

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права
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 2024

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: **Серов Роман Андреевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением патологической анатомии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения России

Шумовец Вадим Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кардиохирургическим отделением № 3 государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 31 мая 2024 года в 11.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.03 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; e-mail: uchsovnet@bsmu.by; телефон 8(017) 302 16 21.

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

Автореферат разослан 30 апреля 2024 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.03
кандидат медицинских наук, доцент



Т.А. Летковская

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация сердца (ТС) является единственным оптимальным методом лечения пациентов с терминальной сердечной недостаточностью, который позволяет увеличить продолжительность жизни и улучшить ее качество [Ю.П. Островский, 2009]. Спектр нозологий для ТС представлен кардиомиопатиями, ИБС и пороками сердца [D. Chambers et al., 2021]. Дифференциальная диагностика кардиомиопатий до ТС затруднена вследствие однотипных клинических и/или морфологических проявлений [S. Neumans, 2023]. Это обусловлено сходными патогенетическими механизмами развития каждого заболевания и наличием коморбидной патологии у пациентов [Д.А. Соколов, 2019]. Вследствие этого важен поиск новых дифференциально-диагностических морфологических критериев, необходимых для разграничения патологических процессов в миокарде.

Морфологическое сопровождение ТС играет важную роль. Оно включает исследование биопсийного материала из различных структур сердца реципиента до операции, эксплантированного сердца в целом, эндомикардиальных биоптатов имплантированного сердца. Публикации по данной теме немногочисленны, освещают обозначенные вопросы фрагментарно и противоречиво [A. Porsari et al., 2023]. Отсутствуют критерии и стандарты описания, вырезки и исследования биопсийного и операционного материала, нет единых подходов к формированию общего заключения по исследованному материалу.

Единичные публикации по результатам аутопсийного исследования умерших реципиентов 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 [B. SanrománBudiño, 2004].

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 тем ГНТП «Новые технологии диагностики, лечения и профилактики 2011-2015» «Разработать и внедрить способ ранней диагностики и профилактики болезни коронарных артерий трансплантированного сердца», № государственной

регистрации 20131480 и ГНТП «Методы оказания медицинской помощи 2016-2020» «Разработать и внедрить метод диагностики васкулопатий трансплантата различного генеза в ранние и отдаленные сроки после ортотопической трансплантации сердца» № государственной регистрации 20164416.

Цель и задачи исследования

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

Задачи исследования

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

2. Выявить основные типы фиброза и корреляционные взаимосвязи между уровнем белка ST2 в сыворотке крови, типом и площадью фиброза при различных заболеваниях сердца с терминальной сердечной недостаточностью.

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

4. Оценить влияние реакций отторжения и медицинской реабилитации реципиентов после трансплантации сердца на морфологические характеристики миокарда имплантированного сердца.

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

Объект исследования: сердца реципиентов, эндомикардиальные биоптаты сердец доноров, аутопсии умерших реципиентов 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. Показано, что морфологическое исследование эксплантированных сердец позволяет выявить воспалительные кардиомиопатии (а именно, гигантоклеточный миокардит, лимфоцитарный миокардит и саркоидоз), недиагностированные клинически в предтрансплантационном периоде и способные рецидивировать в имплантированном сердце. Установлена частота расхождения предоперационных клинических и послеоперационных патоморфологических диагнозов.

2. Впервые установлены качественные и количественные характеристики различных типов фиброза в эксплантированных сердцах при основных формах сердечной патологии, являющихся показаниями к трансплантации сердца. Установлены положительные корреляционные связи между уровнем белка ST2 в крови с площадью фиброза левого желудочка, типом фиброза и наличием очагового заместительного фиброза. Сильная корреляционная связь выявлена между площадью фиброза левого желудочка и типом сердечной патологии (дилатационная кардиомиопатия в сравнении с ишемической кардиомиопатией) в эксплантированных сердцах, что позволило провести дифференциальную диагностику между ИКМП и ДКМП у лиц с терминальной сердечной недостаточностью.

3. Впервые установлены морфологические особенности кардиомиоцитов, сосудистого компонента и интерстиция миокарда при ремоделировании имплантированного сердца у реципиентов. Показано, что проведение медицинской реабилитации пациентов с имплантированным сердцем в послеоперационном периоде положительно влияет на процессы ремоделирования миокарда и характеризуется увеличением количества капилляров и отсутствием гипертрофии кардиомиоцитов.

4. Впервые в Республике Беларусь 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 реципиентов после трансплантации сердца.

