

Попов Михаил Александрович

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

3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва – 2022г.

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского».

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

Официальные оппоненты:

Жбанов Игорь Викторович -доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Минобрнауки России, отделение хирургии ишемической болезни сердца, заведующий отделением.

Баяндин Николай Леонардович - доктор медицинских наук, профессор, «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова» Департамента здравоохранения г. Москвы, отделение кардиохирургии, заведующий отделением.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 г. в 12-00 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.1.012.02, созданного на базе ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского», ФГБУ Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова Минздрава России, по адресу: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 105203, Москва, Нижняя Первомайская ул., 65 и на сайте www.pirogov-center.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь объединенного диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор **Матвеев Сергей Анатольевич**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

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 [ВОЗ, 2019].

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 болезнями системы кровообращения с 2000 года по 2019 год выросла с 2.5 млн. до 4.9 млн. человек и составляет 32 на 1000 человек [Росстат, 2019].

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. Большинство исследований демонстрируют, что реконструкция ЛЖ улучшает качество и прогноз жизни больных. Пятилетняя выживаемость по данным различных авторов составляет от 60 до 85%. Однако, несмотря на удовлетворительные гемодинамические показатели, после хирургического лечения, а также удовлетворительное качество жизни пациентов в течение длительного периода времени, процесс ремоделирования может приобретать патологически необратимый характер за счет прогрессирования фиброза. Все это приводит к дальнейшей дилатации полости левого желудочка, и, как следствие, усугублению течения хронической сердечной недостаточности.

Степень разработанности темы исследования

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 сердечной недостаточности после реконструкции ЛЖ [Cosar E. et al., 2003].

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.

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 изучена роль коллагена 4 типа в ремоделировании миокарда ЛЖ.
2. Определено 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.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование представляло собой проспективное наблюдение и состояло из трех этапов. Исследованию предшествовало изучение отечественной и зарубежной литературы, посвященной данной проблеме.

На первом этапе сбора и анализа первичного материала, была создана база данных, отражающая исходное состояние больных (25 пациентов, страдавших ишемической болезнью сердца, осложнившейся аневризмой левого желудочка), основные инструментальные показатели ЭХОКГ, МРТ сердца с контрастированием, коронарографию, а также особенности хирургического лечения.

Второй этап исследования – анализ непосредственных результатов, проводился в течение нескольких дней после операции с оценкой: функционального класса сердечной недостаточности и стенокардии, эхокардиографии в покое, МРТ сердца с контрастированием, иммуногистохимического исследования. На третьем этапе проводился анализ тех же показателей: клинических и инструментальных до 3 лет после операции.

Отдельно была оценена группа контроля из 3 пациентов, умерших не от кардиальных причин. В завершении исследования проведен анализ и статистическая обработка результатов.

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.

Личный вклад диссертанта в проведенное исследование

Автором выполнен набор пациентов, проведено их клиническое обследование и формирование базы данных, а также обеспечение инструментально-диагностического этапа инструментальных и патоморфологических исследований в до- и послеоперационном периодах. Проведена статистическая обработка данных и систематизация результатов, полученных в ходе исследования.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достаточное количество пациентов, включенных в исследование, репрезентативный объем выборки в соответствии с задачами исследования, использование современного комплексного обследования и методов математического статистического анализа определяют степень достоверности результатов диссертационной работы.

Основные положения работы были доложены и обсуждены на Российском национальном конгрессе кардиологов, с международным участием (г. Казань, 2020г.), XXIII - XXV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (г. Москва 2019 - 2021), конференции «Инновационные имплантаты в хирургии» (г. Пенза 2019г).

Публикации

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

Результаты проведенного исследования внедрены в работу отделения кардиохирургии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 100 страницах печатного текста, состоит из: введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 200 работ, из которых 49 отечественных и 151 зарубежных авторов. Иллюстрирована 19 рисунками, 15 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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, проведено морфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование 112 биоптатов миокарда левого желудочка.

Таблица 1. 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 хирургической реваскуляризации 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 согласие на участие в исследовании.

Дизайн обследования



Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2. 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 (II ФК и выше) сердечной недостаточности, оцененной согласно Нью-Йоркской классификации кардиологов (NYHA).

Инструментальные методы исследования.

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

Таблица 4. Виды обследований

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

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

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. Конечнo-диастолический и конечнo 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.

Коронарография

Проведение селективной коронароангиографии (КАГ) выполнялось по методике Judkins с фиксацией изображения на цифровом носителе. Запись селективной 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. Данные КАГ представлены в таблице 5. Подавляющее большинство больных имели многососудистое поражение коронарных артерий.

Таблица 5. Характер поражения коронарных артерий

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

Магнитно-резонансное исследование сердца.

МРТ исследование проводилось на томографе General Electric Optima MR 450w GEM с напряжением магнитного поля 1,5 Тл. с применением поверхностной коронарной принимающей 32-х канальной катушки. МРТ сердца выполнялось по стандартной программе функционального и морфологического исследования до и после раннего и отсроченного контрастного усиле-

ния 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). Далее 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).

