости средней силы ( $r=0,378$ ;  $p=0,03$ ) диаметра кардиомиоцитов (ДКМЦ) и удельного объема внутриклеточного отека (УОвн.клОтёка), обратной статистической зависимости средней силы ( $r=-0,451$ ;  $p=0,01$ ) между УО паренхимы и диаметром капилляров (Д кап), обратной

статистической зависимости средней силы ( $r=-0,443$ ;  $p=0,001$ ) между УО стромы и УО капилляров. Данные корреляционные зависимости можно трактовать следующим образом: увеличение диаметра кардиомиоцитов обусловлено не только гипертрофией кардиомиоцитов, но и внутриклеточным отеком, при этом гипертрофия кардиомиоцитов, которая является единственным механизмом увеличения удельного объема паренхимы миокарда, в сочетании с увеличением жесткости стромы, приводит к сдавлению капилляров и уменьшению их диаметра, а разрастание соединительной ткани протекает без пропорционального увеличения удельного объема капилляров.

Таблица 14. Морфометрические показатели миокарда УПП больных ИКМП с результатами проверки на достоверность отличия среди групп I - III

	U – критерий Шапиро-Уилка	p	Группа I (с неизменной или уменьшенной ФВ через год)			Группа II (с увеличенной ФВ через год)			Группа III (пациенты, умершие в раннем послеоперационном периоде)			Сравнение групп I со II		Сравнение групп I с III		Сравнение групп II с III	
			Среднее	Ст.откл.	Среднее	Ст.откл.	Среднее	Ст.откл.	Среднее	Ст.откл.	t – критерий Стьюдента	p	t – критерий Стьюдента	p	t – критерий Стьюдента	p	
Признаки, имеющие закон распределения достоверно не отличающийся от нормального																	
ДКМЦ, мкм	0,920	0,065	11,5	2,5	14,4	3,1	13,5	1,5	-2,067	0,052	-1,928	0,074	0,799	0,433			
УО паренхимы	0,976	0,827	0,544	0,110	0,536	0,059	0,592	0,078	0,223	0,825	-1,031	0,320	-2,006	0,057			
УО ядер КМЦ	0,949	0,277	0,034	0,015	0,032	0,016	0,025	0,006	0,174	0,864	1,626	0,126	1,382	0,181			
УО стромы	0,946	0,243	0,258	0,132	0,195	0,086	0,215	0,097	1,348	0,193	0,762	0,459	-0,511	0,615			
УО интерстициального отека	0,925	0,084	0,048	0,031	0,089	0,054	0,051	0,021	-1,883	0,074	-0,225	0,825	2,043	0,053			
УО капилляров	0,960	0,468	0,060	0,029	0,074	0,026	0,056	0,025	-1,152	0,263	0,350	0,732	1,737	0,096			
Д капилляров, мкм	0,950	0,299	6,00	1,28	5,59	0,98	5,26	0,74	0,839	0,411	1,470	0,164	0,879	0,389			
ЯЦО	0,928	0,098	0,062	0,022	0,061	0,029	0,042	0,010	0,053	0,958	2,331	0,035*	1,874	0,074			
ТИ	0,961	0,487	0,112	0,050	0,137	0,047	0,093	0,039	-1,116	0,278	0,848	0,411	2,321	0,030*			
Признаки, имеющие закон распределения достоверно отличающийся от нормального			Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	U – критерий Манна-Уитни	p	U – критерий Манна-Уитни	p	U – критерий Манна-Уитни	p
УО ядер клеток стромы	0,911	0,044	0,015	0,021	0,033	0,006	0,012	0,017	0,012	0,018	0,021	19,5	0,017*	19,0	0,185	41,5	0,121
УО перинуклеарного отека	0,775	0,000	0,013	0,030	0,048	0,019	0,033	0,085	0,030	0,039	0,049	44,0	0,569	26,0	0,560	65,5	0,905
ПСО	0,878	0,009	1,54	2,17	3,67	2,10	3,02	4,40	2,58	3,13	3,98	39,0	0,368	25,0	0,491	67,0	0,976
ЗПкД, мкм	0,830	0,001	82,8	106,6	128,2	55,9	87,2	96,2	78,1	109,0	116,1	33,0	0,185	31,0	0,958	47,0	0,222

Таблица 15. Коэффициенты корреляций морфометрических характеристик миокарда УПП больных ИКМП

		УО паренхимы	УО ядер КМЦ	УО стромы	УО ядер клеток стромы	УО перинуклеарного отека	УО интерстициального отека	УО капилляров	Д капилляров	ЯЦО	ПСО	ТИ	ЗПкД
ДКМЦ	r	0,23	-0,30	-0,514**	-0,17	0,378*	0,11	0,10	0,01	-0,34	0,495**	-0,05	-0,08
	p	0,19	0,09	0,00	0,36	0,03	0,54	0,56	0,94	0,05	0,00	0,79	0,67
УО паренхимы	r	1,00	0,09	-0,711**	0,04	0,29	-0,355*	0,05	-0,451**	-0,18	0,786**	-0,374*	-0,16
	p		0,63	0,00	0,81	0,11	0,04	0,78	0,01	0,31	0,00	0,03	0,37
УО ядер КМЦ	r		1,00	-0,20	0,12	0,12	-0,23	0,19	0,08	0,947**	0,15	0,23	-0,17
	p			0,26	0,49	0,51	0,20	0,28	0,68	0,00	0,39	0,19	0,34
УО стромы	r			1,00	0,32	-0,505**	0,03	-0,443**	0,14	-0,01	-0,981**	-0,10	0,419*
	p				0,07	0,00	0,85	0,01	0,44	0,94	0,00	0,57	0,02
УО ядер клеток стромы	r				1,00	-0,362*	-0,31	-0,478**	0,01	0,10	-0,26	-0,425*	0,408*
	p					0,04	0,08	0,00	0,95	0,56	0,15	0,01	0,02
УО перинуклеарного отека	r					1,00	-0,29	0,07	-0,10	0,07	0,495**	-0,05	-0,01
	p						0,10	0,71	0,58	0,68	0,00	0,80	0,94
УО интерстициального отека	r						1,00	-0,07	0,33	-0,14	-0,07	0,11	0,19
	p							0,71	0,06	0,43	0,69	0,56	0,29
УО капилляров	r							1,00	0,17	0,17	0,346*	0,857**	-0,914**
	p								0,36	0,33	0,05	0,00	0,00
Д капилляров	r								1,00	0,20	-0,22	0,399*	0,16
	p									0,25	0,22	0,02	0,36
ЯЦО	r									1,00	-0,06	0,33	-0,12
	p										0,75	0,06	0,50
ПСО	r										1,00	-0,01	-0,356*
	p											0,95	0,04
ТИ	r											1,00	-0,722**
	p												0,00

\*. Корреляция значима на уровне 0.05 (2-сторонняя).

\*\*. Корреляция значима на уровне 0.01 (2-сторонняя).

### 3.1.4. Фенотипирование инфильтрата

По данным В.А. Казакова (2009-2011 гг.) повторное remodelирование сердца в послеоперационном периоде у больных ИКМП, как правило, развивается у тех пациентов, в миокарде которых идентифицируется воспалительная инфильтрация, являющаяся признаком миокардита ( $> 14$  клеток на квадратный миллиметр). В наших исследованиях инфильтрат идентифицировался у пациентов I и II групп. Для фенотипирования клеток инфильтрата было проведено иммуногистохимическое исследование. Оценивались следующие CD-маркеры: CD20, CD68, CD3, CD8, CD4.

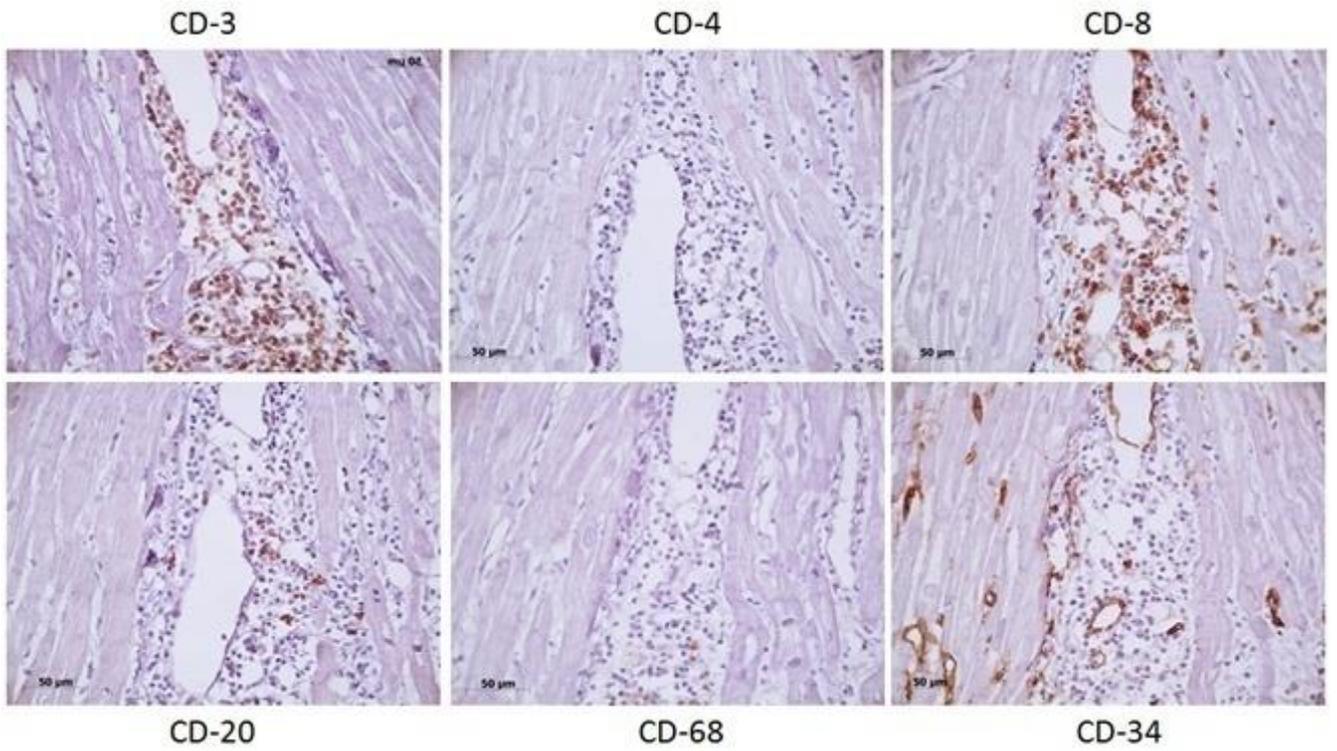
Гуморальный иммунный ответ является основой антитоксического, антибактериального и антигрибкового иммунитета. Основными эффекторными клетками гуморального иммунного ответа являются В-лимфоциты (CD20+).

Клеточный иммунный ответ формируется в основном на антигены вирусов, опухолевых клеток и пересаженных чужеродных клеток. Основными эффекторными клетками в данном случае являются Т-лимфоциты (CD3+): CD8+ - цитотоксические Т-лимфоциты и Т-хелперы с фенотипом CD4+.

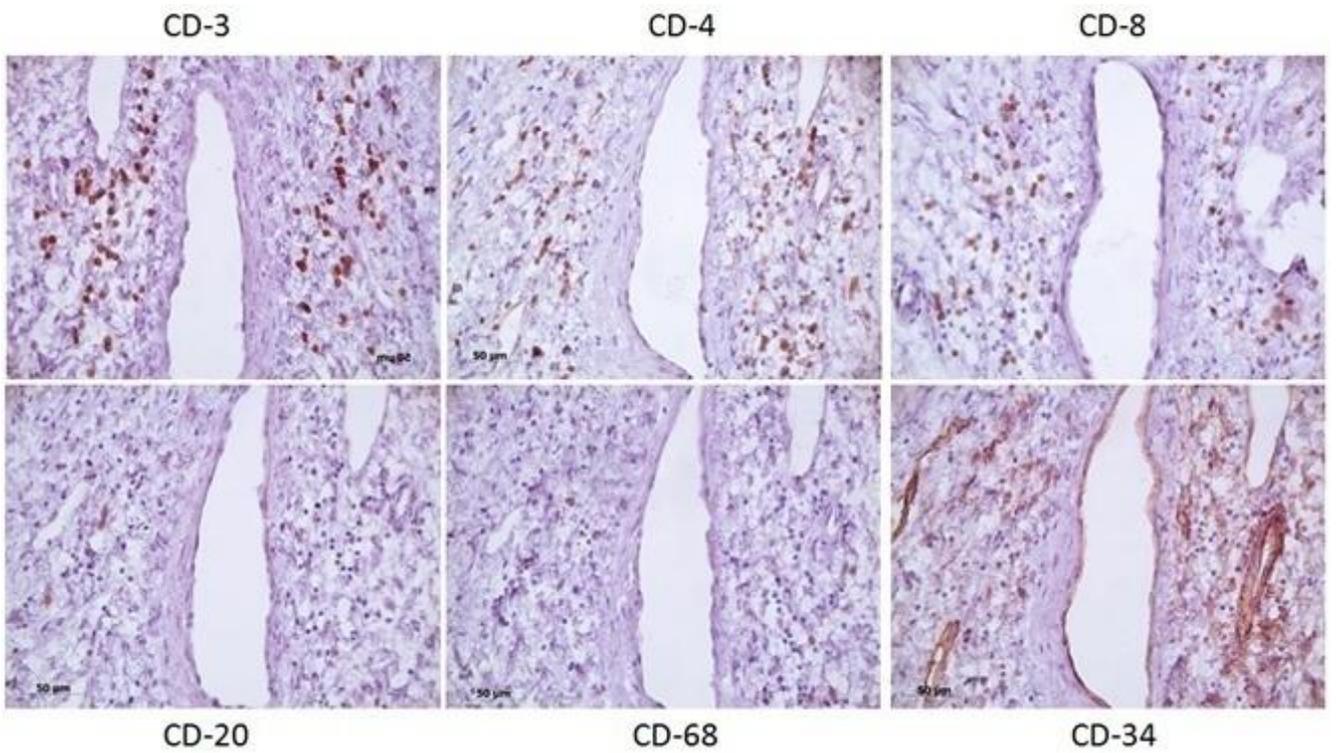
Моноциты, макрофаги и дендритные клетки выявлялись как CD68+ клетки.

