

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 612.172-02:616-089.843

СМОЛЕНСКИЙ
Андрей Зенонович

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЦА
ПРИ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности: 14.03.02 – патологическая анатомия

Минск 2020

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Юдина Ольга Анатольевна**, кандидат медицинских наук, доцент, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения государственного учреждения «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь

Официальные оппоненты: **Швед Иван Адамович**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела общей патологии научно-исследовательской лаборатории государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Спиридонов Сергей Викторович, доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по хирургической помощи государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»»

Оппонирующая организация: государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

Защита состоится 18 сентября 2020 года в 14.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.03 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; e-mail: uchsovet@bsmu.by; телефон 8(017)277 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «_____» августа 2020 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 3.18.03
кандидат медицинских наук, доцент



Т.А. Летковская

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация сердца (ТС) является единственным приемлемым методом лечения пациентов с терминальной сердечной недостаточностью, который позволяет увеличить продолжительность жизни и улучшить ее качество [Ю.П. Островский, 2009]. Согласно протоколу, спектр нозологий для ТС представлен кардиомиопатиями, ишемической болезнью сердца и пороками сердца [Lund et al., 2013]. Однако дифференциальная диагностика кардиомиопатий на дотрансплантационном этапе затруднена вследствие однотипных клинических и/или морфологических проявлений [McCrohon, 2003]. Это обусловлено сходными патогенетическими механизмами развития этих заболеваний и наличием коморбидной патологии у пациентов [Е.Н. Заводчикова, 2016]. Поэтому важен поиск новых дифференциально-диагностических морфологических критериев, необходимых в разграничении патологических процессов миокарда.

На этапе развития ТС одну из ведущих ролей играет морфологическое сопровождение, которое заключается в исследовании биопсийного материала, полученного из различных структур сердца на дооперационном этапе, сердца реципиента в целом, а также эндомиокардиальных биопсий донорского сердца. Данным темам посвящено довольно мало работ, а имеющиеся зачастую освещают обозначенные вопросы фрагментарно и противоречиво [Fedrigo et al., 2011]. Отсутствуют критерии и стандарты описания, вырезки и исследования биопсийного и операционного материала, также нет единых подходов к формированию общего заключения по исследованному материалу.

Единичные имеющиеся публикации по результатам аутопсийного исследования умерших не позволяют выявить и подвергнуть анализу различные управляемые и неуправляемые факторы, способные, во-первых, оказать влияние на выживаемость и продолжительность жизни реципиентов, во-вторых, оценить влияние этих факторов на пересаженное сердце [A.G. Rose, 1992].

В нашей стране ТС получила свое развитие с 2009 г. За это время был накоплен значительный и уникальный биопсийный, операционный и аутопсийный материал, требующий систематизации, изучения и анализа.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами, темами

Диссертационная работа выполнена в рамках комплексной темы «Разработать и внедрить технологию трансплантации сердца у больных с терминальными стадиями сердечной недостаточности в Республике Беларусь» № государственной регистрации 20101996 от 16.08.2010.

Цель исследования: совершенствование диагностики перитрансплантационной кардиопатологии путем установления характера морфологических изменений сердца при ортотопической трансплантации.

Задачи исследования

1. Определить структуру и провести клинико-морфологическое сопоставление предтрансплантационной патологии в операционном материале эксплантированных сердец.

2. Выявить основные типы фиброза и корреляционные взаимосвязи между уровнем белка ST-2 в крови, типом, площадью фиброза при различных заболеваниях сердца с терминальной сердечной недостаточностью.

3. Охарактеризовать морфологическое ремоделирование миокарда пересаженных сердец в эндомикардиальных биоптатах в различные сроки после трансплантации сердца.

4. Оценить влияние реакций отторжения и реабилитации на морфологические характеристики пересаженного сердца.

5. Проанализировать выживаемость пациентов после трансплантации сердца с установлением непосредственных причин смерти.

6. Разработать методы морфологического исследования эксплантированных сердец и эндомикардиальных биоптатов и внедрить их в работу патологоанатомических бюро.

Объект исследования: сердца реципиентов, эндомикардиальные биоптаты сердец доноров, аутопсии умерших после ТС.

Предмет исследования: морфологические изменения сердец реципиентов и миокарда доноров.

Научная новизна

1. Впервые определена структура основных форм патологии сердца с дилатацией полостей, послуживших показанием для трансплантации сердца. Впервые показано, что морфологическое исследование эксплантированных сердец позволяет в 3,8 раза увеличить долю воспалительных кардиомиопатий (а именно, гигантоклеточного миокардита, лимфоцитарного миокардита и саркоидоза), не диагностированных клинически в предтрансплантационном периоде и способных рецидивировать в трансплантированном сердце. Установлена доля случаев расхождения предоперационных клинических и послеоперационных морфологических диагнозов.

2. Впервые установлены качественные и количественные характеристики различных типов фиброза в эксплантированных сердцах при основных формах сердечной патологии, являющихся показаниями к трансплантации сердца. Впервые установлена корреляционная связь между уровнем белка ST-2 в крови с площадью фиброза левого желудочка и характером фиброза, с наличием очагового заместительного фиброза и типом сердечной патологии

(дилатационная кардиомиопатия в сравнении с ишемической кардиомиопатией) в эксплантированных сердцах, что позволило улучшить дооперационную диагностику патологии сердца у лиц с терминальной сердечной недостаточностью.

3. Впервые установлены морфологические особенности кардиомиоцитов, сосудистого компонента и интерстиция миокарда при ремоделировании трансплантированного сердца у реципиентов и показано, что проведение реабилитации в послеоперационном периоде положительно влияет на процессы ремоделирования и характеризуется увеличением количества капилляров и отсутствием гипертрофии кардиомиоцитов.

4. Определена общая выживаемость пациентов после трансплантации сердца, установлено отсутствие значимых различий по выживаемости между пациентами с дилатационной кардиомиопатией, ишемической кардиомиопатией и постмиокардитическим кардиосклерозом. Установлены непосредственные причины смерти пациентов после ортотопической трансплантации сердца.

Положения, выносимые на защиту

1. Морфологическое исследование эксплантированного сердца позволяет выявить группу пациентов с воспалительной и поствоспалительной дилатацией полостей сердца, клинически нераспознанные заболевания, меняющие тактику ведения пациентов на посттрансплантационном этапе. Тип и характер фиброза миокарда эксплантированных сердец является основным морфологическим критерием дифференциальной диагностики заболеваний, явившихся поводом для трансплантации сердца. Наиболее значимым морфометрическим параметром в диагностике постмиокардитического кардиосклероза является площадь фиброза в миокарде левого желудочка и межжелудочковой перегородки.

2. Маркером выраженности фиброза в сердце является белок ST-2, уровень которого в крови зависит от площади, характера и этиологии кардиосклероза.

3. Морфологическое ремоделирование миокарда пересаженного сердца заключается в уменьшении количества капилляров на единицу площади миокарда, увеличении площади соединительной ткани и гипертрофии кардиомиоцитов. Реабилитация пациентов после трансплантации сердца сопровождается адаптивными морфологическими изменениями в миокарде пересаженного сердца в виде улучшения его васкуляризации за счет увеличения количества капилляров на единицу площади миокарда без развития гипертрофии кардиомиоцитов.

4. Выживаемость пациентов после трансплантации сердца не зависит от этиологии сердечной недостаточности. Непосредственными причинами смерти после трансплантации сердца являются инфекционные осложнения и реакции отторжения трансплантата, в том числе связанные с низкой приверженностью пациентов лечению.