Положения, выносимые на защиту

1. Морфологическое исследование эксплантированного сердца позволяет выявить реципиентов с воспалительной и поствоспалительной дилатацией полостей сердца, клинически нераспознанные заболевания, меняющие тактику ведения пациентов на посттрансплантационном этапе. Тип 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 ST2, уровень которого в крови зависит от площади, типа и этиологии кардиосклероза.

3. Морфологическое ремоделирование миокарда имплантированного сердца заключается в уменьшении количества капилляров на единицу площади миокарда, увеличении площади соединительной ткани и гипертрофии

кардиомиоцитов. Медицинская реабилитация реципиентов после трансплантации сердца сопровождается адаптивными морфологическими изменениями в миокарде имплантированного сердца в виде улучшения его васкуляризации за счет увеличения количества капилляров на единицу площади миокарда без развития гипертрофии кардиомиоцитов.

4. Выживаемость реципиентов 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

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 эндомиокардиальных биопсий, медицинские карты стационарного больного, протоколы вскрытий), проведено 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, вклад соискателя – 60-80%. При непосредственном участии автора 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 эндомиокардиальных 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 17 устных и стендовых докладов на заседаниях Минского городского общества патологоанатомов (2013-2016); ежегодных научных сессиях УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, 2014-2022); 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, 1-4 июня 2017); III съезде патологоанатомов Республики Беларусь (Витебск, 20-21 октября 2016); Всероссийской конференции с международным участием «Современные подходы в клинко-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека» (Санкт-Петербург, 9-10 октября 2015); научной конференции с международным участием «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии» (Москва, 6-7 апреля 2016); конференции с международным участием «10 лет трансплантации сердца в Республике Беларусь» (Минск, 15 февраля 2019); V Российском национальном конгрессе с международным участием «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 27-29 сентября 2021); IV съезде патологоанатомов Республики Беларусь (Минск, 24-25 марта 2022); Конгрессе с международным участием «Инновационная кардиология» (Минск, 20-21 октября 2022).

Инструкции на методы морфологической оценки эксплантированного сердца и эндомикардиальных биоптатов внедрены в практическую деятельность учреждений здравоохранения «Городское клиническое патологоанатомическое бюро», «Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро», «Могилевское областное 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» (13 актов внедрения).

Опубликованность результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 25 печатных работ, из них 8 статей в рецензируемых научных журналах в соответствии с пунктом 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (4,6 авторских листа), 10 статей в сборниках трудов, 5 тезисов докладов на международных, республиканских съездах и конференциях, 2 инструкции по применению.

Структура и объем диссертации

Текст диссертации изложен на 149 страницах машинописного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, результатов собственных исследований, обсуждения результатов исследования, списка использованной литературы, включающего 12 русскоязычных и 182 иностранных источников, и списка публикаций соискателя по теме диссертации, включающего 25 печатных работ. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 34 рисунками, составляющими 24 страницы.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы исследования. Исследованы 314 сердец, эксплантированных при операции ТС в РНПЦ «Кардиология» в 2009-2017 гг., из которых в 150 был определен тип фиброза миокарда и его морфометрические характеристики; 276 эндомиокардиальных биоптатов из 136 имплантированных сердец; материалы 20 аутопсийных исследований умерших реципиентов после операции ТС. Группу сравнения составили не использованные для трансплантации сердца 50 умерших доноров с бьющимся сердцем, 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 про- и ретроспективного поперечного (одномоментного) аналитического, сравнительного (случай-контроль) исследования и включало следующие этапы:

1. Анализ предтрансплантационной патологии, включающий сопоставление клинических данных с результатами патоморфологического исследования ЭС.

2. Анализ и характеристика изменений, выявленных в ЭМБ реципиентов с учетом кризов отторжения и реабилитации после ТС.

3. Анализ непосредственных причин смерти реципиентов, 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 ЭС проводили по разработанному нами и утвержденному МЗ Республики Беларусь протоколу макроскопического исследования [25–А]. При микроскопическом исследовании ЭС и ЭМБ использовали также разработанную нами инструкцию [24–А]. В работе применяли ИГХ исследование. Использовали микроскоп Leica DM2500 для световой микроскопии. Количественную характеристику фиброза миокарда ЭС определяли путем морфометрического подсчета площади соединительной ткани в 10 случайных полях зрения (увеличение $\times 100$, окраска по Массону). Микроциркуляцию в миокарде ЭС оценивали путем подсчета количества капилляров в поперечных срезах в 5 случайных полях зрения (увеличение $\times 200$). Количественную характеристику фиброза и микроциркуляции в ЭМБ анализировали путем подсчета площади соединительной ткани и количества капилляров в поперечных срезах в 10 полях зрения (увеличение $\times 400$, окраска MSB).

