

**Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М. Ф. Владимирского»**

На правах рукописи

Попов Михаил Александрович

**ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ КОЛЛАГЕНА IV ТИПА
ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ АНЕВРИЗМ
ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Шумаков Дмитрий Валерьевич

Москва – 2022г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Современный взгляд на проблему хирургии постинфарктных аневризм левого желудочка.....	10
1.2. Классификация аневризм левого желудочка.....	12
1.3. Современные методы диагностики постинфарктной аневризмы ЛЖ.....	13
1.4. Показания и противопоказания к хирургическому вмешательству у пациентов с постинфарктной аневризмой левого желудочка.....	15
1.5. Хирургическое лечение аневризм левого желудочка.....	16
1.6. Ремоделирование миокарда.....	21
1.7. Роль фиброза в ремоделировании ЛЖ и изменении состава внеклеточного матрикса.....	24
1.8. Внеклеточный матрикс.....	25
1.9. Базальная мембрана кардиомиоцитов.....	29
1.9.1. Матриксные металлопротеиназы.....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	36
2.1. Клиническая характеристика пациентов.....	36
2.2. Инструментальные методы исследования.....	38
2.3. Электрокардиография.....	39
2.4. Ультразвуковое исследование сердца.....	39
2.5. Коронарография.....	39
2.6. Магнитно-резонансное исследование сердца.....	40
2.7. Гистологическое и иммуно-гистохимическое исследование миокарда левого желудочка.....	42
2.8. Методы хирургического лечения.....	43
2.9. Методы статистической обработки.....	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47

3.1. Интраоперационные показатели.....	47
3.2. Непосредственные результаты исследования.....	48
3.3. Результаты иммуногистохимического исследования.....	51
3.4. Клинические случаи.....	64
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	67
ВЫВОДЫ.....	77
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	77
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	79

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛЖ – аневризма левого желудочка
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИК – искусственное кровообращение
ИМ – инфаркт миокарда
ОИМ – острый инфаркт миокарда
КДО – конечный диастолический объём
КСО – конечный систолический объём
ЛЖ – левый желудочек
МЖП – межжелудочковая перегородка
ХАЛЖ – хроническая аневризма левого желудочка
РАЛЖ – резекция аневризмы левого желудочка
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ВКМ – внеклеточный матрикс
БМК – базальная мембрана кардиомиоцитов
БМ – базальная мембрана
ММП – матриксная металлопротеиназа
ИГХ – иммуногистохимическое исследование
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ЭКГ – электрокардиография
ЭХОКГ – эхокардиография
МРТ – магнитно-резонансная томография
КАГ – коронарография
ПР – постинфарктное ремоделирование
ПГ – протеогликаны
ГАГ – гликозаминогликаны
СІТР – С- концевой телопептид коллагена I типа
FGF – фактор роста фибробластов

NF κ B – нуклеарный фактор Карра В
118 P11NP – аминотерминальный пропептид проколлагена III типа
PICP – С-концевой пропептид проколлагена I типа
sGAG – сульфатированные гликозаминогликаны
TGF β – трансформирующий фактор роста β
Th1 – Т-хелперы-1
Th2 – Т-хелперы-2
TIMP-1 – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1
TIMPs – тканевые ингибиторы металлопротеиназ
MMPs – матриксные металлопротеиназы
MMP-9 – матриксная металлопротеиназа-9
TLR – Толл-подобные рецепторы
TNF- α – тумор-некротический фактор- α
VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Аневризма левого желудочка (АЛЖ) является осложнением инфаркта миокарда. Форма и размер сердца после постинфарктной передней АЛЖ имеют увеличенную сферическую конфигурацию из-за постинфарктного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ). Передне-апикальная область является особенно уязвимым сегментом ЛЖ для расширения, так как она самая тонкая и имеет наибольшую кривизну. Все это приводит к необратимой дисфункции миокарда [10].

История хирургической коррекции левого желудочка с использованием различных методик берет свое начало с 1912 г., когда было проведено первое успешное хирургическое лечение, выполненное Wieting, включающее перевязку врожденной формы АЛЖ [21]. Дальнейшее развитие реконструктивной хирургии стремительно продолжалось. В 1985 году Dor представил оригинальную хирургическую технику - пластика эндовентрикулярной заплатой для улучшения геометрии ЛЖ. Техника имела преимущества по сравнению со стандартным линейным восстановлением аневризмы ЛЖ. [93]. У пациентов с постинфарктной передней аневризмой ЛЖ было отмечено значительное улучшение геометрии ЛЖ и насосной функции [94].

Тип реконструкции ЛЖ, применяемый у пациентов с АЛЖ, зависит от предпочтений хирурга и предоперационных характеристик пациента. Улучшение геометрии ЛЖ приводит к снижению потребления кислорода и улучшению работы сердца, о чем свидетельствует увеличение фракции выброса ЛЖ, снижение конечного диастолического давления и его объема [149,151,178].

Большинство исследований демонстрируют, что реконструкция ЛЖ улучшает качество и прогноз жизни больных. Пятилетняя выживаемость составляет от 60 до 85%. Однако, несмотря на удовлетворительные гемодинамические показатели и клинические проявления, миокардиальный фиброз продолжает прогрессировать. В этой связи становится актуальным выявление предикто-

ров прогрессирования ремоделирования ЛЖ в отдаленном периоде после его хирургической реконструкции, приводящие к рецидиву сердечной недостаточности

Одной из основных причин прогрессирования ХСН в отдаленном периоде является развитие мелкоочагового фиброза во внеклеточном матриксе, по большому счету происходит замещение поврежденных кардиомиоцитов рубцовой тканью. Ряд исследований демонстрируют, что чем больше площадь постинфарктного ремоделирования, тем тяжелее клиника сердечной недостаточности и тем выше риск развития острой сердечной недостаточности после реконструкции ЛЖ [51,55].

На сегодняшний день вопросы прогнозирования послеоперационного течения в отдаленном периоде у пациентов с осложненной формой ИБС изучены недостаточно. Не достаточно освещены вопросы предикторов неблагоприятных исходов и факторы риска прогрессирования ХСН.

В этой связи становится актуальным выявление предикторов прогрессирования ремоделирования ЛЖ в отдаленном периоде после его хирургической реконструкции, приводящие к рецидиву хронической сердечной недостаточности.

Цель исследования:

Обосновать роль коллагена 4 типа как предиктора рецидива ХСН в отдаленном периоде после хирургического лечения постинфарктных аневризм ЛЖ.

Задачи исследования:

1. Определить роль коллагена 4 типа как предиктора рецидива ХСН в ремоделировании миокарда.

2. Определить количественные характеристики коллагена 4 типа как маркера прогрессирования ХСН при хирургическом лечении постинфарктных аневризм.
3. Выявить предикторы неблагоприятных исходов хирургического лечения в отдаленном периоде.
4. Разработать алгоритм наблюдения за больными в послеоперационном периоде после реконструкции левого желудочка.

Научная новизна.

1. Впервые была изучена роль коллагена 4 типа в ремоделировании миокарда ЛЖ.
2. Изучено значение уровня коллагена 4 типа как предиктора прогрессирования ремоделирования ЛЖ в послеоперационном периоде.
3. Выявлены предикторы прогрессирования ремоделирования миокарда ЛЖ в отдаленном периоде, несмотря на его хирургическую коррекцию.
4. Впервые у пациентов с ИБС, осложненной ХАЛЖ была оценена корреляция между ремоделированием миокарда левого желудочка и уровнем коллагена 4 типа

Практическая значимость.

В результате проведенного исследования обоснована целесообразность определения уровня коллагена IV типа в качестве прогностического маркера прогрессирования сердечной недостаточности в отдаленном периоде после хирургической реконструкции ЛЖ, которые были внедрены в клиническую практику, что позволило существенно улучшить прогнозирование отдаленных исходов.

Разработан алгоритм прогнозирования отдаленных результатов и определения дальнейшей тактики ведения пациентов с прогрессирующей ХСН.

Положения, выносимые на защиту:

1. Вычисление корреляции между уровнем коллагена 4 и ремоделированием миокарда (с изменением его систолической и диастолической функций), постинфарктным кардиосклерозом позволят оптимизировать тактику ведения данной группы пациентов.
2. Динамическое наблюдение за пациентами в послеоперационном периоде с различным уровнем коллагена 4 типа демонстрирует качественную оценку результатов проведенного хирургического лечения.
3. Разработанный алгоритм позволит наблюдать за больными в послеоперационном периоде после хирургического ремоделирования ЛЖ, в зависимости от уровня коллагена 4 типа с целью оптимизации тактики обследования и лечения.

Практическая реализация результатов исследования.

Выводы и практические рекомендации, полученные в результате исследования, внедрены в клиническую практику отделения кардиохирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Публикации.

По результатам диссертации опубликовано: 8 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, 2 патента.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 100 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Содержит 19 рисунков, 15 таблиц. Список литературы включает 49 отечественных и 251 зарубежных источников.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современный взгляд на проблему хирургии постинфарктных аневризм левого желудочка

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) - это заболевание миокарда, обусловленное острой или хронической нехваткой кислорода в сердечной мышце. При этом могут появляться зоны ишемии, ишемического повреждения, некрозов, а также рубцовых полей, вследствие чего страдает систолическая и/или диастолическая функция сердца[8,12]. ИБС является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы во всех экономически развитых странах. По данным проспективных исследований, ИБС страдают около 5-8% мужчин в возрасте от 20 до 44 лет и 18-24,5% - в возрасте от 45 до 69 лет[15]. Распространенность ИБС у женщин несколько меньше и в старшей возрастной группе обычно не превышает 13-15%. На долю ИБС приходится более половины всех смертей от сердечно-сосудистых заболеваний. В Российской Федерации отмечается один из наиболее высоких в Европе показателей распространенности и смертности населения от ИБС. В настоящее время в РФ распространенность ИБС составляет 13,5% от всего населения (среди мужчин 14,3%, среди женщин -13%). Это более чем в три раза превышает показатели в США. Около 30% всех смертей в РФ обусловлено осложненными формами ИБС. Высокая социально-экономическая значимость ИБС обусловлена относительно ранней потерей трудоспособности и инвалидизации больных[13].

В этой связи, достаточно остро стоит проблема хирургического лечения пациентов с осложненными формами ИБС. Основными формами осложненной ИБС являются постинфарктные аневризмы, ишемическая дисфункция митрального клапана, постинфарктные дефекты межжелудочковой перегородки[10, 11, 86]. Медикаментозная терапия данных осложнений является малоэффективной, и значительное количество больных погибает на догоспитальном или раннем госпитальном этапах. Хирургическое лечение чаще

всего является единственным методом лечения, приводящим к улучшению функциональной способности миокарда, однако также связано с высоким риском развития тяжелой сердечной недостаточности как в раннем послеоперационном, так и в отдаленном периодах, которая часто приводит к летальному исходу [27,30,162]. При этом, используя все возможности современных методов диагностики можно получить важную и полезную информацию о состоянии миокарда, которая позволит наиболее полно оценить степень и выраженность нарушений систолической и диастолической функции ЛЖ, определить жизнеспособность и резервы миокарда, и тем самым определить дальнейшую тактику лечения данной категории пациентов.

Аневризма левого желудочка (АЛЖ) является одним из наиболее частых и грозных осложнений трансмурального инфаркта миокарда. По данным разных авторов, распространенность АЛЖ у пациентов, которые перенесли инфаркт миокарда (ИМ) варьирует от 10 до 35 % [1,6,39,47,98,129]. По патологоанатомическим данным частота встречаемости АЛЖ – 8.3-34%. Среди обследованных пациентов, по данным CASS (Шкала Coronary Artery Surgery Study), 7,6 % имеют ангиографически доказанную АЛЖ [102]. У мужчин АЛЖ встречается в 5-7 раз чаще, чем у женщин, а у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда в возрасте до 40 лет, формируется у 13%, что обусловлено более частым развитием обширных трансмуральных инфарктов в этой возрастной группе [28]. В 85-90% случаев АЛЖ формируется в апикальной, передней или переднебоковой областях левого желудочка, что коррелирует с частотой критических стенозов и тромбозов передней межжелудочковой артерии. Тромбозы полости аневризмы встречаются в 50% случаев [74].

Кроме того, парадоксальное движение стенки аневризмы в систолу уменьшает сердечный выброс и в конечном итоге приводит к сердечной недостаточности [75]. Также, на границе жизнеспособного миокарда и инфарктной зоны могут возникать триггеры желудочковых аритмий, в результате чего

возникают жизнеугрожающие нарушения ритма сердца и / или внезапная смерть[76].

Аневризма сердца впервые была описана в середине XVIII века Hunter J. 1757, Galeati D. 1757. В 1914 Sternberg M. впервые отметил связь между развитием аневризмы и поражением коронарных артерий. По определению Kirklin 1986: «постинфарктная аневризма левого желудочка – это хорошо организованный фиброзный рубец, лишенный мышечной ткани[120]. Во время систолы сегменты стенок, вовлеченные в патологический процесс, акинетичны и дискинетичны» [122]. Истинная аневризма сердца представляет собой выпячивание стенки ЛЖ, а то время как ложная аневризма – это фактически разрыв стенки ЛЖ, заключенный в перикард. В патологической анатомии аневризмой называют участок растянутой и истонченной стенки левого желудочка, состоящей из зрелой соединительной ткани[121].

1.2Классификация постинфарктных аневризм:

Таблица 1. Классификация постинфарктных аневризм [41]

По времени формирования:	По морфологии:	По виду нарушения кинетики стенки:	По локализации:
острые (до 1 месяца после ИМ)	фиброзные	акинетичные	передне-перегородочно-верхушечные
хронические	фиброзно-мышечные	дискинетичные	передне-верхушечные
		гипокинетичные	передне-боковые, задние

1.3 Современные методы диагностики постинфарктной аневризмы ЛЖ

Одним из простых, доступных и экономичных методов является ЭКГ. Однако с помощью нее можно предположить наличие аневризмы, но нет возможности ни подтвердить, ни исключить ее.

На ЭКГ при острой аневризме ЛЖ характерна картина трансмурального ИМ, в большинстве грудных отведений наблюдается картина типа QS, иногда Qr. При хронической аневризме специфична «застывшая» ЭКГ, которая не изменяется по стадиям с течением времени, в отличие от классического течения крупноочагового ИМ. На таких ЭКГ отмечается подъем ST над изолинией. Элевация ST может иметь вид монофазной кривой, характерной для острой стадии инфаркта, или подъем сегмента ST совмещается с негативным симметричным отрицательным зубцом T.

Для проведения дифференциальной диагностики следует учитывать динамику изменений ЭКГ при остром ИМ и «стабильность» ЭКГ при аневризме ЛЖ [42]. В некоторых случаях у больных при достоверно диагностированных постинфарктных аневризмах ЛЖ выявляют сегмент ST, расположенный на изолинии.

Большой диагностической ценностью обладает эхокардиография, которая дает возможность выявления и оценки аневризм ЛЖ. По эхокардиографическим признакам аневризмы ЛЖ разделяются на три основных типа (модификация классификации W. Stoney, 1994):

I – аневризмы с нормокинезом сокращающейся части ЛЖ, фракция выброса (ФВ) – 50%.

II – аневризмы с гипокинезией сегментов сокращающейся части ЛЖ (по Coltharp, 1994: нормокинезия передней стенки и гипокинезия задней стенки ЛЖ), ФВ – более 30%.

III – аневризмы с выраженной гипокинезией стенок ЛЖ (по Coltharp, 1994: нормокинезия передней стенки и акинезия задней стенки), ФВ – менее 30%.

Показателями неблагоприятного прогноза у пациентов с аневризмой ЛЖ, по данным ЭхоКГ, являются:

Таблица 2. Показатели неблагоприятного прогноза[19].

Выраженная дилатация ЛЖ: конечный диастолический размер >7,6 см; конечный систолический размер >4,5 см; индекс сферичности >0,76.
Тяжелая систолическая дисфункция: ФВ ЛЖ <35%.
Признаки высокого давления наполнения ЛЖ: псевдонормальный и рестриктивный трансмитральный кровоток.
Выраженная митральная регургитация.
Развитие фибрилляции предсердий и выраженной легочной гипертензии (>50 мм рт. ст.) даже при сохраненной ФВ ЛЖ >35%.

Рентгенконтрастная вентрикулография, также является методом диагностики в оценке глобальной сократительности ЛЖ и диагностики хронической аневризмы ЛЖ у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. Данная методика, являясь инвазивной, имеет ряд ограничений и неудобна для динамического наблюдения, и в настоящее время используется редко.

«Золотым стандартом» визуализации сердца у пациентов с АЛЖ является МРТ. С ее помощью можно оценить анатомию и функцию желудочков и клапанного аппарата, а с использованием позднего контрастирования определить локализацию, размеры и глубину фиброза миокарда с возможностью расчета процента повреждения, имеющего прогностическое значение, определяющее необходимость и возможность хирургического лечения.

Магнитно-резонансная томография успешно применяется для оценки жизнеспособности миокарда, для чего проводится либо стресс-МРТ, либо МРТ с поздним контрастным усилением. При проведении последнего необратимо поврежденные участки миокарда визуализируются в виде зон с гиперконтрастированием. Чувствительность и специфичность метода в отношении выявления жизнеспособного миокарда составляет, по разным оценкам, порядка 85–90% и 69–79% соответственно [108,193].

Кроме того, необходимо отметить большие возможности радионуклидной вентрикулографии, и позитронной и эмиссионной сцинтиграфии, которые помогают отличить истинную аневризму от оглушенного миокарда.

1.4. Показания и противопоказания к хирургическому лечению у пациентов с аневризмой левого желудочка.

Таблица 3. Показания для хирургического лечения [87,146]

клиника прогрессирующей сердечной недостаточности
стенокардия II-IV ФК
приходящие желудочковые аритмии
наличие кардиальных тромбоэмболических осложнений в анамнезе
индекс конечно - систолического объема более 60 мл/м ²
индекс конечно - диастолического объема более 100 мл/м ²

Таблица 4. Противопоказания для хирургического ремоделирования

АЛЖ [87,146]

Высокий риск анестезии
Резкое снижение сократительной функции миокарда, не вовлеченного в аневризму
Объем рубцового поражения ЛЖ более 50%
Сердечный индекс в покое менее 2,0 л/м ² в минуту
Отсутствие дискретной тонкостенной аневризмы с определенными границами
Систолическое давление в легочной артерии более 60 мм. рт. ст. (не связанное с выраженной митральной регургитацией)
выраженная дисфункция правого желудочка
регионарная асинергия без дилатации левого желудочка (риск развития редуцирования полости ЛЖ)

1.5 Хирургическое лечение АЛЖ

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость хирургического лечения аневризм сердца, которое позволяет улучшить прогноз и клиническое течение заболевания [3,14,17,159].

Хирургическое восстановление нормальной геометрии ЛЖ называется обратным ремоделированием, целью которого является уменьшение конечного диастолического и конечного систолического объемов, снижение «стресса» непораженного миокарда ЛЖ.

История хирургического лечения АЛЖ началась в 1944 г. с сообщения Beck C.S. [9] о выполнении пликации передней аневризмы ЛЖ широкой фасцией бедра. В 1956 г. Likoff W. и Bailey C. успешно резецировали АЛЖ на закрытом сердце, используя специальный зажим. Современная эра хирургического лечения началась с 1958 г., когда Cooley D.A. [12] выполнил первую открытую резекцию АЛЖ в условиях искусственного кровообращения. Линейная

пластика ЛЖ при резекции аневризмы является наиболее распространенной методикой и в настоящее время [18, 11, 39].

В 1973 г. Stoney W.S. сообщил о технике реконструкции ЛЖ после резекции передне-перегородочных аневризм. В этой методике после иссечения аневризмы свободный край подшивался к передней части МЖП по границе рубца и живого миокарда, устраняя таким образом дискинез аневризматически измененной передней стенки ЛЖ и МЖП [87].

В работах Cooley D.A. 1981 и 1984 гг. в технику операции аневризмэктомии были включены различные виды реконструкции аневризматически измененной МЖП, в том числе такие, как септопликация и септопластика заплатой. Работы отечественных и зарубежных авторов доказывают улучшение результатов операции аневризмэктомии при дополнительной реконструкции МЖП [1, 2, 4, 11, 29, 87, 88].

В работе Jatene A.D. [117] (1985) рассматривается новый подход к реконструкции АЛЖ с учетом геометрии полости ЛЖ. С целью устранения деформации полости автор предложил наложение кисетного шва по переходной линии нормальной и фиброзной ткани и закрытие концентрически уменьшенной поверхности ЛЖ наружной синтетической заплатой или, если это возможно, линейным швом.

Следом за первой работой Jatene появляется целый ряд работ, развивающих и усовершенствующих геометрические методы реконструкции ЛЖ. В 1989 г. Dor V. [86-88] предложил технику эндовентрикулопластики с использованием внутрижелудочковой заплаты, вшитой по границе рубца и непораженного миокарда.

В 1989 г. Cooley D.A. выполнил операцию, используя концепцию эндоаневризморафии, предложенную Matas R. более века назад. Основной особенностью предложенной методики является закрытие внутренней синтетической заплаты тканью стенки аневризматического мешка. По мнению автора, такая

техника сочетает в себе все положительные моменты методов Jatene и Dor и, кроме того, улучшает гемостаз за счет двух тканевых барьеров: внутренней заплаты и наружной аневризматической ткани.

В СССР впервые операция по поводу ПИАЛЖ была выполнена в 1954 г. проф. А.А.Вишневым, было выполнено погружение аневризмы небольшого размера отдельными швами. Большой вклад в становление хирургии аневризм левого желудочка внес проф. Б.В. Петровский. В 1957–58 гг. он выполнил 6 операций по укреплению стенки аневризмы мышечным лоскутом с хорошим клиническим эффектом. В 1963 г. по разработке Б.В. Петровского был изготовлен игольчатый зажим, в дальнейшем использовавшийся при закрытых резекциях аневризм ЛЖ. В 1959 г. А.П. Колесов произвел резекцию аневризмы ЛЖ заднебоковой локализации. А.П. Колесов предложил аппарат для резекции аневризм ЛЖ, в дальнейшем который был модифицирован Б.В. Петровским и применен во время операции в 1959г. Верхушечная аневризма ЛЖ была линейно плицирована танталовыми скрепками с помощью аппарата УКЛ-60, а затем линия шва была укреплена с помощью диафрагмального мышечного лоскута [28].

Если детально рассматривать историю хирургии АЛЖ, то нельзя не отметить, что первое сообщение о применении синтетических заплат для реконструкции стенки ЛЖ появились еще в 70-х гг.: Dagget впервые применил такую заплату для пластики постинфарктного дефекта межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ; а Levinsky применил дакроновую заплату для пластики передней стенки ЛЖ после аневризмэктомии в сочетании с инфарктэктомией [82].

Различные методы хирургического ремоделирования имеют разные преимущества и применение. Например, с помощью линейной пластики можно удалить большую площадь аневризмы. Эта техника должна выполняться с неповрежденной межжелудочковой перегородкой, и она применима в большей степени для переднелатеральных и переднеапикальных аневризм [88]. Пла-

стика заплатой, которая вшивается на место иссеченной аневризмы, при этом устраняя акинетическую часть перегородки ЛЖ, позволяет сформировать более физиологичную геометрию ЛЖ [93].Пластика по Дору подходит для больших антеросептальных или постобазальных аневризм и может применяться у пациентов с более тяжелым повреждением ЛЖ [90-94].

По данным многих авторов непосредственные результаты различных техник хирургического ремоделирования ЛЖ демонстрируют удовлетворительные результаты [1-3,17,18,90-94,107,109,115,117,120,124,130,137,139,146,148,149,151,153,159,167,173,174,178,179,181,185-187].

Таблица 5. Непосредственные результаты реконструкции левого желудочка

Автор исследования	Количество пациентов	Госпитальная смертность
Sinatra R. etal.	118 пациентов	10,3%.
Lundblad R. etal.	159 пациентов	8,2%
ShapiraO. etal.	49 пациентов	7%
KeslerK. etal.	62 пациентов	7,3%.
Tavakoli R. etal.	95 пациентов	8%.
Vural K. etal.	248 пациентов	6%.
Pasini S. etal.	139 пациентов	7,2%.
Doss M. etal.	102 пациентов	2,1%
TurkayC. etal.	76 пациентов	4%
BektasB. etal.	97 пациентов	5%
Mickleborough L. etal.	196 пациентов	2,6%
Elefteriades J.	1000 пациентов	6,7%.
Pedro E.etal.	111 пациентов	0%
Lange R. etal.	305 пациентов	6%
Wei-Yuan Chen	49 пациентов	0%
PatrickKleinetal.	12331пациентов	6,5%.
Чернявский А.М. с соавт.	271 пациент	0,4 %.
Базылев В.В. с соавт.	112 пациентов	2,7%

Как видно из таблицы 5, по данным большинства авторов, ранняя смертность не превышает в среднем 6-8%, и не наблюдается значимых различий по летальности при различных вариантах пластики ЛЖ. Хирургическое лечение аневризм ЛЖ — единственный патогенетический способ профилактики прогрессирования дилатации ЛЖ и прогрессирования ХСН[16, 114].