Личный вклад соискателя ученой степени. Автор совместно с научным руководителем сформулировал научную проблему, цель, задачи и положения, выносимые на защиту диссертации. Автором лично выполнен анализ литературы по теме, определены методология и методики исследования, произведен информационный поиск, отобран материал для исследования, проанализирована медицинская документация (биопсийные карты для эксплантированных сердец и эндомикардиальных биопсий, медицинские карты стационарного больного, протоколы вскрытий) – вклад соискателя 100%. Автор лично провел макроскопическое исследование с вырезкой операционного материала и гистологическим описанием объектов исследования с последующей верификацией морфологического диагноза – вклад соискателя 100%. Проведено морфометрическое исследование, разработан протокол морфологического исследования, составлена компьютерная база данных, выполнена статистическая обработка и анализ полученных результатов, подготовлены иллюстрации и написана диссертация – вклад соискателя 95%. Разработаны методы морфологического исследования сердца – вклад соискателя 80%. По материалам диссертации опубликованы статьи в научных журналах, а также в научных сборниках и материалах конференций. Разработаны и внедрены инструкции по применению: «Метод морфологической оценки эксплантированного сердца» (рег. № 052-0615, утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 18.06.2015) и «Метод морфологической оценки эндомикардиальных биоптатов» (рег. № 053-0615, утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 18.06.2015) – вклад соискателя 80%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов. Результаты диссертации представлены в виде 14 устных и стендовых докладов на заседаниях Минского городского общества патологоанатомов (2013-2016); ежегодных научных сессиях УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, 2014-2017); 25-м Европейском конгрессе патологов (Лиссабон, 2013); III евразийском конгрессе кардиологов (Москва, 2014); Международном конгрессе по сердечной недостаточности (Москва, 2014); V съезде Российского общества патологоанатомов (Челябинск, 2017); III съезде патологоанатомов Республики Беларусь (Витебск, 2016); Всероссийской конференции с международным участием «Современные подходы в клинико-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека» (Санкт-Петербург, 2015); научной конференции с международным участием «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии» (Москва, 2016); конференции с международным участием «10 лет трансплантации сердца в Республике Беларусь» (Минск, 2019).

Методы морфологической оценки эксплантированного сердца и эндомикардиальных биоптатов внедрены в практическую деятельность

учреждений здравоохранения «Городское клиническое патологоанатомическое бюро», «Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро», государственного учреждения «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь, Республиканский научно-практический центр «Кардиология», учебный процесс учреждений образования «Белорусский государственный медицинский университет», «Гомельский государственный медицинский университет».

Опубликование результатов диссертации. По материалам диссертации опубликовано 23 печатные работы, из них 7 статей в рецензируемых научных журналах в соответствии с пунктом 18 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» (3,85 авторских листа), 10 публикаций в сборниках научных трудов и материалах конференций, 4 тезиса докладов на международных, республиканских съездах и конференциях, 2 инструкции по применению.

Структура и объем диссертации. Текст диссертации изложен на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, результатов собственных исследований, обсуждения результатов исследования, списка использованной литературы, включающего 11 русскоязычных, 214 иностранных источников и списка публикаций соискателя по теме диссертации, включающего 23 печатные работы. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 33 рисунками, составляющими 24 страницы.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы исследования. Исследованы 314 сердец реципиентов, эксплантированных при операции ТС в РНПЦ «Кардиология» в 2009-2017 гг., из которых в 150 сердцах был определен тип фиброза миокарда и его морфометрические характеристики; 277 эндомиокардиальных биоптатов реципиентов в 2009-2017 гг. в РНПЦ «Кардиология»; материалы 20 аутопсийных исследований умерших после операции ТС; архивный материал УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» за период с 2009 по 2017 гг. в виде 591 биопсийной карты. Группу сравнения составили сердца 50 умерших, не страдавших сердечно-сосудистой патологией, причиной смерти которых была черепно-мозговая травма или нарушение мозгового кровообращения, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту.

Дизайн исследования. Диссертационное исследование состояло из ретроспективного поперечного (одномоментного) аналитического, сравнительного (случай-контроль) исследования и включало следующие этапы:

1. Анализ предтрансплантационной патологии, включающий сопоставление клинических данных с результатами патоморфологического исследования эксплантированного сердца (ЭС).

2. Анализ и характеристика изменений, выявленных в эндомикардиальных биоптатах (ЭМБ) пациентов после ТС с учетом кризов отторжения и реабилитации, проведенной после ТС.

3. Анализ основных и непосредственных причин смерти пациентов, умерших в различные сроки после ТС в РНПЦ «Кардиология» и других медицинских учреждениях в 2009-2017 гг.

Методы исследования. Анализ клинических данных проводили на основании изучения направительных биопсийных карточек, карт стационарного больного, протоколов вскрытия. Исследование эксплантированного сердца проводили по разработанному нами и утвержденному МЗ Республики Беларусь протоколу макроскопического исследования [22]. При микроскопическом исследовании ЭС и ЭМБ использовали также разработанную нами инструкцию [23].

Количественную характеристику фиброза миокарда определяли путем морфометрического подсчета площади соединительной ткани в 10 случайных полях зрения (увеличение $\times 100$). Характер микроциркуляции в миокарде оценивали путем подсчета количества капилляров в миокарде в 5 случайных полях зрения (увеличение $\times 200$). Количественную характеристику фиброза в ЭМБ анализировали путем подсчета площади соединительной ткани во всех не пересекающихся полях зрения (увеличение $\times 200$).

Вскрытие умерших проводили методом полной эвисцерации по Шору. Исследование сердца выполняли по методике для ЭС.

Статистический анализ был проведен с использованием персонального компьютера. Проведены проверка нормальности распределения величин и расчет параметров описательной статистики. Для сравнения двух выборок применяли метод U-критерия Манна–Уитни, ANOVA-тест. При сравнении нескольких групп переменных использовали тест Краскела–Уоллиса. Осуществляли оценку достоверности различий между двумя связанными группами при помощи теста Уилкоксона. Взаимосвязь между показателями определяли при помощи непараметрического двустороннего коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Прогностическое значение того или иного параметра оценивали с использованием анализа выживаемости Каплана–Мейера и лог-рангового критерия. Сравнение выборок при параметрическом распределении данных производили с использованием параметрического критерия t-Стьюдента. Уровень достоверной вероятности принимали при $p < 0,05$. Иллюстрации микропрепаратов выполняли с использованием цифровой фотокамеры Leica DM2500.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика основных форм патологии сердца с дилатацией полостей. Направительным диагнозом на ТС в 91,4% (287/314) случаев явились кардиомиопатии (КМП). Специфические КМП, такие как ишемическая (ИКМП), постмиокардитический кардиосклероз (ПМКС), уремиическая, аритмогенная и дисгормональная КМП, составили 39,5% (124/314). С клиническим диагнозом дилатационной КМП (ДКМП) до ТС были 56,1% (176/314) эксплантированных сердец. Невоспалительные КМП (ДКМП и ИКМП) на дооперационном этапе составили 88% (276/314), воспалительные КМП – 12% (38/314). Оба пациента с новообразованиями сердца до ТС были без верификации диагноза.

После морфологического исследования спектр сердечной патологии претерпел изменения как в сторону увеличения количества нозологий, так и в сторону изменения их соотношения (таблица 1).

