

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, доцента, заведующего  
кардиохирургическим отделением № 2 государственного учреждения  
«Республиканский научно-практический центр «Кардиология»  
на диссертационную работу Смоленского Андрея Зеноновича  
«Морфологические особенности сердца при ортотопической  
трансплантации», представленную на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия  
в совет по защите диссертаций Д 03.18.03 при учреждении образования  
«Белорусский государственный медицинский университет»**

**Соответствие диссертации специальностям и отрасли науки, по  
которым она представлена к защите**

Диссертация Смоленского Андрея Зеноновича «Морфологические особенности сердца при ортотопической трансплантации» по цели, задачам, содержанию, методам исследования, полученным результатам и положениям, выносимым на защиту, соответствует специальности 14.03.02 – патологическая анатомия и отрасли 14.00.00 – «Медицинские науки».

### **Актуальность темы диссертации**

Трансплантация сердца применяется у пациентов с терминальной сердечной недостаточностью на той стадии заболевания, когда исчерпаны все медикаментозные и немедикаментозные возможности ее лечения. Она до сих пор является «золотым стандартом» в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), несмотря на прогресс в результатах применения систем механической поддержки кровообращения. Хотя выполняются и другие хирургические операции с целью лечения основной патологии, приведшей к ХСН, а спектр данных оперативных пособий широк коррекция на клапанах сердца, коронарных артериях и миокарде желудочков не всегда приводит к улучшению состояния пациентов. При анализе различных баз данных до 1/3 реципиентов в различные сроки перед трансплантацией сердца имели выполненное то или иное хирургическое вмешательство.

Правильно установленный диагноз у пациентов с терминальной ХСН важен не только для определения прогноза, но и выбора метода лечения. А морфологически дилатационный фенотип кардиомиопатии с сохранной или сниженной фракцией выброса может развиваться при множестве заболеваний миокарда или системных процессах. Современные методы лабораторной и

инструментальной диагностики позволяют в большинстве случаев установить правильный диагноз, однако окончательно установление этиологической причины заболевания миокарда происходит при морфологическом исследовании эксплантированного сердца. В большинстве случаев морфологическое исследование позволяет лишь уточнить или подтвердить данные клинических исследований, но иногда, как например в случаях опухолей сердца, является единственным методом окончательной диагностики заболевания. В тоже время частота расхождения клинического и морфологического диагнозов по данным разных исследователей составляет от 5 до 46 %.

Своевременно подтвержденный диагноз воспалительной кардиомиопатии, которая развилась в исходе миокардита, постмиокардитического кардиосклероза, саркоидоза и некоторых инфекционных заболеваний, может отодвинуть срок либо вообще исключить выполнение трансплантации сердца, поскольку в большинстве случаев данные заболевания поддаются консервативному и/или хирургическому лечению.

Миокард состоит из двух основных компонентов: кардиомиоцитов и интерстиция. Первые составляют основную массу миокарда, а интерстиций играет ключевую роль в их питании. Он состоит из эндотелиальных, гладкомышечных и плазматических клеток, а также лимфоцитов и моноцитов. Фибробласты являются преобладающими неэндотелиальными клетками интерстиция. Патологическое ремоделирование сердца при ХСН ассоциировано с повышенной гибелью миоцитов, что приводит к снижению сократимости миокарда, принимая во внимание неспособность кардиомиоцитов взрослого сердца к пролиферации. Фиброз представляет собой типовую реакцию на тканевое повреждение, направленную на обеспечение структурной поддержки поврежденной и ослабленной области. С этой точки зрения локальный фиброз в зоне повреждения является адаптивным механизмом. Но именно уменьшение массы кардиомиоцитов и нарастанием массы миокардиального фиброза ответственны за контрактильную дисфункцию сердца в целом, что клинически проявляется симптомами сердечной недостаточности.

Иммунная реакция реципиента против сердца донора была лимитирующей на начальных этапах развития трансплантологии. Однако даже сейчас при применении современных препаратов и многокомпонентных схем изучение иммунных клеточных и гуморальных реакций по результатам эндомиокардиальной биопсии является стандартом контроля адекватности проводимой иммунносупрессии.

Гипертрофия миокарда, которая развивается после трансплантации сердца считается универсальным явлением, которое происходит во всех пересаженных сердцах и со временем нарастает. Одной из физиологических причин развития гипертрофии миокарда является денервация донорского сердца

и увеличения в нем конечного диастолического давления. Эта хроническая нагрузка объемом и может вызвать гипертрофию. Так же в сердце реципиента со временем происходят и другие патологические изменения, ответственные за его нормальную или ухудшающуюся функцию.