В свою очередь, по данным большинства исследований, отдаленные результаты различных техник хирургического ремоделирования ЛЖ демонстрируют следующие результаты [1-3,17,90-94,107,109,115,117,120, 139,146,148,149,151,153,159,167,181,185-187].

Таблица 6. Отдаленные результаты реконструкции левого желудочка.

Автор исследования	Количество пациентов	1-летняя выживаемость	5-летняя выживаемость	10-летняя выживаемость
Patrick-Kleinetal.	12331пациенто в	88,5%	71,5%	54%
Lundblad R. etal.	159 пациентов		78%	
ShapiraO. etal.	49 пациентов		88%	
KeslerK. etal.	62 пациентов		75%	
Tavakoli R. et- al.	95 пациентов	88%	73%	44%
Vural K. etal.	248 пациентов		86%	
Pasini S. etal.	139 пациентов			33%.
Doss M. etal.	102 пациентов		85,6%.	
TurkayC. etal.	76 пациентов		81%	
Mickleborough L.	196 пациентов	91%	88%	
Elefteriades J.	1000 пациен- тов	86%	64%	
Pedro E.etal.	111 пациентов		91%	81%
Lange R. etal.	305 пациентов			56%.
Wei-Yuan Chen	49 пациентов	85,7%	69,9%	45,7%
Hua Weietal.		93%	80 %	63%

Чернявский А.М. с соавт.	271 пациент	99 %	89 %	
Бокерия Л.А., Алшибая М.М. с соавт.	73 пациента			90 %
Базылев В.В. с соавт.	112 пациентов		89%	

В таблице 6. представленный анализ отдаленных результатов реконструкции ЛЖ демонстрирует, что средняя 5-летняя выживаемость пациентов составляет 70%.

Пятилетняя выживаемость больных при естественном течении ХАЛЖ, по данным различных авторов, варьирует от 20 до 70%. Прогресс фармакотерапии улучшил прогноз при медикаментозном лечении: согласно данным, опубликованным в 60–70-ые годы, пятилетняя выживаемость у больных с ХАЛЖ при медикаментозном лечении составляла 12%. А в исследованиях, проведенных в 80-ые годы прошлого века, приводятся данные о пятилетней выживаемости у 52% и десятилетней — у 18% больных с ХАЛЖ. Авторы, проводившие исследования в более поздние годы, указывают, что пятилетняя выживаемость при медикаментозном лечении составляет от 47 до 60%. Причинами смерти пациентов в 44% случаев были нарушения ритма, в 33% — сердечная недостаточность, в 11% — повторные ИМ и в 22% — не связаны с заболеваниями сердца [13,57,65].

1.6. Ремоделирование миокарда

Гибель части кардиомиоцитов в результате ИМ приводит к активации регуляторных нейрогуморальных систем, которые запускают процесс ремоделирования ЛЖ, продолжающийся и после непосредственного повреждающего воздействия на миокард ишемического фактора [34,37,162].

Изначально термином «постинфарктное ремоделирование» обозначались структурно–геометрические изменения сердечной мышцы, происходящие

после ИМ в процессе адаптации к новым условиям функционирования [10,77]. Постинфарктное ремоделирование ЛЖ ассоциируется с его дилатацией, изменением формы и толщины его стенок [10,95,102].

С биологической точки зрения «ремоделирование» обусловлено следующими факторами:

- 1) общим процессом адаптации, которая позволяет кардиомиоцитам и коллагеновой сети внеклеточного матрикса (ВКМ) адаптироваться к новым условиям;
- 2) повышение образования фиброзной ткани в миокарде, то есть повышенной концентрацией коллагена ВКМ;
- 3) гибелью специализированных клеток, которая наблюдается почти во всех описанных моделях ремоделирования [106].

В течение первых нескольких суток после развития ИМ непропорционально истончается и «растягивается» инфарктная зона, которая уже не в силах противостоят внутрижелудочковому давлению, что в последующем приводит к выпячиванию некротизированного участка миокарда (*«экспансии инфаркта»*) вплоть до образования аневризмы или разрыва сердца [109]. При этом структурно–функциональные изменения сердечной мышцы затрагивают одновременно пораженные и интактные участки миокарда, характеризуясь фазовым течением адаптивных, а в дальнейшем – дезадаптивных процессов [113].

Постинфарктная дилатация ЛЖ связана не только с экспансией зоны инфаркта, но и с растяжением сокращающегося сегмента и изменением геометрии желудочка [10] за счет феномена «соскальзывания» мышечных волокон непораженных участков миокарда, приводящего к уменьшению количества слоев кардиомиоцитов и истончению миокардиальной стенки [92]. Тем не менее, на начальном этапе ремоделирования растяжение непораженных участков миокарда направлено на поддержание адекватной насосной функции сердца и компенсирует отсутствие активного сокращения «выбывших» мышечных регионов [93]. Неповрежденные участки миокарда вынуждены

брать на себя функции поврежденных отделов, в которых приспособление к создавшимся условиям идет по пути компенсаторной гипертрофии [133,140]. Развитие данного явления способствует тому, что в условиях хронической ишемии снижается потребление кардиомиоцитами гликогена. Мышечная масса ЛЖ нарастает без увеличения числа миокардиальных клеток, то есть без их гиперплазии [140].

Увеличивающийся после ИМ размер ЛЖ приводит к объемной перегрузке сердца, что сопровождается развитием адаптивной тоногенной дилатации и нарастанием мышечной массы без утолщения стенки ЛЖ (эксцентрическая гипертрофия миокарда) [154].

Таким образом, изначально ремоделирование представляет собой многокомпонентный компенсаторный процесс, направленный на поддержание контрактильной функции ЛЖ за счет гипертрофии миокарда и расширения камер сердца. Однако увеличение объема остаточной крови ведет к дальнейшему расширению полости ЛЖ [159]. Со временем компенсаторные возможности миокарда преодолевать возрастающие нагрузки исчерпываются, и у значительной части больных тоногенная дилатация трансформируется в прогрессирующую миогенную [166], приводящую к изменению геометрической формы желудочка, резкому увеличению напряжения его стенок, и, как следствие, снижению насосной функции сердца и развитию ХСН [10,93]. Скорость прогрессирования постинфарктной дилатации ЛЖ зависит от размеров ИМ и его локализации, наличия и объема жизнеспособного миокарда, а также от выраженности гипертрофии кардиомиоцитов и интерстициальных фиброзных изменений [173]. В результате преобладания скорости дилатации над процессом гипертрофии миокарда ЛЖ становится более тонкостенным, нарушается геометрия его полости с переходом к гемодинамически невыгодной сферической форме [91]. В этой ситуации ремоделирование ЛЖ приобретает характер дезадапционного, что чаще всего встречается при крупноочаговом ИМ, сопровождающемся выраженной гиперактивацией нейрогуморальных систем [107].

1.7 Роль фиброза в ремоделировании ЛЖ и изменении состава внеклеточного матрикса

Течение постинфарктного ремоделирования ЛЖ зависит от характера и интенсивности развития репаративного фиброза, который в свою очередь связан с диаметром инфарктсвязанной коронарной артерии, обширностью и глубиной поражения миокарда, возрастом и иммунным статусом больных. Важное значение имеет наличие сопутствующих заболеваний, длительность ишемического анамнеза.

Известно, что в первые 72 часа после ИМ отмечается истончение и растяжение миокарда, обозначенное как феномен ранней дилатации, выраженность которой зависит от обширности очага некроза и степени стеноза коронарных сосудов [52]. Эта ответная реакция миокарда обеспечивает восстановление ударного объема для поддержания гемодинамики с формированием рубцовой ткани; происходит дальнейшее изменение структурно-функциональных параметров сердца, которые отражаются на клинических проявлениях заболевания.

Фиброз связан с повышенным накоплением коллагенов и других компонентов ВКМ [52,189,190]. Коллаген I, который является очень жестким белком (предел прочности коллагена составляет 50–100 МПа и приближается к таковому для стали), активно накапливается в зонах фиброза и повышает жесткость миокарда, делает его неоднородным, провоцирует аритмии, поскольку создает электрическую неоднородность миокарда и затрудняет систолический выброс. Поэтому фиброз миокарда, вероятно, является одной из основных биологических причин фатальных и необратимых состояний при сердечной недостаточности. Принято выделять два типа фиброза: репаративный и реактивный. Репаративный фиброз возникает как реакция на утрату участка миокарда (вследствие некроза или апоптоза кардиомиоцитов в результате ишемии или старения миокарда) и является в основном

интерстициальным. Напротив, реактивный фиброз происходит без утраты клеток, как реакция на воспаление и в первую очередь является периваскулярным фиброзом. Реактивный фиброз далее распространяется на соседнее интерстициальное пространство [171]. Оба вида фиброза, реактивный и репаративный, в процессе ремоделирования миокарда обычно сосуществуют.

В связи с вышеописанным можно сделать вывод, что ремоделирование сердца не может рассматриваться как общий стереотипный процесс. Это сложный и многогранный путь, состоящий из большого перечня механизмов, влияющих на изменение левожелудочковой структуры и геометрии, которые всегда предшествуют и определяют клиническое начало ХСН [53]. Выявление предикторов патологических форм ремоделирования сердца у больных с ОИМ, необходимо для обозначения когорты пациентов с дезадаптивной перестройкой и подбору персонализированной тактики лечения для улучшения качества жизни, увеличения ее продолжительности.

1.8 Внеклеточный матрикс миокарда

Внеклеточный матрикс представляет собой динамическую среду, являющейся «фундаментом» для структурного и физиологического гомеостаза сердца [96]. Внеклеточный матрикс составляет основу соединительной ткани, обеспечивающей механический каркас клеток и транспорт химических веществ. В таблице 7. представлены основные белки ВКМ [163].

Таблица 7. Основные компоненты ВКМ

Название белка	Функция	Локализация
Коллаген I	Прочность и структурность	Внеклеточный матрикс
Коллаген III	Эластичность	Внеклеточный матрикс
Коллаген IV	Поддержание архитектуры базальной мембраны	Базальная мембрана

Коллаген VI	Организация белков ВКМ, взаимодействие с базальной мембраной	Базальная мембрана Внеклеточный матрикс
Эластин	Эластичность	Внеклеточный матрикс
Фибронектин	Связь коллагена, образование фибриллярной структуры	Внеклеточный матрикс
Декорин	Связывание коллагена	Внеклеточный матрикс
Интегрины	перенос сигналов от ВКМ к кардиомиоцитам	Внеклеточный матрикс
Ламинин	Поддержание архитектуры базальной мембраны	Базальная мембрана

В течение последних лет внимание исследователей приковано к постинфарктным процессам левожелудочкового ремоделирования, связанного с дезорганизацией внеклеточного матрикса [89,100]. Некоторое время назад ВКМ изучался с позиции его ведущей «каркасной» роли, но новые данные об участии его молекул в процессах передачи сигнала, регуляции роста, дифференцировки клеток перевернули представление о функциональном значении его компонентов [111]. Следует сказать, что сердечная мышца включает в себя два компонента – кардиомиоциты (приблизительно 70-75% общего объема) и внеклеточное пространство, представленное внеклеточным матриксом (20-25%) [119]. Экстрацеллюлярный матрикс складывается из большого количества разнообразных макромолекул, преимущественно белков и гликопротеинов [132], но для каждой ткани его состав уникален и топологичен, генерируется он во время развития этой ткани, посредством динамического и взаимного биохимического и биофизического диалога между различными клеточными компонентами, которые формируют микроокружение [141]. В общем ВКМ формируется из аморфного вещества (гелеобразная среда), кол-

лагеновых и других волокон [137]. Физиологическим назначением экстрацеллюлярного матрикса является транспортно-обменная функция [135]. При патологических состояниях, таких как инфаркт миокарда, призван выполнять репаративно-заместительную роль [52]. Работами исследователей установлены существенные влияния элементов ВКМ на течение и/или усугубление сердечной недостаточности [33], интенсивность ремоделирования сердца при ряде заболеваний (в том числе постинфарктное) также зависит от реактивности соединительнотканного компонента сердца [132]. Внеклеточный матрикс представляет собой многокомпонентную метаболически активную динамическую сеть волокон и клеток, играющий важную роль в поддержании нормальной функции сердца [137]. Выделяют два типа экстрацеллюлярного матрикса: первый представлен базальными клетками, которые находятся сразу под эпителиальными и эндотелиальными клетками, второй – интерстициальный матрикс соединительной ткани, непосредственно расположен вокруг клеток [152]. Барьерная функция базальных мембран наиболее важна для функционирования слизистых оболочек, мышечных и жировых клеток, клеток центральной нервной системы [157]. Компоненты ВКМ сердца, как известно, представлены фибриллообразующими белками (коллаген, эластин), обеспечивающие упругость и прочность тканей через формирование коллагеновых и эластических волокон; протеогликанами (версикан, агрекан и др.), составляющие основное вещество (объем) матрикса; гликопротеинами [157]. Основными фибриллярными компонентами миокарда являются волокна коллагена, вырабатываемые фибробластами [164]. У взрослых кардиальные фибробласты ответственны за синтез фибронектина, ламинина, коллагена I, III, IV, а также продуцируют виментин, бета-интегрин. Также следует отметить, что фибробласты обладают свойством дифференциации в миофибробласты, которые в свою очередь характеризуются в 2 раза большей способностью к образованию коллагена, восприимчивостью к провоспалительными и профибротическим «сигналам» и синтезируют большее число различных цитокинов и хемокинов [164]. Систолодиастолическая упругость,

поддержание определенной конфигурации сердца все это поддерживается волокнами коллагена, тем самым формируя структурную основу миокарда [176]. Коллаген сердца представлен в основном I и III его типами, а механические свойства вен и артерий в сосудистой стенке обеспечиваются коллагеном IV типа [176]. Кроме того, коллаген I типа наиболее характеризует упругость, свойства эластичности определяются коллагеном III типа [134]. Равновесие образования и распада коллагена, бесспорно, служит основным препятствием к развитию соединительной ткани во внеклеточном матриксе в физиологических условиях [167]. Вероятно, дизадаптивное левожелудочковое ремоделирование является следствием двухступенчатого распада коллагена I типа, наряду с недостаточной его продукцией. Процессы образования, содержания и распада коллагена контролируются при помощи большого количества факторов. Наиболее мощными активаторами синтеза коллагена являются ангиотензин-2 и трансформирующий фактор роста $\beta 1$ [194]. Ангиотензин II является основным компонентом РААС, обладающий профибротическим влиянием и соответственно отвечает за миокардиальный фиброз [194]. Данные ряда работ по влиянию ингибиторов АПФ на фиброз противоречивы: одни указывают на то, что фиброз при гипертрофии уменьшается под действием ингибиторов АПФ [194], другие утверждают, что снижение массы гипертрофированного миокарда достигается без воздействия на коллагеновые структуры [167]. Описано влияние TGF- β на патогенез многих заболеваний – в их числе гипертоническая болезнь, рестенозы после коронарной ангиопластики, атеросклероз, кардиомиопатии и сердечную недостаточность [195]. Полученный из макрофага трансформирующий фактор роста β , как предполагается, стимулирует фиброз, путем активизации резидентных мезенхимальных и эпителиальных клеток, которые превращаются в миофибробласты (способные к коллагенопродукции), следует заметить, что кроме активации фибробластов и синтеза коллагена этот фактор может индуцировать апоптоз кардиомиоцитов [195]. Также процесс обновления компонентов ВКМ регулируется гормонами надпочечников - дезоксикортикостерон и аль-

достерон [200], осуществляющими активацию синтеза коллагена. Свою значимость в регуляции баланса белков ЭЦМ проявляет и оксид азота. Имеются данные, что в физиологических условиях при экспрессии коллагена NO-синтаза регулирует его синтез и деградацию [200]. К изменению метаболизма ВМК и, как следствие, фиброзированию и ремоделированию левого желудочка приводит паракринное воздействие провоспалительных цитокинов [199]. Данный альянс общих и местных факторов регуляции позволяет думать, что внеклеточный матрикс сердца крайне «внимателен» к нарушениям гомеостаза. Избыточный фиброз [52] – механизм, которому отводится существенная роль в ремоделировании ЛЖ при ОИМ и, отчасти, именно он определяет течение сердечной недостаточности [52]. Последовательность патохимических и патофизиологических процессов, их регуляция при заболеваниях сердца показывают организацию многовариантной системы ЭЦМ, которая обеспечивает механические свойства миокарда. Распад белков внеклеточного матрикса обеспечивается металлопротеиназами [167].

1.9. Базальная мембрана кардиомиоцитов

Базальная мембрана кардиомиоцитов (БМК) – это высокоорганизованный слой внеклеточного матрикса, расположенный на внешней стороне сарколеммы. Она образована преимущественно из ламинина и коллагена IV типа, которые формируют плотную оболочку в виде сети вокруг каждой клетки сердечной мышцы. БМК когда-то считались инертными механическими каркасами, но по современным представлениям ее рассматривают как динамичную систему, которая путем взаимодействия между структурными компонентами, расположенными на ее поверхности, играет ключевую роль в формировании структуры миокарда. Синтез и разрушение коллагена обеспечивается с помощью большого количества факторов регуляции. Среди них ангиотензин 2 и трансформирующий фактор роста $\beta 1$ являются наиболее мощными активаторами синтеза коллагена фибробластами. Изменения структуры стенки ЛЖ, объемов и формы (геометрии) камер сердца часто предшествуют

клиническому проявлению синдрома сердечной недостаточности, являются предвестниками декомпенсации сердечной деятельности и отрицательно влияют на качество жизни и выживаемость больных [80,166,194]. Прогрессирование дисфункции сердца сопровождается изменениями геометрии и архитектуры миокарда, увеличением содержания коллагена и фиброзной ткани во ВКМ, которые могут рассматриваться как «ремоделирование» миокарда [138,191]. Фиброз миокарда рассматривается как патологический процесс, который сопровождается избыточным образованием коллагена в миокарде в результате превалирования процессов его синтеза над распадом [167]. Одним из основных результатов фиброза является снижение растяжимости желудочков, достигается за счет увеличения числа волокон коллагена и нарушения его свойств. Например, смена продольной направленности волокон на поперечную приводит к значительному увеличению жесткости миокарда. Одновременно с этим в гипертрофированном миокарде снижается содержание «эластичного» коллагена – III типа и увеличивается доля «жесткого» коллагена – I типа [200].

Изменение геометрии и расположения пораженных и интактных зон ЛЖ сопряжено с перестройкой объема, архитектоники и структуры коллагеново-гомоматрикса сердца [69]. В процессе ремоделирования миокарда ключевым звеном является коллагенообразование, которое характеризуется непрерывным синтезом и деградацией волокон коллагена 1–4-го типа.

В последние годы данные многих работ демонстрируют, что, кроме обеспечения структурной и механической функции, БМК сами продуцируют факторы роста, которые регулируют функциональный статус клеток. Поэтому различные дефекты БМ ведут к сложным системным нарушениям, затрагивающим интеграцию множества клеточных сигнальных регуляторных каскадов. ВКМ, как составной элемент стромы, выполняет не только функцию опоры для клеток, но и играет динамическую роль в метаболических процессах, влияющих на пролиферацию, дифференцировку, апоптоз клеток, а также обладает способностью депонировать и выделять

биологические активные факторы роста [138,166].

Деградация компонентов ВКМ осуществляется различными типами ММП, которые обладают протеолитической активностью. В ответ на повреждение кардиомиоцитов включается ряд защитных механизмов - воспаление, пролиферация и созревание [56]. Каждая из них вносит свой вклад во временные изменения уровней ММП в миокарде. Активация ММП в зоне формирования рубца производится различными клетками: нейтрофилами, макрофагами, эндотелиальными клетками, поврежденными кардиомиоцитами и фибробластами. Процессы, происходящие в некротизированном и ишемизированном миокарде, делают ММП ключевыми медиаторами в прогрессирующем ремоделировании миокарда ЛЖ [64,83].

1.9.1 Матриксные металлопротеиназы

ММП представляют собой семейство цинк-зависимых эндопептидаз, которые регулируют обмен белков соединительной ткани, а также влияют на процесс нормального развития и ремоделирования ВКМ.

В таблице 8. перечислены наиболее изученные ММП и их биологическая функция [163].

Таблица 8. Семейство матриксных металлопротеиназ.

ММП	Патофизиологическое значение	Клиническое значение
ММП-1	Разрушение коллагена I и III типа.	Дилатация ЛЖ
ММП-2	Позднее ремоделирование после ИМ, повышенный риск раз-	Дисфункция ЛЖ, ремоделирование ЛЖ, СН.

	рыва ЛЖ	
ММП-3	Разрушение коллагена, фибронектина, ламинина, протеогликанов и витронектина	Дисфункция ЛЖ, ремоделирование ЛЖ, СН.
ММП-7	Разрушение коллагена	Дилатация ЛЖ
ММП-8	Дегградация коллагена	Повышение риска разрыва ЛЖ
ММП-9	Дегградация коллагена I, III, VI типов	Дилатация ЛЖ, снижение ФВ
ММП-12	Дегградация коллагена VI типа	Дисфункция ЛЖ
ММП-28	Нарушение баланса между адекватным заживлением раны и формированием качественного рубца	Дилатация ЛЖ, снижение ФВ

ММП широко изучаются в качестве маркеров для прогнозирования ремоделирования ЛЖ после ИМ и как следствие, развития сердечной недостаточности [132,56].

ММП - 9 или желатиназа В, одна из наиболее широко изученных протеаз, регулирующих патологические процессы ремоделирования.

ММП-9 играет главную роль в дегградации ВКМ в широком спектре физиологических и патофизиологических процессов, которые включают ремоделирование ткани.

ММП-9 секретируется большим количеством клеток, включая кардиомиоциты, эндотелиальные клетки, нейтрофилы, макрофаги и фибробласты

[196]. Blankenberg et al. первыми стали использовать ММП-9 в качестве нового прогностического биомаркера развития дисфункции ЛЖ и поздней выживаемости [64,122]. Они показали взаимосвязь ММП-9 с высокой концентрацией IL-6, С-реактивным белком и фибриногеном в плазме, что свидетельствует о высоком прогностическом значении ММП-9[64].

Squire et al. продемонстрировали, что увеличение ММП-9 взаимосвязано с большими объемами ЛЖ и дисфункцией ЛЖ после ИМ. У 60 пациентов с острым инфарктом миокарда оценивали количественный уровень ММП-9 в течении 5 дней после ИМ. Авторы пришли к выводу, что ММП-9 могут дать представление о ремоделировании миокарда после ИМ [176].

ММП-9 регулирует ремоделирование миокарда, непосредственно разрушая ВКМ и активируя цитокины и хемокины[196]. Воздействие ММП-9 является как вредным, так и полезным для регенерации зоны инфаркта. С одной стороны снижается фагоцитоз макрофагов и пролонгируется воспалительный ответ нейтрофилов, что приводит к увеличению ЛЖ после ИМ [83]. С другой, происходит расщепление остеопонтина, что приводит к образованию двух биологически активных пептидов, которые увеличивают скорость миграции фибробластов сердца, которая приводит к ускоренному заживлению инфарцированной зоны [133].

Матриксные желатиназы также запускают гидролиз эластина, фибронектина, гликопротеинов и протеогликанов [54]. Определена субстратная принадлежность для каждого вида металлопротеиназ, к примеру, ММП-9 активна в отношении коллагена 4-6 типов, эластина, энтактина и протеогликанов [64]. Продуцентами матричных металлопротеиназ являются большое количество клеток – это и макрофаги, эндотелиальные и эпителиальные клетки, нейтрофильные гранулоциты (их присутствие определяется уже спустя 15 минут после реперфузии миокарда), фибробласты [64,200], а также сами металлопротеиназы могут служить источником других матриксных проферментов [199]. Экспрессия генов с последующей активация пре-проформ ММП явля-

ются первыми двумя уровнями регуляции деятельности матриксинов, третий уровень контроля представлен эндогенными антагонистами (ТИМП и $\alpha 2$ -макроглобулин) [167]. Экспрессия ММП контролируется провоспалительными цитокинами (ФНО- α , ФНО- γ и ИЛ-1 β , ИЛ-6) [198], бактериальными липополисахаридами [83]. Многочисленные представители ферментных систем (трипсин, эластаза и главный активатор плазмин) потенцируют «пробуждение» латентных форм [83]. Также на экспрессию, секрецию и активацию ММП влияют гормоны, повышенная температура, сниженная рН и свободные радикалы [64]. Совместная сбалансированная экспрессия MMPs и TIMPs обеспечивает удовлетворительную жесткую тканевую структуру матрикса сердца [100]. Семейство ТИМП включает в себя 4 родственных белка из которых ТИМП-1,-2,-4 [64] образуются в растворимой форме, а ТИМП -3 сопряжен с внеклеточным матриксом [65]. Двудоменная структурная организация необходима для разновекторного влияния на репарацию: первый – подавляет, второй способствует образованию новых клеток [111]. Содержание ТИМП обусловлено концентрацией ММП в тканях и внеклеточной жидкости [113]. Регуляция баланса коллагена внеклеточного матрикса, посредством ТИМП, 26 заключается в образовании прочных необратимых комплексов с матриксинами и, тем самым, в уменьшении патологического влияния ММП на соединительнотканное пространство [200]. Специфичности между ТИМП и ММП не наблюдается, но возможно выделение предпочтений через силу связи между собой по типу «ключ к замку»: например, эндогенный ингибитор-1 (ТИМП1) обладает наибольшей аффинностью к матричной металлопротеиназе 9 [67]. Содружественная секреция металлопротеиназ и их специфических эндогенных антагонистов производится макрофагами, фибробластами и другими многочисленными клетками [199], а сигнальные молекулы такие как цитокины, тромбоцитарный (PDGF) и трансформирующий факторы роста V, VII (TGF-5, 7) отвечают за стимуляцию индукции или репрессии ТИМП [67].