Таблица 1. – Сопоставление клинических и морфологических диагнозов пациентов после ТС (n=314)

Клинический диагноз	n (%)	Морфологический диагноз	n (%)
ДКМП	176 (56,1)	ДКМП	130 (73,9)
		ПМКС	31 (17,6)
		ИКМП	5 (2,8)
		ЛМК	4 (2,8)
		ГМК	2 (1,1)
		ХРБС	2 (1,1)
		Саркоидоз	1 (0,6)
		Кальциноз АоК	1 (0,6)
ИКМП	102 (32,5)	ИКМП	75 (73,5)
		ПМКС	12 (11,8)
		ДКМП	10 (9,8)
		ЛМК	2 (2,0)
		Кальциноз АоК	1 (1,0)
		ХРБС	1 (1,0)
		ГМК	1 (1,0)
ХРБС	7 (2,2)	ХРБС	6 (85,7)
		Кальциноз АоК	1 (14,3)
Уремиическая КМП	2 (1,3)	Уремиическая КМП	2 (100)
Острый ИМ	2 (1,3)	Острый ИМ	2 (100)
ПМКС	12 (0,7)	ПМКС	12 (100)
Опухоль	2 (0,6)	Лейомиома	1 (50)
		Лимфома	1 (50)
Уремиическая КМП	2 (0,6)	Уремиическая КМП	2 (100)
ОИМ	2 (0,6)	ОИМ	2 (100)
ВПС	2 (0,6)	ВПС	1 (50)
		ДКМП	1 (50)
ГКМП	2 (0,6)	ГКМП	1 (50)
		ПМКС	1 (50)
АКМП	1 (0,7)	АКМП	1 (100)

Частота воспалительных КМП возросла с 6,4% (12/314) до 24,5% (77/314) случаев, то есть в 3,8 раза, а частота ПМКС – с 3,8% (12/314) до 18,5% (58/314) случаев, то есть в 4,9 раза. Был уточнен характер новообразований сердца: лейомиома и диффузная В-крупноклеточная лимфома. Были выявлены новые нозологические формы, которые не были диагностированы клинически, такие как гигантоклеточный (ГМК) и лимфоцитарный миокардиты (ЛМК), кальциноз аортального клапана (АоК), изолированный саркоидоз сердца. Общая частота расхождения до- и послеоперационных диагнозов составила 26,4% (83/314).

Средний возраст пациентов с ДКМП составил $43,3 \pm 13,4$ лет, в том числе мужчин – $44,7 \pm 12,5$ лет, женщин – $32,9 \pm 16,0$ лет. Средний возраст пациентов с ИКМП составил $54,8 \pm 7,5$ лет, в том числе мужчин – $54,8 \pm 7,6$ лет, женщин – 54 ± 0 лет. Средний возраст пациентов с ПМКС составил $36,9 \pm 14,5$ лет, в том числе мужчин – $38,3 \pm 12,7$ лет, женщин – $31,8 \pm 17,4$ лет. Различия по возрасту между всеми тремя категориями пациентов были статистически значимыми ($p=0,02$, $p=0,02$, $p=0,03$). На этапе до ТС различные инвазивные вмешательства выполнялись у 41,3% (130/314) пациентов. Пациентам с ДКМП и ПМКС значимо чаще выполняли корригирующие операции (протезирование и пластика) на клапанах сердца в сравнении с пациентами с ИКМП ($p=0,004$, $p=0,01$), а пациентам с ИКМП значимо чаще выполняли операции, направленные на восстановление или улучшение коронарного кровотока (шунтирование или стентирование), чем пациентам с ДКМП и ПМКС ($p=0,0002$, $p=0,003$). Частота корригирующих операций между группами пациентов с ДКМП и ПМКС значимо не отличалась ($p=0,2$). В 83,8% (52/62) случаев установка поддерживающих устройств одного или обоих желудочков сочеталась с корригирующими операциями на клапанах сердца (протезирование или пластика).

Выявлено 142/314 случая (45,2%) ДКМП, мужчин – 130/142 (91,5%), женщин – 12/142 (8,5%). Средний возраст составил $43,3 \pm 13,4$ лет (мужчины – $44,7 \pm 12,5$ лет, женщины – $32,9 \pm 16,0$ лет). В 9,8% (14/142) случаев масса сердца не достигала 400 г (КМП с минимальной дилатацией камер сердца); в 67,14% (47/142) случаев масса сердца находилась в пределах 400-600 г; в 20% (14/142) случаев масса сердца находилась в пределах 600-900 г; в 2,86% (2/142) случаев масса сердца превышала 1000 г. Малые аномалии сердца (МАС) при ДКМП были обнаружены в 42,9% (61/142) случаев.

В 17,6% (25/142) пациентам с ДКМП выполнялись различные оперативные вмешательства. В 16 из 25 случаев (64%) эти вмешательства были комплексными и включали в себя несколько различных компонентов (например, пластика трехстворчатого клапана (ПТК) + пластика митрального клапана (ПМК) + поддерживающее устройство желудочков (ПУЖ) и др.). Оперативные вмешательства на коронарных артериях (КА) (коронарное шунтирование (КШ) и коронарное стентирование (КС)) не выполнялись ни в одном случае, в том

числе тем 4 пациентам, которым на дотрансплантационном этапе был выставлен диагноз «ИКМП». Клапанные коррекции (ПТК, ПМК, протезирование митрального клапана (ПрМК), протезирование АоК (ПрАоК)) выполнялись 16/25 (64%) пациентам с ДКМП и явились самым частым оперативным вмешательством так же, как и установка поддерживающих устройств желудочков (8/25(32%)) и кардиоресинхронизирующей терапии (7/25(28%)).

Диагностировано 80/314 (25,5%) случаев ИКМП: мужчин – 79/80 (98,8%), женщин – 1/80 (0,2%). Средний возраст исследуемых составил $54,8 \pm 7,5$ лет (мужчины – $54,8 \pm 7,6$ лет, женщины – 54,0 лет). В 6,2% (5/80) случаев с ИКМП масса сердца не достигала 400 г (КМП с минимальной дилатацией камер сердца); в 66,3% (53/80) случаев она находилась в пределах 400-600 г; в 27,5% (22/80) случаев масса сердца находилась в пределах 600-823 г. В 15 (18,8%) случаях с ИКМП сердце имело шаровидную конфигурацию. В 100% (80/80) случаев при ИКМП выявлено атеросклеротическое поражение КА. Также в 100% (80/80) случаев при ИКМП имело место выраженное $\geq 75\%$ просвета сужение КА. В 67,5% (54/80) случаев было сочетанное поражение двух или трех крупных КА, при этом поражение двух крупных КА имело место в 50,0% (40/80) случаев, а поражение трех крупных КА имело место в 17,5% (14/80) случаев. Выявлена положительная корреляционная связь средней силы между возрастом пациентов с ИКМП и количеством пораженных КА ($r=0,61$). МАС при ИКМП были обнаружены в 18/80 случаях (22,5%). В 68,8% (55/80) случаев пациентам с ИКМП выполнялись различные оперативные вмешательства. В 65,4% (36/55) случаев эти вмешательства были комплексными. Оперативные вмешательства на КА (КШ и КС) являлись самыми частыми и выполнялись 40/55 (72,7%) пациентам. Клапанные коррекции (ПТК, ПМК, ПрМК, ПрАоК) выполнялись 30/55 (54,5%) пациентам, а установка ПУЖ – 29,1% (16/55) пациентам.

Выявлено 58/314 (18,5%) случаев ПМКС, мужчин – 50/58 (86,2%), женщин – 8/58 (13,8%). Средний возраст $36,9 \pm 14,5$ лет (мужчины – $38,3 \pm 12,7$ лет, женщины – $31,8 \pm 17,4$ лет). В 10,3% (6/58) случаев масса сердца при ПМКС не достигала 400 г (КМП с минимальной дилатацией камер сердца); в 75,9% (44/58) она находилась в пределах 400-600 г; в 13,8% (8/58) случаев – в пределах 600-870 г. В 34,5% (20/58) случаях при ПМКС сердце имело «классическую» для ДКМП шаровидную конфигурацию. В 8,6% (5/58) имел место атеросклероз передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) (возраст 33, 35, 45, 47 и 49 лет). Степень сужения просвета во всех случаях при ПМКС не превышала 50%. МАС при ПМКС обнаруживались в 25,9% (15/58) случаев. В 13,8% (8/58) случаев с ПМКС выполнены различные оперативные вмешательства. В 7/8 (87,5%) это были клапанные коррекции.