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

Статистический анализ был проведен с использованием программы Statistica 10. 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 критерия t-Стьюдента. Уровень достоверной вероятности принимали при $p < 0,05$. Иллюстрации микропрепаратов выполняли с использованием цифровой фотокамеры Leica DFC450C.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика основных форм патологии сердца с дилатацией полостей. Направительным диагнозом на ТС в 95,2% (299/314) случаев явились КМП. Специфические КМП, такие как ИКМП, ПМКС, уремиическая, аритмогенная и дисгормональная КМП, составили 39,2% (123/314). С клиническим диагнозом ДКМП до ТС были 56,1% (176/314) эксплантированных сердец. Невоспалительные КМП (ДКМП и ИКМП) на дооперационном этапе составили 93,6% (290/314), воспалительные КМП – 6,4% (20/314). Оба пациента с первичными новообразованиями сердца до ТС не имели 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). Частота воспалительных КМП возросла в 3,9 раза с 6,4% (20/314) до 24,5% (77/314) случаев, а частота ПМКС в 4,9 раза – с 3,8% (12/314) до 18,5% (58/314) случаев. Был уточнен характер новообразований сердца: лейомиома и диффузная В-крупноклеточная лимфома. Были диагностированы клинически не распознанные нозологии: ГМК, ЛМК, кальциноз АоК, изолированный саркоидоз сердца. Общая частота расхождения до- и послеоперационных диагнозов составила 25,8% (81/314).

Таблица 1 – Сравнительная характеристика клинических и морфологических диагнозов пациентов после ТС (n=314)

В клиническом диагнозе		После патоморфологического исследования		
Нозология	Количество случаев (%)	Нозология	Количество случаев (%)	В диагнозе (%)
ДКМП	176 (56,1)	ДКМП ПМКС ИКМП ЛМК ГМК ХРБС Саркоидоз Кальциноз АоК	130 (73,9) 31 (17,6) 5 (2,8) 4 (2,3) 2 (1,1) 2 (1,1) 1 (0,6) 1 (0,6)	142 (45,2)
ИКМП	102 (32,5)	ИКМП ПМКС ДКМП ЛМК Кальциноз АоК ХРБС ГМК	75 (73,5) 12 (11,8) 10 (9,8) 2 (2,0) 1 (1,0) 1 (1,0) 1 (1,0)	80 (25,5)
ПМКС	12 (3,8)	ПМКС	12 (100)	58 (18,5)
ХРБС	7 (2,2)	ХРБС Кальциноз АоК	6 (85,7) 1 (14,3)	9 (2,9)
Новообразование	2 (0,6)	Лейомиома Лимфома	1 (50) 1 (50)	2 (0,6)
Уремическая КМП	2 (0,6)	Уремическая КМП	2 (100)	2 (0,6)
Острый инфаркт миокарда	2 (0,6)	Острый инфаркт миокарда	2 (100)	2 (0,6)
ВПС	2 (0,6)	ВПС ДКМП	1 (50) 1 (50)	1 (0,3)
ГКМП	2 (0,6)	ГКМП ПМКС	1 (50) 1 (50)	1 (0,3)
АКМП	1 (0,3)	АКМП	1 (100)	1 (0,3)
Дисгормональная КМП	1 (0,3)	Дисгормональная КМП	1 (100)	1 (0,3)
Токсическая КМП	1 (0,3)	Токсическая КМП	1 (100)	1 (0,3)
Портальная КМП	1 (0,3)	Портальная КМП	1 (100)	1 (0,3)
Лимфоцитарный миокардит (ЛМК)	1 (0,3)	ПМКС	1 (100)	6 (1,9)
Рестриктивная КМП	1 (0,3)	ПМКС	1 (100)	–
Некомпактный миокард	1 (0,3)	ДКМП	1 (100)	–
Гигантоклеточный миокардит	–	–	–	3 (1,0)
Кальциноз АоК	–	–	–	3 (1,0)
Саркоидоз	–	–	–	1 (0,3)
Всего	314 (100)			314 (100)

Средний возраст пациентов с ДКМП составил 43,3±13,4 лет (мужчин – 44,7±12,5 лет; женщин – 32,9±16,0 лет). Средний возраст пациентов с ИКМП