Таким образом, комплекс ММП/ТИМП является основным фактором обмена компонентов соединительной ткани, участвующий в ряде процессов как физиологических, так и патологических, связанных с перестройкой внеклеточного матрикса [134]. Матриксные металлопротеиназы и их эндогенные ингибиторы изучаются на протяжении последних 2-ух десятилетий и показывают одну из ведущих ролей при сердечно-сосудистой патологии в патогенезе повреждения и перестройки соединительнотканного компонента сердца.

Несмотря на удовлетворительные гемодинамические показатели и качество жизни после хирургического лечения, в течение длительного периода времени процесс ремоделирования приобретает патологически необратимый характер за счет прогрессирования фиброза. Это приводит к дальнейшей дилатации полости левого желудочка, и, как следствие, усугублению течения хронической сердечной недостаточности. Учитывая данный факт становится актуальным выявление предикторов прогрессирования ремоделирования ЛЖ в отдаленном периоде после его хирургической реконструкции, приводящие к рецидиву хронической сердечной недостаточности. Это обуславливает необходимость более пристального наблюдения за данной категорией пациентов, с целью не допустить необратимых последствий хронической сердечной недостаточности и своевременно выявить показания для рассмотрения вопроса о трансплантации сердца.

Таким образом, проведенный литературный анализ, позволяет сделать заключение, что на сегодняшний день данное направление остается одной из сложнейших проблем современной кардиохирургии и несмотря на огромный прогресс остается ряд существенных нерешенных вопросов, в том числе и выявление предикторов прогрессирования ХСН. В этом отношении, поиск новых маркеров для своевременного определения и выбора тактики представляется перспективным направлением для снижения летальности и инвалидизации пациентов в отдаленном периоде после реконструкции ЛЖ, что и послужило поводом для проведения данного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика пациентов

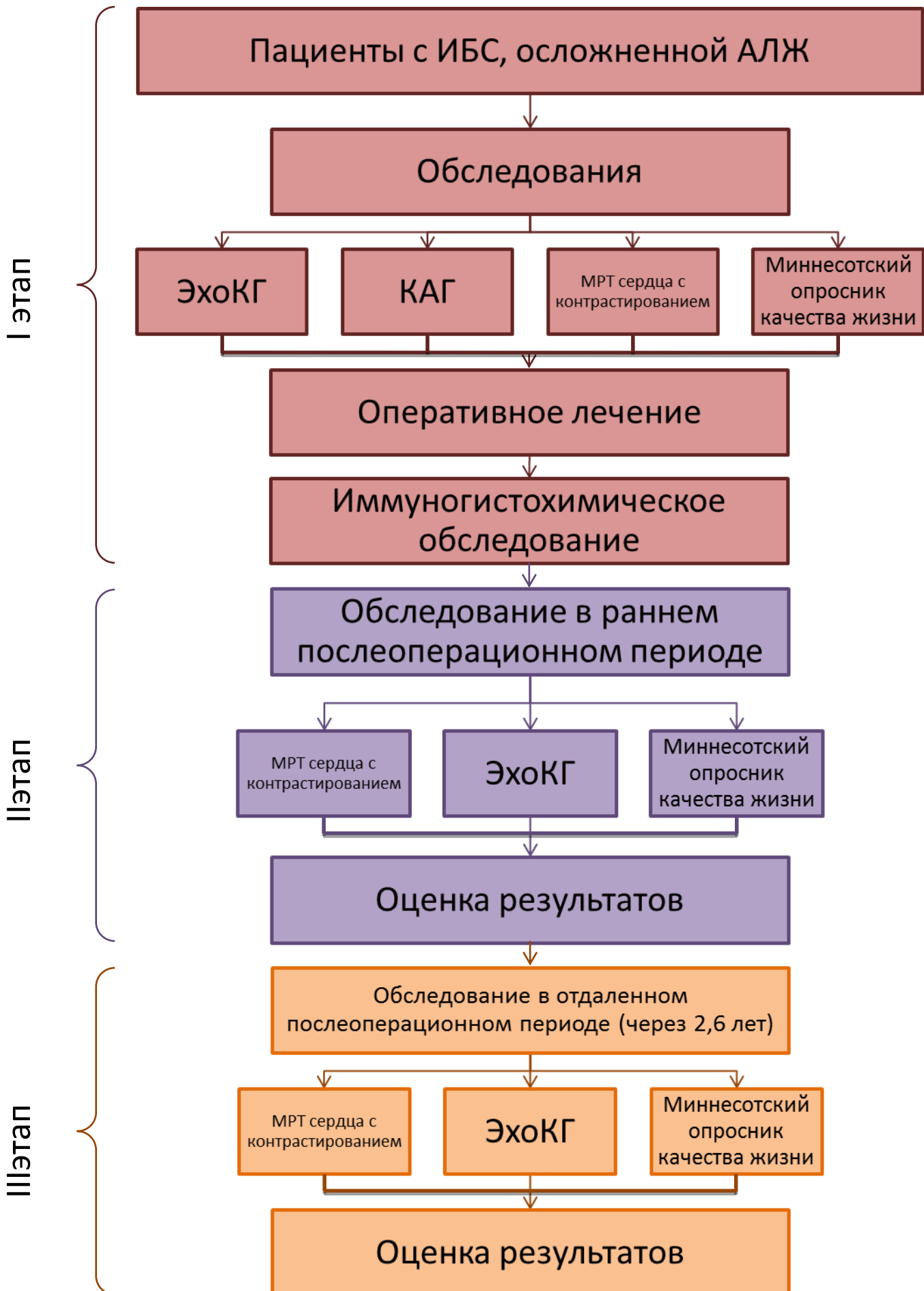
В соответствии с поставленной целью и задачами в настоящую работу включены пациенты (*n*-25) с ИБС, осложнившейся развитием постинфарктной аневризмы ЛЖ. Всем пациентам выполнена реконструкция ЛЖ и хирургическая реваскуляризация миокарда в условиях искусственного кровообращения и фармакохолодовой кардиopleгии, в сочетании с хирургической реваскуляризацией миокарда; проведено морфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование 112 биоптатов миокарда левого желудочка.

Таблица 9. Критерии включения и исключения в исследование

Критериями включения в исследование являлись следующие факторы:	Критериями исключения из исследования были:
- наличие ИБС в сочетании с аневризмой ЛЖ	- отсутствие ХАЛЖ
- наличие гемодинамически значимых стенозов основных венечных артерий	- наличие ИБС с возможностью продолжения только консервативной терапии или эндоваскулярного лечения
- планируемая операция хирургическая реваскуляризация миокарда	- тяжелая недостаточность кровообращения III – IV ФК по NYHA, с фракцией изгнания л/ж < 20% или исход заболевания в ишемическую кардиомиопатию
	- диффузное поражение коронарного русла с невозможность выполнения хирургической реваскуляризации миокарда

Предварительно, всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании, одобренное на Этическом комитете.

Дизайн исследования



Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 10.

Таблица 10. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Возраст (M±SD), лет	55,4±9,6
Функциональный класс стенокардии, %	II 25% III 56,25% IV 18,75%
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA, %	I 12,5% II 56,25% III 25% IV 6,25%
ФВ ЛЖ, %	42,1±10
КДО ЛЖ, мл	154,5±39,4

Средний возраст пациентов составил 55,4±9,6, мужчин было 22(88%), соответственно женщин 3(12%). Все больные перенесли трансмуральный инфаркт миокарда, осложнившийся формированием аневризмы ЛЖ. В зависимости от времени диагностики ХАЛЖ, сроки операции варьировали от 1 года до 10 лет.

Более половины пациентов имели выраженную клинику (IIФК и выше) сердечной недостаточности, оцененной согласно Нью-Йоркской классификации кардиологов (NYHA).

2.2 Инструментальные методы исследования

Для оценки состояния миокарда, формы и размеров левого желудочка, степени поражения коронарных артерий больным выполнялись следующие основные виды обследования:

Таблица 11. Виды обследований

1. Электрокардиография
2. Ультразвуковое исследование сердца
3. Коронарография
4. Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием
5. Миннесотский опросник качества жизни при ХСН.

2.3 Электрокардиография

Электрокардиографическое исследование проводили на аппаратах SCHILLER (Швейцария), по общепринятой методике в 12 стандартных отведениях. Анализировались следующие показатели: ритм и частота сердечных сокращений, положение электрической оси сердца, нарушения атриовентрикулярной, внутрисердечной и внутрижелудочковой проводимости. По изменениям комплекса QRS, наличию глубокого зубца Q, патологического QS, отношению ST к изолинии оценивалась локализация и распространенность рубцового процесса миокарда

2.4 Ультразвуковое исследование сердца

Эхокардиографию (ЭХОКГ) проводили по общепринятой методике на ультразвуковом сканере экспертного класса «Артида» фирмы Тошиба, Япония. Применен датчик 2,5-3,5 МГц. Протокол исследования предусматривал оценку стандартных параметров насосной и сократительной функции миокарда ЛЖ. Линейные размеры измеряли в продольном сечении ЛЖ в 2-D режиме, учитывая изменение формы полости ЛЖ в систолу и диастолу. Конечнодиастолический и конечно систолический объемы ЛЖ и фракцию выброса рассчитывали по методу Симпсона в 4 и 2-х камерном сечениях в 2-D режиме. Оценивали клапанный аппарат, наличие тромбов. Анализ региональной функции ЛЖ был выполнен с использованием стандартной модели из 16-ти сегментов. Сегменты были визуализированы из парастернальной и апикальной позиций.

2.5 Коронарография

Проведение селективной коронароангиографии (КАГ) выполнялось по методике Judkins с фиксацией изображения на цифровом носителе. Запись селек-

тивной коронарограммы вели со скоростью 15-30 кадров в секунду, для правой коронарной артерии - в левой и правой косых, краниальной проекциях; для левой коронарной артерии - в краниальной, каудальной, в краниальной и каудальной косых, левой и правой косых проекциях. Контрастное вещество (раствор оптирей, омнипак, визипак) 3-6 мл вводили вручную. При анализе результатов КАГ гемодинамически значимым считали стеноз более 70% диаметра коронарной артерии.

В 100% наблюдений при дооперационном обследовании выявили стенозирующее поражение коронарных артерий. Распределение пациентов в зависимости от количества пораженных артерий представлено в таблице 12.

Таблица 12. Характер поражения коронарных артерий

Количество пораженных КА	Количество пациентов(%)
1	12,5%
2	37,5%
3 и более	50%

2.6. Магнитно-резонансное исследование сердца

MPT исследование проводилось на томографе General Electric Optima MR 450w GEM с напряжением магнитного поля 1,5 Тл. с применением поверхностной кардиальной принимающей 32-х канальной катушки. МРТ сердца выполнялось по стандартной программе функционального и морфологического исследования до и после раннего и отсроченного контрастного усиления с использованием магнитно-резонансного контрастного препарата (неионный линейный хелат гадолиния в концентрации 0,5 ммоль/л) в дозировке 0,2 мл/кг веса пациента. После обзорного коронального и аксиального сканирования грудной клетки выполнялись серии функционального исследования Fiesta-CINE в стандартных плоскостях (2-х и 4-х камерные длинные оси). Да-

лее следовало введение контрастного препарата в необходимом объеме, сразу после введения выполнялись серии сканирования T1-TSE по длинной 2-х и 4-х камерной осям для выявления внутрисердечных тромботических масс. После этого следовала функциональная серия изображений Fiesta-CINE по 2-х камерной короткой оси. На 10 минуте от введения контрастного препарата выполнялась серия отсроченных постконтрастных изображений по методике T1 PS MDE (phase sensitive myocardial delayed enhancement) по короткой 2-х камерной оси для выявления и оценки объема рубцового поражения миокарда.

Качество жизни оценивали с помощью разработанного T. Rector, J. Cohn в 1987 г. опросника качества жизни при ХСН (MLHFQ).

Таблица 13. Миннесотский опросник качества жизни при ХСН

Хроническая сердечная недостаточность не позволяла вам жить в этом месяце так, как вы хотите, из-за:						
1. Отечности стоп, голеней и т.д.?	0	1	2	3	4	5
2. Необходимости отдохнуть сидя или лежа в течение дня?	0	1	2	3	4	5
3. Трудностей при ходьбе или при подъеме по лестнице	0	1	2	3	4	5
4. Ограничений во время работы по дому или на дачном участке?	0	1	2	3	4	5
5. Невозможности дальних поездок?	0	1	2	3	4	5
6. Нарушения полноценного сна в ночное время?	0	1	2	3	4	5
7. Трудностей во взаимоотношениях с членами семьи или друзьями?	0	1	2	3	4	5
8. Ограничений возможности зарабатывать на жизнь?	0	1	2	3	4	5
9. Невозможности полноценного активного отдыха, занятий спортом?	0	1	2	3	4	5
10. Невозможности полноценной половой жизни?	0	1	2	3	4	5

11. Соблюдения диеты, ограничивающей количество и разнообразие употребляемых продуктов?	0	1	2	3	4	5
12. Ощущения нехватки воздуха?	0	1	2	3	4	5
13. Ощущения усталости, утомления, отсутствия энергии?	0	1	2	3	4	5
14. Необходимости периодически находиться в больнице?	0	1	2	3	4	5
15. Расход на лекарства?	0	1	2	3	4	5
16. Побочного действия лекарств?	0	1	2	3	4	5
17. Ощущения, что вы являетесь обузой для семьи?	0	1	2	3	4	5
18. Ощущения беспомощности?	0	1	2	3	4	5
19. Ощущения беспокойства?	0	1	2	3	4	5
20. Неспособности сконцентрироваться и ухудшения памяти?	0	1	2	3	4	5
21. Депрессии?	0	1	2	3	4	5
*0 баллов – отличное качество жизни, 105 баллов – максимально плохое качество жизни						

При анализе показателей установлено, что чем больше баллов получил пациент по Миннесотскому опроснику, тем хуже он оценивает состояние своего здоровья.

2.7 Гистологическое и иммуно-гистохимическое исследование

Биоптаты получали интраоперационной маркировались в соответствии с их локализацией в ЛЖ и направлялись на патоморфологическое исследование: ЗС - задняя стенка, БС – боковая стенка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ПС – передняя стенка. Образцы фиксировались в нейтральном формалине (рН - 7,0), заливались в парафин и из них готовились парафиновые блоки, затем из которых готовились серийные парафиновые срезы. Часть срезов депарафинировали по стандартному протоколу и окрашивали гематоксилином и эозином для рутинного гистологического исследования. Остальные срезы использовали для дальнейшего ИГХ исследования.

Для ИГХ исследования серийные срезы толщиной 3-5 мкм наносили на предметные стекла с адгезивным покрытием, реакцию проводили с ручным методом. Для ИГХ исследования применяли антитела к десмину (CellMargue, США, моноклональные мышинные антитела, клон D33), коллагену IV типа (CellMargue, США, моноклональные мышинные антитела, клон CIV22) и металлопротеиназе 9 типа (Epitomics, моноклональные кроличьи антитела, клон EP127, США). Восстановление антигенности для десмина, коллагена IV типа проводили по стандартному протоколу в буфере pH 9.0 (Trilogy), а для MMP9 в буфере pH 6.0 (Declere) по 20 минут при 95°C в модуле PTModule (ThermoScientific, Великобритания). Реакцию оценивали полуколичественным методом (наличие/отсутствие реакции) и интенсивность по выраженности реакции (отсутствие реакции; слабая реакция, где выявлялось небольшое количество мелкогранулярного материала в цитоплазме кардиомиоцитов; интенсивная реакция – скопления крупных гранул в цитоплазме большинства кардиомиоцитов).

2.8 Методы хирургического лечения

Все операции выполнялись в плановом порядке, по стандартному протоколу и со стандартным обеспечением, принятым в клинике. В качестве стандартного хирургического доступа использовалась срединная стернотомия. Искусственное кровообращение выполнялось по схеме: правое предсердие - восходящий отдел аорты. После начала искусственного кровообращения выполнялась окклюзия аорты. Кардиopleгия в корень аорты раствором “Кустодиол” (30 мл/кг). После ревизии и визуальной оценки аневризмы ЛЖ принималось решение о методе пластики. Проводилась интраоперационная биопсия миокарда из области аневризмы ЛЖ. Реконструкция ЛЖ проводилась по методике, предложенной В. Дором или Д. Кули и дополнялась аортокоронарным шунтированием, среднее количество шунтов $1,75 \pm 1$, в нескольких случаях потребовалась пластика митрального клапана. Операция заканчивалась по стандартному протоколу. Контроль эффективности реконструкции ЛЖ вы-

полнялся всем пациентам с помощью интраоперационной ЧПЭХОКГ. Не зафиксировано ни одного случая синдрома «малого выброса».

Эндовентрикулопластика по Дору выполнялась с использованием внутрижелудочковой велюровой заплата. После проведения продольной вентрикулотомии на передней стенке левого желудочка по рубцово-измененным тканям (длиной 5-7 см) производится иссечение части стенки аневризматического мешка. Далее по границе между рубцовой и здоровой мышечной тканью ЛЖ накладывается внутренний кисетный шов, который затягивается с оставлением отверстия диаметром 2-4 см. К краям этого отверстия подшивается синтетическая заплата соответствующего диаметра. Завершающим этапом этих способов пластики является укрытие заплата остатками аневризматического мешка. Преимуществами данной методики являются возможность полного иссечения аневризматически измененной стенки, без угрозы значимого уменьшения полости ЛЖ, выключение из несокращающегося сегмента МЖП, возможность устранения желудочковых нарушений ритма в послеоперационном периоде путем резекции субэндокардиальных тканей, а также возможность избежать образования длинной и узкой полости ЛЖ.

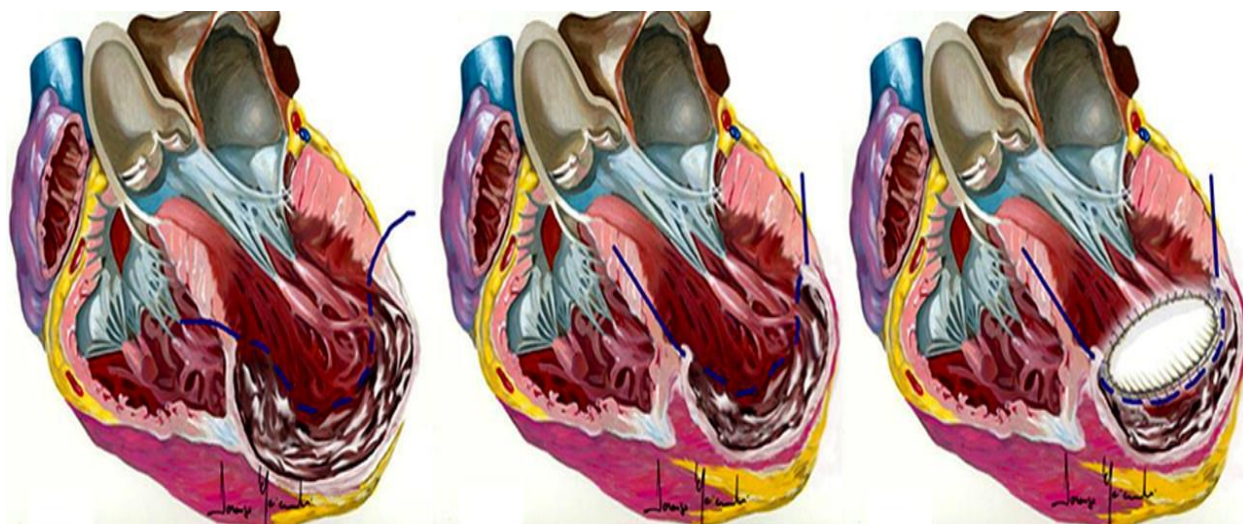


Рис. 1 Эндовентрикулопластика ЛЖ по методике Dor (1989).

Линейную резекцию аневризм ЛЖ выполняли по стандартной методике, предложенной Кули [74]. При постинфарктных рубцовых изменениях МЖП применялись методы ее пластики с помощью заплаты или же выполнялась септопликация.

При «больших» гемодинамически значимых аневризмах, локализирующихся на передне-боковой стенке желудочка, без вовлечения межжелудочковой перегородки, после продольной венстрикулотомии, осуществляется практически полное иссечение рубцовой ткани. Важным моментом таких операций является сохранение небольших продольных участков плотной рубцовой ткани по краям венстрикулотомического дефекта, через которые осуществляется проведение лигатур при пластике левого желудочка. Этим достигается герметичность шва и предотвращается прорезывание лигатур. Ушивается стенка желудочка аналогично пликации, с использованием 2-х рядного шва на тefлоновых прокладках .

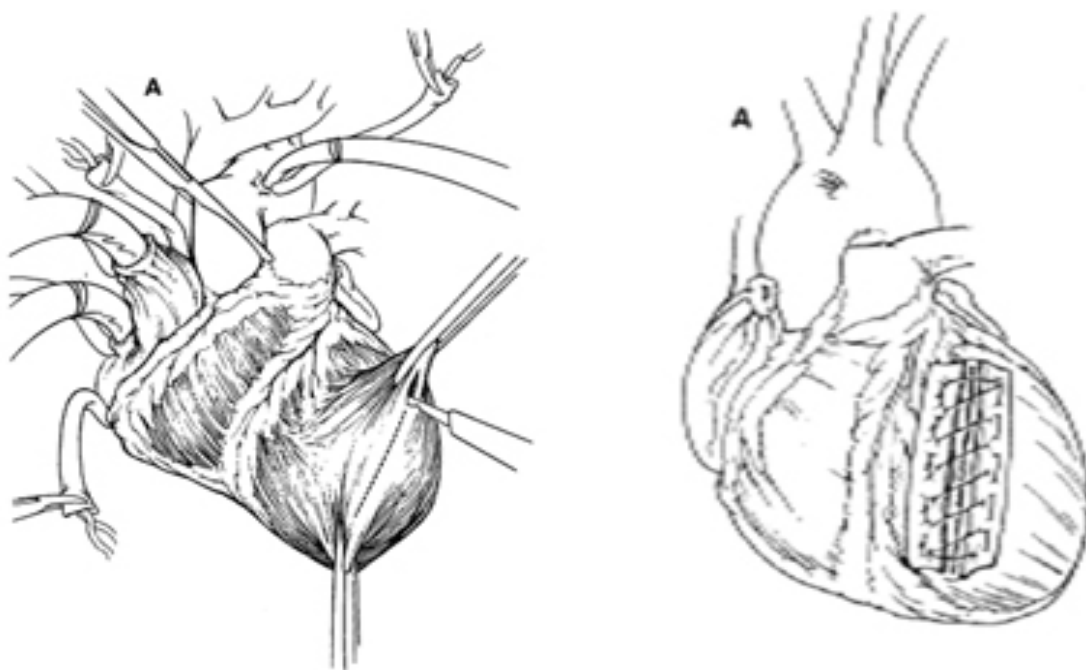


Рис. 2. Линейная пластика ЛЖ по методу Cooley (1958).

2.9 Методы статистической обработки

Статистическую обработку данных проводили в программах Statistica 13.2 (Dellinc., USA) и GraphPadPrizm 8. Оценку соответствия распределения выборок нормальному проводили при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для количественных данных рассчитывали средние медианы, нижний и верхний квартили и строили графики «BoxandWhiskers» на которых представляли медианы, интерквартильные диапазоны и размахи минимум-максимум. Анализ динамических изменений количественных данных проводили с помощью критерия Вилкоксона. Для коррекции статистической значимости при множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони. Корреляцию оценивали при помощи критерия корреляции Спирмана (на графиках представлены коэффициент корреляции ρ , его 95% доверительный интервал (95%ДИ) и p -value). Оценивали двухсторонний уровень значимости. Статистически значимым принимали уровень $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.

Для оценки результатов хирургического лечения постинфарктных аневризм ЛЖ проведен анализ интраоперационных и госпитальных этапов лечения больных, а также оценены отдаленные результаты через 2,6 года. Анализ интраоперационных показателей, представлен в таблице 14.

В большинстве случаев была выполнена реконструкция левого желудочка по Дору – в 88,9%, реконструкция по Кули – 11,1%. Реконструкция ЛЖ сочеталась с хирургической реваскуляризацией миокарда. В нескольких случаях понадобилась реконструкция митрального клапана. Тромбированная аневризма ЛЖ была обнаружена в 68,75% случаев. Продолжительность ИК составила в среднем 139 мин. Зажим на аорте в среднем – 100 мин.

Средняя кровопотеря в раннем п/о периоде составила 354±89 мл. Кровотечений, требующих ревизии послеоперационной раны в раннем послеоперационном периоде, отмечено не было.

