Смоленский А.З., Юдина О.А.
Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента
Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Smolenskij A., Yudina O.
Republican Clinical Medical Center of the Administrative Department of the President
of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

Непосредственные причины смерти реципиентов после ортотопической трансплантации сердца в Республике Беларусь

Immediate Causes of Death of Recipients after Orthotopic Heart
Transplantation in the Republic of Belarus

Резюме

Введение. В научной литературе недостаточно внимания уделено такому важному источнику информации, позволяющему судить об эффективности работы многопрофильного коллектива специалистов, вовлеченного в процесс оказания трансплантологической помощи, как аутопсийное исследование умерших после трансплантации сердца.

Цель. Совершенствование диагностики перитрансплантационной кардиопатологии путем выделения и сопоставления непосредственных причин смерти после ортотопической трансплантации сердца.

Материалы и методы. 150 случаев трансплантации сердца, проведенной в РНПЦ «Кардиология» в 2009–2014 гг., 20 аутопсийных исследований.

Результаты. За период наблюдения умерло 27,3% (41/150) из 150 реципиентов после трансплантации сердца; 1-месячная выживаемость составила 86,7%; 1-летняя – 79,3%; 5-летняя – 71,2%; общая выживаемость за 6,5 года наблюдения составила 69,2%; выживаемость реципиентов не зависела от характера патологии, явившейся показанием к трансплантации; кровотечение явилось причиной смерти 9,8% (4/41) реципиентов, из которых 3 (7,3%) умерли интраоперационно; самой частой причиной смерти явились инфекции, от которых умерло 46,3% (19/41) пациентов; отторжение трансплантата стало причиной смерти 14,6% (6/41) реципиентов; внезапная сердечная смерть диагностирована в 19,5% (8/41) случаев.

Заключение. Определена общая выживаемость реципиентов за 6,5 года наблюдения, которая составила 69,2%; не выявлено статистически значимых различий по выживаемости между реципиентами с различными заболеваниями сердца; установлены непосредственные причины смерти после трансплантации сердца: инфекции, отторжение, внезапная сердечная смерть и кровотечение; в течение первых 30 дней после операции наступило 46,3% от всех летальных исходов; летальные инфекции протекали на фоне иммуносупрессии и характеризовались полиэтиологичностью, манифестацией в виде септикопиемии и поражением сердечного аллографта; все летальные исходы, обусловленные отторжением, были связаны с нарушением режима иммуносупрессии и имели место в отдаленном послеоперационном периоде;

в установлении причины смерти реципиентов, умерших по механизму сердечной смерти, решающую роль играет патологоанатомическое исследование.

Ключевые слова: трансплантация сердца, аутопсия, непосредственные причины смерти, выживаемость пациентов.

Abstract

Introduction. Insufficient attention has been paid in the scientific literature to such an important source of information as an autopsy study of the dead after heart transplantation that allows to judge on the effectiveness of the multidisciplinary team of specialists involved in the process of providing transplant care.

Purpose. To improve the diagnostics of peritransplant cardiopathology by identifying and comparing the immediate causes of death after orthotopic heart transplantation.

Materials and methods. 150 cases of heart transplantation performed at the RNPC "Cardiology" in 2009–2014, 20 autopsy studies.

Results. 27.3% (41/150) of 150 recipients died after heart transplantation during the follow-up period; 1-month survival was 86.7%; 1-year survival was 79.3%; 5-year survival was 71.2%; overall survival during 6.5 years of follow-up was 69.2%; survival of recipients did not depend on the nature of the pathology indicated for transplantation; bleeding caused the death of 9.8% (4/41) of recipients, of who 3 (7.3%) ones died intraoperatively; the most common cause of death was infections, of which 46.3% (19/41) of patients died; transplant rejection caused the death of 14.6% (6/41) of recipients; sudden cardiac death was diagnosed in 19.5% (8/41) of cases.

Conclusion. The overall survival of recipients over 6.5 years of observation was determined, which was 69.2%; there were no statistically significant differences in survival between recipients with various heart diseases; direct causes of death after heart transplantation were revealed: infections, rejection, sudden cardiac death, and bleeding; during the first 30 days after surgery, 46.3% of all deaths occurred; deaths occurred on the background of immunosuppression and were characterized by polyetiology, the manifestation in the form of septicopaemia, and cardiac allograft damage; all deaths due to rejection were associated with immunosuppression disorders and occurred in the remote postoperative period; in determination of the cause of death of recipients who died by the mechanism of cardiac death, a pathologic anatomy plays the decisive role.

Keywords: heart transplantation, autopsy, immediate causes of death, patient survival.

■ ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация сердца (ТС) – единственный метод лечения терминальной сердечной недостаточности, позволяющий продлить жизнь и улучшить ее качество [1]. В 90% случаев ТС выполняют по поводу первичных кардиомиопатий и терминальной стадии ИБС [2]. Пятилетняя выживаемость реципиентов (РЦ) составляет 75%, а 10-летняя – 50%. Согласно мировой статистике, непосредственными причинами смерти (НПС) после ТС являются инфекционные осложнения (ИО) и отторжение трансплантата (ОТ) [3].