составил $54,8 \pm 7,5$ лет (мужчин – $54,8 \pm 7,6$ лет; женщин – 54 ± 0 лет). Средний возраст пациентов с ПМКС составил $36,9 \pm 14,5$ лет (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 ($p=0,02$, $p=0,02$, $p=0,03$). Различные инвазивные вмешательства, как «хирургический мост» перед ТС, были выполнены 34,1% (107/314) реципиентам. Реципиентам с ДКМП и ИКМП чаще выполняли корректирующие операции (протезирование и пластика) на клапанах сердца (23/107 и 22/107 соответственно) в сравнении с пациентами с ПМКС (12/106; $p=0,01$, $p=0,01$). Пациентам с ИКМП чаще выполняли операции, направленные на восстановление или улучшение коронарного кровотока (шунтирование или стентирование, 33/107), чем пациентам с ДКМП и ПМКС (0/107 и 2/107 соответственно; $p=0,0$, $p=0,0001$). Осложнения после оперативных вмешательств, проведенных до ТС у 107 пациентов в качестве «хирургического моста», были выявлены в ЭС при морфологическом исследовании в 10,3% (11/107). 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 67,6% (96/142) случаев масса сердца находилась в пределах 400-600 г; в 19,7% (28/142) случаев масса сердца находилась в пределах 600-900 г; в 2,8% (4/142) случаев масса сердца превышала 1000 г.

В 27,5% (39/142) пациентам с ДКМП до ТС выполняли различные оперативные вмешательства, которые в 53,9% (21/39) случаев были комплексными и включали в себя несколько различных компонентов (например: ПТК+ПМК+ПУЖ). Оперативные вмешательства на КА (КШ и КС) не выполняли ни в одном случае, в том числе тем 4 пациентам, которым до ТС был выставлен диагноз «ИКМП». Клапанные коррекции (ПТК, ПМК, ПрМК, ПрАоК), которые были самыми частыми оперативными вмешательствами, выполняли пациентам в 59,0% (23/39). Следующим по частоте вмешательством была установка ЭКС (11/39; 28,2%) и ПУЖ (10/39; 25,6%).

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 6,3% (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% случаев (80/80) имело место атеросклеротическое поражение одной и более крупных КА (ПКА, ПМЖВ или ОВ), которое в 100% (80/80) случаев было гемодинамически значимым (стеноз $\geq 75\%$ просвета). В 67,5% (54/80) случаев имело место сочетанное поражение крупных ветвей КА. Между количеством пораженных атеросклерозом КА и возрастом пациентов была выявлена положительная корреляционная связь средней силы ($r=0,61$). В 52,5% (42/80) случаев пациентам выполняли различные оперативные вмешательства. В 57,1% (24/42) случаев эти вмешательства были комплексными и включали в себя несколько различных компонентов. Оперативные вмешательства на КА (КШ и КС), выполняемые в 78,6% (33/42) случаев, были самыми частыми вмешательствами. Клапанные коррекции (ПТК, ПМК, ПрМК, ПрАоК), выполняемые в 52,4% (22/42) случаев, были вторыми по частоте оперативными вмешательствами. Следующим по частоте вмешательством была установка ПУЖ – ее выполняли 21,4% (9/42) пациентов.

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 ПМЖВ (возраст 33, 35, 45, 47 и 49 лет), степень сужения просвета не превышала 50%. В 29,3% (17/58) случаев пациентам выполняли различные оперативные вмешательства. В 70,6% (12/17) случаев эти вмешательства включали в себя несколько различных компонентов. Средняя масса сердца при ДКМП составила $525,9 \pm 142,3$ г, при ИКМП – $533,9 \pm 105,6$ г, и при ПМКС – $525,0 \pm 136,8$ г, при этом значимые различия между данными группами отсутствовали (ДКМП-ИКМП $p=0,81$; ДКМП-ПМКС $p=0,85$; ИКМП-ПМКС $p=0,80$). Были выявлены значимые различия по массе сердца при ДКМП при отсутствии вмешательств и при использовании ПУ: при использовании ПУ масса сердца была ниже, чем в случаях без их использования до ТС ($485,7 \pm 163,9$ и $536,7 \pm 132,3$ соответственно, $p=0,001$).

В 67,2% (211/314) ЭС выявлено 399 малых аномалий. МАС в большинстве сердец были сочетанными по камерам (80,1%), чем изолированными в одной из камер (19,9%; $p=0,001$); среднее количество МАС в одном сердце составило $1,9 \pm 1,0$. МАС значимо чаще встречались в ПЖ (58,3%) и ЛЖ (43,7%), чем в ПП (4,4%) ($p=0,001$). В ЛП МАС не были выявлены. Среднее количество МАС в одном сердце в левых камерах было значимо меньше ($0,7 \pm 0,2$) по сравнению с правыми камерами ($1,0 \pm 0,6$; $p=0,001$). Количество и тип МАС не имели значимой связи с типом КМП.