Накопленный опыт с момента выполнения первой трансплантации сердца в Республике Беларусь в 2009 г. позволяет систематизировать результаты как морфологического изучения эксплантированных сердец, так обширного массива выполненных эндмиокардиальных биопсий с целью повышения эффективности лечения пациентов с терминальной стадией ХСН.

Все вышесказанное свидетельствует об актуальности диссертационной работы Смоленского А.З., целью которой являлась совершенствование диагностики патологии сердца при его трансплантации путем установления характера морфологических изменений как сердца реципиента, а затем в посттрансплантационном периоде и сердца донора.

#### **Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту**

Диссертантом у пациентов с дилатационным фенотипом кардиомиопатии определена структура основных форм патологии миокарда, которые явились показанием для проведения операции пересадки сердца. Впервые установлена частота расхождения предоперационных клинических и послеоперационных патоморфологических диагнозов, которая составила 25,8 %. Морфологически клинический диагноз ДКМП был подтвержден в 73,9% случаев, а ИКМП - в 73,5% случаев. Продемонстрировано, что проведение морфологического исследования эксплантированных сердец позволяет выявить не диагностированные до трансплантации сердца или уточнить форму воспалительной кардиомиопатии, которые в 24,5 % способны рецидивировать и в имплантированном сердце (в т.ч. гигантоклеточный миокардит, лимфоцитарный миокардит и саркоидоз). Предлагаемая стратегия верификации диагноза учитывает и отдаленный прогноз у пациентов после трансплантации сердца.

В проведенном исследовании биоптатов эксплантированных сердец при основных формах сердечной патологии, которые явились показаниями к трансплантации сердца, установлены качественные и количественные характеристики различных типов фиброза миокарда. Так же доказана сильная корреляционная зависимость между площадью фиброза левого желудочка и этиологией кардиомиопатии (дилатационная или ишемическая). Впервые выявлены положительные корреляционные связи между морфологическими критериями миокардиального фиброза (площадью фиброза левого желудочка, типом фиброза

миокарда, наличием очагового заместительного фиброза миокарда) и лабораторным маркером фиброза (определяемым в крови пациентов уровнем белка ST2), что позволяет провести дифференциальную диагностику между типами кардиомиопатии у лиц с терминальной сердечной недостаточностью.

Впервые определена динамика изменения морфологических характеристик кардиомиоцитов, сосудистого компонента и интерстиция миокарда в трансплантированных сердцах у реципиентов при отдаленном наблюдении.

Доказана эффективность выбранной схемы иммуносупрессивной терапии у пациентов после ортотопической трансплантации сердца, т.к. впервые установлено что в 80,4 % образцах эндомиокардиальной биопсии не было диагностировано острое клеточное и/или гуморальное отторжение (диагностированы 0R или 1R стадии).

Выявленное в исследовании увеличение количества капилляров и отсутствие гипертрофии кардиомиоцитов у пациентов, которым проводились мероприятия медицинской реабилитации в послеоперационном периоде после трансплантации сердца, впервые на морфологическом уровне доказывают положительное влияние физической реабилитации на процессы ремоделирования миокарда сердца реципиента.

Выявлено, что причины летального исхода пациентов в различные сроки после проведенной трансплантации сердца достоверно различаются по результатам аутопсий. В то же время установлено отсутствие значимых различий выживаемости между пациентами с различной этиологией дилатации полости ЛЖ (дилатационной кардиомиопатией, ишемической кардиомиопатией и постмиокардитическим кардиосклерозом).

Новизна разработок подтверждена методами морфологической оценки эксплантированного сердца и эндомиокардиальных биоптатов, которые были апробированы, утверждены и широко внедрены в практическое здравоохранение РБ.

### **Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Сформулированные в диссертационной работе Смоленского А.З. заключительные выводы и рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Они основаны на наблюдении и изучении результатов достаточного количества биопсийного материала как сердец реципиентов при их эксплантации во время операции трансплантации, а затем и сердец доноров в посттрансплантационном периоде.

Диссертационное исследование выполнено по результатам морфологического анализа 314 эксплантированных сердец пациентов, которым в период 2009-2017 гг. в РНПЦ «Кардиология» была выполнена ортотопическая трансплантация сердца. При этом, из них в миокарде 150 эксплантированных

сердец реципиентов, был определен тип фиброза и его детальные морфометрические характеристики. Группу сравнения составили результаты морфологического анализа сердец, полученные от 50 умерших доноров с бьющимся сердцем, не страдавших сердечно-сосудистой патологией, причиной смерти которых стала черепно-мозговая травма или нарушение мозгового кровообращения, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту.