Средняя масса сердца при ДКМП составила $539,7 \pm 142,3$ г, при ИКМП – $537,9 \pm 100,4$ г, при ПМКС – $526,2 \pm 137,6$ г, при этом значимые различия между

данными группами отсутствовали ($p=0,007$, $p=0,007$, $p=0,01$ соответственно). Были выявлены значимые различия по массе сердца при ДКМП при отсутствии вмешательств и при использовании ПУ ($485,7\pm 163,9$ и $539,7\pm 142,3$ соответственно, $p=0,001$).

В эксплантированных сердцах выявлено 166 МАС, среднее количество МАС в одном сердце составило $4,35\pm 0,3$; среднее количество МАС в одном сердце в левой камере было значимо меньше ($2,5\pm 0,15$) по сравнению с правой камерой ($3,8\pm 0,2$, $p=0,001$). МАС значимо чаще встречались в правом желудочке (ПЖ) (50,6%) и левом желудочке (ЛЖ) (42%), чем в правом предсердии (ПП) (7,4%) ($p=0,00001$). Сочетанные МАС значимо чаще выявлялись (80,1%) по сравнению с изолированными МАС в одной из камер (19,9%, $p=0,001$). Изолированные МАС в 65,6% случаев были выявлены в правых отделах сердца, в 34,4% случаев – в левых отделах сердца. Количество и тип МАС не имели значимой связи с нозологией при ТС. Однако в 2/314 случаях вследствие структурных аномалий строения стенки сосудов сердца аномалии послужили основой технических проблем, ставших причиной послеоперационного кровотечения.

Характеристика основных типов фиброза миокарда. При микроскопическом исследовании были выявлены различные типы фиброза миокарда ЛЖ и МЖП (таблица 2).

Таблица 2. – Типы фиброза миокарда при основных формах КМП

Тип фиброза	ДКМП		ИКМП		ПМКС	
	ЛЖ	МЖП	ЛЖ	МЖП	ЛЖ	МЖП
Диффузный интерстициальный	48,6%	44,8%	5,4%	2,7%	5,2%	6%
Очаговый интерстициальный	54,1%	35,5%	5,4%	4,8%	8,4%	8,0%
Периваскулярный	52,9%	47,1%	37,8%	11,2%	5,9%	6,6%
Диффузный интерстициальный с очаговым заместительным	–	–	–	–	100,0%	92,1%
Очаговый интерстициальный с очаговым заместительным	5,7%	4,3%	–	2,7%	48,2%	74,3%
Мелкоочаговый заместительный	–	15,3	100,0%	100,0%	–	24,2
Крупноочаговый заместительный	1,4%	5,7%	35,1%	34,8%	8,3%	4,1%
Липоматоз рубцовой ткани	1,4%	1,4%	10,8%	8,1%	–	–
Очаговый липоматоз	28,6%	21,4%	27,0%	24,3%	60,7%	56,2%
Фиброз эндокарда	41,4%		48,6%		44,1%	

При ДКМП значимо чаще выявлялся диффузный интерстициальный фиброз, чем при ИКМП и ПМКС (48,6% в сравнении с 5,4% и 5,2%, $p=0,004$), между группами ИКМП и ПМКС значимые различия отсутствовали ($p=0,6$), однако при ПМКС этот тип фиброза значимо чаще выявлялся в межжелудочковой перегородке (МЖП) по сравнению с ДКМП (6% в сравнении с 2,7%, $p=0,04$). Очаговый интерстициальный фиброз значимо чаще выявлялся при ДКМП по сравнению с ИКМП и ПМКС (54,1% в сравнении с 5,4% и 8,4%, $p=0,003$ и $p=0,004$). Значимые различия по частоте этого типа фиброза между группами

ИКМП и ПМКС отсутствовали ($p=0,6$). Периваскулярный фиброз значительно чаще выявлялся при ДКМП, чем при ИКМП и ПМКС ($p=0,04$ и $p=0,003$), помимо этого при ДКМП и ИКМП этот тип фиброза значительно чаще выявлялся в ЛЖ, чем в МЖП ($p=0,03$ и $p=0,04$).

Диффузный интерстициальный фиброз с очагами заместительного фиброза наблюдался только при ПМКС, что позволяет считать этот тип фиброза характерным для данной КМП. Очаговый интерстициальный фиброз с очагами заместительного фиброза значительно чаще наблюдался при ПМКС по сравнению с ДКМП и ИКМП ($p=0,003$ и $p=0,0001$). Мелкоочаговый заместительный фиброз наблюдался во всех случаях ИКМП и значительно чаще, чем при ДКМП и ИКМП, что позволяет считать его характерным типом фиброза для данного состояния. Крупноочаговый заместительный фиброз значительно чаще наблюдался при ИКМП, чем при ДКМП и ПМКС ($p=0,003$ и $p=0,002$). Выявлены особенности локализации фиброза в различных отделах миокарда: при ДКМП значительно чаще наблюдалась преимущественно мидмуральная локализация фиброза по сравнению с ИКМП (25,7% в сравнении с 2,7%, $p=0,0001$) и ПМКС (8%, $p=0,001$), а при ПМКС чаще наблюдался трансмуральный фиброз (24%), чем при ДКМП (5,7%, $p=0,002$) и ИКМП (2,7%, $p=0,001$). Было выявлено значимое увеличение площади фиброза ЛЖ в группе ПМКС после имплантации ПУ ($p=0,02$), и в то же время уменьшение площади фиброза в группе ПМКС в МЖП после имплантации ПУЖ и выполнения клапанных коррекций ($p=0,001$, $p=0,02$).

Исследование взаимосвязи белка ST-2 в крови с площадью фиброза в сердце. Белок ST-2 (syndecan binding protein, синдекан-связывающий белок или стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2) является членом семейства рецепторов интерлейкина-1 (ИЛ-1). При гипоксическом повреждении или механическом растяжении миокарда происходит активация гена, приводящая к увеличению уровня циркулирующей растворимой изоформы белка ST-2, являющегося предиктором высокого риска неблагоприятных исходов кардиологических заболеваний с развитием сердечной недостаточности и/или кардиогенной смерти [В. Ку, 2011].

В нашем исследовании корреляционный анализ показал наличие тесной связи между уровнем белка ST-2 в крови с площадью фиброза ЛЖ ($r=0,72$, $p=0,002$) и характером фиброза (очаговый заместительный склероз в сравнении с интерстициальным фиброзом) ($r=0,72$, $p=0,049$). Корреляционная взаимосвязь средней силы была выявлена между концентрацией ST-2 и наличием очагового заместительного фиброза ($r=0,56$; $p=0,042$). Также была выявлена сильная корреляция между площадью фиброза ЛЖ и наличием заместительного фиброза ($r=0,70$; $p=0,001$). Различные уровни ST-2 были выявлены в группах пациентов с ХСН, сформированных по преобладанию определенного типа фиброза миокарда. Медиана уровня белка ST-2 была значительно выше у пациентов

с очаговым заместительным фиброзом (41 [21,4-71,0] нг/мл) по сравнению с пациентами с интерстициальным фиброзом (156,8 [58,2-271,4] нг/мл) ($p=0,002$).

У пациентов с ИКМП уровень белка ST-2 был значимо выше, чем у пациентов с ДКМП. Площадь фиброза миокарда была значимо выше у пациентов с ИКМП ($p=0,036$) (таблица 3).