По результатам иммуногистохимического исследования можно сделать вывод, что выявленный нами инфильтрат в миокарде имеет Т-клеточную природу (*Рисунок 34, Рисунок 35*).

Немногочисленные литературные источники, в которых упоминается проведение ИГХ исследования инфильтрата миокарда, как способа подтверждения его наличия у больных ИКМП, также свидетельствуют в пользу преобладания CD-3+, CD-68+ и CD-45+ клеток.



*Рисунок 34. Периваскулярный инфильтрат в группе II с увеличившейся ФВ через год после операции. Ув. 400.*

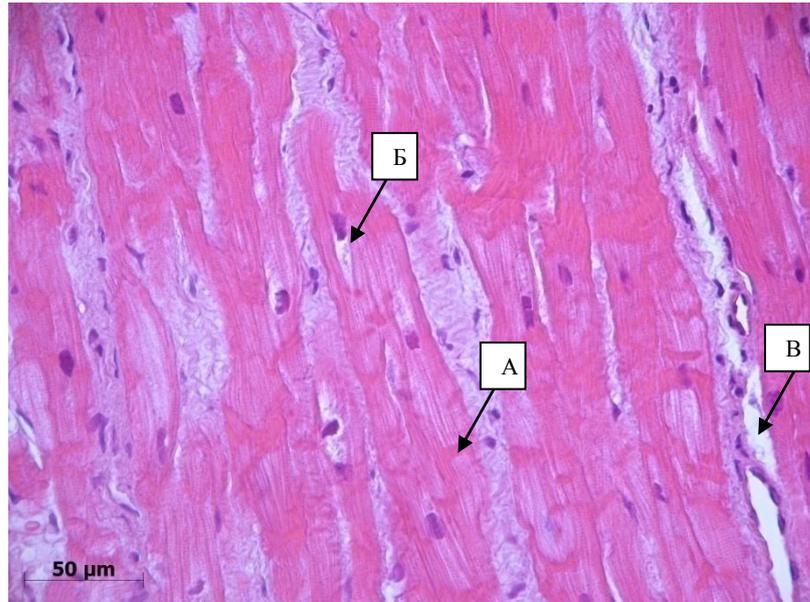


*Рисунок 35. Периваскулярный инфильтрат в группе I с неизменной или уменьшенной ФВ через год после операции. Ув.400.*

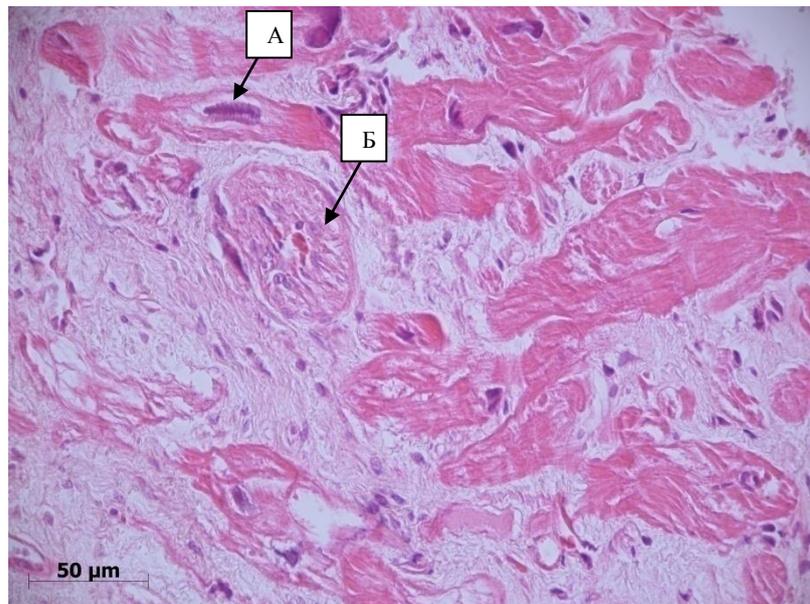
### 3.1.5. Влияние пластики митрального клапана на выживаемость больных ИКМП в раннем послеоперационном периоде

Во время проведения операции вентрикулопластики по V. Dog в сочетании с аортокоронарным шунтированием по показаниям проводилась пластика митрального клапана опорным кольцом (13 из 36 человек, из которых 6 умерли в раннем послеоперационном периоде и составили 1 группу, оставшиеся 7 человек – 2 группу). Данная категория больных характеризуется повышенной смертностью (6-10%) и была проанализирована нами отдельно [2, 48, 120, 108]. Нами была проведена оценка морфологических характеристик миокарда УПП и ЛЖ как предикторов ранней послеоперационной смертности у больных ИКМП с пластикой митрального клапана.

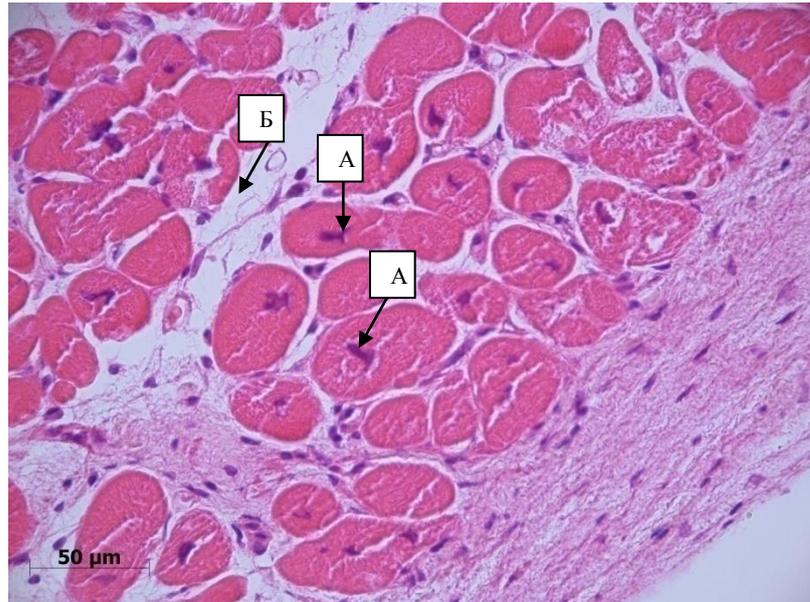
В ходе исследования интраоперационных биопсий миокарда ЛЖ и УПП повсеместно отмечали признаки сегментарных и субсегментарных контактур кардиомицитов (*Рисунок 36*), перинуклеарную вакуолизацию (*Рисунок 37*), гипертрофию и нередко гиперхроматоз ядер кардиомиоцитов (*Рисунок 37, Рисунок 38*), диссоциацию и фрагментацию кардиомиоцитов, диффузный и периваскулярный кардиосклероз (*Рисунок 36, Рисунок 37*), отек стромы и расширение перикапиллярных пространств (*Рисунок 38*).



*Рисунок 36. Миокард задней стенки ЛЖ: контрактуры (А), гипертрофия ядер кардиомиоцитов, диффузный фиброз, перинуклеарный отек КМЦ (Б) и периваскулярный отек (В). Окраска: гематоксилин-эозин. Ув. 400.*



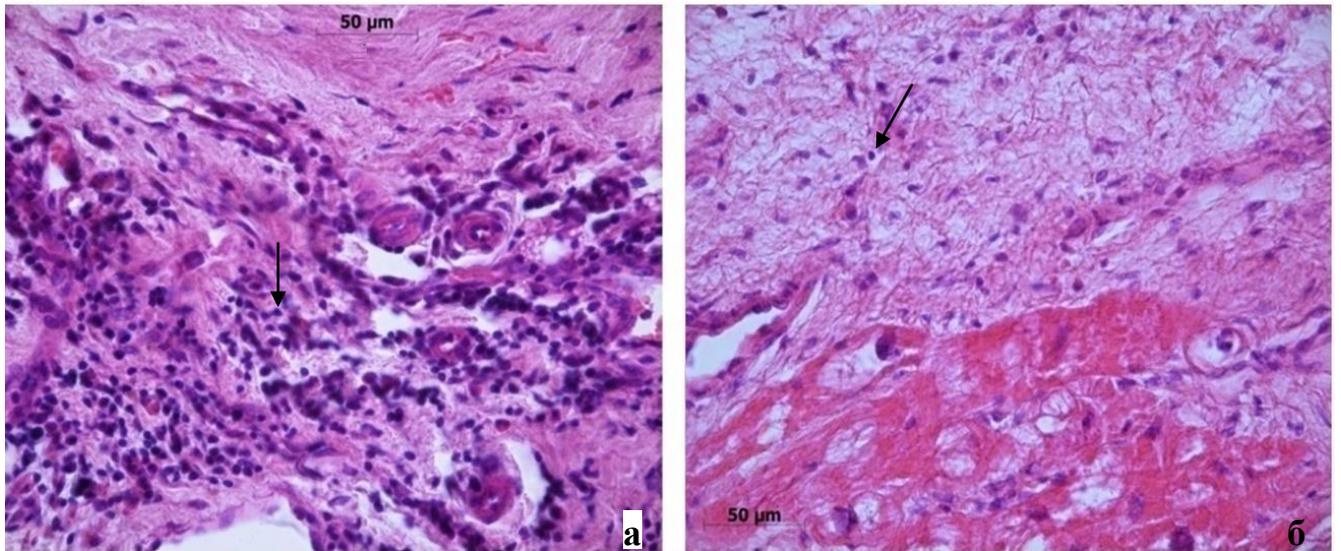
*Рисунок 37. Миокард задней стенки ЛЖ: плексиморфный кардиофиброз, перинуклеарный отек КМЦ (А), гиперплазия стенки артериолы (Б). Окраска: гематоксилин-эозин. Ув. 400.*



**Рисунок 38. Миокард боковой стенки ЛЖ: уродливые ядра кардиомиоцитов (А), интерстициальный отек (Б). Окраска: гематоксилин-эозин. Ув. 400.**

В миокарде ЛЖ больных ИКМП с пластикой митрального клапана в 100% случаев определялась в разной степени выраженная инфильтрация круглоядерными клетками. Однако, у пациентов, умерших в раннем послеоперационном периоде (1 группа), инфильтрация была более интенсивная и обнаруживалась во всех исследуемых участках стенки сердца, в том числе, в УПП, тогда как у пациентов, выживших в раннем послеоперационном периоде (2 группа), инфильтрат был менее выражен и, как правило, определялся не во всех стенках (Рисунок 39).

По всей видимости, наличие воспалительной инфильтрации свидетельствует о наличии миокардита, который создает предпосылки для манифестации митральной регургитации и провоцирует увеличение риска ранней послеоперационной летальности до 5-10%.



**Рисунок 39.** Инфильтрация круглоядерными клетками (стрелка) миокарда передней стенки ЛЖ: а) пациента, умершего в раннем послеоперационном периоде; б) пациента, выжившего в раннем послеоперационном периоде. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув. 400.

Статистически достоверные отличия с помощью t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни были получены в величине УО паренхимы миокарда боковой стенки ЛЖ ( $0,523 \pm 0,014$  в 1 группе и  $0,701 \pm 0,064$  во 2 группе,  $t = -6,337$ ;  $p < 0,001$ ), ТИ миокарда межжелудочковой перегородки со стороны ЛЖ ( $0,12 \pm 0,02$  в 1 группе и  $0,09 \pm 0,03$  во 2 группе,  $t = 6,371$ ;  $p < 0,01$ ), интерстициального отёка УПП в 1 группе  $0,067$  ( $0,047-0,081$ ) и во 2 группе  $0,133$  ( $0,122-0,151$ ),  $U = 2,0$ ;  $p = 0,028$ , ПСО миокарда боковой стенки ЛЖ в 1 группе  $2,09$  ( $1,80-2,34$ ) и во 2 группе  $10,13$  ( $8,79-10,32$ ),  $U = 0$ ;  $p = 0,03$ , ЯЦО передней стенки ЛЖ в 1 группе  $0,039$  ( $0,031-0,050$ ) и  $0,028$  ( $0,014-0,028$ ) во 2 группе,  $U = 5,0$ ;  $p = 0,042$ . Морфометрические характеристики миокарда ЛЖ представлены в Таблица 16.

*Таблица 16. Морфометрические показатели миокарда ЛЖ и проверка достоверности их отличия у больных ИКМП с пластикой МК в зависимости от исхода раннего послеоперационного периода*

Показатель	1 группа пациентов, умерших в раннем послеоперационном периоде		2 группа пациентов, выживших в раннем послеоперационном периоде		Проверка отличия	
	Среднее	Стд. отклонение	Среднее	Стд. отклонение	t-критерий	p

бок ДКМЦ, мкм	20,375	3,216	20,100	4,427	-0,416	0,685
бок УО паренхимы*	0,523	0,014	0,701	0,064	-6,337	<0,001
бок УО ядер КМЦ	0,021	0,006	0,019	0,008	-0,510	0,620
бок УО стромы*	0,257	0,040	0,079	0,025	6,371	<0,001
бок УО капилляров	0,045	0,020	0,056	0,013	-0,539	0,601
бок Д капилляров, мкм	5,175	0,681	5,388	0,854	-0,550	0,593
бок ТИ	0,087	0,039	0,080	0,017	1,133	0,281
зад ДКМЦ, мкм	21,950	3,407	19,200	1,602	1,329	0,211
зад УО паренхимы	0,533	0,157	0,564	0,074	0,144	0,888
зад УО ядер КМЦ	0,019	0,010	0,018	0,010	0,333	0,745
зад УО стромы	0,232	0,127	0,225	0,106	0,040	0,969
зад УО капилляров	0,048	0,024	0,057	0,025	-0,479	0,641
зад Д капилляров, мкм	5,563	0,990	5,678	0,646	-0,280	0,784
зад ТИ	0,100	0,070	0,103	0,049	-0,301	0,769
мжп ДКМЦ, мкм	21,275	1,626	19,100	4,308	0,186	0,857
мжп УО паренхимы	0,526	0,194	0,574	0,063	-1,071	0,309
мжп УО ядер КМЦ	0,018	0,013	0,019	0,012	-0,416	0,686
мжп УО стромы	0,217	0,153	0,187	0,083	0,925	0,377
мжп УО капилляров	0,058	0,013	0,049	0,014	1,564	0,149
мжп Д капилляров, мкм	5,675	0,777	5,316	1,468	-0,186	0,856
мжп ТИ*	0,115	0,020	0,087	0,032	2,470	0,033
перед ДКМЦ, мкм	24,275	4,930	22,780	4,575	-0,241	0,814
перед УО паренхимы	0,495	0,150	0,538	0,091	-1,253	0,239
перед УО ядер КМЦ	0,020	0,008	0,013	0,008	0,713	0,492
перед УО стромы	0,315	0,123	0,280	0,070	1,605	0,140
перед УО капилляров	0,050	0,017	0,057	0,025	-0,688	0,507
перед Д капилляров, мкм	5,058	0,603	5,368	0,661	-0,666	0,520
перед ТИ	0,112	0,063	0,109	0,045	0,219	0,831
упп ДКМЦ, мкм	14,450	1,516	13,620	2,083	0,416	0,689
упп УО паренхимы	0,617	0,037	0,552	0,055	0,875	0,407
упп УО ядер КМЦ	0,025	0,010	0,029	0,010	-0,735	0,483
упп УО стромы	0,174	0,035	0,190	0,045	0,578	0,579
упп УО капилляров	0,051	0,025	0,072	0,029	-1,517	0,168
упп Д капилляров, мкм	5,495	0,777	6,216	1,222	-1,167	0,277
упп ТИ	0,083	0,040	0,131	0,049	-1,942	0,088