Морфологическое сопровождение играет ведущую роль на современном этапе развития трансплантационной службы. В научной литературе недостаточно внимания уделено такому важному источнику информации, позволяющему судить об эффективности работы многопрофильного коллектива специалистов, вовлеченного в процесс оказания трансплантологической помощи, как аутопсийное исследование

умерших после ТС [4]. Анализ НПС РЦ является последней, но не менее важной задачей морфологического сопровождения ТС, поскольку позволяет выявить и оценить различные управляемые и неуправляемые факторы, способные повлиять на выживаемость и продолжительность жизни РЦ [5].

Работ, посвященных аутопсийному исследованию умерших после ТС, мало. Особенно это касается исследования умерших в различные сроки после ТС, поскольку обычно вскрытию подвергаются умершие в ранние сроки после ТС, еще не покинувшие стационар, или в более поздние сроки, но находящиеся в стационаре в связи с осложнениями, как правило, инфекционными. РЦ, умершие после выписки из стационара, редко подвергаются патологоанатомическому вскрытию, что лишает возможность получать ценную информацию. Аутопсийное исследование позволяет уточнить характер патологии, приведшей к смерти, обнаружить клинически не распознанные заболевания и состояния, нередко позволяющие глубже понять особенности течения болезни и скорректировать тактику ведения РЦ после ТС, которая может отличаться в конкретном лечебном учреждении. Это исследование представляет большой интерес, поскольку соответствует нуждам и особенностям медицинской практики нашей страны и потенциально может привести к результатам, еще не освещенным в литературе.

НПС РЦ являются ИО, ассоциированные с хронической иммуносупрессией, ОТ и сосудистая патология трансплантата (СПТ). Особый интерес представляют вопросы изменения спектра летальной патологии в динамике. Выявляемые смертельные осложнения, доминирующие в ранние сроки после ТС, позже перестают быть значимыми. Со временем на РЦ и аллографт действуют различные внешние и внутренние, управляемые и неуправляемые факторы, способствующие выживаемости или ограничивающие ее. Не изучен и не представлен в литературе вопрос влияния приверженности режиму иммуносупрессивной терапии (ИТ) на выживаемость РЦ.

В основе почти всех исследований, посвященных изучению послеоперационной летальности, лежат клинические, а не патологоанатомические заключительные диагнозы.

Выживаемость РЦ после ТС зависит от ряда характеристик донора и РЦ до операции, характеристик РЦ после операции и других факторов [6]. В первый год после ТС среди причин смерти доминируют недостаточность трансплантата (НТ) (17%), ИО (29%), ОТ (8%), СПТ (3%) и новообразования (3%). Частота летальных исходов также зависит от возраста. По данным Awad, смертность от ИО в течение первого года после ТС в возрастных группах 18–39 лет, 40–59 лет и 60–69 лет составляла соответственно 14%, 21% и 25%, НТ в 33%, 29% и 27%, ОТ в 13%, 7% и 4,4%, полиорганная недостаточность в 12%, 17% и 18%. Факторами риска смерти были врожденные заболевания, повторная ТС, диализ и гемотрансфузии в анамнезе, ИО, искусственная вентиляция легких, комбинация донор-женщина и РЦ-мужчина, время ишемии аллографта более 200 минут [7]. По данным Aziz [6], 1-месячная, 1-, 2-, 3-, 5- и 10-летняя выживаемость после ТС составляла 89%, 83%, 77%, 75%, 68% и 59% соответственно. НПС были НТ (34%), ИО (21%) и ОТ (22%). Пиковая летальность от ИО приходилась на первые 45 дней, самой частой

локализацией инфекции были легкие (35%), кровь (19%), желудочно-кишечный (10%) и мочеполовой тракт (6%), операционная рана (3%). Преобладали бактериальные и вирусные ИО (47% и 39% соответственно), реже встречались грибковые и протозойные (8%). Бактериальные ИО чаще развивались в раннем послеоперационном периоде, грибковые на 4–6-й, а вирусные – на 7–9-й неделе. Самой частой вирусной инфекцией была цитомегаловирусная (29% всех ИО, из них 79% вирусной этиологии). Самая высокая летальность (41%) имела место при грибковых ИО [19]. Sanromán на материале 76 аутопсий умерших после ТС в первую очередь выделяет ИО (21%), НТ (15,7%), ОТ (14,5%), СПТ (9,2%) и осложнения во время операции (7,9%). Летальные исходы, связанные с ИО, чаще возникали в первый год после ТС, а основными возбудителями были *Aspergillus*, *Staphylococcus*, *Cytomegalovirus*, *Pseudomonas*, *E. coli*, *Enterococcus*, *Mycobacterium* и *Candida* [3]. Loire проанализировал 100 летальных исходов за первые 2,5 месяца после ТС и установил следующие причины смерти: ИО (44%), ОТ (12%), легочный артериолит (14%), панкреатит (10%) и неинфекционный перикардит (13%) [10]. По данным Rose, изучившего 81 случай смерти после ТС, основными причинами были СПТ (30%), ИО (23%) и ОТ (20%) [24]. По данным Bonet, в течение первого месяца после ТС основной причиной смерти были острая НТ (45%), в течение 2–12 месяцев – ИО (33%), а после первого года – СПТ и внезапная сердечная смерть (ВСС) (30%) [11].