Для изучения и анализа посттрансплантационных изменений миокарда в исследование включены 276 архивных и текущих эндомиокардиальных биопсий из 136 трансплантированных сердец. При изучении влияния медицинской реабилитации и острой реакции отторжения на процессы морфологического ремоделирования имплантированного сердца дополнительно были выделены 3 сравниваемые группы: в основную группу вошли результаты 60 эндомиокардиальных биопсий от 20 реципиентов, которым не проводилась реабилитация и у которых не отмечалось тяжелых кризов острого клеточного и гуморального отторжения, во вторую группу (группа реабилитации) вошли результаты 33 эндомиокардиальных биопсий от 11 реципиентов, которым проводилась программа мероприятий физической реабилитации, и в третью группу (группа отторжения) вошли результаты 27 эндомиокардиальных биопсий от 9 реципиентов, у которых в различные сроки после выполнения первой эндомиокардиальной биопсии были диагностированы кризы тяжелого острого клеточного отторжения (2R и 3R), после успешной терапии которых прошло не менее 100 дней.

Иллюстрации микропрепаратов выполняли с использованием цифровой фотокамеры Leica DFC 450C к микроскопу Leica DM2500. Все морфометрические исследования проводили при помощи программы ImageProPlus 3.0.

Клинический результат выживаемости пациентов прослежен у 150 реципиентов сердца, при этом общая продолжительность периода наблюдения составляла до 6,5 лет (медиана – 1161 день).

В работе использованы современные методы статистической обработки с применением параметрических и непараметрических методов. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 10.

Результаты выполненных исследований и разработанные на их основании практические рекомендации отражены в положениях, выносимых на защиту и в заключительных выводах.

Учитывая объем проведенных автором исследований, соответствующий методологический уровень работы с клиническими наблюдениями и инструментальными методами диагностики, применение современных методов статистического анализа, основные научные результаты, заключение и положения, выносимые на защиту, следует считать достоверными и

обоснованными.

### **Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию**

У пациентов с дилатационным фенотипом кардиомиопатии диссертантом определена структура основных форм патологии миокарда, которые явились показанием для проведения операции пересадки сердца. Впервые установлена частота расхождения предоперационных клинических и послеоперационных патоморфологических диагнозов, которая составила 25,8 %. Морфологически клинический диагноз ДКМП был подтвержден в 73,9% случаев, а ИКМП - в 73,5% случаев. Уточнены диагнозы, определены типы опухолей сердца и проанализирована частота встречаемости МАС.

Выявлено, что проведение морфологического исследования эксплантационных сердец позволяет выявить заболевания, которые в 24,5 % случаев способны рецидивировать, особенно это касается воспалительных заболеваний миокарда (в т.ч. гигантоклеточный миокардит, лимфоцитарный миокардит и саркоидоз). Более точная дооперационная диагностика этиологии ХСН и установление диагноза, вплоть до выполнения эндомиокардиальной биопсии и морфологического подтверждения, позволит изменить тактику лечения у ряда пациентов.

Выявлено, что различные хирургические вмешательства до трансплантации были выполнены у 34,1 % (107/314) реципиентов. Спектр оперативных пособий до трансплантации был широким и включал изолированные и комбинированные вмешательства (43 и 57% соответственно) на клапанных аппаратах, коронарных артериях и миокарде желудочков.

По результатам сравнительного анализа изменений морфологии сердца после применения различных методов хирургического лечения терминальной ХСН («хирургической мост») подтверждено положительное влияние на миокард имплантации систем вспомогательного кровообращения по сравнению с вмешательствами по коррекции клапанной патологии.

Продемонстрировано, что положительные корреляционные связи между морфологическими критериями миокардиального фиброза (площадью фиброза левого желудочка, типом фиброза миокарда, наличием очагового заместительного фиброза миокарда) и лабораторным маркером фиброза (определяемым в крови пациентов уровнем белка ST2) позволят повысить эффективность дифференциальной диагностики между типами кардиомиопатии у лиц с терминальной сердечной недостаточностью на дооперационном этапе. Включение биомаркеров в список обследований позволит повысить точность дооперационной диагностики, поскольку доказана сильная корреляционная зависимость между площадью фиброза левого желудочка и этиологией кардиомиопатии (дилатационная или ишемическая).

Доказано, что у пациентов после выполненной трансплантации сердца

происходит динамическое изменение морфологических характеристик кардиомиоцитов (их средний диаметр и диаметр ядра, плотность миокарда), сосудистого компонента (плотность капилляров) и интерстиция (площади соединительной ткани) в миокарде реципиентов при наблюдении в раннем и отсроченном периоде.