В раннем послеоперационном периоде кардиотоническая поддержка понадобилась в среднем в течение 1,43 дней. Длительность искусственной вентиляции легких составила 1,18 дней. Время, проведенное в отделении реанимации и интенсивной терапии, составило 2,06 дней.

Таблица 14. Интраоперационные показатели

Показатель	Значение
Методика реконструкции ЛЖ	По Дору 88,9%, По Кули 11,1%
Пластика митрального клапана	11,1%
Наличие тромба ЛЖ	61,1%
Кровопотеря, мл.	354±89
Искусственное кровообращение, мин	139±41
Окклюзия аорты, мин	100±30
Кардиотоническая поддержка, дней	1,43±1,15
ИВЛ, дней	1,18±0,54
Время в ОРИТ, дней	2,06±1,2

Летальность составила 0%. Средний период наблюдения 2,6 года. В отдаленном периоде наблюдения летальных случаев не было.

Динамика объемных и функциональных показателей ЛЖ до и после его реконструкции отражена в таблице 15. У пациентов до операции отмечалось выраженное увеличение КДО и значительное снижение систолической функции, что выражалось в уменьшении ФВ. Также отмечалось повышение объема и массы рубцовой ткани. После операции выявлено статистически значимое уменьшение размеров ЛЖ и уменьшение массы рубца.

Таблица 15. Анализ динамических изменений параметров

	До операции, M±SD	После операции, M±SD	Через 3 го- да M±SD	Значение p (Wilcoxon test)
Фракция выброса (%)	42,1±10,1	46,9±8,2	44,7±6,2	p ₁₋₂ =0,0287 p ₂₋₃ =0,6156
КДО	154,6±39,5	117,2±17,9	134,2±14,1	p=0,0015
Объем рубца	45,1±19,3	25,4±9,77	27,4±6,8	p=0,0125
% рубца	28,1±8,2	27,3±8,9	46,3±8,9	p=0,8589

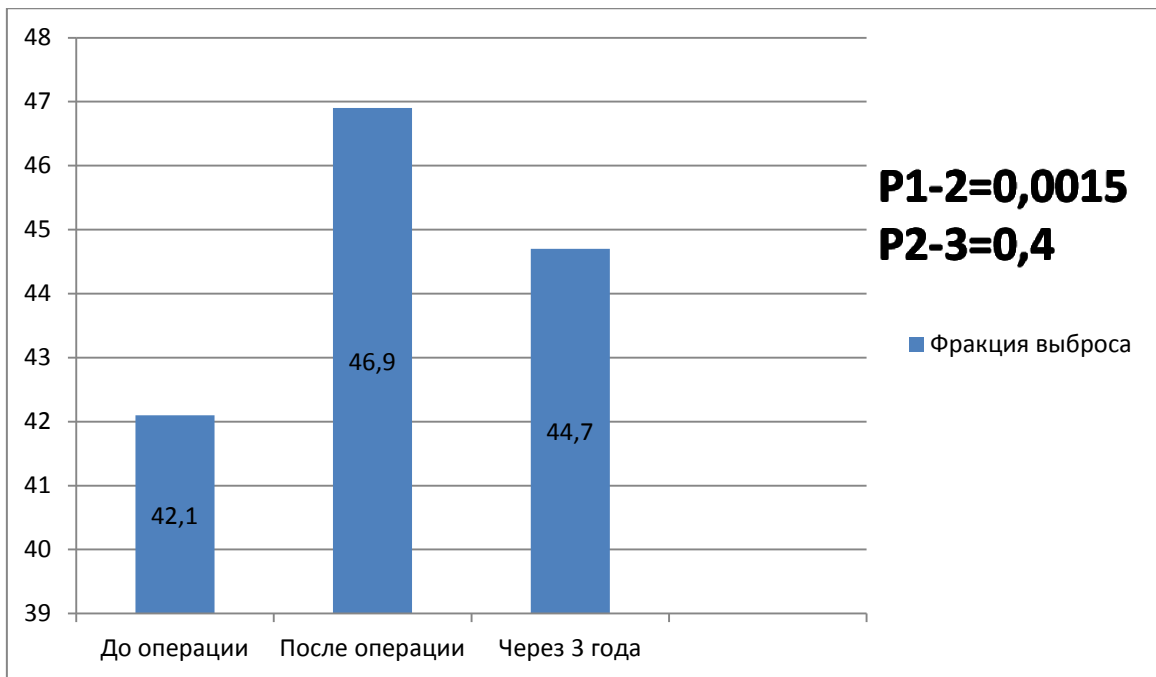


Рис.3 Динамика ФВ за период наблюдения

Было показано, что несмотря на геометрическую реконструкцию ЛЖ и уменьшение КДО, фракция выброса в раннем и отдаленных периодах улучшалась незначительно.

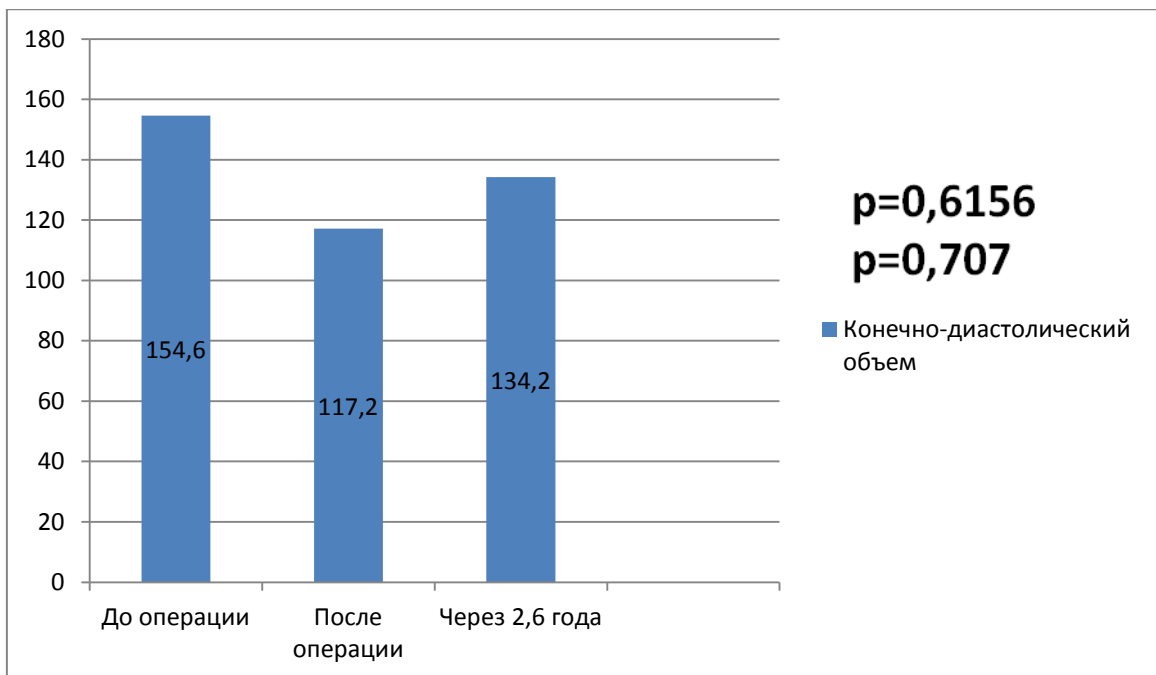


Рис.4 Анализ КДО за период наблюдения

В свою очередь значительно уменьшился КДО, что естественным образом связано с геометрической реконструкцией левого желудочка.

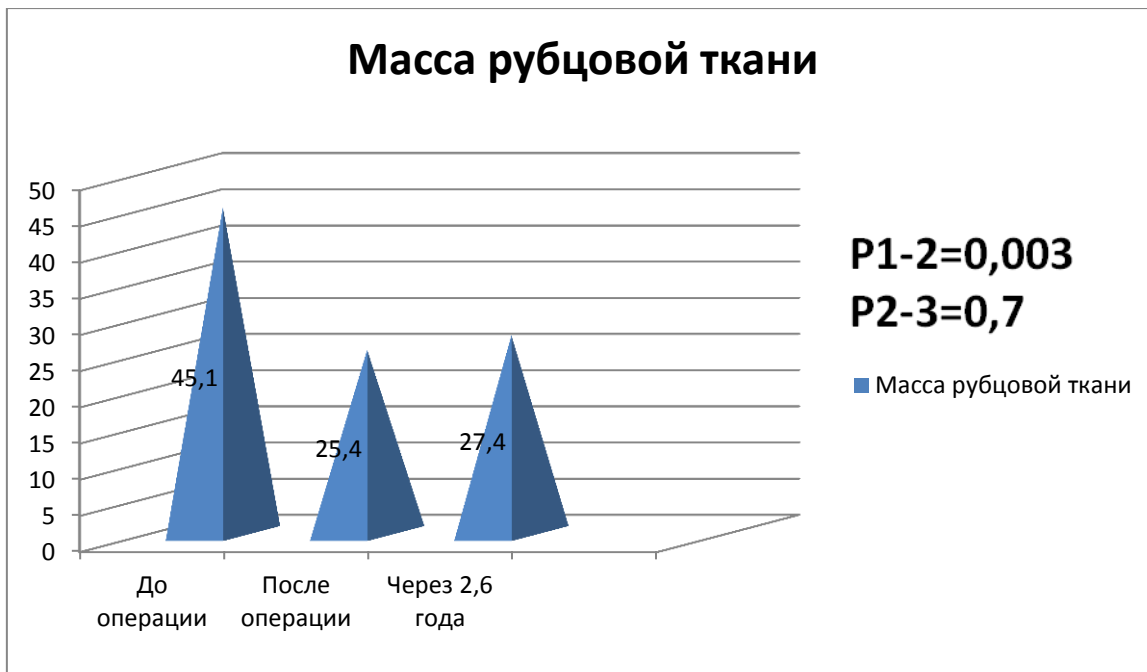


Рис.5 Анализ массы рубцовой ткани миокарда до и после операции

Вместе с тем, произошло значимое уменьшение массы рубцовой ткани, что также связано с иссечением рубцовой ткани.

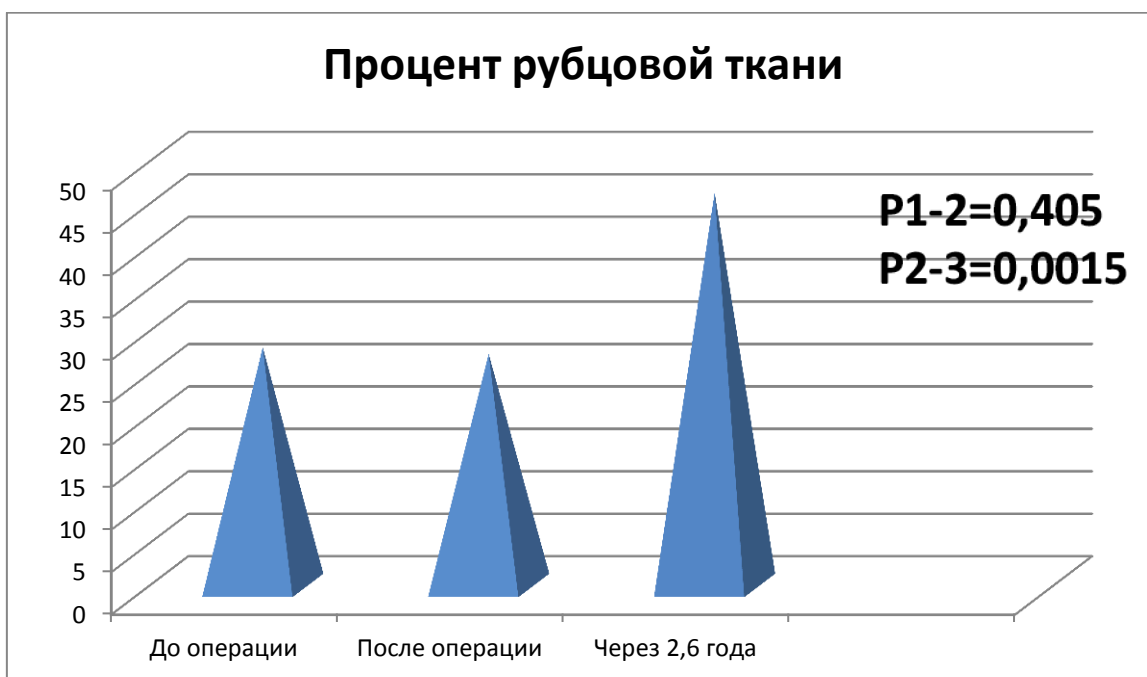


Рис.6 Анализ процента рубцовой ткани миокарда до и после операции

Процент рубцовой ткани после операции значительно уменьшился, что также является следствием иссечения рубцовой ткани.

Однако, в отдаленном периоде, процент рубцовой ткани относительно всей массы миокарда достоверно значимо увеличился, вероятно, всего за счет диффузного распространения фиброза по всему миокарду.

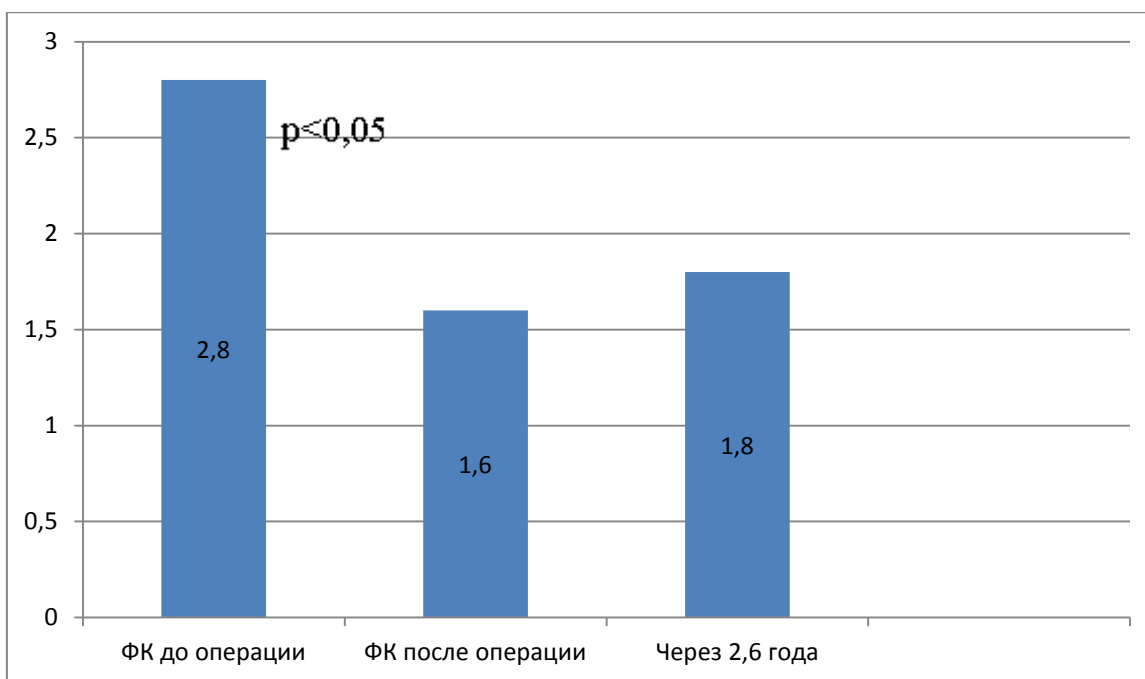


Рис 7. Динамика изменения функционального класса по NYHA

Отмечено статистически достоверное улучшение функционального класса сердечной недостаточности у больных обеих групп. ФК по NYHA до оперативного вмешательства составлял $2,8 \pm 0,4$, после - $1,6 \pm 0,6$ и через 3 года $1,8 \pm 0,5$ ($p < 0,05$). Учитывая тот факт, что диффузный фиброз со временем прогрессирует, остается предположить, что компенсаторные механизмы миокарда на момент наблюдения сохранены.

Было проведено иммуногистохимическое исследование 112 биоптатов миокарда с антителами к коллагену IV типа и металлопротеиназе 9 типа из четырех зон – нормокинеза, гипокинеза, акинеза и рубцовой ткани.

Контролем послужили 3 образца (по 4 фрагмента из тех же зон кинетики

миокарда), полученные при аутопсии пациентов среднего возраста, умерших от причин, не связанных с патологией сердца.

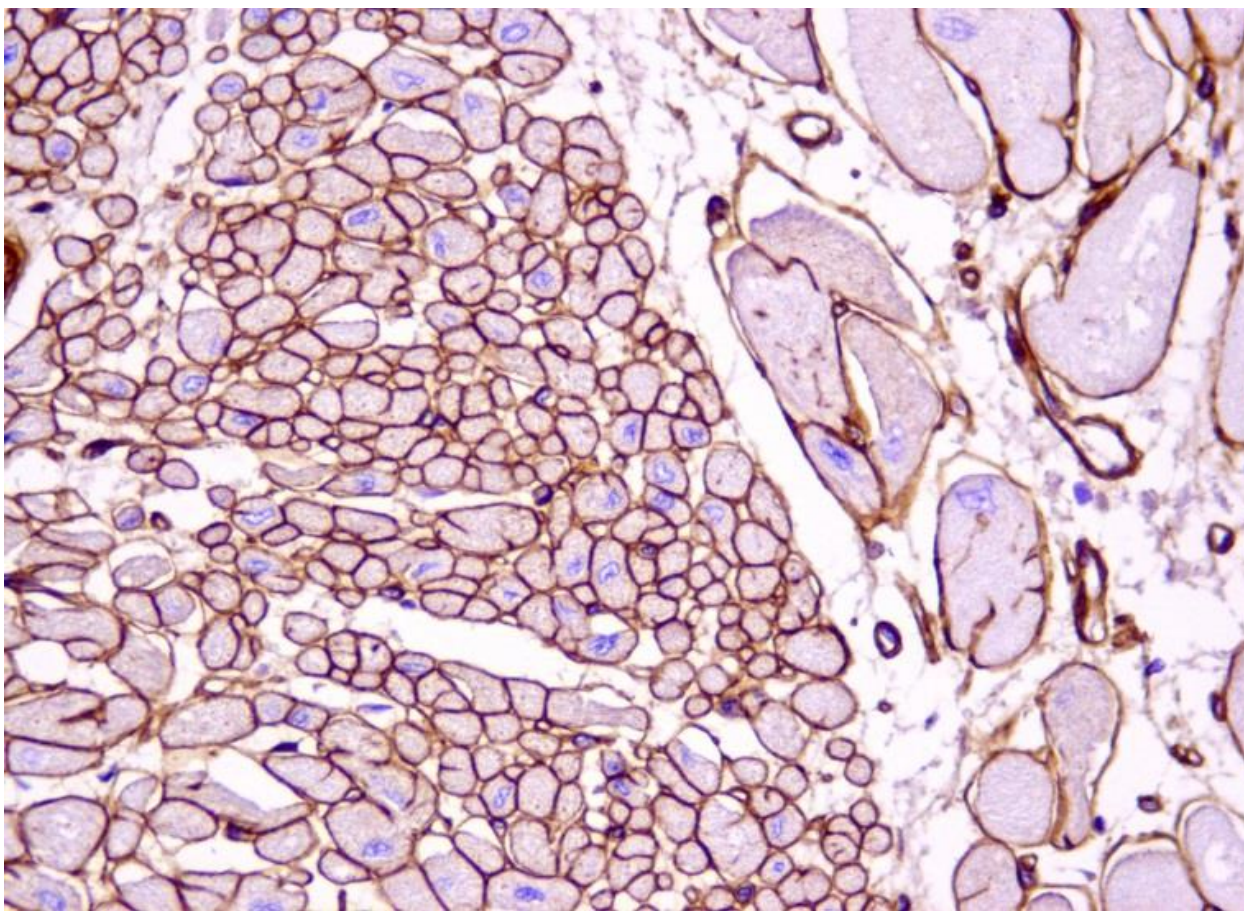


Рис 8. Здоровый миокард. Экспрессия коллагена IV типа в виде сплошной четко окрашенной «сетки» или «сот» на базальной мембране кардиомиоцитов, а также в стенках сосудов. *Ув. x250*

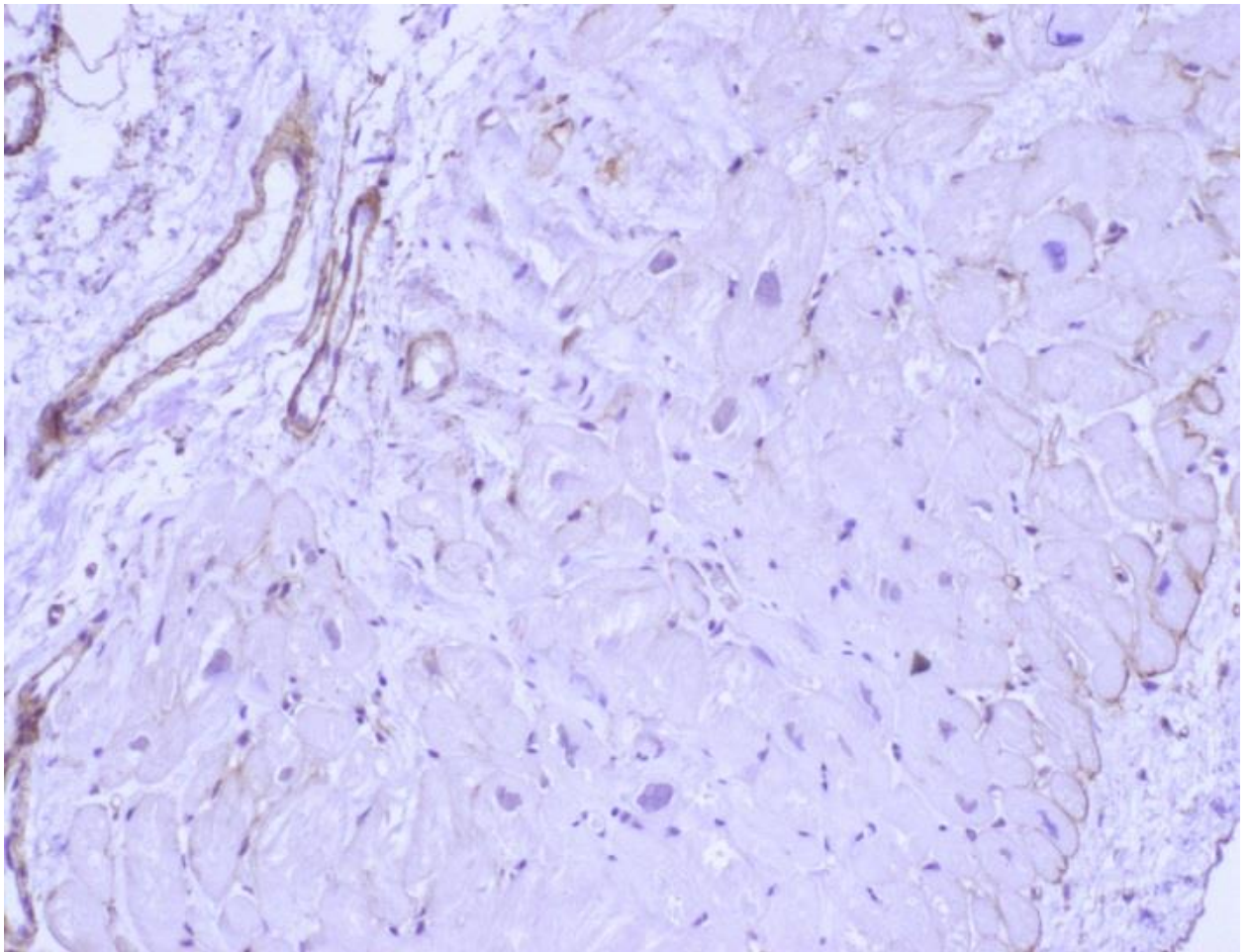


Рис 9. Ткань сердечной мышцы при аневризме ЛЖ. Экспрессия коллагена IV типа в стенках сосудов; отсутствие сплошной коллагеновой сетки или обрывки коллагена 4 в отдельных участках базальных мембран кардиоцитов. Ув. *x250*