Однако в 0,6% (2/314) случаях вследствие структурных аномалий строения стенки сосудов сердца МАС стали основой технических проблем, приведших к интраоперационному кровотечению.

Особенности фиброза при основных типах изучаемой сердечной патологии. Были выявлены различные типы фиброза миокарда ЛЖ и МЖП (таблица 2).

Таблица 2 – Частота выявления различных типов фиброза миокарда при основных 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%, 5,4% и 5,2% соответственно; $p=0,004$), между группами ИКМП и ПМКС значимые различия отсутствовали ($p=0,6$). Однако при ПМКС этот тип фиброза значимо чаще выявлялся в МЖП по сравнению с ДКМП (6% и 2,7% соответственно; $p=0,04$). Очаговый интерстициальный фиброз значимо чаще выявлялся при ДКМП по сравнению с ИКМП и ПМКС (54,1%, 5,4% и 8,4% соответственно; $p=0,003$ и $p=0,004$). Значимые различия по частоте этого типа фиброза между группами ИКМП и ПМКС отсутствовали ($p=0,6$). Периваскулярный фиброз значимо чаще выявлялся при ДКМП, чем при ИКМП и ПМКС (52,9%, 37,8% и 5,9% соответственно; $p=0,04$ и $p=0,003$). Помимо этого, при ДКМП и ИКМП этот тип фиброза значимо чаще выявлялся в ЛЖ, чем в МЖП ($p=0,03$ и $p=0,04$), а при ПМКС частота выявления периваскулярного фиброза в ЛЖ и МЖП была сопоставимой.

Диффузный интерстициальный фиброз с очагами заместительного фиброза наблюдался только при ПМКС, что позволяет считать этот тип фиброза характерным для данной этиологии КМП. Очаговый интерстициальный фиброз с очагами заместительного фиброза значимо чаще наблюдался при ПМКС по сравнению с ДКМП и ИКМП (74,3%, 4,3% и 2,7%

соответственно; $p=0,003$ и $p=0,0001$). Мелкоочаговый заместительный фиброз наблюдался во всех случаях ИКМП и значимо чаще, чем при ДКМП и ИКМП, что позволяет считать его характерным типом фиброза для данного состояния. Крупноочаговый заместительный фиброз значимо чаще наблюдался при ИКМП, чем при ДКМП и ПМКС (35,1%, 5,7% и 4,1% соответственно; $p=0,003$ и $p=0,002$). Также при ИКМП значимо чаще выявлялся липоматоз в рубцовой соединительной ткани, чем при ДКМП (10,8% и 1,4%; $p=0,02$), а при ПМКС этот тип фиброза не обнаруживался. В то же время очаговый липоматоз миокарда значимо чаще наблюдался при ПМКС, чем при ДКМП и ИКМП (60,7%, 28,6% и 21,4% соответственно; $p=0,02$, $p=0,01$). Значимые различия по частоте выявления мелкоочагового заместительного фиброза миокарда между тремя группами отсутствовали ($p=0,5$, $p=0,6$ и $p=0,1$). 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 ПУ и выполнения клапанных коррекций ($p=0,001$ и $p=0,02$).

Связь между уровнем ST2 в крови и патоморфологическими показателями фиброза левого желудочка при хронической сердечной недостаточности. Белок ST2 (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 ST2, 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 ST2 в крови с площадью фиброза ЛЖ ($r=0,72$; $p=0,002$) и типом фиброза (очаговый заместительный склероз в сравнении с интерстициальным фиброзом) ($r=0,72$; $p=0,049$). Корреляционная взаимосвязь средней силы была выявлена между концентрацией ST2 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 ST2 были выявлены в группах пациентов с ХСН, сформированных по преобладанию определенного типа фиброза миокарда. Медиана уровня белка ST2 была значимо 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 ST2 был значимо выше, чем у пациентов

с ДКМП (таблица 3.26). Площадь фиброза миокарда была значимо выше у пациентов с ИКМП ($p=0,036$) (таблица 3).

Таблица 3 – Лабораторные и морфологические характеристики фиброза миокарда у реципиентов с сердечной недостаточностью ишемической и неишемической этиологии

Показатели	Локализация (Ме, 25-75 перцентиль)		Значение р
	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

Особенности ремоделирования миокарда имплантированных сердец.