Не подчиняющиеся нормальному закону распределения	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	U-критерий	p
бок УО ядер клеток стромы	0,013	0,015	0,030	0,006	0,006	0,012	7,0	0,224
бок УО перинуклеарного отека	0,013	0,060	0,115	0,043	0,051	0,057	18,0	0,668
бок УО интерстициального отека	0,024	0,046	0,065	0,015	0,018	0,057	20,5	0,943
бок ЯЦО	0,033	0,045	0,047	0,020	0,025	0,035	12,0	0,199
бок ПСО*	1,800	2,095	2,339	8,791	10,134	10,323	0,0	0,003
бок ЗПкД, мкм	91,165	101,197	198,929	90,903	107,921	110,342	19,0	0,775
зад УО ядер клеток стромы	0,006	0,011	0,014	0,012	0,012	0,020	14,0	0,315
зад УО перинуклеарного отека	0,027	0,051	0,059	0,040	0,051	0,064	17,0	0,568
зад УО интерстициального отека	0,018	0,092	0,207	0,036	0,055	0,072	18,0	0,668
зад ЯЦО	0,018	0,042	0,062	0,020	0,034	0,047	16,0	0,475
зад ПСО	1,563	2,282	4,942	2,158	2,574	3,719	20,0	0,886
зад ЗПкД, мкм	91,567	142,151	172,496	71,995	94,984	169,023	19,0	0,775
мжп УО ядер клеток стромы	0,001	0,008	0,012	0,006	0,010	0,012	16,0	0,806
мжп УО перинуклеарного отека	0,035	0,039	0,080	0,015	0,025	0,063	15,0	0,685
мжп УО интерстициального отека	0,078	0,097	0,152	0,051	0,075	0,159	14,0	0,570
мжп ЯЦО	0,019	0,035	0,059	0,020	0,022	0,040	17,0	0,935
мжп ПСО	1,070	2,707	13,341	2,242	2,899	3,423	12,0	0,372
мжп ЗПкД, мкм	74,943	106,330	133,235	103,328	115,583	120,560	13,0	0,465
перед УО ядер клеток стромы	0,011	0,018	0,018	0,009	0,012	0,012	11,0	0,291
перед УО перинуклеарного отека	0,003	0,006	0,036	0,009	0,024	0,048	9,0	0,167
перед УО интерстициального отека	0,044	0,066	0,112	0,039	0,063	0,094	17,0	0,935
перед ЯЦО*	0,031	0,039	0,050	0,014	0,028	0,028	5,0	0,042
перед ПСО	0,874	1,707	3,036	1,490	1,624	2,885	8,0	0,123
перед ЗПкД, мкм	84,436	110,192	135,023	77,220	109,672	112,137	14,0	0,570
упп УО ядер клеток стромы	0,009	0,014	0,020	0,012	0,018	0,021	12,0	0,917

упп УО перинуклеарного отека	0,039	0,049	0,056	0,009	0,015	0,015	6,0	0,175
упп УО интерстициального отека*	0,047	0,066	0,081	0,122	0,133	0,151	2,0	0,028
упп ЯЦО	0,030	0,035	0,050	0,038	0,046	0,066	8,0	0,347
упп ПСО	3,085	3,787	4,269	2,439	3,131	3,560	10,0	0,602
упп ЗПкД, мкм	86,769	112,573	180,749	62,254	93,058	105,997	5,0	0,117

Таким образом, снижение паренхиматозно-стромального отношения миокарда боковой стенки ЛЖ может служить маркером ранней послеоперационной смерти у больных ИКМП после вентрикулопластики по V. Dog в сочетании с аортокоронарным шунтированием и пластики митрального клапана.

### **3.2. Концентрация натрийуретических пептидов, биохимических маркеров обмена коллагена и провоспалительных цитокинов в крови больных ишемической кардиомиопатией**

В связи с тем, что до- и интраоперационное исследование миокарда нельзя рекомендовать в качестве скринингового метода прогнозирования, перспективно выявление молекулярных предикторов послеоперационного ремоделирования сердца в крови больных.

Кандидатами на молекулярные маркеры прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) являются предшественники натрийуретического пептида (НУП). Предсердный и мозговой натрийуретические пептиды – члены семейства гормонов, секретируемых кардиомиоцитами предсердий и желудочков. Мозговой натрийуретический пептид (BNP)

секретируется кардиомиоцитами желудочков сердца и его концентрация более точно отражает напряжение миокарда в стенке левого желудочка [31]. Предсердный натрийуретический пептид (ANP) высвобождается в ответ на растяжение предсердий [31].

В группе больных ишемической кардиомиопатией концентрация pro-ANP и NT-proBNP в плазме крови существенно выше по сравнению с группой здоровых добровольцев (Таблица 17).

Таблица 17. Концентрация предшественников НУП в плазме крови у больных ИКМП и здоровых добровольцев

Показатель	Нормальность закона распределения		Достоверность отличия групп		Группа контроля			Группа больных ишемической кардиомиопатией		
	Shapiro-Wilk	p	Mann-Whitney		17 человек			53 человека		
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)	0,912	<0,001	110	<0,001*	1,78	2,41	2,77	3,93	6,53	8,94
NT-proBNP (фмоль/л)	0,733	<0,001	49	<0,001*	4,45	6,12	8,25	23,05	39,35	71,26

\* - статистически достоверные данные

С помощью логистической регрессии была получена статистическая модель, позволяющая предсказывать на основе концентрации NTproBNP в периферической крови наличие ИКМП:

1. Вероятность отнесения к группе с ИКМП( $p$ ) =  $e^f / (1 + e^f)$ ,  
где  $f = -2,584 + 0,234 * \text{NTproBNP}$  (фмоль/л).
2. Вероятность отнесения к группе здоровых лиц =  $1 - p$ .

Данная статистическая модель представляет собой больше фундаментальный, чем практический интерес, так как иллюстрирует связь между уровнем NTproBNP в периферической венозной крови и вероятностью наличия ИКМП у обследуемого пациента.

Показатели концентрации pro-ANP, NT-proBNP в плазме и сыворотке крови, соответственно, у больных ишемической кардиомиопатией с разной динамикой отдаленного послеоперационного периода представлены в *Таблица 18*.

*Таблица 18. Концентрация предшественников НУП в плазме крови у больных ИКМП с разной динамикой отдаленного послеоперационного периода*

Показатель	Нормальность закона распределения		Достоверность отличия групп		Группа I (с увеличенной ФВ через год)			Группа II (с неизменной или уменьшенной ФВ через год)		
	Shapiro-Wilk	p	Mann-Whitney		21 человек			6 человек		
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

Статистически значимых различий исследуемых параметров между группами с ремоделированием и без него найдено не было.

Степень регресса гипертрофии и восстановления функции левого желудочка после операции во многом определяется выраженностью фиброзных изменений в миокарде, которые зависят от наличия/отсутствия воспалительной инфильтрации сердечной мышечной ткани, от процессов синтеза белков экстрацеллюлярного матрикса и их деградации. Система матриксных металлопротеиназ (ММР) и их тканевых ингибиторов (ТИМР) является наиболее важной в местной регуляции этих процессов. ММР 1,3 и 9 гидролизуют широкий спектр коллагенов разного типа: ММР-1 воздействует на коллагены I-III, VII, X типов; ММР-3 – коллагены III-V, IX, X типов; ММР-9 – коллагены III-V, XIV типов и эластин. Предполагается, что изменения в системе ММР и их ингибиторов в миокарде могут отражать динамику ремоделирования левого желудочка.

Показатели концентрации pro-MMP-1, MMP-3, MMP-9, TIMP-1 в сыворотке крови у больных ИКМП с разной динамикой отдаленного послеоперационного периода представлены в *Таблица 19*.

Таблица 19. Концентрация матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови у больных ИКМП с разной динамикой отдаленного послеоперационного периода

Показатель	Нормальность закона распределения		Достоверность отличия групп		Группа 1 (с увеличенной ФВ через год)			Группа 2 (с неизменной или уменьшенной ФВ через год)		
	Shapiro–Wilk	p	Mann–Whitney t-TEST		n=21			n=6		
Ненормальный закон распределения			U	p	Q <sub>25</sub>	Me	Q <sub>75</sub>	Q <sub>25</sub>	Me	Q <sub>75</sub>
ММР-3 (нг/мл)	0,861	0,002	25	0,03*	5,16	5,70	7,05	6,25	7,11	8,49
ТМР-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.		
ММР-9 (нг/мл)	0,954	0,26*	-2,255	0,03*	64,51	24,23	90,64	27,97		
ММР-1 (нг/мл)	0,948	0,19*	-0,651	0,52	6,10	3,72	7,25	4,28		

\* – статистически достоверные данные.

Таким образом, оценка концентрации ММР-3 и ММР-9 в сыворотке крови на дооперационном этапе позволяет «предвидеть» исход возможного оперативного лечения, поскольку эти показатели достоверно выше в группе больных с неизменной или уменьшенной ФВ через год, что демонстрирует улучшение гемодинамики ЛЖ. 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.

$Se = (7/13) \times 100 \% = 53,8 \%$ .

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

Таким образом, к неинвазивным молекулярным маркерам послеоперационного ремоделирования ЛЖ можно отнести концентрации MMP-3 и MMP-9 в крови. Однако, эти показатели повышаются и при других заболеваниях: при ревматоидном артрите, заболеваниях поджелудочной железы, при остром коронарном синдроме и ряде других заболеваний, что позволяет использовать их в качестве скринингового метода исследования, но для постановки окончательного диагноза требует дополнительных показателей [15, 35, 46, 80]. Клиническое значение циркулирующих в кровотоке MMP у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями изучено недостаточно [13], однако, немногочисленные данные приписывают MMP-3 и MMP-9 разрушение коллагена IV типа, который находится в стенке сосудов и выполняет ключевую роль в их жесткости [13, 134]. Таким образом, высокая концентрация MMP-3 и MMP-9 может приводить к потере жесткости стенок сосудов, большей ишемии миокарда и неблагоприятным исходам.

Наряду с матриксными металлопротеиназами в развитии фиброза миокарда участвует трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) [110], который продуцируется миофибробластами, гладкомышечными клетками сосудов, эндотелиальными клетками и макрофагами [57]. Концентрация TGF- $\beta$  у пациентов III группы, умерших в раннем послеоперационном периоде, статистически достоверно ниже ( $2,382 \pm 1,345$ ), чем у выживших пациентов I ( $10,253 \pm 6,036$ ) и II ( $10,035 \pm 6,253$ ) группы ( $t=3,310$ ,  $p=0,013$ ;  $t=4,114$ ,  $p=0,001$ ,

соответственно). Значения и статистические характеристики ряда молекулярных показателей в группах пациентов-больных ИКМП с различным послеоперационным исходом представлены в *Таблица 20*.

Роль TGF- $\beta$  в развитии сердечно-сосудистых заболеваний двояка: усиливает формирование межклеточного матрикса и снижает иммунную реакцию за счет блока продукции IL-2, IFN- $\gamma$ , экспрессии MHC-II и др. [13, 41, 97]. Так как у пациентов, умерших в раннем послеоперационном периоде, значение концентрации TGF- $\beta$  было ниже в 5 раз, чем в других исследуемых группах, то можно предположить, что этот факт способствует манифестации воспалительной инфильтрации и увеличивает риск ранней послеоперационной смерти. Однако, концентрация воспалительных маркеров IL-6,  $\alpha$ -ФНО, С-реактивного белка достоверно не отличались у пациентов исследуемых групп.

Таблица 20. Концентрации молекулярных маркеров в периферической крови больных ИКМП с результатами проверки на достоверность отличия среди групп I–III

	U – критерий Шапиро- Уилка	p	Группа I (с неизменной или уменьшенной ФВ через год)			Группа 2 (с увеличенной ФВ через год)			Группа 3 (пациенты, умершие в раннем послеоперационном периоде)			Сравнение групп 1 со 2		Сравнение групп 1 с 3		Сравнение групп 2 с 3	
			Среднее	Ст.откл.	Среднее	Ст.откл.	Среднее	Ст.откл.	Среднее	Ст.откл.	t – критерий Стьюдента	p	t – критерий Стьюдента	p	t – критерий Стьюдента	p	
Признаки, имеющие закон распределения достоверно не отличающийся от нормального																	
Cterm.telopept, нг/мл	0,936	0,052	0,359	0,163	0,317	0,118	0,223	0,022	0,598	0,564	2,175	0,070	2,741	0,016*			
TIMP-2, нг/мл	0,942	0,080	93,079	57,489	75,342	52,322	42,863	24,490	0,679	0,511	2,013	0,076	1,711	0,114			
TGF-β, нг/мл	0,951	0,140	10,253	6,036	10,035	6,253	2,382	1,345	0,076	0,941	3,310	0,013*	4,114	0,001*			
Признаки, имеющие закон распределения достоверно отличающийся от нормального			Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	U – критерий Манна- Уитни	p	U – критерий Манна- Уитни	p	U – критерий Манна- Уитни	p
NTproBNP, фмоль/мл	0,850	<0,001	81,35	86,15	194,25	48,10	81,81	110,64	72,33	98,25	113,850	36,0	0,452	11,0	0,571	22,0	0,651
IL6, пг/мл	0,286	<0,001	2,735	4,517	6,285	2,403	4,015	6,673	4,768	10,045	20,105	33,0	0,322	9,0	0,345	14,0	0,174
α-ФНО, пг/мл	0,750	<0,001	0,654	1,122	2,424	0,029	1,465	1,947	0,035	0,470	1,120	41,0	0,721	9,0	0,345	15,0	0,213
MMP-9, нг/мл	0,748	<0,001	349,80	508,70	620,60	316,50	453,65	540,85	125,20	300,25	1262,750	35,0	0,405	11,0	0,571	20,0	0,497
hs-CRP, мг/л	0,802	<0,001	2,100	4,000	4,650	1,250	3,600	6,300	2,050	4,350	7,900	39,0	0,800	12,0	0,705	20,0	0,627
MMP-3, нг/мл	0,909	0,009	10,004	13,088	16,732	6,032	10,752	14,032	1,928	5,616	11,676	32,0	0,285	7,0	0,186	16,0	0,258

\* – статистически достоверные данные.