Таблица 3. – Показатели фиброза миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью ишемической и неишемической этиологии

Показатели	Локализация (Me, 25-75 процентиль)		Значение p
	ДКМП	ИКМП	
Уровень ST-2, нг/мл	36,8 (27,5-57,6)	69,3 (29,8-85,9)	0,036
Площадь фиброза миокарда, мкм ²	10295 (4278-28742)	25580 (1809-42214)	0,025

Характеристика морфологического ремоделирования миокарда донорских сердец. Было выполнено 277 биопсий миокарда 136 пациентам, что в среднем составило по 2 биопсии на человека. Адекватными и достаточными для морфологической интерпретации были 276/277 (99,6%) ЭМБ. В 152/276 ЭМБ (55,1%) не было выявлено признаков клеточного и/или гуморального отторжения (0R, AMR0). Слабое клеточное отторжение (1R), не требующее усиления иммуносупрессии, было выявлено в 71/276 случае (25,7%). Умеренное клеточное отторжение (2R), требующее усиления иммуносупрессии, было диагностировано в 41/276 случае (14,9%), тяжелое клеточное отторжение (3R) – в 3/276 случаях (1,1%). Острое клеточное отторжение в большинстве случаев встречалось в раннем послеоперационном периоде: 25 (69,4%) случаев отторжения были выявлены в ЭМБ1 (1-я неделя после ТС), 7 (19,4%) случаев отторжения – в ЭМБ2 (2 неделя – 1 месяц после ТС). Еще 3 случая отторжения были диагностированы в ЭМБ3 и один случай в ЭМБ4. Гуморальное отторжение (ГО) имело место в 10 (5,1%) ЭМБ от 7 пациентов. В ЭМБ также наблюдали: раннее посттрансплантационное ишемическое повреждение и ишемическое повреждение в стадии заживления – 35 (13%) и 6 (2,2%) случаев соответственно. В 56 (20,1%) ЭМБ диагностировали также Quilty effect: типа А – в 16 (28,5%) случаях, типа В – в 40 (71,5) случаях из 56. Не было выявлено четкой зависимости между наличием и типом Quilty effect и временем, прошедшим после операции ($p=0,652$), наличием и степенью выраженности эпизодов острого клеточного отторжения ($p=0,421$). Среди прочих изменений, не связанных с отторжением и не требующих коррекции терапии, встречались: интерстициальный отек – 16,0% (43), интерстициальные геморрагии – 8,6% (23), тромбы – 5,6% (15), полосы пересокращения – 23,5% (63), телескопирование мелких артерий – 3,4% (9), интраваскулярные лимфоциты – 2,2% (6), жировые клетки – 1,5% (4).

Количество капилляров в ЭМБ2 в общей группе пациентов значимо уменьшилось с $67,6 \pm 10,6$ до $64,6 \pm 10,2$ ($p=0,02$), в ЭМБ3 количество капилляров также уменьшалось, однако изменение не было статистически значимым

(62,5±9,1, p=0,18). Не было выявлено значимых различий по количеству капилляров между ЭМБ1 и ЭМБ3. Внутри исследуемых групп значимые различия по количеству капилляров отсутствовали. В основной группе и группе отторжения имело место уменьшение количества капилляров, а в группе реабилитации – увеличение, однако различия не были статистически значимыми. Межгрупповое сравнение показало значимые различия лишь в ЭМБ3 между группами реабилитации и отторжения (65,4±9,9 и 61,0±5,3, p=0,02). Площадь кардиомиоцитов в общей группе во всех ЭМБ значимо не отличалась, отмечалось ее уменьшение в ЭМБ3. Не было значимых различий и внутри исследуемых групп. Имелись значимые различия в площади миокарда в ЭМБ2 между группой реабилитации и основной группой (47654±5704 и 55533±7296, p=0,006). Площадь соединительной ткани (СТ) значимо увеличивалась в общей группе в ЭМБ2 и ЭМБ3 (p<0,05), однако внутри исследуемых групп, а также между ними значимых различий не имелось, хотя в каждой группе в последовательных ЭМБ площадь СТ увеличивалась.

Диаметр кардиомиоцитов значимо увеличивался в каждом последующем ЭМБ в общей группе (p<0,05), диаметр миоцитов в ЭМБ3 по сравнению с ЭМБ1 увеличился в 1,3 раза (17,4±1,7 в сравнении с 22,4±2,6). Внутри исследуемых групп отмечалось увеличение диаметра кардиомиоцитов, однако различия не были статистически значимыми. Также имелись значимые различия между ЭМБ2 в основной группе и группе отторжения (p=0,02).

Диаметр ядер кардиомиоцитов значимо отличался лишь в общей группе между ЭМБ1 и ЭМБ2 (5,0±0,5 в сравнении с 5,9±0,6, p=0,00001), а также между ЭМБ1 и ЭМБ3 (5,0±0,5 в сравнении с 5,9±0,4, p=0,0008). Хотя во всех исследуемых группах диаметр ядер увеличивался, внутри исследуемых групп, а также между ними значимых различий не имелось. Была выявлена слабая обратная связь между площадью СТ и количеством капилляров в ЭМБ2 в общей группе (r=-0,35, p<0,05). Между другими параметрами значимых корреляционных связей выявлено не было. Также отсутствовала корреляционная связь исследуемых параметров с возрастом, за исключением площади фиброза в ЭМБ2 (r=0,36, p<0,05).

Характеристика выживаемости и непосредственных причин смерти после ТС. Всего умер 41/150 (27,3%) пациент, из них мужчин – 33/41 (80,5%), женщин – 8/41 (19,5%). По данным анализа выживаемости по методу Каплана–Мейера в течение первого месяца после операции из 150 трансплантированных пациентов умерли 20/41 (48,8%), из них 4/20 (20%) умерли в течение первых суток после операции (из них 3 – интраоперационно). В течение первого года после операции (исключая умерших в первый месяц) умерло 11/41 (26,8%) пациентов. После первого года умерло 10/41 (24,4%) пациентов. Таким образом, в течение первого года после операции умерли 75,6% (31/41)

пациентов. Общая продолжительность периода наблюдения за пациентами составляла от 1 дня до 6,5 лет (медиана – 1161 день или 3,1 года), а выживаемость за 5 лет наблюдения – 69,2% (41 пациент). В группах пациентов с ДКМП, ПМКС и ИКМП кумулятивная выживаемость составила 73,6%, 72,0 и 69,8% соответственно. Статистически значимых различий по выживаемости между указанными группами выявлено не было ($p=0,27$, $\chi^2=2,6$). Структура причин смерти представлена в таблице 4.

Таблица 4. – Структура причин смерти и их распределение в зависимости от времени, прошедшего после ТС

Причина смерти		Количество случаев	Время, прошедшее после ТС, дни			
			0-30	30-180	180-360	>360
Инфекции	Сепсис	10 (18,5%)	9 (30,8%)	1 (12,5%)	–	–
	Аспергиллез	3 (11,1%)	2 (15,4%)	1 (12,5%)	–	–
	Грипп (H1/swain)	2 (7,4%)	1 (7,7%)	1 (12,5%)	–	–
	Пневмония	3 (7,4%)	2 (15,4%)	1 (%)	–	–
	Инфекционный эндокардит	1 (%)	–	–	–	1 (%)
Отторжение		10 (22,2%)	–	2 (12,5%)	4 (66,7%)	4 (%)
Кровотечение		4 (14,8%)	3 (23,1%)	1 (12,5%)	–	–
Острая сердечная недостаточность		4 (11,1%)	–	2 (25%)	2 (33,3%)	–
Печеночная недостаточность		1 (3,7%)	1 (7,7%)	–	–	–
СПТ		1 (%)	–	–	1 (%)	–
Инфаркт мозга		1 (%)	–	–	–	1 (%)
Причина неизвестна		1 (3,7%)	–	1 (12,5%)	–	–
Всего		41 (100%)	18 (100%)	10 (100%)	7 (100%)	6 (100%)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Определена частота основных форм патологии сердца с дилатацией полостей, послуживших причиной для трансплантации сердца. Выявлено увеличение доли воспалительных кардиомиопатий после морфологического исследования в 3,8 раза: с 6,4% (20/314) до 24,5% (77/314). Были выявлены не диагностированные на клиническом этапе исследования нозологические формы, такие как постмиокардитический кардиосклероз, хроническая ревматическая болезнь сердца, гигантоклеточный миокардит, лимфоцитарный миокардит и саркоидоз, способные рецидивировать в пересаженном сердце, в 27,1% (85/314) случаев. Верифицированы и уточнены нозологии новообразований сердца (лейомиома и первичная В-крупноклеточная лимфома). Установлена общая частота расхождения дооперационных клинических диагнозов и послеоперационных морфологических диагнозов, которая составила 26,4% (83 случая из 314) [3, 4, 5, 6, 8, 15, 16, 17, 18, 23].