Было выполнено 276 эндомиокардиальных биопсий (ЭМБ) по 4 фрагмента эндомиокарда в каждой биопсии в различные сроки после ТС 136 реципиентам, что составило в среднем 2,0 биопсии на человека. Все биоптаты были достаточными по объему и информативными для морфологической интерпретации. В большинстве случаев (80,4%; 222/276) в ЭМБ было диагностировано 0R или 1R, не требующие усиления иммуносупрессии. ОКО (1R, 2R, 3R) 10,9% (25/276) имело место в раннем послеоперационном периоде и в первой по счету ЭМБ (1-я неделя после ТС), в 2,5% (7/276) в ЭМБ2 (2 неделя-1 месяц после ТС), в 1,5% (4/276) ОКО выявлено в ЭМБ3 и ЭМБ4. Наблюдали также ГО как изолировано так и в сочетании с умеренным или тяжелым ОКО. В ЭМБ также наблюдали: раннее посттрансплантационное ишемическое повреждение и ишемическое повреждение в стадии заживления. Место предыдущей биопсии в большинстве случаев выявлялось в ЭМБ2 (10 случаев) и в ЭМБ3 (5 случаев). Случаи вирусных инфекций в ЭМБ были представлены верифицированными парвовирусом В19 и цитомегаловирусом.

Наиболее частой гистологической находкой в ЭМБ являлся Quilty effect. Quilty effect не относится к отторжению, но в случаях Quilty effect типа В требует тщательной дифференциальной диагностики с ОКО. Сложности также представляли случаи сочетания Quilty effect и ОКО. Нами не выявлено зависимости между наличием и типом Quilty effect, временем, прошедшим после ТС ($p=0,652$), наличием и степенью выраженности эпизодов ОКО ($p=0,421$). Среди прочих изменений, не связанных с отторжением и не требующих коррекции терапии, встречались: интерстициальный отек (43), интерстициальные геморрагии (23), тромбы (15), полосы пересокращения (63), телескопирование мелких артерий (9), интраваскулярные лимфоциты (6), жировые клетки (4).

Количество капилляров в общей группе уменьшалось в каждом последующем биоптате: с $67,6 \pm 10,6$ (в ЭМБ1) до $64,6 \pm 10,2$ (в ЭМБ2; $p=0,02$) и до $62,5 \pm 9,1$ (в ЭМБ3; $p=0,18$). 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 ($65,4 \pm 9,9$ и $61,0 \pm 5,3$, $p=0,02$). 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 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 каждой последующей ЭМБ в общей группе ($p < 0,05$), диаметр КМЦ в ЭМБ3 по сравнению с ЭМБ1 увеличился в 1,3 раза ($22,4 \pm 2,6$ и $17,4 \pm 1,7$; $p=0,02$). Внутри исследуемых групп отмечалось увеличение диаметра КМЦ, однако различия не были статистически значимыми. Также имелись значимые различия между ЭМБ2 в основной группе и группе отторжения ($p=0,02$). Диаметр ядер КМЦ значимо отличался лишь в общей группе между ЭМБ1 и ЭМБ2 ($5,0 \pm 0,5$ и $5,9 \pm 0,6$; $p=0,00001$), а также между ЭМБ1 и ЭМБ3 ($5,0 \pm 0,5$ и $5,9 \pm 0,4$; $p=0,0008$). 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 ($r=0,36$, $p < 0,05$).

Анализ выживаемости и непосредственных причин смерти после ТС. Реципиенты умерли в 27,3% (41/150) случаях (мужчин – 33 (80,5%), женщин – 8 (19,5%)). По данным анализа выживаемости по методу Каплана–Мейера в течение первого месяца после ТС наступило 46,3% (19/41) летальных исходов, из них 9,8% (4/41) – в течение первых суток после операции (3 интраоперационно). В течение первого года после ТС наступило 75,6% (31/41) летальных исходов, а после первого года – 24,4% (10/41). Общая продолжительность периода наблюдения за пациентами составляла 1 день – 6,5 года (медиана – 1161 день), 1-месячная выживаемость составила 86,7%; 3-месячная – 84%; 6-месячная – 82%, 1-летняя – 79,3%; 2-летняя – 77,3%; 3-летняя – 74,4%; 4-летняя – 74,4%; 5-летняя – 71,2%. Общая выживаемость за 6,5 лет наблюдения составила 69,2%. Кумулятивная выживаемость реципиентов с ДКМП (15/41), ПМКС (8/41) и ИКМП (11/41), ставшими показаниями для ТС, составила 73,6%, 72,0% и 69,8% соответственно. Статистических различий по выживаемости между указанными группами реципиентов выявлено не было ($p=0,27$, $\chi^2=2,6$).