### 3.3. Прогнозирование геометрических и гемодинамических показателей левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией через год после операции

Объективными показателями адекватной работы сердца в послеоперационном периоде являются данные эхокардиографического исследования: фракция выброса, конечно-диастолический и конечно-систолический индексы. Сопоставление этих показателей, полученных в послеоперационном периоде у больных, с морфометрическими показателями миокарда позволило построить уравнения множественной регрессии. Выбор показателей для построения модели проводили на основании корреляционного анализа (Таблица 21, Таблица 23, Таблица 25).

Таблица 21. Статистически достоверные корреляционные связи ФВ в отдаленном послеоперационном периоде с дооперационными показателями

ФВ 1год	акинез ДКМЦ	упп УО ядер клеток стр.	Упп Д кап	Упп ЗПкД	Возраст	КСИ и	ИС и	ФВ и
r	-0,665**	-0,500*	-0,496*	-0,443*	0,457*	-0,492*	-0,494*	0,589**
p	0,001	0,021	0,022	0,044	0,037	0,023	0,037	0,005
N	21	21	21	21	21	21	18	21

\* - статистически достоверная корреляционная связь при  $p < 0,05$

В ходе анализа зависимости ФВ через 1 год после операции от дооперационных показателей методом множественного регрессионного анализа была получена статистическая модель ( $F=12,44$ ;  $p=0,001$ ), описывающая взаимосвязь признаков:

$$\text{ФВ}(1\text{год}) = 70,448 - 537,172 * \text{УО ядер клеток стромы в УПП.}$$

Модель была построена на 21 объекте. Коэффициент детерминации  $r^2$  квадрат=0,620 показывает, какая часть дисперсии ФВ (1год) объяснена

дисперсией УО ядер клеток стромы в УПП. Стандартная ошибка коэффициентов представлена в Таблица 22.

Таблица 22. Характеристика коэффициентов полученной модели статистической регрессии для ФВ через 1 год после операции

	Нестандартизованные коэффициенты		t	p
	B	Стд. Ошибка		
Константа	70,448	9,863	7,143	0,000
Упп УО ядер клеток стромы	-537,172	132,553	-4,053	0,002

Для оценки качества модели был проведен анализ остатков с помощью построения гистограммы остатков и графика рассеяния (Рисунок 40). Близость распределения стандартизованных остатков к нормальному закону распределения позволяет судить о случайности остатков.

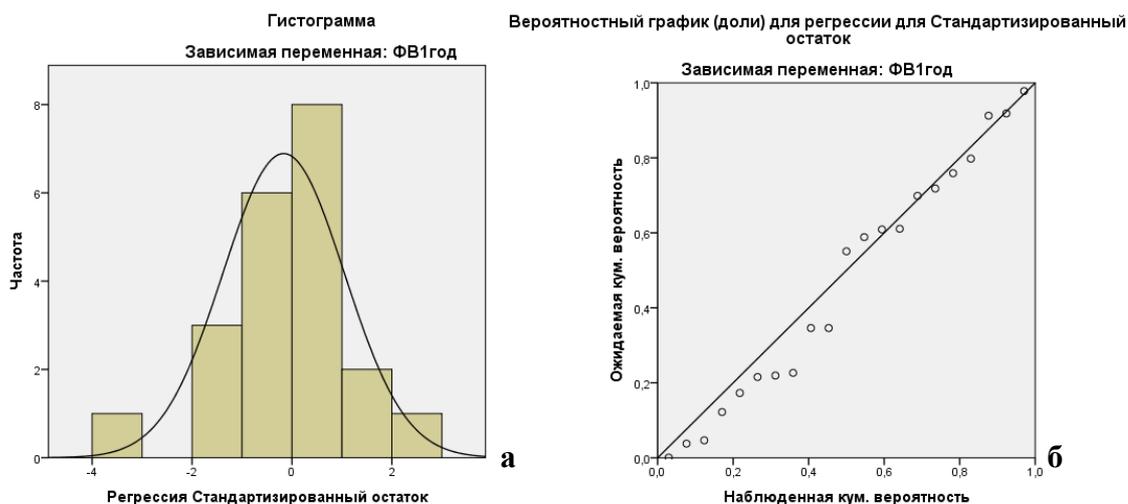


Рисунок 40. Гистограмма (а) и график (б) рассеяния остатков для полученной регрессионной модели для ФВ через 1 год после операции.

Таблица 23. Статистически достоверные корреляционные связи КДИ в отдаленном послеоперационном периоде с дооперационными показателями

КДИ1год	акинез УО интерстиц. Отека	Упп Д кап	TGFβ	КДИ и	КСИ и	ФВ и
R	0,507*	0,519*	0,478*	0,460*	0,620**	-0,653**
P	0,019	0,016	0,038	0,036	0,003	0,001
N	21	21	19	21	21	21

\* - статистически достоверная корреляционная связь при  $p < 0,05$

В ходе анализа зависимости КДИ через 1 год после операции от дооперационных показателей методом множественного регрессионного анализа была получена статистическая модель ( $F=8,59$ ;  $p=0,03$ ), описывающая взаимосвязь признаков:

$$\text{КДИ(1год)} = 96,202 - 1,291 * \text{ФВ исходная} + 6,751 * \text{Д капилляров в УПП}.$$

Модель была построена на 21 объекте. Коэффициент множественной детерминации  $R\text{-квадрат}=0,457$  показывает, в какой степени вариация КДИ (1год) определяется вариацией ФВ исходная и Д капилляров в УПП. Стандартная ошибка коэффициентов представлена в Таблица 25.

Таблица 24. Характеристика коэффициентов полученной модели статистической регрессии для ФВ через 1 год после операции

	Нестандартизованные коэффициенты		t	p
	B	Стд. Ошибка		
Константа	96,202	24,367	3,948	0,001
ФВи	-1,291	,462	-2,793	0,013
уппДкап	6,751	2,693	2,507	0,023

Для оценки качества модели был проведен анализ остатков с помощью построения гистограммы остатков и графика рассеяния (Рисунок 41). Близость распределения стандартизованных остатков к нормальному закону распределения позволяет судить о случайности остатков.

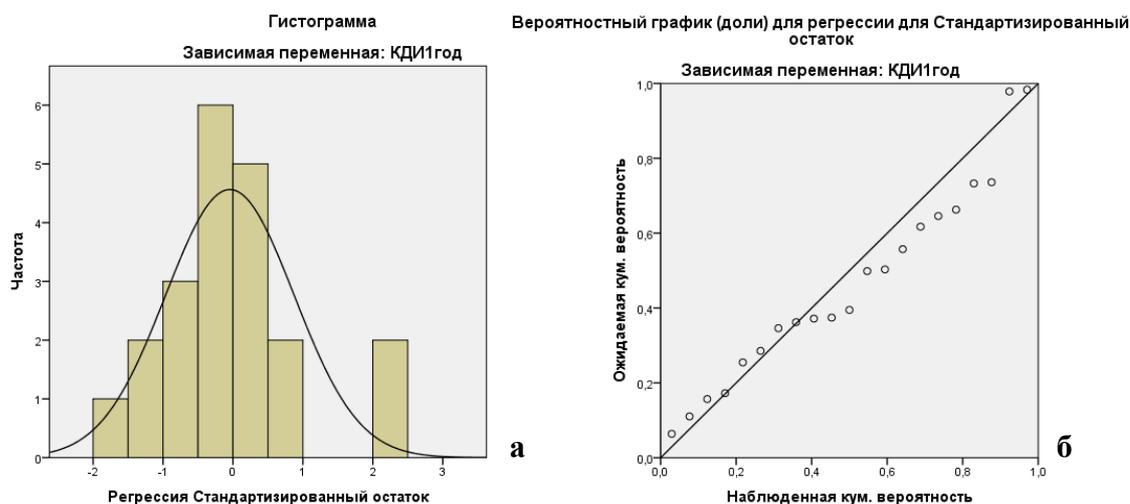


Рисунок 41. Гистограмма (а) и график (б) рассеяния остатков для полученной регрессионной модели для КДИ через 1 год после операции.

Таблица 25. Статистически достоверные корреляционные связи КСИ в отдаленном послеоперационном периоде с дооперационными показателями

КСИ1год	акинез ДКМЦ	Упп Д кап	TIMP2	hs-CRP	КДИ и	КСИ и	ИС и	ФВ и
r	0,468*	0,520*	0,472*	-0,490*	0,474*	0,666**	0,516*	-0,679**
p	0,032	0,016	0,041	0,039	0,030	0,001	0,028	0,001
N	21	21	19	18	21	21	18	21

\* - статистически достоверная корреляционная связь при  $p < 0,05$

В ходе анализа зависимости КСИ через 1 год после операции от дооперационных показателей методом множественного регрессионного анализа была получена статистическая модель ( $F=7,59$ ;  $p=0,016$ ), описывающая взаимосвязь признаков:

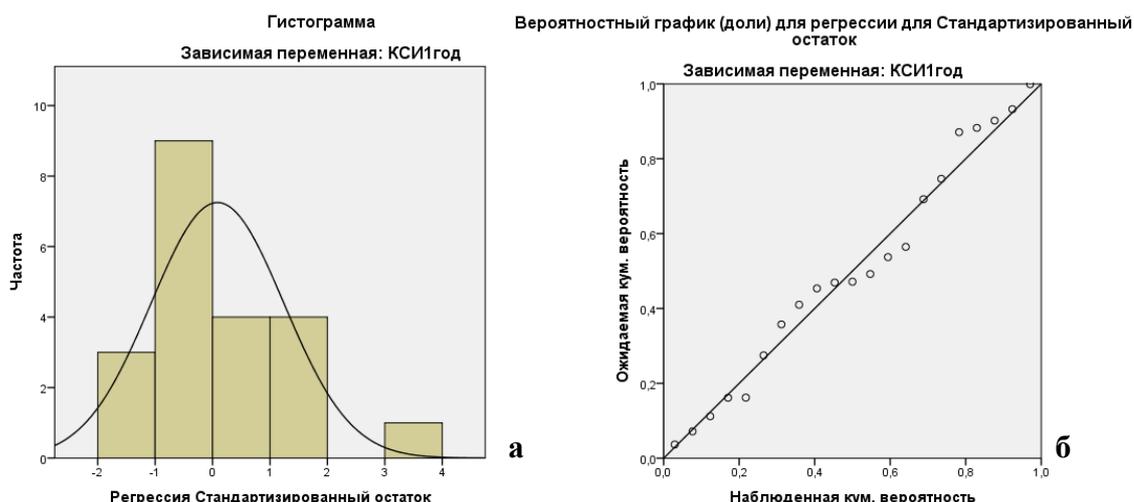
$$\text{КСИ}(1\text{год}) = 108,766 - 1,659 \cdot \text{ФВ исходная}.$$

Модель была построена на 21 объекте. Коэффициент детерминации  $r^2$  квадрат=0,369 показывает, какая часть дисперсии КСИ (1год) объяснена дисперсией ФВ исходная. Стандартная ошибка коэффициентов представлена в Таблица 26.

Таблица 26. Характеристика коэффициентов полученной модели статистической регрессии для КСИ через 1 год после операции

	Нестандартизованные коэффициенты		t	p.
	B	Стд. Ошибка		
Константа	108,766	20,456	5,317	<0,001
ФВи	-1,659	,602	-2,755	0,016

Для оценки качества модели был проведен анализ остатков с помощью построения гистограммы остатков и графика рассеяния (Рисунок 42). Близость распределения стандартизованных остатков к нормальному закону распределения позволяет судить о случайности остатков.



**Рисунок 42. Гистограмма и график рассеяния остатков для полученной регрессионной модели для КСИ через 1 год после операции.**

Таким образом, для прогнозирования основных эхокардиографических показателей в отдаленном послеоперационном периоде можно воспользоваться следующей системой уравнений:

1.  $КДИ(1год) = 96,202 - 1,291 * ФВ \text{ исходная} + 6,751 * Д \text{ капилляров в УПП}$
2.  $КСИ(1год) = 108,766 - 1,659 * ФВ \text{ исходная}$ .
3.  $ФВ(1год) = 70,448 - 537,172 * УО \text{ ядер клеток стромы в УПП}$ .

Для предикции с помощью данной системы уравнений необходимо будет провести больному ИКМП на до- или интраоперационном этапе ЭхоКГ и биопсию УПП.

Примеры использования данной системы уравнений:

Пациент №1. Больной С. 66 лет, мужского пола.

ЭхоКГ до операции: КДИ = 122,4; КСИ = 72,2; ФВ = 39.

Биопсия УПП: УО ядер клеток стромы = 0,009; Д капилляров = 5,5.

Предикция по системе уравнений:

1.  $КДИ(1год) = 96,202 - 1,291 * 39 + 6,751 * 5,5 = 83$ .
2.  $КСИ(1год) = 108,766 - 1,659 * 39 = 44$ .
3.  $ФВ(1год) = 70,448 - 537,172 * 0,009 = 65,6$ .

ЭхоКГ через 1 год после операции: КДИ = 78; КСИ = 37; ФВ = 54.

Пациент №2. Больная Б. 57 лет, женского пола.

ЭхоКГ до операции: КДИ = 115,7; КСИ = 68,7; ФВ = 39.

Биопсия УПП: УО ядер клеток стромы = 0,030; Д капилляров = 6,56.

Предикция по системе уравнений:

$$1. \text{ КДИ(1год)} = 96,202 - 1,291 * 39 + 6,751 * 6,56 = 90.$$

$$2. \text{ КСИ(1год)} = 108,766 - 1,659 * 39 = 44.$$

$$3. \text{ ФВ(1год)} = 70,448 - 537,172 * 0,03 = 54.$$

ЭхоКГ через 1 год после операции: КДИ = 98; КСИ = 50; ФВ = 40.