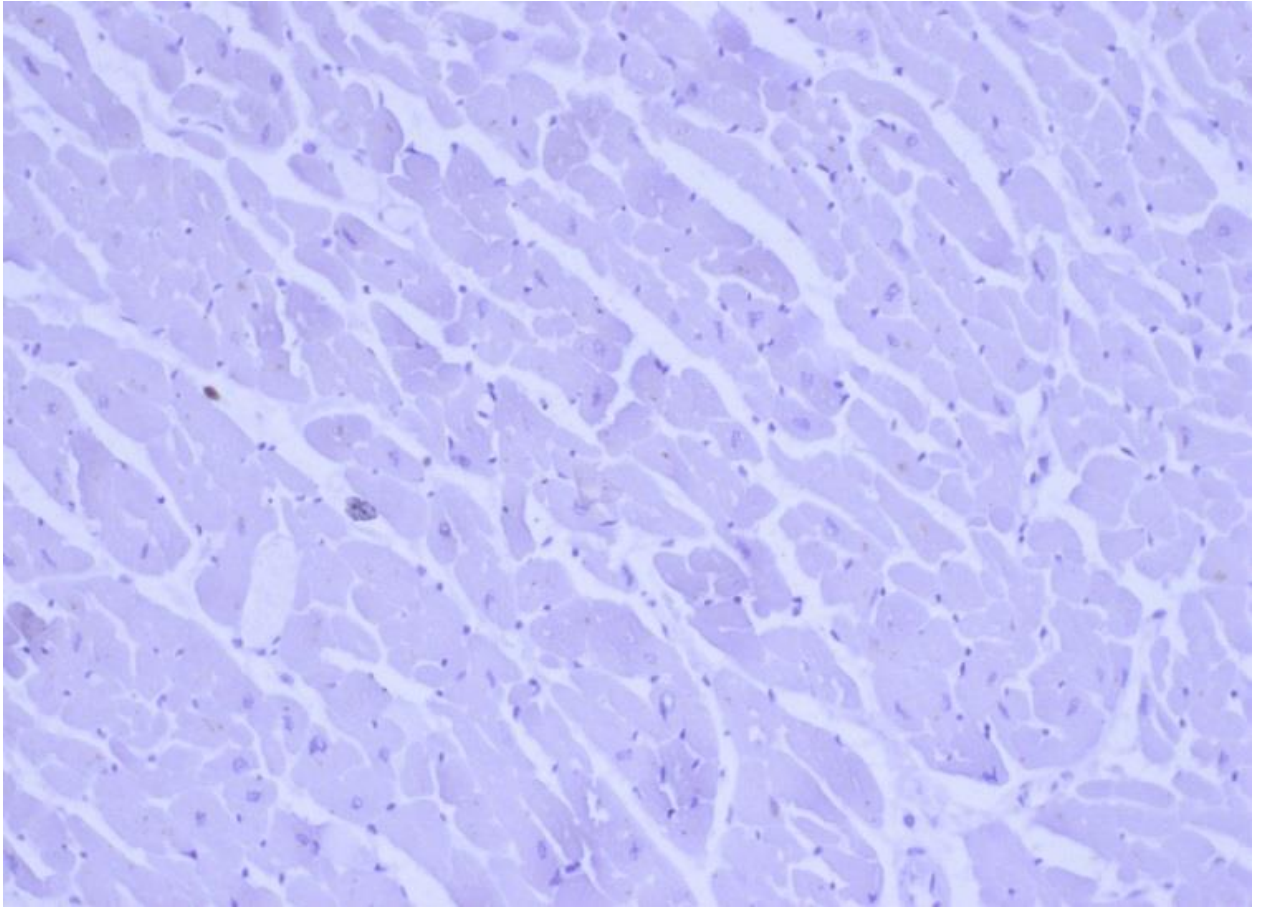


Рис 10. Здоровый миокард. Отсутствие экспрессии ММП-9 в цитоплазме кардиомиоцитов. Ув. *x250*

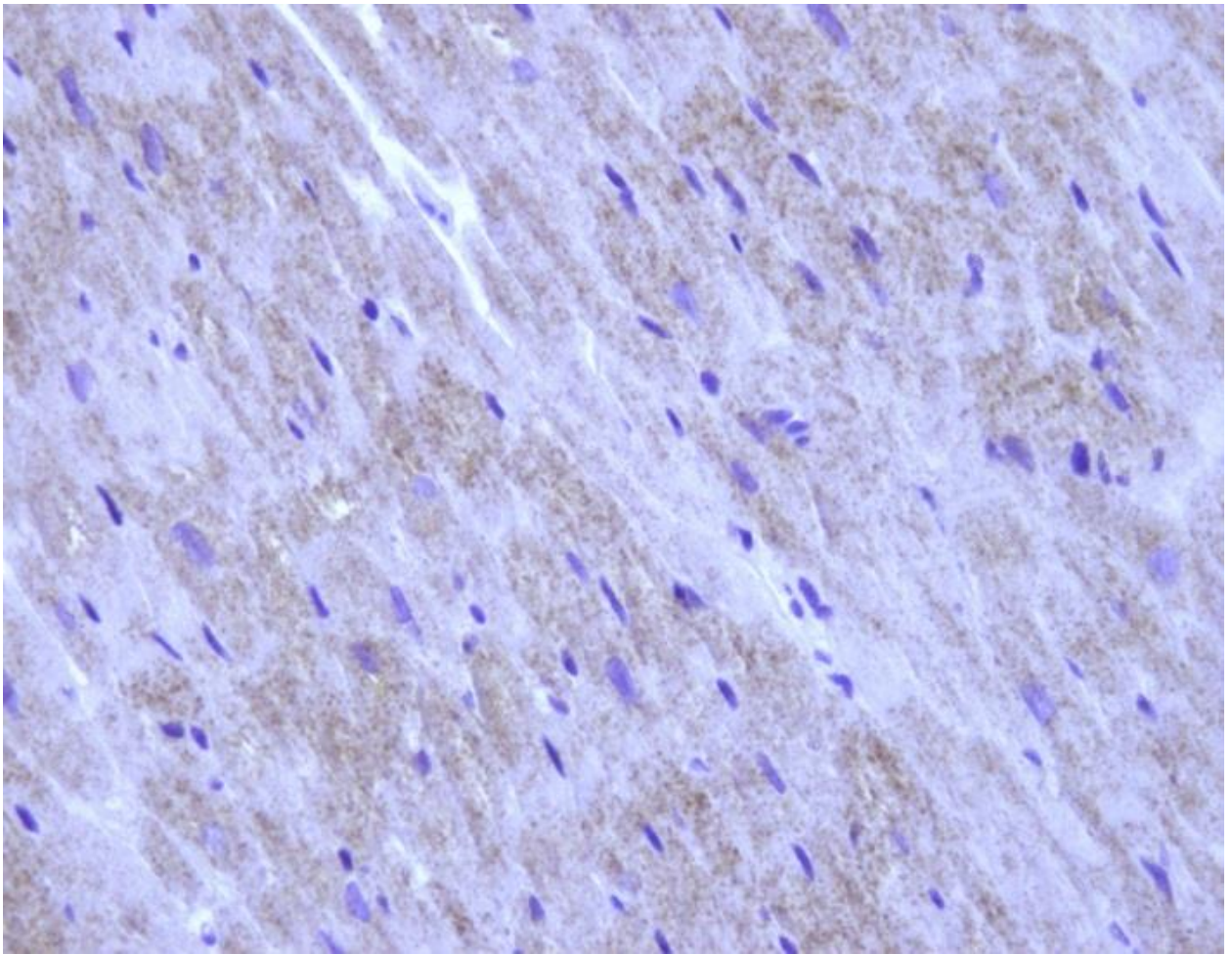


Рис 11. Ткань сердечной мышцы при аневризме ЛЖ. Крупногранулярные скопления ММП-9 в цитоплазме кардиомиоцитов. Ув. *x250*

Контрольная группа. При использовании антител к коллагену IV типа мы наблюдали очень четко выраженный непрерывный коллагеновый каркас вокруг кардиомиоцитов в виде сети (рис. 8). Экспрессия ММП-9 в подавляющем числе кардиомиоцитов не выявлялась (рис. 10), только в отдельных клетках выявлялись единичные очень мелкие внутриклеточные гранулы этого энзима.

Исследуемая группа. При исследовании биоптатов из зоны аневризмы ЛЖ было выявлено, что в большинстве участков полностью исчезали каркас из коллагена IV типа, который формирует БМ кардиомиоцитов, а в отдельных участках имелись отдельные небольшие очаги из клеток, в которых БМ были прерывистыми и истонченными, или на них сохранялись только обрывки мембраны (рис. 9). Была обнаружена корреляция с умеренно выраженной или интенсивной экспрессией ММП-9 типа в цитоплазме кардиомиоцитов, которая имела вид обильных скоплений мелких или крупных гранул. Обильные крупногранулярные скопления ММП-9 обычно выявлялись в зонах полного отсутствия каркаса БМ кардиомиоцитов из коллагена IV типа. (рис. 11).

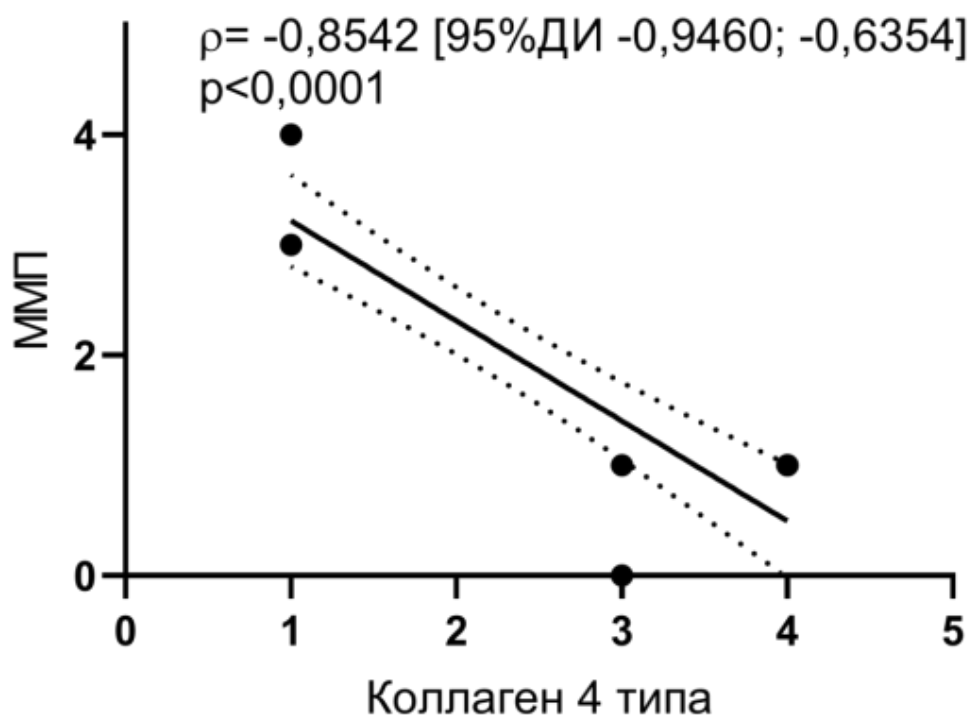


Рис.12 Анализ отношения ММП-9 к коллагену IV типа

Показана зависимость отношения ММП-9 к коллагену IV типа по принципу обратной связи – чем больше ММП-9, тем меньше уровень коллагена IV типа. Мы доказали, что при ишемическом повреждении происходит активация ММП-9, которая разрушает окружающий коллаген, в том числе и IV типа. Происходит разрушение базальной мембраны. В свою очередь, при низкой концентрации ММП-9 основная масса коллагена IV типа сохраняется или разрушается частично, сохраняя при этом структурную целостность миокарда.

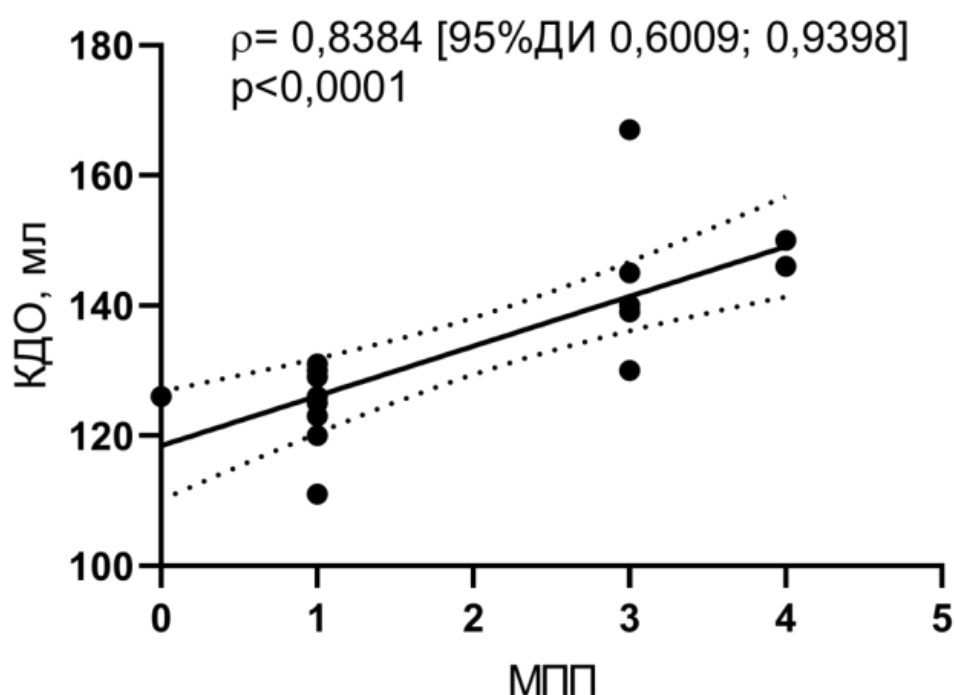


Рис.13 Анализ изменения КДО после операции в зависимости от количества ММП-9

Отмечена связь изменения КДО после операции в зависимости от количества ММП-9. Чем больше КДО после операции, тем выше концентрация ММП-9, и наоборот, чем меньше КДО, тем меньше концентрация ММП-9. Можно сделать вывод, что при нарушении структурной целостности базальных мембран кардиомиоцитов быстрее происходит дилатация ЛЖ.

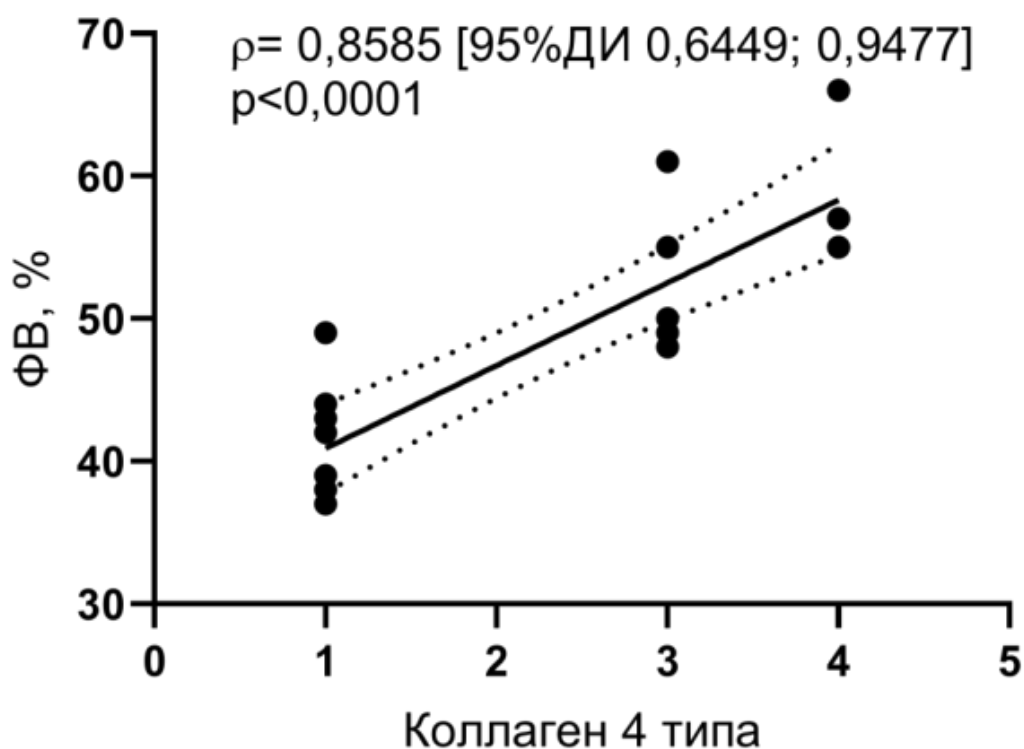


Рис.14 Анализ изменения фракции выброса относительно содержания коллагена IV типа

Проанализированы изменения фракции выброса относительно содержания коллагена IV типа – мы пришли к выводу - чем больше после операции сохраняется коллагена IV типа, тем выше сохраняется ФВ. Это можно расценить как сохранение структурности кардиомиоцитов, следовательно- сохранение сократительной способности миокарда. В свою очередь, при низком уровне содержания коллагена IV типа происходит ассинхронизм в сокращении пучков кардиомиоцитов, следовательно- снижение сократительной функции миокарда.

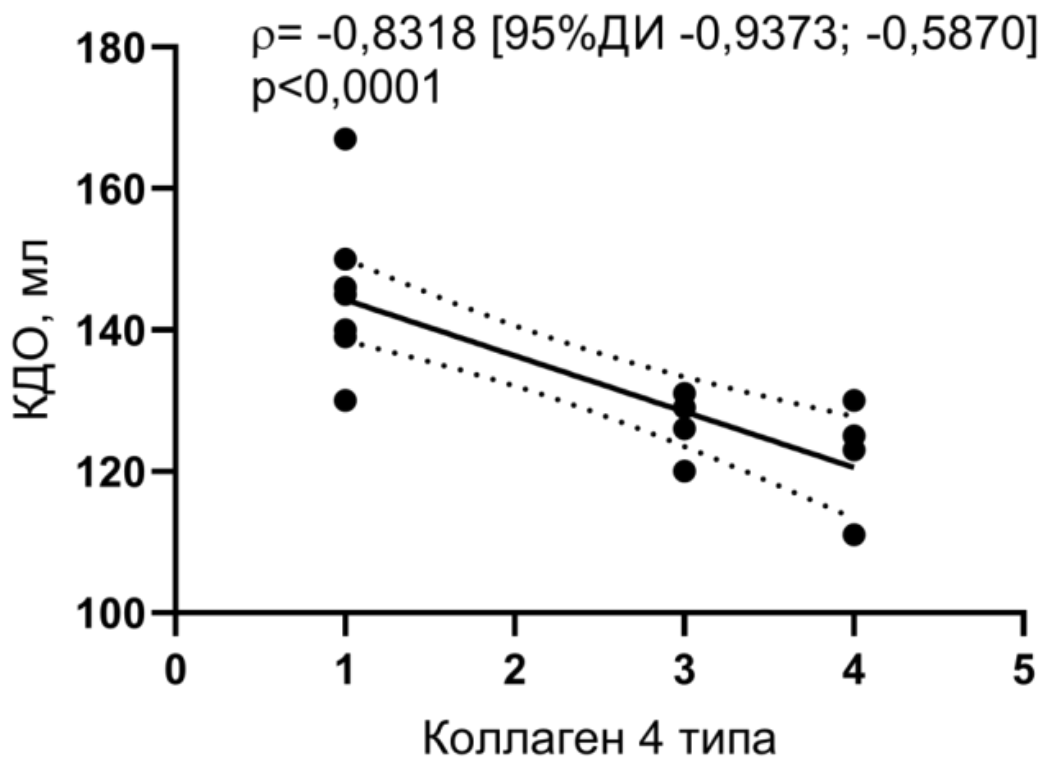


Рис.15 Анализ изменения КДО после операции в зависимости от количества коллагена IV типа

Отмечены изменения КДО после операции в зависимости от количества коллагена IV типа по принципу обратной связи. При сохранении целостности базальных мембран кардиомиоцитов не происходит прогрессирующей дилатации полостей. Напротив, при низкой концентрации коллагена IV типа отмечается увеличение КДО, что свидетельствует о прогрессирующей ишемической кардиомиопатии.

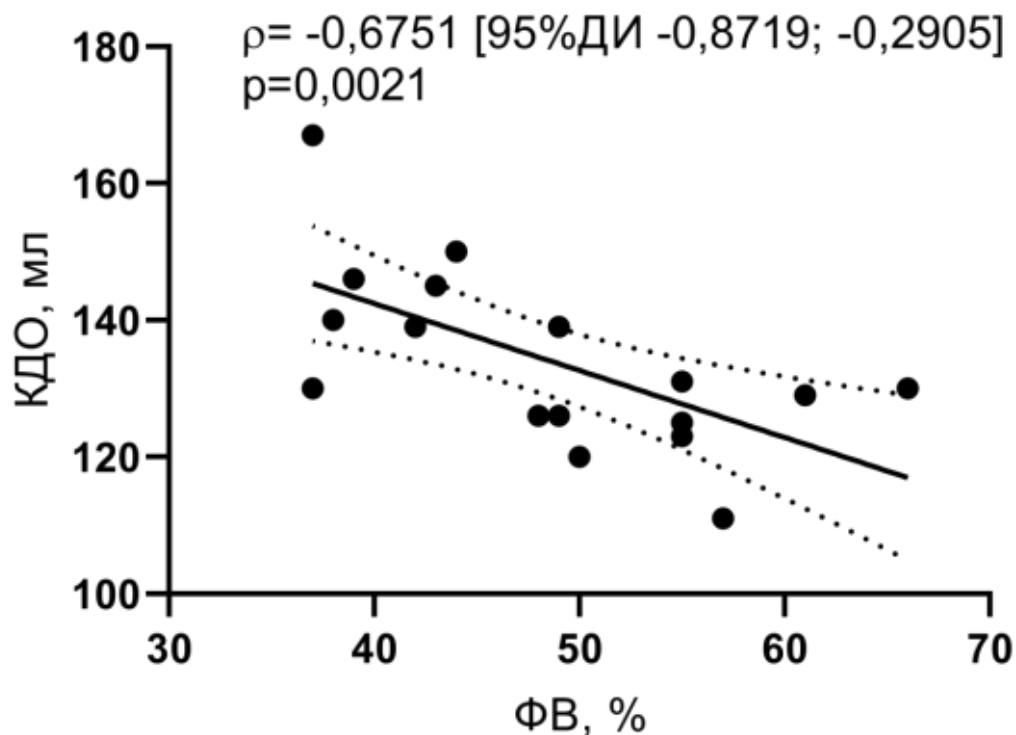


Рис.16 Анализ корреляции между конечно-диастолическим объемом и фракцией выброса

Отмечается зависимость между КДО и ФВ, по принципу обратной связи. Данный анализ является естественным результатом закона Франка-Старлинга. Чем хуже сократительная функция миокарда, тем хуже происходит опорожнение ЛЖ. На графике видно - чем больше КДО, тем сильнее снижается ФВ.

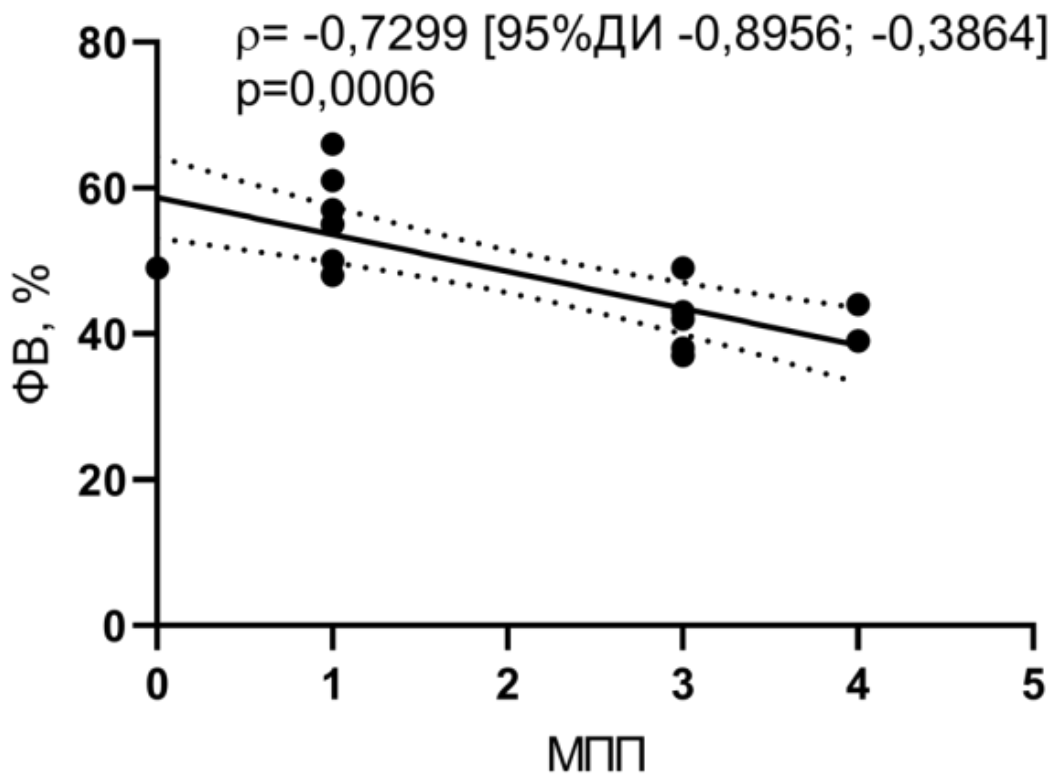


Рис.17 Анализ корреляционной связи между фракцией выброса и МПП-9

Показана корреляционная связь между фракцией выброса и МПП-9. При низкой концентрации ММПП-9 отмечается более высокая ФВ, обусловленная более сохранной структурой миокарда. При высокой концентрации ММПП-9 происходит разрушение структур кардиомиоцитов, что в свою очередь отражается низкой ФВ.

Подводя итог всему вышесказанному, следует еще раз подчеркнуть, что коллаген 4 типа с высокой достоверностью может использоваться в качестве предиктора неблагоприятных прогнозов после хирургического ремоделирования миокарда.