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 3,85 раза: с 6,4% (20/314) до 24,5% (77/314), не диагностированные у части реципиентов 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 24,5% (77/314) случаев. Верифицированы новообразования сердца (лейомиома и первичная В-крупноклеточная лимфома). Установлена общая частота расхождения дооперационных клинических диагнозов и послеоперационных морфологических диагнозов, которая составила 25,8% (81/314) [3–А, 4–А, 5–А, 6–А, 9–А, 16–А, 17–А, 18–А, 19–А, 20–А, 25–А].

2. Определены типы кардиального фиброза при основных нозологических формах, протекающих с дилатацией полостей сердца: при ДКМП значимо чаще выявлялся 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 преимущественно при ПМКС ($p=0,003$ и $p=0,0001$), что позволяет считать эти типы фиброза характерным для данной КМП. Мелкоочаговый заместительный фиброз наблюдался преимущественно при ИКМП ($p=0,0001$), что позволяет считать его характерным типом фиброза для данного заболевания. Крупноочаговый заместительный фиброз значимо чаще наблюдался при ИКМП ($p=0,003$), чем при ДКМП и ПМКС. При ИКМП значимо чаще выявлялся 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 наблюдалась мидмуральная локализация фиброза по сравнению с ИКМП ($p=0,0001$) и ПМКС ($p=0,001$), а при ПМКС чаще наблюдался трансмуральный фиброз, чем при ДКМП ($p=0,002$) и ИКМП ($p=0,001$) [5–А, 11–А, 15–А, 23–А].

3. Установлена сильная корреляционная связь между уровнем белка ST2 в крови, площадью фиброза ЛЖ ($r=0,72$, $p=0,002$) и характером кардиального фиброза (очаговый заместительный склероз в сравнении с интерстициальным фиброзом) ($r=0,72$, $p=0,049$). Установлена корреляционная взаимосвязь средней силы между уровнем ST2 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 ST2 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 имели статистически значимо более высокий уровень белка ST2 в крови по сравнению с пациентами с ДКМП (69,3 [29,8-85,9] в сравнении с 36,8 [7,5-57,6], $p=0,036$) [2–А, 22–А].

4. Установлено значимое уменьшение количества капилляров в миокарде имплантированных сердец в динамике у реципиентов, не проходивших медицинскую реабилитацию или имевших кризы отторжения (с $67,6 \pm 10,6$ до $62,5 \pm 9,1$, $p=0,02$ и с $68,3 \pm 10,1$ до $61,0 \pm 5,3$, $p=0,02$ соответственно), и значимое увеличение количества капилляров у реципиентов, проходивших медицинскую реабилитацию (с $62,5 \pm 10,3$ до $65,4 \pm 9,9$, $p=0,04$), со статистически значимым различием между группой реабилитации и остальными группами в конце наблюдения ($p=0,02$ и $p=0,03$, соответственно). Установлено значимое увеличение диаметра кардиомиоцитов в динамике у реципиентов, 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 остальными группами в конце наблюдения ($p=0,03$ и $p=0,04$, соответственно). Площадь кардиального фиброза значимо увеличивалась в динамике у реципиентов всех трех исследуемых групп (с 2530 ± 1099 до 5129 ± 2649 в группе реципиентов, не проходивших медицинскую реабилитацию, с 2685 ± 1109 до 4817 ± 1834 в группе отторжения и 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) [1–А, 7–А, 13–А, 14–А, 21–А, 24–А].

5. Определена общая выживаемость пациентов за 6,5 года наблюдения, которая составила 69,2%. Не выявлено статистически значимых различий по выживаемости между реципиентами 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 реципиентов после трансплантации сердца: инфекционные осложнения (46,3% случаев), отторжение (14,6% случаев), внезапная сердечная смерть (19,5% случаев) и кровотечение (9,8% случаев). В течение первых 30 дней после операции трансплантации сердца наступило 46,3% от всех летальных исходов. Летальные инфекции протекали на фоне иммуносупрессивной терапии и характеризовались полиэтиологичностью, манифестацией в виде септикопиемии и поражением сердечного аллогraftа. Все летальные исходы, связанные с отторжением, были обусловлены нарушениями приема иммуносупрессивных препаратов и имели место в отдаленном послеоперационном периоде [8–А, 10–А, 12–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Для стандартизации диагностики предтрансплантационной патологии сердца следует использовать разработанную и утвержденную МЗ РБ инструкцию «Метод морфологической оценки эксплантированного сердца» [25–А].

2. Для стандартизации оценки реакций отторжения в имплантированном сердце следует использовать разработанную и утвержденную МЗ РБ инструкцию «Метод морфологической оценки эндомикардиальных биоптатов» [24–А].