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

Гистологическое и иммуно-гистохимическое исследование.

Биоптаты получали интраоперационно и 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 рН 9.0 (Trilogy), а для MMP9 в буфере рН 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).

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. Кардиоплегия в корень аорты раствором “Кустодиол” (30 мл/кг). После ревизии и визуальной оценки аневризмы ЛЖ принималось решение о методе пластики. Проводилась интраоперационная биопсия миокарда в 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 пластикой митрального клапана. Операция заканчивалась по стандартному протоколу. Контроль эффективности реконструкции ЛЖ выполнялся всем пациентам с помощью интраоперационной ЧПЭХОКГ. Не зафиксировано ни одного случая синдрома «малого выброса».

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 $p < 0,05$.

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 6.

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 139мин. Зажим на аорте в среднем – 100мин.

Средняя кровопотеря в раннем п/о периоде составила 354±89мл. 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 6. 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 7. 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 7. Анализ динамических изменений параметров

Показатель	До операции, М±SD	После операции, М±SD	Через 3 года М±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

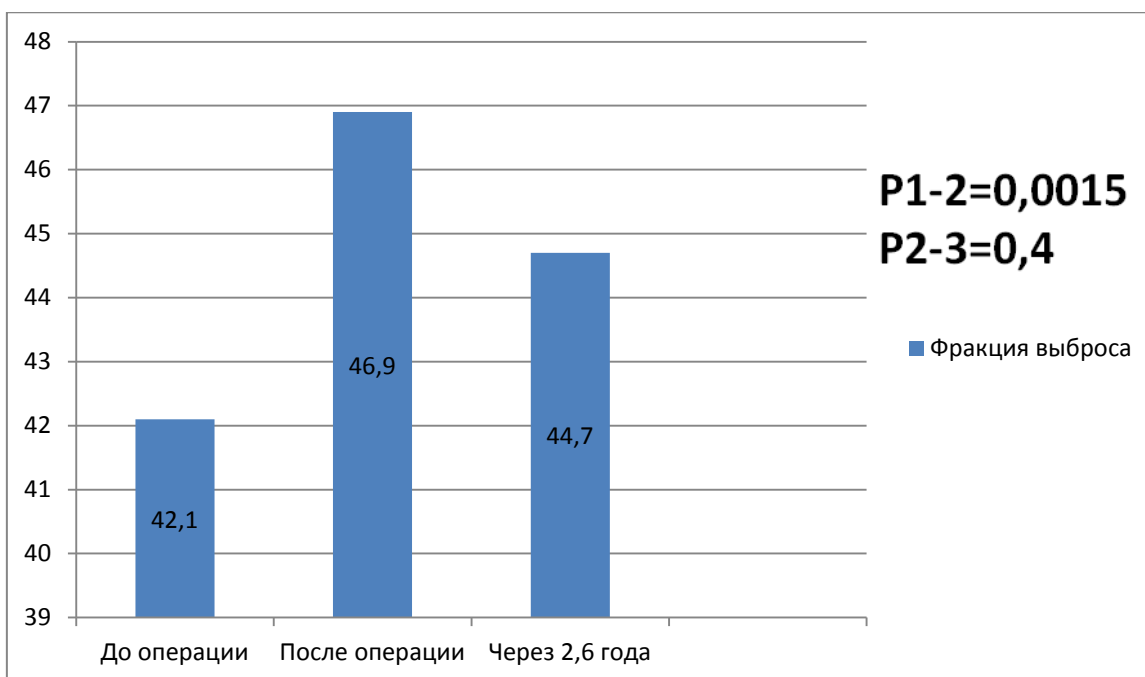


Рис.1 Динамика ФВ за период наблюдения

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

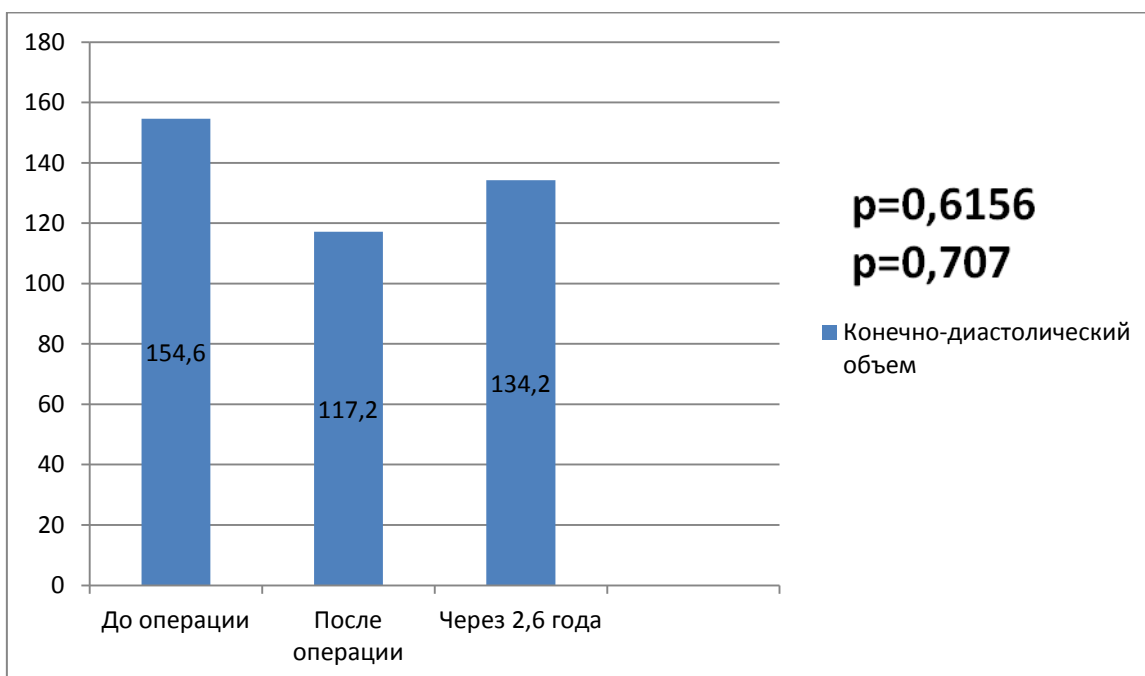


Рис.2 Анализ КДО за период наблюдения