2. Определены типы фиброза при основных нозологических формах дилатации полостей сердца: при ДКМП значимо чаще выявляется диффузный интерстициальный фиброз, чем при ИКМП ($p=0,004$) и ПМКС ($p=0,004$); очаговый интерстициальный фиброз значимо чаще выявлялся при ДКМП по сравнению с ИКМП и ПМКС ($p=0,03$ и $p=0,04$ соответственно); периваскулярный фиброз значимо чаще выявлялся при ДКМП ($p=0,004$) и при ИКМП ($p=0,004$) по сравнению с ПМКС ($p=0,09$). Диффузный интерстициальный фиброз с очагами заместительного фиброза и очаговый интерстициальный фиброз с очагами заместительного фиброза наблюдался почти исключительно при ПМКС ($p=0,003$ и $p=0,0001$), что позволяет считать эти типы фиброза характерными для данной КМП. Мелкоочаговый заместительный фиброз наблюдается почти исключительно при ИКМП ($p=0,0001$), что позволяет считать его характерным типом фиброза для данного заболевания. Крупноочаговый заместительный фиброз значимо чаще наблюдается при ИКМП ($p=0,003$), чем при ДКМП и ПМКС. При ИКМП значимо чаще выявляется липоматоз в рубцовой соединительной ткани, чем при ДКМП ($p=0,03$). Очаговый липоматоз миокарда значимо чаще наблюдался при ПМКС, чем при ДКМП и ИКМП ($p=0,02$ в обоих случаях). При ДКМП значимо чаще наблюдается мидмуральная локализация фиброза по сравнению с ИКМП ($p=0,0001$) и ПМКС ($p=0,001$), а при ПМКС чаще наблюдается трансмуральный фиброз, чем при ДКМП ($p=0,002$) и ИКМП ($p=0,001$) [5, 7, 10, 14, 21].

3. Установлена сильная корреляционная связь между уровнем белка ST-2 в крови, площадью фиброза ЛЖ ($r=0,72$, $p=0,002$) и характером фиброза (очаговый заместительный склероз в сравнении с интерстициальным фиброзом) ($r=0,72$, $p=0,049$). Установлена корреляционная взаимосвязь средней силы между уровнем ST-2 и наличием очагового заместительного фиброза ($r=0,56$; $p=0,042$), а также корреляционная взаимосвязь между площадью фиброза ЛЖ и наличием заместительного фиброза ($r_{\tau 6}=0,70$; $p=0,001$). Уровень ST-2 был значимо выше у пациентов с очаговым заместительным фиброзом (медиана 156,8 [58,2-271,4] нг/мл) по сравнению с пациентами с интерстициальным фиброзом (медиана 41 [21,4-71,0] нг/мл) ($p=0,002$). Пациенты с ИКМП имеют статистически значимо более высокий уровень белка ST-2 в крови по сравнению с пациентами с ДКМП (69,3 [29,8-85,9] в сравнении с 36,8 [7,5-57,6], $p=0,036$) [1, 2, 20].

4. Установлено значимое уменьшение количества капилляров в миокарде пересаженных сердец в динамике у пациентов, не проходивших реабилитацию после трансплантации сердца или имевших кризы отторжения (с 67,6±10,6 до 62,5±9,1; $p=0,02$ и с 68,3±10,1 до 61,0±5,3, соответственно), и значимое увеличение количества капилляров в миокарде у пациентов, проходивших реабилитацию (с 62,45±10,3 до 65,4±9,9; $p=0,04$), со статистически значимым

различием между группой реабилитации и остальными двумя группами в конце наблюдения ($p=0,02$ и $p=0,03$ соответственно). Установлено значимое увеличение диаметра кардиомиоцитов в динамике у пациентов, не проходивших реабилитацию или имевших кризы отторжения (с $17,4\pm 1,7$ мкм до $22,4\pm 2,6$ мкм; $p=0,02$ и с $16,5\pm 1,8$ мкм до $22,5\pm 1,6$ мкм; $p=0,01$, соответственно), а у пациентов группы реабилитации статистически значимые изменения диаметра кардиомиоцитов отсутствовали ($17,2\pm 2,3$ мкм и $17,5\pm 3,3$ мкм; $p=0,9$). Также были выявлены статистически значимые различия между группой реабилитации и двумя остальными группами в конце наблюдения ($p=0,03$ и $p=0,04$ соответственно). Площадь фиброза в миокарде значимо увеличивалась в динамике у пациентов всех трех исследуемых групп (с 2530 ± 1099 до 5129 ± 2649 в группе пациентов, не проходивших реабилитацию, с 2685 ± 1109 до 4817 ± 1834 в группе отторжения, с 2760 ± 1307 до 6547 ± 3062 в группе реабилитации; $p=0,03$, $p=0,04$ и $p=0,04$ соответственно), однако статистически значимые различия между самими группами отсутствовали ($p=0,3$, $p=0,4$ и $p=0,2$ соответственно) [7, 12, 13, 19, 22].

5. Определена общая выживаемость пациентов за 6,5 лет наблюдения, которая составила 69,2%. Не выявлено статистически значимых различий по выживаемости между пациентами с ДКМП (кумулятивная выживаемость 73,6%), ИКМП (кумулятивная выживаемость 72,0%) и ПМКС (кумулятивная выживаемость 69,8%) ($p=0,27$, $\chi^2=2,6$). Установлены непосредственные причины смерти пациентов после ортотопической трансплантации сердца: инфекционные осложнения (46% случаев), отторжение (24% случаев), острая сердечная недостаточность (10% случаев) и кровотечение (10% случаев). В течение первых 30 дней после операции трансплантации сердца наступило 43,9% от всех летальных исходов. Летальные инфекции протекали на фоне иммуносупрессивной терапии и характеризовались полиэтиологичностью, манифестацией в виде септикопиемии и поражением сердечного аллографта. Все летальные исходы, связанные с отторжением, были обусловлены нарушениями приема иммуносупрессивных препаратов и имели место в отдаленном послеоперационном периоде [6, 9, 11].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Морфологическую оценку эксплантированного сердца и эндомиокардиальных биоптатов следует осуществлять посредством применения разработанных инструкций по применению.

2. Целесообразно выполнять исследование сывороточного ST-2 пациентам до ТС для дифференциальной диагностики кардиомиопатий.

3. Рекомендуются проведение медицинской реабилитации пациентам после ТС для улучшения результатов морфологического ремоделирования сердца.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых журналах

1. Суджаева, О. А. Динамика состояния микроциркуляторного русла после трансплантации сердца при разных способах физической реабилитации / О. А. Суджаева, О. А. Юдина, А. З. Смоленский // Кардиология в Беларуси. – 2014. – № 1. – С. 42–50.

2. Взаимосвязь патоморфологических, эхокардиографических и лабораторных показателей у пациентов с терминальной сердечной недостаточностью / Е. К. Курлянская, О. А. Юдина, М. Г. Колядка, Т. Л. Денисевич, А. З. Смоленский, Ю. П. Островский // Кардиология в Беларуси. – 2016. – Т. 8, № 5. – С. 673–680.