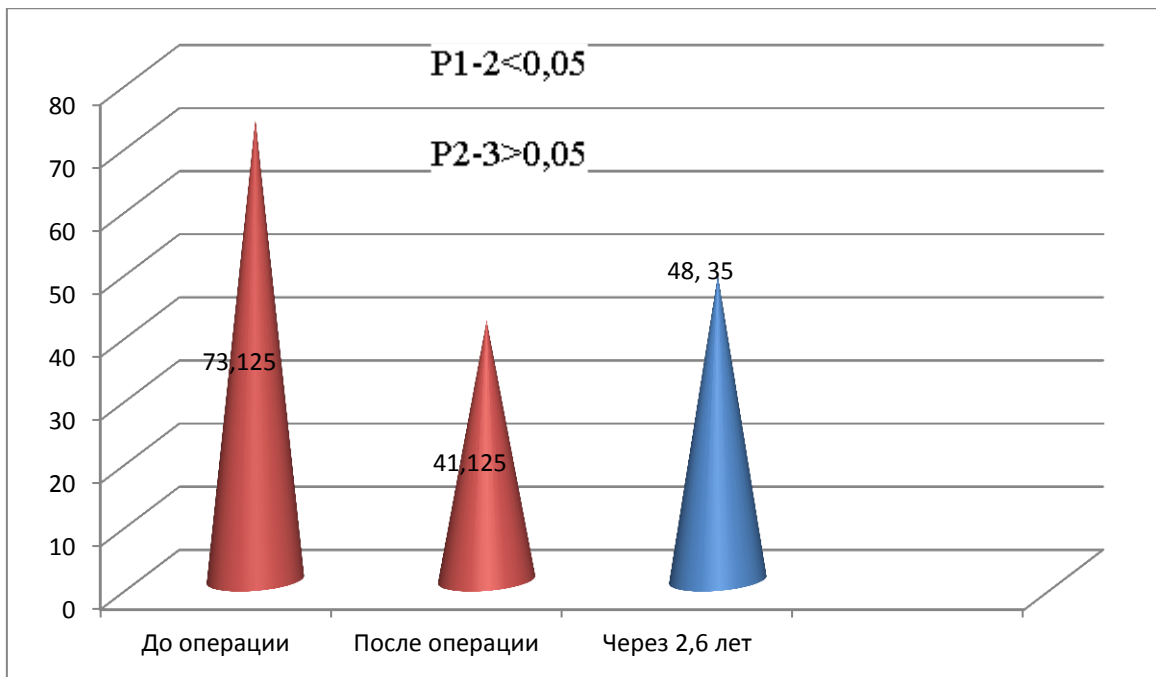


Рис. 18 Оценка качества жизни с помощью Миннесотского опросника.

При анализе показателей Миннесотского опросника установлено, что чем больше баллов получил пациент до операции, тем хуже он оценивает состояние своего здоровья. Средние показатели нашей группы $73,125 \pm 7,5$ баллов, что соответствует низкому уровню качества жизни до операции. Средние показатели после операции составили $41,125 \pm 3,5$ баллов, что соответствует более высокому качеству жизни после операции. В свою очередь, в отдаленном периоде наблюдения уровень жизни практически не изменился. Средний показатель составил $48,35 \pm 3,5$ баллов.

При этом стоит отметить, что, несмотря на удовлетворительные показатели данного опросника, по данным инструментальных исследований было показано ухудшение компенсаторных функций миокарда у пациентов с низким уровнем содержания коллагена 4 типа. Данный факт лишь маскирует истинное положение дел, в конечном итоге которых происходит дальнейшая декомпенсация сердечной недостаточности.

Клинические случаи

Пример 1.

Больной Д. 55 лет, поступил в отделение кардиохирургии через 9 месяцев после крупноочагового переднего инфаркта миокарда с жалобами на приступы стенокардии, одышку при физической нагрузке. По данным ультразвукового исследования сердца выявили снижение фракции выброса левого желудочка до 39% (в В-режиме), дилатацию полости левого желудочка - увеличение конечного диастолического размера до 61 мм, конечного систолического размера до 43 мм, конечного диастолического объема до 155 мл, конечного систолического объема до 111 мл, а также нарушение локальной сократимости левого желудочка в виде дискинеза верхушечных, средних перегородочного и переднего сегментов, аневризму верхушки левого желудочка с истончением стенки до 3-4 мм. По данным коронарографии - атеросклероз коронарных артерий - субтотальный стеноз передней нисходящей артерии в проксимальной трети, 75% стеноз первой диагональной артерии в устье. После проведения обследования было принято решение о выполнении хирургической реваскуляризации миокарда и пластики левого желудочка.

Перед операцией выполнено МРТ сердца – обнаружены нарушения кинетики миокарда в различных зонах левого желудочка.

Во время операции произведен забор биоптатов.

По данным ИГХ у пациента отсутствие реакции – отсутствие базальной мембраны кардиомиоцитов, что свидетельствует об отсутствии коллагена IV типа. Прогноз: неблагоприятное послеоперационное течение.

На контрольном исследовании через 3,5 года выявлена отрицательная динамика в виде увеличения объемов камер сердца, снижение сократительной функции ниже 40%.

Пример 2.

Больной К. 60 лет, поступил в отделение кардиохирургии через 12 месяцев после крупноочагового переднего инфаркта миокарда с жалобами на приступы стенокардии, одышку при физической нагрузке. По данным коронарографии - атеросклероз коронарных артерий - субтотальный стеноз передней нисходящей артерии в проксимальной трети, 90% стеноз первой диагональной артерии в устье. После проведения обследования принимается решение о выполнении хирургической реваскуляризации миокарда и пластики левого желудочка.

Во время операции произведен забор биоптатов.

По данным ИГХ у пациента слабая реакция, где выявлялось небольшое количество коллагена IV типа, что свидетельствует о поражении базальных мембран кардиомиоцитов.

На контрольном исследовании через 3,5 года выявлена отрицательная динамика в виде увеличения объемов камер сердца, снижение сократительной функции незначительное, но с тенденцией к снижению.

Пример 3.

Больной Д. 63 лет, поступил в отделение кардиохирургии через 5 месяцев после крупноочагового переднего инфаркта миокарда с жалобами на приступы стенокардии, одышку при физической нагрузке после проведения обследования принимается решение о выполнении хирургической реваскуляризации миокарда и пластики левого желудочка.

Во время операции произведен забор биоптатов.

По данным ИГХ у пациента интенсивная реакция – сохраненная базальная мембрана из коллагена IV типа, что свидетельствует о сохраненных базальных мембранах кардиомиоцитов.

На контрольном исследовании через 3,5 года не выявлена отрицательная динамика в виде увеличения объемов камер сердца, глобальная сократительная функция не снизилась.

На основании проведенного нами исследования больных с АЛЖ мы показали, что данная группа больных может подвергаться реконструкции ЛЖ и реваскуляризации миокарда с минимальным хирургическим риском, а также хорошим отделенным функциональным результатом. Однако, по данным МРТ, несмотря на уменьшение массы рубца, процент рубцовой ткани миокарда ЛЖ продолжает прогрессировать. Поэтому, несмотря на хирургическое лечение, ремоделирование ЛЖ продолжается, что также подтверждается отсутствием улучшения систолической функции по данным МРТ и ЭХОКГ. Вместе с тем, функциональные резервы миокарда ЛЖ достаточно высоки, и это позволяет пациентам в течении наблюдаемого периода находится в клинической компенсации и с хорошим качеством жизни, что подтверждается данными Миннесотского опросника. На основании полученных данных, мы можем прийти к выводу о том, что проведенное исследование показало важную роль MMP-9 в разрушении коллагена IV типа базальной мембраны кардиомиоцитов, а также высокой прогностической ценности коллагена IV типа в прогнозировании отделенных результатов.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Во второй половине XX в. основную опасность для здоровья населения и проблему для здравоохранения стали представлять неинфекционные заболевания и в первую очередь болезни системы кровообращения, которые в настоящее время являются ведущими причинами инвалидизации и смертности взрослого населения, причем медико-социальное значение этих заболеваний определяется не столько частотой их распространения, сколько их тяжестью. Эти болезни занимают первое место в структуре причин смерти в большинстве экономически развитых стран мира [4,7].

Рост заболеваемости и смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний является одним из важных факторов формирования неблагоприятной демографической ситуации и в нашей стране. Общество несет значительные людские потери и экономический ущерб. По прогнозам экспертов, смертность от болезней системы кровообращения будет возрастать, что не в последнюю очередь связано с постепенным увеличением продолжительности жизни. В РФ общая заболеваемость БСК с 2000 года по 2019 год выросла с 2.5 млн. до 4.9 млн. человек и составляет 32 на 1000 человек [13].

На протяжении последних лет ИБС продолжает оставаться одной из основных патологий в структуре болезней системы кровообращения в экономически развитых странах и занимать ведущие позиции среди причин смертности населения. По статистике, в Российской Федерации в 2019 г. летальность от заболеваний системы кровообращения составила 49%, из них около пятидесяти процентов пришлось на смертность от ишемической болезни сердца. Одним из самых грозных осложнений ИБС является ОИМ с формированием хронической аневризмы левого желудочка, которая в свою очередь приводит к развитию ХСН в исходе ремоделирования ЛЖ. Хирургическая реконструкция левого желудочка является основным методом лечения постинфарктных аневризм ЛЖ.

По данным различных авторов, 5-летняя выживаемость пациентов с АЛЖ у которых есть клинические проявления сердечной недостаточности варьирует от 47% до 70% а 10-летняя выживаемость не превышает 46%. [120,151,153,174]. Основной причиной смерти в 50% случаев выступают желудочковые нарушения ритма, на долю прогрессирования сердечной недостаточности приходится 33%, повторного инфаркта миокарда - 11%, некардиальных причин - 22% [13]. На прогноз течения заболевания влияют такие факторы как возраст, стадия сердечной недостаточности, тип аневризмы, выраженность коронарокардиосклероза, недостаточность клапанного аппарата, количество жизнеспособного миокарда ЛЖ [13]. У большинства больных с постинфарктными аневризмами сердца медикаментозная терапия неэффективна, их клиническое состояние прогрессивно ухудшается.

Единственным, на сегодняшний день, радикальным методом лечения данного осложнения является хирургическое лечение с резекцией аневризмы и последующим восстановлением геометрии полости ЛЖ, а также полная реваскуляризация оставшегося жизнеспособного миокарда. Хирургическое лечение позволяет существенно улучшить клиническое течение заболевания, нивелировать симптомы сердечной недостаточности, повысить качество жизни и ее продолжительность.

Однако хирургическое вмешательство на аневризме ЛЖ является операцией очень высокого риска, которую могут перенести далеко не все больные. Несмотря на то, что за последние 50 лет во многом благодаря усовершенствованию хирургической техники госпитальная летальность снизилась вдвое, она все еще остается достаточно высокой. Одной из основных проблем является высокая летальность в раннем послеоперационном периоде, которая, по различным данным, может достигать 20-25% [17,181,185]. Факторами риска госпитальной летальности являются возраст, неполная реваскуляризация миокарда, высокий класс сердечной недостаточности, женский пол, экстренная операция, фракция выброса менее 30% [13].

Основной причиной почему многие пациенты не могут пережить операцию является острая сердечная недостаточность на фоне исходно сниженных функциональных резервов миокарда ЛЖ. Ряд исследований указывают, что чем хуже сократительная способность ЛЖ, чем больше площадь постинфарктного ремоделирования, тем тяжелее клиника сердечной недостаточности и тем выше риск развития сердечной недостаточности после реконструкции ЛЖ [181-185].

Немаловажным фактором в развитии клиники острой сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде после реконструкции ЛЖ является длительность пережатия аорты и искусственного кровообращения. Ряд авторов указывают на прямую зависимость между временем пережатия аорты и развитием в раннем послеоперационном периоде синдрома низкого сердечного выброса. Длительность периода аноксии более 60 мин, и время искусственного более 120 мин значительно увеличивают показатель летальности [92]. DiDonato и коллеги в своем сравнительном ретроспективном исследовании, посвященном анализу непосредственных результатов 245 клинических случаев реконструкции ЛЖ у больных с аневризмой ЛЖ, доказали, что длительность ИК более 150 ± 63 мин, и длительность пережатия аорты более 85 ± 23 мин является фактором риска развития летального исхода [87]. При сравнительном анализе результатов линейной и эндовентрикулопластики ЛЖ по Дор у 248 пациентов показали, что длительность ИК более 120 мин и пережатие аорты более 60 мин является фактором риска развития синдрома малого сердечного выброса и летального исхода в раннем послеоперационном периоде [93]. Данные исследования наглядно продемонстрировали, что чем дольше длится кардиоплегический арест, и ИК, тем более выраженными становятся проявления метаболических нарушений, что в последующем может привести к ишемически-реперфузионному повреждению миокарда в раннем послеоперационном периоде и развитию острой сердечной недостаточности.

Одной из основных причин прогрессирования ХСН в отдаленном периоде является развитие мелкоочагового фиброза во внеклеточном матриксе, по большому счету происходит замещение поврежденных кардиомиоцитов рубцовой тканью. Ряд исследований демонстрируют, что чем больше площадь постинфарктного ремоделирования, тем тяжелее клиника сердечной недостаточности и тем выше риск развития острой сердечной недостаточности после реконструкции ЛЖ [55].

На сегодняшний день вопросы прогнозирования послеоперационного течения в отдаленном периоде у пациентов с осложненной формой ИБС изучены недостаточно. Не достаточно освещены вопросы предикторов неблагоприятных исходов и факторы риска прогрессирования ХСН.

В этой связи становится актуальным выявление предикторов прогрессирования ремоделирования ЛЖ в отдаленном периоде после его хирургической реконструкции, приводящие к рецидиву хронической сердечной недостаточности, а также создание алгоритма своевременного прогнозирования неблагоприятного течения отдаленного периода у данной категории пациентов.

Биологические маркеры часто используются в качестве суррогатных точек оценки риска, тяжести и прогноза ХСН [56,63]. При этом не все из них формально являются потенциально мониторируемыми. Биологические маркеры позволяют экономить расходы системы здравоохранения на оптимизацию процессов скрининговой диагностики больных, выбора оптимальной стратегии лечения и оценки ее адекватности. Для наиболее оптимального использования биомаркеров в прогрессировании ХСН они должны отличаться не только точностью и воспроизводимостью при последовательных количественных измерениях, но и демонстрировать высокую чувствительность и специфичность [68].

В последние годы наряду с классическими биомаркерами некроза миокарда и усугубления сердечной недостаточности, занявшими прочные позиции в

клинике, появились новые - отражающие различные стороны развития патологического процесса при развитии ИМ: маркеры некроза (тропонины), активации воспалительного процесса [(С-реактивный белок (СРБ), цитокины, матриксные металлопротеиназы (ММП)] и маркеры миокардиальной дисфункции (предсердный и мозговой натрийуретические пептиды [80].

В настоящее время активно дискутируется роль ММП как независимых предикторов прогрессирования ХСН [100]. При проведении экспериментальных и клинических исследований было установлено, что после ИМ экспрессия ММП начинает повышаться уже через несколько часов и хорошо коррелирует с тяжестью ремоделирования ЛЖ [111]. При этом активность ММП-1 достигает максимума через 1 час после формирования зоны некроза миокарда, а уровень ММП-2 и ММП-9 проявляет двухфазный характер с максимумами на 6-й час и 4-е сутки [48]. Причем если активность ММП-2 ассоциируется с тяжестью нарушений пространственной архитектоники миокарда, то активность ММП-9 в большей мере отражает объем сформировавшейся зоны некроза миокарда [49]. Существуют данные, что уровень циркулирующего стромелизина-1 (ММП-3) в плазме крови коррелирует с вероятностью наступления смертельного исхода, величиной ФВ ЛЖ, тяжестью нарушений локальной контрактильной и релаксационной способности миокарда, а также величиной постинфарктной дилатации полости ЛЖ, что в конечном счете отражается в виде ухудшения прогноза ХСН [50].

Активно дискутируется роль повышенной экспрессии ММП-1, -3, -9 в риске развития фатальных и нефатальных осложнений в течение года после перенесенного ИМ. Dhillon O. S. с соавторами, при исследовании 1024 пациентов с ИМ, у которых концентрация ММП-2, -3, -9 оценена на 4-е сутки течения ИМ, показал, что у пациентов с фатальным исходом в течение года после ИМ были более высокие концентрации матриксной металлопротеиназы-2 (ОШ=6,6; $p=0,001$), в то время как достоверных различий концентраций ММП-3 и -9 в группах наблюдения выявлено не было. При этом, по данным

S. Blankenberg, полученным в ходе обследования 1127 пациентов с ИБС, медиана концентрации ММП-9 была значительно выше среди пациентов с фатальным исходом за период наблюдения 4 года (ОШ=1,4; $p<0,0001$).

По данным E. Armstrong, C. Nagesh, матриксные металлопротеиназы рассматриваются как независимые предикторы сердечно-сосудистой смертности в краткосрочном прогнозе у пациентов с ОКС независимо от уровня тропонинов и СРБ.

В исследовании AthegoGene выявлено, что ММП-9 и ТИМП-1 являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий и смерти у пациентов с ИБС. Установлено, что уровень ММП-9 тем выше, чем больше объем атеросклеротического поражения коронарного русла. Показано достоверное повышение уровня ММП-9 и ТИМП-1 при атеросклерозе по сравнению с больными стенокардией напряжения и здоровыми людьми. Это дает основание использовать эти два белка в качестве маркеров острой фазы разрыва бляшки. В исследовании LIPID было установлено, что высокие плазменные концентрации ММП-9 совместно с ТИМП-1 являются независимыми предикторами неблагоприятных событий у пациентов с инфарктом миокарда, а также прогрессирования ХСН. В другое исследование, организованное D. Fukuda с соавторами, были последовательно включены 47 пациентов, из них: 23 пациента с острым инфарктом миокарда, 19 пациентов имели нестабильную стенокардию и 19 пациентов - стабильную стенокардию. Было показано, что сывороточные концентрации ММП-9 в группе пациентов с острым ИМ и нестабильной стенокардией были значительно выше, чем в группе пациентов со стабильной формой стенокардии ($p=0,007$ и $p=0,04$ соответственно).

В некоторых исследованиях продемонстрировано, что повышенный уровень ММП-9 имеет прогностическое значение в отношении развития рестенозов в имплантированных стентах. D. Kelly в своем исследовании, в котором приняли участие 404 пациента с острым ИМ, продемонстрировал, что ММП-9 может выступать в качестве одного из маркеров в риск-стратификации паци-

ентов с ИМ, а именно для оценки риска развития комбинированной конечной точки - смерть и сердечная недостаточность. В этом же исследовании определено, что ТИМП-1 и ММП-9 коррелируют с эхокардиографическими параметрами ЛЖ, что поможет выявить пациентов с высоким риском развития патологического постинфарктного ремоделирования ЛЖ и неблагоприятным прогнозом, связанным с прогрессирующей ХСН. В исследованиях А. Dominguez-Rodriguez и Р. Abreu-Gonzalez многофакторный анализ показал, что при включении в прогностическую модель повышенной концентрации ММП-9 и наличия сахарного диабета достоверно увеличивается риск возникновения фатальных исходов и кардиогенного шока в периоде госпитализации у больных ИМ (ОШ=1,6; p=0,01). В исследовании S. Blankenberg с соавторами с участием 1127 пациентов со стабильной и нестабильной ИБС, было показано, что повышение уровня ММП-9 более 71,6 нг/мл связано со значительным увеличением сердечно-сосудистой смертности в течение 4 лет наблюдения. Эта взаимосвязь наблюдалась среди пациентов как со стабильной, так и нестабильной формой ИБС. N. Eldrup продемонстрировал, что пациенты со стенозами сонных артерий >50% и уровнем ММП-9 более 41,9 нг/мл имели в 1,9 раза больший риск развития ишемических инсультов и смерти в течении 4 лет наблюдения (95% ДИ: 1,1-3,5). Абсолютный риск ишемического инсульта или сердечно-сосудистой смерти составил 34% и 17% соответственно [33].

Все вышеприведенные исследования демонстрируют высокую специфичность матриксных металлопротеиназ в качестве независимых предикторов прогрессирования ХСН.

Целью нашего исследования так же было выявление корреляции повышенного уровня ММП-9 с ремоделированием миокарда и прогрессированием ХСН после реконструкции левого желудочка.

Интраоперационно осуществлялся забор биоптатов из четырех зон ЛЖ – зоны нормокинеза, гипокинеза, акинеза и дискинеза. Данные зоны заранее определялись по данным ЭХОКГ и МРТ с контрастированием.

Была выявлена следующая закономерность- в зонах нормокинеза содержание ММП-9 оставалось неизменным, как и в группе контроля у пациентов без ишемического повреждения.

В зонах гипокинеза было отмечено повышенное содержание ММП-9, что хорошо согласуется с данными многих авторов. В зонах акинеза отмечалось повсеместное распределение ММП-9.

В зонах дискинеза, или в зоне фиброза ММП-9 не обнаружено. Учитывая, что ММП-9 является основной протеазой, регулирующей патологические процессы ремоделирования, можно сделать вывод, что в зоне гипокинеза ремоделирование миокарда только начинается, а в зонах акинеза и дискинеза завершено и не имеет обратной динамики [163].

При оценке влияния ММП-9 на ремоделирование миокарда нами было выявлено ранее никем не описанное явление. Мы обнаружили, что экспрессия ММП-9 приводит к разрушению базальной мембраны КМЦ, которая в свою очередь состоит из коллагена IV типа. Была выявлена взаимосвязь между концентрацией ММП-9 и коллагеном IV типа.

В зонах нормокинеза стенки БМ были сохранены, в зонах гипокинеза – частично разрушены, в зоне акинеза стенка БМ полностью отсутствовала.

Мы пришли к выводу, что ММП-9 разрушает коллаген IV типа, так же как и коллаген I и III типов, находящихся и формирующих каркас внеклеточного матрикса.

Вместе с тем, всем пациентам до операции и в отдаленном периоде выполнялось МРТ сердца с поздним контрастированием для оценки рубцовой ткани. Проводилась оценка объема и массы фиброзной ткани в миокарде. После иссечения АЛЖ естественным образом происходило уменьшение объема руб-

ца, в то время как процент мелкоочаговых скоплений фиброзной ткани оставался фактически неизменным. В отделенном периоде объем рубцовой ткани не увеличивался, однако процент мелкоочагового фиброза продолжал прогрессивно увеличиваться. Можно предположить, что мелкоочаговый фиброз продолжает прогрессировать за счет активности ММП.

Также мы выявили связь изменения КДО в отдаленном периоде в зависимости от количества ММП-9. Чем больше КДО, тем выше отмечалась концентрация ММП-9, и наоборот, чем меньше КДО, тем меньше концентрация ММП-9. Можно сделать вывод, что при нарушении структурной целостности базальных мембран кардиомиоцитов быстрее происходит дилатация и ремоделирование ЛЖ.

Анализируя изменения фракции выброса относительно содержания коллагена IV типа, мы пришли к выводу - чем больше сохраняется коллагена IV типа, тем выше ФВ. Это можно расценить как сохранение структурности кардиомиоцитов, следовательно - сохранение сократительной способности миокарда. В свою очередь, при низком уровне содержания коллагена IV типа происходит ассинхронизм в сокращении пучков кардиомиоцитов, следовательно - снижение ФВ.

Отмечены изменения КДО в отделенном периоде в зависимости от количества коллагена IV типа по принципу обратной связи. При сохранении целостности базальных мембран кардиомиоцитов не происходит прогрессирующей дилатации полостей. Напротив, при низкой концентрации коллагена IV типа отмечается увеличение КДО.

Была отмечена корреляционная связь между фракцией выброса и ММП-9. При низкой концентрации ММП-9 отмечается более высокая ФВ, обусловленная более сохранной структурой миокарда. При высокой концентрации ММП-9 происходит разрушение структур кардиомиоцитов, что в свою очередь отражается низкой ФВ.

Результаты полученных исследований и характер течения послеоперационного периода, в целом, подтверждают данные многих исследователей о рассмотрении ММП-9 в качестве независимого предиктора прогрессирования ХСН. Вместе с тем, мы показали, что коллаген IV типа может также использоваться в качестве прогностического маркера прогрессирования сердечной недостаточности. Интраоперационный забор биоптатов из различных зон кинетики миокарда позволит лучше прогнозировать исходы у пациентов после реконструкции левого желудочка в сочетании с хирургической реваскуляризацией миокарда. В этой связи мы предлагаем алгоритм прогнозирования отдаленных результатов и определения дальнейшей тактики ведения пациентов с прогрессирующей ХСН.

Данный алгоритм имеет важное практическое значение: после реконструкции ЛЖ и получения иммуногистохимических данных мы рекомендуем делить пациентов на три группы. Первая – пациенты, у которых БМ кардиомиоцитов сохранена максимально, уровень ММП-9 на низком уровне. Прогноз в отдаленном периоде у этих пациентов благоприятный. Мы рекомендуем наблюдать данную группу в стандартном режиме, по месту жительства. Вторая группа – пациенты, у которых БМ кардиомиоцитов частично сохранена, уровень ММП-9 повышен. Прогноз в отдаленном периоде у этих пациентов сомнительный. Мы рекомендуем наблюдать данную группу более пристально, не менее 1 раза в квартал, с регулярным контролем ЭХОКГ, МРТ сердца. Третья группа – пациенты, у которых БМ кардиомиоцитов отсутствует, уровень ММП-9 крайне высок. Прогноз в отдаленном периоде у этих пациентов неблагоприятный. Мы рекомендуем наблюдать данную группу в центрах, имеющих программу трансплантации сердца постоянно, с последующим отбором и постановкой пациентов в лист ожидания, и решением вопроса о трансплантации сердца.