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

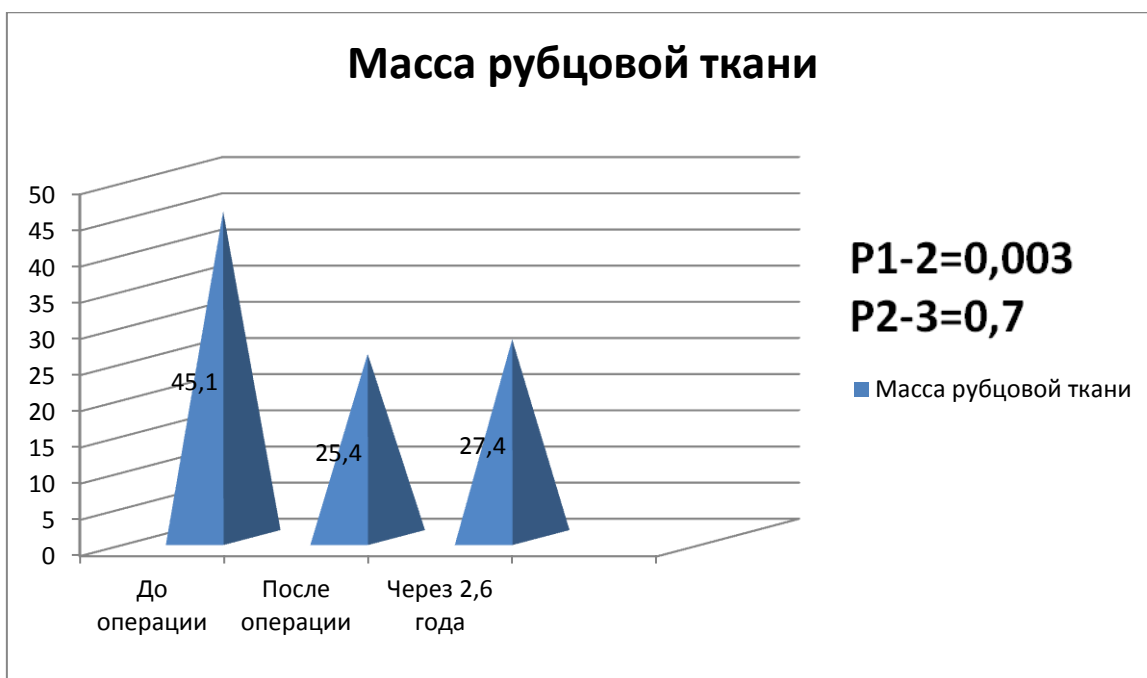


Рис.3 Анализ массы рубцовой ткани миокарда до и после операции

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

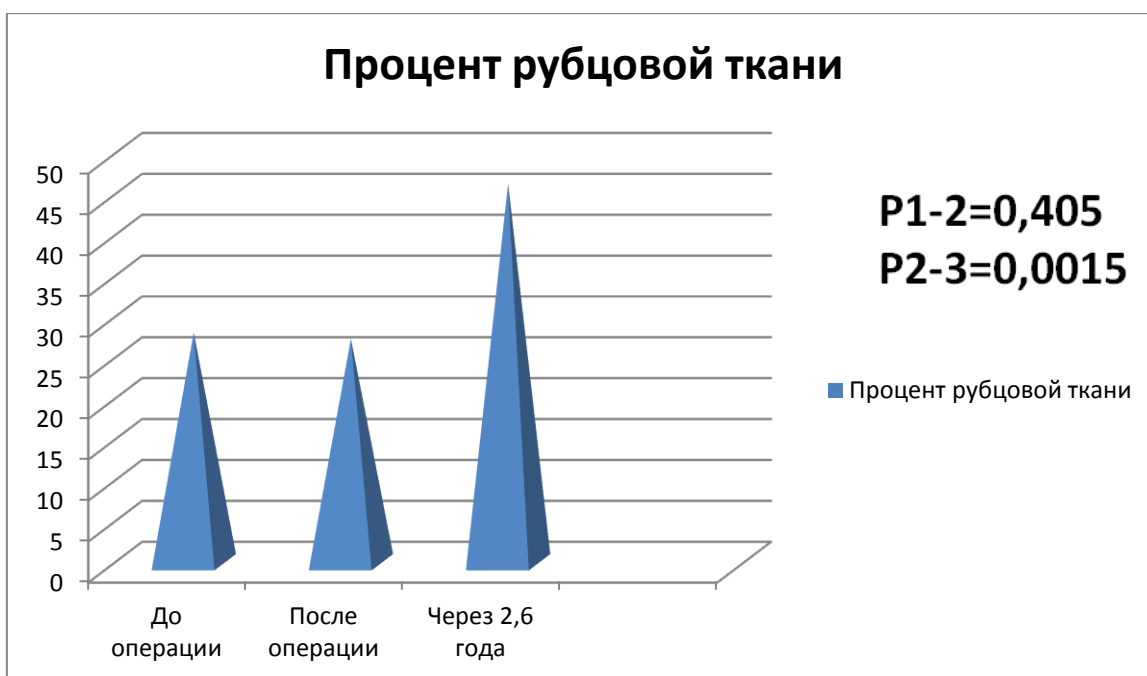


Рис.4 Анализ процента рубцовой ткани миокарда до и после операции

Процент рубцовой ткани после операции значительно уменьшился, что также свидетельствует о иссечении 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.

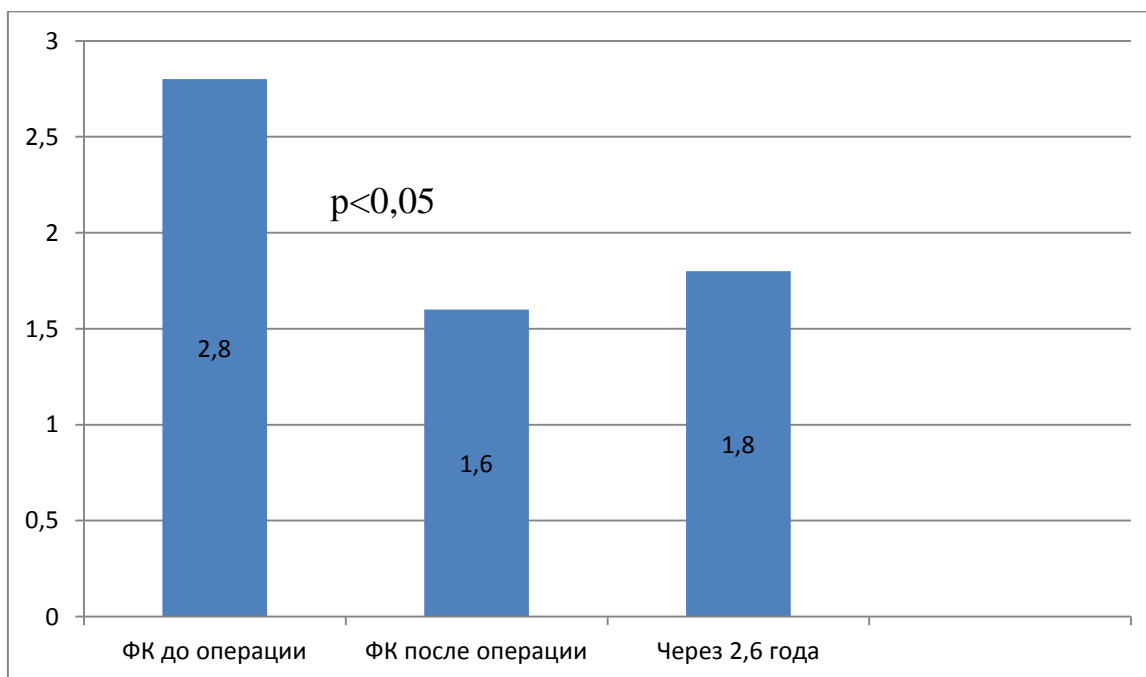


Рис 5. Динамика изменения функционального класса по NYHA

Отмечено статистически достоверное улучшение функционального класса сердечной недостаточности. 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 ММП- 9 типа из четырех зон. 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.