Практическая и социально-экономическая значимость диссертационной работы заключается в том, что внедрение стандартизации диагностики предтрансплантационной патологии сердца и оценки реакций отторжения в имплантированном сердце позволит улучшить выживаемость пациентов после выполнения трансплантации сердца. А доказательство положительного влияния физической реабилитации на морфологические изменения миокарда позволяют рекомендовать ее применение у всех пациентов.

Внедрение практических рекомендаций Инструкций на методы морфологической оценки эксплантированного сердца и эндомиокардиальных биоптатов позволит улучшить точность морфологической диагностики патологии сердца в дооперационном периоде и этапе посттрансплантационного наблюдения.

### **Опубликованность результатов диссертации в научной печати**

Опубликованность результатов научных исследований соответствует требованиям ВАК: 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. Опубликованные работы полностью написаны в соответствии с требованиями, отражают основные положения диссертации. Полученные научные результаты доложены на множестве международных конгрессов и республиканских научно-практических конференциях.

### **Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Диссертационная работа оформлена в соответствии с Постановлением ВАК Республики Беларусь и согласно инструкции по оформлению диссертации, автореферата и публикаций по теме диссертации (Постановление Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 28.02.2014 № 3 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 22.08.2022 № 5)). Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста. Работа состоит из традиционных разделов: введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав с собственными результатами и обсуждением результатов,

заклучения, библиографического списка, включающего 194 источника и Приложения. Диссертация иллюстрирована 34 рисунками, 33 таблицами.

Рукопись автореферата соответствует содержанию диссертации и включает введение, общую характеристику работы, основное содержание работы, заключение с выводами и практическими рекомендациями, список публикаций соискателя.

### **Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени кандидата медицинских наук**

Четкое обоснование актуальности темы диссертации, цели и задач исследования, самостоятельно проведенный набор материала, высокий научно-методический уровень исследований, полученные новые научные данные, их глубокий анализ и формулировка основных положений, оценка морфологических патологических изменений сердца реципиента и результатов изменения миокарда донорского сердца после выполненной трансплантации по данным эндомиокардиальной биопсии в динамике позволяют считать, что научная квалификация Смоленского Андрея Зеноновича соответствует ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертационная работа Смоленского Андрея Зеноновича «Морфологические особенности сердца при ортотопической трансплантации» соответствует специальности 14.03.02 – патологическая анатомия – и является самостоятельно выполненным, завершенным, научно-обоснованным, квалификационным исследованием.

### **Замечания**

Замечаний по работе нет.

### **Заключение**

Диссертация Смоленского Андрея Зеноновича «Морфологические особенности сердца при ортотопической трансплантации» по актуальности, объему проведенных исследований, полученным результатам, практической значимости представляет собой законченную, квалификационную, самостоятельно выполненную работу на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Соискатель Смоленский Андрей Зенонович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук за:

– определение структуры основных форм патологии миокарда у пациентов с дилатационным фенотипом кардиомиопатии, которые явились показанием для проведения ортотопической трансплантации сердца, и установлении частоты расхождения предоперационных клинических и послеоперационных



патоморфологических диагнозов;

– доказательство того, что тип фиброза миокарда левого желудочка и межжелудочковой перегородки, его распространенность и площадь являются основными морфологическими критериями дифференциальной диагностики ишемической кардиомиопатии, дилатационной кардиомиопатии и постмиокардитического кардиосклероза;

– доказательство прямой связи между морфологическими критериями миокардиального фиброза (площадью фиброза левого желудочка, типом фиброза миокарда, наличием очагового заместительного фиброза миокарда) и лабораторным маркером фиброза (определяемым в крови пациентов уровнем белка ST2), что позволяет провести дифференциальную диагностику между типами кардиомиопатии при постановке в лист ожидания трансплантации сердца пациентов с терминальной сердечной недостаточностью;

– определение динамики изменения морфологических характеристик кардиомиоцитов, сосудистого компонента и интерстиция миокарда в трансплантированных сердцах у реципиентов при отдаленном наблюдении;

– выявление частоты развития острой реакции отторжения после ортотопической трансплантации сердца и ее влияние на изменения структуры миокарда;

– доказательства на морфологическом уровне положительного влияния физической медицинской реабилитации на процессы ремоделирования миокарда сердца реципиента;

– установление достоверного отличия в причинах летальности пациентов в различные сроки после выполнения ортотопической трансплантации сердца и отсутствие влияния исходной этиологии развития хронической сердечной недостаточности на исход в отдаленном периоде.

### Официальный оппонент

доктор медицинских наук, доцент,  
заведующий кардиохирургическим  
отделением № 2 ГУ «РНПЦ «Кардиология»

**Шумовец В.В.**

« 18 » мая 2024 года