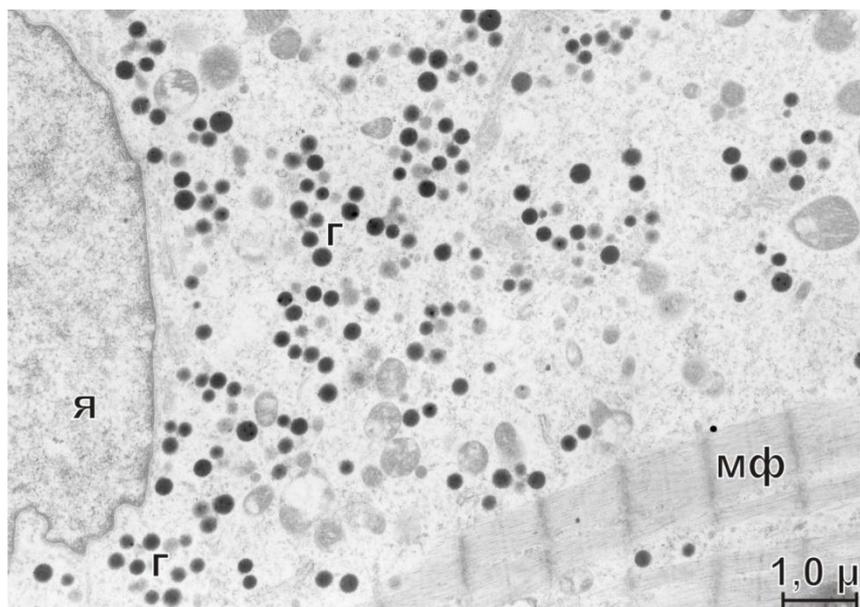
Анализ корреляционных связей показал, что наибольшей прогностической значимостью для геометрических и гемодинамических показателей левого желудочка через год после операции на дооперационном этапе обладает миокард УПП и акинетичного участка стенки ЛЖ больных ишемической кардиомиопатией с передневерхушечной аневризмой.

### **3.4. Программа для прогнозирования послеоперационного ремоделирования левого желудочка у больных ИКМП**

Морфометрия является одним из способов объективизации данных в световой и электронной микроскопии. Цифровые методы обработки изображений и их автоматизация используются для снижения временных и трудовых затрат, а также случайных погрешностей, возникающих при ручной обработке. Нами был разработан инструмент, способный автоматизированно получать прецизионные (высокоточные) количественные характеристики на основе изучения светооптических и электронных микрофотографий миокарда.

#### **3.4.1. Автоматизация морфометрии гранул предсердного натрийуретического пептида на электроннограммах ушка правого предсердия больных ИКМП**

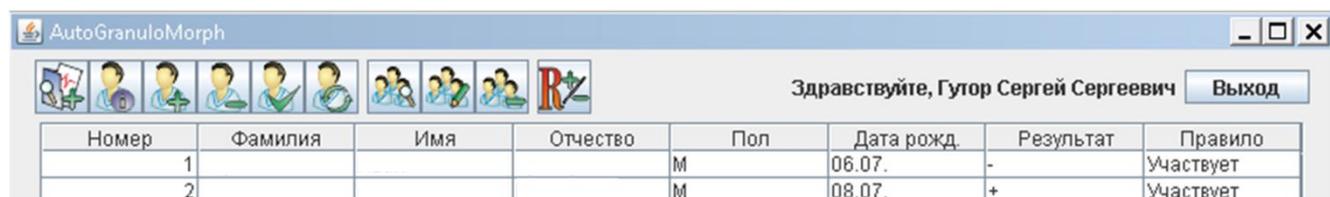
Предсердные кардиомиоциты на электроннограммах содержали различные по величине электронно-плотные гранулы предсердного НУП, морфометрия которых и стала объектом автоматизации (*Рисунок 43*).



*Рисунок 43. Фрагмент кардиомиоцита УПП. Обилие гранул предсердного натрийуретического пептида (Г) вокруг ядра (Я). Зрелые гранулы имеют более электроннооптически плотную структуру по сравнению с новообразованными. МФ – миофибриллы*

Для обработки изображений была определена последовательность действий (алгоритм), позволяющая наиболее эффективно выделять гранулы НУП на изображениях. При этом пользовались свойством значительной оптической плотности гранул и степенью их округлости, что позволило использовать функцию «Порог» и «Анализ частиц» для их выделения. К сожалению, у нас не было возможности определить долю истинно отрицательных результатов срабатывания данного алгоритма, чтобы рассчитать чувствительность определения гранул на электронограммах, специфичность же срабатывания полученного алгоритма составила 0,97.

После того, как пользователь, который есть в базе данных, введет корректно свой логин и пароль, запускается основное окно программы (*Рисунок 44*).



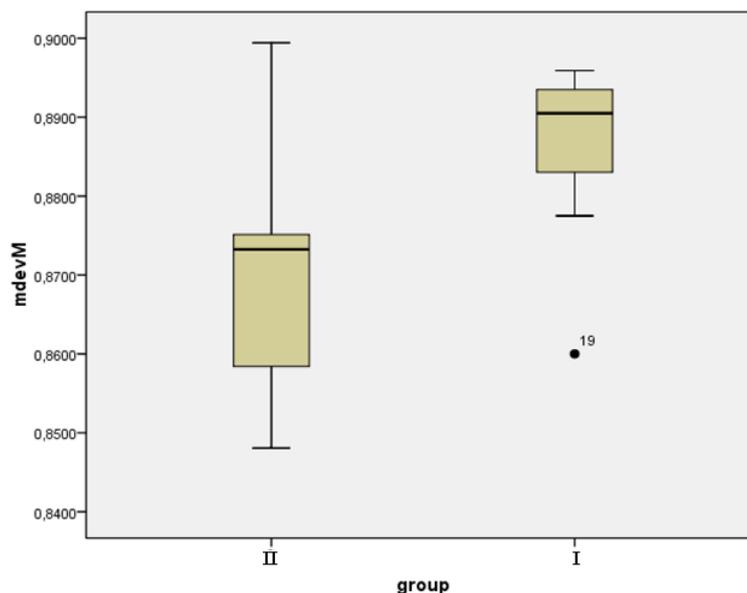
**Рисунок 44.** Основное окно программного комплекса для автоматической морфометрии гранул предсердного НУП

Морфометрические показатели электронно-плотных гранул предсердного натрийуретического пептида, полученные с помощью разработанного программного комплекса у 22 больных ИКМП с неизменной или уменьшенной ФВ через год после операции ( $n = 6$ ) и с увеличенной ФВ через год после операции ( $n = 16$ ), представлены в *Таблица 27*.

*Таблица 27.* Морфометрические показатели гранул НУП в миокарде УПП с разной динамикой отдаленного послеоперационного периода

Признак	Нормальность		Достоверность отличия		Группа I			Группа 2 (с увеличенной ФВ через год)		
	Sh-W	p	t-критерий	p	M	StD	M	StD		
Area	0,971	0,74*	0,759	0,46	0,025	0,005	0,023	0,004		
C	0,982	0,94*	1,442	0,17	0,883	0,008	0,877	0,008		
MaxD	0,968	0,66*	0,462	0,65	51,75	5,23	50,67	3,72		
MinD	0,970	0,71*	0,802	0,43	45,93	4,82	44,17	3,78		
P	0,972	0,76*	0,632	0,54	0,578	0,061	0,561	0,045		
M-m	0,966	0,62*	-2,124	0,05	5,82	0,61	6,5	0,81		
	Sh-W	p	M-W	p	Q <sub>25</sub>	Me	Q <sub>75</sub>	Q <sub>25</sub>	Me	Q <sub>75</sub>
mdevM	0,881	0,01	19	0,03*	0,883	0,890	0,893	0,858	0,873	0,875
R	0,897	0,03	22	0,06	0,909	0,916	0,920	0,897	0,901	0,911
N	0,883	0,01	41,5	0,63	52	85	109	45	64,5	135
УО гранул	0,869	0,01	35	0,34	28,75	46,80	75,39	22,40	29,61	80,33

Только отношение минимального диаметра гранул к максимальному (mdevM) достоверно отличалось в группах и обладало достаточной предикторной способностью для создания решающего правила, о чем свидетельствует его плот-диаграмма (Рисунок 45).



**Рисунок 45.** Плот-диаграмма для отношения минимального диаметра гранул к максимальному; II – группа с неизменной или уменьшенной ФВ через год, I – группа с увеличенной ФВ через год

Для поиска решающего правила, мы воспользовались логистической регрессией и в результате получили следующую модель:

$$p(-) = \frac{e^f}{1+e^f}, \text{ где } f = 86,194 - 99,003 * mdevM.$$

Для того чтобы воспользоваться полученным правилом необходимо:

- взять биопсию ушка правого предсердия;
- провести электронно-микроскопическое исследование;
- сделать 3 электронограммы на увеличении 5800;
- воспользоваться разработанной программой для обсчета гранул;
- взять из полученных результатов показатель отношения минимального диаметра к максимальному и подставить его в уравнение для нахождения вероятности развития отрицательной послеоперационной динамики.

Если полученное значение вероятности превышает 0,5 – это свидетельствует о большей вероятности отрицательной послеоперационной динамики.

Нами были определены характеристики теста по определению послеоперационной динамики при расчете на данной выборке чувствительность составила 0,33 и специфичность - 0,94.

Прогнозирование неблагоприятного отдаленного послеоперационного исхода по описанному выше алгоритму заложено в программе по нажатию кнопки «Автоопределение группы»  .

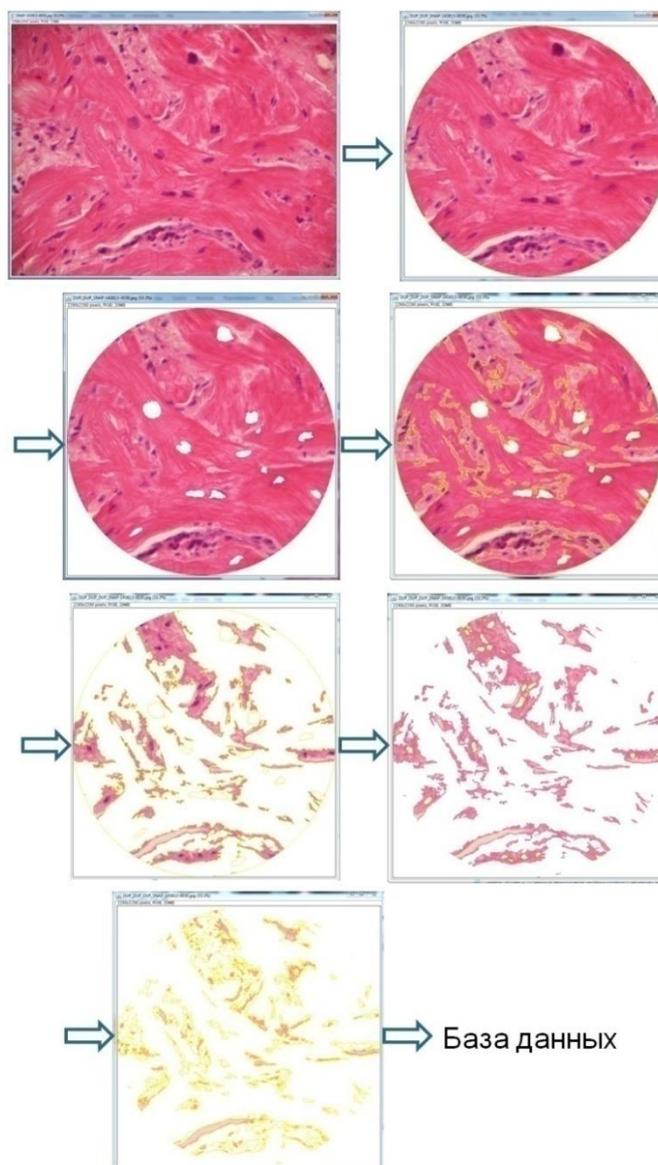
### **3.4.2. Автоматизация морфометрии миокарда ЛЖ больных ИКМП**

Для обработки микрофотографий миокарда ЛЖ больных ИКМП была определена последовательность действий, позволяющая наиболее эффективно выделять различные элементы на изображениях: Загрузка изображения - Предварительная обработка – Анализ ядер паренхимы – Анализ паренхимы – Анализ ядер клеток стромы – Анализ стромы – Анализ отека – Передача в базу данных.

Для проведения исследования независимо от методики получения изображения (модели фотокамеры, ее настроек, расстояния от камеры до микропрепарата и т.д.), в алгоритм заложена предварительная обработка изображения: вычисление наименьшей стороны изображения, вписывание в центр изображения круг с радиусом равным 90% от наименьшей стороны. Все, что находится за пределами этого круга, удаляется, и в дальнейшем анализе не принимает участия. Это реализовано для того, чтобы избежать затемнений,

искажений и других аберраций, которые присутствуют по краям нативного изображения.

Результат полного проведения алгоритма представлен на *Рисунок 46*.



*Рисунок 46. Результат работы алгоритма автоматизированной морфометрии миокарда ЛЖ больных ИКМП*

Таким образом, на микрофотографии миокарда выделены: паренхима, ядра стромы, строма, отек, - и подсчитаны их удельные объемы. В полуавтоматическом режиме возможна оценка удельного объема и количества ядер кардиомиоцитов. Последовательное выделение и удаление обработанных

объектов с изображения позволяет наиболее точно выделять все последующие элементы.

Программный комплекс для полуавтоматической морфометрии миокарда создан для реализации разработанного нами алгоритма и на него было получено свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2013610001.

Данный программный комплекс позволяет создавать, удалять, редактировать информацию о пациентах, просматривать и дополнять результаты исследований микрофотографий миокарда.

С помощью данной программы был проанализирован миокард УПП, боковой, задней, передней стенок ЛЖ и миокард межжелудочковой перегородки со стороны ЛЖ 23 пациентов больных ИКМП. Не смотря на то, что одноименные показатели, полученные в ручном и автоматическом режимах, статистически достоверно попарно отличаются друг от друга, между ними сохранились корреляционные связи, представленные в Таблица 28.