Некоторые авторы пытались найти связь между качественными и количественными характеристиками летальных исходов и сердечной патологией. По результатам сравнения частоты летальных исходов у РЦ с ишемической кардиомиопатией (ИКМП) и дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) Gungor не выявил значимых различий между исследуемыми группами, несмотря на старший возраст РЦ с ИКМП. Общая летальность составила 37,9%, ранняя (до 30 дней) – 11,2%, поздняя – 26,6%. Не было различий по выживаемости между РЦ с миокардитом, ДКМП и ИКМП, при этом выживаемость РЦ с активным и разрешающимся заболеванием была одинаковой [12]. Nattour сообщает об одинаковой выживаемости РЦ с компенсированной и декомпенсированной СН, требующей медикаментозной или механической поддержки. Около 40% РЦ умерли в течение первого месяца после ТС, в 55% случаев смерть была обусловлена первичной дисфункцией аллогraftа, а в 32% – ОТ. Поздние смерти были вызваны злокачественными новообразованиями (35%), СПТ (25%), гуморальным (4%) и острым клеточным отторжением (ОКО) (8%). Около 90% всех летальных ИО развились в течение первого месяца после ТС. Выживаемость составила 86% в течение 30 дней, 79% в течение года, 62% в течение 5 лет [13]. Vaseghi изучил вид и механизм смерти на материале 194 аутопсий. НПС были сепсис (28%), острая ишемия миокарда (24%), ОТ (14%), нарушения мозгового кровообращения (10%), полиорганная недостаточность (7%). От ВСС умерли 35% РЦ, в 48% она была обусловлена СПТ и в 19% случаев – ОТ. Механизм наступления смерти не зависел от возраста, пола, функции левого желудочка и артериального давления. РЦ, умершие по механизму ВСС, прожили в среднем на 22 месяца дольше, чем остальные. Основными механизмами ВСС были асистолия (34%), беспульсовая электрическая активность (20%) и фибрилляция желудочков (10%) [14].

Таким образом, проанализированные данные указывают на ИО и ОТ как основные причины осложнений и летальных исходов после ТС. Во многих центрах ТС более половины ранних послеоперационных летальных исходов обусловлены ИО [11]. Патогены могут попадать к РЦ вместе с трансплантатом, при переливании крови, нозокомиальным или внебольничным путем или являться представителями эндогенной микрофлоры [15]. Грибковые ИО встречаются нечасто, но требуют своевременной диагностики и агрессивного лечения, поскольку связаны с высокой летальностью. Частота инвазивного аспергиллеза после ТС может достигать 18% при летальности до 88%, особенно при нарушениях клеточного иммунитета и нейтропении, поскольку для эффективного подавления роста гриба необходимы компетентные нейтрофилы и макрофаги [10]. О большой сложности прижизненной диагностики аспергиллеза говорит то, что его часто выявляют только при аутопсии [16].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Совершенствование диагностики перитрансплантационной кардиопатологии путем выделения и сопоставления НПС после ортотопической ТС.

Задача – определить выживаемость РЦ в различные сроки после ТС с установлением НПС.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Аутопсийное исследование РЦ, умерших в различные сроки после ТС в РНПЦ «Кардиология» и других медицинских учреждениях Республики Беларусь в 2009–2014 гг., выполняли на базе УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро». В исследование вошли 150 случаев ТС, проведенной в РНПЦ «Кардиология» в 2009–2014 гг. Все РЦ находились на сходном режиме ИТ (циклоспорин, такролимус, преднизолон). Общее количество аутопсийных исследований составило 20 случаев. Использовали морфологические и статистические методы. Анализ клинических данных проводили на основании сведений, полученных из биопсийных карточек (учетная форма 013-у/07), карт стационарного больного (учетная форма 003-у-07), протоколов вскрытия (учетная форма 003-у-07). При анализе клинических данных учитывали пол, возраст РЦ на момент ТС и смерти, анамнез жизни, наследственность, анамнез и длительность (продолжительность) заболевания, заключительный клинический диагноз с использованием статистической классификации болезней и смертей 10-го пересмотра. Патологоанатомическое исследование умерших проводили методом полной эвисцерации по Г.В. Шору. Из исследуемых органов брали кусочки для последующего гистологического исследования. При необходимости выполняли бактериологическое исследование материала из печени, селезенки, легких, крови. Взятие материала для бактериологического исследования производили стерильной петлей с соблюдением правил асептики. Полученный материал помещали в питательный бульон и высеивали в чашки Петри со стандартной питательной средой. Ткани, подлежащие гистологическому исследованию, фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине, обезживали в спиртах возрастающей концентрации по общепринятой методике, заливали в парафиновые блоки, из которых