3. Хирургические вмешательства у пациентов с первичными злокачественными опухолями сердца / В. В. Андрущук, Ю. П. Островский, В. В. Жарков, А. В. Валентюкевич, Л. Г. Шестакова, О. А. Юдина, Т. В. Ильина, С. Г. Омельченко, С. А. Курганович, А. З. Смоленский // Новости хирургии. – 2017. – Т. 25, № 1. – С. 60–70.

4. Heart transplantation in the treatment of primary non-operable cardiac tumors / U. U. Andrushchuk, Y. P. Ostrovsky, A. V. Valentsiukevich, L. G. Shestakova, S. G. Amelchanka, V. G. Krutau, O. A. Yudina, P. F. Chernoglaz, I. I. Grinchuk, A. Smalenski // Kardiochir. i Torakochirurgia Pol. – 2017. – Vol. 14, № 4. – P. 271–279.

5. Смоленский, А. З. Особенности предтрансплантационной патологии миокарда у лиц, перенесших ортотопическую трансплантацию сердца / А. З. Смоленский, О. А. Юдина // Здоровоохранение. – 2018. – № 1. – С. 16–21.

6. Диагностика изолированного саркоидоза сердца / Е. Л. Трисветова, О. А. Юдина, А. З. Смоленский, Е. Д. Черствый // Арх. патологии. – 2019. – Т. 81, № 1. – С. 57–64.

7. Смоленский, А. З. Оценка морфологических изменений миокарда донорских сердец в эндомикардиальных биопсиях / А. З. Смоленский, О. А. Юдина // Мед. новости. – 2019. – № 3. – С. 49–53.

Публикации в сборниках научных трудов и материалах конференций, конгрессов

8. Смоленский, А. З. Результаты морфологического сопоставления пре- и посттрансплантационной патологии на материале эксплантированных сердец лиц, перенесших ортотопическую трансплантацию сердца [Электронный ресурс] / А. З. Смоленский // Молодежь в науке – 2013 : материалы Междунар. науч. конф., Минск, 19–22 нояб. 2013 г. / Нац. акад. наук Беларуси. – Минск, 2013. – С. 568–571. – Режим доступа: http://smu-nanb.by/sites/smu-nanb.com/files/news/files/_%D0%9C%D0%9D-2013.pdf. – Дата доступа: 04.09.2018.

9. Смоленский, А. З. Морфологические особенности трансплантации сердца / А. З. Смоленский, О. А. Юдина // Современные диагностические технологии на службе медицины : сб. науч. тр. к 25-летию Мин. консультац.-диагност. центра / Мин. консультац.-диагност. центр ; под ред. Е. Л. Трисветовой, И. Н. Пономаренко. – Минск, 2014. – С. 142–150.

10. Смоленский, А. З. Сравнительная анатомическая характеристика сердец, эксплантированных при ортотопической трансплантации сердца / А. З. Смоленский, О. А. Юдина // Морфология – медицинской науке и практике : сб. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 85-летию со дня рождения заслуж. деятеля науки Респ. Беларусь, лауреата гос. премии Респ. Беларусь, проф., д-ра мед. наук П. И. Лобко, Минск, 23–24 окт. 2014 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т, Белорус. науч. о-во морфологов ; под ред. П. Г. Пивченко. – Минск, 2014. – С. 223–225.

11. Смоленский, А. З. Анализ причин смерти пациентов после трансплантации сердца в Республике Беларусь / А. З. Смоленский, О. А. Юдина // Современные подходы в клинико-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека : шестые науч. чтения, посвящ. памяти чл.-корр. РАМН, заслуж. деятеля науки РФ, проф. О. К. Хмельницкого : сб. науч. тр. Всерос. конф. с междунар. участием, С.-Петерб., 9–10 окт. 2015 г. / М-во здравоохранения Рос. Федерации, Северо-Запад. гос. мед. ун-т им. И. И. Мечникова, Рос. о-во патологоанатомов ; редкол.: Н. М. Хмельницкая, И. Н. Чупров, В. А. Котов. – СПб., 2015. – С. 296–300.

12. Смоленский, А. З. Особенности реакций отторжения сердечного трансплантата по данным эндомикардиальных биопсий / А. З. Смоленский, О. А. Юдина // Научная конференция с международным участием «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии» : сб. науч. тр., Москва, 6–7 апр. 2016 г. / Федер. агентство науч. орг. [и др.] ; редкол.: О. В. Макарова [и др.]. – М., 2016. – С. 166–167.

13. Характеристика состояния микроциркуляторного русла в разные сроки после ортотопической трансплантации сердца по данным эндомикардиальной биопсии / О. А. Суджаева, Ю. П. Островский, О. А. Юдина, А. З. Смоленский // Кардиомиопатии: современные методы диагностики и лечения : материалы респ. науч.-практ. конф., Минск, 24 марта 2016 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Кардиология», Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск, 2016. – С. 97–106.

14. Юдина, О. А. Морфологические особенности фиброза миокарда при ортотопической трансплантации сердца / О. А. Юдина, А. З. Смоленский // Прижизненная морфологическая диагностика наиболее частых и социально значимых заболеваний человека (современные направления, пути совершенствования и инновационные технологии) : материалы III Респ. съезда

патологоанатомов с междунар. участием, Витебск, 20–21 окт. 2016 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Витеб. гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т ; редкол.: А. Т. Щастный [и др.]. – Витебск, 2016. – С. 83–85.

15. Смоленский, А. З. Характеристика малых аномалий в сердцах, эксплантированных при ортотопической трансплантации / А. З. Смоленский, О. А. Юдина // Материалы V съезда Российского общества патологоанатомов с международным участием, Челябинск, 1–4 июня 2017 г. / Рос. о-во патологоанатомов, Южно-Урал. гос. мед. ун-т ; редкол.: О. В. Макарова [и др.]. – Челябинск, 2017. – С. 303–304.

16. Первичные опухоли сердца в материале Городского клинического патологоанатомического бюро г. Минска / О. Р. Анискевич, Н. С. Анискевич, А. З. Смоленский, О. А. Юдина // X Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии памяти академика Н. Н. Трапезникова, Сочи, 23–25 апр. 2018 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онкол. журн. – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 43–44.

17. Смоленский, А. З. Дифференциальная диагностика лимфомы и воспалительной псевдоопухоли сердца / А. З. Смоленский, О. Р. Анискевич, О. А. Юдина // Материалы Первого Международного Форума онкологии и радиологии, Москва, 23–28 сент. 2018 г. – [Опубл. в журн.] Исслед. и практика в медицине. – 2018. – Т. 5, спец. вып. 2. – С. 243.

Тезисы докладов

18. The structure of pre-transplant heart disease in Belarus / S. Rjabceva, O. Yudina, A. Smolensky, Y. Ostrowskiy, P. Yudin, M. Vozmitel // ESP Abstracts 2013, Lisbon, 31 Aug. – 4 Sept. 2013. – [Publ.] Virchows Arch. – 2013. – Vol. 463, № 2. – P. 194–195. – Abstr. PS-08-005.

19. Суджаева, О. А. Динамика васкуляризации миокарда в разные сроки после ортотопической трансплантации сердца / О. А. Суджаева, О. А. Юдина, А. З. Смоленский // III Евразийский конгресс кардиологов : прогр.-тез., Москва, 20–21 февр. 2014 г. / Рос. кардиол. науч.-произв. комплекс М-ва здравоохранения РФ [и др.]. – М., 2014. – С. 23.

20. Elevated levels of ST-2 are linked with prognostic pathomorphological parameters of heart fibrosis in patients with severe heart failure / A. K. Kurlianskaya, Y. P. Ostrovsky, M. G. Koliadko, O. A. Uchina, T. L. Denisevich, S. Di Somma, I. I. Russkich, T. A. Trofimova, A. Z. Smolensky // Abstracts of the Heart Failure Congress 2014 and the 1st World Congress on Acute Heart Failure, Athens, 17–20 May 2014. – [Publ.] Eur. J. of Heart Fail. – 2014. – Vol. 16, suppl. 2. – P. 237. – Abstr. P1263.