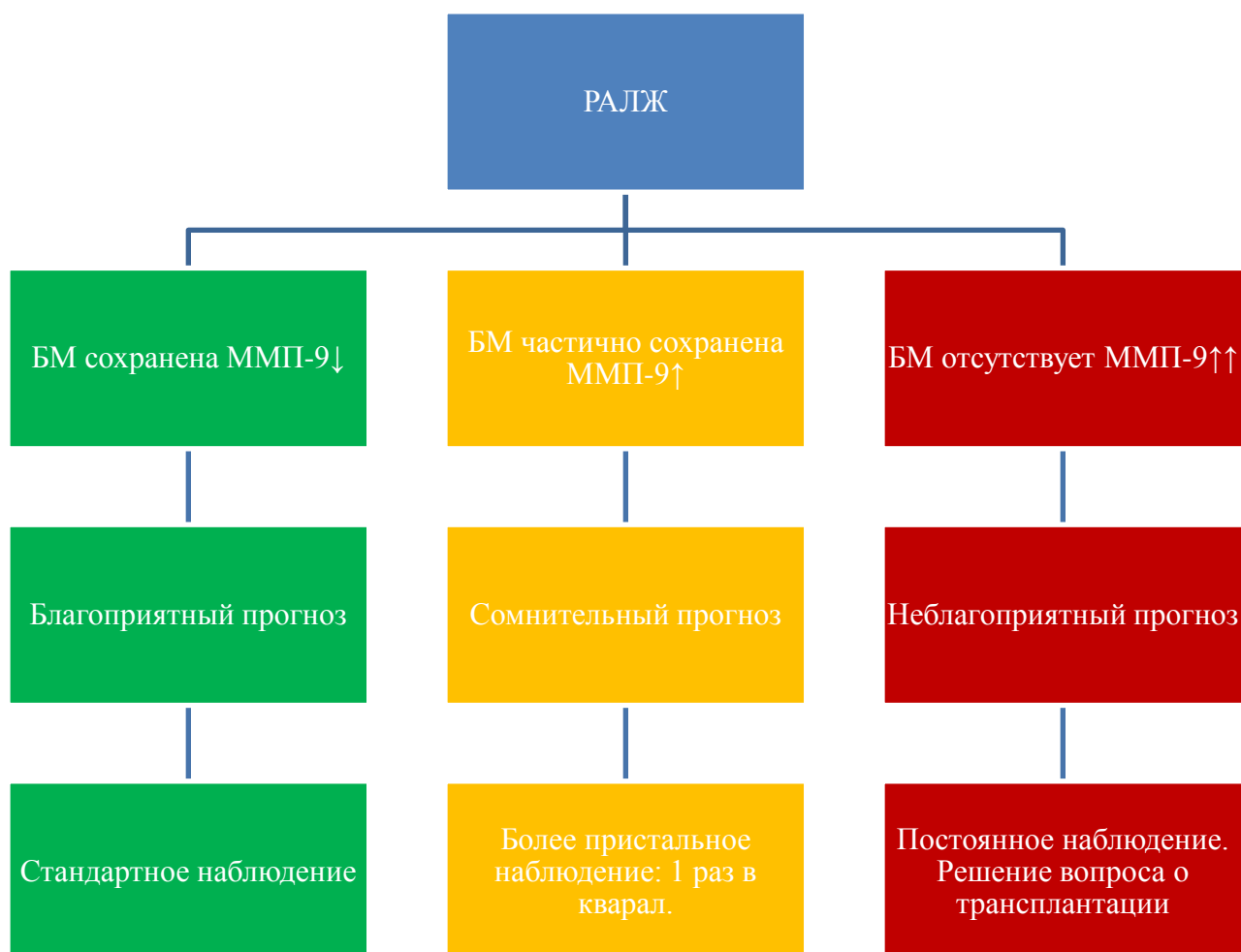


Рис. 19 Алгоритм прогнозирования отдаленных результатов и определения дальнейшей тактики ведения пациентов с прогрессирующей ХСН.

ВЫВОДЫ

1. Состояние коллагена 4 типа, определяемое с помощью ИГХ, является предиктором рецидива ХСН в ремоделировании миокарда левого желудочка.
2. Качественные характеристики коллагена 4 типа как маркера прогрессирования ХСН при хирургическом лечении постинфарктных аневризм подразделяются на: 1 - БМ кардиомиоцитов сохранена, 2 - БМ кардиомиоцитов частично сохранена \ фрагментирована и 3 - БМ кардиомиоцитов отсутствует.
3. Предикторами неблагоприятных исходов хирургического лечения в отдаленном периоде являются снижение концентрации уровня коллагена 4 типа и повышение ММП-9.
4. Разработан алгоритм наблюдения за больными в послеоперационном периоде после реконструкции левого желудочка на основании сохранения БМ кардиомиоцитов.

Практические рекомендации

1. Вычисление корреляции между уровнем коллагена 4 и ремоделированием миокарда (с изменением его систолической и диастолической функций), постинфарктным кардиосклерозом позволяет оптимизировать тактику ведения данной группы пациентов.
2. Динамическое наблюдение за пациентами в послеоперационном периоде с различным уровнем коллагена 4 типа продемонстрирует оценку результатов проведенного хирургического лечения.
3. Забор биоптатов из различных зон кинетики миокарда для определения уровня коллагена 4 типа позволит облегчить прогноз у данных пациентов.

4. Пациентам с низким уровнем коллагена 4 типа и неблагоприятным прогнозом рекомендовано проходить амбулаторное наблюдение в центре, обладающей программой трансплантации сердца.

5. Разработанный алгоритм, в зависимости от уровня коллагена 4 типа, позволяет оптимизировать тактику ведения пациентов отдаленном периоде, в том числе и решение вопроса о своевременной постановке в лист ожидания для последующей трансплантации сердца.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев Ф.Т., Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения // Русский медицинский журнал.- 2000. – № 15-16. – С. 622-626.
2. Алшибая М.М., Мовсесян Р.А., Коваленко О.А., Мусин Д.Е., Крымов К.В., Ахмедова М.Ф. Отдаленные результаты геометрической реконструкции левого желудочка в сочетании с реваскуляризацией миокарда // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.- 2007.- № 29.- С. 31-37.
3. Арипов М.А., Бережинский И.В., Иващенко А.А. Ишемическое ремоделирование левого желудочка: методологические аспекты, вопросы диагностики и лечения. Под ред. Л.А. Бокерия и др. – М., 2002.
4. [Аронов Д.М.](#), [Лупанов В.П.](#) Атеросклероз и коронарная болезнь сердца М.- Изд.: [Триада](#), 2009.- С. 31
5. Архипов С.Н., Романова Л.В. Ультразвуковая кардиография в диагностике постинфарктных аневризм ЛЖ// Клиническая медицина.- 1987.- №1.- С.92-94.
6. Баяндин Н. Л., Вищипанов А.С., Фу Х. Выживаемость и стабильность клинических результатов в отдаленном периоде у больных ишемической болезнью сердца с множественной аутоартериальной и смешанной реваскуляризацией миокарда //Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2009. Т. 2. № 6. С. 22-24.
7. Беленков Ю.Н. Неинвазивные методы диагностики ишемической болезни сердца // Кардиология.- 1996.- №1.- С. 4-11
8. Белов Ю. В., Вараксин В. А. Структурно-геометрические изменения миокарда и особенности центральной гемодинамики при постинфарктном ремоделировании левого желудочка // Кардиология.- 2003. – № 1. – С.19-23.
9. Белов Ю.В. Реконструктивная хирургия при ишемической болезни сердца. - Москва, 1987.

10. Белов Ю.В., Вараксин В.А. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка сердца. От концепции к хирургическому лечению/ Изд: ДеНово, - Москва. -2002.- С. 37.
11. Боженко С.А. Изменения центральной гемодинамики и сократительной способности сердца у больных постинфарктной аневризмой левого желудочка. СПб. - 1994.- С. 33.
12. Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Ключников И.В. и др. Ишемическое ремоделирование левого желудочка/ Москва. - 2002. -С.152.
13. Бойцов С. А., Самородская И. В., Никулина Н. Н., Якушин С. С., Андреев Е. М., Заратьянц О. В., Барбараш О. Л. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование. Терапевтический архив. 2017;89(9):- С.53-59.
14. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2014; Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. // Москва: Изд-во «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии РАМН». – 2015. – 225 с.
15. Бокерия Л.А., Федоров Г.Г. Хирургическое лечение больных с постинфарктными аневризмами сердца и сопутствующими тахиаритмиями // Грудная и серд.-сосуд. хир.-1994. -№4.- С.4-8.
16. Грамович В.В., Сеницын В.Е., Гордин М.П. и др. Количественная оценка перфузии миокарда с помощью магнитно-резонансной томографии у больных хронической ишемической болезнью сердца // Кардиология. - 2004. - Т. 44, -№ 8 . -С. 4-12.
17. Жбанов И.В., Молочков А.В., Шабалкин Б.В. Реконструктивная хирургия осложненных форм ишемической болезни сердца moscow, 2013.
18. Жбанов И.В., Молочков А.В., Аксельрод Б.А., Шмырин М.М., Федулова С.В., Шабалкин Б.В. Хирургическое лечение постинфарктных разрывов межжелудочковой перегородки Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013. № 2. С. 35-39.
19. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. V том/ Под

ред. В.В. Митькова, В.А. Сандрикова.- М.: Видар, 1998г.

20. Кнышов Г.В., Цыганин А.А., Цыба А.М., Урсуленко В.И. Частота и причины гемодинамических осложнений при хирургическом лечении ишемической болезни сердца // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. -1989.- № 5.- С. 20-25.
21. Козлов И.З. Хирургическое лечение хронических аневризм сердца // Реконструктивная хирургия. -1968.- № 4.- С. 125-134.
22. Крыжановский В.А. Диагностика и лечение сердечной недостаточности. – М.: Знание, 1998. – С. 182.
23. Мансур А.К. Функциональное состояние миокарда у больных с постинфарктными хроническими аневризмами сердца // Кровообращение.- 1980. -№5.- С. 61-62.
24. Миронков Б.Л. Оценка функционального состояния и эффективности реваскуляризации миокарда у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца – М., 2000.- С. 44.
25. Михайлов С.С. Клиническая анатомия сердца. - М.: Медицина.- 1987.- С.287
26. Михеев А.А., Кранин Д.Л. и др. Хирургическое лечение постинфарктных аневризм левого желудочка сердца с низкой сократительной функцией левого желудочка// Гр. сердечн. сосудистая хирургия.- 2000. -№2. – С.9-11.
27. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России: пути решения проблем// Кардиоваск. Терапия и профилактика.- 2007.- №6. С. 7—14.
28. Петровский Б.В., Бакулев А.Н. Хирургия сердца и магистральных сосудов. Изд: Медицина, 1965.
29. Покровский А.В. Современные аспекты хирургического лечения постинфарктных аневризм сердца //Кардиология. -1972.- № 10.- С. 5-10.
30. Работников В.С., Коваленко О.А., Алшибая М.М., Богунович Б.Д., Бусленко З.В., Вищипанов А.С. Факторы риска хирургического лечения ИБС

- у женщин//Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1999. -N 5.-С.26-29
31. Радионуклидные методы исследования миокарда / Под ред. Крамер А.А., М.: ВНИИМИ.- 1983.- С. 98.
 32. Саидова М.А. Современные методы диагностики жизнеспособного миокарда // Кардиология. - 2005. - Т. 45.- № 9.- С. 47-54.
 33. Печерина Т.Б., Груздева О.В., Барбараш О.Л Роль матриксных металлопротеиназ в формировании патологического ремоделирования миокарда левого желудочка у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента st Фундаментальная и клиническая медицина. 2019. Т. 4. № 2. С. 28-41.
 34. Скридлевская Е.А. Пред- и послеоперационное обследование, лечение больных ИБС с аневризмой ЛЖ: М.- 1995. –С.26.
 35. Стукалова О.В., Сеницын В.Е., Терновой К.С. Оценка миокарда у больных ИБС с помощью контрастной МРТ // Медицинская визуализация. - 2004. - № 5. –С. 18-23.
 36. Фитилева Л.М., Бусленко Н.С. Тактика выбора оптимального лечения при угрожающих формах хронической ишемической болезни сердца // Актуальные проблемы сердечно-сосудистой хирургии. М.- 1986.- С. 216-217.
 37. Флоря В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения // Кардиология. -1997.- № 5.- С. 63-67.
 38. Хохлунов С.М. Реконструктивная хирургия ишемической болезни сердца, осложненной постинфарктным кардиосклерозом и аневризмой левого желудочка: дис. ...д-ра мед. наук. Самара.- 2000. -С. 318.
 39. Черголиани Т.Н., Грицианский Н.А., Будницкий В.А. Микроциркуляция миокарда по данным сцинтиграфии с мечеными микросферами // Мед. Радиология. -1989.- № 34.- С. 17-21.
 40. Чернявский А.М., Караськов А.М., Марченко А.В, Хапаев С.А. Реконструктивная хирургия постинфарктных аневризм левого желудочка/Новосибирск.- 2003.- С. 179.
 41. Чернявский А.М., Караськов А.М. и др. Предоперационное моделирование

оптимального объема левого желудочка при хирургической реконструкции постинфарктных аневризм сердца // Гр. и сердечн. сосуд. хир. – 2000.- № 2.- С. 9-11.

42. Чернявский А.М. Фомичев А.В., Чернявский М.А., и др. Сравнительная характеристика эффективности методов непрямой реваскуляризации миокарда в хирургии ишемической болезни сердца. // Журнал Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2013. – Т 17, №1 – С.15 – 20.
43. Честухин В.В. Оценка функционального резерва сердца при аневризме ЛЖ в комплексе показаний к трансплантации сердца: М.- 1994.- С. 55.
44. Чиквашвили Д.И., Илясов А.А., Нисти Н., Блохин А.Б., Радо Ю. Прогностическое значение показателей сократительной функции ЛЖ при проспективном одногодичном исследовании больных, перенесших инфаркт миокарда. //Кардиология. - 1994. - № 1. - с. 7-10.
45. Шабалкин Б.В., Рабкин И.Х., Белов Ю.В. и др. Прогнозирование послеоперационной сердечной недостаточности при хирургическом лечении аневризм сердца // Кровоснабжение, метаболизм и функция органов при реконструктивных операциях. Ереван.- 1984.- С. 166—168.
46. Шевченко Ю.Л., Борисов И.А. и др. Некоторые аспекты хирургического лечения постинфарктных аневризм левого желудочка. Вест. хирургии.- 1998.- № 5.-С.16-19.
47. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М., 1993.-С. 347.
48. Шумаков В.И., Казаков Э.М., Сенченко О.Р. и др. Хирургическая тактика у больных ИБС с обширными рубцовыми изменениями миокарда и недостаточностью кровообращения //Груд. и серд.-сосуд. хир. -1991.- №12.- С. 27-32.
49. Antunes, P.E. Silva, Ferrao de Oliveira J., M.J. Left ventricular aneurysms: early and long-term results of twotypes of repair. //Eur J Cardiothorac Surg. – 2005. – 27(2): 210–5.
50. American Society of Echocardiography Committee on Standards Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography.//J Am

SocEchocardiogr.- 1989.-vol. 2.-P. 358-367.

51. Antunes PE, Silva R, de Oliveira JF, Antunes MJ. Left ventricular aneurysms: early and long-term results of two types of repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:210—5.
52. Assayag P, Carre F, Chevalier B, et al. Compensated cardiac hypertrophy: arrhythmogenicity and the new myocardial phenotype I fibrosis. *Cardiovascular Research*. 1997;4:439-44. doi:10.1016/S0008-6363 (97)00073-4.
53. Athanasuleas CL, Buckberg GD, Stanley AW, Siler W, Dor V, Di Donato M, Menicanti L, Almeida de Oliveira S, Beyersdorf F, Kron IL, Suma H, Kouchoukos NT, Moore W, McCarthy PM, Oz MC, Fontan F, Scott ML, Accola KA, RESTORE group. Surgical ventricular restoration in the treatment of congestive heart failure due to post-infarction ventricular dilation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1439—45.
54. Arpino V, Brock M, Gill SE. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis. *Matrix Biol*.2015;44—46:247—54. doi: 10.1016/j.matbio.2015.03.005.
55. Baker D.W., Jones R., Hodges J., Massie B.M., et.al. Management of heart failure, III: the role of revascularization in the treatment of patients with moderate to severe left ventricular systolic dysfunction.//*JAMA*.-1994.- Vol.272.-P. 1528-1534.
56. Barallobre-Barreiro J, Didangelos A, Schoendube FA, Drozdov I, Yin X, Fernandez-Caggiano M, et al. Proteomics analysis of cardiac extracellular matrix remodeling in a porcine model of ischemia/reperfusion injury.*Circulation*. 2012;125:789—802. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.056952
57. Barrat-Boys B.G., White H. D. et al. The results of surgical treatment of left ventricular aneurysm an assesment of risk factors affecting early and late mortality. *Thorac. cardiovasc. sur*. 1984;89:87-89.
58. Baufreton C, Bertand S, Hillion ML, Loisançe D. Facteurs de risque de mortalite' hospitalie`re apre`s re´paration line´aire des ane´vrismes ventriculaires gauches. *J Chir Thorac Cardio-Vasc* 2002;6:11—6.
59. Beck C.S. Operation for aneurysm of the heart. *Ann Surg* 1944;120:34.
60. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJ, Cleland JG, Pennel

DJ. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J* 2000;21:1387–96.

61. Bickberg G., Menicanti L., De Oliveira S., Athanauleas C. The RESTORE team. Restoring an elliptical chamber during rebuilding a wrap around anterior infarction.// *Eur J Cardiothorac Surg.*- 2005.-vol.28.-P.772-774.

62. Bolli R., Marban E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning// *Physiol Rev.*, 1999.- Vol. 79.- p. 609-634.

63. Bolognese L., Cerisano G. Early predictors of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction // *Am. Heart. J.* – 1999. – Vol. 138 (2 Pt 2). – P. 79-83.

64. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, Bickel C, Smieja M, Hafner G, et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation*.2003;107:1579–1585. DOI:[10.1161/01.CIR.0000058700.41738.12](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000058700.41738.12)

65. Braunwald E., Bristow M.R. Congestive heart failure: Fifty years of progress // *Circulation* 2000.- Vol. 102.- P. IV-14-IV-23.

66. [Burkhoff D](#), [Wechsler AS](#). Surgical ventricular remodeling: a balancing act on systolic and diastolic properties.[J Thorac Cardiovasc Surg](#). 2006 Sep;132(3):459-63.

67. Calafiore AM, Gallina S, Di Mauro M, Pano M, Teodori G, Di Giammarco G, Contini M, Iaco AL, Vitolla G. Left ventricular aneurysmectomy: endoventricular circular patch plasty or septoexclusion. Symposium on left ventricular volume reduction, Part I. *J Cardiac Surg* 2003;18:93—100.

68. Chen Q, Jin M, Yang F, Zhu J, Xiao Q, Zhang L. Matrix metalloproteinases: Inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling. *Mediators Inflamm*. 2013;2013 doi: 10.1155/2013/928315.

69. Chou A.M., Darbar D., Lang C.C., et al. Detection of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: comparison of clinical, echocardiographic, and neurohormonal methods. *Br. Heart J.*, 1994, Vol. 72, № 16, p. 16-22.

70. Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, et al: Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, RE-

VIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail* 8:105-1 M), 2006.

71. Cohen M., Packer M., Gorlin R. Indications for left ventricular aneurysmectomy // *Circulation*. 1983.- Vol. 67.- P. 717-722.

72. Coker ML, Jolly JR, Joffs C, Etoh T, Holder JR, Bond BR, et al. Matrix metalloproteinase expression and activity in isolated myocytes after neurohormonal stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;281:H543–551.

73. Coltharp W.H., Steven J.H. et al. Ventricular aneurysmectomy (a 25-year experience). *Ann. sur.* 1994;219:707-714.

74. Cooley A.D. Management of left ventricular aneurysm by intracavitary repair. *Operat. techniq. in cardiac thorac. sur.* 1997; 2:151-161.

75. Cooley D.A. Repair of post-infarction aneurysm of the left ventricle// Cooley D.A., ed *Cardiac surgery: state of art reviews*, Philadelphia: Hanley and Belfus, 1990. Vol. 4. №2. 309 p.

76. Cooley D.A. Ventricular endoaneurysmorrhaphy: a simplified repair for extensive postinfarction aneurysm // *J. Cardiac Surg.*- 1989. -Vol. 4.- P. 200-205.

77. Cooley D.A., Collins H.A., Morris G.C., Chapman D. W. Ventricular aneurysm after myocardial infarction: surgical excision with use of temporary cardiopulmonary bypass//*JAMA.*- 1958. -Vol. 167.- P. 557-560.

78. Cooley D.A., Liotta D., Hallman G.L., et al. Orthopic cardiac prosthesis for two-staged cardiac replacement// *Am. J. Cardiol.* - 1969 - 24 - 723-30.

79. Couper G.S., Bunton R.W. et al. Relative risks of left ventricular aneurysmectomy in patients with akinetic scars versus true dyskinetic aneurysms// *Circulat.* 1990; 82 (suppl. IV):248-256.

80. Coux A, Lindsey ML, Villarreal F, et al. Myocardial matrix metalloproteinase-2: inside out and upside down. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2014;77:64-72. doi:10.1016/j.yjmcc.2014.09.016.

81. De Baakey M.E. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. *Clinical experience.*// *Am J Cardiol.* - 1971. - 27. - 3.

82. Demaria RG, Mukaddirov M, Rouviere P, Barbotte E, Celton B, Albat B, Frapier JM. Long-term outcomes after cryoablation for ventricular tachycardia

during surgical treatment of anterior ventricular aneurysms. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28(Suppl. 1):168—71.

83. [DeLeon-Pennell KY](#), [Meschiari CA](#), [Jung M](#), [Lindsey ML](#). Matrix Metalloproteinases in Myocardial Infarction and Heart Failure [Progress in Molecular Biology and Translational Science](#) Volume 147, 2017, Pages 75-100 <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.001>

84. Depre C., Vatner S.F. Mechanisms of cell survival in myocardial hibernation. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2005, Vol. 15, №3, p. 101-110.

85. Di Donato M., Sabatier M. Outcome of left ventricular aneurysmectomy with patch repair in patients with severely depressed pump function. *Am. J. Cardiol.* 1995;76:557-561.

86. Di Donato M., Sabatier M., Toso A., et al. Regional myocardial performance of non-ischaemic zones remote from anterior wall left ventricular aneurysm: effects of aneurysmectomy. // *Eur Heart J.* - 1995. - vol.16. - P. 1285-1292.

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

88. Di Mattia DG, Di Biasi P, Salati M, Mangini A, Fundaro` P, Santoli C. Surgical treatment of left ventricular post-infarction aneurysm with endoventriculoplasty: late clinical and functional results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15:413—8.

89. Direskeneli H., D'Cruz D., Khamashta M.A., Hughes G.R. Autoantibodies against endothelial cells, extracellular matrix, and human collagen type IV in patients with systemic vasculitis. *Clin Immunol Immunopathol.* 1994;70(3):206—210.

90. Dor V, Saab M., Coste P. et al. Left ventricular aneurysm: a new surgical approach // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1989. - Vol. 11. - P. 119-122.

91. Dor V, Sabatier M, Di Donato M, Montiglio F, Toso A, Maioli M. Efficacy of endoventricular patch plasty repair in large postinfarction akinetic scar and severe left ventricular dysfunction: comparison with a series of large dyskinetic

scar. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:50—9.

92. Dor V. Surgical management of left ventricular aneurysm by the endoventricular circular patch plasty technique. *Operat. techniq. in cardiac thorac. sur.* 1997;2:139-151

93. Dor V., Sabatier M. et al. Late hemodynamic results after left ventricular patch repair associated with coronary grafting in patients with postinfarction akinetic or dyskinetic aneurysm of the left ventricle. *Thorac. cardiovasc. sur.* 1995; 110:1291-1301.

94. Dor V., Sabatier M. et al. Left ventricular shape changes induced by aneurysmectomy with endoventricular circular patch plasty reconstruction. *Eur. heart jour.* 1994;15:1063-1069.

95. Dor V., Sabatier M., Di Donate M. et al. Late hemodynamic results after left

ventricular patch repair associated with coronary grafting in patients with postinfarction akinetic or dyskinetic aneurysm of the left ventricle // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* -1995. -Vol. 110. -P. 1291-1301.

96. Eble J.A., Golbik R., Mann K., Kuhn K. The alpha 1 beta 1 integrin recognition site of the basement membrane collagen molecule [alpha 1(IV)]₂ alpha 2(IV) *EMBO J.* 1993;12(12):4795—4802.