изготавливали гистологические срезы толщиной 4 мкм. Все препараты окрашивали гематоксилином и эозином и, при необходимости, трехцветным красителем MSB (Marcius, Scarlet, Blue), реактивом Шиффа. Статистическую обработку данных выполняли при помощи пакета прикладных программ Statistica 10. Первый этап состоял из проверки нормальности распределения величин и расчета параметров описательной статистики. Для сравнения двух выборок применяли метод U-критерия Манна – Уитни, ANOVA-тест. Выживаемость РЦ рассчитывали методом Каплана – Мейера. Для всех критериев и тестов величина критического уровня значимости принималась равной 0,05, различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Иллюстрации микропрепаратов выполняли с использованием цифровой фотокамеры Leica DM2500.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За период наблюдения из 150 РЦ после ТС умерло 27,3% (41/150) РЦ: 80,5% (33/41) мужчин и 19,5% (8/41) женщин. Средний возраст умерших составил $48,1 \pm 13,9$ года (диапазон: 10–66 лет). Аутопсийное исследование выполняли в 48,8% (20/41). Структура непосредственных причин смерти в зависимости от времени, прошедшего после ТС, представлена в таблице.

Анализ выживаемости (см. таблицу, рис. 1А) показал, что в течение первых 30 дней после ТС умерло 46,3% (19/41) РЦ, из них 9,8% (4/41) умерло в течение первых суток после операции (3 во время операции). В течение первого года после ТС умерло 75,6% (31/41) РЦ, а после первого года – 24,4% (10/41) РЦ. Общая продолжительность периода наблюдения за РЦ составила 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%;

Характеристика непосредственных причин смерти в зависимости от времени, прошедшего после ТС

Причина смерти		Количество случаев	Время, прошедшее после ТС, дней			
			0–30	31–180	181–360	>361
Инфекции	Сепсис	10 (24,4%)	9 (47,4%)	1 (12,5%)	–	–
	Аспергиллез	3 (7,3%)	2 (10,5%)	1 (12,5%)	–	–
	Грипп (H1/swain)	2 (4,9%)	1 (5,3%)	1 (12,5%)	–	–
	Пневмония	3 (7,3%)	1 (5,3%)	2 (25,0%)	–	–
	Инфекционный эндокардит	1 (2,4%)	–	–	–	1 (10,0%)
Острое отторжение		6 (14,6%)	1 (5,3%)	1 (12,5%)	1 (25,0%)	3 (30,0%)
Кровотечение		4 (9,8%)	4 (21,1%)	–	–	–
Внезапная сердечная смерть		8 (19,5%)	–	1 (12,5%)	2 (50,0%)	5 (50,0%)
Печеночная недостаточность		1 (2,4%)	1 (5,3%)	–	–	–
Сосудистая патология трансплантата		1 (2,4%)	–	–	1 (25,0%)	–
Инфаркт мозга		1 (2,4%)	–	–	–	1 (10,0%)
Причина неизвестна		1 (2,4%)	–	1 (12,5%)	–	–
Всего		41 (100%)	19 (100%)	8 (100%)	4 (100%)	10 (100%)

Characteristics of immediate causes of death and their distribution by the time after heart transplantation

Cause of death		Number of cases	Time after heart transplantation, days			
			0–30	31–180	181–360	>361
Infections	Sepsis	10 (24.4%)	9 (47.4%)	1 (12.5%)	–	–
	Aspergillosis	3 (7.3%)	2 (10.5%)	1 (12.5%)	–	–
	Influenza (H1/swain)	2 (4.9%)	1 (5.3%)	1 (12.5%)	–	–
	Pneumonia	3 (7.3%)	1 (5.3%)	2 (25.0%)	–	–
	Infective endocarditis	1 (2.4%)	–	–	–	1 (10.0%)
Acute rejection		6 (14.6%)	1 (5.3%)	1 (12.5%)	1 (25.0%)	3 (30.0%)
Bleeding		4 (9.8%)	4 (21.1%)	–	–	–
Sudden cardiac death		8 (19.5%)	–	1 (12.5%)	2 (50.0%)	5 (50.0%)
Liver failure		1 (2.4%)	1 (5.3%)	–	–	–
Graft vascular pathology		1 (2.4%)	–	–	1 (25.0%)	–
Brain infarction		1 (2.4%)	–	–	–	1 (10.0%)
Cause unknown		1 (2.4%)	–	1 (12.5%)	–	–
Total		41 (100%)	19 (100%)	8 (100%)	4 (100%)	10 (100%)

5-летняя – 71,2%. Общая выживаемость за 6,5 года наблюдения составила 69,2%. Кумулятивная выживаемость РЦ с ДКМП (15/41), постмиокардитическим кардиосклерозом (ПМКС) (8/41) и ИКМП (11/41), явившимися основными показаниями к ТС, составила 73,6%, 72,0% и 69,8% соответственно (рис. 1В). Статистических различий по выживаемости между указанными группами РЦ выявлено не было ($p=0,27$, $\chi^2=2,6$).