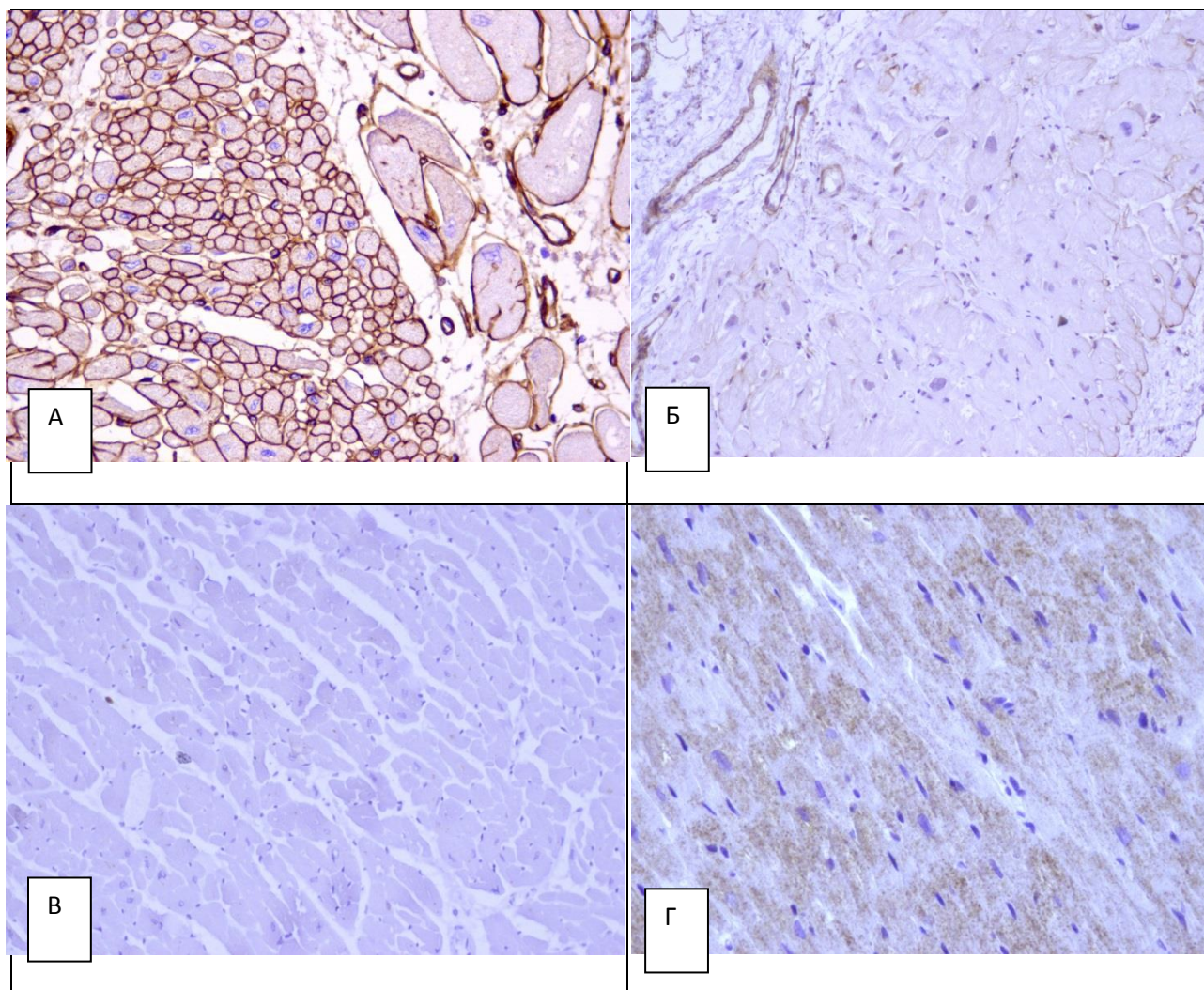


Рис. 6. А, В. Контроль. Б, Г. Ткань сердечной мышцы при аневризме ЛЖ.

А. Экспрессия коллагена IV типа в виде сплошной четко окрашенной «сетки» или «сот» на базальной мембране кардиомиоцитов, а также в стенках сосудов.

Б. Экспрессия коллагена IV типа в стенках сосудов; отсутствие сплошной коллагеновой сетки или обрывки коллагена 4 в отдельных участках базальных мембран кардиомиоцитов.

В. Отсутствие экспрессии ММП-9 в цитоплазме кардиомиоцитов.

Г. Крупногранулярные скопления ММП-9 в цитоплазме кардиомиоцитов.

А, Б, В, Г. ув. x250; Д, Е, Ув. x400

Контрольная группа. При использовании антител к коллагену IV типа мы наблюдали очень четко выраженный непрерывный коллагеновый каркас вокруг кардиомиоцитов в виде сети (рис. А). Экспрессия ММП-9 в

подавляющем числе кардиомиоцитов не выявлялась (рис. В), 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. Б). 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. 7).