*Таблица 28. Сравнение показателей миокарда ЛЖ больных ИКМП, полученных в ручном и автоматическом (А) режимах*

Сравниваемые показатели	Z	p	r	p	Q25	Me	Q75
УО паренхимы А	-5,096 <sup>b</sup>	<0,001	0,696	<0,001	0,48	0,57	0,66
УО паренхимы					0,53	0,64	0,73
УО стромы А	-5,194 <sup>c</sup>	<0,001	0,604	<0,001	0,13	0,19	0,31
УО стромы					0,13	0,16	0,20
УО ядер клеток стромы А	-8,300 <sup>c</sup>	<0,001	0,269	<0,001	0,006	0,012	0,018
УО ядер клеток стромы					0,003	0,003	0,004
УО отека А	-8,660 <sup>b</sup>	<0,001	0,427	<0,001	0,07	0,10	0,14
УО отека					0,13	0,20	0,27
ПСО А	-2,947 <sup>b</sup>	0,003	0,658	<0,001	1,61	3,06	5,29
ПСО					2,77	3,95	5,55

Морфометрические характеристики, полученные в автоматическом режиме, являются прогностически не значимыми.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка значимости морфологических и молекулярных показателей состояния миокарда решает клинические задачи по скринингу и высокоспецифичному прогнозированию неблагоприятных исходов оперативного лечения больных ИКМП с передневерхушечной аневризмой. Неблагоприятный прогноз может стать показанием для коррекции тактики хирургического вмешательства в пользу первичной пересадки сердца или использования наружного ограничительного эластического мешка. По нашей гипотезе, изменение концентрации молекулярных маркеров в крови может стать основой для скрининговых исследований, тогда как гистологическое состояние миокарда может обладать высокой специфичностью для изучаемых неблагоприятных исходов. Для ее проверки у больных ИКМП с передневерхушечной аневризмой оценено морфофункциональное состояние миокарда УПП и ЛЖ с различным кинезом его стенок по данным ЭхоКГ, концентрации предшественников натрийуретических пептидов (pro-ANP, NT-proBNP), биохимических маркеров обмена коллагена (MMP-1,-3,-9, TIMP-1,-2, С-терминальный пропептид коллагена) и цитокинов (TGF- $\beta$ , IL-6,  $\alpha$ -ФНО, hs-CRP) в крови.

Морфология миокарда ЛЖ у больных ИКМП с передневерхушечной аневризмой тесно связана с его функциональным состоянием. Кинез участка миокарда коррелирует с уменьшением УО паренхимы, увеличением УО стромы и уменьшением УО перинуклеарного отека в ряду нормо-гипо-а-дискинез. Наши результаты показали, что локализация участка миокарда ЛЖ имеет второстепенное значение, по сравнению с его функциональным состоянием. При этом участки миокарда ЛЖ с различной локальной сократимостью обладают разной прогностической значимостью: участки гипо- и дискинеза ЛЖ позволяют прогнозировать раннюю послеоперационную смертность, а участки нормо- и акинеза ЛЖ – отдаленное послеоперационное прогрессирование сердечной недостаточности.

При микроскопическом исследовании миокарда больных ИКМП повсеместно встречались гипертрофия и полиморфизм ядер КМЦ. В литературе ядрам КМЦ не уделено должного внимания, тогда как, по нашим данным, увеличение частоты встречаемости гиперхроматоза и лизиса ядер КМЦ в миокарде УПП сопряжено с риском смерти в раннем послеоперационном периоде.

Наибольшей прогностической значимостью, по нашим данным, обладает состояние миокарда УПП, позволяющее осуществлять не только прогноз ранних и отдаленных послеоперационных осложнений, но и на основании разработанной системы уравнений предсказать значения геометрических и функциональных характеристик ЛЖ через год после операции. В УПП возможно исследование ультраструктурных характеристик гранул НУП, которые позволяют прогнозировать ухудшение гемодинамических показателей сердца в отдаленном послеоперационном периоде.

Еще одним важным прогностическим фактором неблагоприятных исходов является лимфоцитарная инфильтрация миокарда (не менее 14 клеток на 1 мм<sup>2</sup>), являющаяся патоморфологическим признаком миокардита, согласно Марбургской классификации [85]. По нашим данным, клеточный состав инфильтрата свидетельствует об активации Т-клеточного звена иммунного ответа (CD3+, CD8+).

Инфильтрация миокарда круглоядерными клетками регистрировалась у пациентов больных ИКМП с митральной регургитацией 3-4 степени в 100% случаев. По всей видимости, наличие миокардиальной инфильтрации, создает предпосылки для манифестации митральной регургитации и провоцирует увеличение риска ранней послеоперационной летальности до 10%. Снижение ПСО в миокарде боковой стенки ЛЖ в сочетании с распространенным миокардитом служит маркером ранней послеоперационной смерти у больных ИКМП после вентрикулопластики по V. Dog в сочетании с пластикой МК.

Таким образом, исследование биопсийного материала миокарда больных ИКМП с передневерхушечной аневризмой имеет значение в прогнозе как ранних, так и отдаленных исходов хирургического лечения этих больных.

По литературным данным, одним из наиболее чувствительных к развитию хронической сердечной недостаточности молекулярных маркеров является НУП и его предшественники [29, 62, 64, 73, 87, 143]. Нами была получена статистическая модель, позволяющая предсказывать на основании концентрации NTproBNP в периферической крови наличие ИКМП. Данная модель представляет больше фундаментальный, чем практический интерес, так как иллюстрирует связь между концентрацией NTproBNP в периферической венозной крови и вероятностью наличия ИКМП. Прогностическая значимость предшественников НУП выявлена не была.

Система матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП) является наиболее важной в местной регуляции процессов синтеза и деградации белков экстрацеллюлярного матрикса. По нашим данным, концентрация ММП-3 и ММП-9 в крови на дооперационном этапе обладает прогностической значимостью, поскольку их количество достоверно выше в группе больных с неблагоприятным исходом отдаленного послеоперационного периода (неизменной или уменьшенной ФВ через год). Таким образом, определение ММП-3,9 можно использовать в качестве скрининговых исследований, но для окончательного прогноза послеоперационных исходов больных ИКМП с передневерхушечной аневризмой требуются дополнительные исследования. Низкая концентрация трансформирующего фактора роста  $\beta$  является предиктором высокого риска смерти в раннем послеоперационном периоде.

В целях объективизации морфометрических исследований миокарда можно применять разработанный нами программный комплекс для получения морфометрических характеристик в автоматическом и полуавтоматическом режимах.

## ВЫВОДЫ

1. Структура миокарда левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией с передневерхушечной аневризмой гетерогенна, тесно связана с его функциональным состоянием и представлена сочетанием диффузных и очаговых изменений: участки нормокинеза характеризуются полиморфизмом и гипертрофией ядер кардиомиоцитов, наличием участков перерастяжений миокардиальных волокон, малым количеством соединительной ткани; зоны гипокинеза характеризуются выраженным интерстициальным и периваскулярным фиброзом на фоне перинуклеарного отека кардиомиоцитов; зоны акинеза – образованием «лакун» в участках выраженного фиброза, уменьшением количества кардиомиоцитов, появлением ветвящихся кардиомиоцитов; зоны дискинеза – выраженным фиброзом, фрагментацией и «расщеплением» кардиомиоцитов, а также гиперплазией мышечной оболочки артериол.

2. Наибольшей прогностической значимостью для исходов хирургического лечения больных ишемической кардиомиопатией обладают морфометрические характеристики миокарда ушка правого предсердия. Снижение трофического индекса и ядерно-цитоплазматического отношения кардиомиоцитов – для предсказания ранней послеоперационной смерти, а диаметр капилляров и удельный объем ядер клеток стромы – для прогнозирования значений анатомических и функциональных характеристик сердца через год после операции (конечно-диастолического индекса и фракции выброса).

3. Низкая концентрация трансформирующего фактора роста -  $\beta$  в сыворотке крови больных ишемической кардиомиопатией на дооперационном этапе является предиктором высокого риска смерти в раннем послеоперационном периоде, тогда как высокие концентрации MMP-3 и MMP-9 могут служить маркерами неблагоприятного отдаленного результата хирургического лечения.

4. Разработан программный комплекс, позволяющий осуществлять автоматизированную морфометрию гранул натрийуретического пептида на электронных микрофотографиях миокарда, удельные объемы стромы и паренхимы, ядер клеток стромы и кардиомиоцитов, общего отека миокарда на светооптических микрофотографиях срезов, окрашенных гематоксилином и эозином и прогнозировать отдаленные неблагоприятные результаты хирургического лечения больных ишемической кардиомиопатией с передневерхушечной аневризмой.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования послеоперационных исходов ишемической кардиомиопатии целесообразно использовать следующие морфометрические характеристики миокарда ушка правого предсердия: удельный объем ядер клеток стромы – для неблагоприятного отдаленного исхода, а ядерно-цитоплазматическое отношение и трофический индекс – для смерти в раннем послеоперационном периоде.

2. Для прогнозирования геометрических и функциональных характеристик левого желудочка (конечно-диастолического и конечно-систолического индексов и фракции выброса) у больных ишемической кардиомиопатией с передневерхушечной аневризмой через год после операции предлагаем использовать предложенную в работе систему уравнений.

3. Дооперационные значения концентраций TGF- $\beta$  в крови больных ишемической кардиомиопатией с передневерхушечной аневризмой можно использовать как скрининговый метод выявления ранней послеоперационной смертности, а MMP-3 и MMP-9 – неблагоприятного отдаленного результата хирургического лечения.

4. У больных ИКМП после вентрикулопластики в сочетании с аортокоронарным шунтированием и пластикой митрального клапана снижение паренхиматозно-стромального отношения миокарда боковой стенки ЛЖ считать маркером ранней послеоперационной смерти.

**СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

ANP – atrial natriuretic peptide, желудочковый натрийуретический пептид

BNP – brain natriuretic peptide, мозговой натрийуретический пептид

MMP – matrix metalloproteinase, матриксная металлопротеиназа

TGF – tissue growth factor, тканевой фактор роста

TIMP – tissue inhibitor of metalloproteinase, тканевой ингибитор

металлопротеиназ

Д – диаметр

ЗПКД – зона перикапиллярной диффузии

ИКМП – ишемическая кардиомиопатия

КДИ – конечнодиастолический объем

КМЦ – кардиомиоцит

КСИ – конечносистолический объем

ЛЖ – левый желудочек

МЖП – межжелудочковая перегородка

НУП – натрийуретический пептид

ПСО – паренхиматозно-стромальное отношение

ТИ – трофический индекс

УПП – ушко правого предсердия

ФВ – фракция выброса

ФНО – фактор некроза опухолей

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭхоКГ – эхокардиография

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
2. Агеев, Ф. Т. Эволюция представлений о диастолической функции сердца / Ф. Т. Агеев // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 14-18.
3. Беленков, Ю. Н. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев // Журнал сердечная недостаточность. – 2002. – № 2. – С. 57-58.
4. Бойцов, С. А. Ишемическая кардиомиопатия (обзор литературы) / С. А. Бойцов, А. А. Глухов, И. М. Ильинский // Вест. транспл. и искусств. органов. — 1999. — № 2(99). — С. 39-44.
5. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) / Ф. Т. Агеев, М. О. Даниелян, В. Ю. Мареев и др. // Журнал Сердечная недостаточность. – 2004. – № 5(1). – С. 4-7.
6. Борисов, С. Н. Применение натрийуретических пептидов в диагностике хронической сердечной недостаточности / С. Н. Борисов, Г. Е. Гендлин // Атмосфера. Новости кардиологии . – 2011. – №2. – С.13-17.
7. Браунвальд, Е. Механизмы сокращения сердца в норме и при недостаточности / Е. Браунвальд, Дж. Росс, Е.Х. Зонненблик; пер. М.Г. Пшенниковой. – М. : Медицина, 1974. – 175 с.
8. Влияние инсулина на изменения липопротеинового и фосфолипидного спектра плазмы крови при инфаркте миокарда / Л. Д. Хидирова, С. Д. Маянская, Л. В. Вохминцева, Н. Н. Маянская // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91, № 2. – С. 158-162.
9. Возможности медикаментозной терапии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, В. В. Адаричев, Е. В. Дзюба // Сердечная недостаточность. – 2010. – № 3. – С. 39-43.

10. Волков, В. П. Морфометрический подход к оценке кардиальной патологии / В. П. Волков // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2013. – № 19. – С. 13-19.
11. Галагудза, М. М. Оглушенный (станнированный) миокард: механизмы и клиническая значимость / М. М. Галагудза // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2011. – № 2. – С. 5-12.
12. Гасанов, А. Г. Роль изменений внеклеточного матрикса при возникновении сердечно-сосудистых заболеваний / А. Г. Гасанов, Т. В. Бершова // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, № 2. – С. 155-168.
13. Гасанов, А. Г. Роль изменений внеклеточного матрикса при возникновении сердечно-сосудистых заболеваний / А. Г. Гасанов, Т. В. Бершова // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, № 2. – С. 155-168.
14. Глаголев, В. В. Ультраструктурная основа нарушения функции сердечной мышцы: атлас / В. В. Глаголев, Ю.С. Чепулин. – М., 1968. – 230 с.
15. Григорьев, И. Н. Матриксные металлопротеиназы при заболеваниях поджелудочной железы / И. Н. Григорьев // Гастроэнтерология. – 2010. – №1. – С. 21-23.
16. Дземешкевич, С. Л. Дисфункции миокарда и сердечная хирургия. Классификация, диагностика, хирургическое лечение / С. Л. Дземешкевич, Л. У. Стивенсон. — М. : ГЭОТАР-МЕД, 2009. — 352 с.
17. Динамика клеточных реакций в зоне формирования постинфарктного кардиофиброза при подавлении активности fgfb в эксперименте / М. Г. Шурыгин, Н. Н. Дремина, В. В. Малышев, И. А. Шурыгина // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2006. – № 5. – С. 251-256.
18. Дроздова, Г. А. Функционально-морфологическая характеристика регрессии гипертрофии миокарда при применении нифедипина / Г. А. Дроздова, В. Ф. Мустьяца, А. В. Пасечник // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2006. – № 3. – С. 50-56.

19. Егорова, М. В. Регуляторная роль свободных жирных кислот в поддержании мембранного гомеостаза митохондрий сердца при экспериментальной ишемии миокарда / М. В. Егорова, С. А. Афанасьев // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 31-37.

20. Ескунов, П. Н. Возможности коррекции постишемических реперфузионных изменений миокарда крыс с помощью финоптина / П. Н. Ескунов // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2005. – № 3. – С. 87-90.