Кровотечение явилось причиной смерти 9,8% (4/41) РЦ, из которых 3 (7,3%) умерли интраоперационно, при этом во всех случаях кровотечение развивалось на этапе наложения сосудистых анастомозов. Кровотечение явилось причиной всех интраоперационных смертей. Особый интерес представляет случай с идиопатическим ретроперитонеальным фиброзом (болезнь Ормондо) с вовлечением в процесс тканей средостения, в том числе крупных сосудов, отходящих от сердца. На вскрытии кроме выраженного забрюшинного спаечного процесса выявили утолщение

Рис. 1. Анализ выживаемости после ТС методом Каплана – Мейера (n=150): А – кривая общей выживаемости РЦ; В – кривые выживаемости РЦ с ДКМП, ПМКС и ИКМП

Fig. 1. Survival analysis after heart transplantation using the Kaplan – Meier method (n=150): А – curve of the overall survival of patients; В – survival curves of patients with dilated cardiomyopathy, postmyocarditic cardiosclerosis, and ischemic cardiomyopathy

стенки верхней полой вены до 0,4 см. Грудная аорта была окружена конгломератами лимфатических узлов, которые имели хрящевую плотность, были спаяны между собой, с трахеей, пищеводом и адвентицией аорты, деформированной на всем протяжении. Отмечалось расслоение интимы и медиа аорты в грудном отделе. Толщина стенок легочных вен достигала 1,5 см за счет разрастания плотной соединительной ткани. Фиброз в средостении создал технические трудности при наложении сосудистых анастомозов, что привело к прорезыванию швов с последующей фатальной кровопотерей. При микроскопическом исследовании в адвентиции крупных сосудов определялась пролиферация фибробластов в виде широких анастомозирующих тяжей в гиалинизированном коллагене. В фокусах склероза имела место лимфоцитарная инфильтрация различной плотности с единичными лимфоидными фолликулами, в части которых визуализировались герминативные центры. В интима аорты,

A

B

C

D

Рис. 2. Микроскопические изменения аорты при ретроперитонеальном фиброзе (ГЭ; $\times 100$):
A – атеросклеротическая бляшка с изъязвлением, массивная лимфоцитарная инфильтрация адвентиции; B – холестерин и кальций в атеросклеротической бляшке; C – склероз, круглоклеточная инфильтрация, обилие тонкостенных сосудов в адвентиции; D – склероз парааортальных лимфатических узлов

Fig. 2. Microscopic changes in the aorta in retroperitoneal fibrosis (HE; $\times 100$):
A – atherosclerotic plaque with ulceration, massive lymphocytic infiltration of adventitia; B – cholesterol and calcium deposits in the atherosclerotic plaque; C – sclerosis, round-cell infiltration, abundance of thin-walled vessels in the adventitia; D – sclerosis of paraaortic lymph nodes

окруженной соединительной тканью, обнаружены атеросклеротические бляшки с атероматозом, кальцинозом и изъязвлением, дно которых достигало адвентиции, в которой также наблюдали хроническое неспецифическое воспаление (рис. 2).

В двух случаях во время операции, на этапе стабилизации гемодинамики после ТС, развилось кровотечение из зон анастомозов аорты и легочной артерии, которое было остановлено. Однако достижение герметичности хирургических швов не представилось возможным вследствие прорезывания нитей. Смерть наступала вследствие прогрессирующего снижения показателей гемодинамики, метаболических нарушений и гипокоагуляционного кровотечения. На вскрытии в зоне наложения сосудистых анастомозов определяли прорезывание лигатур. При пальпации стенки крупных сосудов были дряблые, тонкие. Микроскопически в них наблюдали исчезновение эластических мембран, фрагментацию коллагеновых волокон, исчезновение границы между медией и адвентицией. В других полях зрения изменения были менее выраженными, но с избытком и базофилией межуточного вещества (рис. 3). Данная картина соответствовала наследственному нарушению соединительной ткани.

Самой частой НПС явились ИО, от которых умерло 46,3% (19/41) РЦ. Были выявлены вирусные, бактериальные и грибковые возбудители, причем в каждом случае имела место смешанная бактериальная, вирусно-бактериальная или бактериально-грибковая инфекция. Большинство летальных исходов, связанных с ИО, наступило в первые 30 дней после операции, в течение которых умерло 31,7% (13/41) РЦ. Еще 12,2% (5/41) РЦ умерло в период с 31-го по 180-й день после операции. После 180-го дня летальных исходов, связанных с ИО, отмечено не было. Большинство ИО были обусловлены сепсисом: 24,4% (10/41) всех летальных исходов. Другими ИО были инвазивный аспергиллез (7,3%, 3/41), грипп (4,9%, 2/41), пневмония (7,3%, 3/41) и инфекционный эндокардит (2,4%, 1/41). Один случай сепсиса протекал на фоне иммунодефицита, а другой – уремии при терминальной стадии поражения почек (РЦ находился на гемодиализе). На аутопсии определялись картина септикопиемии, шоковые изменения печени, почек, легких, множественные апостематозные очаги во внутренних органах, в том числе в донорском сердце (рис. 4). Аспергиллез в одном случае протекал в виде изолированного поражения легких, а во втором – сочетанного поражения внутренних органов и легких; в обоих случаях выделена смешанная бактериально-грибковая флора.