97. Edmunds L.H. *Cardiac Surgery in the adult.* 1997. 1542 p.

98. Elefteriades J.A., Tolis G. Jr., Levi E., Mills L.K. Coronary artery bypass grafting in severe left ventricular dysfunction: excellent survival with improved ejection fraction and functional state. // *J Am Coll Cardiol.* - 1993.-Vol. 22.-P. 1411-1417.

99. Emsley J., Knight C.G., Farndale R.W., Barnes M.J., Liddington R.C. Structural basis of collagen recognition by integrin alpha2beta1. *Cell.* 2000;101(1):47—56.

100. Erkol A, Pala S, Oduncu V, Kılıcgedik A, Kızılırmak F, Karabay C, Güler A, Kıрма C. Relation of plasma matrix metalloproteinase-8 levels late after myocardial infarction with left ventricular volumes and ejection fraction. *Turk*

Kardiyol Dern Arsivi-Archives Turkish Soc Cardiol. 2013;41:617–624.
doi: 10.5543/tkda.2013.68625.

101. Faxon D.P., Myers W., McCabe C. et al. The influence of surgery on the natural history of angiographically documented left ventricular aneurysm: the coronary artery surgery study // *Circulation*. -1986. -Vol. 74. -P. 110-118.

102. Faxon D.P., Ryan T.J., Davis K.B. et al. Prognostic significance of angiographically documented left ventricular aneurysm from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) // *Am. J. Cardiol*. -1982. -Vol. 50. -P. 157-159.

103. Fenchel M., Helber U., Kramer U. et al.. Detection of regional myocardial perfusion deficit using rest and stress perfusion MRI: A feasibility study// *Am. J. Radiol* - 2005 - Vol. 185, N 3. - P. 627-635.

104.[Filsoufi F](#), [Rahmanian PB](#), [Castillo JG](#), [Chikwe J](#), [Adams DH](#). Excellent results of contemporary coronary artery bypass grafting with systematic application of modern perioperative strategies. [Heart Surg Forum](#). 2007;10(5):E349-56.

105. Gardner R.S., Henderson G., McDonagh T.A. The prognostic use of right heart catheterization data in patients with advanced heart failure: how relevant are invasive procedures in the risk stratification of advanced heart failure in the era of neurohormones?//*Journal of Heart and Lung Transplantation*.- 2004.- Vol. 24.- P. 303-309.

106. Gaudron P, Eilles C, Ertl G, Kochsiek K. Compensatory and non-compensatory left ventricular dilatation after myocardial infarction: time course and hemodynamic consequences at rest and during exercise. *Am Heart J* 1992;123:377—85.

107. Glower D.D., Lowe J.E. Left Ventricular Aneurysm./ In: Cohn L.H., Edmunds L.H. Jr, eds// *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw Hill.- 2003.-P. 771-788.

108. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope

L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL; ESC Committee for Practice Guidelines. [European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary](#). *Atherosclerosis*. 2007 Sep;194(1):1-45.

109. Grossi E.A., Chinitz L.A., Galloway A. C. et al. Endoventricular remodeling of left ventricular aneurysm // *Circulation*.- 1995.- Vol. 92 (Suppl. II).- P. 98-100.

110. Haitoglou C.S., Tsilibary E.C., Brownlee M., Charonis A.S. Altered cellular interactions between endothelial cells and nonenzymatically glycosylated laminin/type IV collagen. *J Biol Chem*.1992;267(18):12404–12407.

111. Halade GV, Jin YF, Lindsey ML. Matrix metalloproteinase (MMP)-9: a proximal biomarker for cardiac remodeling and a distal biomarker for inflammation. *Pharmacol Ther*. 2013;139:32–40. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.03.009.

112. Hernandez A.F., Velazquez E.J, Dullum M.K., O'Brien S.M., Ferguson T.B., Peterson E.D. Contemporary performance of surgical ventricular restoration procedures: data! from the Society of Thoracic Surgeons' National Cardiac Database//*Am; Heart; J*; 2006. P. 1-6.

113. Heymans S, Luttun A, Nuyens D, Theilmeier G, Creemers E, Moons L, et al. Inhibition of plasminogen activators or matrix metalloproteinases prevents cardiac rupture but impairs therapeutic angiogenesis and causes cardiac failure. *Nat Med*. 1999;5:1135–1142.

114. Hoe L.V., Van-derheyden M. Ischemic cardiomyopathy: value of different MRI techniques for prediction of functional recovery after revascularization // *Am. J. Radiol*. - 2004. - Vol. 182, N 1. - P. 95-100.

115. Hutchins G.M., Brawley R.K. The influence of cardiac geometry on the results of ventricular aneurysm repair // *Am. J. Pathol*. -1980. -Vol. 99. -P. 221-230.

116. James L.S. Surgical management of left ventricular aneurysms by the Jatene technique. *Operat. techniq. in cardiac thorac. sur*. 1997;2:132-139.

117. Jatene A.D. Left ventricular aneurysmectomy. Resection or reconstruction // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. -1985.- Vol. 89. -P. 321-331.
118. Kawata T., Kitamura S. et al. Systolic and diastolic function after patch reconstruction of left ventricular aneurysms. Ann. thorac. sur. 1995;59:398-402.
119. Kelly D, Cockerill G, Ng LL, Thompson M, Khan S, Samani NJ, et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodelling after acute myocardial infarction in man: A prospective cohort study. European heart journal. 2007;28:711–718. DOI:[10.1093/eurheartj/ehm003](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm003)
120. Kesler K. A., Fiore A.C. et al. Anterior wall ventricular aneurysm repair. Thorac. cardiovasc. sur. 1992;103:841-848.
121. Kirklin J.W., Barrat-Boyes B.G. II Cardiac Surgery. Churchill Livingstone, 1993. Vol. 1. 859 p.
122. Kirklin J.W., Barrat-Boyes B.G. Cardiac surgery. N.Y. 1986.
123. Klein P., Bax J. J., Shaw L. J., Feringa H.H., et al. Early and late outcome of left ventricular reconstruction surgery in ischemic heart disease. Eur. J. Cardiothoracic Surg. 34. 2008; 1149—1157
124. Komeda M., David T.E., Malik A. et al. Operative risks and long-term results of operation for left ventricular aneurysm // Ann. Thorac. Surg. 1992. Vol. 53. P. 22-29.
125. Kramer C.M., Rogers W.J., Theobald T.M. et al. // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 660–666.
126. [Kristine Y. DeLeon-Pennell](#), [Cesar A. Meschiari](#), [Mira Jung](#), [Merry L. Lindsey](#) MatrixMetalloproteinases in Myocardial Infarction and Heart Failure Prog-MolBiolTransl Sci. 2017 ; 147: 75–100. doi:10.1016/bs.pmbts.2017.02.001.
127. Lai T., Fallon J.T., Liu J. Reversibility and pathohistological basis of left ventricular remodeling in hibernating myocardium // Cardiovasc.Pathol. – 2000. – Vol.9. – P. 323-335.
128. Lamas GA, Pfeffer MA. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: clinical course and beneficial effects of angiotensin; converting enzyme inhibition. Am Heart J. 1991;4:1194-202. doi:10.1016/0002-8703(91)90682-8

129. Lamb HJ, Doornbos J, van der Velde EA, Kruit MC, Reiber JHC, de Roos A. Echo-planar MRI of the heart on a standard system: validation of measurements of left ventricular function and mass. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20:942–9.
130. Lange R, Guenther T, Augustin N, Noebauer C, Wottke M, Busch R, Mayr N, Meisner H, Holper K. Absent long-term benefit of patch versus linear reconstruction in left ventricular aneurysm surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;80:537—42.
131. Lauten A., A. Gerhard-Garcia, F. Suhr, J.H. Fischer, H.R. Figulla, W. Bloch Impact of ischemia-reperfusion on extracellular matrix processing and structure of the basement membrane of the heart *PLoS One*, 9 (2014), Article e92833, [10.1371/journal.pone.0092833](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092833)
132. Lindsey M, Wedin K, Brown MD, Keller C, Evans AJ, Smolen J, et al. Matrix-dependent mechanism of neutrophil-mediated release and activation of matrix metalloproteinase 9 in myocardial ischemia/reperfusion. *Circulation*. 2001;103:2181–2187.
133. Lindsey M.L., R.P. Iyer, R. Zamilpa, A. Yabluchanskiy, K.Y. DeLeon-Pennell, M.E. Hall, A. Kaplan, F.A. Zouein, D. Bratton, E.R. Flynn, P.L. Cannon, Y.T. Tian, Y.F. Jin, R.A. Lange, D. Tokmina-Roszyk, G.B. Fields, L.E. De Castro Brás A novel collagen matricryptin reduces left ventricular dilation post-myocardial infarction by promoting scar formation and angiogenesis *J. Am. Coll. Cardiol.*, 66 (2015), pp. 1364-1374, [10.1016/j.jacc.2015.07.035](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.035)
134. Lindsey ML, Mayr M, Gomes AV, Delles C, Arrell DK, Murphy AM, Lange RA, Costello CE, Jin YF, Laskowitz DT, Sam F, Terzic A, Van Eyk J, Srinivas PR. American Heart Association Council on Functional Genomics and Translational Biology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Hypertension, and Stroke Council Transformative Impact of Proteomics on Cardiovascular Health and Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:852–72.
doi: 10.1161/CIR.0000000000000226.

135. Lelongt B., Bengatta S., Delauche M., Lund L.R., Werb Z., Ronco P.M. Matrix metalloproteinase 9 protects mice from anti-glomerular basement membrane nephritis through its fibrinolytic activity. *J Exp Med.* 2001;193(7):793–802.
136. Iyer RP, Jung M, Lindsey ML. MMP-9 signaling in the left ventricle following myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;311:H190–8. doi: 10.1152/ajpheart.00243.2016.
137. Louagie Y., Taoufik A., Lesperance J., Pelletier L.C. Left ventricular aneurysm with predominating congestive heart failure. A comparative study of medical and surgical treatment // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*- 1987. -Vol. 94.- P. 571-581.
138. Lowe JS, Anderson PG. *Human Histology (Fourth Edition), Support Cells and the Extracellular Matrix.* 2015; p. 440. ISBN: 978-0-323-61279-1.
139. Lundblad R, Abdelnoor M, Svennevig JL. Surgery for left ventricular aneurysm: early and late survival after simple linear repair and endoventricular patch plasty. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:449—56.
140. Luther DJ, Thodeti CK, Shamhart PE, Adapala RK, Hodnichak C, Weihrauch D, Bonaldo P, Chilian WM, Meszaros JG. Absence of type VI collagen paradoxically improves cardiac function, structure, and remodeling after myocardial infarction. *Circ Res.* 2012;110:851–6. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.252734.
141. Mangshau A., Simonsen S., Abdelnor M. et al. Evaluation of left ventricular aneurysm resection: a prospective study of clinical and hemodynamic characteristics // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* -1989. -Vol. 3. -P. 58-64.
142. Marcassa C, et al. Clinical value, costeffectiveness, and safety of yocardial perfusion scintigraphy: a position statement. *Eur Heart J* 2008;29:557–63.
143. Matthias Bechtel JF, Tolg R, Graf B, Richardt G, Noetzold A, Kraatz EG, Sievers HH, Bartels C. High incidence of sudden death late after anterior LV-aneurysm repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:807—11.
144. McCurdy SM, Dai Q, Zhang J, Zamilpa R, Ramirez TA, Dayah T, Nguyen N, Jin YF, Bradshaw AD, Lindsey ML. SPARC mediates early extracellular matrix remodeling following myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Phys-*

iol. 2011;301:H497–505. doi: 10.1152/ajpheart.01070.2010.

- 145.** McLeod, P. Dunér, A. Samnegård, P. Tornvall, J. Nilsson, A. Hamsten, E. Bengtsson. Autoantibodies against basement membrane collagen type IV are associated with myocardial infarction. *IJC Hear. Vasc.*, 6 (2015), pp. 42-47, [10.1016/j.ijcha.2014.12.003](https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2014.12.003)
- 146.** Menicanti L., Di Donato M. The Dor procedure: What has changed after fifteen years of clinical practice? // *J Thorac Cardiovasc Surg.*- 2002.-vol. 124.-P. 886-890.
- 147.** Meschiari CA, Ero OK, Pan H, Finkel T, Lindsey ML. The impact of aging on cardiac extracellular matrix. *GeroScience*. 2017;39:7–18. doi: 10.1007/s11357-017-9959-9.
- 148.** Mickleborough L.L. Left ventricular aneurysm: modified linear closure technique. *Operat. techniq. in cardiac thorac. sur.* 1997;2:118-132.
- 149.** Mickleborough L.L., Maruyama H., Liu P. et al. Results of left ventricular aneurysmectomy with a tailored scar excision and primary closure technique // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* -1994.- Vol. 107. -P. 690-698.
- 150.** Mitchel B.F., Alivizatos P.A., Adam M. et al. Myocardial revascularization in patients with poor ventricular function // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* -1975.-Vol. 69. -P. 52-60.
- 151.** Mitchell G.F., Lamas G.A., Vaughan D.E., Pfeffer M.A. Left ventricular remodeling in the year after first anterior myocardial infarction: a quantitative analysis of contractile segment lengths and ventricular shape // *J. Am. Coll. Cardiol.* -1992. -vol. 19. -P. 1136-1144.
- 152.** Morishita N., Kusachi S., Yamasaki S., Kondo J., Tsuji T. Sequential changes in laminin and type IV collagen in the infarct zone—immunohistochemical study in rat myocardial infarction. *Jpn Circ J.* 1996;60(2):108–114.
- 153.** Muhlbaier L.H., Pryor D.B., Rankin J.S., Smith L.R., et al. Observational comparison of event-free survival with medical and surgical therapy in patients with coronary artery disease. 20 years of follow-up.// *Circulation.*- 1992.-

Vol.86(5 Suppl):II.-P. 198-204.

154. Myerson S.G., Bellenger N.G., Pennell D.J. et al. Assessment of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance // *Hypertension*. - 2002. - Vol. 39, N 3. - P. 750-755.

155. Naugle JE, Olson ER, Zhang X, Mase SE, Pilati CF, Maron MB, Folkesson HG, Horne WI, Doane KJ, Meszaros JG. Type VI collagen induces cardiac myofibroblast differentiation: implications for postinfarction remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290:H323–30.

156. Nikolov A., Nicoloff G., Tsinlikov I., Tsilnikova I. Anti-collagen type IV antibodies and the development of microvascular complications in diabetic patients with arterial hypertension. *J IMAB*.2012;18(3):315–322.

157. Nicoloff G., Baydanoff S., Petrova C., Christova P. Serum antibodies to collagen type IV and development of diabetic vascular complications in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. A longitudinal study. *Vascul Pharmacol*. 2002;38(3):143–147.

158. Nicoloff G., Baydanoff S., Stanimirova N., Petrova C., Christova P. Detection of serum collagen type IV in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus—a longitudinal study. *Pediatr Diabetes*. 2001;2(4):184–190.

159. Olearchyk A.S., Lemole G.M., Spagna P.M. Left ventricular aneurysm. Ten years experience in surgical treatment of 244 cases. Improved clinical status, hemodynamics, and long-term longevity // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1984. Vol. 88. P. 544-553.

160. Opie L.H., Commerford P.J., Gersh B.J. et al. // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367. – P. 356–367.

161. Papavassiliu T., Kuhl H.P., Schro M. et al.. Effect of endocardial trabeculae on left ventricular measurements and measurement reproducibility at cardiovascular MR imaging // *Radiology*. - 2005. - Vol. 236, N 1. - P. 57-64.

162. Patel N.D., Bairerro G. J., Williams J.A. et al. Surgical ventricular remodeling for patients with clinically advanced congestive heart failure and severe left ventricular dysfunction // *J. Heart Lung. Transplant*. -2005. –Vol. 24. –P.

2202-2210.

163. Popov M. A., Shumakov D. V., Zybin D. I., Gurevich L. E., Ashevskaya V. E., Babokin V. E., Pronina V. P. Role of type IV collagen and matrix metalloproteinase-9 in remodeling of the left ventricular in coronary artery disease Russian Journal of Cardiology. 2019; 24(8):83–87 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-83-87>
164. Pozzi, P.D. Yurchenco, R.V. Iozzo The nature and biology of basement membranes Matrix Biol., 57–58 (2017), pp. 1–11, [10.1016/j.matbio.2016.12.009](https://doi.org/10.1016/j.matbio.2016.12.009)
165. Quinn KP, Sullivan KE, Liu Z, Ballard Z, Siokatas C, Georgakoudi I, Black LD. Optical metrics of the extracellular matrix predict compositional and mechanical changes after myocardial infarction. Sci Rep.2016;6:35823. doi: 10.1038/srep35823.
166. Sabbah HN, Goldstein S. Ventricular remodelling: consequences and therapy. Eur Heart J. 1993;14:24-9. doi:10.1093/eurheartj/14.suppl_C.24.
167. Salati M., Di Biasi P. et al. Functional results of left ventricular reconstruction. Ann. thorac. sur. 1993;56:316-322.
168. Salati M., Di Biasi P., Paje A. et al. Severe diastolic dysfunction after endoventriculoplasty//J. Thorac. Cardiovasc. Surg.- 1995.- Vol. 109. -P. 694-701.
169. Salati M., Di Biasi P., Paje A., Santoli C Left ventricular geometry after endoventriculoplasty//Eur. J. Cardiothorac. Surg. -1993.- Vol. 7. -P. 574-579.
170. Samnegard A., Hulthe J., Silveira A., Ericsson C.G., Hamsten A., Eriksson P. Gender specific associations between matrix metalloproteinases and inflammatory markers in post myocardial infarction patients. Atherosclerosis. 2009;202(2):550–556.
171. Silver MA, Christian R, Brilla G, et al. Reactive and reparative fibrillar collagen remodeling in the hypertrophied rat left ventricle: two experimental

- models of myocardial fibrosis. *Cardiovascular Research*. 1990;9:741-7. doi:10.1093/cvr/24.9.741.
172. Schelbert H.R. *Hi. Nucl. Cardiol.* -1994. -Vol. 1. -P. 86-96.
173. Schenk S, McCarthy PM, Starling RC, Hoercher KJ, Hail MD, Ootaki Y, Francis GS, Doi K, Young JB, Fukamachi K. Neurohumoral response to left ventricular reconstruction surgery in ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:38—43.
174. Shapira OM, Davidoff R, Hilkert RJ, Aldea GS, Fitzgerald CA, Shemin RJ. Repair of Surgical management of left ventricular aneurysm: long term results of linear repair versus endoaneurysmorrhaphy. *Ann. thorac. sur.* 1997;63:697-700.
175. Spinali F.G., N.G. Frangogiannis, B. Hinz, J.W. Holmes, Z. Kassiri, M.L. Lindsey Crossing into the next frontier of cardiac extracellular matrix research *Circ. Res.*, 119 (2016), pp. 1040-1045, [10.1161/CIRCRESAHA.116.309916](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309916)
176. Squire IB, Evans J, Ng LL, Loftus IM, Thompson MM. Plasma mmp-9 and mmp-2 following acute myocardial infarction in man: Correlation with echocardiographic and neurohumoral parameters of left ventricular dysfunction. *Journal of cardiac failure*. 2004;10:328–333. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2003.11.003>
176. Stoney W.S., Alford W.C. et al. Repair of anteroseptal ventricular aneurysm. *Ann. thorac. sur.* 1973;5:394-404.
177. Sutton M.J, St. John, Sharp Norman. Left ventricular remodeling after myocardial infarction // *Circulation*. - 2000. -vol 101.- P. 2981-2986.
178. Svennevig J.L., Semb G, Field KB. et al. Surgical treatment of left ventricular aneurysm: Analysis of risk factors, morbidity and mortality in 205 cases. *Scand //J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* -1989.- Vol. 23.- P. 229-234.
179. Tavakoli R, Bettex D, Weber A, Brunner H, Genoni M, Pretre R, Jenni R, Turina M. Repair of postinfarction dyskinetic LV aneurysm with either linear or patch technique. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:129—34.

180. Tomizawa Y, Endo M, Nishida H, Koyanagi H. Surgical repair of left ventricular aneurysm: long-term results. *Kyobu Geka* 2003;56:528—31.
181. Vantrimpont P., Rouleau J., Ciampi A. et al. // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol. 19. – P. 1552–1563.
182. Varga A., Garcia M.A., Picano E. et al. Safety of stress echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry) // *Am. J. Cardiol.* - 2006. - Vol. 98, N 4. - P. 541-543.
183. Versteegha I.M., Lambb H. J., Baxc J. J., Curielb F. B. MRI evaluation of left ventricular function in anterior LV aneurysms before and after surgical resection *Eur J Cardiothorac Surg* 23: 609–613, 2003
184. Vicol C, Rupp G, Fischer S, Summer C, Dietrich Bolte H, Struck E. Linear repair versus ventricular reconstruction for treatment of left ventricular aneurysm: a 10-year experience. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1998;39: 461—7.
185. Vural K.M., Sener E., Ozatik M.A., Tasdemir O., Bayazit K. Left ventricular aneurysm repair: an assessment of surgical treatment modalities. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:49—56.
186. Wagner S., Anffermann W., Buser P. Functional desnption of the left ventricular in patients with volume overload, pressure overload and myocardial disease using Cine-MRI. // *Am. J. Cardiac Imaging.*- 1991. -Vol. 5.-P. 87-97.
187. Watson L.E., Dickhaus D.W., Martin R.H. Preoperative hemodynamics, chamber volume, and results of aneurysmectomy // *Circulation.* -1975. -Vol. 52. -P. 868-873.
188. Weber KT. *Wound Healing in Cardiovascular Disease.* Armonk, NY: Futura 1997; 535-95.
189. Weber KT, Sun Y, Tyagi SC, et al. Collagen Network of the Myocardium: Function, Structural Remodeling and Regulatory Mechanisms. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* 1994;3:279-92. doi:10.1006/jmcc.1994.1036.
190. Wilson EM, Spinale FG. Myocardial remodelling and matrix metalloproteinases in heart failure: turmoil within the interstitium. *Journal Annals of Medicine.* 2001;9:33.doi:10.3109/07853890109002108.

191. White H.D., Norris R.M., Brown M.A. et al. // *Ibid.* – 1987. – Vol. 76. – P. 44–51.
192. Wolff S.D., Schwitter J., Coulden R. et al. Myocardial first-pass perfusion magnetic resonance imaging: A multicenter dose-ranging study // *Circulation.* - 2004. - Vol. 110, N 6. - P. 732-737.
193. Xu H., Raynal N., Stathopoulos S., Myllyharju J., Farndale R.W., Leitinger B. Collagen binding specificity of the discoidin domain receptors: binding sites on collagens II and III and molecular determinants for collagen IV recognition by DDR1. *Matrix Biol.* 2011;30(1):16–26.
194. Ya. Ma, G.V. Halade, J. Zhang, T.A. Ramirez, D. Levin, A. Voorhees, Y.-F. Jin, H.-C. Han, A.M. Manicone, M.L. Lindsey Matrix metalloproteinase-28 deletion exacerbates cardiac dysfunction and rupture after myocardial infarction in mice by inhibiting M2 macrophage activation *Circ. Res.*, 112 (2013), pp. 675-688, [10.1161/CIRCRESAHA.111.300502](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.300502)
195. [Yabluchanskiy Andriy](#), [Yonggang Ma](#), [Rugmani Padmanabhan Iyer](#), [Michael E. Hall](#), and [Merry L. Lindsey](#) Matrix Metalloproteinase-9: Many Shades of Function in Cardiovascular Disease [Physiology \(Bethesda\)](#). 2013 Nov; 28(6): 391–403. doi: [10.1152/physiol.00029.2013](https://doi.org/10.1152/physiol.00029.2013)
196. Yamanishi A., Kusachi S., Nakahama M. Sequential changes in the localization of the type IV collagen alpha chain in the infarct zone: immunohistochemical study of experimental myocardial infarction in the rat. *Pathol Res Pract.* 1998;194(6):413–422.
197. Yang H. , T.K. Borg, Z. Wang, Z. Ma, B.Z. Gao Role of the basement membrane in regulation of cardiac electrical properties *Ann. Biomed. Eng.*, 42 (2014), pp. 1148-1157, [10.1007/s10439-014-0992-x](https://doi.org/10.1007/s10439-014-0992-x)
198. Van Doren S.R. Matrix metalloproteinase interactions with collagen and elastin / S.R. Van Doren. – DOI 10.1016/j.matbio.2015.01.005 // *Matrix Biol.* – 2015. – Vol. 44-46. – P. 224–231.
199. Zamilpa R, Lopez EF, Chiao YA, Dai Q, Escobar GP, Hakala K, Weintraub

ST, Lindsey ML. Proteomic analysis identifies in vivo candidate matrix metalloproteinase-9 substrates in the left ventricle post-myocardial infarction. *Proteomics*. 2010;10:2214–23. doi: 10.1002/pmic.200900587.

200. Zitka O, Kukacka J, Krizkova S, Huska D, Adam V, Masarik M, Prusa R, Kizek R. Matrix metalloproteinases. *Curr Med Chem*. 2010;17:3751–68.