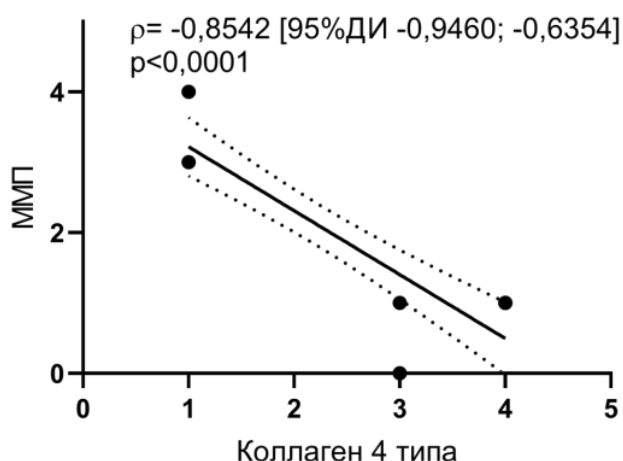


Рис.7 Анализ отношения ММП-9 к коллагену IV типа

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.

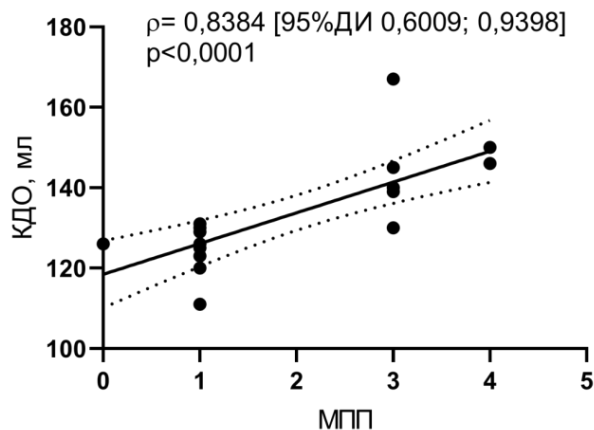


Рис.8 Анализ изменения КДО после операции в зависимости от количества ММП-9

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.

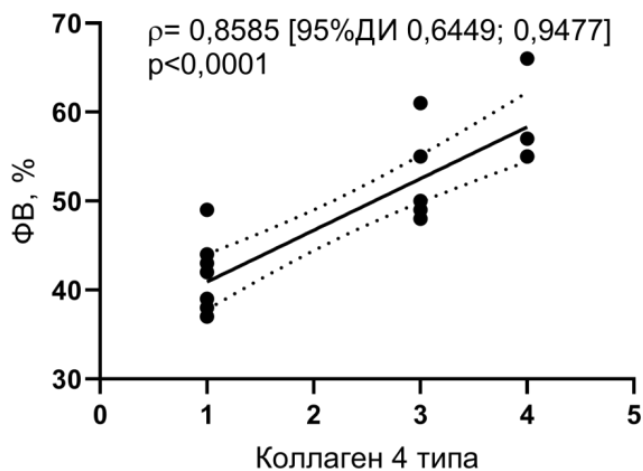


Рис.9 Анализ изменения фракции выброса относительно содержания коллагена IV типа

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 сокраще-

нии пучков кардиомиоцитов, следовательно - снижение сократительной функции миокарда.

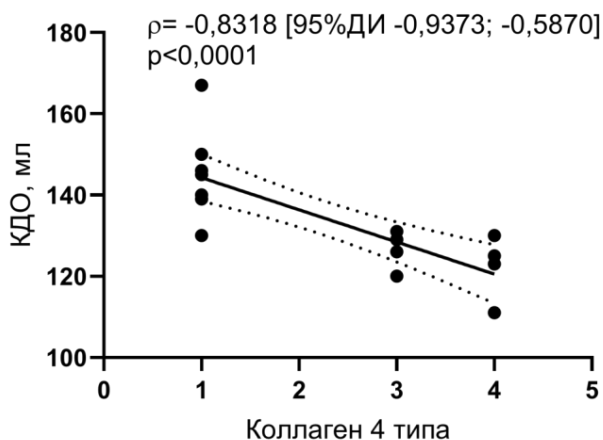


Рис.10 Анализ изменения КДО после операции в зависимости от количества коллагена IV типа

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.

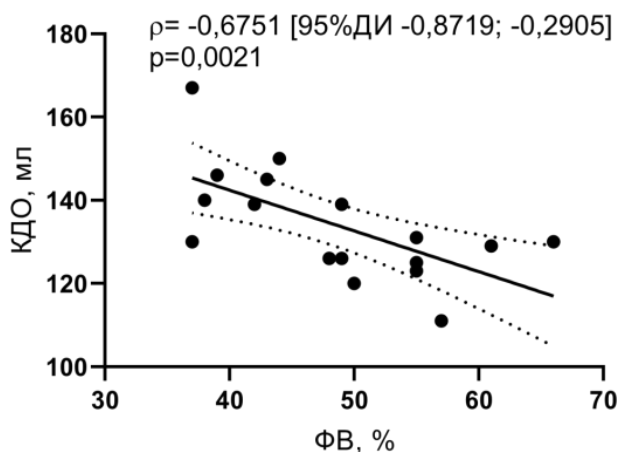


Рис.11 Анализ корреляции между конечно-диастолическим объемом и фракцией выброса

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.