ОТ, характеризующееся наличием в миокарде воспалительной лимфоцитарной инфильтрации, ассоциированной с повреждением миокарда, явилось НПС 14,6% (6/41) РЦ, при этом 5/41 (12,2%) РЦ были «долгожителями», с продолжительностью жизни после ТС более 100 (100, 206, 660, 826 и 1885) дней. Во всех этих случаях имели место грубые нарушения приема или полный отказ от ИТ. Хроническое ОТ в виде СПТ явилось причиной смерти 1 РЦ (прожил 313 дней), у которого за 122 дня до смерти был диагностирован криз тяжелого ОТ, также вызванный нарушением режима ИТ.

ВСС диагностирована в 19,5% (8/41) случаев (на 66, 240, 341, 639, 900, 916, 1560 и 2032-е сутки). Во всех случаях патоморфологические

Рис. 3. Макроскопическая и микроскопическая картина наследственного нарушения соединительной ткани аорты и легочного ствола: А – зона сосудистого анастомоза; В – кистозная дегенерация медиі легочного ствола РЦ (гематоксилин и эозин; $\times 100$); С – участок легочного ствола с нарушением послойного строения ($\times 25$); D – дефицит эластических волокон в легочном стволе РЦ (окраска по Ван Гизону; $\times 50$)

Fig. 3. Macroscopic and microscopic picture of hereditary connective tissue disorder of the aorta and pulmonary trunk: A – vascular anastomosis area; B – cystic degeneration of the recipient's pulmonary trunk media (hematoxylin and eosin; $\times 100$); C – a section of the pulmonary trunk with disordered layered structure ($\times 25$); D – lack of elastic fibers in the recipient's pulmonary trunk (Van Gieson stain; $\times 50$)

механизмы, лежащие в ее основе, остались неизвестными, так как летальные исходы наступили вне стационара и умершие не были направлены на патологоанатомическое исследование.

Остальные НПС включали острую печеночную недостаточность вследствие диффузного ишемического повреждения органа во время операции, инфаркт мозга при отсутствии клинически значимых изменений со стороны аллогraftа. В одном случае причина смерти осталась невыясненной.

Основной задачей ведения РЦ в послеоперационном периоде на заре развития сердечной трансплантологии являлась борьба с ОТ. Благодаря разработке техники проведения эндомиокардиальной биопсии и появлению новых, более совершенных препаратов и режимов ИТ эта проблема потеряла свою актуальность. По данным мировой

Рис. 4. Микроскопическая картина септикопиемии (ГЭ): А – некрозы миокарда в первом донорском сердце (×100); В – апостематозный септический миокардит (второе донорское сердце) (×100); С – шоковые изменения печени (×100); D – шоковые изменения легких с очагами абсцедирования (×25)

Fig. 4. Microscopic view of septicopyemia (HE): A – myocardial necrosis in the first donor heart (×100); B – apostematous septic myocarditis (the second donor heart) (×100); C – shock changes in the liver (×100); D – shock changes in the lungs with foci of abscess formation (×25)

литературы, смертность РЦ после ТС подчиняется строгому закону: она наиболее высока в ранние сроки после операции, после чего количество летальных исходов прогрессивно уменьшается и после 7 лет составляет в среднем 2% в год [17]. Поэтому понимание причин, лежащих в основе летальных исходов в первые месяцы или в первый год после ТС, позволяет переосмыслить подходы к ведению новых РЦ и дает возможность предотвратить некоторые угрожаемые ситуации в будущем. Также следует отметить, что спектр летальной патологии может варьировать в различных учреждениях, поэтому наряду со знанием общемировых тенденций и данных для других центров ТС очень важно проводить анализ летальности в каждом конкретном центре, чтобы иметь возможность использовать необходимые именно для него целенаправленные действия.