21. Morphological and functional features of left ventricular remodeling after ventricular assist devices support / V. Krachak, A. Smalenski, L. Shestakova, O. Yudina, D. Krachak // Abstracts of the Heart Failure 2017 and the 4th World

Congress on Acute Heart Failure, Paris, 29 Apr. – 2 May 2017. – [Publ.] Eur. J. of Heart Fail. – 2017. – Vol. 19, suppl. 1. – P. 281. – Abstr. P1145.

Инструкции по применению

22. Метод морфологической оценки эндомиокардиальных биоптатов : инструкция по применению № 0530615 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 18.06.2015 / УО «Белорус. гос. мед. ун-т», УЗ «Город. клин. патологоанатом. бюро»; Т. А. Летковская, О. А. Юдина, А. З. Смоленский. – Минск, 2015. – 15 с.

23. Метод морфологической оценки эксплантированного сердца : инструкция по применению № 0520615 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 18.06.2015 / УО «Белорус. гос. мед. ун-т», УЗ «Город. клин. патологоанатом. бюро»; Т. А. Летковская, О. А. Юдина, А. З. Смоленский. – Минск, 2015. – 15 с.

Смаленскі Андрэй Зянонавіч

Марфалагічныя асаблівасці сэрца пры артатапічнай трансплантацыі

Ключавыя словы: трансплантацыя сэрца, эксплантаванае сэрца, рэцыпіент, эндаміякардыяльная біяпсія, кардыяміяпатыя, непрымманне, міякард, рэмадэліраванне, фіброз міякарда.

Мэта даследавання: удасканаленне дыягностыкі перытрансплантацыйнай кардыяпаталогіі шляхам устанаўлення характару марфалагічных змяненняў сэрца пры артатапічнай трансплантацыі.

Аб’ект даследавання: 314 сэрцаў рэцыпіентаў, эксплантаваных у ходзе аперацыі трансплантацыі сэрца; марфаметрычнае даследаванне міякарда 150 эксплантаваных сэрцаў; 277 эндаміякардыяльных біяптатаў; матэрыялы 20 аўтапсійных даследаванняў памерлых пасля аперацыі трансплантацыі сэрца; 327 біяпсійных картаў.

Метады даследавання: марфалагічныя, марфаметрычныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: вызначана частата формаў паталогіі сэрца з дылатацыяй камер, якія сталі падставай для трансплантацыі сэрца. Устаноўлена частата разыходжання датрансплантацыйнага клінічнага і паталагаанатамічнага дыягназаў. Упершыню пры розных відах кардыяміяпатыі вызначаны асноўныя тыпы фіброзу міякарда і ўстаноўлена залежнасць паміж тыпам, плошчай фіброзу і ўзроўнем бялку ST-2 у крыві рэцыпіентаў. Вызначаны параметры марфалагічнага рэмадэліравання сэрца ў эндаміякардыяльных біяптатах донарскіх сэрцаў пры рэакцыях непрымання і пасля правядзення курсу рэабілітацыі. Устаноўлены непасрэчныя прычыны смерці пацыентаў і выяўлены асаблівасці смяротных зыходаў у розныя тэрміны пасля трансплантацыі сэрца.

Рэкамендацыі па выкарыстанні. Распрацаваны і ўкаранёны ў практычную ахову здароўя метады даследавання эксплантаванага сэрца і эндаміякардыяльных біяптатаў перасаджанага сэрца. Выкананне эндаміякардыяльнай біяпсіі на даоперацыйным этапе дазволіць удакладніць дыягназ і тактыку вядзення пацыентаў. Вызначэнне тыпу фіброзу міякарда і яго плошчы дазволіць праводзіць дыферэнцыяльную дыягностыку тыпаў кардыяміяпатый.

Галіна прымянення: паталагічная анатомія, судовая медыцына, кардыялогія і кардыяхірургія

РЕЗЮМЕ

Смоленский Андрей Зенонович Морфологические особенности сердца при ортотопической трансплантации

Ключевые слова: трансплантация сердца, эксплантированное сердце, реципиент, эндомиокардиальная биопсия, кардиомиопатия, отторжение, миокард, ремоделирование, фиброз миокарда.

Цель исследования: совершенствование диагностики перитрансплантационной кардиопатологии путем установления характера морфологических изменений сердца при ортотопической трансплантации.

Объект исследования: 314 сердец реципиентов, эксплантированных при операции трансплантации сердца; морфометрическое исследование миокарда 150 эксплантированных сердец; 277 эндомиокардиальных биоптатов; материалы 20 аутопсийных исследований умерших после операции трансплантации сердца; 327 биопсийных карт.

Методы исследования: морфологические, морфометрические, статистические.

Полученные результаты и их новизна: определена частота форм патологии сердца с дилатацией камер, ставших поводом для трансплантации сердца. Установлена частота расхождения дотрансплантационных клинического и патологоанатомического диагнозов. Впервые при различных видах кардиомиопатий определены основные типы фиброза миокарда и установлена зависимость между типом, площадью фиброза и уровнем белка ST-2 в крови реципиентов. Определены параметры морфологического ремоделирования сердца в эндомиокардиальных биоптатах донорских сердец при реакциях отторжения и после проведения курса реабилитации. Установлены непосредственные причины смерти пациентов и выявлены особенности летальных исходов в различные сроки после трансплантации сердца.

Рекомендации по использованию. Разработаны и внедрены в практическое здравоохранение методы исследования эксплантированного сердца и эндомиокардиальных биоптатов пересаженного сердца. Выполнение эндомиокардиальной биопсии на дооперационном этапе позволит уточнить диагноз и тактику ведения пациентов. Определение типа фиброза миокарда и его площади позволит проводить дифференциальную диагностику типов кардиомиопатий.

Область применения: патологическая анатомия, судебная медицина, кардиология и кардиохирургия.

SUMMARY

Smolensky Andrey Zenonovich

Morphological features of the heart during orthotopic transplantation

Key words: heart transplantation, explanted heart, recipient, endomyocardial biopsy, cardiomyopathy, rejection, myocardial remodeling, myocardial fibrosis.

Objective: to improve the diagnosis of peritransplantation cardiopathology by determination of the nature of morphological changes in the heart during orthotopic transplantation.

Subject of inquiry: 314 hearts of recipients explanted during heart transplantation procedure; morphometric evaluation of myocardium of 150 explanted hearts; 277 endomyocardial biopsies; materials of 20 autopsy cases of patients died after heart transplantation; 327 biopsy case reports.

Research methods: morphological, morphometric, statistical.

The obtained results and their novelty: determined the frequency of forms of heart pathology with chamber dilation which became the reason for heart transplantation. Discrepancy rate between pre-transplant clinical and pathology diagnoses was established. For the first time main types of myocardial fibrosis in various types of cardiomyopathy were determined and the relationship between the type, area of fibrosis and the level of ST-2 protein in the blood of recipients was established. The parameters of morphological remodeling of the heart in endomyocardial biopsies of donor hearts during rejection reactions and after a course of rehabilitation were determined. The direct causes of death of patients were established and the features of fatal outcomes in various periods after heart transplantation were revealed.

Recommendations for use. Research methods for the explanted heart and endomyocardial biopsies of the transplanted heart have been developed and implemented in practical healthcare. Performing an endomyocardial biopsy at the preoperative stage will help clarify the diagnosis and guide management of patients. Determining the type of myocardial fibrosis and its area will allow to differentiate various types of cardiomyopathies.

Scope: pathological anatomy, forensic medicine, cardiology and cardiac surgery.

Подписано в печать 05.08.20. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Херох office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,43. Тираж 60 экз. Заказ 374.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.