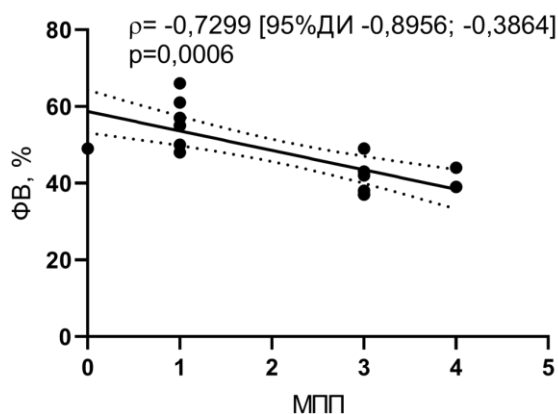


Рис.12 Анализ корреляционной связи между фракцией выброса и МПП-9

Показана корреляционная связь между фракцией выброса и МПП-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.

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

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.

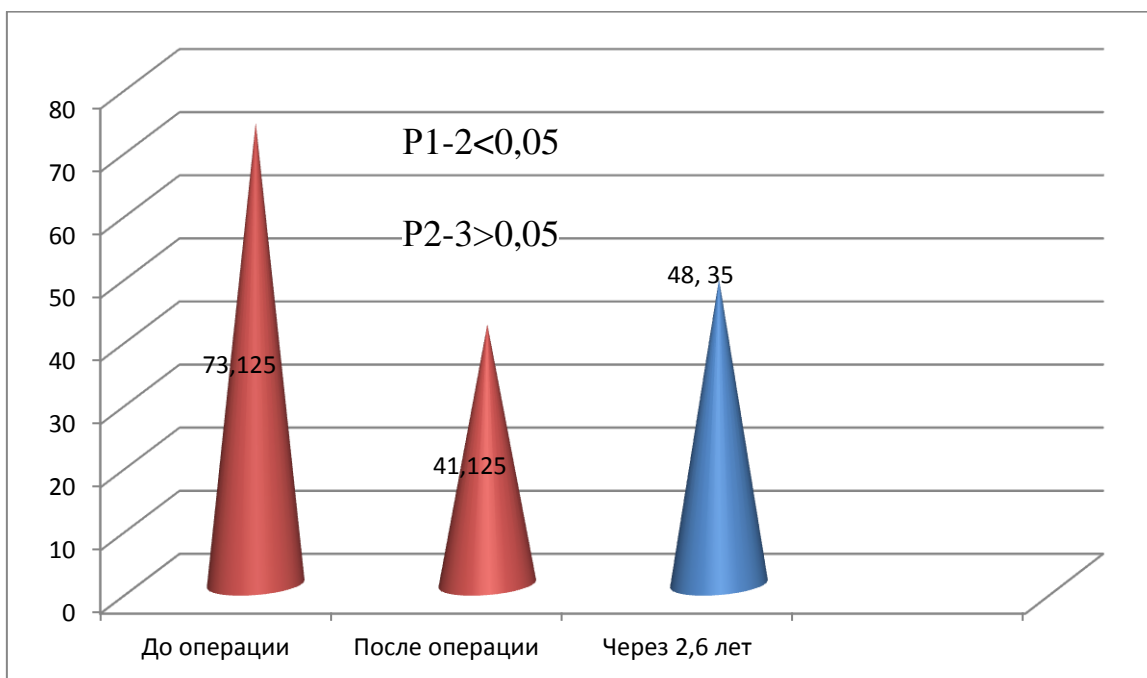


Рис. 13 Оценка качества жизни с помощью Миннесотского опросника.

Клинические случаи

Пример 1. Больной Д. 61 год, поступил в отделение кардиохирургии через 12 месяцев после крупноочагового 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 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 Д. 59 лет, поступил в отделение кардиохирургии через 9 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 слабая реакция, где выявлялось небольшое количество коллагена IV типа, что свидетельствует о поражении базальных мембран кардиомиоцитов. На контрольном исследова-

нии 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 10 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 всего вышеизложенного мы предлагаем алгоритм прогнозирования отдаленных результатов и определения дальнейшей тактики ведения пациентов с прогрессирующей ХСН.