Всего умерло 27,3% (41/150) РЦ после ТС. Однолетняя выживаемость составила 79,3%, пятилетняя – 71,2%, а общая за 6,5 года наблюдения – 69,2%. Результаты анализа непосредственных причин смерти РЦ, где максимальный период наблюдения после ТС составил 6,5 года, показали, что в течение первого месяца после операции умерли 46,3% (19/41) РЦ, из которых 4 умерли в течение первых суток после операции, а в течение первого года умерло 75,6% (31/41) РЦ. После первого года умерло 24,4% (10/41) РЦ. Полученные нами результаты соответствуют опубликованным общемировым данным [2]. Очевиден вывод, что в течение первого года после ТС наступает подавляющее большинство (75,6%) летальных исходов. Наиболее частой НПС явились острые ИО, от которых умерло 46,3% (19/41) РЦ. Осложнения имели различную этиологию: вирусные, бактериальные и грибковые инфекции. Однако в большинстве случаев была выявлена смешанная бактериальная, вирусно-бактериальная и бактериально-грибковая флора. Три четверти всех летальных исходов, связанных с ИО, наступили в течение первого месяца после ТС. Среди бактериальных возбудителей лидируют стрептококк, стафилококк, синегнойная палочка и неферментирующая грамотрицательная палочка. Оба случая смерти от гриппа были зарегистрированы во время пандемии гриппа А (H1/swain) в 2009 г.

ОКО, характеризующееся наличием в миокарде воспалительной инфильтрации, ведущей к его повреждению, стало причиной смерти 14,6% (6/41) РЦ, которые являлись «долгожителями» и имели наибольшую продолжительность жизни после ТС (более 100 дней). Необходимо особо отметить, что во всех случаях со стороны РЦ имели место грубые нарушения или полный отказ от ИТ незадолго до летального исхода. В одном случае причиной смерти явилось хроническое отторжение в виде СПТ, также связанное с нарушением режима ИТ. В последнее время все чаще поднимается вопрос о влиянии психосоциальных факторов на долгосрочную приверженность ИТ среди РЦ солидных органов. Например, показано, что РЦ с клинической и субклинической депрессией умирают в 2 раза чаще, чем РЦ без депрессии, при этом спектр выявляемых у них состояний позволяет предполагать нарушение приверженности лечению как один из возможных факторов их развития [17].

В тех случаях, когда вскрытие не проводилось, НПС были указаны сердечная недостаточность или ВСС, в основе которых могут лежать разнообразные причины. ВСС является причиной приблизительно 10% летальных исходов после ТС. Ее основными факторами риска являются ОКО и СПТ. Риск ВСС при тяжелой СПТ независимо от наличия дисфункции аллографта составляет 3,2% через 2 года после постановки диагноза СПТ и 4,9% при наличии эпизодов острого отторжения [18]. Для полноценного понимания причины смерти в таких случаях необходимо патологоанатомическое вскрытие, что, к сожалению, не всегда возможно. Смерть от кровотечения наступала интраоперационно и была связана с техническими затруднениями, возникающими в ходе операции.

Нами не установлено значимой связи между нозологией (ДКМП, ИКМП и ПМКС), ставшей показанием к выполнению ТС, и выживаемостью, хотя в некоторых работах зависимость такого рода была установлена [19].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами определена общая выживаемость РЦ за 6,5 года наблюдения, которая составила 69,2%. Не выявлено статистически значимых различий по выживаемости между РЦ 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 НПС РЦ после ТС: ИО (46,3% случаев), ОТ (14,6% случаев), ВСС (19,5% случаев) и кровотечение (9,8% случаев). В течение первых 30 дней после операции ТС наступило 46,3% от всех летальных исходов. Летальные ИО протекали на фоне ИТ и характеризовались полиэтиологичностью, манифестацией в виде септикопиемии и поражением сердечного аллогraftа. Все летальные исходы, обусловленные ОТ, были связаны с нарушением режима ИТ и имели место в отдаленном послеоперационном периоде. В установлении причины смерти РЦ, умерших по механизму сердечной смерти, решающую роль играет патологоанатомическое исследование.

Вклад авторов: концепция, дизайн исследования и редактирование – Юдина О.А.; сбор материала, обработка данных, написание текста – Смоленский А.З.