3. Патоморфологическая диагностика таких заболеваний сердца, как лимфоцитарный и гигантоклеточный миокардиты, саркоидоз и новообразования, важна для ведения пациентов на посттрансплантационном этапе, поскольку эти заболевания могут рецидивировать в имплантированном сердце.

4. Определение уровня белка ST2, типа фиброза миокарда и его распространенности (площади) позволяет в трудных случаях дифференцировать такие заболевания, как ДКМП, ИКМП и ПМКС, что необходимо для выбора тактики ведения пациентов с возможностью применения «терапевтического» и (или) различных вариантов «хирургического моста».

5. Положительные морфологические изменения миокарда имплантированного сердца у реципиентов, проходивших курс медицинской реабилитации, позволяют рекомендовать её всем реципиентам, не имеющим противопоказаний.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых журналах

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

8–А. Смоленский, А. З. Непосредственные причины смерти реципиентов после ортотопической трансплантации сердца в Республике Беларусь / А. З. Смоленский, О. А. Юдина // Кардиология в Беларуси. – 2021. – Т. 13, № 5. – С. 668–681.

Публикации в сборниках научных трудов и материалах конференций, конгрессов

9–А. 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.

10–А. 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.

11–А. 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.

12–А. 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.-кор. РАМН, заслуж. деятеля науки РФ, проф. О. К. Хмельницкого : сб. науч. тр. Всерос. конф. с междунар. участием, С.-Петербург, 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.

13–А. 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.

14–А. 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.

15–А. 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.

16–А. 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.

17–А. 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.

18–А. 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.

19–А. Смоленский, А. З. Анализ качества дооперационной диагностики патологии сердца при его ортотопической трансплантации / А. З. Смоленский, О. Р. Анискевич, О. А. Юдина // Материалы V российского национального конгресса трансплантологов с международным участием, Москва, 27–29 сент. 2021 г. – [Опубл. в журн.] Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23, спец. вып. – С. 49.

Тезисы докладов

20–А. 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.

21–А. 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.

22–А. 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. Udina, 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.

23–А. 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

24–А. 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.

25–А. 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.

РЭЗІЮМЭ

Смаленскі Андрэй Зянонавіч

Марфалагічныя асаблівасці сэрца пры артатапічнай трансплантацыі

Ключавыя словы: трансплантацыя сэрца, эксплантаванае сэрца, рэцыпіент, эндаміякардыяльная біяпсія, кардыяміяпатыя, адрыванне, міякард, рэмадэляванне, фіброз міякарда

Мэта даследавання: удасканаленне дыягностыкі перытрансплантацыйнай кардыяпаталогіі шляхам устанавлення 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; 276 эндаміякардыяльных біяптатаў; матэрыялы 20 аутапсійных даследаванняў памерлых пасля аперацыі трансплантацыі сэрца.

Метады даследавання: марфалагічныя, марфаметрычныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: вызначана частата формаў паталогіі сэрца з дылатацыйнай камер, якія сталі падставай для трансплантацыі сэрца. Устаноўлена частата разыходжання даоперацыйнага клінічнага і паталаганатамічнага дыягназаў. Упершыню пры розных відах кардыяміяпатыі вызначаны асноўныя тыпы фіброзу міякарда і ўстаноўлена сувязь паміж тыпам, плошчай фіброзу і ўзроўнем бялку ST2 у крыві рэцыпіентаў. Вызначаны параметры марфалагічнага рэмадэлявання сэрца ў эндаміякардыяльных біяптатах донарскіх сэрцаў пры рэакцыях адрывання і пасля правядзення курсу медыцынскай рэабілітацыі. Устаноўлены непасрэдыя 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.

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; 276 эндомиокардиальных биоптатов; материалы 20 аутопсийных исследований умерших после операции трансплантации сердца.

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 ST2 в крови реципиентов. Определены параметры морфологического ремоделирования сердца в эндомиокардиальных биоптатах донорских сердец при реакциях отторжения и после проведения курса медицинской 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.

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 determine the nature of morphological changes in the myocardium during orthotopic heart transplantation to improve the diagnosis of peritransplantation cardiopathology.

Subject of inquiry: 314 hearts of recipients explanted during heart transplantation; 276 endomyocardial biopsies; materials of 20 autopsy cases of patients died after heart transplantation.

Research methods: morphological, morphometric, statistical.

The obtained results and their novelty: the frequency of forms of heart pathology with chamber dilation which became the reason for heart transplantation was determined. 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 ST2 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 medical 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 _____. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Херох Марафон Бизнес».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. _____. Уч.-изд. л. _____. Тираж 60 экз. Заказ _____.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.