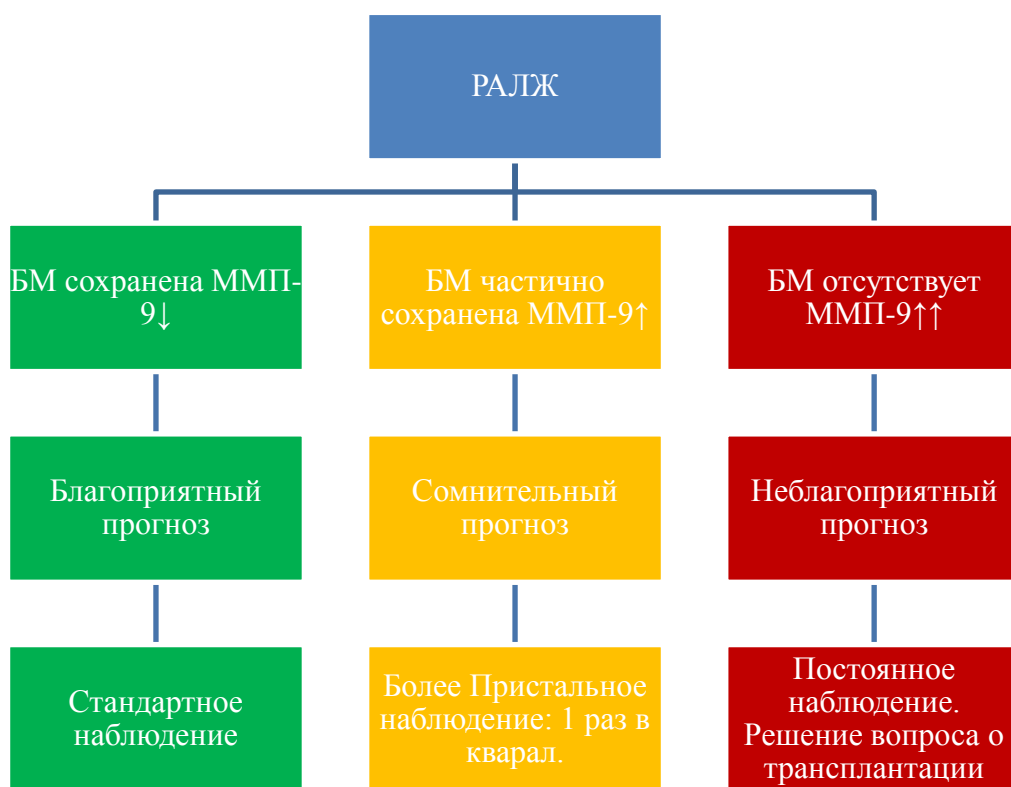


Рис. 14 Алгоритм прогнозирования отдаленных результатов и определения дальнейшей тактики ведения пациентов с прогрессирующей ХСН.

Заключение

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 ММП-9 в разрушении коллагена IV типа базальной мембраны кардиомиоцитов, а также высокой прогностической ценности коллагена IV типа в прогнозировании отделенных результатов.

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. Пациентов с низким уровнем коллагена 4 типа и неблагоприятным прогнозом рекомендовано встать на учет в центр трансплантации органов.
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 работ, опубликованных по теме диссертации
в рецензируемых научных журналах**

1. Попов М.А., Феномен роли коллагена IV типа и матриксной металлопротеиназы 9 типа в ремоделировании миокарда левого желудочка при ишемической болезни сердца / Попов М.А., Шумаков Д.В., Зыбин Д.И., Гуревич Л.Е., Ашевская В.Е., Бабокин В.Е., Пронина В.П. // Российский кардиологический журнал. – 2019. –Т. 24. – № 8. – С. 83-87.
2. Попов М.А., Непосредственные и отдаленные результаты хирургической реконструкции аневризмы левого желудочка. / Шумаков Д.В., Вишнякова М.В., Пронина В.П., Зыбин Д.И., Абраменко А.С., Шехян Г.Г., Попов М.А.// Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. –2019. –Т. 12. – № 6. –С. 494-499.

патенты:

3. Способ прогнозирования послеоперационного течения у пациентов после иссечения аневризмы сердца. Попов М. А., Шумаков Д. В., Зыбин Д.И., Куприянова А. Г. Патент на изобретение 2753388 С1, 13.08.2021. Заявка № 2021103719 от 15.02.2021.
4. Эндовентрикулярная пластика заплатой при аневризмах левого желудочка. Бабокин В.Е., Попов М.А. Патент на изобретение RU 2613675 С, 21.03.2017. Заявка № 2015155894 от 25.12.2015.

в других изданиях:

5. Попов М.А., Роль матриксной металлопротеиназы 9 в ремоделировании миокарда левого желудочка. / Шумаков Д.В., Зыбин Д.И., Попов М.А.// РМЖ. – 2020. –Т. 28. – № 10. – С. 17-19.
6. Попов М.А., Гибернирующий миокард, оценка и поиск новых предикторов. Шумаков Д.В., Попов М.А., Зыбин Д.И. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021. Т. 10. № S2. С. 185.
7. Попов М.А., Влияние кардиоплегического раствора кустодиол на INAV у пациентов с ИБС. Попов М.А., Шумаков Д.В., Зыбин Д.И., Фролова Ш.Р., Романова С.Г., Цвеляя В.А., Агладзе К.И. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021. Т. 10. № S2. С. 158.
8. Попов М.А., Роль коллагена 4 типа в прогрессировании хронической сердечной недостаточности. Попов М. А., Шумаков Д.В., Зыбин Д.И. Cardiovascular system №1 2020, стр. 17.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛЖ – аневризма левого желудочка
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИК – искусственное кровообращение
ИМ – 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