Authors' contribution: concept, research design and editing – Yudina O.; collection of material, data processing, text writing – Smolenskij A.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ram E., Lavee J., Sternik L., Segev A., Peled Y. (2020) Relation of age to risk of major rejections, allograft vasculopathy, and long-term mortality in a contemporary cohort of patients undergoing heart transplantation. *Isr. Med. Assoc. J.*, vol. 22, no 9, pp. 552–556.
2. Khush K.K., Cherikh W.S., Chambers D.C., Harhay M.O., Hayes D.J., Hsich E., Meiser B., Potena L., Robinson A., Rossano J.W., Sadavarte A., Singh T.P., Zuckermann A., Stehlik J. (2019) The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report. *J. Heart Lung Transplant.*, vol. 38, no 10, pp. 1056–1066.
3. Sanromán B., Vázquez M., Pértiga D., Barreiro V., Rey E.C., Reboredo M.J. (2004) Autopsy-determined causes of death in solid organ transplant recipients. *Transplant. Proc.*, vol. 36, no 3, pp. 787–789.
4. Luk A., Metawee M., Ahn E., Gustafsson F., Ross H., Butany J. (2009) Do clinical diagnoses correlate with pathological diagnoses in cardiac transplant patients? The importance of endomyocardial biopsy. *The Can. J. of Cardiol.*, vol. 25, no 2, pp. 48–54.
5. Nam K., Jang E.J., Kim G.H., Lee H., Kim D.H., Ryu H.G. (2019) Institutional Case-Volume and Mortality After Heart Transplantation. *IntHeart. J.*, vol. 30, no 3, pp. 695–700.
6. Aziz T., el-Gamel A., Krysiak P., Rahman A., Campbell C., Yonan N., Deiraniya A. (1998) Risk factors for early mortality, acute rejection, and factors affecting first-year survival after heart transplantation. *Transplant. Proc.*, vol. 30, no 5, pp. 1912–1914.
7. Awad M., Czer L.S.C., Mirocha J., Ruzza A., de Robertis M., Rafiei M., Reich H., Sasevich M., Rihbany K., Kass R., Kobashigawa J., Arabia F., Trento A., Esmailian F., Ramzy D. (2016) Similar mortality and morbidity of orthotopic heart transplantation for patients of 70 years of age and older compared with younger patients. *Transplant. Proc.*, vol. 48, no 8, pp. 2782–2791.
8. Dariush M., Benjamin J., Alan S., Arnett D.K., Blaha M.J. (2016) Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, vol. 133, no 4, pp. 38–360.
9. Fakih M.G., Barden G.E., Oakes C.A., Berenson C.S. (1995) First reported case of *Aspergillus granulosis* infection in a cardiac transplant patient. *J. of Clin. Microbiol.*, vol. 33, no 2, pp. 471–473.
10. Loire R., Tabib A. (1993) Early fatal lesions after cardiac transplantation. Results of 100 autopsies. *Arch. des Mal. du Cœur et des Vaiss.*, vol. 86, no 1, pp. 19–25.
11. Rose A.G., Viviers L., Odell J.A. (1992) Autopsy-determined causes of death following cardiac transplantation. A study of 81 patients and literature review. *Arch. of Pathol. & Lab. Med.*, vol. 116, no 11, pp. 1137–1141.
12. Gungor H., Oguz E., Ayik M.F., Ertugay S., Engin C., Yagdi T., Nalbantgil T., Zoghi M., Ozbaran M. (2011) Comparison of heart transplantation patients with ischemic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Transplant. Proc.*, vol. 43, no 10, pp. 3847–3850.

13. Hamour I.M., Khaghani A., Kanagala P.K., Mitchell A.G., Banner N.R. (2011) Current outcome of heart transplantation: a 10-year single centre perspective and review. *QJM*, vol. 104, no 4, pp. 335–343.
14. Vaseghi M., Lellouche N., Ritter H., Fonarow G.C., Patel J.K., Moriguchi J., Fishbein M.C., Kobashigawa J.A., Shivkumar K. (2009) Mode and mechanisms of death after orthotopic heart transplantation. *Heart Rhythm*, vol. 6, no 4, pp. 503–509.
15. Grimm J.C., Kilic A., Shah A.S., Magruder J.T., Valero V., Dungan S.P., Russell S.D., Tedford R.J., Whitman G.J.R., Sciortino C.M. (2015) The influence of institutional volume on the incidence of complications and their effect on mortality after heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant.*, vol. 34, no 11, pp. 1390–1397.
16. Shields R.K., Nguyen M.H., Shullo M.A., Silveira F.P., Kwak E.J., Massih R.C., Toyoda Y., Bermudez C.A., Bhama J.K., Kormos R.L., Clancy C.J. (2012) Invasive aspergillosis among heart transplant recipients is rare but causes rapid death due to septic shock and multiple organ dysfunction syndromes. *Scan. J. of Infect. Dis.*, vol. 44, no 12, pp. 982–986.
17. Bürker B.S., Gullestad L., Gude E., Havik O.E., Authen A.R., Grov I., Andreassen A.K., Fiane A.E., Haraldsen I.R., Dew M.A., Andersson S., Malt U.F. (2019) The predictive value of depression in the years after heart transplantation for mortality during long-term follow-up. *Psychosom. Med.*, vol. 81, no 6, pp. 513–520.
18. Alba A.C., Fan C-P.S., Manlihot C., Dipchand A.I., Stehlik J., Ross H.J. (2019) The evolving risk of sudden cardiac death after heart transplant. An analysis of the ISHLT Thoracic Transplant Registry. *Clin. Transplant.*, vol. 33, no 3, pp. 1–9.
19. Gallo P., Agozzino L., Arbustini E., Bartoloni G., Baroldi G., Bonacina E., Bosman C., Catani G., di Gioia C., Motta T., Pucci A., Rocco M., Thiene G. (1994) Immediate causes of death in short-term surviving heart transplant recipients. *Scan. J. of Infect. Dis.*, vol. 44, no 12, pp. 982–986.

Подана/Submitted: 03.02.2021

Принята/Accepted: 18.10.2021

Контакты/Contacts: zenonich@gmail.com, o.yudina@inbox.ru