21. Казаков, В.А. Тканевые, клеточные молекулярные аспекты послеоперационного ремоделирования левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией : автореф. дис. ... докт. мед. наук / В. А. Казаков. – Томск, 2011. – 46 с.

22. Карпов, Р. С. СЕРДЦЕ-ЛЕГКИЕ: Патогенез, клиника, функциональная диагностика и лечение сочетанных форм ишемической болезни сердца и хронических обструктивных болезней легких / Р. С. Карпов, В. А. Дудко, С. М. Кляшев. – Томск : STT, 2004. – 606 с.

23. Клеточная терапия патологии миокарда (обзор литературы) / А. Б. Белевитин, А. Э. Никитин, В. Н. Цыган и др. // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2010. – Т. 2. – С. 194-200.

24. Козлов, И. А. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое значение / И. А. Козлов, И. Е. Харламова // Общая реаниматология. – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 89-97.

25. Кошелева, Н. А. Особенности функциональной активности тромбоцитов и нейтрофилов у больных острым коронарным синдромом / Н. А. Кошелева, А. П. Ребров // Российский кардиологический журнал. – 2004. – № 6. – С. 80-84.

26. Ксефокам (lognoxam) оказывает защитный эффект на миокард крыс в условиях ишемии и ишемии-реперфузии / С. А. Гаврилова, Т. В. Липина, Т. Р.

Загидуллин и др. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 63-70.

27. Майорова, М. В. Патоморфология миокарда у умерших от ишемической болезни сердца и сахарного диабета / М. В. Майорова, В. И. Демидов, Е. А. Конкина // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 13-18.

28. Моделирование инфаркта миокарда на мышах: методология, мониторинг, патоморфология / А. А. Овсепян, Д. Н. Панченков, Е. Б. Прохорчук и др. // Acta Naturae (русскоязычная версия). – 2011. – Т. 3, № 1. – С. 114-122.

29. Мозговой натрийуретический пептид и эндотелиальная дисфункция при хронической сердечной недостаточности различной этиологии / Н. Н. Прибылова, С. А. Прибылов, М. В. Гайсинская и др. // Фундаментальные исследования. – 2007. – № 8. – С. 85-86.

30. 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 и др. // Бюллетень Сибирской медицины. — 2010. — Т. 9, № 5. — С. 49-54.

31. Натрийуретические пептиды (гормоны) в современной кардиологии: от теории к практике / А. И. Дядык, А. Э. Багрий, А. С. Воробьева и др. // Лики Украины. – 2008. – № 8. – С. 56-61.

32. Непомнящих, Л. М. Морфологические проявления «атеросклеротического сердца» (патологоанатомическое и экспериментальное исследование) / Л. М. Непомнящих, В. Д. Розенберг // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2006. – № 2. – С. 118-125.

33. Нечесова, Т. А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т. А. Нечесова, И. Ю. Коробко, Н. И. Кузнецова // Медицинские новости (архив). – 2008. – №11. – С. 7-14.

34. Особенности патоморфологических изменений миокарда при его повреждении / В. П. Новоселов, С. В. Савченко, П. М. Ларионов и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2011. – № 1. – С. 81-83.

35. Особенности системы матриксных металлопротеиназ сыворотки крови у больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи / Е. В. Клишо, И. В. Кондакова, Е. Л. Чойнзонов и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 1. – С. 55-58.

36. Особенности структурных изменений кардиомиоцитов у больных с постинфарктной аневризмой и резко сниженной сократительной способностью миокарда левого желудочка / И. Ф. Егорова, Т. В. Сухачева, Р. А. Серов и др. // Архив патологии. – 2012. – Т. 74, № 2. – С. 33-37.

37. Осовская, Н. Ю. Ишемическая кардиомиопатия: терминология, эпидемиология, патофизиология, диагностика, подходы к лечению [Электронный ресурс]: лекция / Н. Ю. Осовская // Газета «Новости медицины и фармации» Кардиология (тематический номер). – 2011. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-16858/article-16868/print.html>.

38. Пат. 2310372 Российская Федерация, МПК А61В5/00, G01N1/28. Способ прогнозирования послеоперационного ремоделирования сердца у больных ишемической кардиомиопатией / В. М. Шипулин, И. В. Суходоло, В. А. Казаков и др. – № 2006105277/14; заявл. 20.02.2006; опубл. 20.11.2007.

39. Поиск молекулярных маркеров послеоперационного ремоделирования левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией / В.А. Казаков, И.В. Суходоло, В.М. Шипулин и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25, №2. С. 34-38.

40. Ремоделирование миокарда при ишемической болезни сердца / А. Н. Закирова, Р. Г. Оганов, Н. Э. Закирова и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 42-45.

41. Роль трансформирующего фактора роста TGF-  $\beta$ 1в патогенезе рака молочной железы // Н. Н. Бабышкина, Е. А. Малиновская, М. Н. Стахеева и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 6(42). – С. 63-70.

42. Семенова, Л. А. Морфология острых повреждений мышечных клеток сердца : автореф. дис. ... докт. мед. наук / Л. А. Семенова. – Новосибирск, 1973.

43. Сравнительное исследование кардиопротективного дозозависимого влияния эмоксипина в липосомальной и свободной формах на ишемизированный и реперфузируемый миокард на модели изолированного сердца крысы / Я. Г. Торопова, Л. В. Антонова, Р. А. Мухамадияров и др. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2012. – № 1. – С. 30-34.

44. Степанов В. Н. Методы и программные средства автоматизации анализа изображений медико-биологических микрообъектов : автореф. дис. ... канд. тех. наук / В. Н. Степанов. – Москва, 2005. – 23 с.

45. Структурная перестройка кардиомиоцитов у больных с дилатационной кардиомиопатией и клапанными пороками сердца / И. Ф. Егорова, Т. В. Сухачева, Р. А. Серов и др. // Архив патологии. – 2012. – Т. 74, № 4. – С. 3-7.

46. Турна, А.А. Активность матриксных металлопротеиназ при различных патогенетических вариантах воспаления : автореф. дис. ... докт. мед. наук / А. А. Турна. – Москва, 2010. – 46 с.

47. Ультраструктура кардиомиоцитов при действии цитостатиков и тритерпеноидов / Е. Л. Лушникова, Л. М. Непомнящих, М. Г. Клиникова, Е. А. Свиридов // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2008. – № 6. – С. 78-85.

48. Урсуленко, В. И. Хирургическое лечение постинфарктных аневризм левого желудочка при использовании разных способов пластики левого желудочка послеаневризмэктомии у больных ИБС / В. И. Урсуленко // Физика живого. – 2008. – Т. 16, № 1. – С.152-160.

49. Ушаков, А. В. Апоптоз кардиомиоцитов при ишемии и инфаркте миокарда / А. В. Ушаков, И. Я. Горянская // Сердце и сосуды. – 2012. – № 2(38). – С. 102-111.
50. Физиология и патология механизмов адаптации человека / под ред. Н.Н. Цирельникова. – Новосибирск, 1977. – 156 с.
51. Фомина, И. Г. Изменения локальной сократимости миокарда левого и правого желудочков у больных с рецидивирующей формой фибрилляции предсердий / И. Г. Фомина, Н. Е. Гайдамакина, А. И. Тарзиманова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 57-63.
52. Фундаментальные аспекты лечения сердечной недостаточности в кардиохирургии / под ред. В.М. Шипулина, Р.С. Карпова. – Томск : STT, 2009. – 262 с.
53. Шипулин, В. М. Морфофункциональная характеристика миокарда пациентов с постинфарктным ремоделированием как возможная причина неблагоприятных результатов оперативного лечения / В. М. Шипулин, Б. Н. Козлов, Е. В. Кривошеков // Грудная и сердечнососудистая хирургия. – 2009. – № 5. – С. 37–41.
54. A simple and fast experimental model of myocardial infarction in the mouse / J. Wang, H. Bo, X. Meng et al. // Tex Heart Inst J. – 2006. – Vol. 33(3). – P. 290-293.
55. A standard echocardiographic and tissue Doppler study of morphological and functional findings in children with hypertrophic cardiomyopathy compared to those with left ventricular hypertrophy in the setting of Noonan and LEOPARD syndromes / F. Cerrato, G. Pacileo, G. Limongelli et al. // Cardiol Young. – 2008. – Vol. 18(6). – P. 575-580.
56. Adomian, G.E. Contraction bands in human hearts: Pathology or artifact? / G.E. Adomian, M.M. Laks, M.E. Billingham // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1977. – Vol. 9. – P. 11.

57. Agrotis, A. Transforming growth factor-beta, cell signaling and cardiovascular disorders / A. Agrotis, N. Kalinina, A. Bobik // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2005. – Vol. 3(55). – P. 55-61.
58. Akinetic versus dyskinetic postinfarction scar: relation to surgical outcome in patients undergoing endoventricular circular patch plasty repair / M. Di Donato, M. Sabatier, V. Dor et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 29. – P. 1569–1575.
59. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in Boxer dogs is associated with calstabin2 deficiency / M. A. Oyama, S. Reiken, S. E. Lehnart et al. // *J Vet Cardiol.* – 2008. – Vol. 10. – P. 1-10.
60. Artrip, J. H. Left ventricular volume reduction surgery for heart failure: a physiologic perspective. / J. H. Artrip, M. C. Oz, D. J. Burkhoff // *Thorac Cardiovasc Surg.* – 2001. – Vol. 122(4). – P. 775-782.
61. Astragaloside IV attenuates myocardial fibrosis by inhibiting TGF- $\beta$ 1 signaling in coxsackievirus B3-induced cardiomyopathy / P. Chen, Y. Xie, E. Shen et al. // *Eur J Pharmacol.* – 2011. – Vol. 658(2-3). – P. 168-174.
62. Atrial natriuretic peptide affects cardiac remodeling, function, heart failure, and survival in a mouse model of dilated cardiomyopathy / D. Wang, I. P. Gladysheva, T. H. Fan et al. // *Hypertension.* – 2014. – Vol. 63(3). – P. 514-519
63. Bimber, B. Differential regulation of Tbx5 protein expression and sub-cellular localization during heart development / B. Bimber, R. W. Dettman, H. G. Simon // *Dev Biol.* – 2007. – Vol. 302(1). – P. 230-242.
64. Brain natriuretic peptide and other cardiac markers predicting left ventricular remodeling and function two years after myocardial infarction / R. Grybauskiene, D. Kareiauskaite, J. Brazdzionyte et al. // *Medicina (Kaunas).* – 2007. – Vol. 43(9). – P. 708-715.
65. Braunwald, E. Structure and function of the normal myocardium / E. Braunwald // *Br Heart J.* – 1971. – Vol. 33. – P. 3–8.
66. Braunwald, E. Unstable angina. A classification / E. Braunwald // *Circulation.* – 1989. – Vol. 80(2). – P. 410-414.

67. Burch, G.E. Ischemic cardiomyopathy / Burch G.E., Giles T.D., Colcolough H.L. // *American Heart J.* – 1970. – Vol. 79(3). – P. 291-293.
68. Cadmium-induced oxidative stress and histological damage in the myocardium. Effects of a soy-based diet / M. L. Ferramola, M. F. Pérez Díaz, S. M. Honoré et al. // *Toxicol Appl Pharmacol.* – 2012. – Vol. 265(3). – P. 380-389.
69. Canty, J. M. Myocardial perfusion and contraction in acute ischemia and chronic ischemic heart disease / J. M. Canty, G. Suzuki // *J Mol Cell Cardiol.* – 2012. – Vol. 52(4). – P. 822-831.
70. Cardiac magnetic resonance detection of myocardial scarring in hypertrophic cardiomyopathy: correlation with histopathology and prevalence of ventricular tachycardia / D. H. Kwon, N. G. Smedira, E. R. Rodriguez et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – Vol. 54(3). – P. 242-249.
71. Cardiomyocyte-targeted overexpression of the coxsackie-adenovirus receptor causes a cardiomyopathy in association with beta-catenin signaling / L. Caruso, S. Yuen, J. Smith et al. // *J Mol Cell Cardiol.* – 2010. – Vol. 48(6). – P. 1194-1205.
72. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure / M. Packer, A. J. Coats, M. B. Fowler et al. // *N Engl J Med.* – 2001. – Vol. 344(22). – P. 1651-1658.
73. Changes in B-type natriuretic peptides after surgical ventricular restoration / U. Sartipy, A. Albege, P.T. Larsson et al. // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2007. – Vol. 31(5). – P. 922-928.
74. Characteristics of myocardial <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography in dilated cardiomyopathy and ischemic cardiomyopathy / H. Yamaguchi, S. Hasegawa, J. Yoshioka et al. // *Ann. Nucl. Med.* – 2000. – Vol. 14(1). – P. 33–38.
75. Characterization of the arrhythmogenic substrate in ischemic and nonischemic cardiomyopathy implications for catheter ablation of hemodynamically unstable ventricular tachycardia / S. Nakahara, R. Tung, R.J. Ramirez et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55(21). – P. 2355-2365.

76. Circulating Stromelysin-1 (MMP-3): A novel predictor of LV dysfunction, remodelling and all-cause mortality after acute myocardial infarction / D. Kelly, S. Khan, G. Cockerill et al. // *European Journal of Heart Failure*. – 2008. – Vol. 10(2). – P. 133–139.
77. Clinical and immunologic characteristics in peripartum cardiomyopathy / S. Lamparter, S. Pankuweit, B. Maisch // *Int J Cardiol*. – 2007. – Vol. 118(1). – P. 14–20.
78. Clinical characteristics of patients undergoing surgical ventricular reconstruction by choice and by randomization / M. Zembala, R. E. Michler, A. Rynkiewicz et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2010. – Vol. 56(6). – P. 499–507.
79. Clinical manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in Korean patients / Y. Cho, T. Park, D. Shin et al. // *Int J Cardiol*. – 2007. – Vol. 122(2). – P. 137–142.
80. Clinical significance of the measurements of serum matrix metalloproteinase-9 and its inhibitor (tissue inhibitor of metalloproteinase-1) in patients with pancreatic cancer: metalloproteinase-9 as an independent prognostic factor / B. Mroczko, M. Lukaszewicz-Zajac, U. Wereszczynska-Siemiatkowska et al. // *Pancreas*. – 2009. – Vol. 38 (6). – P. 613–618.
81. Colan, S.D. Classification of the cardiomyopathies / S. D. Colan // *Progress in Pediatric Cardiology*. – 2007. – Vol. 23(1-2). – P. 5–15.
82. Conventional high resolution versus fast T(2)-weighted MR imaging of the heart: assessment of reperfusion induced myocardial injury in an animal model / S. Miller, F. Schick, AM. Scheule et al. // *Magn Reson Imaging*. – 2000. – Vol. 18(9). – P. 1069–1077.
83. Curcumin alleviates diabetic cardiomyopathy in experimental diabetic rats / W. Yu, J. Wu, F. Cai et al. // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7(12). – P. 1–5.
84. Current perspectives of partial left ventriculectomy in the treatment of dilated cardiomyopathy / L. F. Moreira, N. A. Stolf, M. L. Higuchi et al. // *Eur J Cardiothorac. Surg*. – 2001. – Vol. 19. – P. 54–60.

85. Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus / Maisch B., Portig I., Ristic A. et al. // *Herz.* – 2000. – Vol. 25. – P. 200-209.
86. Differences in antiapoptotic, proliferative activities and morphometry in dilated and ischemic cardiomyopathy: study of hearts explanted from transplant recipients / J. Nozyński, M. Zakliczyński, D. Konecka-Mrówka et al. // *Transplant Proc.* – 2009. – Vol. 41(8). – P. 3171-3178.
87. Effect of atrial natriuretic peptide on left ventricular remodelling in patients with acute myocardial infarction / S. Kasama, M. Furuya, T. Toyama et al. // *Eur Heart J.* – 2008. – Vol. 29(12). – P. 1485-1494.
88. EMMPRIN and its ligand Cyclophilin A as novel diagnostic markers in inflammatory cardiomyopathy / P. Seizer, T. Geisler, B. Bigalke et al. // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 163(3). – P. 299-304.
89. Endothelial progenitor cells delivered into the pericardial space incorporate into areas of ischemic myocardium / A. J. Saltzman, S. W. Choi, A. Dabreo et al. // *Cardiovasc Revasc Med.* – 2010. – Vol. 11(4). – P. 241-248.
90. Epicardial cells are missing from the surface of hearts with ischemic cardiomyopathy: a useful clue about the self-renewal potential of the adult human heart? / F. Di Meglio, C. Castaldo, D. Nurzynska et al. // *Int J Cardiol.* – 2010. – Vol. 145(2). – P. 44-46.
91. Expression of FHL2 and cytokine messenger RNA in human myocardium after cardiopulmonary bypass / S. Wan, A. P. Yim, C. K. Wong et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 86. – P. 265–272.
92. Extracellular matrix proteins and matrix metalloproteinases differ between various right and left ventricular sites in end-stage cardiomyopathies / E. Herpel, S. Singer, C. Flechtenmacher et al. // *Virchows Arch.* – 2005. – Vol. 446(4). – P. 369-378.
93. Facioscapulohumeral muscular dystrophy presenting with hypertrophic cardiomyopathy: a case study / M. Tsuji, M. Kinoshita, Y. Imai et al. // *Neuromuscul Disord.* – 2009. – Vol. 19(2). – P. 140-142.

94. Felker, G. M. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research / G. M. Felker, L. K. Shaw, C. M. O'Connor // *J Am Coll Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 210-218.
95. Fishbein, M. C. The histologic evolution of myocardial infarction / M. C. Fishbein, D. MacLean, P. R. Maroko // *Chest.* – 1978. – Vol. 73. – P. 843–849.
96. Front lines of thoracic surgery / edited by Stefano Nazari. – Rijeka, Croatia : InTech, 2012. – 412 p.
97. Gordon, K. J. Role of transforming growth factor- $\beta$  superfamily signaling pathways in human disease / K. J. Gordon, G. C. Blobe // *Biochim Biophys Acta.* – 2008. – Vol.1782(4). – P. 197-228.
98. Grant, R. P. Notes on the muscular architecture of the left ventricle / R. P. Grant // *Circulation.* – 1965. – Vol. 32. – P. 301–308.
99. Histological remodeling in an ovine heart failure model resembles human ischemic cardiomyopathy / Y. Ikeda, C. Yutani, Y. Huang et al. // *Cardiovasc Pathol.* – 2001. – Vol. 10(1). – P. 19-27.
100. Imaging in the management of ischemic cardiomyopathy: special focus on magnetic resonance / A. Schuster, G. Morton, A. Chiribiri et al. // *J Am CollCardiol.* – 2012. – Vol. 59(4). – P. 359-370.
101. Impact of mitral valve regurgitation evaluated by intraoperative transesophageal echocardiography on long-term outcomes after coronary artery bypass grafting / J. N. Schroder, M. L. Williams, J. A. Hata et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 1293–1298.
102. In vivo imaging of bone marrow mesenchymal stem cells transplanted into myocardium using magnetic resonance imaging: a novel method to trace the transplanted cells / G. He, H. Zhang, H. Wei et al. // *Int J Cardiol.* – 2007. – Vol. 114(1). – P. 4-10
103. Inclusion of electric disturbance type cardiomyopathy in the classification of cardiomyopathy: a current review / M. Sekiguchi, A. Hasegawa, M. Hiroe et al. // *J Cardiol.* – 2008. – Vol. 51(2). – P. 81-88.

104. Increased cardiac expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is related to cardiac fibrosis and dysfunction in the chronic pressure-overloaded human heart / S. Heymans, B. Schroen, P. Vermeersch et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112(8). – P. 1136-1144.

105. Intermediate survival and predictors of death after surgical ventricular restoration / M. Di Donato, A. Toso, M. Maioli et al. // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2001. – Vol. 13. – P. 468–475.

106. Interstitial fibrosis in the heart: differences in extracellular matrix proteins and matrix metalloproteinases in end-stage dilated, ischaemic and valvular cardiomyopathy / E. Herpel, M. Pritsch, A. Koch et al. // *Histopathology*. – 2006. – Vol. 48(6). – P. 736-747.

107. Ischemic cardiomyopathy: endomyocardial biopsy and ventriculographic evaluation of patients with congestive heart failure, dilated cardiomyopathy and coronary artery disease / J. M. Hare, G. D. Walford, R. H. Hruban et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 1992. – Vol. 20(6). – P. 1318-1325

108. Jugbutt, B. I. Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix: when is enough enough / B. I. Jugdutt // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108(11). – P. 1395-13403.

109. Karch, S. B. The unique histology of methamphetamine cardiomyopathy: a case report / S. B. Karch // *Forensic Sci Int*. – 2011. – Vol. 212(1-3). – P. 1-4.

110. Khan, R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor- $\beta$ 1 in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia *Immunology* / R. Khan, R. Sheppard // *Immunology*. – 2006. – Vol. 118(1). – P. 10–24.

111. Left atrioventricular remodeling in the assessment of the left ventricle diastolic function in patients with heart failure: a review of the currently studied echocardiographic variables / L. C. Danzmann, L. C. Bodanese, I. Köhler, M. R. Torres // *Cardiovasc Ultrasound*. – 2008. – Vol. 6:56

112. Left ventricular aneurysms: early and long-term results of two types of repair / P. E. Antunes, R. Silva, J. Ferrão de Oliveira, M. J. Antunes // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2005. – Vol. 27(2). – P. 210-215.
113. Left ventricular reconstruction benefits patients with dilated ischemic cardiomyopathy / A. Yamaguchi, H. Adachi, K. Kawahito et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2005. – Vol. 79. – P. 456–461.
114. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion / R. G. McKay, M. A. Pfeffer, R. C. Pasternak et al. // *Circulation.* – 1986. – Vol. 74(4). – P. 693-702.
115. Magne, J. Left ventricular contractile reserve in asymptomatic primary mitral regurgitation / J. Magne, H. Mahjoub, R. Dulgheru // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 35(24). – P. 1608-1616.
116. Maisch, B. Ventricular remodeling / B. Maisch // *Cardiology.* – 1996. – Vol. 87(Suppl. 1). – P. 2-10.
117. Mann, D. L. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond / D. L. Mann, M. R. Bristow // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111(21). – P. 2837-2849.
118. Matrix Metalloproteinase Inhibition After Myocardial Infarction. A New Approach to Prevent Heart Failure? / E. E. J. M. Creemers, J. P. M. Cleutjens, J. F. M. Smits, M. J. A. P. Daemen // *Circulation Research.* – 2001. – Vol. 89. – P. 201-210.
119. Meldrum, D.R. Tumor necrosis factor in the heart / D. R. Meldrum // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 274. – P. 577–595.
120. Menicanti, L. The Dor procedure: What has changed after fifteen years of clinical practice? / L. Menicanti, M. Di Donato // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2002. – Vol. 124. – P. 886-890.
121. Mosterd, A. Clinical epidemiology of heart failure / A. Mosterd, A. W. Hoes // *Heart.* – 2007. – Vol. 93(9). – P. 1137-1146.

122. Mutations of presenilin genes in dilated cardiomyopathy and heart failure / D. Li, S. B. Parks, J. D. Kushner JD et al. // *Am J Hum Genet.* – 2006. – Vol. 79(6). – P. 1030-1039.
123. Myocardial ischemia, stunning, inflammation, and apoptosis during cardiac surgery: a review of evidence / A. Anselmi, A. Abbate, F. Girola et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2004. – Vol. 25. – P. 304–311.
124. Myocardial performance in elderly patients after cardiopulmonary bypass is suppressed by tumor necrosis factor / H. teVelthuis, P. G. Jansen, H. M. Oudemans-van Straaten et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1995. – Vol. 110. – P. 1663–1669.
125. N-cadherin is required for neural crest remodeling of the cardiac outflow tract / Y. Luo, F. A. High, J. A. Epstein, G. L. Radice // *Dev Biol.* – 2006. – Vol. 299(2). – P. 517-528.
126. New clinical and ultrastructural findings in hydroxychloroquine-induced cardiomyopathy - a report of 2 cases / T. R. Soong, L. A. Barouch, H. C. Champion et al. // *Hum Pathol.* – 2007. – Vol. 38(12). – P. 1858-1863.
127. PEG-SOD improves postischemic functional recovery and antioxidant status in blood-perfused rabbit hearts / Y. Qui, M. Galinases, R. Ferrari et al. // *Am J Physiol.* – 1992. – Vol. 263(4 Pt 2). – P. 1243-1249.
128. Peripartum cardiomyopathy - a new treatment option by inhibition of prolactin secretion / B. G. Jahns, W. Stein, D. Hilfiker-Kleiner et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2008. – Vol. 199(4). – P. 5-6.
129. Pfeffer, M. A. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications / M. A. Pfeffer, E. Braunwald // *Circulation.* – 1990. – Vol. 81(4). – P. 1161-1172.
130. Relations of plasma matrix metalloproteinase-9 to clinical cardiovascular risk factors and echocardiographic left ventricular measures: the Framingham Heart Study / J. Sundström, J. C. Evans, E. J. Benjamin et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109(23). – P. 2850-2856.

131. Risk factors for mortality and hospital re-admission after surgical ventricular restoration / U. Sartipy, A. Albage, D. Lindblom // *Eur. J. Cardiothorac Surg.* – 2006. – Vol. 30. – P. 762–769.

132. Risk scores for predicting mortality after surgical ventricular reconstruction for ischemic cardiomyopathy: results of a Japanese multicenter study / S. Wakasa, Y. Matsui, T. Isomura et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2014. – Vol. 147(6). – P. 1868-1874.

133. Salerno, M. Advances in parametric mapping with CMR imaging / M. Salerno, C. M. Kramer // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2013. – Vol. 6(7). – P. 806 - 822.

134. Spinale, F. G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function / F. G. Spinale // *Physiol Rev.* – 2007. – Vol. 87(4). – P.1285-1627.

135. Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) in the dilated remodeled ventricle after anterior myocardial infarction. RESTORE group. Reconstructive Endoventricular Surgery, returning Torsion Original Radius Elliptical Shape to the LV / C. L. Athanasuleas, A. W. Stanley, G. D. Buckberg et al. // *J Am CollCardiol.* – 2001. – Vol. 37(5). – P. 1199-1209.

136. Surgical ventricular restoration in the treatment of congestive heart failure due to post-infarction ventricular dilation / C. L. Athanasuleas, G. D. Buckberg, A. W. Stanley et al. // *J Am CollCardiol.* – 2004. – Vol. 44(7). – P. 1439-1445.

137. Taneja, V Spontaneous autoimmune myocarditis and cardiomyopathy in HLA-DQ8.NODAb0 transgenic mice / V. Taneja, C. S. David // *J Autoimmun.* – 2009. – Vol. 33(3-4). – P. 260-269.

138. Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction / A. Ducharme, S. Frantz, M. Aikawa et al. // *J Clin Invest.* – 2000. – Vol. 106(1). – P. 55-62.

139. Templin, C. Cell-based cardiovascular repair and regeneration in acute myocardial infarction and chronic ischemic cardiomyopathy-current status and future developments / C. Templin, T. F. Lüscher, U. Landmesser // *Int J Dev Biol.* – 2011. – Vol. 55(4-5). – P. 407-417.

140. The evaluation of mean platelet volume levels in patients with idiopathic and ischemic cardiomyopathy: an observational study / N. Açıkgöz, N. Ermiş, J. Yağmur et al. // *AnadoluKardiyolDerg.* – 2011. – Vol. 11(7). – P. 595-599.

141. The relationship between myocardial extracellular matrix remodeling and ventricular function / G. L. Brower, J. D. Gardner, M. F. Forman et al. // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2006. – Vol. 30(4). – P. 604-610.

142. The renewed concept of the Batista operation for ischemic cardiomyopathy: maximum ventricle reduction / G. Walter, R. E. Saavedra, M. Debora et al. // *Rev Bras Cir Cardiovasc.* – 2011. – Vol. 26(4). – P. 544-551.

143. Tsutamoto, T. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure / T. Tsutamoto, A. Wada, K. Maeda // *J Am Coll Cardiol.* – 2001. – Vol. 37(5). – P. 1228-1233.

144. Visualization of image data from cells to organisms / T. Walter, D. W. Shattuck, R. Baldock et al. // *Nature.* – 2010. – Vol. 7, № 3. – P. 26-41.

145. Wan, S. Cytokines in myocardial injury: impact on cardiac surgical approach / S. Wan, A. Yim // *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.* – 1999. – Vol. 16. – P. 107-111.

146. Wang, N. Preventive effects of fasudil on adriamycin-induced cardiomyopathy: possible involvement of inhibition of RhoA/ROCK pathway / N. Wang, P. Guan, J. P. Zhang // *Food Chem Toxicol.* – 2011. – Vol. 49(11). – P. 2975-2982.